

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

30179

**PRETRANSPLANT DONÖR SPESİFİK KAN
TRANSFÜZYONLARININ GREF SÜRVİSİNE ETKİSİ
(DENEYSEL ARAŞTIRMA)**



(Uzmanlık Tezi)

Dr.Nihat Yavuz

İstanbul - 1993

T E Ő E K K Ü R

Cerrahi eğitimin süresince yetişmemde emeği geçen;
Baŝta değerli hocam, Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Dekanı, Anabilim Dalı Başka-
nı Prof.Dr.Hürol İnsel'e
Sevgili hocam, değerli insan Prof.Dr.Ali Haydar Taŝpınar'a
Tez çalıŝmalarına katkılarından dolayı;
Tez yönetmenim Doç.Dr.Hasan Kalafat'a,
Histopatolojik incelemelerinden dolayı Prof.Dr.Gölşen Özbay'a,
Biyostatistik çalıŝmalarından dolayı Dr.Ahmet Dirican'a,
Deneyselerimde bana yardımlarından dolayı Dr.Dilek Gogas'a ve Dr.Hakan
Tuna'ya,
Çalıŝmalarımı gerçekleŝtirdięim İ.Ü.Deneysel Tıp Araştırma Merkezi (DETAM)
baŝkanı Prof.Dr.ŝevim Büyükdevrim ve yardımcısı Dr.Tuncay Altuğ'a teŝek-
kür ederim.
Şu an aramızda bulunmayan değerli hocam, büyük insan Prof.Dr.ŝelçuk
Aybar'ı saygıyla anarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	I
GİRİŞ VE TARİHÇE.....	1
GENEL BİLGİLER.....	10
MATERYAL VE METOD.....	71
BULGULAR.....	80
İRDELEME.....	90
SONUÇ.....	96
ÖZET.....	98
KAYNAKLAR.....	100

Ö N S Ö Z

Transplantasyon alanında son yıllarda oldukça fazla ilerlemeler kaydedilmiştir. Transplantasyon immünolojisinin daha iyi anlaşılması, yeni immüno-supressif ilaçların keşfedilmesi ve Transplantasyon organizasyonunun iyice oturması transplantasyonların başarılı olmasını sağlamıştır. Fakat bu başarıda en büyük rolü immüno-supressif tedavi almaktadır. Transplantasyonun başarısı güçlü, toksisitesi az ve ekonomik bir immüno-supressif tedaviye bağlıdır. Bu konuda pekçok yöntem ve madde denenmiştir. Donör spesifik kan transfüzyonları da bunlardan biridir. Uygulama kolaylığı, ekonomik oluşu ve diğer immüno-supressiflerle birlikte kullanıldığında oldukça başarılı sonuçlar elde edilmesinden dolayı birçok merkezde kullanılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır. Çalışmamızda Donör spesifik kan transfüzyonlarının gref sürvisine olan etkisini araştırdık.

GİRİŞ VE TARİHÇE

Bir canlının vücudunda meydana gelen defekti onarmak veya fonksiyonunu kaybeden bir organın görevini üstlenmek üzere bireyin kendisinden veya başka birey ya da türlerinden elde edilen doku veya organların hasta olana nakledilmesine *Transplantasyon* denir. Organı veren bireye *donör* (verici), alana ise *resipiyent* (alıcı) adı verilir. Gref, transplant kelimesiyle eşanlamlıdır.

Tüm canlı varlıklar gibi insanların da en baskın taraflarından biri çoğalma içgüdüdür. İnsanda en olağan transplantasyon, spermlerin uterus içine verilmesiyle başlar. Döllenme olayı sırasında ovum ve spermatozoid iki uyumsuz doku oldukları halde birleşerek bölünmeye ve çoğalmaya başlarlar. Olayın daha ilginç yanı bu uyumsuz hücre grubunun 9 ay hiçbir sorun çıkmaksızın yine uyumsuz bir vücut ortamında misafir edilmesidir. Hamileliğin sonlanması yani doğum immünolojik bir red yanıtını andırır.

Değişik türde bir transplantasyon olayı insan hayal gücünün derinliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu düşsel tasarı mistik hayvan ve varlıklar olarak ifade edilmiştir. Bunlar arasında en çok bilineni *Homeros*'un İlyadasında anlatılmaktadır. *Kimera* tanrısal bir varlıktır. Başı aslan, gövdesi keçi ve kuyruğu yılan şeklindedir. Nefes alıp verdikçe üç başından da alevler fışkırmaktadır. İnsana daha yakın kimerik şekilleri Asya kökenli

tanrılarda görmekteyiz. Örneğin Hint tanrısı Brahma'nın birçok kolu, birkaç başı vardır. Bu tasvir ve ifade şekilleri insanoğlunun daha kuvvetli olma özlemini yansıtmaktadır. Gerçekten hasta bir organın sağlam olan bir yenisıyla değiştirilmesi fikri yıllarca cerrahların en büyük emeli olmuştur. Günümüzden ortalaam 200 yıl önce başlayan ilk çalışmalardan bu yana transplantasyonda yapılan aşama çarpıcı bir karakter taşımaktadır. Önümüzdeki yıllar ve yüzyılların bu konuya ilişkin birçok bilinmeyeni ortaya çıkaracağı ve transplantasyonun standart cerrahi girişimlerden biri haline geleceğine inanılmaktadır.

Transplantasyon yüzyıllardan beri zihinleri meşgul etmiştir. Konuya ilişkin ilk belgelere Doğu ve Batı kültürlerinde erken tarih devirlerinde rastlanmaktadır.

İsa'dan sonra gelen yüzyıllar içinde en dikkate değer olanı yaşadığımız bölgede vuku bulan *COSMAS* ve *DAMIAN* efsanesidir. Cosmas ve Damian ikiz kardeşiler. Anadoluda MS 3. yüzyılda dünyaya geldiler. İlk hıristiyanlardan olan babaları dinsel nedenli bir katliamda öldürüldü. Anneleri teodata çocuklarını sevgi ve şefkat dolu bir ortamda büyüttü. Okuma-yazma öğrendikten sonra tıp öğrenmek için Suriye'ye gittiler. Cosmas hekim Damian ise cerrah oldu. Silisy'a'da Egea Kentine yerleştiler. Bölge sakinleri, bu iki hekim kardeşin uyguladıkları her tedaviyi mucize olarak kabul ettiler. Cosmas ve Daiman'a ithaf edilen ve en çok bilinen kurgu olay *siyah bacak* mucizesidir.

Hıristiyanlığın ilk dönemlerinde eski Aesclopius mabetlerinde olduğu gibi inkibasyon adı verilen törenler yapılırdı. Hastalar tapınağa gelir ve toplu halde dua ederlerdi. Daha sonra uykuya dalınır ve tanrının şifa dağıtması beklenirdi. İstanbul'daki Bazilikada (Blachemai) da bu türde törenlere katılanların mucizevi bir şekilde iyi olduklarını bildiren yazılar mevcuttur.

Siyah bacak mucizesi MS 348 yılında gerçekleşmiştir. Kayıtları Jacopoda Varagina'nın "Leggenda Aurea" sında okumak kabildir.

"Azizlere yapılan duadan sonra, kilisedekiler uyudular. Hastalardan bacağı gangrene olmuş biri vardı. Cosmas ve Damian gelerek bacağı kestiler. Cosmas sordu: Bu çürümüş bacağı kestik. Yerini ne ile dolduralım? Daiman cevap verdi: "St.peter Kilisesinde ölen bir etyopyalı var. Yeni gömüldü, vücut hala tazedir. İstedigimizi o vücuttan alalım. "Söylenen yapıldı. Ölen Etyoplının bacağı kesildi ve hastaya takıldı. Cosmas ve Damian hastaya bazı yağlar sürdüler. Hasta uyandı. Hiç ağrı duymadı. Bacağının eskisi gibi sağlıklı olduğunu gördü. Neşe içinde kalkıp dua etmeye gitti ve Etyopyalının mezarı başında kendi hastalıklı bacağını buldu". Bu hikayenin anlatıldığı yıllarda transplantasyon kavramı mevcut değildi.

En eski gref örneği ve belki de başarılı grefler prehistorik kafataslarında açılmış delikler "Trepine"dir. Trepine genellikle küçüktür. Bronz çağından kalma bir kafatasında reimplante parça ile doldurulmuş büyükçe bir defekt bulunmuştur. Bu örnek kesi kenarlarında iyileşme belirtileri görülmemiştir. Operasyonun ölümcül olması muhtemeldir. Hem arkeolojik hem de modern zamanlarda yaşayan ilkel toplumlardan elde edilen bilgiler, kafatası trephinasyonunun bazen iyileştirici olduğunu göstermektedir.

Eski Hint cerrahları burun ve kulak defektlerinin tamirinde modern zamanlarda kullanılabenzer teknikler tarif etmişlerdir. Nazal rekonstrüksiyon tekniği MS 700'lü yıllarda kaleme alınmış "Sushruta Samhitû"da anlatılmıştır.

Hint metodu 1794 yılına kadar batı tıbbında bilinmiyordu. Hindistanda bulunan İngiliz cerrahlar tarafından tanımlanan nazal rekonstrüksiyon tekniği 1000 yıl önce tanımlanan tekniğe çok benzerdir. Bu teknik 16. yüzyılda yaşamış olan İtalyan cerrah "Tagliacozzi" tarafından kullanılmıştır. Son derece ağırlı olan bu ameliyatta tahrib olmuş burun, koldan hazırlanan pediküllü bir fleb ile birleştirilirdi. Daha sonra koldaki bağlantı

ayrılarak burun rekonstrüksiyonu tamamlanırdı. Tagliacozzi'nin savaşta kopan burunlar veya Sifilis ile tahrib olan burunla riçin kullandığı bu ameliyat, günümüzde "Tagliacotian flep" veya "İtalyan metodu" adıyla kullanılmaktadır.

İskoç cerrah John Hunter (1728-1793) experimental cerrahinin babası olarak bilinir. Transplantasyon denemeleri de yapmıştır. Hunter'in meşhur otogrefi bir horozun mahmuz tırnağını ibiğine transplante etmesidir. Transplante edilen tırnak reddedilmediği gibi, aynı zamanda büyüyerek uzamıştır. Hunter bir ksenogref denemesinde ise, horozun ibiğine dış transplante etmiştir.

1770 yılında Misa ile ilk tendon transplantasyonunu yapmıştır. 19. yüzyılda yapıldığı bildirilen grefler arasında serbest deri grefi, tendon, sinir, kıkırdak, kornea, tiroid, over, adrenal, yağ dokusu, pediküllü adale ve tendon grefleri ile gastrointestinal traktus ve üriner yolların bazı kısımları yer almaktadır. Bu greflemelerin bir kısmı deney hayvanlarında gerçekleşmiş, bir kısmı da insanlarda denenmiştir.

1804'de Boranio koyunlarda serbest deri flebi uygulamasını gerçekleştirmiştir.

1822'de Bunker nazal defektlerin tamirinde serbest deri grefleriyle onarılmasını gerçekleştirmiştir.

1870'de Reverdin deri greflerinde başarılı olmuştur.

1866'da Tiersch "split thickness" deri greflerini uygulamıştır.

1863'de Paul Bert allogreflerin ve ksenogreflerin, otogreflerden farklı olduklarını ileri sürmüştür. uygulamada deri allogreflerinin başarısız kalması araştırmacıları yeni deneylere itmiştir. Böylece başlayan çalışmalar arasında en ilginç olanı *Medawar*'a aittir. II. Dünya Savaşı sırasında yanık tedavisi gören pilotlara uygulanan kadaverik deri greflerinin neden tutma-

dığını araştırmak görevini üstlenen Medawar, basit bir model ile işe koyulmuştur. Aynı deney hayvanının sırtına konulan otogreflerin tutmasına karşın, allogreflerin reddedildiğini tesbit ederek *birincil red yanıtının* tarifini yapmıştır. Daha sonra aynı deri greflerinin alıcıya ikinci kez konulması halinde red yanıtının daha süratli geliştiği izlenmiş böylece *ikincil red yanıtı* tarif edilerek, bunun immünolojik bir tepki olduğu vurgulanmıştır.

Cerrahi teknik sözkonusu edildiğinde 1912 yıllarında Alexis Carrel'in yaptığı çalışmalardan bahsetmek yerinde olacaktır. Araştırıcı damar anastomoz tekniğinde yaptığı başarılı çalışmalarını yayınlayıp tanıttıktan sonra, vasküler pediküllü greflerin yerleşmesi kolaylaşmış ve başarı oranı yükselmiştir. Bunu takibeden yıllar içinde Carrel çalışmalarını organ perfüzyonu alanına kaydırımış, başarılı neticeler almaya devam etmiştir.

Red yanıtının immünolojik bir olay olduğu fikri, aslında 1900 yıllarında ortaya atılmıştır. Konuya ilişkin araştırma ve tartışmalar 40 yıla yakın bir süre devam ettikten sonra, ancak 1940'larda ortak bir noktaya gelinebilmiştir. Bu gecikmenin en önemli sebebi, yıllar boyunca bağışıklığın geleneksel simgesi olan *dolaşan antikorların* allogrefli deney havyanlarında gösterilememiş olmasıdır.

Grefin reddinden sorumlu tutulan antijenler ve bu antijenlerin genetiği ile ilgili incelikler fare deneyleriyle araştırılmıştır.

JENSEN, TYZZER ve LITTLE, genetik faktörlerin önemini vurgulayan araştırmacılarıdır(59). 1948 yılında GORER, LYMAN ve SNELL tarafından farelerdeki H-2 noktasının doku uyuşumunu kontrol eden bir kromozom noktası olduğu kanıtlanmıştır. Bu buluştan sonra birçok zayıf doku uyuşumu noktası tarif edilmiştir. H-2 noktası insandaki HLA ile özdeştir.

Kan grupları üzerinde çalışan Landsteiner, 1901 yılında kan gruplarını buldu. Ama o zaman doku grupları hakkında hiçbirşey bilmiyordu. Ona göre:

1- ABO sistemi kuvvetli transplantasyon antijenleri gibi davranır.

2- Gref reddini engellemek için kan grupları yanında doku gruplarının da uyuşması şarttır.

3- Ard arda birden çok kan transfüzyonu olan şahısların kanlarında, insan lökositlerine karşı antikolar meydana gelmektedir. Bu şahısların kanları HLA sistemi antijenlerini tanımlamada kullanılabilir(59).

1903 yılında JENSEN, aynı vericiden gelen ardarda yapılmış tümör grefleri içinde ikinci tümör grefinin daha çabuk atıldığını izlemiştir. Aynı yıllarda bu yanıtın immünolojik bir olay olduğu fikri yerleşmekteydi. HOLMAN, yanık alanlarını örtmekte kullanılan deri allogreflerinin ikinci kerede daha çabuk atıldığını tesbit eden araştırmacılarıdır. Yine aynı araştırmacı, her grefin kendine yönelik antikoların meydana gelmesini sağladığını ileri sürmüştür.

1914 yılında MURPHY red yanıtı sırasında görülen hücre sel infiltrasyonu bildirmiş, red yanıtında lenfositlerin rol oynadığını, reddi engellemek için benzol veya ışınlama uygulanabileceğini göstermiştir(59).

1943 yılında GIBSON ve MEDAWAR ilk kez ikincil red yanıtı deyimini kullanmışlardır. MEDAWAR red yanıtının sadece grefe yönelik bir olay olduğunu da kanıtlayan kişidir. Aynı bulgular 1932 yılında SHINOI tarafından da gözlenmiştir. Birincil ve ikincil red yanıtındaki histolojik görüntünün birbirinden farklı olduğu, birincil yanıtta humoral etkenlerin ağır basmasına karşın ikincil yanıtta hücre sel etkenlerin hakim olduğu da yine MEDAWAR ve grubu tarafından bildirilmiştir(59).

1942'den 1950'lere kadar geçen zaman içinde Landsteiner ve arkadaşları hücre sel bağışıklığın ve hümoral bağışıklığın kişiden kişiye aktarılmasının mümkün olduğunu kanıtlamışlardır. 1954'de ise BILLINGHAM ve BRENT farelerde deri greflerine karşı aşırı duyarlılığın hücre aktarma yoluyla iletilebileceğini göstermiştir. Bu araştırmacılar, aktarılan hücrelerin önceden ısı, ışın ve ultrasonik parçalanmaya uğratılması halinde bağışıklığı iletmede etkisiz kaldıklarını bu şekilde bir bağışıklık nakli için canlı hücrelere gereksinim olduğunu ortaya koymuştur. Bu türdeki bir bağışıklığa "Adoptiv" *edinsel bağışıklık* denilmektedir. Adoptiv bağışıklık, serum enjeksiyonlarıyla oluşturulan pasif bağışıklıktan farklıdır.

Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar immünolojik yanıtın birlikte hareket eden iki mekanizmaya bağlı olduğunu ortaya çıkarmıştır:

- 1- Hücre sel mekanizma
- 2- Hümoral mekanizma

Hücre sel mekanizmanın kolayca anlaşılmasına karşın, Hümoral mekanizmanın açıklık kazanışı immünoglobulinleri değerlendirme yöntemlerinin gelişmesine bağlı olarak gecikmiştir. Analiz metodlarındaki gelişmenin de yardımıyla hümoral mekanizmanın gref tahbirinde şu noktalara etkili olduğu anlaşılmıştır.

1- Hümoral antikorlar ikincil red yanıtı ve ksenogref reddinde etkin rol oynar.

2- Bazı antikorlar red yanıtını engelleyebilirler. Bunlara bloke edici veya koruyucu (Enhancing) antikorlar denir.

Tabiatta kendiliğinden oluşan Kimerizm ilk defa 1945 yılında OWEN tarafından gösterilmiştir. Owen dizigotik dana ikizlerinin iki ayrı cins eritrositi aynı anda taşıyabildiğini kanıtlamıştır. SIMONSEN bu hayvanlarda yalnız deri değil böbrek greflerinin de atılmadığını göstermiştir. DUNSFORD buna benzer bir olayın insanlarda da bulunduğunu kanıtlamış-

tır(59). Verdiği örnekteki ikizler hem A hem de 0 grubu eritrositlerini aynı anda taşıyan şahıslardır. WOODRUF ve arkadaşları böyle kişilerin birbirlerinden gelen deri greflerini uzun süre taşıyabileceğini göstermişlerdir. Bu örnekteki ikizlerin birbirinden gelen greflere karşı antikor üretmediği, ancak bu duyarsızlık halinin yalnız belli bir antijen grubu için söz konusu olduğu anlaşılmıştır. Buna özel immünolojik hoşgörü veya tolerans denmektedir. İmmünolojik sistemi olgunlaşmamış deney hayvanlarına yabancı grefler yerleştirmek ve edinsel bir tolerans hali yaratmak mümkündür. Bu durum 1912'de Murphy, 1929'da Dunsford ve Foster, 1950'de Canon ve Longmire tarafından yapılan deneylerle kanıtlanmıştır. Daha sonraki çalışmalarla bu tolerans halinin ortadan kaldırılabilceği de gösterilmiştir. Bunun için tolerans hali gösteren deney hayvanlarına bağışıklık sistemi olgunlaşmamış bir hayvanın hücrelerinin verilmesi yeterlidir.

Bu deneylerin ışığında, erişkin ve tam bağışık hayvanlarda özel immünolojik hoşgörü yaratabilmek için uğraş verilmiştir. Böyle bir durum, immünosupresif ilaç ve yöntemlerle oluşturulabilmektedir. Ancak verici ve alıcı arasındaki dokusal antijen çelişkisinin zayıf olması şarttır. Son 30 yıldır takılan organ greflerinin alıcı tarafından reddedilmeksizin taşınması halinin, şahsa uygunlanan immünosupressif tedavinin başarısına bağlı olduğu anlaşılmıştır. Böylece ışınlama yöntemi ve azathioprin devreye sokulmuştur. Bunları ACTH ve kortikosteroidler izlemiştir. 1964 yılında Prednizon'un red yanıtını etkilediği gösterildikten sonra bu madde klasik immünosupressifler arasındaki yerini almıştır. 1963 yılında ise ALG uygulamasının başlatıldığını görmekteyiz .donor spesifik kan transfüzyonunu'nun ise 1970'li yıllarda uygulamaya başlatıldığını görmekteyiz.

1976 yılında bile 20 yıllık bir geçmişe rağmen klinik greflerin başarılı olmadıkları izlenmektedir. İlerlemeler son derece yavaştır. 1936 yılında yapılan ve civa zehirlenmesine bağlı böbrek yetmezliğini tedavi için takılan bir böbrek grefi başarısızlıkla sonuçlanır. 1945 yılında aynı girişim HUME tarafından tekrarlanır. Böbrek çalışmadığı için 48 saat sonra çıkarılmak mecburiyetinde kalınır. Şans eseri transplantasyondan birkaç saat sonra hastanın kendi böbreği çalışmaya başlar.

1950 yılında LOWLER ve arkadaşları, Polikistik böbrekli bir hastaya kadavra böbreği takmışlardır. 1955'de MICHON, küçük bir çocuğa annesinin böbreğini yerleştirmiştir. Böbrek red kiriziyle atıldığı halde bu girişim teknik engellerin aşıldığını vurgulamak bakımından önemlidir.

1902 yılında *Ulmann* ilk başarılı deneysel organ naklini gerçekleştirdi.

1902 yılında *Carrel* damar dikiş tekniğini buldu ve bunu kedi ve köpeklerdeki böbrek nakli deneylerinde uyguladı. Bu çalışmasından dolayı 1912 Nobel Tıp Ödülünü aldı. 1933 yılında Kiev'li *Voronay*, akut böbrek yetmezliğindeki bir hastaya kadavrik böbrek naklini gerçekleştirdi. Başarısızlıkla sonuçlandı.

1950'lerde insanlarda böbrek nakli çalışmaları hızlandı. Çünkü HLA sistemi öğrenilmişti. Hastalara Radyasyon ve Kortizon kullanımı başlandı.

1951 yılında Paris'te *Küss*, 1953 yılında Boston'da *David Hume* ilik damarlara başarılı böbrek naklini gerçekleştirdiler. Fakat ilk uzun süreli böbrek nakli 1958 yılında Boston'da *Murray* tarafından gerçekleştirildi.

Transplantasyonda ilerleme, allogref reddindeki bağışık mekanizmanın anlaşılmasında nedeniyle uzun süre doyurucu boyutlara ulaşamamıştır. Cerrahi riskler 1970 yılında % 5'e kadar düştüğü halde, immünolojik sorunların çözülememesi belirgin bir ilerlemeye imkan vermemiştir. 1967 yılında STARZL ilk kez ALG (Anti Lenfositik Globulin)'yi kullanmaya başladıktan bir süre sonra *azathioprin* ve *prednizon* red krizini tedavi amacıyla uygulanmaya başlamış, böylece giderek gref sürvisi % 50'ye tırmanırken sistemik enfeksiyona bağlı mortalite % 15 dolaylarına çıkmıştır(16, 28, 39, 49, 52, 59).

GENEL BİLGİLER

TERMİNOLOJİ

Transplantasyonun tanımı ve tarihçesinden sonra bu alanda kullanılan birtakım temel deyimlerin açıklanmasını şu şekilde sıralamak mümkündür(28,45,49,52,59).

İmmünite: İmmünite genel bir kavram olarak organizmanın bakteri, virüs, parazit, mantar, vb.canlı hastalık etkenlerine karşı kendini savunması ve koruması, ayrıca transplante edilen yabancı dokuların, tümör hücrelerinin ve diğer zararlı maddelerin vücuttan atılması için gerekli olan fizyolojik bir mekanizma şeklinde açıklanabilir.

İmmün Yanıt: Antijen ile immün sistemi oluşturan hücrelerin (T ve B lenfositleri ve makrofajlar) karşılıklı etkileri sonucu ortaya çıkan tüm olaylara immün yanıt denir.

Hümorale İmmünite: Antijenin vücuda girmesi sonucu antikor sentezi ve sentez edilen antikor moleküllerinin kan ve ekstrasellüler sıvılara salgılanması ile karakterize immünitedir.

Hücrel İmmünite: Yüzeylelerinde reseptör adı verilen özgül yapılar yolu ile antijenle reaksiyona girebilme yeteneğinde duyarlı lenfositlerin ortaya çıkması ile karakterize immünitedir.

Transplantasyon: Bir canlının vücudunda meydana gelen defekti onarmak veya fonksiyonunu kaybeden bir organın görevini üstlenmek üzere bireyin kendisinden veya başka birey ya da türlerinden elde edilen doku veya organların hasta olanak nakledilmesine denir.

Gref: Transplant ile eş anlamlıdır. Nakledilen doku veya organdır.

Donör: Verici

Recipient : Alıcı

Verici ve alıcı arasındaki filogenetik ve genetik ilişkiler bakımından 4 tür transplantasyon söz konusudur(3,16):

Otogref (Ototransplantasyon): Bir bireyin kendi vücudundan alınıp yine aynı bireyin başka yerine nakledilen organ veya dokuya verilen isimdir (Örneğin, Yanıklı bir hastanın bacağından alınıp, koluna yerleştirilen cilt grefine "Otogref", yapılan işleme ise "Ototransplantasyon" denir).

İzogref (İzotransplantasyon): Genetik açıdan eş olan bireyler arasında nakledilen organ veya dokuya verilen isimdir. (Örneğin, tek yumurta ikizlerinin birinden alınıp diğerine nakledilen organa "İzogref" yapılan işleme ise "İzotransplantasyon" denir).

Allogref (Homogref, Allotransplantasyon): Aynı türden olan fakat genetik eşitliği olmayan canlılar arasında nakledilen organ veya dokuya verilen isimdir (Örneğin, kadavradan yapılan işleme ise "allotransplantasyon" denir).

Xseneogref (Heterogref, Heterotransplantasyon): Farklı türler arasında transplante edilen organ veya dokuya verilen isimdir. (Örneğin: Yanıklı insana geçici olarak nakledilen domuz derisine "heterogref-krenogref", işleme ise "heterotranslantasyon" denir).

Transplantasyonların uygulandıkları bölgelere göre 3 tür transplantasyondan bahsedilir(3,16):

Ortotopik Transplantasyon: Doku ve organların normalde buldukları anatomik yerlerine takılmasıdır (Örneğin: Bir karaciğer çıkarıldıktan sonra nakledilecek organın da aynı yere takılması gibi)

Heterotopik Transplantasyon: Doku ve organların normalde buldukları anatomik yerden farklı yerlere transplante edilmesidir (Örneğin: Böbrekler çıkarıldıktan sonra başka bir kimseden alınan böbreğin iliak damarlara nakli gibi).

Auxiliary Transplantasyon: Değiştirilmesi tasarlanan organ yerinde bırakılır. Vericiden gelen organ ilave bir organ olarak takılırsa buna auxiliary transplantasyon denir. Auxiliary (aksesuar) transplantasyonlar daima heterotopiktir.

Transplante edilen organın anatomik özelliklerine göre ise grefler 3 şekilde isimlendirilirler(59):

Vasküler pediküllü gref: Transplante edilen organ vasküler yapısı sayesinde kan alarak canlılığını koruyorsa, bu grefe anastomoze edilmiş veya vasküler pediküllü gref denir. (Örneğin: Böbrek nakli).

Serbest gref: Hiçbir vasküler oluşuma gerek olmadan hücrelerin bir tür diffüzyon olayı ile beslendiği gref türlerine denir (Serbest deri grefleri gibi).

İnfüzyon grefi: Transplanta hücre süspansiyonu şeklinde hazırlanarak damar yolu ile bir vücut boşluğuna ya da bir organın içine veriliyorsa bu taktirde infüzyon grefinden söz edilir. Buna en güzel örnek Kemikiliği transplantasyonudur.

Primer immün yanıt: Antijen ilk kez vücuda girdiğinde serumda antikorların çıkışına dek latent bir süre geçer ve bu süre sonunda serumda antikor konsantrasyonu hızla artar (Plato fazı) daha sonra ise giderek azalır ve bir süre sonra serumda tayin edilemez. Bu olay primer immün yanıt olarak bilinir(45).

Sekonder immün yanıt: Aynı antijen ikinci kez vücuda girdiğinde latent periyod hem çok kısadır hem de yanıtın devamı uzundur. Sekonder immün yanıt olarak bilinen bu durum immünolojik bellek sonucudur. İkinci yanıtın hızlı ve yüksek titrede olması, belli bir lenfosit klonunun daha önceden tanıdığı antijenle karşılaşması sonucudur.

Histokompatibilite antijenleri (Transplantasyon antijenleri): Hücre yüzeyinde bulunan ve alıcı ile transplante edilen doku veya organın uyumlu olup olmayacağını belirleyen antijenlerdir. Transplantasyon halinde, alıcıdaki immün cevabı bu antijenler uyarır.

Majör histokompatibilite kompleks (MHC): Histokompatibilite antijenlerinin üretimini yöneten ve insanlarda 6. kromozom üzerinde bulunan gen kompleksine verilen addır(28).

İnsan Lökosit Antijenleri (Human Leukocyt Antigens, HLA): Majör histokompatibilite gen kompleksinin en önemli antijenleridir. Bunların İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) olarak adlandırılmasının sebebi, lenfosit ve diğer lökositlerde (keza makrofaj ve hepatosit gibi çekirdekli hücrelerde) yüksek konsantrasyonlarda bulunmasından dolayıdır. İnsanda 6 nolu kromozomda bulunur. HLA antijenleri 2 grupta incelenir. bunlar:

Class I Antijenleri: HLA A,B,C lokusları için kodlanmış antijenlerdir. HLA-A, HLA-B, HLA-C. Bunlar tüm nükleuslu hücrelerde ve trombosit membran yüzeyinde bulunurlar.

Class II Antijenleri: HLA-D, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR. Bunlar immün sistem hücreleri (T ve B lenfositleri) üzerinde bulunurlar.

Mikst Lenfosit Kültürü (MLK): HLA-D lokusları farklı iki kişinin lenfositleri invitro koşullarda birlikte kültüre edildiklerinde kişilerden birinin T lenfositleri diğer kişinin lenfositleri yüzeyinde bulunan farklı HLA-D antijenlerini yabancı olarak tanıyıp proliferere olması esasına dayanan bir reaksiyondur. Eğer kişiler aynı antijenlere sahipse proliferasyon ortaya çıkmayacaktır.

Haplotip: Bir homolog kromozom çiftinden biri üzerinde birbirine yakın olarak dizilmiş gen kalıplarına haplotip denir. HLA lokusları bakımından heterozigot olan bir ana babanın çocuklarında yalnızca 4 haplotip kombinasyonu vardır. Şöyle ki: İki kardeşin aynı haplotipleri paylaşması şansı % 25, yalnızca bir haplotipi paylaşma şansı % 50, hiçbir haplotipi paylaşmama şansları % 25 olacaktır. Anne ve Baba çocukları ile yalnızca 1 haplotipi paylaşacaktır. Eğer anne ve baba birer haplotipi eş olarak paylaşıyorlarsa, anne baba ile çocukların haplotip bakımından eş olma şansları artacaktır(59).

Greft Versus Host Reaksiyonu: İmmünolojik olarak yetersiz hale getirilmiş bir alıcıya, immünolojik olarak yetenekli hücre veya dokuların trnasplante edildiği herhangi bir koşulda ortaya çıkan ve vericinin T hücrelerinin alıcının T hücrelerini yabancı olarak tanıyarak proliferere olmasıyla karakterize bir durumdur. Örnek: Kemik İliği Transplantasyonlarında olduğu gibi(59).

Kompleman Sistemi: Antijen-Antikor kompleksleri ile etkileşen, immünolojik doku zararı ve iltihap olaylarını yönlendiren bir dizi biyolojik

aktif serum proteinleri ve onların yan ürünlerinden oluşan bir sistemdir. 15 adet plazma proteininden oluşur. Bunlar normalde inaktiftirler.

Donör Spesifik Kan transfüzyonu (DST): Canlı vericiden, alıcıya yapılan kan transfüzyonlarıdır(49,52,59,64).

Rejeksiyon (Rejection): Alıcının lenfoid hücrelerinin vericinin dokusu üzerindeki yabancı hücre antijenlerini tanıması ve ona reaksiyon vermesi şeklinde gelişen immünolojik olayların tümüdür.

Epitop: Antijenin antikorla ilişkiye giren parçasına denir (antijenik determinant),

İdiotop, İdiotip, antiidiotip antikorlar: Antikorda bir tek epitop ile ilişkiye giren bölgeye idiotop denir. Bir antikorun V bölgesinde birden çok iditop bulunur ve her biri başka bir epitopa özgüdür. Bu idiotoplar topluma İdiotip denilmektedir. Bu idiotiplere karşı gelişen antikorlara da Anti-idiotip antikorları olarak adlandırılır. Epitop - İdiotop - idiotop üçgeni, immün yanıtın sonsuza dek sürmesini önleyen mekanizmalardan biridir(28).

İnterleukin: Antijene özgül olmayan, lenfosit uyarılmasını ve farklılaşmasını yöneten faktörlerdir.

İnterferonlar: Virusların yayılmasını önleyen moleküllerdir. Anti-tümör ve immün sistemi düzenleyici etkileri de vardır.

Third-Party kan transfüzyonları: Herhangi bir kişiden alınarak yapılan kan transfüzyonlarıdır. Donör spesifik değildir(3,16,28,49,52).

TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ

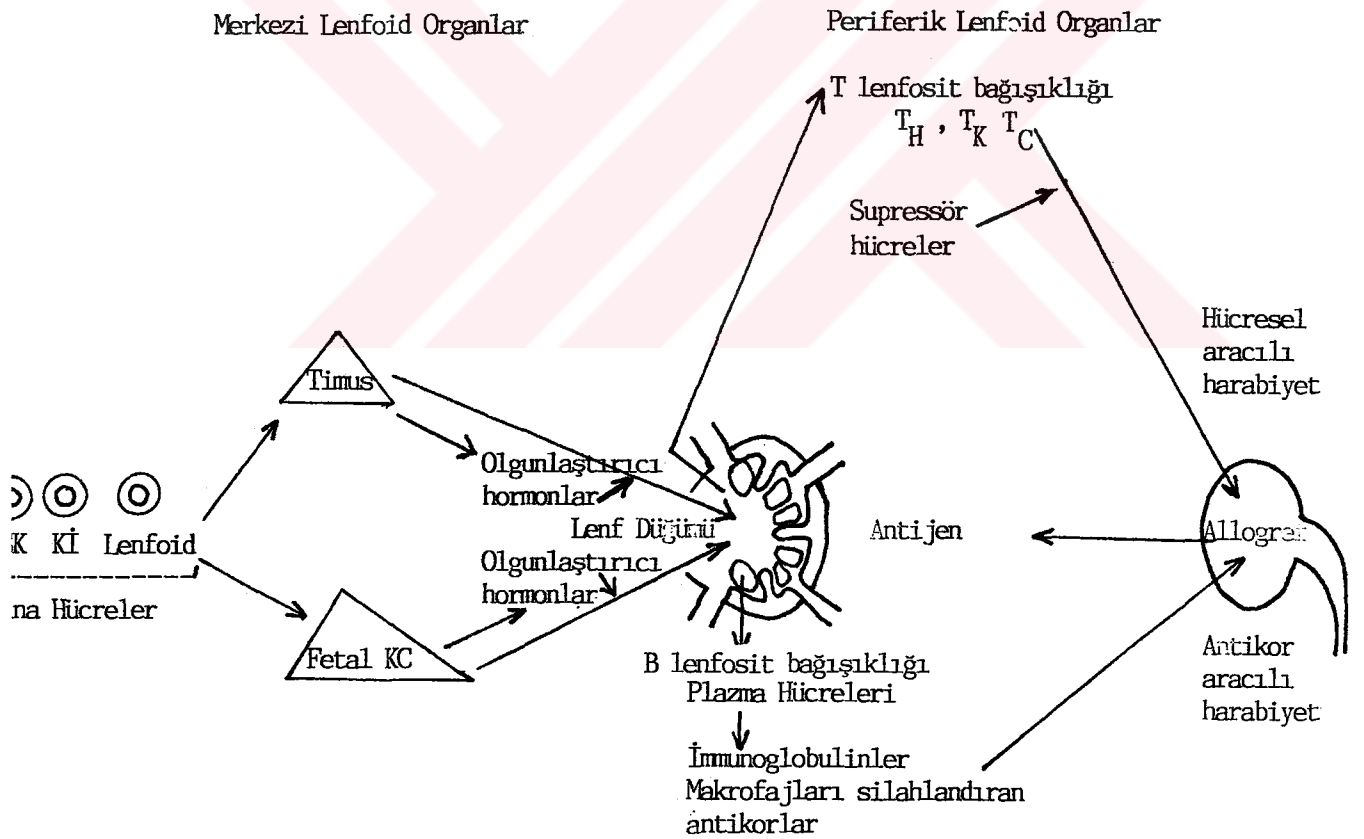
Red yanıtı 1) afferent yol, 2) bağışıklık sistemi organları ve 3) efferent yol aracılığıyla etkisini gösterir. Bu bölümde grefe karşı özel bağışıklılığını gelişmesi ve bu bağışıklığın sonuçları incelenecektir(3, 28, 39, 49, 52, 59).

Bağışıklık sistemi organları:

Transplante edilen organa ait hücrelerin üzerinde bulunan antiijenler red yanıtını başlatırlar. İnsanlar bağışıklık sistemleri olgunlaşmış olarak dünyaya gelirler. Bağışıklık sistemi intrauterin hayatta bir seri karmaşık olaylar sonunda olgunlaşır. Günümüzde, bağışıklık sistemine ait hücrelerin, diğer tüm hemopoetik hücrelerle birlikte embrio kesesindeki bir hücreden geliştiği kabul edilmektedir. Bu hücre başkalaşmak üzere vücuttaki muhtelif bölge ve organlara göç eder. Bu organlarda eritrositleri, eozinofilleri, bazofilleri, nötrofilleri ve lenfoid hücreleri meydana getiren ana hücreler oluşur. Bu hücrelerin daha sonra çoğalmaları bazı proteinlerin stimülasyonu ile olmaktadır. Buna en güzel örnek eritrositlerin eritropoetin yardımıyla çoğalmalarıdır.

Lenfositler hücreler lenfoid dokular içinde gelişir. İnsanlarda timus T-lenfositlerin, kuşlardaki Bursa fabricius ise B-lenfositlerin olgunlaştığı, dolayısıyla hümmoral bağışıklığın oluştuğu organlardır. İnsanlarda Bursa fabricius mevcut değildir; bu görev insanlarda muhtemelen fetus karaciğeri ya da kemik iliğinde yerine getirilmektedir. Timus ve Bursa eşdeğeri organlar, periferik lenfoid dokuların (dalak, lenf düğümü, Peyer plakları) gelişmesine yardım ederler. Lenf düğümündeki bazı bölgeler, Bursa ve Timusa bağımlı çalışırlar. Örneğin lenf düğümlerindeki parakortikal bölgeler Timusa bağımlı, medüller kordonlar ve germinal merkezler ise Bursa ya bağımlı olarak görev yaparlar. Bu nedenle erken neonatal dönemde Timektomi yapılanlarda, lenf düğümlerinin parakortikal bölümleri geliş-

mez. Timusda olgunlaşan hücreler *T hücreleri* adını alırlar. T hücreleri bağışıklıkta hücresele immünite ile ilişkili görevler yaparlar. *B hücreleri* ise insanda kemik iliğinde gelişir. dolaşımdaki antikorların yapımından dolayısıyla hümorele bağışıklıktan sorumludurlar. B hücreleri, görünüşe göre yerleşik hücrelerdir, yani lenfoide dokuda ya da plazmosit olarak dokularda bulunurlar. Oysa imal ettikleri antikorlar buldukları yerden çok uzaklarda antijenlere karşı girişimde bulunabilirler. Bunun aksine T hücreleri ise, antijenlere karşı girişimde bulunabilmek için buldukları yerden periferik göç etmek zorundadırlar. Olgunlaşmış lenfositler ve plazma hücreleri, B hücreleri gibi lenfoide dokularda istirahatte fakat saldırıya hazır bir durumda beklerler. Bu hücrelerden lenfositler bazı antijenlere karşı bir ön eğitim almış gibi davranırlar. Bu nedenle yabancı bir antijenle karşılaşıldığında lenfositlerin bir kısmı yanıt vermek için harekete geçerler (Şekil 1).



Şekil 1 : Bağışıklık sistemi organları ve gelişmeleri: Şekilde yer alan olayların çoğu doğum henüz gerçekleşmeden tamamlanmakta ve şahıslar dünyaya immüno-kompetan durumda girmektedir (SK: Sarı kese, Kİ: Kemik iliği, T_H : T-Helper, T_K : T-Killer, T_S : T-supressör, T_C : T-Cytotoxic).

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN ALLOGREFE TEPKİSİ

Bağışıklığın doğuşu:

T lenfositlerinin işlevleri: Daha önce de söylendiği gibi, lenfositler lenfoid organlar içinde saldırıya hazır bir durumda beklerler. Kendinden olan antijenlere karşı immün kayıtsızlık, kendinden olmayan antijeni tanıma, hedef hücrelerin tahrip edilmesi gibi görev ve özelliklere sahiptirler. bağışıklık yanıtının cinsi ve şiddeti hakkında karar verme yetenekleri vardır .Bölgesel lenf ganglionlarının periferik kısmında veya dalakta parietal arterioller bölgede yerleşirler. Drenajları ve venöz sisteme karışmaları Ductus thoracicus yoluyla olur. daha sonra arteriel sistemden lenfatik kanallara geçer ve tekrar bölgesel lenf ganglionlarına dönerler. Periferik kanda sayılan lenfositlerin % 80'i T lenfositleridir.

B lenfositlerinin işlevleri: B lenfositleri kemik iliğindeki ana hücrelerden ürer. Olgunlaşma evresinden sonra *plazma hücrelerine* dönüşürler. Bu hücreler yüzey immünglobulinleri yardımıyla yabancı antijeni tanıyabilirler. IgM ve IgD gibi antikörlerin yapımında plazma hücreleri sorumludurlar. B lenfositlerinin yüzeyinde sadece IgD bulunduğu bir sırada hücrenin yabancı antijenle karşılaşması, immün cevapsızlıkla sonuçlanır. IgM ve IgD'nin birlikte bulunması sırasında antijenle karşılaşan B lenfositleri ise stimülasyon, profilerasyon ve başkalaşmaya (transformasyona) uğrar.

Afferent Yol

Bağışık yanıtın ilk fazına afferent yol denmektedir. Bu fazda belirli T-lenfositler yabancı antijeni tanır ve ilgili lenfosit kümesini uyarırlar, böylece bu antijene hassas lenfositler hücreler ürer. Allogref yerleştirildikten sonra, bu organın hücrelerinin yüzey antijenleri; alıcının bağışıklık sistemi tarafından algılanmaya hazır hale getirilir. Bu antijenler alıcıyı duyarlı hale getirmeye yeterlidir. Antijenik uyarılmanın diğer kısmı, gref içinde bulunan ve vericiden gelen küçük lenfositlerle olur. Lenfositlerin duyarlı hale gelebilmesi için makrofajların yardımı gerekir. Büyük bir olasılıkla antijen, makrofaj tarafından bir işleme tabi tutulur; bu işlem sonunda antijen makrofaj yüzeyinde lenfositlere takdim edilir. Makrofaj ve lenfosit

aynı HLA-DW-DR grubundan olmalıdır. Böylece lenfosit, makrofajın kendi immün sisteminin bir elemanı olduğunu anlayabilecektir. Lenfositin antijene karşı yanıt verebilmesi için bu antijenle veya bu antijenin yan ürünleriyle direkt olarak temas etmesi gerekir. Her bir antijen cinsi için ayrı bir grup lenfosit ve antikor üretilecektir. Bu immün yanıtın özgün (spesifik) oluşuna sebep olur. Olayın bu şekilde gerçekleşmesi gerek T, gerekse B hücrelerinin yüzeylerinde özel algılama sistemlerinin, yani reseptörlerin varoluşlarıyla açıklanabilmektedir. B hücrelerinin reseptörleri hakkında antikor tabiatında olduğu sanılmaktadır. T hücrelerinin reseptörleri hakkında ise geniş bilgimiz yoktur. İmmünglobulinlerdeki değişken (V_H , V_L) noktaların hücre yüzeyine yakın bir pozisyonda durduğu ve reseptör görevi gördüğü sanılmaktadır. *BURNET*'in klonal seçim teorisine göre lenfosit kümeleri (Clone'lar), antijenlere karşı önceden eğitilmiş durumdadırlar(59). Bu nedenle özel bir antijenle karşılaşıldığında, lenfoid organda yalnız bir grup lenfosit proliferasyon gösterir.

Lenfositlerin Başkalaşimleri (Transformasyon)

Lenfositler, birey olarak greft reddine katılmazlar. Lenfositlerin en mükemmel şekilde proliferasyon olması ve en etkin bir sitotoksik aktivitenin temin edilebilmesi için lenfositler arası yardımlaşma gerekir. Bu yardımlaşma hem T ve B lenfositleri arasında, hem de T hücrelerinin türleri arasında oluşur. T ve B hücreleri bir antijene karşı kendi başlarına etkili bir savaş veremezler. Bu iki hücrenin birlikte hareket etmesi ile antikor imal edilebilir. B hücreleri antikor imalinden sorumlu bir hücre olduğuna göre T hücreleri B hücrelerine antikor imali için yardım ediyor olmalıdır. Bu T hücrelerine Yardımcı T-Hücreleri (T-Helper, T_H) denir. Doku uyumu antijenlerine karşı bir yanıt gelebilmesi için bu yardımlaşma gereklidir. Doku kültürlerinde B hücreleri antijenlere karşı antikor yapmadığı halde, kültür ortamına T hücrelerinin ilave edilmesi antikor yapımıyla sonlanır. B hücresi tarafından antikor yapımı başlatılmadan önce, T hücresinin antikor tanımlaması gerekmektedir. Bütün T hücreleri bu görevi yapamaz. Yalnız T_H hücrelerinin bir kısmı bu işlevle yükümlüdür.

T hücrelerinin bir kısmı direkt olarak hücre harabiyeti meydana getirebilmektedir. Bunlara Effektör T hücreleri veya Ölümcül T hücreleri denmektedir (T_E). Sitotoksik T hücreleri (T_C) deyimi ve Killer Cell (T_K) deyimi bu hücreleri ifade için kullanılan eşanlamlı kelimelerdir. Bu hücrelerin yabancı antijen içeren hücreleri tahrib etmesi için de yine yardımcı T-hücrelerinin (T_H) yardımına gereksinim vardır.

Bir diğer T hücresi sınıfı, antikor yapan B hücrelerinin gelişmesini engeller veya T_E hücrelerinin meydana gelişini durdurur. Bu T hücresi sınıfı Supressör T hücreleri olarak adlandırılır ve T_S simgesiyle gösterilir (Tablo 1).

Bu bağlantıların bulunması hücre sel bağışıklıkla uğraşan araştırmacıların uzun çalışmalarını gerektirmiştir. Hücrelerin bir diğeriyle ilişkisi bazı maddeler aracılığıyla olmaktadır ki, bu maddelere ise *Lenfokinler* adı verilmektedir. Bugüne kadar var olduğunu bildiğimiz lenfokinlerin listesi Tablo 2'de yer almaktadır.

Lenfositlerin Çoğalması (Proliferasyonu):

Hücre biolojisinde en önemli sorulardan biri, bir hücrenin başkalaşması için bölünmesinin şart olup olmadığıdır. Araştırmacılar bu sorunun yanıtını vermemiş olsa bile bölünme-çoğalma ile başkalaşma arasındaki ilginç bazı noktaları ortaya çıkarmıştır. B lenfositleri antikor imal eden hücrelere dönüşmek için bölünerek çoğalmak zorundadırlar. Bu bölünme-çoğalma sırasında hücrede morfolojik değişiklikler ortaya çıkar. B hücresi plazma hücre sine dönüşür. Transplantasyon yapılan kişilerde bu transformasyon olayı belirgin bir şekilde izlenir.

T hücrelerinin gösterisi ise hayranlık vericidir. Mikst lenfosit kültüründe hücrelerin birbirlerindeki antijeni algılayarak proliferasyon göstermeleri, in vitro alloimmün yanıtın bir ölçeği haline gelmiştir. İmmünolojik stimülasyonun şiddeti mitozdaki DNA molekülünün radyoaktif Timidini kullanması tayin edilerek söylenebilir. Aynı olay in vivo da gerçekleşmektedir. Daha ileri araştırmalar şaşırtıcı bulgulara götürmektedir. Allojenik sti-

mülasyon ile proliferen olan asıl T hücreleri T_H hücreleridir. Bu hücrelerin tek başlarına antijenleri etkisiz hale getirme yeteneği yoktur. Bu yeteneğe sahip Effektör T hücreleri (T_E) ise pek küçük proliferasyon gösterirler. Çok proliferen olan T_H hücrelerinin yüzeyinde bir cins yüzey antijeni bulunduğu halde, az proliferen olan T_E hücrelerinin yüzey antijenleri değişik tabiatlıdır.

Class II antijenlerinin T_H hücrelerini stimüle etmelerine karşın Class I antijenlerine T_E hücrelerini stimüle eder. Yani Class I antijenleri sitotoksik olayları stimüle ederken, Class II antijenleri proliferasyonu kamçulamaktadır. T_E hücrelerinin ilkel şekillerinin yüzeylerinde Class I antijenleri için reseptörler bulunduğu halde, T_E hücreleri T_H hücrelerinin yardımı olmadan proliferen olamazlar.

Tablo 1 : Lenfosit Türleri

A- T Lenfositleri

- 1) Regülatör T hücreleri
 - a) Yardımcı T hücreleri (T_H)
 - b) Supressör T hücreleri (T_S)
- 2) Effektör T hücreleri
 - a) Geç aşırı duyarlılık (DHT)
 - b) Mikst Lenfosit reaksiyonu (MLR)
 - c) Sitotoksik T hücreleri ($CTL-T_K-T_E$)

B- B Lenfositleri:

- 1) Antikor yapan hücrelerinin ilkel şekilleri (B_M, M_Y, B_a, B_E)
- 2) Hafıza hücreleri
- 3) Regülatör B hücreleri

Tablo 2 : Lenfokinler***Makrofajla ilgili lenfokinler***

MAF Makrofaj aktive eden faktör

MİF Makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktör

MCF Makrofaj kemotaksik faktör

Polimorfonükleer lökositler

ECF Eosinofil kemotaksik faktör

Diğer lenfositler

IL-2 İnterleukin-2 Aktive T hücrelerinin büyümesini sağlar

BCGF B hücresi büyüme faktörü

BCDF B hücresi farklılaşma faktörü

LİF Lenfosit İnhibe edici faktör

LCF Lenfosit Kemotaktik faktör

LSF Lenfosit Stimülasyon faktör

TF Transfer faktör

Verici Dokusu

İFN Gamma İnterferon

LT Lenfotoksin

Kemik İliği

İL-3 İnterleukin-3

CSF Koloni uyarıcı faktör

Bununla birlikte T_H hücreleri tek başlarına Class I antijenlerine yanıt vermezler. Yanıt için Class II antijenlerine ihtiyaç vardır. Kısaca; T_E ve T_H farklı antijenlere yanıt verirler, yardımcı hücreler ise başkalaşma işinin tamamlanmasını temin eder. Başkalaşma için proliferasyon şarttır. Yalnız başkalaşma için diğer hücrenin (T_H) proliferasyonuna da gereksinim olduğu anlaşılmaktadır. Class II antijenlerine yanıt veren T_H 'den salgılanan lenfokinlerin, diğer T hücrelerinin Class I antijenlerine yanıt verecek Sitotoksik T hücreleri haline dönüşmesine yardım ettiğini bilmekteyiz. Bu lenfokinlere T hücresi büyüme faktörü (TCGF) veya İnterleukin-1 denmektedir.

Bağışıklığın Sonuçları:

Antijenin T hücreleri tarafından tanınması, yabancı grefin reddilmesi ile sonuçlanan bir seri olayı başlatır. Bu olay arasında zincirleme işleyen enzim sistemleri vardır. Kompleman aracılı yanıtlar, pıhtılaşma mekanizması ve kininler bu enzim sistemine dahildir. Diğer taraftan hücre sel araçlar da işe katılır. Bunlar arasında trombositler, makrofajlar, polimorf nüveli lökositler bulunur. T_E lenfositleri de red yanıtında direkt olarak tahribat yapabilmek için grefe yerleşir. Büyük bir olasılıkla hassas hale gelmemiş mononükleer hücreler de red reaksiyonunda rol alırlar. Hücre sel tepkinin olmaması halinde yalnız antikorlar bile red yanıtını başlatabilmektedir.

Sitotoksik T_E Hücrelerinin Hedefi Tahrip Etmesi:

Özel olarak hassas hale gelmiş lenfositler doğrudan antikor ve komplemana ihtiyaç olmaksızın greft hücrelerini tahrip edebilir. Bu olayın gerçekleşebilmesi için yabancı hücre ile T_E 'nin birbirleriyle temas etmesi şarttır. Hücre membranında olanlar hakkında bilgilerimiz henüz pek azdır. Olayın spesifik karakterde oluşu hücrenin hücreyle temasının şart olduğunu düşündürmektedir.

Effektör Maddeler:

Duyarlı T hücreleri, bazı maddeler salgılamaktadır. bu maddelere lenfokinler adı verilmektedir. Lenfokinler, makrofajları harekete geçirmekte, lökositleri aktive etmekte, böylece hücre sel yanıtın boyutlarını genişletmektedir. Bugüne kadar üzerinde en çok uğraşılan lenfokinlerin listesi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Makrofajlar:

Gref reddine oldukça girişken davranan hücrelerdir. Lenfokinlerden makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktör ve makrofaj kemotoksik faktör makrofajları greft bölgesine çeken, sonra da buradan ayrılmamalarını sağlayan maddelerdir. Diğer lenfokinler makrofajların aktive olmasını sağlarlar. Makrofajlar da lenfositler gibi istirahatte fakat saldırıya hazır vaziyette bulunurlar. İstirahat fazından aktif faza geçtiklerinde sitoplazmaları

genişler, morfolojik ve enzimatik faaliyetleri artar. Fagositik, pinositik, bakteriostatik ve tümorosid aktiviteleri kuvvetlenir. İntrasellüler enzimlerden lizozomların arttığı izlenir. Gref alanında görülen makrofajların aktif dönemlerinde buldukları ve grefin tahribine katıldıkları anlaşılmaktadır.

Duyarlı Hücreler (Sensitized Cells):

Allogrefe ilk gelen birkaç duyarlı hücre, grefin tamamen tahribinden sorumlu tutulamaz. Bunların etkinlikleri birkaç şekilde arttırılabilir:

- Etkinlikleri zayıf hücreler yeterli efektörlere dönüştürülebilir.

- Hassaslaşmış hücreler, lenfokinler sağlayarak dolaşımdaki diğer hücrelerinde duyarlı hale geçmesini sağlayabilir.

- Gref yöresinde duyarlı hücrelerin sayısı çoğaltılabilir.

Bu tanıyıcı moleküllerden biri, inflamatuvar makrofajlara yapışır. Diğeri, duyarlı lenfosit sayısının arttırılmasında yardımcı olur. Buna transfer faktörü denmektedir. Transfer faktör 10.000 mol ağırlıklı bir madde- dir; duyarlı lenfositlerden elde edilir. Gerek invitro, gerekse invivo deney- lerde, duyarlı olmayan lenfositleri antijenlere duyarlı duruma geçirebilmek- tedir. Duyarlı lenfositler, antijenle karşılaştıklarında antijeni tanır ve pro- lifere olmaya başlarlar. Bu faktör immünoglobulin karakterinde bir madde değildir. Polipeptid-polinükleotid kombinasyonu gösterir. İmmünolojik bil- ginin diğer hücrelere aktarılmasında aracılık eder.

Özel duyarlılık gösteren lenfositlerin oluşturulması için diğer bir yol da "Tanıyıcı" molekül imali için gerekli bilginin diğer hücreye aktarıl- masıdır. Görünüşe göre bu bilgi hücrenin RNA molekülü üzerinde taşın- maktadır. Belli bir grefe hassas hale gelmiş deney hayvanlarının lenf düğü- mü hücrelerinin RNA ekstraktları, izojenik deney hayvanlarına verildiğin- de, aynı duyarlılık bu deney hayvanlarında da meydana gelmektedir.

Allogref reddinde antikorların görevleri:

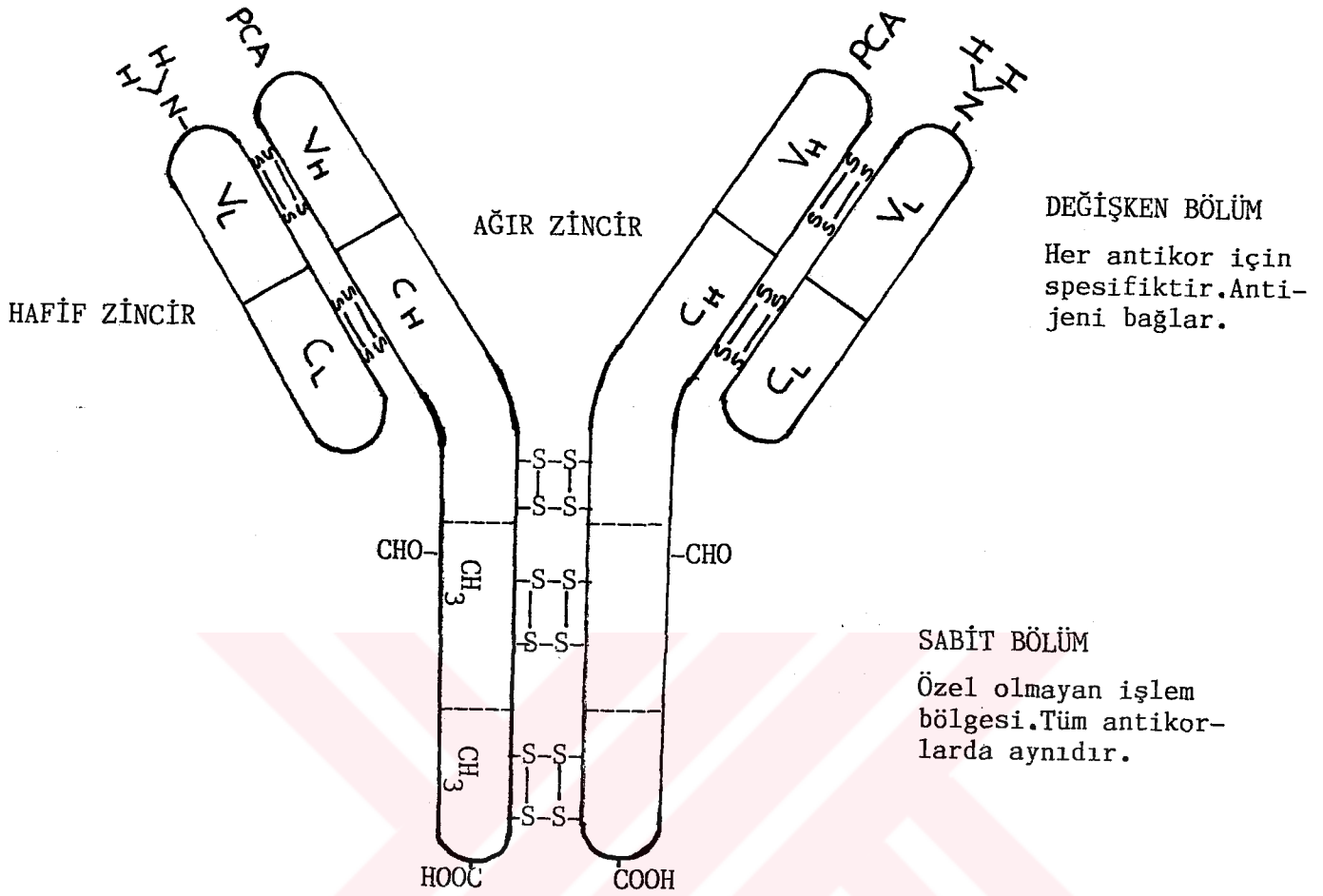
Parankimatöz organların transplantasyonunda greff reddi için antikorların varlığı şart değildir. İmmünoglobulinlerin imal edilememesi, allogreff reddinin gerçekleşmeyeceği anlamına gelmez. Hümmoral antikorlar yabancı antijenin tanınmasına yardım ederek greff reddine katkıda bulunurlar. Hümmoral antikorların hücre harabiyetine sebep olmaları için, diğer tahrip sistemlerini aktive etmeleri gerekir.

Gerçekte antikorlar allogreff hücrelerine yapışırlar, fakat bu yapışma olayının kendi başına bir etkisi yoktur. Hücre membranı kendi kendini yenilerken bu yapışma olayı da ortadan kalkar. Ancak antikorların antijenlerle birleşmesi; özgün olmayan fakat greffin atılması için gerekli olayları başlatır. Şekil 2'de bir antikorun şematik yapısı verilmektedir. Bu olaylar bir sürü enzimin ardarda aktive olması sonunda, etkin hücrelerin harekete geçmesiyle sonlanır. Neticede vasküler geçirgenlik artar, hücre yüzeyindeki proteinler yapısal bozulmaya uğrar, düz kas lifleri kısalır fibrin teşekkülü hızlanır.

KOMPLEMAN SİSTEMİ

Antijene bağlanan antikorların başlattığı en önemli olay, kompleman sisteminin harekete geçmesidir.

Antijen-antikor birleşmesi antikorda yapısal bir değişikliğin meydana gelmesine sebep olur. (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgM). Bu sırada antikor molekülünün Fc noktası aktive olur ve bu da kompleman sistemini harekete geçirir. Kompleman sistemine benzer şekilde hareket eden bir diğer sistem de Properdin sistemidir. Gerek kompleman gerekse properdin sistemi bazı nonspesifik protein moleküllerinin bir seri zincirleme olayı tamamlaması ile etkinlik gösterir. Bu moleküller antikorlarla, birbirleriyle ve hücre membranlarıyla reaksiyon verebilmektedir.

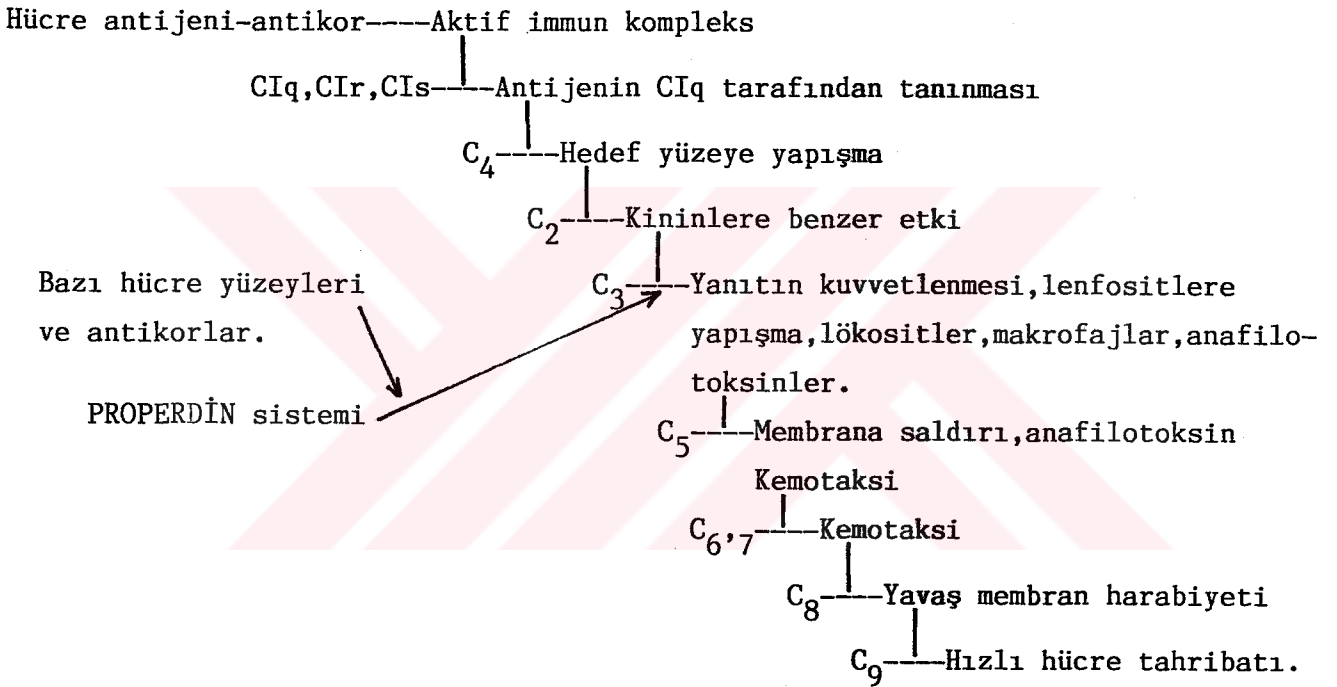


Şekil 2 : IgG antikor molekülünün yapısı. V_H ve V_L ağır ve hafif zincirlerin değişken uçlarını göstermektedir. Bu noktalar antikor antijeni bağlayan noktalardır. C_L hafif zincirin sabit noktasıdır. CH₁, CH₂, CH₃ ağır zincirdeki sabit noktaların küçük üniteleridir. Zincirler arasındaki ve zincirlerin içindeki sülfid bağları S-S harfleriyle belirlemiştir.

Özgün antikor-antijen birleşmesi kompleman sistemini harekete geçirir. Properdin sistemi nonspesifik moleküllerle hücre membranı arasındaki reaksiyonla başlar. Her iki sistem merdivenin C₃ basamağında birleşirler. Reaksiyon bazı basamaklar hizasında şiddet kazanır. Bu C₃'de en belirgin şekilde görülür. Daha sonraki reaksiyonlar hedef hücrenin yüzeyinde oluşur, membran parçalanır ve hücre ölür. Kompleman aktivasyonunun başka sonuçları da vardır. Bazı moleküllerin hücre yüzeyinde birikmesi, aynı zamanda hücrelerin birbirine yapışmasına neden olur. Bu arada makrofaj, trombosit, lökositler ve lenfositler de gref hücrelerine yapışırlar. C₅'den sonraki basamaklar enzimatik karakter gösterirler. C₃ ve C₅ kemotaksik ve

vazoaktif maddelerin açığa çıkmasına neden olurlar. $C_{5,6}$ molekülünün hücre membranına yapışması ile hücre membranı tahrip olur. C_6-C_7 non-enzimatik etkenlerdir (Şekli 3). Bu şekilde de görüldüğü gibi iki ayrı sistemin aynı yöndeki etkileriyle greft hücreleri tahrip edilmektedir. Zincirleme reaksiyonun son basamakları komplemana bağımlı olmaksızın serum ve hücrel enzimlerin etkisiyle doğrudan başlatılabilir. Örneğin C_3 ve C_5 plazmadaki fibrinolitik enzimler ve bazı lizozomal enzimlerle harekete geçebilir.

KOMPLEMAN SİSTEMİ



Şekil 3 : Kompleman sisteminin çalışması

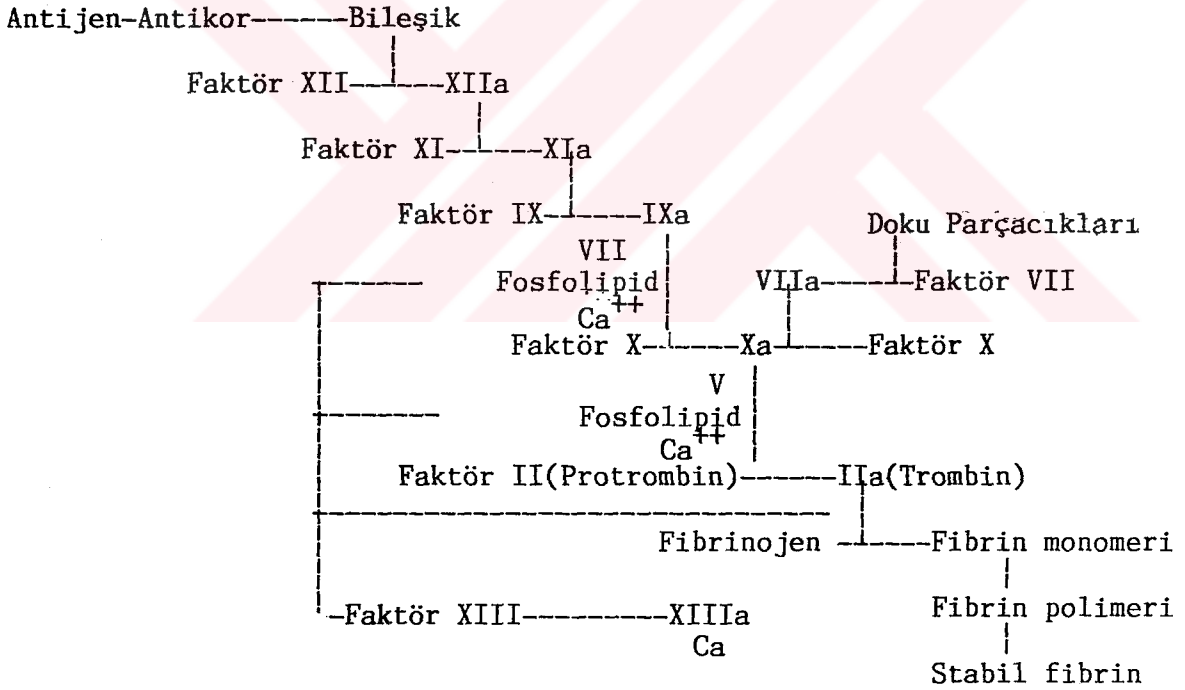
Red yanıtına kompleman sisteminin etkileri şunlardır:

1- Antikorlarla bağlanan hücreler, kompleman sistemi yardımıyla lizise uğratılmaktadır (C_8-C_9).

2- B lenfositleri gibi birçok hücre üzerinde C_{3b} ve C_{4b} 'ye ait reseptörler bulunur. C_{3b} ve C_{4b} hücre membranına yapışacak olursa Opsonin gibi görev görür. Hücreyi makrofaj ve monositlerin tahribine müsait bir duruma getirirler.

3- Kompleman kendine göre biyolojik aktiviteleri vardır. Örneğin C_{4a} ve C_{2b} 'nin özellikleri gösterirler. C_3 kemotaksik özellik arzeder ve lökositleri davet eder, mast hücrelerinden histamin deşarjı yaptırır (Anafilotoksin) ve kinin aktivitesi nedeniyle immün yapışmayı sağlar. C_5 çok kuvvetli bir kemotaksik özellik gösterir, mast hücrelerinden histamin deşarjı yaptırır, nötrofilleri çeker ve lizozomal enzimlerini ayırır.

Buraya dek anlattıklarımızdan da anlaşılacağı üzere, *kompleman aktivasyonu*, kininlerin salgılanması, vasküler geçirgenliğin artması, polimorfların bölgeye çekilmesi, ödem teşekkülü, hücrelerin fagositozu, opsonizasyon, immün yapışma ve hücre ölümünden sorumludur. Bu zincirleme sistemlerin üstün tarafı, kendi kendine etkinliğini arttırabilme özelliği taşıma- larıdır.



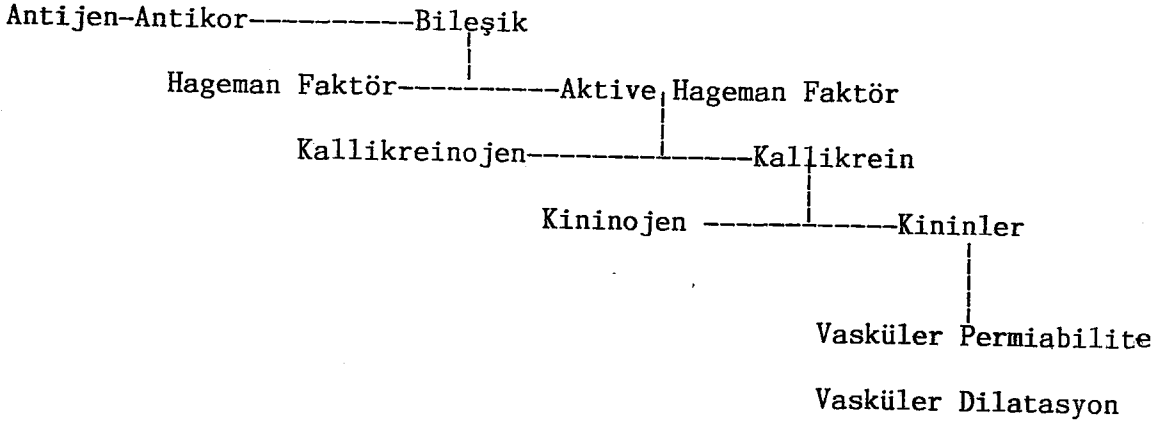
Şekil 4 : Pıhtılaşma sistemi

PIHTILAŞMA SİSTEMİ

Allogrefte Fibrin birikimi iki yolla meydana gelir .Bunlardan *Ekstresek yol* doku tromboplastinin meydana gelmesiyle başlar. Bu hücre-sel faktörün meydana gelmesi, endotelial hücre membranların sitotoksik lenfositler aracılığıyla tahrip olmasına neden olur. C_3 'ün aktive olması, trombosit büzüşmesi ve trombosit fosfolipidlerinin açığa çıkmasına yol açar. Bu fosfolipidler ise pıhtılaşmayı şiddetlendirir. *İntrensek yol*: Direkt olarak immün yanıt tarafından harekete geçirilir. Bu yolda F XII (Hageman), XI, IX ve VIII ile V'i geri mekanizma ile etkiler. Protrombinden trombin oluşumu ve Fibrinin polimerizasyonu ile sonlanan bir seri olayı başlatır. Reaksiyon ilerledikçe ve hücre tahribatı arttıkça, daha çok tromboplastin açığa çıkar, kollagen lifler oluşur, pıhtılaşma kolaylaşır. Genellikle kronik greft reddinde damar endotel harabiyeti neticesi görülen fibrin depozitlerinin bu mekanizmanın bir yan ürünü olduğuna inanılmaktadır (Şekil 4).

KİNİN SİSTEMİ

bu sisteme Kallikrein sistemi de denmektedir. Bu sistem, Faktör XII'nin aktive olmasıyla harekete geçer. Neticede meydana gelen kallikrein, kininojene etki ederek bradikinin meydana gelmesine neden olur. Bradikinin organizmada Kininaz ile inaktif hale getirilen birçok kininden biridir. Kininler lökosit kemotaksisi, düz kas kontraksiyonu ve kapiller geçirgenliğinin artmasından sorumludur (Şekil 5).



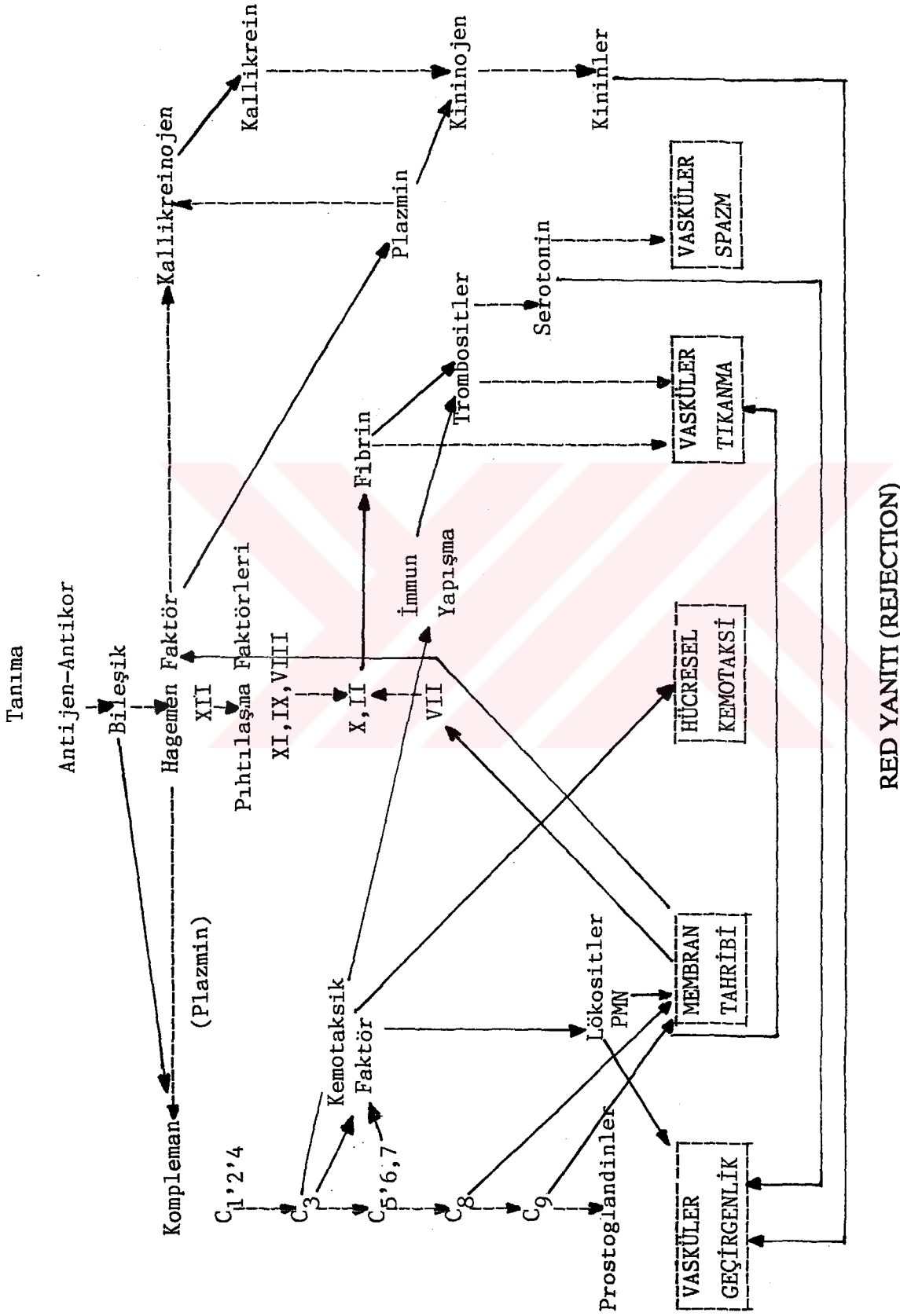
Şekil 5 : Kinin sistemi

SİSTEMLER ARASI İLİŞKİLER:

Antijen-Antikor birleşmesi, Hageman faktörünün harekete geçmesini sağlar. Hageman faktörü böylece pıhtılaşma, kompleman ve kallikrein sistemlerinin aktive olmasına yol açar. Plazmin C_3 'ü etkileyen kemotaksik maddelerin salgılanması, immun yapışma ve opsonizasyonu başlatır. Hageman faktörünün harekete geçmesi aynı zamanda kininlerin de ortaya çıkmasına sebep olur. Kompleman sisteminin aktivasyonu trombosit kümeleşmesi ve pıhtılaşmanın başlamasını davet eder. Bu esnada ortaya çıkan Trombin plazminojenden plazmin yapımını temin eder. Kompleman sistemi Prostaglandinlerin devreye girmesine ve vasküler geçirgenliğin artmasına yardımcı olur (Şekil 6).

Bu sistemler içinde yalnız aktivatör maddeler değil inhibitör maddeler de rol alırlar. Örneğin; Esteraz, kinin ve plazmin sistemlerini inhibe eder. Bu bağlantılarda yer alan her komponent en ufak bir madde değişikliğe uğradığında, aktive olduğunda veya inhibe olduğunda pozitif veya negatif yönde muhakkak etki altında kalacaktır.

Seri olaylar sonunda, daha önce de söz edilen vasküler permiabilite artışı, bazal membran harabiyeti, hücrel infiltrasyon, vasküler oklüzyon ve vazospazm ile sonuçlanacaktır (Şekil 6).



Şekil 6 : Red yanıtında sistemlerarası ilişkiler. Red yanıtı grefin tanınmasıyla başlamakta, vasküler geçirgenlik artması, membranların tahribi, vasküler, oklüzyon ve grefin işlevini kaybetmesiyle sonlanmaktadır.

RED YANITI TÜRLERİ VE HİSTOLOJİSİ:

Allogref red yanıtı immünolojik, histopatolojik ve klinik kriterlere göre sınıflandırılır. bu sınıflandırma amaca ve kullanıma göre değişir. İmmünolog için immün mekanizmalardaki farklılıkları ortaya koymak. Patolog için ise doku hasarının tipi ve derecesi önemlidir. Klinisyen için ise tedaviye cevap potansiyeli hakkında bilgi sağlamak ve sonuçların önceden tahmin edilebilmesi için sınıflandırmalar yapılmıştır.

Red olayının klinik bulguları ve belirtileri transplante edilen organ ve dokuya bağlıdır.

Red yanıtı greflemeden sonraki herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Olayın patogenezi PORTER'in çalışmalarında anlatılmıştır(2). Allogreft rejeksiyonunu sınıflandırmak için kullanılan kriterler tablo 3'de görülmektedir. Red yanıtı sınıflandırması ise Tablo 4'de görülmektedir(3,28,29,49,52,59).

Tablo 3 : Allogreft rejeksiyonunu sınıflandırmak için kullanılan kriterler

Klasifikasyon	Kinetik	Hedef	Cevap	Reaksiyon
Hiperakut	Transplantasyondan hemen sonra başlayan çok hızlı başlangıçlı (Dak, saat)	Büyük küçük damarlar	Humoral	Granülosit infiltrasyonu, vaskülit, vaskülit, hemoraji
Akut	Hızlı başlangıçlı transplantasyondan sonraki erken devre	Parankim küçük damarlar	Cell>Hum	İnterstisyel ödem Mononükleer hücreler.
Vasküler		Orta derecede	Hum>Cell	Vaskülit, Granülositler
Kronik	Yavaş başlangıçlı transplantasyondan sonraki geç dönem.	Parankim	Cell>Hum	İnterstisyel fibrozis Mononükleer hücreler
Vasküler		Büyük ve orta derece damarlar	Cell>Hum	Sklerotik, vasküler değişiklikler, ikinci iskemik hasar.

Tablo 4 : Red yanıtı sınıflandırması

-
- 1- Hiperakut red yanıtı
 - 2- Akselelere red yanıtı
 - 3- Akut red yanıtı
 - 4- Kronik red yanıtı
-

HİPERAKUT RED YANITI:

Transplantasyon esnasında alıcıda, transplante edilen grefe karşı *antikorların* hazır bulunması halinde *hiperakut red yanıtı* ortaya çıkabilir. Antikorlar süratle antijenle reaksiyona girerler. İmmün adherans ve kemotaksi nedeniyle damar içi alanda trombosit ve polimorf nüveli lökositler agglutine olarak trombüsler teşkil ederler. Mikroskopik incelemede damar lümeninde trombüsler kümelenmiş trombosit ve polimorf hücreler görülür. Bütün bu olaylar, grefin revaskülarizasyonunu izleyen birkaç saat içinde gelişir. Bir iki güne kadar geçtiği ender de olsa bilinmektedir. Bu türdeki red yanıtı şu hallerde görülmektedir:

- A- Deneysel ksenogrefler,
- B- İkincil red yanıtı
- C- Verici ile alıcının ABO uyumsuzluğu,
- D- Alıcının allogref antijeniyle evvelce karşılaşmış olması (gebelik, transfüzyon... gibi)

AKSELERE RED YANITI:

Bu sıklıkla gref fonksiyonunun hızla kaybına sebep olur. Gref genellikle 3-5 gün tatmin edici düzeyde çalıştıktan sonra fonksiyonunu yitirir. Etyopatolojide *önceden oluşmuş hücresel duyarlılık* sorumlu tutulmaktadır. Gref spesifik Sitotoksik T hücreleri tarafından tahrip edilir. Histolojik olarak damar harabiyeti ön plandadır. Kapiller rüptür, interstisyel kanama, hemorajik infarktüs ve arteriollerde fibrinoid nekroz görülür.

AKUT RED YANITI:

Transplantasyondan sonra ortalama 5.gün başlamaktadır. Akut red yanıtı, yine ortalama transplantasyon sonrası 10.gün greftin harap olmasıyla biter. Transplant eğer bir organ ise organın hacmi artar. Cilt grefinde ise greft nekrozu görülür. Erken mikroskopik incelemede organın küçük *lenfositlerle infiltre* olduğu görülür. İnterstisyum, aynı özellikle hücre sel infiltrasyona uğramıştır. Geç dönemlerde büyük lenfosit infiltrasyonu, plazma hücreleri, makrofajlar ve lökositler görülür. Akut red yanıtı esasen *sellüler* tiptedir. İnterstisyum ödemli, arterioler intima şiştir, mediada fokal nekrozlar vardır. Arter duvarlarında immün globulinlerin varlığı gösterilmiştir. Endotelial hücre proliferasyonu ve arter lümenin fibrin-poli-morf tıkaçlarıyla kapalı olduğu izlenir. Red yanıtı bir greftin taşınması sırasında, transplantasyon antijenleri arasında uyum bulunduğu halde bile görülebilmektedir. Deneysel allogreftlerin reddi ve birincil red yanıtının seyri akut red yanıtı şeklinde olmaktadır.

KRONİK RED YANITI

Verici ve alıcı arasında transplantasyon antijenlerinin oransal uyumsuzluğu varsa, kronik red olayı ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan birkaç ay veya yıl yerinde kalmış, akut red yanıtı immün supressif tedavi görmüş greftlerde hem akut hem de kronik red yanıtına ait bulguları birlikte izlemek olasılığı vardır. Kronik red yanıtında damarsal yapısı olan organ grefti, genellikle normal büyüklüktedir. Deri greftlerinde ise makroskopik bir bulgu olmadan yalnızca greftin küçüldüğü gözlenir. Kronik red hümoral tipte gelişen bağışıklık olaylarıyla, yani antikör-antijen reaksiyonları sonunda gelişir. Mikroskopik olarak en belirgin bulgu arterioler endotel proliferasyonudur. Bu damarların bazıları tamamen tıkalıdır. Damar duvarlarına immünglobulinlerin toplandığı gösterilebilmektedir. Karaciğer allogreftlerinde bu kurallara uygun bulgular görülmektedir.

Red yanıtında (inflamasyonda) aracı olan immün hücre ürünleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 5)(49,52).

Tablo 5 : Red yanıtında aracı olan immün hücre ürünleri

MONOSİT MAKROFAJ	Kompleman komponentleri İnterleukin-1 (IL-1) Tümör nekroz faktör(TNF- α) Leukotriens Tromboxane Prostaglandin Transforming Growth fakt. (TGF- β) koloni stimülatör faktör (CSF) lizozomal enzimler	Hücre yaralanması, opsonizasyon, kemotaksi Pleotropik, Lenf.ve endotel hüç. aktivasyonu Pleotropik, I1-1 benzeri aktivite kemotaksi, Düz kas kontr. Damar permeabilite Vazokonstrüksiyon, kogaülasyon Vazodilatasyon Fibrozis, anjogenezis, lenfosit proliferasyonu inhibisyonu lökosit aktivasyonu, kemotaksi, hematopoesis Proteolizis, doku yaralanması
T-LENFOSİT	Interleukinler (II-2-8) İnterferon-y(IFN-y)	Çeşitli lökositlerin farklılaşması ve aktivitesinin uyarılması. Makrofajların, lenfositler ve endotel hücrelerinin uyarılması akut faz proteinlerin oluşması, Ateş
MAST HÜCRELERİ BAZOFİLLER	Lenfotoksin (TNF- β) Perforin Histamin Kemotaksik faktörler Heparin Leukotriens, Tromboksane, Prostaglandinler.	I1-1 aktivitesinin aynı, sitolitik. Sitolizis, hücre yaralanması Artan damar permeabilitesi, düz kas kontr. Eosinofil, nötrofil kemotaksisi Antikoagulan Yukarıdakilerin aynı
NÖTROFİLLER	H ₂ O ₂ , myeloperoksidaz lizozomal enzimler	Toksik oksijen radikallerinin oluşması. Proteolizis, doku yaralanması

TRANSPLANTASYON ANTİJENLERİ

Tarihçe bölümünde birincil ve ikincil red yanıtının deney hayvanlarında nasıl elde edilebileceğine kısaca değinilmişti. İkincil red yanıtının aslında immün bir tepki olduğu, ikileme grefleme yöntemiyle anlaşılabilir. Bu araştırma yönteminde önce deney hayvanının sırtına bir deri grefi konur, hayvanın bu deri grefini reddetmesi beklenir. Daha sonra aynı deney hayvanının sırtına yine aynı vericiden gelen bir deri grefi ve değişik üçüncü bir hayvandan alınan deri grefi yerleştirilir. Deney hayvanı aynı vericiden gelen deri grefini ikincil red yanıtı ile attığı halde, üçüncü hayvandan gelen deri grefini birincil red yanıtı ile artar. Bu tür deneyler *spesifik tanıma*, *antijene özgü antikor* ve *hafıza* kavramlarının yerleşmesine yardımcı olmuştur.

Deri grefleriyle bilinen bir alıcıya karşı duyarlı hale getirilmiş bir deney hayvanı, aynı vericiye ait tüm greflere karşı ikincil red yanıtı verir. Kısaca alıcıyı duyarlı hale getirmek için vericiden alınan bir tek çekirdekli hücre bile yeterlidir.

MEDAWAR transplantasyon alanında yaptığı birçok araştırmaya ilave olarak yanıtının histolojik görünümünü de incelemiştir. Bu araştırmaların red yanıtında lenfositlerin önemli bir rol oynadığı anlaşılmıştır. Aynı bulgu daha sonra MITCHISON tarafından doğrulanmıştır(59). Bu araştırmacıların kendi deneylerinde ulaştığı sonuçları şöyle özetlemek mümkündür(59):

1- Gref alanını drene eden lenfatikler içindeki lenfositlerle hayvandaki özel bağışıklık durumunu bir diğer deney hayvanına aktarmak mümkündür.

2- Lenfositlerin bu yeteneği kazanabilmeleri için greflemeden sonra ortalama 10 gün beklemek gereklidir. Greflemeden 3-4 gün sonra toplanan lenfositler bu yönden etkin değildirler.

Hastadaki red yanıtının histolojik görüntüsü, transplante edilen organın anatomisi, hücre dizilişi, hücre cinsi ve immün sistemle olan ilişkisine göre değişebilir. Örneğin Lenfoma dokusu transplantasyonlarında vasküler geçirgenlik artması ve kollajen dejenerasyonu ağır basan bir görüntüyle karşılaşılır. Karsinom transplantları deri grefinin rengini andırır. Sarkom greflerinde ise histiositik infiltrasyon hakimdir. Özet olarak, red yanıtında lenfoid hücre dışında başka hücrelerel infiltrasyon da görülebilmektedir(28,49,52).

Beslenmesi bir arter aracılığıyla olan fakat lenfatik bağlantıları zayıf organ grefleri özel bir seyir gösterirler. Böyle bir gref yerleştirildikten sonra çıkartılsa da Grefe yönelik bağışıklık gelişmeye devam edecektir. Bu konularda yapılan muhtelif araştırmalar, grefe karşı gelişen red yanıtının en az 3 komponentten meydana geldiğini göstermiştir:

1- *Getirici yol - Afferent yol*: Antijenik yapının merkez organa taşınması.

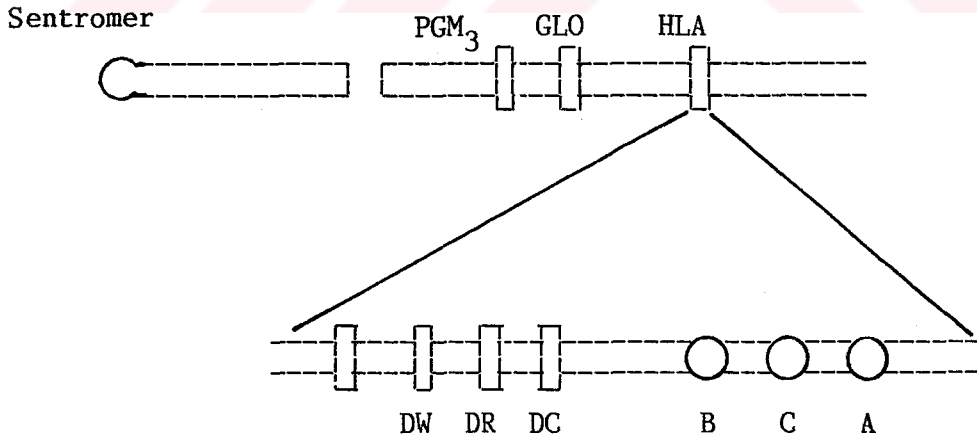
2- *Merkez Organ-Organlar*: Lenfoid sistem, lenf düğümleri.

3- *Götürücü yol - Efferent yol*: Allogrefi besleyen arterler.

Birçok araştırmalar sonucunda anlaşılmıştır ki; bazı dokusal antijen türleri diğer antijenlere oranla daha şiddetli bir antikor yapımına neden olurlar. Kuvvetli antijenik özellik taşıyan ve hücre yüzeyine yapışık bulunan bu antijenlere *transplantasyon antijenleri* veya *doku uyumu antijenleri* denmektedir. Doku uyumu antijenlerinin en belirgin olanları Major histocompatibility Complex (MHC) adı altında toplanmıştır(28,49,52,59).

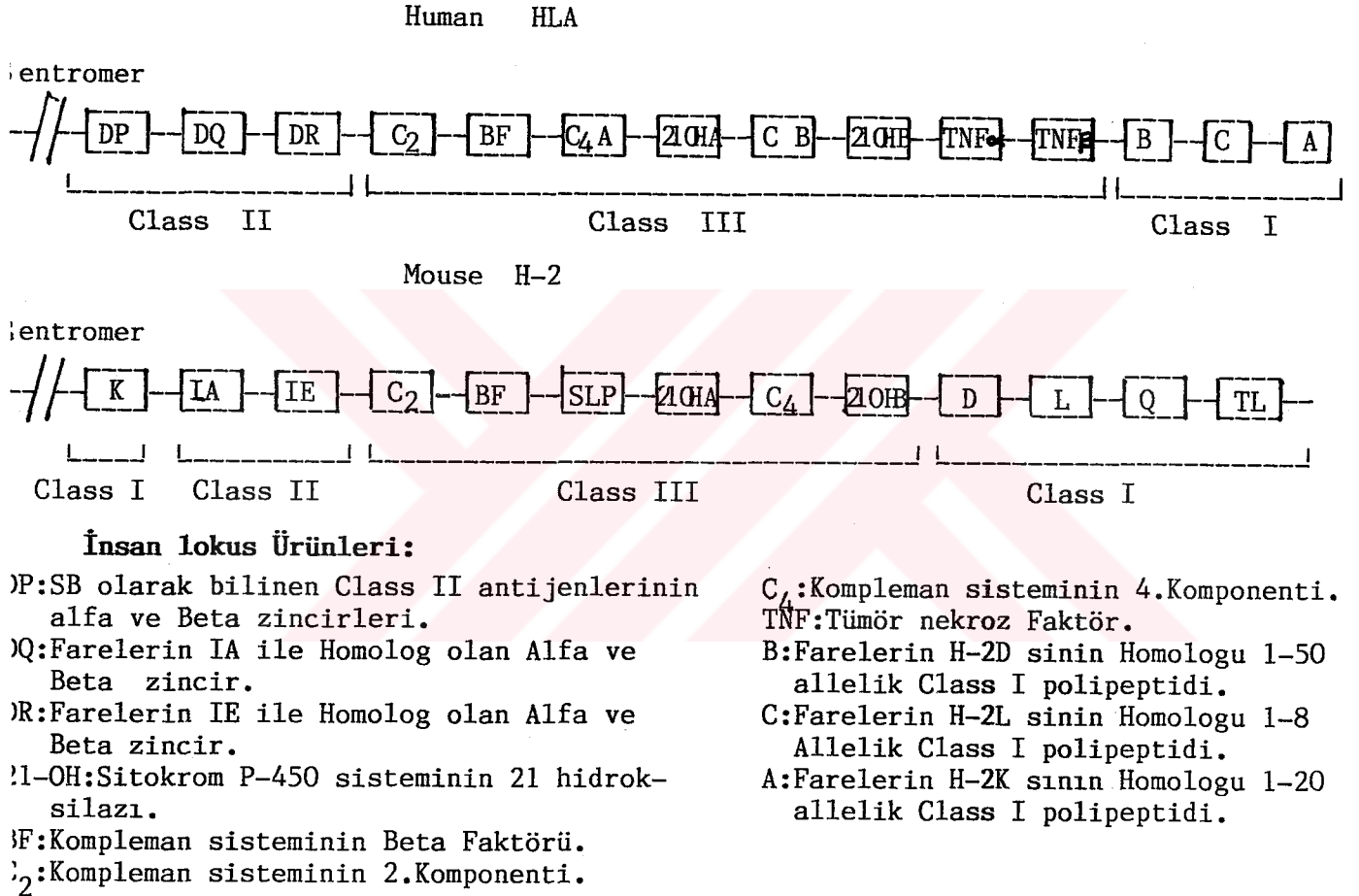
Doku grupları

Allogrefin red yanıtı ile atılmasının sebebi Verici ve alıcı MHC sistemlerinin birbirleriyle uyum göstermemesidir. İnsandaki MHC sistemine Human Lökosit Antijen (HLA) sistemi denmektedir. HLA sistemindeki antijenik yapılara ait özellikler ise 6 no'lu Kromozomun kısa kolu üzerindeki HLA Haplotipi adı verilen bir bölüm sayesinde genetik kurallara uygun bir şekilde korunur ve iletilir (Şekil 7)(28,49,52,59).



Şekil 7 : 6 no'lu kromozomun şematik görüntüsü. PGM₃: Fosfoglukomütaz enzimi, GLO: Glikooksilaz enzimi. PGM₃ ile HLA arasındaki uzaklık 15 harita ünitesi, GLO ile HLA arasındaki uzaklık 10 harita ünitesidir. Alt çizgi, HLA noktasını genişletilmiş olarak vermektedir. Class I antijenleri yuvarlak, Class II antijenleri dikdörtgenlerle ifade edilmiştir. HLA-A ile HLA-B arasındaki mesafe 0.8 santimorgan, B ile C arasındaki uzaklık 0.2 santimorgan, A ile C arası ise 0.8 santimorgandır. Sentromere en yakın nokta D noktasıdır.

MHC'nin şematik haritasında da gösterildiği gibi (Şekil 8) immün cevap DP, DQ ve DR lokuslarını içeren HLA-D bölgesine yerleşmiş genlerle ilişkilidir. Her komponent için bir lokus yoktur ama Class II anti-jenlerin herbirinin Alfa ve Beta zincirlerinin kodlandığı birkaç lokus kümesi vardır. Tümör nekroz faktörü genleri Class III ile Class I genleri arasındadır. Farelerde Sex Limited Protein (SIP), hayvan serumundaki C₄ proteinine ait şifredir(28).



Şekil 8 : MHC'nin İnsan ve Farelerde Şematik Haritası(28)

HLA haplotipinde en az g gen mevcuttur. Bu genlere sırasıyla HLA-A, HLA-B ve HLA-C noktaları denmektedir. Bu genlerin glukoprotein yapısındaki temsilcileri, lenfoid hücrelerinin plazma membranlarında bulunurlar. Bunlara *Class I antijenleri* de denmektedir. Class I proteinlerinin iki zinciri vardır. *Alfa zinciri* 44 kDa (44000 Dalton) boyundadır ve plazma membranını delegecek şekilde hücreye bağlıdır. 3 sektörü vardır ve

spesifik antijenleri taşır. *Beta zinciri* ise 12 kDa (12000 Dalton) boyundadır. β_2 globulin karakterindedir. β_2 insandan insana farklılık göstermez. İnsan ve hayvan arasında çok küçük farklılıklar gösterir. Büyük zincire yapışık olan karbonhidratların antijenik yapıya katkıları yoktur. Antijenik yapıyı belirleyen kısım Alfa zincirdeki protein sektörüdür. *Class II antijenleri*: HLA haplotipi değişik türde ikinci bir membran glikoproteinini de kodlamaktadır. Bu bölümde DP, DQ ve DR lokusları mevcuttur. Bu genlere bağlı olarak ortaya çıkan antijenler Class II antijenleridir. Class II antijenlerinin Alfa zinciri 34 kDa, Beta zinciri ise 29 kDa boyundadır ve membranı delege şekilde yerleşmiştir. Class II antijenlerinin pratikte en kolay tayin edileni HLA-DR antijenleridir. HLA epitoplarının çoğu Beta zincirinde bulunurlar. Her iki zincir de HLA-D bölgesindeki gen kümelerine şifrelenerek bağlanmışlardır. İnsanda HLA-DR antijenini kodlayan en az iki genin bulunduğu sanılmaktadır(59).

HLA-A ve HLA-B yüksek polimorfizm gösterirler. Bunların türleri serolojik yöntemlerle birbirlerinden ayırtelebilmektedir. Bu antijenlere karşı organizmada antikorlar meydana geldiğine göre, multipl kan transfüzyonu almış olanlar ve birkaç gebelik geçirmiş kişilerin, daha önce koyulan bir grefi reddetmiş şahısların serumları bilinen bazı antijenlere karşı incelemeye alınacak olursa; bu antijenlere özgü antikor ihtiva eden serumlar kolayca ayrılmış olacaktır. Bu yöntemle bulunan yeni antisera, dolayısıyla yeni antijenler ifade edilirken önce haplotip bildirilir, buna *allel* eklenir. Daha sonra simgenin sonuna W harfi eklenir. HLA-BW 16 gibi. Daha sonra simge sonundaki W harfi kaldırılır ve antijen normal Allel listesine dahil edilir. Daha ileriki araştırmalar bu antijenin alt grupları olduğunu ortaya çıkarabilir. Örneğin B 16'nın BW 38 ve BW 39 olarak numaralandırılmış iki subgrubu vardır. Bunlar ifade edilirken BW 39 BW 16 şeklinde yazılırlar. W geçici olarak verilen koddur. Tüm araştırmacılar orjinal yeni bir allel olduğunda birleşirlerse W kaldırılır.

İnsanlarda doku tiplmesi:

Allellerin bilinen antiseralar karşısında gösterdiği uygunluluk araştırılarak yapılır. Bu amaçla kullanılan test aslında *mikrotoksisite* testinden ibarettir. Prensip olarak şu işlemleri içerir. Taze lenfosit süspansiyonu hazırlanır. Bu süspansiyon antikora karşılaştırılır. Kompleman ilave edilerek inkübe edilir. Eğer lenfositler karşıt antikorlarla birleşirlerse parçalanır ve ortama ilave edilmiş olan TRİPAN mavisini alarak boyanırlar. Lenfositler daha önceden radyoaktif madde ile işaretlenecek olursa antijen-antikor reaksiyonu sonucu lenfosit parçalanınca sıvı ortama radyoaktif madde kaçırlar. Bu ise likid sintilasyon sayacı tarafından tayin edilir.

Her şahısta biri anneden, biri babadan gelen 2 adet 6 no'lu kromozom bulunur. Bu nedenle her fertte iki tane HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR vb.. bulunur. Bunlara HLA A₁, A₂, B₁, B₂, C₁, C₂ diyelim. Bilindiği üzere her antijenin çok sayıda allel'i vardır. Eğer A₁, A₂'den farklı antijenik yapı gösterirse (yani allel'ler farklı ise) kişi HLA-A antijeni için heterozigot, aynı antijenik yapı gösterirse (yani allel'ler aynı ise) homozigottur denir. Ayrı durum B,C,DR için de söz konusudur.

HLA-A ve B'de bulunan birkaç bin moleküle ait özellik, hücre membranı üzerindeki antijenler şeklinde ifade edilir. Her çekirdekli hücrenin fenotipik olarak sahip olduğu antijenik yapının kodları genom tarafından kontrol edilmektedir. HLA-A ve B antijenlerinin miktarları da hücrenin cinsine bağlı olarak değişmektedir. Bu yönden en zengin hücreler lenfositlerdir. Parankim hücreleri bu yönden oldukça fakirdir. Tümör hücreleri de cinslerine göre değişen miktarlarda antijen arzeder.

HLA-A'nın 20, HLA-B'nin 43 alleli vardır. HLA-C daha az allel içermektedir. HLA-DR'nin 10 adet, HLA-DW'nin 12 adet allel'i bilinmektedir(3,28,59).

Hekim W ile işaretli allelleri incelerken ihtiyatlı olmak mecburiyetindedir. Çünkü "W" kesin olmayan durumu ifade etmektedir. DR gidecek değer kazanmaktadır. DR antijenleri; aktif hale gelmiş T hücreleri makrofajlar ve vasküler endotel hücrelerinde de bulunmaktadır. Bu antijenlerin bulunduğu hücre sayısının az oluşu DR antijeni saptanmasını zorlaştırmaktadır. Gerçekten de DR antijenlerinin tesbiti zordur. HLA-DR antiserumları çoğunlukla HLA-A ve B'ye karşı antikorlar da içermektedir.

B hücrelerinin ise DR antijenlerinden zengin hücreler olması gereklidir. Bu ise dolaşımdan B hücrelerinin izole edilmesini gerektirir. B hücreleri dolaşımdaki lenfositlerin % 20'sini teşkil ettiğinden, DR tiplemesi için diğer tiplemedekinden daha çok kan alınması gerekir. B hücrelerinin son derece nazik hücreler oluşu, izole edilmeleri sırasında büyük bir dikkat gerektirmektedir. DR antijenlerini tayin için son olarak geliştirilen iki renkli immunfloresans tekniğinin bazı kolaylıklar sağladığı bildirilmiştir. Bu teknikte dolaşımda izole edilen karışık lenfoid hücreler floresan ile işaretlenmiş anti-human globulinle inkube edilir. Bu globulin floresan boya ile birlikte B hücrelerine yapışır. Daha sonra ortama anti-DR serum, kompleman ve iki renkli vital boya katılır. Deney sonunda 4 tip hücre elde edilir:

- 1- Yüzey immünglobulin ihtiva eden canlı hücreler: B hücreleri,
- 2- Yüzey immünglobulin ihtiva etmeyen canlı hücreler: B dışındaki hücreler,
- 3- Yüzey immünglobulin ihtiva eden ölü hücreler: B hücreleri,
- 4- Yüzey immünglobulin ihtiva etmeyen ölü hücreler: B dışındaki hücreler. Buna kısaca ölü veya canlı B ve non-B hücreler de diyebiliriz.

HLA-DR haplotipinde DR lokusuna çok yakın bir bölgede HLA-DW lokusu bulunmaktadır. Bu lokus diğerlerine pek benzememektedir. Varlığı ancak aktivitesinden dolayı farkedilmektedir. Genin ürünü bilinmemekte olduğu halde henüz izolasyonu yapılamamıştır. Allelleri serolojik yöntemlerle tespit edilememektedir. DW lokusunun özellikleri de B hücrelerinin yüzey antijenleriyle ifade edilmektedir. Bu antijen veya anti-

jenlerin görevi, Allojenik T lenfositlerini stimüle etmektedir. Bu stimülasyon T hücrelerinde meydana gelen Blastogenez izlenerek takip edilmektedir. DW antijenlerinin fertlere göre farklı oldukları kesindir. Bunu tespit etmek için mikst lenfosit kültürü veya mikst lenfosit reaksiyonu denilen bir deneye başvurulur

Mikst lenfosit kültürü (MLC):

Mikst lenfosit kültüründe iki ayrı şahıstan elde edilen lenfositler bir kültür ortamında biraraya getirilir. Lenfositler birbirine karşı antijenik stimülasyon gösterir. Stimüle olan lenfosit kümesi ise DNA sentezine girer. Böylece birinci şahsın lenfositleri ikinci şahsın lenfositlerine, ikinci şahsın lenfositleri ise birinci şahsın lenfositlerine karşı cevap vermiş olur. Eğer her iki şahsın lenfositleri aynı HLA-DW antijenini taşıyorsa, lenfositler stimülasyona uğramazlar ve DNA sentezine de girmezler. Genellikle bu kültür yöntemi, yalnız bir şahsın lenfositlerinin ne denli stimüle olduğunu araştırmakta kullanılır. Herhangi bir kişinin lenfositlerini antijenik özelliği bozulmadan DNA sentezi yapamayacak hale getirmek mümkündür. Bu amaçla sadece stimülasyon yapmasını istediğimiz lenfositleri radyasyon ve Mitomycin-C ile karşılaştırırız. Bu lenfositler artık prolifer olamayacak, DNA sentezi yapamayacak fakat stimüle etme özelliğini muhafaza edecektir. Bunu şematik olarak açıklayacak olursak:

1. Olasılık : Karşılıklı stimülasyon mevcut
2. Olasılık : Stimülasyon yok.
3. Olasılık : Deney tek yönde çalışır.
 - a) Işın ve Mitomycin-C ile bir grup lenfosit inhibe edilmiştir.
 - b) Prolifere olan grup hücreler homozigottur.

Son olasılığın b şikkını açıklayacak olursak:

Bir A şahsı HLA-DW için homozigot olsun. Bu şahsın antijenik yapısı anne ve babadan gelen kromozomlar nedeniyle HLA-DW 1, HLA-DW 1 olacaktır.

Bir B şahsı ise HLA-DW için heterozigot olsun. Bu şahsın antijenik yapısı da anne ve babadan gelen kromozomlar nedeniyle HLA-DW 1, HLA-DW 2 olacaktır. Bu şahısların lenfositleri karşılaştırıldığında, B şahsının hücreleri A'nın hücrelerini stimüle edecektir. A ise B'nin hücrelerini stimüle edemez, çünkü yapısında sadece B'de de olan HLA-DW 1 antijeni mevcuttur.

HLA-DW tiplmesi rutine girmiş bir araştırma değildir. Çünkü tayin için gereken homozigot hücreleri bulmak kolay olmamaktadır. Ayrıca MLC (MLR), zaman alan (5 gün) ve pahalı bir yöntemdir. Bu deney aile taramalarında ayrı bir önem taşır. Edinilen son bilgilere göre DR ve DW'nin birbirine yakın olduğu, önem bakımından DW'nin ağır basmadığı söylenmektedir. Diğer taraftan DR tayinleri ile kabaca DW hakkında bilgi edinmek mümkündür. Bazıları DR ve DW'nin özdeş olduğunu öne sürmektedir(28,59).

HLA-A,B,C,DR ve DW dışında birkaç lokusun daha bulunduğu düşünülmektedir. Bu lokuslar da HLA bölgesindedir. Bunlar minör doku uyuşumu ile ilgili noktalara benzemektedir. Çünkü HLA özdeş şahıslar bile birbirlerinden gelen deri greflerini geç dönemlerde reddedebilmektedirler. Bu noktaların bazıları yine 6. kromozom tarafından kontrol edilmekte fakat HLA bölgesinden uzakta bulunmaktadır.

Major Histokompatibilite Kompleks (MHC)'in önemi:

İnsan ve hayvanlarda MHC'nin polimorf karakteri araştırmacılar tarafından önemle dikkate alınmıştır. Bu karışıklık ne immünologlar için içinden çıkılmaz bir olay, ne de cerrahları transplantasyondan caydıracak bir etkidir. ZİNKARNAGEL ve arkadaşları lenfositik Koriyomenenjit virüsüyle enfekte farelerin T lenfositlerinin virüs antijenini ancak ortamda bir MHC elemanının mevcut olması halinde tanıyabileceğini tesbit etmişler-

dir(59). Böylelikle bir sıçan suşu hastalık virüsünü tanıyabildiği halde bir diğer suşun bu virusü tanıyamama olasılığı vardır. Bu T hücreleri hem virüs antijenini, hem de MHC antijenlerini algılayan reseptörlere sahiptir. Lenfositotoksik etki ise ancak bu iki anahtar deliğine, uygun anahtarların yerleştirilmesiyle başlamaktadır.

Bu bulgular insandaki immün sisteme ait bulgulara uygunluk göstermektedir. İmmün sistemin ilk görevi enfeksiyona karşı mücadele etmektir. Bakteriler virüsler, mantarlar ve protozoolar ile sürekli karşı karşıya kalan organizma, bunların herbiri için ayrı ve uygun bir savunma sistemi oluşturmak zorundadır. Ekstrasellüler organizmalar antikor ve komplemanla etkisiz hale getirildikten sonra, parazit, mantar ve bakteriler enflamasyon alanından çıkan lenfokinlerin makrofajları uyarmasıyla bertaraf edilir. Virüslere karşı ilk savunma hümoraldir. Daha sonra hücre içine giren virüsün hücrenin kişiliğini değiştirmesi, bu hasta hücrenin içindeki virüsle birlikte T lenfositleri tarafından tahrip edilmesi ile sonlanır. Her hücre kendine ait MHC antijeni ihtiva ettiğine göre, Sitotoksik T hücreleri virüsle enfekte olmuş hücreyi kolayca ayırtedeceklerdir.

İnsanda MHC'nin polimorfizm göstermesinin bazı avantajları da vardır. Virüsler mutajen hareketlerle kendi antijenik yapılarını değiştirebilmektedir. Bu ise Virüs-MHC kompleksinin değişik şiddetlerde stimülasyon yapması demektir. Bu nokta postransplant hasta bakımında enfeksiyonlar açısından önemlidir(3,39,40).

İMMÜNOSUPRESYON

Günümüze dek hemen her cins doku ve organ transplantasyonu denenmiştir. Transplantasyon girişiminin başarısı, immün cevabı baskı altına alan (İmmünosupressif) ilaç tedavilerinin başarısına bağlıdır. Son yıllarda İmmünosupressif tedavi konusunda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir(28,29,39,49,52,59)

İmmünosupresyon nasıl yapılabilir:

Lenfositler immün sistemin temel elemanlarıdır. Red yanıtı ise lenfositlerin antijeni tanımasıyla başlar. Antijen makrofajlar tarafından alınır, gerekli işlemlere tabi tutulduktan sonra lenfositlere takdim edilir. Bireylerin bağışıklık hücrelerinin gelişmesi sırasında muhtelif lenfosit kümeleri oluşur. Bunlara lenfosit "klon"ları denmektedir. Her klon'un kendine özgü hedef ve amaçları vardır. Bu nedenle klon elemanları önceden eğitildikleri antijenleri tanıyabilirler. Ancak bu özelliğin nasıl geliştiği bilinmemektedir. Lenfositlerin antijenle tanışmasına "*Priming*" denmektedir. Priming lenfositlerin başkalaşarak büyük ve aktif bir hücre haline gelmesine yol açar. Bu olayları seri olaylar takip ederek antijen bertaraf edilene kadar sürer.

Doğumdan hemen sonraki dönemde insan tam bir immün yeterlilik içindedir (İmmün Competence). Lenfositler bir kez antijene karşı yanıt verdikten sonra meydana gelecek olayları durdurmak son derece zordur. Antikorlar, sitotoksik T hücreleri, makrofajlar, trombositler, nötrofiller, Kompleman ve Pıhtılaşma faktörlerinin işleyişlerini baskı altında tutmak oldukça zordur. Olayda birden fazla faktör rol oynamaktadır. Bunlardan bir veya birkaçının kontrol altında tutulması red yanıtını engellemede yeterli olamayabilir.

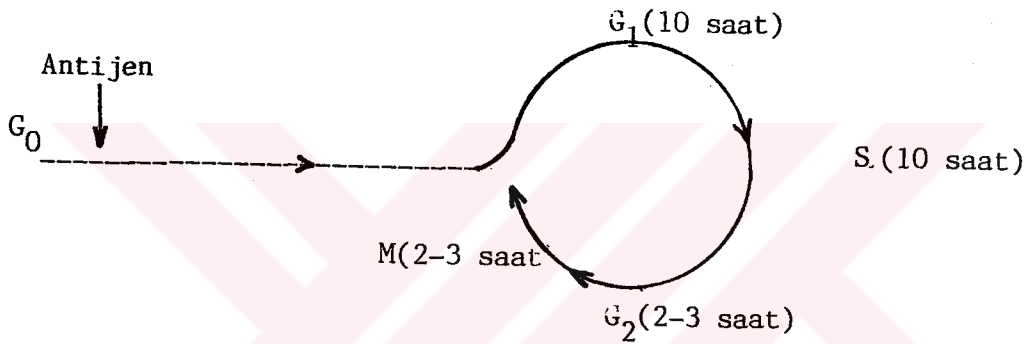
İmmünosupresyonda asıl hedef grefe karşı özgün bir hoşgörü yaratmaktır. Halen klinikte kullanılan tedavi yöntemi 2 ana prensibe dayanmaktadır:

- 1- Lenfosit sayısını azaltmak,
- 2- Antijenle uyarılan lenfositlerin çoğalmasını engellemek.

Bu amaçla kullanılan kimyasal maddeler, lenfositleri diğer hücrelerden ayırtedemez. Gerek T-lenfositleri, gerekse B-lenfositleri istirahatte, fakat saldırıya hazırdırlar. Antijenle uyarılan hücrelerin bölünerek çoğalması ile DNA ve RNA sentezi artar, bölünmeden sonraki ilk 2 saat içinde de hücre içi faaliyetler görülür. Küçük lenfosit şekil değiştirerek

büyür, aktif hücreye dönüşür. Bu hücre tekrar bölünmeye gidecektir. Bölünerek çoğalma gösteren lenfositler İmmünesupressif ilaçlardan kolayca etkilenirler(59).

Lenfositlerin istirahat durumu G_0 ile ifade edilir. Antijenin uyarısı ile hücre G_0 'dan G_1 durumuna geçer. Bölünme eğilimi gösteren hücrenin DNA sentezine girişmesi S terimi ile ifade edilir. S ve G_2 fazından sonra Mitoz (M) konumu bulunur. Bu faz oldukça kısadır (Şekil 9). İmmünesupressif ilaçlar, bu döngünün muhtelif noktalarına etki ederler. S fazı Antimetabolitlerden en çok etkilenen fazdır.



Şekil 9 : Lenfositlerin antijenle uyarılması sonucu çoğalmaya başlaması. G_0 : İstirahat, S: DNA sentezi fazı, M: Mitoz fazı, G_1 ve G_2 fazları büyüme ve bölünme fazlarıdır.

Kuramsal olarak İmmünesupresyon aşağıdaki şekilde gerçekleştirilebilir(49,52,59).

- 1- Transplantasyondan önce bağışık lenfositleri tahrip ederek,
- 2- Antijeni enfositler tarafından tanınmayacak hale getirerek,
- 3- Reseptör hücrelerin antijeni tanımalarını engelleyerek,
- 4- Lenfosit çoğalma ve başkalaşmasını engelleyerek,
- 5- Lenfositleri T_E haline gelmelerini ve antikor yapımına yardım etmelerini önleyerek,
- 6- Supressör T lenfositlerini aktive ederek,
- 7- Gref hücrelerinin T_E ve T_K lenfositleriyle tahribini engelleyerek,
- 9- Dokuyu tahrip eden nonspesifik hücre ve molekülleri etkisiz bırakarak,

10- Donör spesifik transplantasyon hoşgörüsünün oluşturulması

Günümüzde klinik olarak İmmüsupresyonun faydalı olması, duyarlı hücrelerin çoğalmasının ve farklılaşmasının inhibisyonuna ve İmmünokompetan hücrelerin yıkımı ve elimine edilmesine bağlıdır. Henüz transplantasyon hoşgörüsü oluşturan klinik olarak başarılı bir metod yoktur. Bununla beraber duyarlılık reaksiyonu oluştuktan sonra immün cevabı inhibe etmek çok daha zordur. Bundan dolayı İmmüsupresyonun etkili olması için ya transplantasyon esnasında ya da öncesinde olması gerekir. Bununla beraber klinik olarak oluşup da tedaviyle gerileyen akut rejeksiyon atakları mevcuttur.

İMMÜNOSUPRESSİF İLAÇ VE YÖNTEMLER

- 1- Antiproliferatif maddeler,
- 2- Cyclosporin A,
- 3- FK 506,
- 4- Adrenal kortikosteroidler,
- 5- Radyasyon uygulaması,
- 6- Anti Lenfosit Globulin
- 7- Kan transfüzyonları,
- 8- Monoklonal antikor tedavisi.
- 9- Timektomi
- 10- Lenfoid organların ekstirpasyonu,
- 11- Ductus thoracicus fistülü,
- 12- Antikoagulan ilaçlar,
- 13- Antihistaminikler,
- 14- Yağ asitleri.

Bu sınıflandırmadan sonra kısaca herbirini ayrı ayrı açıklayalım.

Antiproliferatif maddeler:

Bu maddeler kanser kemoterapisinden Transplantasyon alanına gelmişlerdir. Bunlar T Lenfositlerini mitoz fazında durdurarak çoğalmayı engellerler. Etkileri 2 şekilde olur:

- 1- İhtiyaç duyulan metaboliti taklit ederek,
- 2- DNA ile birleşerek DNA'nın işlevini engelleyerek.

Antimetabolitler, hücre metabolitlerine benzerler. Bazı enzimle-ri inhibe ederek veya bazılarını taklit ederek hatalı moleküllerin üretilme-sine sebep olurlar. Hücre metabolitlerine örnek olarak *Pürin, pirimidin, folik asit*'i verebiliriz. DNA ile bağlanarak etki gösterenler arasında ise *Alkilleyici ajanlar* ve bazı *Antibiotikler* vardır.

Pürin analogları

1959 yılından itibaren 6 merkaptopürin kullanılmıştır. Fakat bunun toksik olmasından dolayı kimyasal yapısı değiştirilerek Azathioprin elde edilmiştir. *Azothioprin*; 6 merkaptopürin (6-MP) ve bir yan zincirden oluşur. Karaciğerde bu yan zincir koparak ayrılır ve etkin madde olan 6MP açığa çıkar. Heriki bileşiğin etkisi birbirinin aynıdır ancak 6MP daha tok-siktir. 6MP hücre içinde 6MP-ribonükleotid'e dönüşür. Bu molekül İnosin-monofosfata çok benzer. İnosin, nükleotidin Adenozin ve Guanozin'e dönüşmesi için gerekli enzimi inhibe eder. Ayrıca 6MP-ribonükleotid tüm pürin biosentezini yavaşlatır. Adenozin ve Guanozine çok benzemediği için DNA ve RNA sentezini etkilemez. Bununla beraber inhibe ettiği enzimler dolayısıyla DNA, RNA ve bazı koenzimlerin yapımı yavaşlar veya durur.

Azothioprin'in en etkili olduğu dönem, nükleik asit sentezine ihtiyacın en fazla olduğu dönemdir. İlaç, yanıt verecek olan lenfositlerin çoğalmasını ve başkalaşmasını engelleyerek hem hücrel hem de humoral bağışıklığın oluşmasını baskı altında tutar. Kısa sürede çoğalan hücrelere maksimum etki gösterir. Greffe karşı tam bağışık hücreler meydana geldik-ten sonra ilacın etkisi giderek azalır. Azothioprin nötrofillerin oluşmasını yavaşlattığından ve makrofaj aktivasyonunu engellediğinden ayrı bir avan-taj sağlar. Bu durum inflamasyonu hafifletir. İlacın toksik etkisi de aynı sebebe dayanır. En önemli toksik etki Kemik İliği hücrelerinin tamamen tahribi şeklindedir. Sonuçta Lökopeni görülür. Karaciğer hücrelerinin de RNA sentezi yapabilme kabiliyeti vardır. Bu nedenle Azothioprin hücreleri-ne de toksik etki yapar. Bu ilacın dozuna bağlı değildir. Bilinmeyen bazı

nedenlerle Pankreatite yol açabilmektedir.

Pirimidin analogları:

Pirimidin analogları laboratuvar ortamında en çok denenmiş ilaçlardan biridir. Fakat klinik kullanımları oldukça kısıtlıdır. 5-Bromodeoksiüridin, yapı olarak timidine çok benzer. DNA molekülü içine kolayca girer. Timidin yerine oturan bu molekülün tabanında bağlayıcı kökler olmadığından Timidin gibi davranmaz. Sonuçta DNA ve RNA sentezi hatalı yapılır. 5-Bromodeoksiüridin havyan deri greflerinin sürvisini uzatır ve ALG (Anti Lenfosit Globulin) ile sinerjistik etki gösterir.

Diğer bir pirimidin analogu Cytosine Arabinosid'dir. DNA sentezini yavaşlatarak immün yanıtın çoğalma fazını durdurur. Molekül bir şeker molekülünü andırır ve bu yüzden Cytosin ribosid ile karıştırılır. Deneysel olarak hücrel bağışıklıktan ziyade hümoral bağışıklığı etkilediği gösterilmiştir. Klinikte Lösemi hastalarını Kemik İliği Transplantasyonuna hazırlamak için kullanılır(59,52,59).

Folik asit antagonistleri:

Bunların içinde en popüler olanı *Aminopterin* ve *Methotrexate*'dir. Her iki madde de Folik asidi Tetrahidrofolik asit haline dönüştüren Dehidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder. Tetrahidrofolik asit DNA, RNA ve bazı koenzimlerin sentezinde kullanılır. Bu ilaçlar da süratli çoğalan hücreleri etkiler. Bu maddelerin toksik etkileri Folinik asit verilerek ortadan kaldırılabılır. Toksitesi nedeniyle klinik Böbrek transplantasyonunda kullanılmaz. Kemik iliği transplantasyonu sırasında oluşan immün yanıtların kontrolü ve Greft versus host reaksiyonunu geri çevirmek için kullanılırlar. Yan etki olarak megaloblastik hematopoez, şiddetli gastrointestinal kanama ve karaciğer harabiyeti görülmektedir. Bu etki Folinik asit (Cytovorom rescue) verilerek önlenabilir. Asıl korku transplante edilen yeni kemik iliğinin de Methotrexate ile supresyona girmesidir. Kemik iliği transplantasyonunda Siklosropin kombinasyonu ile düşük dozlarda Greft versus host reaksiyonu kontrol altına alınır(49,52,59).

Alkilleyici Ajanlar:

Alkilleyici ajanların molekül yapılarında şiddetli reaksiyonlar verebilen kuvvetli aktif yan halkalar bulunur. Bu aktif halkaların sürekli elektron arayan noktaları, Pürin ve Pirimidinlerdeki tersiyer azot grupları ile veya $-NH_2$, $-COOH$, $-SH$ ve PO_3H_2 grubu içeren moleküllerle birleşme eğilimi gösterir. Alkilleyici ajanların yüksek enerjili yan grupları, bu moleküllerle stabil bileşikler meydana getirir. Birçok hücrede bu bileşikleri oluşturabilecek moleküller bulunur. Örneğin; DNA, RNA ve bazı koenzimler bu yönden uygun bileşiklerdir. Gerek RNA, gerekse DNA birkaç noktada alkillenecek olursa ki bu genellikle Guanin halkasının 7.N noktası olmaktadır. Çoğalan hücrenin kromozomal replikasyonu hatalı olarak gerçekleşir. DNA molekülünün yanlış replikasyonu ortamda sadece alkilleyici ajanın bulunmasına da bağlıdır.

Alkilleyici ajanın DNA üzerinde meydana getirdiği zarar onarılabılır. Bu nedenle ilacın etkisi zaman içinde hafifleyecektir. İlaç eğer antijen vücuda verilmeden önce veya T hücrelerinin uyarılması sırasında verilecek olursa tam bağışık hücre antijene yanıt veremeyecek, proliferasyon yapamayacaktır. İlacın devamlı olarak kullanılması, antijenik uyarı devamlı olsa bile yanıt verecek hücrelerin çoğalmasını engelleyecektir.

T ve B lenfositleri alkilleyici ajanlara farklı yanıt verirler. B hücreleri ilaca daha da duyarlıdır, dolayısıyla ilaç hümoral antikor imalini engeller. Alkilleyici ajanlar arasında yer alan Siklofosfamid, Nitrojen Mustard, Fenil Alanin Mustard, Busulfan gibi ilaçların kullanımları toksik etkileri nedeniyle sınırlıdır.

Siklofosfamid, Azothioprin toksik etki gösterdiğinde onun yerine kullanılır. En çok kemik iliği transplantasyonunda kullanılmaktadır. Kemik iliği transplantasyonunda kullanıldığında ek olarak uygulanacak olan X-ışınlarının dozu daha az tutulmalıdır. Kemik iliğini tam hücretsiz hale getirmede en etkili maddelerden biridir. Transplantasyonda ise greflemeden 2-4 gün sonra verilecek olursa Supressör T-hücreleri gibi etki gösterir, daha erken verilecek olursa etki ters yönde olmaktadır ve immün yanıt şid-

detlenmektedir. Toksik etki: Stomatit, bulantı, kusma, saç dökülmesi ve deri döküntüleri en sık görülenlerdir. Kardiak toksisite, sıvı retansiyonu ve hemorajik sistit de izlenebilir(49,59).

Antibiotikler:

Bunlar nükleik asit sentezini durdururlar veya hücrel protein sentezini engellerler. Aktinomycin-D ve Mitomycin-C nükleik asit sentezini engellerler, Puromycin ve Kloramfenikol ise hücrel protein sentezini durdururlar(52,59).

AKTİNOMİSİN-D: DNA'nın Guanin bakiyesine bağlanır, RNA polimerazı etkiler ve DNA'ya bağımlı RNA sentezini bozar. Toksik etkileri nedeniyle giderek daha az kullanılmaktadır.

MİTOMİSİN-C: Hücrel DNA'ya bağlanarak replikasyonu bozar. Toksik etkisi nedeniyle klinikte kullanılmamaktadır. Laboratuvar uygulamada Mikst Lenfosit reaksiyonunda kullanılır. Bu test ile verici hücrelerine karşı alıcı hücrelerinin verdiği yanıt değerlendirilir. Verici hücreleri Mitomisin-C ile karıştırılacak olursa, antijenik özellikleri bozulmaz fakat proliferere olamazlar. Böylece sadece alıcı hücreleri proliferere olacaktır.

PUROMİSİN: Yapısal olarak taşıyıcı RNA molekülüne benzer. Kolayca Ribozom içine girer, peptid zincirin kısa kalmasına sebep olur.

KLORAMFENİKOL: Prokaryotik (bakteriel) hücrelere etkilidir. Memelilerde mitokondrial sentezi durdurur. Zayıf bir immünosupressif olması ve Kemik İliği toksisitesinden dolayı klinik kullanımını kısıtlıdır.

Siklosporin-A (Cy-A)

Siklosporin 1972 yılında bulunmuş ve immünosupresyon alanında yeni bir çığır açmıştır. Siklosporin A *Tolypocladium inflatum* adı verilen mantar suşunun kültürlerinden elde edilen fungal bir metabolittir. Kapalı

kimyasal formülü $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ 'dir. Nötral hidrofobik bir polipeptid yapısı gösterir. 11 aminoasit içerir. Siklosporin A kuvvetli bir immünosupressif drogdur. Suda erimez, zeytinyağı içinde erir. Bu amaçla hazırlanmış olan ilaç zeytinyağı içinde erimiş olarak Oral, İM, İV yoldan kullanılır.

Ağız yoluyla alındıktan sonra 2-4 saat içinde plazmada maksimum seviyeye ulaşır. Alınan ilacın % 27-37'si barsaktan emilir. İlaç alındıktan sonra % 90'ı plazma proteinlerine bağlanır. Lenfositlere bağlanan miktar ise toplamın % 4-9'u kadardır. Plazmadaki miktarın % 5'i serbest, % 25'i lipoprotein, % 5'i diğer proteinlere bağlı olarak bulunur. 50-100 ng/ml'lik bir kan düzeyi tüm T lenfositlerini etkilemek için yeterlidir.

Siklosporin A'nın % 99'u metabolize edilir. Metabolitlerin ana itrah yolu safra ile dir. İdrar ile atılımı azdır.

İmmünofarmakolojisi:

Yapılan araştırmalara rağmen Siklosporin A'nın hangi yolla immünosupresyon yaptığı tam olarak açıklanamamakla birlikte ilacın bazı özellikleri iyi bilinmektedir. Bu özellikler şöyle sıralanabilir(38,49,52,59).

1- T hücrelerinin antijenler karşısındaki proliferasyonu oluşmamaktadır.

2- siklosporin A'nın T lenfosit stimülasyonunun hangi fazında etkili olduğu yapılan deneylerle araştırılmış, zamanlamanın önemli olmadığı anlaşılmıştır.

3- Lenfositotoksik değildir.

4- Siklosporin A, Lenfositotoksik etki göstermeden sadece T lenfosit proliferasyonunu durdurmaktadır. Böylece Sitotoksik T lenfositlerin oluşması da engellenmiş olmaktadır. Bununla birlikte Supressör T lenfositlerinin proliferasyonunu engellemektedir.

5- Ortamda Siklosporin A bulunduğu sırada bir antijenle karşılaşarak bu antijeni tanımış T hücreleri tekrar aynı antijenle karşılaştıklarında bu antijeni tanıyamamakta ve proliferasyon olamamaktadır. Kültür ortamında T hücrelerinin sayısı artmamakta oysa supressör T hücreleri aşırı çoğalma göstermektedir.

6- Siklosporin A sitotoksik efektör T_E hücrelerinin meydana gelmesini engellemekte, supressör T_S hücrelerinin çoğalmasını engellemektedir.

7- Cy-A sitotoksik efektör T_E hücrelerinin ilk şekli olan T_{PE} hücrelerinin "Growth Faktör" ile birleşmelerini engellemekte böylece $T_{PE}-T_E$ olamamaktadır. T_{PE} bir kez Growth Faktör ile karşılaşarak proliferasyonu uğrarsa bu Siklosporin A tarafından engellenmemektedir.

İnvitro ve invivo araştırmalardan anlaşıldığına göre: Siklosporin A sitotoksik efektör T_E hücreleri ve Supressör T_S hücreleri arasındaki dinamik dengeyi T_S hücreleri lehine çevirmektedir. Böylece organizmada allogrefe karşı bir tolerans (hoşgörü) meydana gelmektedir.

Siklosporin A'nın B Lenfositlere etkisi:

Kesin olarak bilinmemekle birlikte deneysel modellerde bazı B hücreleri subpopülasyonun Cy-A tarafından baskı altına alındığı izlenmiştir.

Siklosporin A'nın hücreler arası yardımlaşmaya etkisi

İmmün sistemde T hücrelerinin birçok cinsleri mevcut olduğu gibi, immün yanıtın meydana gelmesinde B hücrelerinin ve makrofajların da rolü olduğu anlaşılmıştır. Siklosporin A'nın bu olayda hücreler arası ilişkileri ne şekilde etkilediği şöyle özetlenebilir.

1- Sekonder hümoral yanıt üzerine etki: Cy-A, T lenfositlerine bağımlı antikor imalini etkin bir biçimde engellemektedir.

2- Yardımcı T_H lenfositlerine etki: Yardımcı T hücreleri (T_H), Cy-A'ya ileri derecede duyarlıdır.

3- T_H lenfositlerinin Cy-A etkisinden kurtulması: T_H hücreleri kültür ortamına Growth faktör - İnterleukin 2 ($İL_2$) ilave edilmesi bu hücrelerin eski aktivitelerini kazanmalarına neden olmaktadır. Bu bulgu Cy-A'nın Growth faktör - $İL_2$ 'yi baskı altında tuttuğunun diğeri bir kanıtıdır.

Siklosporin A'nın T lenfositlerine etkisi:

Elimizdeki mevcut bulgular T_H hücrelerinin Siklosporin A'nın ilk hedefi olduğunu göstermektedir. Cy-A ile tedavi gören hastaların periferik kanlarında bu hücre grubunun sayıca azaldığı izlenmektedir. Cy-A'nın yüzey membranına bağlanması, T_H 'nin antijene karşı duyarlılığı olmayan bir hücre gibi davranmasına sebep olmaktadır.

Klinik Etkileri:

Siklosporin A'nın bağışıklık sisteminde selektif bir etki göstererek immünosupresyon yaptığı bilinmektedir. İlacın etkisi sayesinde sinir, deri, kas , akciğer ve barsak greflerinin sürvisi anlamlı bir şekilde uzar. Birincil ve ikincil red yanıtının Cy-A ile durdurmak mümkündür. Böbrek grefleri Cy-A ile doku uyumsuzluğu engeline karşı korunabildiği halde, pankreas greflerini korumak mümkün olmamıştır. Korneal transplantlar topikal uygulamadan fayda görürler. Yine bazı deneklerde Cy-A ile Greft versus host reaksiyonu geri çevrilebilir .Toksikolojik deneylerde ise bu ilacın bugüne kadar kullanılan en emniyetli immünosupressif olduğu anlaşılmaktadır. Klinik kullanımda yapılan çalışmalarda ilacın bir yıl içinde olması beklenen akut rejeksiyon sayısının azalmasına sebep olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmada Cy-A ile tedavi gören hastalardaki bir yıl içindeki red yanıtı oranı % 11, buna karşın geleneksel tedavi yöntemleri ile

tedavi görenlerde ise bu oranın % 22 olduğu tesbit edilmiştir(59). İlaç Böbrek, Kalp ve Karaciğer transplantasyonunda kendisini kanıtlamıştır. İlacın diğer yararları arasında şunları da saymak mümkündür:

1- Cy-A myelotoksik değildir. Kİ transplantasyonları için ilginç bir ilaçtır.

2- Cy-A'nın etkisiyle postoperatif hastane bakımı süresi kısalmıştır.

Böbrek transplantasyonlarında Cy-A+Steroid tedavisiyle bir yıllık sürvinin % 77.6'ya ulaştığı bildirilmiştir (STARZL, 1982)(59).

1982 yılında Stiller ve arkadaşları 20 mg/Kg, Kahan 14 mg/kg/gün dozların terapötik dozlar olduğunu bildirmişlerdir(59).

Toksikoloji

Deneyisel modellerde CyA'nın yan etkileri ve toksik belirtileri geniş olarak araştırılmıştır. Toksik belirtilerin günde 50 mg/kg'lık dozlarda ortaya çıktığı deneylerle belirlenmiştir. Günde 8-20 mg/kg'lık dozlarla tedavi görenlerde toksik belirtilerin ortaya çıkmaması beklenir. Başlıca toksik etkileri: Hepatotoksisite, nefrotoksisite ve kemik iliği toksisitesidir. Bu klinik olarak akut, subakut ve kronik olmak üzere üç şekilde ortaya çıkabilir. Akut toksisitede hiperventilasyon, sersemlik, kılların ereksiyonu izlenir. Oral kullanımı şiddetli diyarelere yol açabilir. Kronik toksisitede ise kumsa, diyare, iştahsızlık, kilo kaybı, atipik papillomatozis, kronik jinit ve periodontite bağlı dişeti şişmeleri şeklindedir. Bu tür bulguların tümü ilaç kesildikten sonra 12 haftada kaybolmaktadır.

Hepatotoksisite: Belirti olarak serum bilirübin, Alkali fosfataz, SGOT ve SGPT seviyelerinde yükselme görülmektedir. Bu yaklaşık % 30-50 oranında görülmektedir.

Nefrotoksisite: Tedavi sırasında ortaya çıkan nefrotoksisite, kendini serum kreatinin ve Blood Urea Nitrogen (BUN) seviyelerinin yükselmesiyle gösterir. Dozun azaltılması nefrotoksisitenin tedavisi için yeterlidir.

Kemik iliği toksisitesi: Siklosporin kemik iliği toksisitesi yönünden en olumlu immüno-supressif ilaçtır. Trombositopeni ve lökopeni şeklinde toksik etki görülmektedir.

Siklosporin A ile tedavi edilen hastaların hemen hepsinde muhtelif türlerde enfeksiyonlar görülür. En ciddi enfeksiyonlar Herpes ve Sitomegalovirüs enfeksiyonlarıdır(59).

FK 506:

Streptomyces tsukubaensis'den izole edilmiştir. İmmüno-supressif etkisi Siklosporinden yaklaşık 500 kat daha fazladır. Molekül ağırlığı 822 Dalton'dur. Etkileri şöyle sıralanabilir:

- 1- İnterleükin 2'nin yapımını engeller,
- 2- Mikst Lenfosit kültüründe, T_H hücreleri aracılığıyla hücre sel proliferasyonu engeller.
- 3- Sitotoksik T hücrelerinin meydana gelmesini engellemektedir.
- 4- Human lenfositlerinde İL₂ reseptörlerinin ortaya çıkmasını engeller.

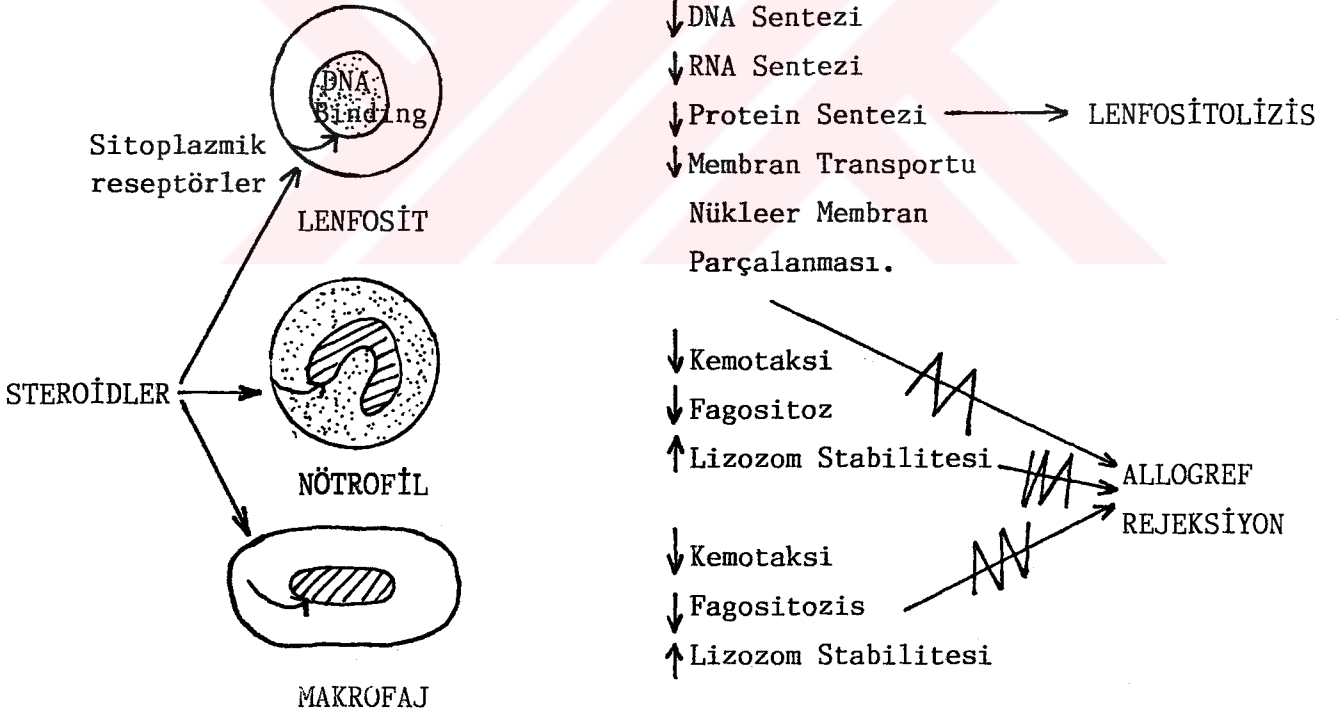
İn vivo: FK 506'nın cilt, Kalp, Böbrek, Karaciğer ve ince barsak allogreftlerinin sürvisini uzattığı demonstratif olarak gösterilmiştir. Yakın zamanda karaciğer ve böbrek allogreft alıcıları için immüno-supressif bir ajan olarak klinik denemeleri sürmektedir(49,52).

Adrenal Kortikosteroidler:

Klinik uygulamada en çok kullanılan immünosupressif ajanlardan birisi de kortikosteroidlerdir(49,52,59). Steroidlerin kullanıldığı ve yararlanıldığı birçok hastalıkta ilacın hangi nedenle yararlı olduğu anlaşılamamıştır. Deneysel araştırmalarda bazı türlerin steroidlerden kolayca etkilenmediği, bazı türlerin ise etkilenmediği izlenmiştir. Bu nedenle steroidlerin özel etkilerinin, deneysel modellerde olduğu gibi insanlarda da aynı etkiyi oluşturduğu konusunda şüpheler mevcuttur. Steroidler buna rağmen transplantasyonda red yanıtını engellemede başarıyla kullanılmaktadır. Steroidler bağışık sisteme pek çok noktada etki ederler. Hücre membranını geçerek özel reseptörlere bağlanırlar. Steroid-reseptör ikilisi hücre çekirdeğine girerek DNA ile reaksiyona girer, neticede hücrenin DNA, RNA ve protein sentezleri durur, glukoz ve aminoasit transpörtü duraklar. Yeterli dozlara çıkıldığında lenfositler yapı bozulmaya ve lizis'e uğrar. Lizis invitro gösterilebilmiştir. En hassas hücrelerin T lenfositleri olduğu kanıtlanmıştır (Glukokortikoidler dolaşan T lenfositlerini intravasküler kompartmandan lenfoid dokuya iter). Bu hücrelerin dağılımını etkilemez. Lenfoid dağılımının mekanizması muhtemelen hücrelerin vasküler endotele daha az veya daha fazla yapışması ile oluşan hücre yüzeyi değişikliğidir(49). Şekil 10'da steroidlerin red yanıtını engellemede etki mekanizması görülmektedir.

Steroidlerin G_0 konumundaki hücreyi antijenle karşılaşmadan periferite itmesi hücrenin aktive olmasını engelliyor olsa gerektir. Diğer taraftan steroidler T lenfositlerin tüm işlevlerini yavaşlatır. Böylece immün fonksiyonlar normalin altına düşer. Steroidler keza makrofaj ve lenfosit cevabını arttıran T-lenfosit lenfokinlerinin etkisini ve üretimini engeller. Örneğin İnterleukin₂, aktive edilmiş T Helper hücreleri tarafından yapılır. Bu diğer T hücrelerinin oğlanlaşmasını, proliferasyonunu ve blast formasyonunu iletir. Yükselmiş İnterleukin₂ üretimi steroidler tarafından şiddetle azaltılır. Keza, Makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktör (MİF), Makrofaj aktive eden faktör steroidler tarafından bloke edilir bu da steroidlerle oluşan geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun inhibisyonunu açıklar. Steroidler az da olsa antikor yapımında şebeke rolü oynarlar.

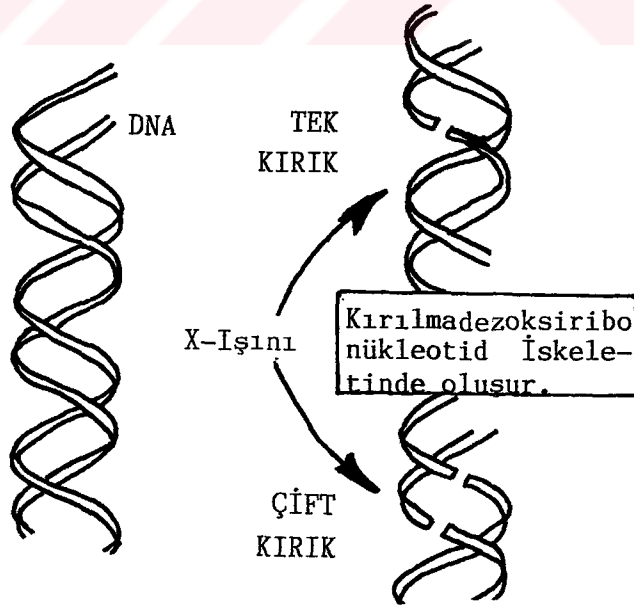
Steroidlerin Allogref Rejeksiyonda Etkileri (Supresyonları) ilk olarak tavşanlarda deri greft sürvisini uzatmakla saptanmış. Gref sürvisini arttırdığı sonra gelen çalışmalarla sıçan ve kobaylarda gösterilmiş, fakat sonuçlar yalnız kullanıldığında domuzlarda, insanlarda, köpek ve maymunlarda kesin değildir. Deneysel Böbrek allogreftlerinde tek başlarına kullanıldığında etkili bir immünosupresyon yapamaması nedeniyle klinikte Azothioprin, Anti Lenfosit Globulin (ALG) ve Nitrogen Mustard ile birlikte kullanımını değer kazanır. Steroidler tek başlarına allogref rejeksiyonu önleyemezler, fakat diğer bileşiklerle birlikte red reaksiyonunu hem önlemede, hem de geriye çevirmede etkilidirler. *Yan etkileri* arasında Cushingoid görünüm, kilo alma, hipertansiyon, peptik ulcus, gastorintestinal kanama, katarakt, diabet, pankreatit ve osteoporoz, öforik kişilik değişiklikleri, femur başı avasküler nekrozu görülebilir. Bu komplikasyonlar kişiden kişiye göre değişmektedir.



Şekil 10 : Steroidlerin red yanıtını engellemede etki mekanizması. Steroidler stoplazmik reseptörlere bağlanır ve bu kompleks DNA ile birleşir. DNA, RNA ve protein sentezi durur, bunlar da lenfositolizise yol açarlar.

Radyasyon uygulanması:

X-ışınları İmmünsupresyon için kullanılan ilk araçlardan biridir(42,49,52,59). X, alfa ve Beta ışınları hem nükleik asitleri, hem de hücre proteinlerini etkiler. Sekonder protein yapılarının değişebilmesi için küçük dozların yeterli olmasına karşın, protein işlevlerinin durması için yüksek dozlara ihtiyaç vardır. DNA partikülleri ışınlara özellikle duyarlıdır. Bu nedenle ışınlama Mitozu da etkiler. X ışınları DNA'nın desoksiribozfosfat iskeletinde kırılmalara sebep olur. İskeletteki desoksiribotene ait C-C ve P bağlarının kopması DNA yapısında önemli değişikliğe sebep olur. Kopan bağların hücre tarafından tamir edilebilme olasılığı vardır (Şekil 11). Eğer hücre bölünme sırasında ışın alırsa, bu kırıkları tamir etme imkanı olmaz. Buna göre ışınlamanın etkisi hücrenin içinde bulunduğu faza bağlıdır. Radyasyona en duyarlı hücreler M ve G₂ fazındaki hücrelerdir. Bu fazlarda meydana gelen kırıkların tamir edilememesi hücrenin hayati işlevlerin durdurur. En dirençli hücreler G ve S fazındaki hücrelerdir. Işınlama genelde G₂ ve M fazlarındaki hücreleri etkilerse de lenfositler ayrıcalık gösterirler. Bu hücreler G₀ fazında da aşırı duyarlılık gösterirler ve lizise uğrarlar.



Şekil 11 : X-ışınlarının DNA iskeletine olan etkisini şematik görünümü

Etki şeklinin karmaşıklığına karşın, ışınlar yine de immün yanıt üzerinde önemli etkiler yaparlar. Etki zamanlamaya bağlı olarak değişir. lenfositler yabancı antijenle karşılaşmadan önce ışın alırsa, çoğalma yapamayacakları için immün yanıt oluşmayacaktır. Işınlama mitoz sırasında verilirse bağışık yanıt kuvvetli bir biçimde baskı altında kalacaktır. Antijenle tanışma olayından uzun süre sonra yapılan ışınlama etkisiz kalır.

Red yanıtını kontrol etmek amacıyla ışınlama uygulaması oldukça sınırlıdır. Transplantasyondan önce grefin ışınlanması, grefte kalan sey-yar lenfositleri tahrip ederek greft antijenini azaltmakta etkili olur. Bu hücreler alıcı için önemli bir yabancı antijen kaynağıdır. Transplantasyondan sonra yapılan ışınlama, grefti istila eden hücreleri tahrip eder, antienflamatuvar etki gösterir. Bazı merkezlerde akut red yanıtını tedavi amacıyla bölgesel ışınlama (100-150 Rad) kullanılmaktadır.

Özel ışınlama yöntemlerini kısaca gözden geçirelim:

Ekstrakorporal ışınlama (ECI):

Kanda dolaşan lenfositlerin vücut dışında bir cihazdan geçtikleri sırada ışınlamaları, nötrofillerin harab olmalarını engeller; böyölce enfeksiyona karşı bağışıklık bozulmaz. Lenfositler tahrip olurlar. Bağışık yanıt hafifler. Bu yöntemin devamlı uygulanması gereklidir, bu nedenle pratik bir yol değildir.

Tüm Vücut Işınlama (TBI):

Kemik İliği Transplantasyonunda iliği boşaltmak için kullanılmaktadır .toksik etkiler çok belirgindir. deri ve Gastorintestinal Sistem etkilenir. Bulantı, kusma, diyare ve deri belirtileri görülür. Geç dönemde oluşan sorunlar hücresel ve genetik sorunlardır. Büyüme yavaşlar, vertebralarda harap olur, kanser olasılığı artar.

Total Lenfoid Işınlama (TLI):

ışınlamadan sonra kemik iliği transplante edilen hastanın, kemik iliğini aldığı şahsın böbreğini de kabul edebilmesi için uygulanan bu yöntem başlangıçta çok ilgi uyandırmıştır. Alıcıların lenfoid organları önce 3000 r ile ışınlanır. Işınlamadan sonra şahsa hem kemik iliği, hem de böbrek transplantasyonu uygulanır. Verici hücreleri yeni kemik iliğinde çoğalırken bir tür *Kimerizm* (Uyum-Uygunluk) gelişir. Böylece hastalar organ grefini daha kolay taşırlar. Mekanizma henüz anlaşılmış değildir. Deneysel olarak bu durum stabildir ve Supressör T hücrelerinin aşırı derecede çoğalmasına bağlı olabilir. Total vücut ışınlamasına nazaran Total Lenfoid Işınlamada Greft Versus Host hastalığı daha az görülür(31). Total lenfoid ışınlama kemik iliği hücreleri olmaksızın, aşırı deercede duyarlı 2. ve 3. renal greft uygulanan alıcılarda başarı ile kullanılmıştır. Konkomitant kemik iliği transplantasyonu yapılmadan uygulanırsa, oluşan bağışık durum daha az stabildir. Radyasyonun alınmasının zorlukları, bilinmeyen aralarla radyasyonun kesilmesi, kadaverik transplantasyonda bu işlemin çekiciliğini azalmaktadır.

Anti Lenfosit Globulin (ALG):

Lenfositlerin baskı altına alınması için özel preparatların kullanılması, immünosupressif tedavide ayrı bir yer tutar(13,49,52,59). Deneysel araştırmalarda ALG çok kuvvetli bir İmmünosupressif etki gösterdiği halde klinik uygulamalarda bazı farklılıklar görülür. Anti Serumun lökosit ve lenfositleri tahrip ettiği ilk kez 1899 yılında *METCHNIKOFF* tarafından gösterilmiştir. Aynı dönemde antiserumla tedavi edilenlerde len düğümlerinin boşaldığını *FLEXNER* bulmuştur(59). Preparatın transplantasyon alanına kaydırılması son yıllarda olmuştur. ALG verildiğinde tüberküline karşı duyarlılığın azaldığı veya allogref reddinin durakladığı izlenmiş, *MONACA* ve *RUSSEL* ksenogreflerde bile greft ömrünün uzadığını tespit etmişlerdir(59). Klinik böbrek transplantasyonlarında ALG'yi ilk kez *STARZL* ve arkadaşları denemişler, takibeden yıllarda kullanımı giderek yayılmıştır(59).

Değişik türdeki hayvanlara Ductus thoracicus içeriği, kan, lenf düğümü hücreleri enjekte edilerek bu hayvanların serumundan ALG elde edilir. Anti serum üretiminde at, tavşan ve keçi kullanılır. Kültür lenfositleri ve hücre membranı enjeksiyonları ile de aynı sonuçlar alınır.

İnsan lenfositlerine karşı üretilen antikorlar İmmunglobulinlerin IgG fraksiyonu içinde bulunurlar (Cohn'un fraksiyonlama yöntemi, Klon kromatografisi veya forse elektroforez teknikleri ile IgG fraksiyonu ayrılarak daha da kuvvetli etki gösteren antiserum elde etmek mümkündür). Bu serum IV, IM veya SC verilebilir. Transplantasyondan sonra ALG kullanımını post transplant 10-14. günlerde sona erdirilir.

ALG, T-lenfositlerine etki eder (Timositlerin kullanımıyla elde edilen serum en güçlü olanıdır). Böylece oluşturulan immünosupresyon kısmen T hücreleri tarafından geri çevrilebilir. Kemik iliği hücreleri bu işi yapamamaktadırlar. Timektomi deneylerde ALG'nin etkisini arttırır. ALG dolaşan lenfosit sayısını ileri derecede azaltma yetisine sahiptir. Hücresel aracılı red yanıtında oldukça etkilidir. Hümorale antikor yapımına olan etkisi: T hücrelerine bağımlı antikor üretimini yavaşlamak yoluyla oluşur. ALG steroidler, Alkilyeici ajanlar ve Azathioprin'in etkisini kuvvetlendirir. ALG'nin oluşturduğu lenfopeni, diğer ilaçların toksik dozlarına çıkılmadan tedavi uygulanmasına olanak sağlar.

(İnvitro ALG aktivitesi T hücresinde B hücresine kaydırılabilir. Timus hücreleriyle yapılan Antitimosit serum (ATG) içinde T hücresine karşı bol miktarda antikor bulunur. Antikemikliği serumu içinde ise daha çok anti-B antikorlar vardır. Anti lenf düğümü ve anti dalak serumları ise hem anti-T, hem de anti-B antikorlar içerir)

Transplantlı hastaya verilen ALG'deki antikorlar, B hücrelerinin bulunduğu lenfoid hücrelere güç penetre olurlar. Bu nedenle dolaşan lenfositler, verilen antikorun büyük bir bölümünü absorbe ederler. ALG ile kaplanan lenfositler ya lizise uğrar ya da karaciğerdeki RES elemanları ve dalaktaki hücreler tarafından ortadan kaldırılırlar. Uzun süreli ALG kulla-

nımı lenf düğümlerinde T hücrelerinin bulunduğu parakortikal bölgeleri boşaltır. Yüksek dozlara çıkılacak olunursa B hücrelerinin de boşaldığı izlenecektir.

ALG klinik transplantasyonda başarı ile kullanılmaktadır. Çalışmalar kadavra allogreftlerinde sürvinin uzadığını, red krizlerinin azaldığını, greft fonksiyonlarının düzgün bir şekilde idame ettirilebildiğini göstermektedir. (Bu çalışmaların çoğu randomize değildir. Bu çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılabilmesi için,

- a) Hastaların diyalizde geçirdikleri süre,
- b) Önceden duyarlılık olup olmadığı,
- c) İmmün yanıtın hafif olduğu hastalar,
- d) Alıcının genel durumu
- e) Grefin durumu ayrıca belirtilmelidir.)

Bazı araştırmalardan anlaşıldığına göre ALG'nin en büyük etkisi erken hücreli aracılı red yanıtı üzerinedir. Geç dönemde görülen antiko- ra bağlı greft harabiyetini durdurucu etki ise çok zayıftır. Halen cevabı olmayan diğer bir soru da ALG'nin enfeksiyon riskini ne kadar arttırdığıdır. ALG enfeksiyon riskini arttırabilir. ALG yalnız böbrek transplantasyonlarında değil Kemik İliği ve Karaciğer transplantasyonunda da kullanılmaktadır (Kemik iliği transplantasyonundan önce kullanılması hem hücreleri supresse etmesi, hem de Kemik İliği boşluğunun arttırılması açısından değerlidir). Kemik iliği transplantasyonunda ALG'ye Prokarbazin ilavesiyle tesir arttırılır. Keza bu hastalarda görülen Greft versus Host reaksiyonu da önlenmektedir.

İnsan dokularına karşı olarak hazırlanmış olan heterolog serum toksisitesi iki nedene bağlıdır.

- 1) Diğer dokusal antijenlerle çapraz reaksiyon,
- 2) Hastanın bu yabancı proteinlere karşı antikor yapması.

Adale içine ALG verilmesi enjeksiyon yerinde eritemli bir sertlik oluşmasına yol açar. Ateş yükselir. Bunun sebebi muhtemelen bölgesel antijen-antikör birleşmesidir. anemi ve trombositopeni görülebilir. Sebebi ALG ile alıcı eritrositleri ve trombositleri arasındaki reaksiyona bağlıdır. Böbrek glomerül membranına karşı çapraz yanıt görülebilir. Bu tür yan etkiler ALG üretiminde saflaştırılmış lenfosit süspansiyonları kullanılarak engellenebilir. Bu amaçla dalak ve kemik iliği hücreleri yerine kültür lenfositleri kullanılması gerekmektedir.

ALG uygulamasında en sık görülen problem allerjik reaksiyonların görülmesidir. Ürtiker, anaflaktik reaksiyon, serum hastalığı, eklem ağrısı, ateş en sık görülen yan etkilerdir. Yan etkilerden korunmak için ALG'yi yüksek derecede saflaştırılmış, agregatlardan arındırılmış IgG fraksiyonu şeklinde İV yolla uygulamak uygun olacaktır (Böylece yabancı proteinlere karşı tolerans (bağışık hoşgörü) meydana getirilmeye çalışılmalıdır. Bu yöntem deneysel çalışmalarda başarılı olmuştur). Yabancı proteinlere karşı hoşgörü diğer immünosupressif maddelerle birlikte daha kolay meydana getirilebilmektedir. komplikasyonlar arasında ilacın injekte edildiği yerde Retikulum hücreli sarkom geliştiği bildirilmiştir(49,52).

ALG kullanımında en büyük sorun standardizasyondur. Yani ALG'nin yarattığı immünosupressif etki bir birimle ifade edilebilmelidir. Halbuki diğer immünosupresiflerin miktarlarının ölçülmesi mümkündür ve bundan dolayı immün cevap daha iyi tahmin edilmektedir. ALG üretiminin kişisel oluşu, standard ALG üretimine engel teşkil etmektedir. Bu düzeltilirse kullanımı artabilecektir.

Kan Transfüzyonları:

Birçok araştırma, transplantasyona öncesi dönemde yapılan transfüzyonların alıcıda greft sürvisini uzattığını ortaya çıkarmıştır. Bu durum özellikle doku uyumu iyi olan hastalarda belirgindir(49,52,59,64). Alıcıların bir kısmı ise, aksine kan transfüzyonları ile bilinmeyen bazı antijenlere karşı duyarlılık kazanmaktadırlar. Bu taktirde hassaslaşmış bu alıcıya uygun bir böbrek grefti bulmak daha da zorlaşmış olmaktadır. Böyle has-

talarda küçük bir antijenik yapı farkı bile grefin reddine sebep olmaktadır. Henüz kan transfüzyonlarının hangi yolla gref sürvisini olumlu yönde etkiledikleri bilinmemektedir. Retrospektif çalışmalarda HLA uyuşumu kötü olanlarda bile kan transfüzyonlarının olumlu yönde etki gösterdiği kanıtlanmıştır(43,44).

Kan transfüzyonları iki şekilde uygulanmaktadır(64);

1- Third Party kan transfüzyonları (Üçüncü şahıslarla yapılan kan transfüzyonları),

2- Donör Spesifik Kan Transfüzyonları (Vericiden alıcıya yapılan kan transfüzyonları)

İlk kadavra böbrek transplantasyonundan önce yapılan kan transfüzyonlarının grefin yaşamasına yararlı etkisi vardır. Diyaliz yapılan transplantasyon adaylarında transfüzyonların kullanılması yönündeki uygulamalar 1970'li yılların başında gref sürvisi üzerinde Sitotoksik antikorların kuvvetli ters etkileri olduğu hususunda yayınlanan bildirilerden önemli ölçüde etkilenmiştir. Bunun sonucu olarak transplantasyondan önce kan transfüzyonlarının grefin sürvisini uzattığı yolundaki yayınların etkisiyle transfüzyonların daha çok uygulanmaya başlandığı ve yakın yıllara kadar kan transfüzyonlarının konservatif olarak kullanıldığı görülmektedir.

Kan transfüzyonları hastaların en çok reaksiyon gösterdikleri HLA özelliklerine karşı antikor hazırlanmasını sağlar. Şu halde transfüzyonlar, belirli HLA antijenlerine cevap verecek hastaları ayırabilir ve transplantasyondan önce doğrudan vericiye karşılaştırması bu özel cevapları ortaya çıkartır. Yaygın olarak tutulan diğer bir hipoteze göre, antijeni tanıyan algılama yerlerini bloke eden ve sitotoksik antikorların reseptörlerini tutan antikorlar veya antikor kompleksleri meydana getirebilir.

Transfüzyonun en uygun ve ne zaman yapılması gerektiği açıklığa kavuşmamıştır. Elde edilen tecrübelerle göre transplantasyondan önce 1-5 transfüzyonla faydalı etki elde edilir. Fakat 5'den fazla transfüzyon ek bir yarar sağlamaz(64). Ayrıca daha fazla transfüzyonun, duyarlılığı arttırmak ve hepatit gibi riskleri de vardır. Kadavra transplantı adaylarında serbestçe transfüzyon kullanılır. Fakat 5'den fazla transfüzyon sadece kan eksikliğini tamamlamak açısından yararlıdır. Sınırsız transfüzyon uygulaması kadavra transplantı için diyalizde bekleyen hastayı rahatlatır ve canlandırır. Transplantasyon günü kan transfüzyonlarının yapılması denenmiştir (preoperatif). Greflerin yaşamının uzatıldığı bildirilmiş (transfüzyonsuz transplantlarda bile), fakat pretransplant kan transfüzyonlarla gref yaşamı çok daha iyidir. Ameliyat öncesi transfüzyonların faydası henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Third Party Kan Transfüzyonları (Üçüncü şahıslardan alınan kan transfüzyonu):

Rasgele 3. bir şahıstan yapılan kan transfüzyonlarının, Azothioprin ve Prednizolon ile immünosupresyon yapılan birinci kadaverik böbrek transplantasyonlu alıcılarda olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Gref sürvi-sindeki bu iyileşme; Transfüzyonlara cevap olarak oluşan sitotoksik antikorlar olsun ya da olmasın ortaya çıkmaktadır. Bu yararlı etkinin mekanizması halen spekülatifdir. Önceden antilenfosit serum ve devamında siklosporin A ile tedavi edilen (Sequential Tedavi) kadaverik organ alıcılarında pretransplant transfüzyonlar yararsız bulunmuş, fakat diğer bildirilerde Sequential tedavi kullanılmadığında, pretransplant transfüzyonların gref sürvilerini olumlu yönde geliştirdiği gösterilmiştir.

Donör Spesifik Kan Transfüzyonları (Vericiden alıcıya yapılan transfüzyonlar):

Donör spesifik kan transfüzyonları ilk olarak Fabre ve Morris tarafından 1972 yılında sıçanlarda, 1978 yılında da köpekler üzerinde uygulanmıştır(47). İnsanlarda ise 1978 yılında Salvatierra ve arkadaşları tarafından popüler hale getirilmiştir(2,50,51). 1980 yılında ise Opelz ve Tera-

saki böbrek transplantasyonlarında kan transfüzyonlarının gref yaşamını uzattığını göstermişlerdir(43,44).

Bu konuda yapılan çalışmaların öncüsü olan Salvatierra ve arkadaşları bu yöntemi uygulayarak Immünosupresyon alanında yeni bir protokol oluşturmuşlardır. 4 yıllık gref sürvisi HLA özdeş olanlarda % 88, HLA özdeş olmayanlarda ise % 83 olarak bulmuşlardır(50,51,59).

Yüksek etkili MLC'li canlı akraba 1 haplotip alıcı-verici çiftlerinden yapılan çalışmalara göre % 56 oranında 1 yıllık gref sürvisi gösterirler. MLC uygunsuz akraba alıcı-vericilerde gref sürvileri daha iyi bulunmuş, alıcının immün yanıtını değiştirmek amacıyla Donör Spesifik kan transfüzyonları yapılmıştır. Gref sürvi oranları bu hastalarda 1,2 ve 5 yıl için: % 94, % 90 ve % 83 olarak bulunmuştur. Ancak bunlara ilaveten Azothioprin de kullanılmıştır(2,64). Donör Spesifik Kan Transfüzyonu (DST), uygunsuz akraba olmayan canlı donörlerde yapılan transplantasyonlarda bile umut vericidir. En umut verici sonuçlar DST ile birlikte Siklosporin kullanılan protokollerdedir.

DST ile grefin korunması: Düşük dozlarda Siklosporin ve Prednizolon kullanılması halinde bile, non DST ile tedavi edilenlerden daha fazla etkili olmuştur. 50 hastadan oluşan bu seride 2 yıllık gref sürvisi % 100 olarak bulunmuştur(64). Fakat bunlar erken sonuçlardır. Uzun süreli takiplerde bu sonuçların kontrol edilmesi gereklidir. Böylece görülüyor ki MLC uygunsuz yaşayan akraba donörler ve belki de yaşayan akraba olmayan donörler beklenen mükemmel gref sürvisi için seçilebilirler.

DST uygulanan alıcıların çoğunun post transplant gidişi 2 haplotip match transplantlara benzerdir ve sonuçta daha az agressif kortikosteroid tedaviyi gerektirir. Yaşayan akraba transplantların başarısızlık ihtimalinden kaçınmak çok önemlidir. Böbrek verme ihtimali olan vericiler için, rejekte olabilecek böbrek bağışlama riski gözönüne alınacak olunursa bu kişilerin kan bağışlama süreci zararsızdır.

Transfüzyonlara cevap olarak hastalarda sitotoksik antikorlar oluşsa da, oluşmasa da gref yaşamında uzama görülür. Bu yararlı etkinin mekanizması halen tartışmalıdır. Fakat bu konuda ortaya atılan birtakım teoriler mevcuttur. Şimdi bunları sırasıyla inceleyelim:

1- Alıcının seçimi (Histokompatibilite yönünden uyum)

Buna göre hastalar Allogrefe karşı düşük ve yüksek tepki göstermeleri açısından sınıflandırılırlar. DST verilen hastaların az bir bölümünde (% 20-30) oluşan yüksek allogref tepkisi, antidonör antikorların saptanmasıyla (Cross Match) ortaya konulur ve bunun sonucunda canlı akraba donör böbrek alıcıları popülasyondan çıkartılır. Alıcının seçimi Donör spesifik kan transfüzyonlarının faydalı etkisinde önemli bir rol oynarken, genelde bu hipotezin doğruluğu DST ile birlikte Azathiopirin'in kullanımının başarısı şeklinde yorumlanır. Azathiopirin'in DST'ye bağlı olarak gelişen pozitif cross match insidansını azaltması ve popülasyon değişmediği halde yalnız DST uygulanan hastalarla eşit oranda gref başarı oranının elde edilmesi bize gref sürvisinde DST uygulamasının olumlu etkisinin olduğunu belirtir(1,10).

2- Decloning-Clonal Deletion (Reaktif hücre klonlarının eliminasyonu)

Bu hipotez son yıllarda Terasaki tarafından ileri sürülmüştür(10). Buna göre Donör spesifik kan transfüzyonları, transplantasyondan kısa bir süre sonra sekonder antidonör cevabına sebep olan alloreaktif klonları aktive ederler. Hastaların, ya grefleme esnasında alınan ya da cerrahi travma sonucu endojen olarak salınan yüksek doz steroidlerle veya diğer immünosupressif droglarla deklone olduğu düşünülür. Bu teoriye göre Klonların hafızalarının silinmesi sonucunda allogref rejeksiyonunun engellenmesi söz konusudur(10,34,60).

3- Araşidonik asit yolunun aktivasyonu:

Bu teoriye göre Donör spesiik kan transfüzyonları sonucunda bu yolun aktive edilemsi ve Prostoglandinlerin rolü olduğu düşünülmektedir(34,52,59).

4- Otoregölasyon

Birçok otoregölasyon hipotezleri DST'nin antidonör immün cevabını stimölasyondan ziyade inhibe ettiğini ileri sürmektedirler. Buna göre:

A- Supressör T hücrelerinin indüksiyonu: Supressör T hücrelerinin çoğalmasının mikst lenfosit kültüründe donör alloantijenlerine karşı oluşan cevabı inhibe ettiği gösterilmiştir. Kan transfüzyonlarının supressör T hücrelerinin çoğalmasını sağladığı bilinmektedir(1,10,28,53,60).

B- Antiidiotipik antikorların oluşması: Antiidiotipik antikorlar immün yanıtın sonsuza dek sürmesini önlerler. Antiidiotipik antikorlar belirli bir düzey erişince idiotop yapan B hücrelerini, yüzeylerinde epitop veya antiidiotip antikorlarına özgü reseptör taşıyan T_S hücrelerini uyarak bastırır(1,10,28,34).

Özet olarak diyebiliriz ki; elde edilen mevcut bilgilere dayanılarak Supressör hücre fenomeni önem taşımaktadır(49). Antikorlar, özellikle anti idiyopatik antikorlar Supressör T hücrelerinin ortaya çıkmasında önemli rol oynarlar. Keza makrofajlar, IL_2 'nin ve Tümör nekroz faktörünün üretiminde önemli bir rol oynarlar ki bu lenfokinler allogref rejeksiyonundan sorumludurlar. Supressör hücrelerin indüksiyonu (Çoğalması) için makrofajlar, mitojen ve helper T hücreler gerekmektedir. Sonuçta donör spesifik kan transfüzyonlarının gref sürvisine olumlu etkisi ortaya konulmuştur(49).

Monoklonal Antikor Tedavisi:

Somatik hücre hibridizasyonu (melezleme), 1975 yılında *Kohler ve Milstein* tarafından geliştirilmiştir. Burada herbiri bir klona ait olan (monoklonal) antikorların üretilmesi söz konusudur(38,49,52,59).

Deneyssel olarak yapılan araştırmaların getirdiği 2 önemli bulgu vardır.

1- Hayvan deneylerinde belirli bir antijene karşı uyarılan lenfositler kültür ortamına alınırlarsa, antikor yapımına devam ederler. Fakat bu lenfositler kültür ortamında çok kısa bir süre yaşarlar.

2- Halbuki myeloma hücreleri ise kültürlerde çok uzun süre yaşatılabilirler, fakat yapmış oldukları antikorlar spesifik değildirler.

İşte bu iki olgu *monoklonal antikor* üretiminin esasını teşkil eder. Bu iki tip hücre bir *hibridoma* oluşturacak şekilde füzyona uğratılırsa yeni gelişen hibridoma hücresi hem uzun yaşar, hem de spesifik antikorlar üretir. Üretim şöyle gerçekleştirilir: Önce sıçan-fare, T hücreleri-membran partikülleriyle hassaslaştırılır. 4-6 hafta sonra bu bağışık hayvanın dalak hücreleri yine sıçan-fare myeloma hücreleriyle Polietilen Glikol kullanılarak füzyona uğratılır. Hibridoma hücreleri hipoksantin, aminopterin ve timidin içeren bir kültür ortamında (H.A.T) üretilir. Bu esnada ana hücreler ölür, hibridoma hücreleri yaşar. Üreyen hücreler randomize klonlama yöntemi ile ayrılır. İstenen antikoru üreten klonlar *in vivo*-*in vitro* üretilerek çoğaltılır. Preparat enjektabl hale getirilir. İnfüzyonun ilk dakikalarından itibaren dolaşan T hücreleri ortadan kaybolur. monoklonal antikorlar T hücrelerini etkileyen (OKT₃ anti CD₃) veya çeşitli T hücre alt gruplarını etkileyen (OKT₄, anti CD₄, anti CD₈) türlerde üretilebilirler. OKT₃ klinikte kullanılmaktadır. Karaciğer, Böbrek, Kalp, Kalp-Akciğer transplantasyonlarında akut gref rejeksiyonu atağını durdurmakta kullanılır. OKT₃, T hücresine bağlanarak bir reseptör görevi görür ve T hücre fonksiyonunu inaktive eder. T hücresi reseptör kompleksini tutmakla (işgal etmekle) sadece T hücre fonksiyonlarını engellemekle kalmaz aynı zamanda sitotoksik T hücre fonksiyonlarını da etkiler. Bundan dolayı hücreler aracılı sitotoksikite bloke edilir. OKT₃'ün allogref rejeksiyonunda efektör T hücre fonksiyonunu da bloke ettiği gösterilmiştir. İV alımından sonra OKT₃ T hücrelerine bağlanır. Bu daha sonra karaciğer ve dalakta oturan RES hücreleri tarafından uzaklaştırılır. Bundan dolayı dolaşan T hücreleri İV alımından hemen sonra azalır. OKT₃ kesilince CD₃ hücreleri hızla normal seviyelerine dönerler.

En büyük sakıncaları tüm antikorların immünojenik olmasından dolayı kendilerine karşı immün reaksiyonun ortaya çıkmasıdır. Uzun süre kullanımdan sonra etkileri azalır ve kendilerine karşı antikorlar oluşturulur.

Timektomi

Deneyisel uygulamalarda Timusun çıkartılması, İmmün cevapsızlık meydana getirmektedir. Bu girişim immünosupressif ilaç veya ışınlamanın etkisini arttırır. Fakat klinik transplantasyonda kullanımı kati netice vermemiştir. Renal transplantasyonun ilk zamanlarında *Starzl* tarafından uygulanmış, fakat iyi sonuçlar alınamamıştır. Şu an kullanımı terk edilmiştir(59).

Lenfoid Organların Çıkartılması:

Bağışıklık süratle sistemik karakter kazanan bir olaydır. Sadece lenf düğümleri ve dalağa bağlı bir olay değildir. Deneyisel olarak lenf kanallarının tıkanıklığı sadece bağışıklığın oluşmasını geciktirir. Greflerin lenf akımında fakir yerlere konması, yerel lenf düğümlerinin çıkarılması, splenektomi gibi yöntemlerin yeterli olmadıkları anlaşılmıştır(59).

Ductus Thoracicus Fistülü:

Ductus thoracicus'un kanüle edilerek dışarıya fistülize edilmesi, dolaşan T lenfositlerinin sayısını azaltır. Bu allogreft sürvisini olumlu yönde etkiler ve antikor üretim yeteneği zayıflar. Rutin klinik kullanıma girmemiş bir yöntemdir(59).

Antikoagulan ilaçlar:

Bu ilaçların immünosupressif etkileri yoktur. Bunların red olayında izlenen kronik karakterli vasküler değişiklikleri ve trombüs oluşumunu engelleyeceği düşünülmektedir. Trombosit işlevlerinin dipiridamol ve siproheptadin ile durdurulmasının gref sürvisini uzatmadığı, fakat vasküler lezyonları azalttığı bildirilmektedir(59).

Antihistaminikler:

Antihistaminiklerden siproheptadin yararlı olmaktadır. Etkileri trombosit fonksiyonlarını azaltarak olmaktadır(59).

Yağ Asitleri:

Doymamış yağ asitlerinden araşidonik ve linoleik asitlerin immü-
nosupressif etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Etki mekanizmaları bilinmemek-
le birlikte Prostaglandin sentezi ile ilgili olduğu sanılmaktadır(49,52,59).



MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada transplantasyon *cilt grefi* uygulaması şeklinde, kan transfüzyonları ise intravenöz (İV) enjeksiyonlar şeklinde uygulanmıştır.

Deney Hayvanları:

Alıcı (resipient) olarak *Sprague Dowley*, verici (donör) olarak ise *Wistar Albino* türü sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar 12 haftalık, erkek ve ortalama ağırlıkları 250 gr olacak şekilde seçilmişlerdir. Deney hayvanları İstanbul Üniversitesi *Deneysel Tıp Araştırma Merkezi (DETAM)* laboratuvarlarından temin edilmiş ve çalışma aynı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

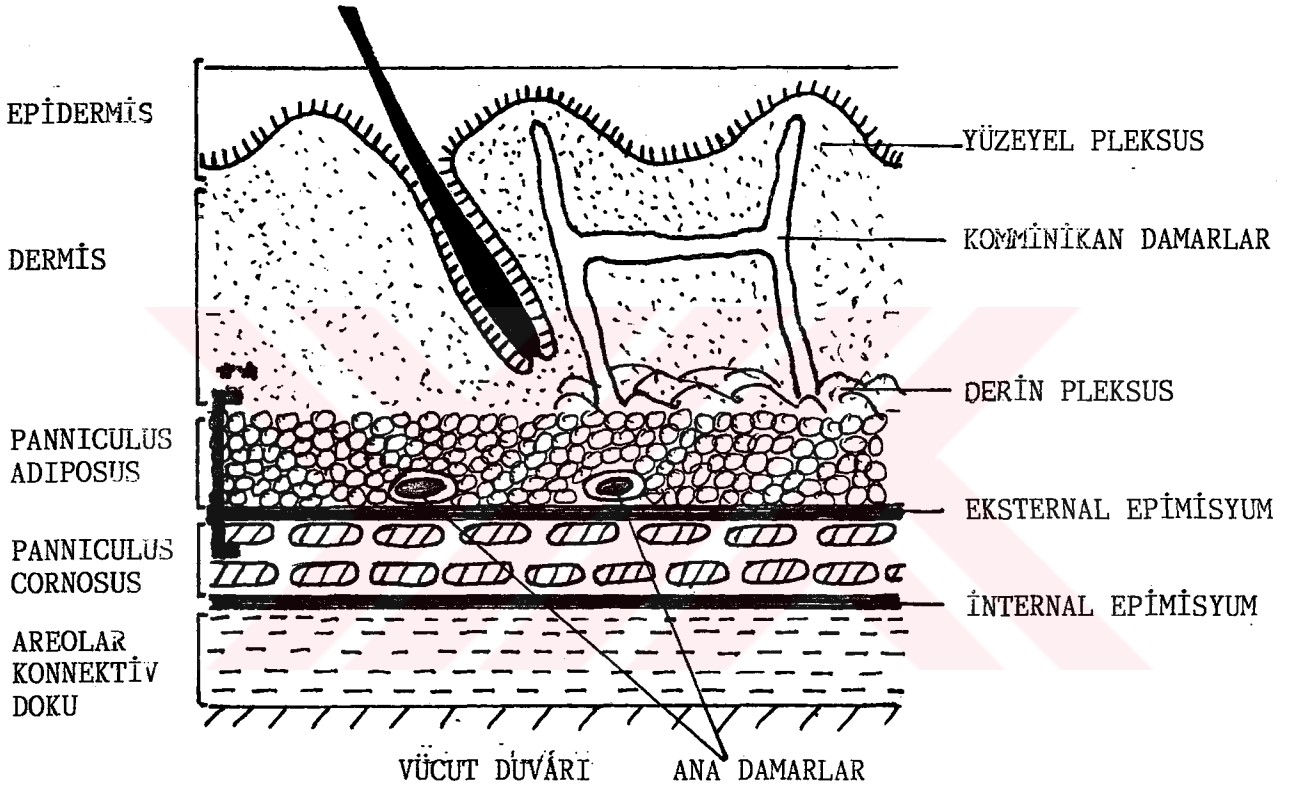
Kan Transfüzyonları:

Pretransplant Donör Spesifik Kan Transfüzyonları İV enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. Donör olarak seçilmiş olan hayvanlar *eter anestezisi* ile uyutulduktan sonra kuyrukları kesilmiş ve 0.2 ml Heparin çekilmiş enjektör ile toplam 1 ml olacak şekilde kuyruk veninden kan alınmıştır. Kuyruk daha sonra 3/0 ipek ile ligatüre edilmiştir. Alınan kan yine aynı şekilde eter anestezisi ile uyutulan alıcı hayvanların kuyruk veninden enjekte edilmek suretiyle transfüzyonlar gerçekleştirilmiştir. Yapılan her enjeksiyon için hayvanların kulaklarına birer çentik atılarak işaretlenmiştir. Gruplara göre pretransplant kan transfüzyonları değişik sayıda uygulanmıştır. Transfüzyon esnasında ve sonrasında aşırı duyarlılık reaksiyonu gözlenmedi.

Transplantasyon (Grefleme, Cilt grefi uygulaması):

Transplantasyon işlemini anlatmadan önce, kullanılan deney hayvanlarına cilt anatomisini kısaca açıklayalım:

Sıçan Cildinin Anatomisi: *Billingham ve Medawar*'ın 1951 yılında tanımlamış oldukları anatomi şekil 11'de gösterilmiştir(37).



Şekil 11 : Sıçan cildinin histolojik görünümü. İşaretli alan gref yatağının hazırlanması için alıcının cildinde disseke edilecek alandır.

Yukarıdaki şekilde de görüldüğü gibi bu tabakalar arasında ilişki önemlidir. Bunlar arasındaki en önemli ilişki: Panniculus cornosus, Panniculus adiposus, ana damarlar, areolar konnektif doku ve vücut duvarı arasındadır. Sıçan cildinde Panniculus cornosus ile vücut duvarı arasında yapılan diseksiyon çok kolaydır. Çünkü sıçanlarda aerolar konnektif doku oldukça azdır. Greflemenin iyi olması için Panniculus cornosus tabakasının yüzeyel olarak kesilmesi ve Grefin direkt adale üzerine uygulanmaması gerekir. Çünkü adale hareketleri ile gref yerinden oynayabilir, çekilip

kopabilir(37). Bu adaleler sıçanlardaki aksial ve kıvrılma hareketlerinden sorumludur. İnsanlarda bu tür kaslar sadece yüzde bulunur.

Grefleme: Çalışmada gref olarak verici hayvanın kulak sayvanı kullanılmıştır. Gerekçe olarak grefin takibinde rejeksiyon'un makroskobik olarak daha kolay ayırt edilebilmesidir. Çünkü gref ince olduğu için grefte meydana gelecek olan değişiklikler daha kolay gözlemlenecektir. Pretransplant dönemde kanları alınmış olan donör hayvanlar eter anestezi ile uyutulduktan sonra kulak sayvanları kesilerek sakrifiye edildiler. Kulak sayvanının üzerindeki tüyler kesildikten sonra ince uçlu dissektör ile kıkırdak tabakasından disseke edilerek serum fizyolojik içerisine konuldu. Böylece gref hazır hale getirildi. Hazırlanan gref alıcının sırt bölgesine transplante edildi. Bunun sebebi sıçanın ekstremitelerinin buraya uzanamaması dolayısıyla grefin güvenliğinin sağlanması açısındandır. Alıcı hayvan eter ile uyutulduktan sonra sırt ve boyun bölgesi elektrikli traş makinesi ile traş edildi (Resim 1). Tüyler temizlendikten sonra bölge povidonyot ve serum fizyolojik ile yıkandı. 1-1.5 cm ebadındaki cilt çıkartılarak gref yatağı hazırlandı (Resim 2). Diseksiyon Panniculus cornosus ve ana damarlar korunacak şekilde yapıldı. Bu arada oluşan kanama alanlarına hemostaz uygulandı. Daha önce kulak sayvanından hazırlanan gref, gref yatağına uygun olarak yerleştirildi. 5/0 Dermalon (Davis-Geck) ile separe olarak 6-8 adet sütür ile tutturuldu (Resim 3). Steril olarak hazırlanmış yağlı gaz bezi 1.5x1.5 cm ebadında kesilerek grefin üzerine yerleştirildi. Yine aynı şekilde steril olarak hazırlanmış sünger 2.0 x 2.0 cm ebadında kesilerek yağlı gazın üzerine yerleştirildi. Bunları tesbit için Hypafix (Smith & Nephew) adlı özel bir flaster kullanıldı. Sıçanın solunumunu bozmayacak şekilde 1 adet düz, 1 adet de kollarını içine alacak şekilde çapraz olarak Hypafix uygulanarak gref üzerine yeterli kompresyon sağlandı (Resim 4). Sıçanlar transplantasyon sonrası tek tek metal kafeslere konularak su ve yem verildi. İlk 5 gün pansumanlar açılmadı. 5. günden itibaren pansumanlar hergün açılarak greflerin durumu gözlemlendi.

Grefin renginde koyulaşma, siyah-kahverengi renk alma rejeksiyonunun başladığını gösterir. Greftte nekroz husule gelmişse bu rejeksiyonun tam olduğunu gösterir. Gref tamamıyla kuru bir kabuk veya kolay soyulan bir yara kabuğu haline geldiği zaman rejeksiyon olmuştur denir. Eğer gref tamamıyla kabul edilmiş ise gref üzerinde tüylerin ortaya çıktığı görülür(37). Yukarıdaki kriterler gözönüne alınarak oluşan rejeksiyon günleri tek tek kayıt edildi. Makroskobik olarak rejeksiyon saptanan deney hayvanları sakrifiye edilerek *patolojik inceleme* için doku örnekleri alındı. Tüm gref alanını içeren bu parçalardan sagittal kesitler alınarak % 10'luk Formalin içinde tesbit edildi. Sona rutin takip işleminden geçirilip Parafine gömüldü. Parafin bloklardan yapılan 8 mikronluk kesitler *Hematoksilen* ve *Eosin* ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi.

Siklosporin A (Sandimmün)

Siklosporin A piyasada Sandimmün (Sandoz) adı preparat şeklinde bulunmaktadır. Çalışmada İV formu kullanılmıştır. 1 ml=50 mg, 2 ml=100 mg içeren ampulleri mevcuttur. Yalnız bu preparatın İM uygulanabilmesi için özel bir işleme tabi tutulması gerekir. bunun için steril zeytinyağı içerisinde 80 derece 0.5 - 1 saat çözülmesi gerekmektedir. Ancak o zaman İM olarak kullanılabilir. Siklosporin A 10 mg/Kg olacak şekilde İM enjeksiyonlar şeklinde 0,2 ve 4. günlerde uygulandı. Enjeksiyonlara bağlı olarak yan etki gözlenmedi(9,15,35,41,55,56,59).

DENEYSEL ÇALIŞMA GRUPLARI:

Bu çalışmada 5 grup oluşturulmuştur. Her grupta 6'sı alıcı, 6'sı verici olmak üzere toplam 12 deney hayvanı kullanılmıştır. Transplantasyon günü Sıfır (0), pretransplant günleri eksi (-), Posttransplant günleri artı(+) olarak gösterilmiştir.

I.GRUP: 3 kez Enjeksiyon

Pretransplant -21, -14 ve -7. günlerde daha önce bahsedilen yöntemle vericiden 3 kez kan alınarak alıcıya enjekte edilmiştir. 0.günde Donörden alınan deri grefi daha önce bahsedilen teknikle alıcının sırtına uygulandı. Posttransplant rejeksiyon saptandığında deney hayvanları sakrifiye edilerek patolojik inceleme için kesitler alınmıştır.

II.GRUP: 2 kez Enjeksiyon

Pretransplant -14. ve -7. günlerde aynı şekilde vericiden alıcıya 2 kez kan enjekte edilmiştir. 0. günde grefleme uygulanmıştır. Posttransplant rejeksiyon saptandığında deney hayvanları sakrifiye edilerek patolojik inceleme için kesitler alınmıştır.

III. GRUP: 1 kez Enjeksiyon.

Pretransplant -7. günde aynı şekilde vericiden alıcıya 1 kez kan enjekte edilmiştir. 0.günde grefleme (transplantasyon) işlemi uygulanmıştır. Posttransplant rejeksiyon saptandığında deney hayvanları sakrifiye edilerek patolojik inceleme için kesitler alınmıştır.

IV. GRUP: 1 Enjeksiyondan + Siklosporin.

Pretransplant -7.günde aynı şekilde vericiden alıcıya 1 kez kan enjekte edilmiştir. 0.günde grefleme işlemiyle birlikte 10 mg/Kg olacak şekilde siklosporin A İM olarak enjekte edilmiştir. Bu postransplant +2 ve +4. günlerde yinelenerek toplam 3 kez enjeksiyon uygulanmıştır. Posttransplant rejeksiyon saptandığında deney havyanları sakrifiye edilerek patolojik inceleme için kesitler alınmıştır.

V.GRUP: Kontrol Grubu: Enjeksiyonsuz

Pretransplant hiçbir yöntem uygulanmadan vericiden alıcıya 0.

gün transplantasyon uygulanmıştır. Posttransplant rejeksiyon saptandığında deney hayvanları sakrifiye edilerek patolojik inceleme için kesitler alınmıştır.

Sonuçların değerlendirilmesi

Elde edilen ortalama değerleri Student's t testi kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Gref sürvisi eğrileri *Kaplan-Meier* yöntemiyle hazırlandı ve gruplar arası kıyaslama *Logrank* yöntemiyle yapıldı.





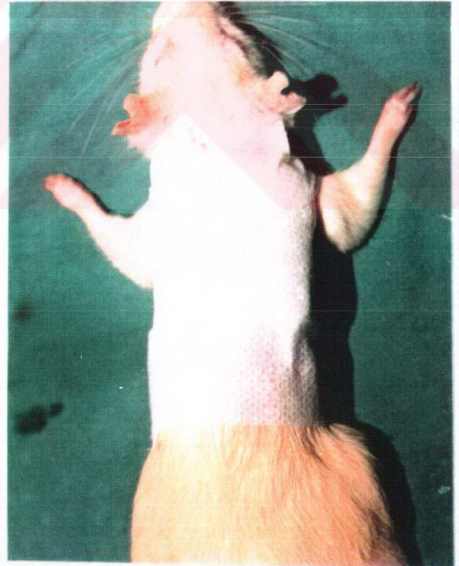
Resim 1



Resim 2



Resim 3



Resim 4

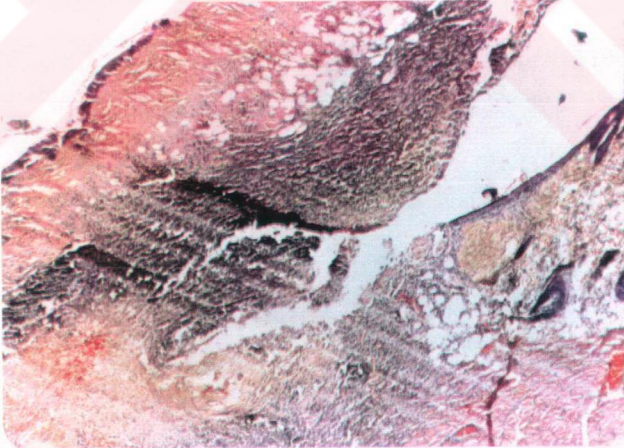
B U L G U L A R

Daha önce açıklandığı şekilde yürütülen deneyler sonucunda elde edilen bulgular şu şekildedir: Makroskopik olarak rejeksiyon kabul ettiğimiz greft renginde değişme, kuruma nekroz ve kolayca greft yatağından ayrılma bulguları görülmektedir (Resim 5).

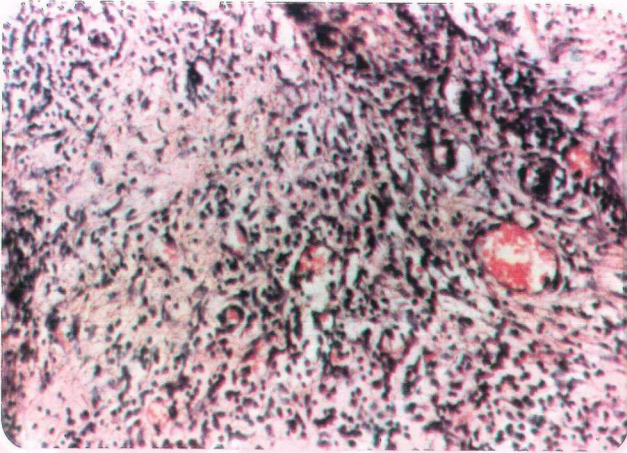
Histopatolojik incelemede yara iyileşmesi olayları ile red yanıtı iç içe gözlenmektedir (Resim 6). Her iki reaksiyonda da aynı tür hücreler bulunduğundan, red yanıtının sağlıklı bir değerlendirilmesi yapılamadı. Bazı deney hayvanlarında yüzeye yakın olarak gözlenen daha yoğun lenfosit, plazmosit infiltrasyonu red yanıtı olarak kabul edildi (Resim 7). Yine de red olayının gerçek değerlendirilmesi klinik gözlemlere dayanılarak yapıldı. Makroskopik ve mikroskopik bulgular grup bazında şöyledir:



Resim 5 : Deney grubuna ait olan hayvanda makroskopik olarak rejeksiyon kabul edilen grefin görünümü. Gref renk değiştirerek kurumuş ve nekroz teşekkül etmiş.



Resim 6 : Resmin sağında yüzeyi örten epidermis, orta bölümde epidermisten yoksun yara yüzeyi ve üst bölümde kısmen yüzeyden ayrılma eğilimi gösteren nekrotik gref görülmektedir. H + Ex32.



Resim 7 : Red yanıtının mikroskopik görünümünü oluşturan resim. Kapillerler arasında yoğun lenfosit ve plazmosit infiltrasyonun görüldüğü alan (Red yanıtı) H+Ex200.

I.GRUP:

Transplantasyondan sonraki günlerde deney hayvanlarının yapılan kontrollerinde makroskopik değişiklikler gözönüne alınarak bulgular değerlendirildi. makroskopik olarak rejeksiyon saptanan vakaların yapılan histopatolojik incelemelerinde red olayında meydana gelebilecek hücresel değişiklikler gözlenerek makroskopik bulgular desteklendi. ***Makroskopik Bulgular:*** Materyal ve Metod bölümünde de anlatıldığı gibi grefin renginde değişme (morarma, siyah yeşil bir renk alma), kolayca soyulabilen bir yara kabuğu halini alması halinde rejeksiyon var kabul edilmiştir. Bu bulgulara göre rejeksiyon saptanan hayvanda grefin görünümü Resim 5'de görülmektedir. Bu grupta yer alan hayvanların makroskopik bulgulara göre saptanan rejeksiyon günleri ise Tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 5 : Posttransplant rejeksiyon günleri. Ortalama gref sürvisi: 11.83±1.57 gün

Hayvan No	Rejeksiyon Günleri														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1												X			
2												X			
3										X					
4													X		
5														X	
6								X							

Mikroskopik Bulgular: Rejeksiyonun saptanmasında makroskopik bulgular esas olarak alındıysa da yapılan histopatolojik incelemelerle bu desteklenmeye çalışılmıştır. Buna göre hemen hemen tüm preparatlarda birbirine benzer bulgular elde edilmiştir. Yüzeyde tümüyle nekrotik hale gelmiş ve doku yüzeyinden ayrılmış gref, Gref tabanında eksuda, bunun altında eskijen granülasyon dokusu, İltihap elemanları (Lenfosit, polimorflar, plazmositler, fibroblastlar, kollagen lifler ve kapillerler görülmektedir). Bu grupta yer alan bir deney hayvanının histopatolojik incelemesi Resim 6'da görülmektedir.

II. GRUP

Bu grubu oluşturan deney hayvanlarında postransplant rejeksiyon günleri Tablo 6'da görülmektedir.

Makroskopik Bulgular: Aynı bulgular gözlenmektedir.

Mikroskopik Bulgular: Gref nekrotik, yüzey tümüyle epitelize, epitel altında bol damar, bol mononükleer hücreler, lenfosit, plazmosit içeren granülasyon dokusu mevcut. Devam eden rejeksiyon bulguları.

Tablo 6 : Posttransplant rejeksiyon günleri. Ortalama gref sürvisi: 9.50 ± 0.50 gün

Hayvan No	Rejeksiyon Günleri														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1									X						
2										X					
3										X					
4									X						
5									X						
6										X					

III. GRUP:

Bu grubu oluşturan deney hayvanlarında posttransplant rejeksiyon günleri Tablo 7'de görülmektedir.

Makroskopik Bulgular: Aynı bulgular gözlenmektedir.

Mikroskopik Bulgular: Gref nekrotik, yüzeyle epitelize, altında mononükleer, polimorf hücreler ve kapillerlerden oluşan bol iltihabi hücreler mevcut. Yaranın epitelize olmasına rağmen granülasyonun az olması rejeksiyon lehine yorumlanabilir.

Tablo 7 : Posttransplant rejeksiyon günleri. Ortalama greft sürvi: 7.67 ± 0.47 gün

Hayvan No	Rejeksiyon Günleri														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1							X								
2								X							
3								X							
4							X								
5								X							
6								X							

IV. GRUP

Bu grubu oluşturan deney hayvanlarında posttransplant Rejeksiyon günleri Tablo 8'de görülmektedir.

Makroskopik bulgular: Aynı bulgular gözlenmektedir.

Mikroskopik Bulgular: Gref nekrotik, tabanda eksuda onun altında mononükleer hücreler, fibroblastlar, polimorflar ve bol kapillerlerden oluşan granülasyon dokusu mevcut. Yara kenarlarında epitelizasyon .

V. GRUP:

Bu grubu oluşturan deney hayvanlarında posttransplant rejeksiyon günleri Tablo 9'da görülmektedir.

Makroskopik Bulgular: Aynı bulgular gözlenmektedir.

Mikroskopik Bulgular: Yüzeyle nekrotik greft, bunun hemen altında hafif fibrin ve nötrofil polimorflardan zengin iltihabi reaksiyon mevcut. Daha derinde bol fibroblast, kapiller, seyrek iltihap hücresi ve az kollagen lif içeren onarım dokusu mevcut.

Tablo 8 : Posttransplant rejeksiyon günleri. Ortalama greft sürvi: $8.83 \pm 0,68$ gün

Hayvan No	Rejeksiyon Günleri														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1									X						
2										X					
3										X					
4									X						
5									X						
6										X					

Tablo 9 : Posttransplant rejeksiyon günleri. Ortalama greft sürvi: $5.67 \pm 0,47$

Hayvan No	Rejeksiyon Günleri														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1						X									
2						X									
3						X									
4					X										
5					X										
6						X									

Gruplara göre ortaya çıkan posttransplant rejeksiyon günlerini bir tablo halinde verecek olursak şöyle gösterebiliriz (Tablo 10).

Tablo 10 : Gref sürvilerinin gruplara göre dağılımı. Posttransplant rejeksiyon günleri

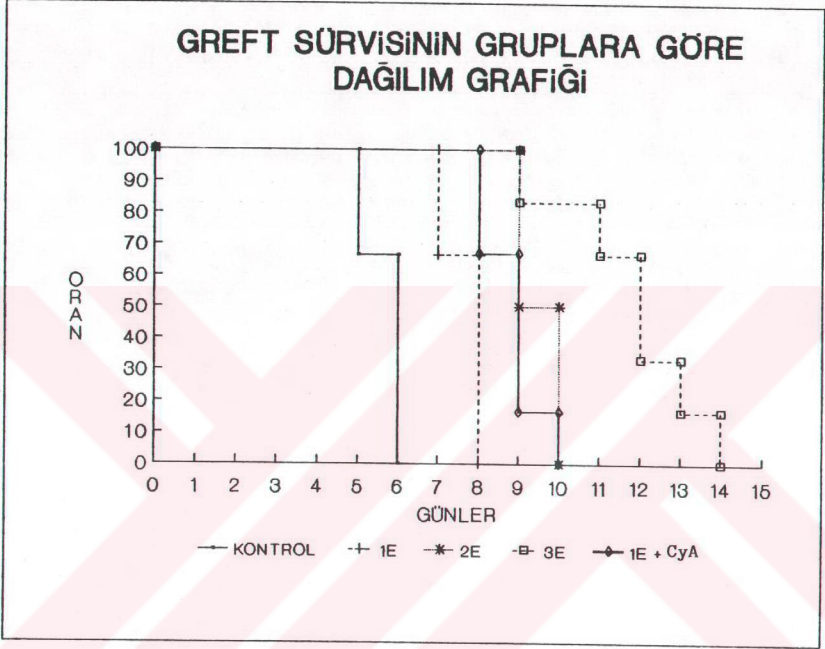
Gruplar	n	Transfüz	İmmuno.Sup	Rejeksiyon Günleri	Ortalama±SD
I	6	3	-	12,12,11,13,14,9.	11.83±1.57
II	6	2	-	9,10,10,9,9,10.	9.50±0.50
III	6	1	-	7,8,8,7,8,8	7.67±0.47
IV	6	1	Siklosporin A	9,8,8,9,9,10.	8.83±0.68
V	6	-	-	6,6,6,5,5,6	5.67±0.47

Gref sürvisi yönünden gruplar incelenecek olursa 3 kez enjeksiyon uygulanan 1. grupta ortalama gref sürvisi 11.83±1.57 gün, kontrol grubunda ise ortalama gref sürvisi 5.67±0.47 gün olarak bulunmuştur. Sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$). 2 kez enjeksiyon uygulanan II. grupta ise ortalama gref sürvisi 9.50±0.50 gün, 1 kez enjeksiyon uygulanan III. grupta ise ortalama gref sürvisi 7.67±0.47 gün, 1 kez enjeksiyon + Siklosporin A (CyA) uygulanan IV. grupta ise ortalama gref sürvisi 8.83±0.68 gün olarak bulunmuştur.

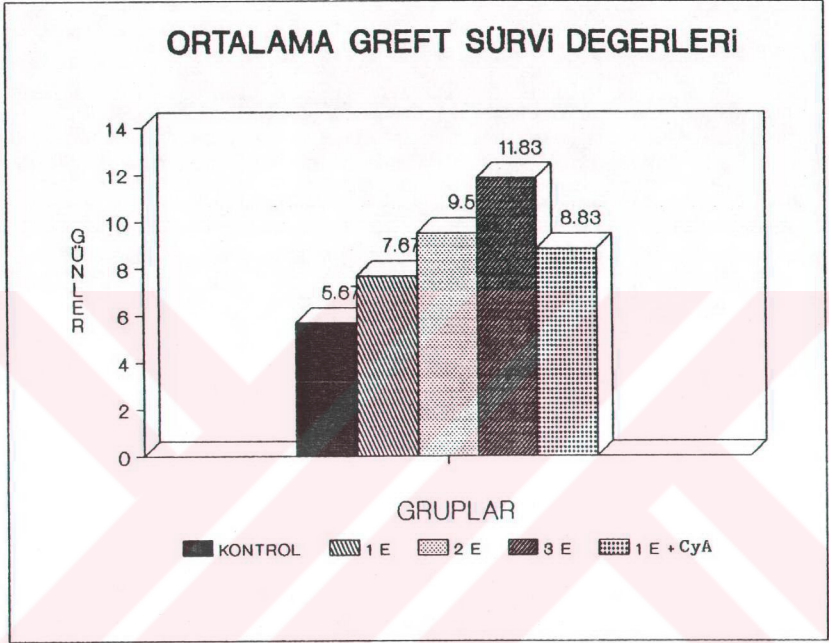
Bulunan tüm sonuçlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). 1 kez enjeksiyon uygulanan grup ile 1 kez Enjeksiyon + Siklosporin A uygulanan grup arasında istatistiksel olarak bir anlam bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Gref sürvisinin gruplara göre dağılımının grafiksel olarak ifade edilmesi Tablo 11'de görülmektedir. Ortalama gref sürvisinin gruplara göre dağılımı ise Tablo 12'de görülmektedir.

Tablo 11 : Greft sürvisinin gruplara göre dağılım grafiği



Tablo 12 : Ortalama greft sürvisinin grüplara göre dağılımı



İ R D E L E M E

Pretransplant Donör Spesifik Kan Transfüzyonlarının Gref sürvisini olumlu yönde etkilediği bilinmektedir(5, 6, 7, 25, 29, 32, 47, 51, 55, 57, 58, 59, 65).

Bu olumlu etki ilk olarak Fabre ve Morris tarafından 1972 yılında sıçanlarda, 1978 yılında köpekler üzerinde gösterilmiştir(47). İnsanlarda ise bu etki ilk olarak 1978 yılında Salvatierra ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(50,51). 5 yıllık çalışmaları sonucunda Pretransplant Donör Spesifik Kan Transfüzyonu (DST) uygulanan HLA özdeş olmayan (1 veya 0 Haplotip) alıcılarda gref sürvisi % 83 ± 4 bulunmuştur. DST uygulanan HLA özdeş alıcılarda ise 2 yıllık gref sürvisi % 100 olarak bulunmuştur(50). Opelz ve Terasaki de 1980'li yıllarda kan transfüzyonlarının böbrek gref sürvisine olumlu etkilerini göstermişlerdir(43,44).

DST'nin gref sürvisini uzatmadaki olumlu etkisi henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Buna rağmen birçok araştırmacı tarafından öne sürülmüş olan olasılıkları üzerinde durulmaktadır. Bunlar:

1- Alıcının seçimi (histokompatibilite yönünden uyum)(1,10).

2- Reaktif hücre klonlarının eliminasyonu (Decloning-Clonal Deletion) (klonla ilgili hafızanın silinmesi)(10,34,60).

3- Araşidonik asit yolunun aktivasyonu (Prostaglandinlerin etkisi söz konusudur)(34,52,59).

4- Otoresülasyon:

A- Supressör T hücrelerinin indüksiyonu(1,10,28,53,60,).

B- Anti-İdiotipik Antikorların oluşması(1,10,28,34)

şeklinde dir.

DST'nin etkili olmasında transfüzyonların zamanı, bir veya birden fazla sayıda uygulanması, transfüze edilen kanın miktarı ve Alıcı-Verici arasındaki histokompatibilite farkları, transplante edilen dokunun özelliği ve ilave olarak immüno-supressif ilaç kullanımının önemi vardır(41,46,53).

DST uygulanmasından sonra ortaya çıkabilecek en önemli sorun *sensitizasyon* oluşmasıdır ki, yaklaşık % 10-30 oranında görülmektedir(1,2,20,21,32,41). Bu sensitizasyon, DST uygulanmış olan şahıslarda Pozitif Warm T Cell Cross-Match veya Dirençli Warm B Cell Cross-Match ile saptanmıştır(2,46). Transfüzyonların sayısı arttıkça sensitizasyon riski artmaktadır(14,43,53). Önceden hamile olanlarla, 10 üniteden fazla kan transfüze edilenlerde sensitizasyon daha fazla görülmektedir. Sensitizasyon gelişen olgularda transplantasyonlar gerçekleştirilememektedir(46). Sensitizasyon oranı DST protokolüne İmuran ilave edilmesi ile % 10'lara kadar inmiştir(2,21,46). Benzer sonuç Siklosporin uygulanması ile elde edilmektedir(7,32). Çalışmamızda deney hayvanlarında sensitizasyonu saptayacak Cross-Match testleri yapılmadığı için bu konuda bir oran veremiyoruz. Ancak klinik olarak DST tipi erken rejeksiyon deney hayvanlarımızda saptanmadı.

Transfüzyonlar d6n6r-alıcı kombinasyonlarına bağlı olarak farklı sonuçlar verebilir(41). Transfüzyonların etkili olabilmesi için Class I anti-jenlerinin olması gerekir. Bunun içindir ki plazma veya serum transfüzyonları immünosupressif etkiyi oluşturmamaktadır(24). Transfüzyonların greftlenmeden 2 saat ile 2 ay önce verilmesinin yeterli etkiyi oluşturduğu, en etkili sürenin ise 1 hafta ve fazlasında olduğu görülmüştür(19). Yine DST'nin etkili olabilmesi için transplantasyon esnasında Anti-idiotipik antikor cevabının alıcıda gelişmiş olması gerekir. Yapılan hayvan çalışmalarında 4 gün önce uygulanan DST'nin rejeksiyonu önlemediği, oysa 7 veya 11 gün önce uygulanan DST'nin greft sürvisini uzattığı gösterilmiştir(17).

Multipl kan transfüzyonlarının, tek transfüzyona nazaran daha etkili olduğu söylenmektedir. Burada İmmün cevapsızlık (immun unresponsiveness) etkisinin kümülatif olarak artması söz konusudur(19). Buna karşılık bazı çalışmalarda birden fazla transfüzyonun faydalı etkisinin çok olmadığı, hatta greft sürvisini kısalttığı iddia edilmektedir(4,43,53,55). Çalışmamızda ise transfüzyon sayısının artmasıyla doğru orantılı olarak greft sürvisinde uzama saptanmıştır. 3 kez DST uygulananlarda ortalama greft sürvisi 11.83 ± 1.57 gün iken, 1 kez DST uygulananlarda ise ortalama greft sürvisi 7.67 ± 0.47 gün'dür ($p < 0.01$). "Kaç kez transfüzyon" sorusuna karşılık sensitizasyon riski açısından, "3 kez yeterlidir" denilmektedir(51). Yapılan çalışmalarda DST'nin 1 hafta ve 2 hafta arayla verilmesi arasında çok önemli bir fark elde edilmediği, ancak dializde bekleme zamanını azaltması dolayısıyla daha ekonomik olması açısından 1 hafta arayla verilmesinin daha uygun olduğu söylenmektedir(58).

DST'ye karşılık olarak (üçüncü şahıslardan yapılan) *Third Party* kan transfüzyonlarının da greft sürvisine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Fakat postransplant gidiş iyi olmamaktadır. % 78'önde 3 ay içerisinde rejeksiyon atakları görülmektedir. Oysa bu durum DST uygulananlarda görülmemektedir(51). Ayrıca DST alanlarda hepatit riski Third Party kan alanlara göre çok düşüktür(51).

Vandekerckhove ve arkadaşları, kan transfüzyonları sonucunda Sitotoksik T hücre aktivitesinin arttığı buna karşın grefte olumsuz bir etki çıkmasına sebep olmadığını göstermişlerdir. Fakat bu diskordans tam olarak açıklığa kavuşamamıştır. Yalnız İnterleukin üretiminin azalması, Sitotoksik T hücrelerinin *Clonal Deletion*'u sonucunda aktivitelerin Class I antijenleri yerine Class II antijenlerine döndürmeleri dolayısıyla rejeksiyonda önemli rol oynayan Class I antijenlerinin etkilenmemesi ve sonucunda rejeksiyon olmaması şeklinde açıklanmaya çalışılmıştır(60,61).

Gerek DST'nin etkisini arttırmak gerekse sensitizasyon riskini azaltmak için DST ile kombine olarak immünosupressif ilaçlar kullanılmıştır(2,7,8,21,26,32,33,55). İmmünosupressif drogların ne zaman kullanılacağı konusunda yapılan çalışmalar sonucunda transplantasyon ile birlikte başlayıp, posttransplant devam etmesiyle en etkili sonucun alındığı gösterilmiştir(7,21,50,55). Pretransplant Siklosporin A'nın verilmesinin olumlu bir etkisi saptanmamıştır(26). Siklosporin A normalde rejeksiyonu oluşturan lenfositlerin çoğalmasını aktive eden İnterleukin 2'yi bloke ederek immünosupressif etki oluşturmaktadır(55).

Çalışmamızda 1 DST+ CyA uygulanan grupta ortalama gref sürvisi 8.83 ± 0.75 gün bulunmuştur. Bu sonuç 3 kez DST uygulanan gruba göre (ortalama gref sürvisi 11.83 ± 1.57 gün) ve 2 kez DST uygulanan gruba göre (9.50 ± 0.50 gün) daha düşük, kontrol grubuna göre (ortalama gref sürvisi 5.66 ± 0.51 gün) ise daha yüksek bulunmuştur($p < 0.01$). Sadece 1 kez DST uygulanan gruba göre (ortalama gref sürvisi 7.67 ± 0.51 gün) daha yüksek olmasına karşın bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Guillaunne ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları kalp transplantasyonlarında DST ile CyA'yı karşılaştırmışlar, sensitize olmuş sıçanlarda CyA'nın etkisinin doza bağımlı olduğunu ve non sensitize sıçanlarda ise DST'nin etkisini değiştirmediğini göstermişlerdir(41). Bu da bizi bizim elde ettiğimiz sonucun doza bağlı olabileceği ihtimali üzerinde düşündürmektedir. Oysa bu konuda yapılmış diğer birçok çalışmada bunun aksine DST+CyA birlikte kullanıldıklarında DST'ye nazaran daha etkili olduğu bildirilmektedir(8,33,35,50,54,55). Salvatierra ve arkadaşları, 1 haplotip

uyum, MLC'de yüksek stimülasyon indeksi ve negatif Warm T Cell-B Cell Cross-match gösteren alıcılarda yalnız CyA alanlarda 6 ay ve 1 yıllık ortalama gref sürvisi % 92±6 ve % 85±8, DST+CyA alanlarda ise % 100 ve % 86±3 olduğunu göstermişlerdir(50).

Brunson ve arkadaşları, ortalama gref sürvisinin CyA grubunda 10 gün, DST grubunda 16 gün ve DST+CyA grubunda ise 33 gün olduğunu göstermişlerdir ($p < 0.05$ Anlamlı)(9).

Martinelli ve arkadaşları, sıçanlarda yapmış oldukları ince barsak transplantasyonlarında DST, CyA ve TPT (Third-Party Transfüzyon)'yi karşılaştırmışlar ortalama gref sürvisi DST alanlarda 8.4±2.4 gün, CyA alanlarda 18.3±5.7 gün, kontrol grubunda ise 7.7±1.8 gün bulmuşlardır. Oysa DST+CyA alanlarda ise 60.3±36.2 gün, TPT+CyA alanlarda ise 14.1±5.8 gün olarak bulmuşlardır. Görüldüğü gibi en iy sonuç DST+CyA kombinasyonunundadır(35).

Stevens ve arkadaşları, sıçanlarda yapmış oldukları kalp transplantasyonlarında DST'nin 2 kez verilmesinin 1 kez verilmesinden üstün olduğunu, 3 kez verilmesinin ise 2 kez verilmesine nazaran çok faydalı olmadığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada CyA, tek başına verildiğinde 1 DST'ye göre daha iyi, fakat 2 ve 3 DST alanlara göre daha az etkili olduğu ve DST ile CyA birlikte kullanıldıklarında ise DST sayısına paralel olarak gref sürvisinin gittikçe uzadığını göstermişlerdir(55).

Çalışmamızla uyumlu olarak Spillenaar ve arkadaşları ortalama gref sürvisini 1 kez DST alanlarda 23±15 gün, 3 kez DST alanlarda 29±15 gün elde etmişlerdir (kontrol grubunda sürvi 12±1 gün olup, sonuç $p < 0.01$ ile istatistiksel olarak anlamlıdır). 1 DST + CyA alanlarda 34±20 gün, yalnız CyA alanlarda ise 17±4 gün bulmuşlardır. Çalışmamızın aksine 1 DST + CyA alanlarda gref sürvisi DST alanlara göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$)(54).

Literatürden elde edilen bilgilerde görüldüğü gibi, DST ile CyA birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki göstermektedirler(55). Çalışmamızda da bu sinerjik etki görülmesine karşın istatistiksel olarak bariz bir üstünlük sağlamadığı görülmektedir ($p > 0.05$). Oysa DST uygulanması sonucunda ise oldukça iyi sonuç alındığı görülmektedir (Tablo 11-12).

Donör spesifik kan transfüzyonları ile birlikte immünosupresif drogların kullanılması:

Gref sürvisini arttırmada olumlu etkilerinin yanı sıra bu drogların dozlarının azaltılması, ortaya çıkacak yan etkilerinin en aza indirilemesi ve DST'ye bağlı oluşabilecek olan sensitizasyon riski oranının da düşürülmesi açısından önem kazanmaktadır.

SONUÇ

Donör Spesifik Kan Transfüzyonlarından sonra meydana gelen greft sürvisinin uzaması; Donör-Alıcı Histokompatibilitesi, Transplante edilen dokunun özelliği, kan transfüzyonlarını programı ve ilave olarak immünsupressif ilaçların kullanımı gibi birçok faktörler tarafından etkilenmektedir. Bu olay hala tahmin edilemeyen bir fenomendir(46).

Donör Spesifik Kan Transfüzyonları (DST)'nin olumlu etkisinde Spesifik immunolojik mekanizmalar ortaya konulamamıştır. Fakat supresör T hücrelerini indüksiyona uğraması, Anti-idiotipik antikorların ortaya çıkması, reaktif hücre klonlarının eliminasyonu (Decloning - Clonal deletion) (Klonla ilgili hafızanın silinmesi) şeklinde açıklanmaya çalışılmıştır(1, 2, 4, 10, 17, 30, 34, 43, 44, 50, 51).

Çalışmamızda Donör Spesifik Kan Transfüzyonlarının pretransplant 1'den fazla verilmesinin greft sürvisini olumlu yönde etkilediğini, 3 kez verilmesi ile en uzun greft sürvisini elde ettiğimizi gösterdik. Ortalama greft sürvisi 3 DST'de 11.83 ± 1.57 gün iken 2 DST'de 9.50 ± 0.50 gün, 1 DST'de 7.67 ± 0.47 gün ve 1 DST+CyA'da ise 8.83 ± 0.68 gündür. Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak sonuçlar anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). 1 DST + CyA ile 1 DST arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç çıkarılamamıştır ($p > 0.05$). Bu kullanılan CyA dozunun düşük oluşu ve CyA'nın devamlı olarak değil de 0., 2. ve 4. günlerde uygulanması sonucuna bağlanabilir.

Sonuç olarak Pretransplant Donör Spesifik Kan Transfüzyonlarının greft sürvisini olumlu yönde etkilediğini, DST ile birlikte İmmüno-supressif ilaçların kullanılması ile bu etkinin arttırılabileceğini söyleyebiliriz. Böylece canlı uzak akraba alıcılarda bile greft sürvisinin uzatılabileceği ve transplant alanın genişletilebileceği sonucuna varabiliriz. DST uygulaması ile immüno-supressif ilaçların zararlı etkileri de azaltılmıştır.



Ö Z E T

Transplantasyonların başarılı olması İmmünosupressif tedavinin etkili olmasına bağlıdır. İmmünosupressif amaçla birçok ilaç ve yöntem kullanılmıştır. Her yöntemin avantaj ve dezavantajları vardır. Transplantasyon öncesi vericiden alıcıya yapılan kan transfüzyonları (Donör Spesifik Kan Transfüzyonları (DST)'da bu yöntemlerden biridir. Çalışmamızda DST'nin Deneysel olarak Gref Sürvisi üzerine olan olumlu etkisini araştırdık.

DST'nin Gref sürvisi üzerine olumlu etkisi ilk olarak 1972 yılında sıçanlarda, 1978 yılında da Köpeklerde gösterilmiştir(47). İnsanlarda ise bu olumlu etki 1978 yılında Salvatierra ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(50,51). 1980'li yıllarda ise Opelz ve Terasaki de Kan transfüzyonlarının Gref sürvisine olumlu etkilerini göstermişlerdir(17,31). DST'nin gref sürvisini uzatmadaki bu olumlu etkinin nasıl oluştuğu halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Fakat bu konuda ortaya atılan birtakım görüşler vardır. Bunlar: 1-Alıcının seçimi, 2- Reaktif hücre klonlarının eliminasyonu, 3- Araşidonik asit yolunun aktivasyonu (Prostaglandinler), 4- Supresör T hücrelerinin indüksiyonu, 5- Anti-idiopatik antikorlarının oluşması şeklinde teorilerdir(1,2,4,10,17,30,34,43,44,51). DST uygulamasından sonra ortaya çıkabilecek olan Sensitizasyon oranı yaklaşık % 10-30 oranındadır. Bu oran DST'ye ilaveten İmuran kullanılması sonucu % 10'lara kadar düşmüştür(2,21,46). Aynı etki Siklosporin kullanılması ile gösterilmiştir(7,32).

Çalışmamızda biri kontrol grubu olmak üzere 5 deney grubu oluşturduk. Denek sayıları 6'sı alıcı, 6'sı verici olmak üzere her grup için 12 idi. I. gruba 3 kez, II. gruba iki kez, III. gruba 1 kez, IV. gruba 1 kez 1'er ml'lik kan enjeksiyonları, IV. gruba ilave olarak 0.2 ve 4. günlerde 10 mg/kg dozda im Siklosporin A (CyA) uygulanmıştır. Kontrol grubuna hiçbir yöntem uygulanmamıştır. Transplant olarak vericinin kulağından hazırlanan greft alıcıya uygulandı. Posttransplant rejeksiyon günleri tayin edildi buna göre ortalama greft sürvisi I. grupta 11.83 ± 1.57 gün, II. grupta 9.50 ± 0.50 gün, III. grupta 7.67 ± 0.47 gün, IV. grupta 8.83 ± 0.68 gün kontrol grubunda ise 5.67 ± 0.47 gün olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$). En iyi sonuç I. grupta alınmıştır. Bu Siklosporin verilen gruba göre de anlamlıdır ($p < 0.01$). Yalnız III. grup ile IV. grup arasında ise anlamlı bir sonuç elde edilememiştir ($p > 0.05$). Bunu düşük dozda ve yetersiz sürede Siklosporin kullanmamıza bağlamaktayız.

Sonuç olarak diyebiliriz ki Pretransplant Donör Spesifik Kan Transfüzyonlarının greft sürvisini uzatmada olumlu etkileri vardır. Oluşabilecek olan sensitizasyon riski immünosupressif ilaç ilavesi ile azaltılabilir. Ayrıca ilave olarak kullanılacak immünosupressiflerle transplantasyonların daha başarılı kılınacağı bilinen bir gerçektir.

KAYNAKLAR

- 1- Al-Muzairai IA, Innes A, Hillis A, Steawart KN, Bone JM, et all: Renal Transplantation: Cyclosporine A and antibody development after donor-specific transfusion. *Kidney Int*: 35:1057-1063, 1989.
- 2- Anderson CB, Zicard GA, Etheredge EE: Pretreatment of renal Allograft recipients with azathioprine and Donor-specific and products. *Surg*. 92(2):315-321. 1982.
- 3- Aybar,S.: Genel Cerrahi. Transplantasyon. Bölüm 24. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1991.
- 4- Baird MA, Heslop B: The importance of specificity in the transfusion effect. *Transplantation*. 45(3):666-667, 1988.
- 5- Balaji HD, Hariharan S, Kirubakaran MG, Gopalakrishan G, Shastry JCM: The effect of donor-specific and third-party transfusions on graft survival in haplomatch renal transplants. *Transplantation*. 46(2):322-324, 1988.

- 6- Bean MA, Mickelson E, Yanagida J, Ishioka S, Hansen JA: Kidney graft survival and Immunologic changes in patients conditioned with Donor-specific transfusions prior to transplantation. *Transplantation proceedings*. 20(6):1084-1086, 1988.
- 7- Beko Kr, Tran HO, Hewitt CW, Black KS, Patel MP, et all: Mechanisms of prior blood transfusion-cyclosporine-induced tolerance: A potential role for Immune-celluler Chimerism. *Transplantation Proceedings*. 23(1):147-148, 1991.
- 8- Brunson ME, Tchervenkov JI, Alexander JW: Enhancement of allograft survival by Donor-specific transfusion one day prior to transplant: Importance of timing and specificity when DST in given with cyclosporine. *Transplantation*. 52(3):545-549, 1991.
- 9- Brunson ME, Tchervenkov J'I, Alexander JW, Cofer BR0 Partial T-Cell depletion with monoclonal antibody improves the enhancing effect of Donor-specific transfusion plus cyclosporine. *Transplantation Proceedings*. 23(1):307-308, 1991.
- 10- Burlingham WJ, Sparks EMF, Sondel PM, Glass NR, Belzer FO, Sollinger HW: Imporved renal allograft survival following donor-specific transfusions. *Transplantation*, 39(1):12-17, 1985.
- 11- Burlingham WJ, Stratta R, Mason B, Lorentzen D, Feyzi J, et all: risk factor for sensitization by blood transfusions. *Transplantation*. 47(1):140-144, 1989.
- 12- Burlingham WJ, Stratta RJ, mason B, Ambrust MJ, Kalayoglu M, et all: Multivariate analysis of risk factors for sensitization and early rejection episodes in a donor spspecific transfusion plus azathioprine protocol. *Transplantation*. 45(2):342-345, 1988.

- 13- Clenie GJA, Mandel TE: A comparison of cyclosporine, Donon-specific transfusion, anhd antilymphocyte serum supression of skin, heart, and fetal pancreatic Islet allograft rejection in mice. *Transplantation*. 45(6):1155-1157, 1988.
- 14- Colombe BW, Juster RP, Salvatrierra O, Garovay MR: Prediction of donor-specific transfusion sensitization. *Transplantation*. 45(1):101-105, 1988.
- 15- Dammeijer PFM, Stevens HPJD, Hovius SER, Marquet RL: Combined effect of low-dose FK 506 and Cyclosporine A on skin graft survival. *Transplantation Proceedings*. 22(4):1653-1654, 1990.
- 16- Değerli Ü: Genel Cerrahi. Doku ve Organ Transplantasyonu. Bölüm 23.2.baskı Nobel Tıp Kitapevi İstanbul, 1986.
- 17- Downey WE, Baldwin WM, Sanfilippo F: Association of donor-specific blood transfusion enhancement of rat renal allografts with accelerated development of antiidiotypic antibodies and reduced alloantibody responses. *Transplantation Proceedings*. 49(1):160-166, 1990.
- 18- Eklund B, Ahonen J, Salmela K, Höckerstedt K, Isoniemi H, Koskimies S: Donor-specific transfusions in HLA-One Haplotype-Matched Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 22(1):151-152, 1990.
- 19- Fabre JW, Morrij PJ: The effect of donor strain blood pretreatment on renal allograft rejection in rats. *Transplantation*. 14(5):608-617, 1972.
- 20- Garcia LF, Arango AM, Rezonzew R, Correa M, et all: Donor-specific and random transfusions in HLA-Haploidentical Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 23(2):1744-1746, 1991.

- 21- Glass NR, Miller DT, Sollinger HW, Belzer FO: Comparative analysis of the DST and Imuran-plus-DST protocols for live donor renal transplantation. *Transplantation*. 36(6):636-640, 1983.
- 22- Grailer AP, Solinger HW, Kawamura T, Burlingham WJ: Donor-specific cytotoxic T lymphocyte hyporesponsiveness following renal transplantation in patients pretreated with donor-specific transfusions. *Transplantation*. 51(2):320-324, 1991.
- 23- Grant D, Zhong R, Gunn H, Duff J, Garcia BKeown P, et all: Graft--Versus-Host disease-associated with intestinal transplantation in the rat. *Transplantation*. 48(4):545-549, 1989.
- 24- Grindel SI, Wiederkehr JC, Pollak R: The transfusion effect in influenced by the nature of MHC antigen presentation. *Current Surgery*. Sep-Oct:321-326, 1990.
- 25- Hasia M, Sakagami K, Orita K: Establishment of a Human T-Cell Hybridoma producing an MLR Suppressing Factor: Relationship to the Mechanism of action of Donor Specific Transfusion. *Transplantation Proceedings*. 22(4):1977-1980, 1990.
- 26- Homan WP, Wililams KA, Millard PR, Morrij PJ: Prolongation of renal allograft survival in the rat by pretreatment with donor antigen and cyclosporin. *A. Transplantation*. 31(6):423-427, 1981.
- 27- Horvat M, Poljak-Blazi M, Hadija M: Inhibition of IL-1 activity induced with allogeneic transfusion of UV-irradiated blood. *Immunology*. 73:120-122, 1991.
- 28- Hyde RM: *Immunology*. 2 nd Ed. National Medical series from Williams and Wilkins Harwal Publishing Company, Malvern, Pennsylvania, 1992.

- 29- Jarrell BE- Cerabasi RE: Surgery. Chapter 16. Harwal Publishing Company, Meda, Pennsylvania. 1986.
- 30- Keown PA- Descamps B: Improved renal allograft survival after blood transfusion: A nonspecific, erythrocyte-mediated Immunoregulatory process: The Lancet. Jan (6):20-22, 1979.
- 31- Knulst AC, Bril-Bazuin C, Ruizeveld de Winter JA, Benner R: Suppression of graft Versus Host reactivity by a single Host-specific blood transfusion to prospective donors of Hemopoietic cells. Transplantation proceedings. 22(4):1975-1976, 1990.
- 32- Lasek W, Jakobisiak M, Grochowska MG, Görecki D et al: The influence of pratreansplant and posttransplant immunosuppression on cardiac graft survival in the donor specific transfusion model in mice. Comparison of the effects of cyclophosphamide, Procarbazine, Cyclosporine and Cortisone. Transplantation. 47(5):913-915, 1989.
- 33- Leone MR, Alexander SR, Melvin T, Striegel J, Keller K, et al: A comparison of 2 protocols for living-related renal transplantation in children: Donor-specific transfusions versus cyclosporine. The Journal of Urology. 144:721-723, 1990.
- 34- Lockard-Marduel A, Gumbert M, Tomianovich S, Amend W, Vincenti F, et al: Immunologic alterations Induced by Donor-specific transfusion. Transplantation Proceedings. 21(1):1171-1172, 1989.
- 35- Martinelli GP, Knight RK, Kaplan S, Racelis D, Dikman sH, Schanzer H: Small Bowel transplantation in the rat: Effect of pretransplant blood transfusions and Cyclosporine on host survival. Transplantation. 45(6):1021-1026, 1988.

- 36- Martinelli GP, Chung-Loy R, Sher L, Racelis D et al: Long-term prolongation of cardiac allografts by subtherapeutic levels of cyclosporine in rats conditioned with pretransplant blood transfusions and cyclosporine. *Transplantation*. 39(1):1-5, 1985.
- 37- Mayumi H, Nomoto K, Good RA: A surgical Technique For Experimental Free Skin Grafting in Mice. *Jpn J Surg* 18(5):548-557, 1988.
- 38- Meuer SC, Schraven B, Mobius U: T cell activation by monoclonal antibodies: An approach to study principles of Immunoregulation. *Transplantation Proceedings*. 20(2):269-272, 1988.
- 39- Najarian JS, Simons RL, Foker JE: *Transplantation*. Lea and Febiger. Philadelphia, 1972.
- 40- Naji A, Markmann JF, Bakker CF: Immunobiology of the Allograft Response. *Diabetes Metabolism Rev*. 3(4):1037-1059, 1987.
- 41- Niessen GJCM, Marquet RL, Bijnen AB, Obertop H, Jeekel J: The effect of cyclosporine A and blood transfusions on cardiac allograft survival in rats. *Surgery* 91(3):339-342, 1982.
- 42- Oluwole SF, Reemtsma K, Hardy MA: Characteristics and function of suppressor T Lymphocytes in Immunologically unresponsive rats following pretreatment with UV-B-Irradiated donor leukocytes and peritransplant cyclosporine. *Transplantation*. 47(6):1001-1007, 1989.
- 43- Opelz G, Terasaki PI: Dominant effect of transfusions on kidney graft survival. *Transplantation*. 29(2):153-158, 1980.
- 44- Opelz G, Terasaki PI: Prolongation effect of blood transfusions on kidney graft survival. *Transplantation*. 22(4):380-383, 1976.

- 45- Öz F, Tüzüner N, Özbay G: İÜCTF Patoloj Ders Notları. İmmünoloji, İstanbul, 1985.
- 46- Perloff LJ, Barker CF: Variable response to donor-specific blood transfusion in the rat. *Transplantation*. 38(2):178-181, 1984.
- 47- Quigley RL, Wood KJ, Morris PJ: Investigation of the mechanism of active enhancement of renal allograft survival by blood transfusion. *Immunology*. 63:373-381., 1988.
- 48- Rosenberg AS, Singer A: Evidence that the effector mechanism of skin allograft rejection is antigen - specific. *Immunology* 85 : 7739 - 7742, 1988.
- 49- Sabiston Jr DC: *Textbook of Surgery*. Chapter 18. 14th Ed. W.b. Saunders Company Philadelphia. 1991.
- 50- Salvatierra O, Melzer J, Potter D, Gorovoy M, Vincenti F, Amend WJ et al: A seven Year Experience With Donor-Specific Blood Transfusions. *Transplantation*. 40(6):654-659, 1985.
- 51- Salvatierra O, Vincenti F, Amend W, Potter D, Iwaki Y, Opelz G, Terasaki P et al: Deliberate Donor-specific Blood Transfusions Prior to living Related Renal Transplantation. *Ann Surg* 192(4):543-552, 1980.
- 52- Schwartz SI, Shires GT, Sencer FC: *Principles of Surgery*. Chapter 10. Fifth Ed. McGraw-Hill Book Company. Singapore 1988.
- 53- Shelby J, Wakely E, Corry RJ: Suppressor cell induction in donor-specific transfused mouse heart recipients. *Surgery* 96(2):296-301, 1984.

- 54- Spillenaar-Bilgen EJ, De Bruin RWF, Baumgartner D, Jeekel J, Marquet RL: Moderate effect of preoperative blood transfusions on pancreas allograft survival in rats and dogs. *Transplantation*. 50(1):21-25, 1990.
- 55- Stevens DW, Jensen CP, Jensen RM, Stevens LE: Donor-specific Transfusions add only in a minor degree to the effect of cyclosporine A. *Transplantation Proceedings* 20(3):1091-1093, y 1988.
- 56- Stoffregen C, Schubert G, Krüss D, Schang T, Timmerman W, Thiede A: Effects of multiple blood transfusions and Cyclosporine A treatment on pancreas transplantation in the rat. *Transplantation Proceedings*. 21(1):1175-1176, 1989.
- 57- Tanabe K, Takahashi K, Yasuo M, Nemoto K, Okada M et al: The combinend effect of Deoxyspergualin and a donor-specific blood transfusion on canine kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*. 22(4):1620-1621, 1990.
- 58- Thomas PP, Dakshinamurthy KV, Jacob CK, Kirubakaran MG, Shastry JCM: A comparative study of donor-specific Transfusions administered at weekly and two weekly intervals. *Transplantation*. 50(6):1069-1070, 1990.
- 59- Türel Ö, Organ Transplantasyonları. 1. baskı, nobel Tıp Kitapevi. 1985, istanbul.
- 60- Vandekerckhove BAE, Van Bree S, Zhang L, Datema G, Zantvoort F, Class FHJ: Increase of donor-specific cytotoxic T Lymphocyte Precursors after transfusion. *Transplantation*. 48(4):672-675, 1989.
- 61- Vandekerckhove BAE- Datema G, Zantwoort F, Class FHJ: An increase of donor-specific T helper precursors resulting from blood transfusions. *Transplantation*. 45(5):987-991, 1990.

- 62- Wakabayashi T, Degawa H, Sugimoto H, Imai T, Takeda Y, et al: A case of donor-specific transfusion (DST) rejection with morphological similarity to acute Glomerulonephritis. *Japan. J Exp. Med.* 56(2) : 89-92, 1986.
- 63- Wasolska B, Baldwin WM, Howell DN, Sanfilippo F: The effects of donor-specific blood transfusion enhancement of rat renal allografts on cytotoxic activity and phenotypes of peripheral blood lymphocytes, splenocytes, and graft-infiltrating cells. *Transplantation* 51(2) : 451 - 459, 1991.
- 64- Way LW: *Current Surgical Diagnosis and Treatment*. Chapter 49. 9th Ed. Appleton and Lange. Lebanon, 1991.
- 65- Waymack JP, Alexander JW: Pharmacologic Alteration of the donor specific transfusion effect. *Transplantation Proceedings*. 20(1) : 124 - 127, 1988.
- 66- Wood KJ, Evins J, Morris P: Suppression of renal allograft rejection in the rat by Class I antigens on purified erythrocytes. *Transplantation*, 39(1):56-61, 1985.