Homograft Reaksiyonu

Dr. Muharrem Köksal*

Homotransplantasyondan sonra, graftın bir hafta içinde organizma tarafından atılması yani reddi olayında hakim olan reaksiyonun geç tip aşırı duyarlık niteliğinde olduğu kesinlik kazanmıştır. Tüberkülin reaksiyonunda olduğu gibi, burada da hücresel nitelikte immün bir reaksiyon bahis konusudur. İdantik ikizlikler ve sinjenik laboratuvar hayvanları arasında uygulanan transplantasyonların başarılı olması nedeninin alıcı ve verici arasındaki antijenik beraberlikten ileri geldiği anlaşılmıştır. Vücudun kendi hücrelerine karşı reaksiyon göstermemesi bütün hücrelerin aynı antijenik nitelikleri taşıması ile yorumlanmıştır. Bu hal vücudu oluşturan hücrelerin aynı jenetik yapıda oluşu ile yakından ilgilidir. İdantik ikizlikte, iki organizma tam bir jenetik beraberlik arzeder. Sinjenik laboratuvar hayvanlarında, uzun süre kardeş kardeşe çiftleştirmeler sayesinde, hücreler arasındaki jenetik yakınlık tama yakın bir düzeye ulaştırılmıştır. Aralarında antijenik beraberlik bulunmayan iki organizmanın hücreleri ve bunları oluşturan moleküller birbirine, jenetik uzaklık oranında, yabancıdırlar. Jenetik farklar kimyasal farklar doğurur. Bu yabancılık ne denli belirgin olursa, oluşacak homograft reaksiyonu da o oranda şiddetli olur. Buna karşılık, transplantasyon başarı şansı da jenetik yakınlık oranında yüksek olur. Hatırda tutulması gereken bir nokta en küçük bir fark red olayına yeterli bir nedendir. Sinjenik de olsa erkek ve dişi arasındaki doku aktarılması başarısızlıkla sonuçlanabilir.[1] Bu nedenle homotransplantasyonda vericilerin ana-baba veya kardeşten seçilmesi gözönünde bulundurulur. Jenetik yakınlığın bu alandaki önemini belirtmesi bakımından aşağıdaki araştırmanın sonuçları enteresandır: Gowans[2] tarafından zikredildiğine göre, Barnes ve Krohn saflaştırılmış iki fare suşunu çiftleştirmek suretiyle F_1 hibritler elde etmişler, ana-babadan hibritlere hibritlerden ana-babaya ve hibritler arasında transplantasyon denemelerinde bulunmuşlardır. Bu F_1 lerdeki transplantasyon genleri ana-babalardakilere tam bir benzerlik gösterdikleri gibi bir diğerininkinin de aynıdır. Bu nedenle, ana-babadan F_1 lere aktarılan doku tam bir başarı ile tutmuştur. F_1 hibritler arasındaki aktarmalar da aynı sonucu vermiştir. Buna karşılık ana-baba, F_1 den

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Profesörü.

doku kabul etmemiştir. Çünki, F_1 lere anneden geçen genlerin oluşturduğu antijenler baba için; babadan geçenler de anne için yabancı olduğundan farklı antijenler oluşmuş ve sonuç olarak bir homograft reaksiyonu meydana gelmiştir. Bu deneyde, F_2 ler arasında uygulanan transplantasyonlarda homograft atılımının uzunca bir süreden sonra ortaya çıktığı görülmüştür. Bu deney ile, jenetik yakınlığı transplantasyonda önemli bir başarı faktörü olduğu kesinlikle gösterilmiştir.

Homograft reaksiyonunu uyandıran antijenler hücrenin yüzeyinde, kısmen de membran altında, endoplazmik retikülüm membranında mikrozomlarda ve nükleusda bulunan ve protein, lipoprotein, glikoprotein, karbonhidrat ve DNA niteliğindeki maddeler olup belirli lokusyonlardaki genlerin kontrolü altında oluşurlar.[3] Bir organizmayı oluşturan hücreler aynı jenetik yapıda olduğuna göre antijenik bakımdan da birbirlerine çok yakındırlar. Bununla beraber bazı kantitatif farklar saptanmıştır. Örneğin; derinin iç organlardan daha fazla, kıkırdağın ise daha az antijenik bir etki taşıdığı gösterilmiştir.[4] Özellikle farelerde yapılan araştırmalarla histokompatibilite genlerinin değişik loküsyonlarda yer aldığı, en etkin olanın ise H_2 loküsyonunda bulunduğu bildirilmiştir. Bu lokusyon insanlarda Hla sıçanlarda da AgB olarak saptanmıştır.[5]

Homograft reaksiyonunun hücresel immün reaksiyon niteliğinde olduğunu gösteren birçok deliller vardır. Atılmakta olan dokunun immünosit, immün kompetent hücre v.s. terimlerle ifade edilen ve belirgin bir pironinofili gösteren bazofilik yuvarlak hücrelerle infiltre olması; bir dokuyu reddetmek suretiyle immünite kazanmış bir deney hayvanından alınan küçük lenfositlerin sinjenik bir alıcıya intrakutan olarak şırıngasından sonra tüberkülin reaksiyonuna benzer bir değişikliğin ortaya çıkması; alıcıya ait hücrelerin aynı şekilde vericinin derisine verilmesi halinde benzer bir reaksiyonun oluşması; transplantasyon immünitesi sağlanmış bir alıcıya aynı vericiden ikinci bir transplantasyonun (aynı doku veya herhangi biri) daha süratlı ve şiddetli olarak reddedilmesi; ve nihayet yine transplantasyon immünitesi oluşturulan bir hayvandan alınan lenfositlerin sinjenik bir hayvana enjeksiyonu ile adoptiv bir immünitenin geliştirilebilmesi başlıca deliller arasındadır. Ayrıca, ilerde etraflıca ele alacağımız graft versus host (G.V.H.) reaksiyonu da aynı niteliği taşımaktadır. Transplantasyon immünitesi de doğumdan sonra gelişebilir. Hücresel immün reaksiyonun ana faktörü olan lenfositler hakkında bazı hatırlatmalar yerinde olacaktır.

Homograft Reaksiyonu ve lenfositler

Sayın Berkel ve diğer panel üyeleri tarafından ayrıntıları ile bildirilen lenfositlerin homograft atılmasında önemli bir rol oynadığını bir kez da-

ha belirtmekte ve bazı tekrarlarda bulunmakta fayda görüyoruz. Küçük lenfositler, lenforetiküler dokularla kan arasında devamlı bir sirkülasyon gösterirler. Bu hücreler organizmaya giren yabancı protein ve hücreleri tanırlar ve bunların varlığını haber vermekle kalmazlar aynı zamanda morfolojik değişikliklerle beliren biyolojik reaksiyonlar oluştururlar. Hücresel immünitede antikorların lenfositlere bağlı kaldığı, antijen-antikor birleşmesinin hücre yüzeyinde dağılmış adacıklarda meydana geldiği ve böylece hücrenin antijenle temasının oldukça geniş bir düzeyde gerçekleştiği kabul edilir.[3] Homograft reaksiyonunda T lenfositleri blastik transformasyon gösterirler. Bu değişiklik hücrede bazofilik ve genişçe bir sitoplazmanın oluşması, kromatin ağının gevşemesi euchromatin nin artması, bir veya daha fazla sayıda nükleolün ortaya çıkması ile kendini gösterir. Bu hücreler Metil Grin Pironin ile boyandığı zaman aşırı pironinofili arzederler. Bu özellik hücrede bir RNA sentezini yansıtır.

İki ayrı memeliden hazırlanan lenfositler bir arada üretilirse her iki taraf hücrelerinde blastik transformasyon gelişebilir. Fithohemaglütinin etkisine benzer bir mekanizma ile oluşan bu değişiklik bir süre sonra hücre ölümü ile sonuçlanır. Bu kültürlerdeki blastik transformasyonun derecesi hücrelerin esas sahipleri arasındaki doku uyuşmazlığı ile yakından ilgilidir ve bir paralellik gösterir. Blastik transformasyon halindeki hücrelerin elektronmikroskopik incelenmesi de yapılmıştır. Bunlarda genellikle endoplazmik retikülüm saptanmamış, fakat sitoplazmanın polizomlarla kaplı olduğu görülmüştür. Bununla beraber, bir kısım hücrelerin plazmosit şeklinde diferansiyasyon eğilimi gösterdiği de ileri sürülmüştür.[6]

Proninofil hücrelerin etki mekanizması hakkında pek az şey bilinmektedir. Hücrenin direkt bir saldırıda bulunduğuna delâlet edebilecek bazı belirtilerin yanıbaşında, daha etkin olarak, sitotoksik aktivitesinin bahis konusu olduğu sonucuna varılmıştır. Bir deney bu konuya ışık tutmuştur. A deney hayvanına karşı transplantasyon immünitesi sağlanan B deney hayvanından alınan küçük lenfositlerin A dan hazırlanan fibroblast kültürlerine öldürücü etki yaptığı saptanmıştır.[1] Bu hücrelerden çıkan medyatorların graft hücrelerinde oluşturduğu değişikliklerle başlayan patolojik etkiden sonra birbirini zincirleme kovalayan ve iltihabi nitelikte olan reaksiyonlar oluşur.

Homograft reaksiyonunda en önemli rolü oynayan lenfositlerin transplantasyon antijenleri ile karşılaşma şekli ve yeri üzerinde durulmuş ve değişik yorumlar yapılmıştır. Bir dokuda homograft reaksiyonunun meydana gelebilmesi için o dokunun kan ve lenf sirkülasyonuna sahip olması gerekir. Ancak, bu sayede antijenler lenforetiküler dokuya ulaşa-

bilirler veya lenfositlerin aktarılmış dokuya taşınması olanak bulur. Birçok deneyler göstermiştir ki lenfositlerin antijenik uyarıya uğrama yeri lenforetiküler dokudur. Kan ve lenf aracılığı ile, aktarılmış doku hücrelerinden ayrılan antijenler önce rejioner lenf düğümlerine taşınırlar. Bunun sonucu olarak da T lenfositlerinin yer aldığı ve "timusa bağımlı alan" olarak bilinen parakortikal post kapiller, perivenüller lokalizasyondaki hücrelerde blastik bir transformasyon oluşur.

Hall[7] tarafından uygulanan bir araştırmanın sonuçları blastik transformasyonun çoğunlukla rejiyoner lenf düğümünde olduğunu göstermiştir. Dişi koyunların bir taraf popliteasına bir deri allotransplantasyonu, mukabil tarafa da autotransplantasyonu uygulandıktan sonra rejiyoner lenf düğümü afferent ve efferent kanallarından alınan lenfteki (8. günde) bazofilik hücre sayısı saptanmıştır. Bu incelemede allotransplantasyon tarafındaki lenf düğümü efferent kanalında bol sayıda blastik hücre görülmüş, buna karşılık autoransplantasyon tarafında blastik hücrelerin çok az olduğu dikkati çekmiştir. Böylece homograft reaksiyonunun merkezi olduğu ve antijenin daha ziyade lenf aracılığı ile taşındığı kanısı doğmuş bulunmaktadır. Bununla beraber kan aracılığı ile grafta getirilen lenfositlerin sitimulus aldıktan sonra lenf düğümlerine taşınması ve burada transformasyona uğraması veya doğrudan doğruya yabancı dokuya yerleşip orada transforme olması ihtimali üzerinde de durulmuştur.

Gowans[8] lenfositlerin homograft reaksiyonunda hem affektor hem de effektor fonksiyon gördüğünü ileri sürmüştür. Burada önce antijenik sitimulusla morfolojik ve biyolojik bir değişme, daha sonra da antijenik etkiyi meydana getiren hücrelere karşı bir tepki bahis konusudur. Homograft reaksiyonunda T lenfositlerinin önemini belirten bazı gözlemler vardır. Sıçanlarda geliştirilen torasik kanal drenajı metodu ile bol sayıda küçük lenfositler dışarı alınabilir. Birkaç gün devam eden böyle bir işlemden sonra uygulanan homotransplantasyonun daha geç bir sürede atılması da bu fikri desteklemiştir. Bu deneme, transplantasyon yapılacak insanlara da uygulanmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır.[4] Öte yandan lenfosit aktivitesini azaltacak immünosüpressiv ilaç, antilenfositik serum veya total vücut ışınlaması uygulanmış, homograft reaksiyonun daha geç ve daha az şiddetli seyrettiği görülmüştür. Farelerde neonatal dönemde yapılan bir timektomi lenfoid dokuların gelişmesinde duraklamaya yol açmış ve bunlarda homograft reaksiyonunun daha hafif olduğu saptanmıştır. Bu işlem insanlara bile uygulanmış fakat bir sonuç vermemiştir.[4]

Lenfositlerin antijenik uyarıya uğrayıp transforme olduktan sonra, kendilerini nasıl bir akıbetin beklediği üzerinde durulmuştur. Bunlardan bir kısmının bir süre sonra plazmositoid hücre veya plazmosit haline

dönmüş olması muhtemel görülmüştür. Nitekim kronik homograft reaksiyonunda, zaman geçtikçe, plazma hücrelerinin de diğer elemanlar arasında yer aldığı tarafımızdan da saptanmıştır.[9] Yeni yayınlar, T lenfositleri ile plazma hücresi prekürsörü olan B lenfositleri arasında bir ilişkinin varlığını telkin etmektedir. Fokner ve mesai arkadaşlarına[6] göre T lenfositleri aldıkları antijenik sitimulusları B lenfositlerine verirler. Ayrıca, T hücrelerinin prolifere olarak plazma hücresine dönebileceği de ileri sürülmüştür. Transforme hücrelerin nihai hücre "End cell" olup olmadığı üzerinde de durulmuş bunların yeniden küçük lenfositlere dönebileceği ileri sürülmüştür.[10] Bu hücrelerin oldukça uzun, hatta bir seneden daha uzun ömürlü olduğu da gösterilmiştir.[2, 8] Lenfositlerin yabancı dokulara reaksiyon kabiliyeti kazanması fötal hayatın sonlarına doğru gerçekleşiyor. Bu da Burnet'in klonal seleksyon teorisi ile yorumlanıyor.[4]

Homograft Reaksiyonu ve Hümoral Antikorlar

Homograft reaksiyonunda hümoral antikorların da bir payı bulunabileceği, fakat bunun ancak bazı hallerde ön plânda yer alabilecceği anlaşılmıştır. Transplantasyon immünitesi oluşturulmuş bir deney hayvanından alınan serumlar aynı vericiden elde edilen lenfositleri aglutine ettiği görülmüş, fakat bu serumun solid dokulara herhangi bir etkide bulunmadığı saptanmıştır. Hiper akut red olayında olduğu gibi, kronik homograft reaksiyonunda da özellikle böbrek homograftlarında glomerüllerde arterlerin medya ve intimasında antijen-antikor kompleksinin yer aldığı immün fluoresan metodlarla gösterilebilmiştir. İkinci kez aynı vericiden yapılan transplantasyondan sonra dokunun daha süratle atılması şeklinde sonuçlanan homograft reaksiyonunda da hümoral antikorların rolü olabileceği kabul edilmiştir. Kronik homograft reaksiyonunda plazma hücrelerinin de varlığı dikkati çekmiş ve bu hücrelerin fokal olarak serbest antikorlar meydana getirebileceği üzerinde durulmuştur.[1, 4]

Homograft Reaksiyonunu Baskılayan Faktörler

Homograft reaksiyonunda esas rolü oynayan elemanlar T lenfositleri olduğuna göre, bunların etkisini azaltacak her araç homograft reaksiyonunu da hafifletebilir. Bu takdirde, homograft, uzunca bir süre organizmada kalabilir ve fonksiyon görebilir. Bahis konusu etkenler timusun çıkarılması, lenfositlerin etkisiz hale getirilmesini sağlayan irradyasyon ile immünosüpressiv maddeler ve antilenfositik serumlardır.

Neonatal timektomiden deney hayvanlarında olumlu sonuç alınmıştır. Yetkin yaştaki uygulamalar başarısız olmuştur. Timusun etkisi-

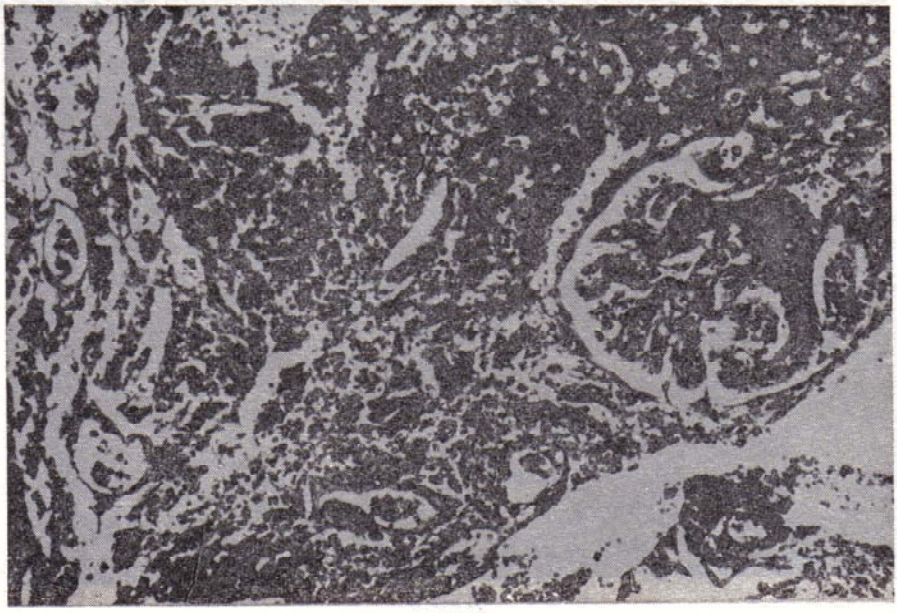
nin timozin hormonu aracılığı ile olduğunu ispatlayan deneyler yapılmıştır. İnsanlarda neonatal bir timektomi bahis konusu olmayacağına göre bir uygulama alanı da yoktur. İrradyasyon insanlarda da kullanılmış 450-600 r lik bir ön ışınlamadan faydalanma yoluna gidilmiştir. İmmünosüppressiv ilaçlardan geniş ölçüde faydalanılmaktadır.[11, 12, 13, 14] Devamlı kontrol altında tutulan hastalarda atılım epizodları görüldükçe, ilâç dozu ayarlanmak suretiyle, tedbirler alınabilmektedir. Bununla beraber böyle vak'alarda homograft reaksiyonlarının, belirli veya belirsiz olarak, devam ettiğini hatırda tutmak gerekir. Antilenfositik serum için de aynı yorumlar yapılabilir.

Homograft Reaksiyonunda Histopatoloji

Homotransplantasyonda, sirkülasyon koşulları yerine getirildiği takdirde, ilk başlangıçta önemli bir bozukluk farkedilmeyebilir. Deri normal görüntüsünü koruyabilir, böbrek fonksiyon görerek idrar çıkarmaya başlar, karaciğer ve diğer organlar fonksiyon halinde bulunabilirler. Fakat bir süre sonra, organizma antijenik bakımdan kendisine yabancı sayılan dokuyu tanımakta gecikmez ve birbirini izleyen reaksiyonlar oluşturur. Bu reaksiyonlar iltihabi nitelikte olup homograft reaksiyonu terimi ile ifade edilir. Doku reddi en ayrıntılı biçimde böbrek naklinde izlenebilmiştir. Tarafımızdan, köpeklerde uygulanan böbrek homotransplantasyonunu takip eden red reaksiyonundaki gözlemler literatürde tanımlananlara tamamiyle uymaktadır.[9] İncelemede akut ve kronik homograft reaksiyonlarına uyan değişiklikler görülmüştür. Bu nedenle, red fenomenini açıklarken bu gözlemler örnek olarak gösterilmiştir.

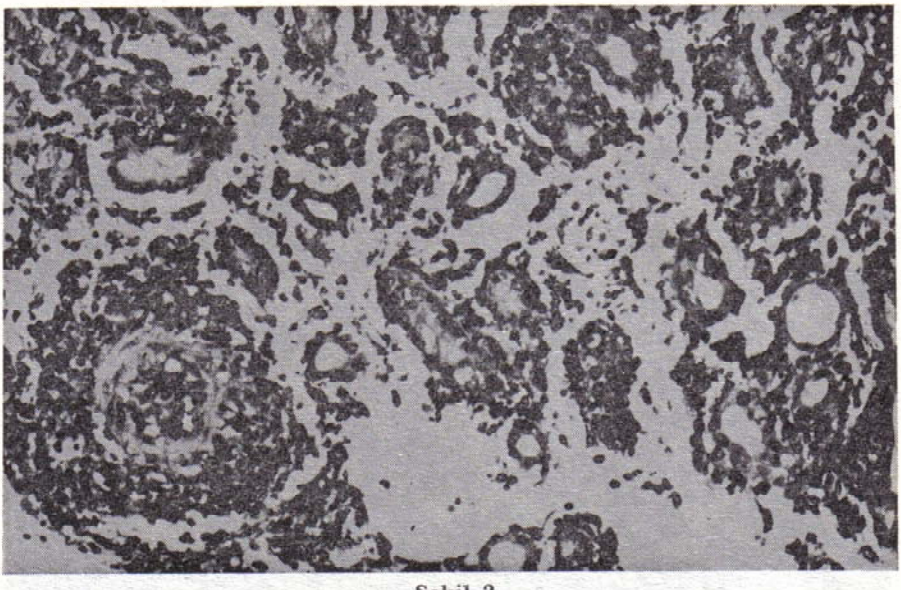
Akut Homograft Reaksiyonu: Akut homograft reaksiyonu antilenfositik serum, herhangi bir immünosüpressiv veya benzeri etkide bulunan bir madde kullanılmadan veya bir radyasyon uygulamasına başvurulmadan yapılan transplantasyonlardan sonra oluşan reaksiyonlar genellikle akut homograft reaksiyonu halinde belirir. Köpeklerde uyguladığımız böbrek aktarımını izleyen ilk 3 günde göze çarpan değişikliklerin akut tübüler nekrozdakine benzediği saptanmıştır. Bulgular şöylece özetlenebilir: Kortekste intertübüler kapillerlerde aşırı genişleme, endotel hücreleri arasında defektler, interstisyumda ödem, lenfo-löko-histiyositer iltihabi infiltrasyon, tubuli kontortilerde nekroza kadar ilerleyen regressiv değişikliklerle birlikte yer yer nekroz ve hemoraji alanları görülmüştür. (Şekil 1,2,3)

Bu geniş spekturumlu iltihabi infiltrasyonda genellikle lenfositlerin çoğunlukta bulunduğu ve harabolan paranşimin yerini alarak topluluklar yaptığı görülmüştür (Şekil 4). Bazofilik bir sitoplazma içeren bu hücrelerin bir kısmının belirgin bir pironinofili gösterdiği gözlenmiştir. Bun-



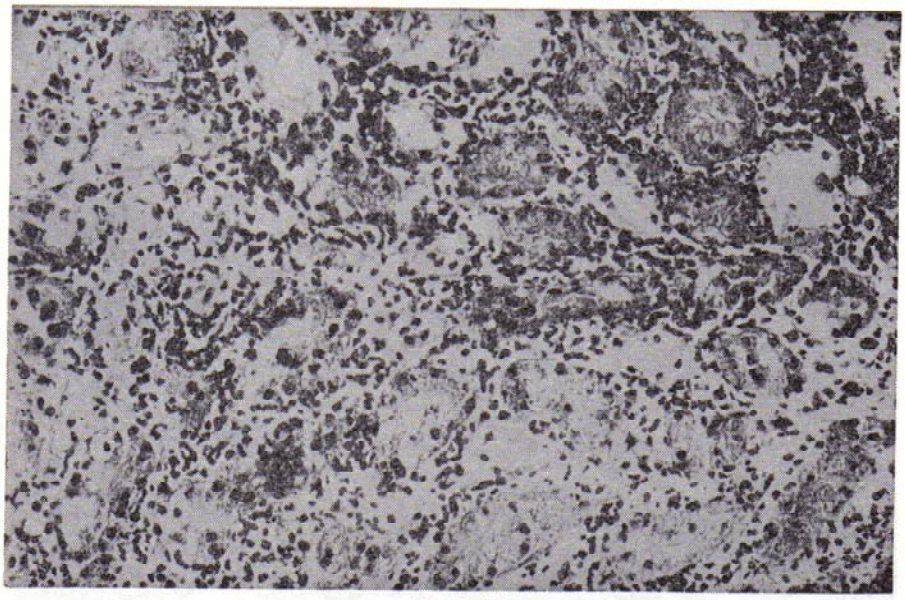
Şekil 1

Transplantasyonun 3. gününde akut red fenomeni, glomerülde fibrinoid nekroz. H+E X190



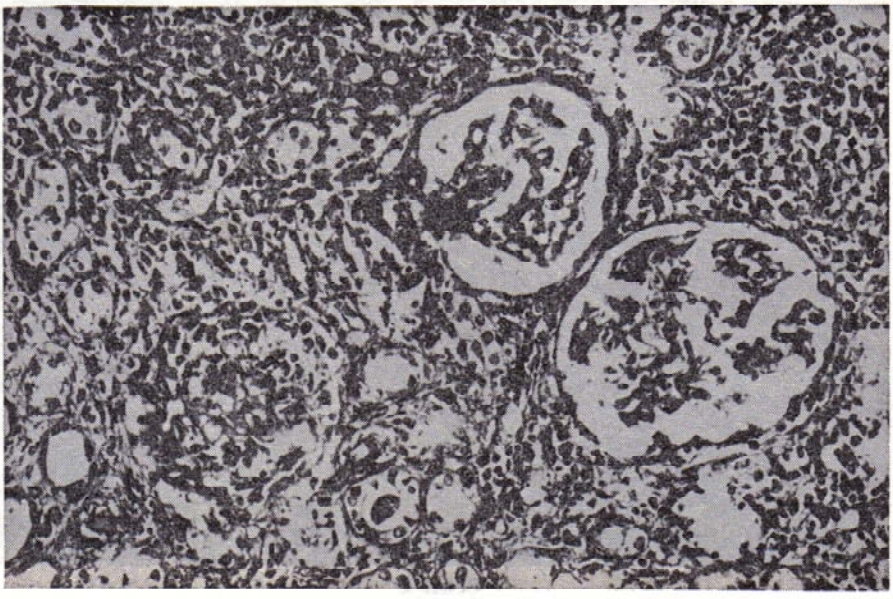
Şekil 2

Transplantasyonun 4. günü intertübüler mesafelerde aşırı genişleme, ödem, tübülilerde atrofi sol alt köşede arteriolde perivasküler yuvarlak hücre infiltrasyonu, obliterasyona yol açan endotel proliferasyonu. H+E X190



Şekil 3

Transplantasyonun 5. gününde akut red fenomeninde intertübüler alanlarda hücre infiltrasyonu ve ödem, tübulilerde dejenerasyon, deskuamasyon ve bulanık şişme hali görülmekte. H. E X190



Şekil 4

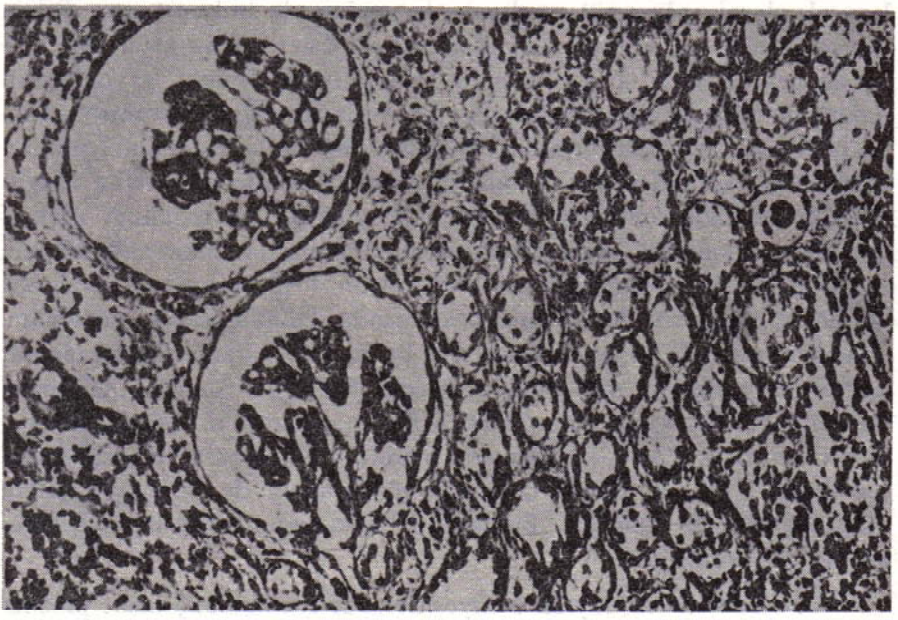
Transplantasyonun 6. gününde periglomerüler yuvarlak hücre infiltrasyonu, bir glomerülde proliferatif glomerülit hali. H+E X190

lara ek olarak, glomerül ve damar lezyonları da bulunmuştur. Erken dönemde afferent arteryol duvarlarında ve diğer küçük arterlerde fibrinoid nekroz (Şekil 1) ve tromboz bulunmuştur. Damar lezyonlarının hakim olduğu vakaların daha akut bir seyir izlediği saptanmıştır. Başka bir damar lezyonu da obliterasyona kadar ilerleyen endotel proliferasyonu olarak belirmiştir. Glomerül yumağının hücreden daha zengin olduğu, özellikle epitelyal hücrelerin büyüdüğü ve çoğaldığı dikkati çekmiştir. Glomerül kapillerinde daralma bulunmuş fakat endotellerde kayda değer bir değişikliğe rastlanmamıştır. PAS metodu ile incelenen kesitlerde glomerül bazal membranlarında kalınlaşma bulunmuştur. Yine aynı metodla boyanan kesitlerde, hilusa yakın alanlarda, mezangial hücrelerde artma ve mezangial matrikste PAS (+) madde toplanması saptanmıştır. Bir kısım glomerüllerin Bowman kapsülü boşluğunda serbest eritrosit ve PAS (+) homojen madde bulunmuştur. Kapsül bazal membranı PAS (+) olarak boyanma göstermiş ise de daha açık renkte oluşu ile dikkati çekmiştir. Bunlardan başka kapsül epitelinde proliferasyon gözlenmiştir.

Akut safhada az sayıda histiyositlere de rastlanılmış fakat plazma hücresi saptanamamıştır. Bu reaksiyonlar ilerledikçe böbrek dokusu ortadan kalkmış ve yerini reparatif bir dokuya terketmiştir.

Kronik Homograft Reaksiyonu: Red olayının kronik olarak seyretmesi genellikle immünosüpressiv ilaçların kullanılması ile bir paralellik gösterir. 6-merkaptopürin ve imüran kullanılan vakalarda 10-23 üncü günlerde yapılan incelemelerde akut homograft reaksiyonundakine benzer değişiklikler bulunmuş ancak, ödem, nekroz ve hemorajiye daha seyrek olarak rastlanabilmiştir. Tubuli lezyonları bazı alanlarda görülebilmiş, arada tamamiyetini muhafaza eden nefronların varlığı dikkati çekmiştir. Bu vakalarda bir kısım glomerüllerin ileri derecede zarara uğradığı ve lenfositten zengin yoğun bir hücre kitlesi içinde kaldığı görülmüştür. Bu alanlarda Bowman kapsülünün yer yer ortadan kaldırıldığı da göze çarpmıştır. Akut reaksiyonlarda olduğu gibi, burada da distal tüplerin nispeten daha iyi muhafaza edildiği ancak atrofi ve dilatasyon gösterdiği saptanmıştır (Şekil 5). Damarlarda genellikle cidar kalınlaşması, perivasküler infiltrasyon, medyada nekroz ve endotel proliferasyonu görülmüştür. Akut reaksiyonda rastlanmayan plazma hücrelerinin varlığı göze çarpmış ve bunların özellikle perivasküler lokalizasyonda olduğu dikkati çekmiştir. Metil Grin Pironin ile boyanan kesitlerde bulunan pironinofil hücrelerin daha az sayıda olduğu görülmüştür.

Hiperakut Homograft Reaksiyonu: Transplantasyonu izleyen ilk dakika veya saatlerde oluşan ve çok süratli bir seyir gösteren hiperakut homograft reaksiyonunda iskemik ve immünolojik reaksiyonların sah-



Şekil 5

Transplantasyonun 25. günü, kronik red fenomeninde glomerüllerde lobülasyon, periglomerüler yuvarlak hücre infiltrasyonu, tübülilerde atrofi. HE X190

neye hakim olduğu görülür. Burada hümoral antikorlarla,kompleman bağlayıcı transplantasyon antijenlerinin oluşturduğu komplekse karşı uyanan ve süratle gelişen allerjik bir iltihabi reaksiyon, nekrotizan bir vaskülit hali dramatik bir red olayına neden olur. Bu reaksiyon, önceden transplantasyon immünitesi oluşmuş olanlarda meydana gelebildiği gibi, ilk homograft reaksiyonu halinde de belirebilir. Flüoresan antikor tekniği ile incelemeler yapılmış, damarlarda ve bazal membranlarda immün gama globulinler, kompleman ve fibrin saptanarak reaksiyonun doğrudan doğruya humoral antikorlarla ilgili olduğu sonucuna varılmıştır.[1, 2, 6, 15, 16, 17] Hiperakut reaksiyon vakalarında kandaki antikorların önceden mevcut olduğu, kompleman bağlayıcı transplantasyon antijeninin ise ameliyat travması nedeniyle serbest hale geçtiği ve reaksiyonların süratle geliştiği kabul edilir.[17] Burada antijen-antikor kompleksinin arter duvarında toplandığı ve buna karşı uyanan iltihabi reaksiyonların akut nekrotizan bir vaskülite yol açtığı ve böyle bir damarda trombozların kolaylıkla gelişerek dokuda iskemik nekrozların meydana geldiği kabul edilir. Bu olayda Schwartzmann ve bazılarına göre de Arthus fenomeninin bahis konusu olduğu ileri sürülmüştür. Hiperakut reaksiyonda alıcı kanında antikorların önceden varoluş nedeninin açıklanması kolay olmasa gerekir. Çapraz bir reaksiyon bahis konusu olabilir.

Histolojik bulgular akut ve kronik homograft reaksiyonundakilerden farklıdır. Daha ziyade akut nekrotizan ve hemorajik bir iltihabi reaksiyon bahis konusudur. Genellikle graft dokusunda yuvarlak hücre infiltrasyonu görülmez. Hiperakut homograft reaksiyonundan sonra bir aterosklerozun meydana geldiği de görülmüştür.[17] Bu olay, endotellerde permeaibilite artımına bağlı olarak, kandaki lipidlerin endotel altına geçmesi ve maddenin köpük hücrelerine birikmesi ile yorumlanmıştır.[17]

Homograft Reaksiyonunda Histogenez

Hiperakut reaksiyona nekrotizan bir vaskülütin neden olduğuna, bunun da antikor antijen kompleksi birikimine bağlı immünolojik bir reaksiyondan ileri geldiğine işaret etmiş bulunuyoruz. Akut ve kronik homograft reaksiyonu ise çok daha kompleks bir mekanizma ile oluşmaktadır. Geç tip aşırı duyarlık reaksiyonundan ibaret olduğu kabul edilen bu olayda esas rolü oynayan hücrelerin antijenik sitümülasyona uğramış küçük lenfositler olduğu kesinlikle anlaşılmıştır. Yukarda niteliklerinden bahsettiğimiz immünosit v.s. terimlerle ifade edilen bu hücrelerin yabancı doku ve hücrelere karşı çok belirgin bir düşkünlük gösterdiği de saptanmıştır.[6] Ayrıca, yukarda bildirildiği gibi, transplantasyon immünitesi geliştirilmiş bir deney hayvanından lenfosit transfüzyonu ile adoptiv bir immünitenin de sağlanabildiği de bilinmektedir.

Niteliklerinden bahsettiğimiz immünositlerin sitotoksik etkisi graftda önemli değişikliklere yol açar. Lenfositlerin bu etkisinden ilk ve belki de en çok zarar gören hücreler kapiller ve diğer damarların endotelleri olsa gerektir. Kountz ve mesai arkadaşlarının[18] böbrek homotransplantasyonunda uyguladıkları elektron mikroskopik incelemeler bu konuya ışık tutmuştur. Adı geçen araştırıcılar immünositlerin (pironinofil hücreler) intertübüler kapillerlerin endotelleri üzerine tam bir apozisyon gösterdiğini ve bunun etkisi altında endotel hücrelerinin uzantılarını ve nihayet nukleuslarını kaybederek büzüldüklerini ve arada defektlerin meydana geldiğini saptamışlardır. Araştırıcılar bu defektlerden bol miktarda serum ve kan elemanlarının interstisyuma geçtiğini görmüşlerdir. Bu gözlemler diğer araştırıcılar tarafından da teyid edilmiştir. Tarafımızdan yapılan incelemelerde de, ışık mikroskopu ile, aynı değişiklikler saptanmıştır. Akut homograft reaksiyonunda olayı başlatan lenfositler (immünositler) olmakla beraber sahneye çıkan lökositlerin litik etkide bulunarak, dokunun destrüksiyonuna yardım ederler. Bir kısım lökositlerin eozinofil tipte olduğu dikkati çekmiştir. Histiyositlerin antijenleri önce kendi bünyesine alıp işledikten sonra immünositlere vermesi ihtimali üzerinde durulmuştur. Kronik atılım-

da plazma hücresi reaksiyonu lokal bir serbest antikor üretimi ile yorumlanabilir. Diğer akut iltihaplarda olduğu gibi doku destrüksiyonu sonucu histamin ve diğer faktörlerin de homograft atılım mekanizmasında rol oynadığı ileri sürülmüştür.[6] Kronik homograft reaksiyonunda pironinofil hücrelerin daha az oluşunun kullanılan 6-merkaptopürin ve imürana bağlı olduğunu söyleyebiliriz. Fibrozis ise kronik iltihap vetiresinin doğal bir komponentinden ibarettir. Damar lezyonları oluşumunda hümoral antikorların önemli bir etkisi bulunduğunda bir kuşku yoktur. Ayrıca, antijen-antikor kompleksinin, özellikle polimorfonükleer lökositlere, aşırı bir kemotaktik etkide bulunduğu da bilinmektedir. Stimüle lenfositlerin çıkardığı sitotoksik maddelerin etki yolu layıkıyla bilinmemekle beraber yakındaki hücrelerin membranında zedelenmelere yol açtığı sanılmaktadır. Lenfositlerin insitu olarak çoğaldığı da kabul edilmiştir. Bu da stimüle lenfositin salgıladığı düşünülen mitojen maddelere atfedilmiştir. Makrofajların sahnede yer alışında kemotaktik maddelerden başka migrasyonu inhibe eden faktör (MİF) denen bir etkenin de bahis konusu lenfositler tarafından meydana getirildiği düşünülmüştür. Homograft reaksiyonunun histogenezinde bizzat transplante dokunun gösterdiği değişikliklerin de payı bulunduğunu burada belirtelim. Özellikle endotel proliferasyonu ve buna bağlı obliterasyonu, kronik vakalarda fibröz doku artımı, kompanzasyon hiperplazisine olan eyilimi, bazı hallerde vericiye ait kan elemanlarının rejenerasyonu gibi örnekler verebiliriz.

Bu gerçeklerin ışığı altında red fenomeninin değişik şiddetlerde seyreden iltihabi reaksiyonlarla gerçekleştiğini, nedeninin ise doğrudan doğruya transplantasyon antijenlerinden başka birşey olmadığını söyleyebiliriz.

Graft Versus Host (G.V.H.) Reaksiyonu

Buraya kadar transplante hücre, doku ve organa karşı konakçının gösterdiği atma, yani host versus graft (H.V.G.) reaksiyonunu inceledik ve bunun immünolojik bir cevaptan ileri geldiğini gördük. Burada ise, transplante edilen hücre ve dokuların konakçıya karşı gösterdiği reaksiyonları ele alacağız. İlk zamanlarda özellikle böbrek homotransplantasyonunda görülen yoğun yuvarlak hücre topluluklarının vericiye ait prolifere hücreler olduğu sanılmış ve graft versus host (G.V.H.) reaksiyonu kavramı ortaya atılmış ise de, bu hücrelerin de konakçıya ait olduğu anlaşılmıştır.[20] Daha sonraki denemeler böyle bir reaksiyonun var olduğunu göstermiştir. Şöyleki: Transplantasyon immünitesi sağlanmış hayvanlara ait lenfositlerin jenetik yakınlığı olmayan irradiye veya neonatal hayvanlara verilmesi halinde bu hücrelerin konak-

çının lenfo-retiküler dokularına yerleştiği ve buralarda çoğaldığı görülmüştür.[2, 8] Bu hücrelerin diğer organları da istila ettiği özellikle karaciğerde, mukozalarda, deride ve diğer organlarda infiltrasyonlar ve ülserasyonlar oluşturduğu dikkati çekmiştir. Aşırı zayıflama ve gelişme bozukluğu ile kendini gösteren "Runting veya Wasting Disease" denen bu patolojik durumda homotransplantasyondakine göre ters bir reaksiyon biçimi bahis konusudur. Bu duruma benzer bir hal daha saptanmıştır. Sinjenik suştan farelerin F_1 hibridlerine ana-baba lenfositleri intravenöz olarak şırınga edilmiş ve yetkin yaşa gelinceye kadar gözlendiğinde aynı sonuç alınmıştır.[1] Burada gelişen reaksiyon, mukabil cinsten geçen genlerin kontrolünde oluşan transplantasyon antijenlerine karşıdır. Burada antijenik stümülasyon, konakçı hücreleri tarafından sağlanmakta, reaksiyon veren hücreleri de transplante edilen lenfositler oluşturmaktadır. Bununla beraber bu iki tip reaksiyonun biyolojik ve patolojik mekanizması aynıdır. Host versus graft (H.V.G. reaksiyonda ortadan kaldırılması hedef tutulan transplante hücreler olduğu halde, graft versus host (G.V.H.) reaksiyonda konakçı hücrelerinin kendisidir. Bu konuda bir çok araştırmalar yapılmıştır. Vericiden alınan duktus torasikus hücreleri, dalak veya kan lenfositleri, radyoaktif olarak işaretlendikten sonra damar içine verilmiş ve bunların ilk önce lenforetiküler dokularda toplandığı ve zamanla prolifere olduğu görülmüştür.[18, 19, 20] Ayrıca, böbrek kapsülü altına şırınga edilen immünositlerin böbrek dokusunu tahrip edecek tarzda çoğaldığı da görülmüştür ki bu da bir G.V.H. reaksiyonundan başka bir şey değildir.[21] Bu patolojik ve klinik tablo insanlarda da meydana gelmiştir. Löscmi tedavisinde total vücut irradyasyondan sonra kemik iliği transplantasyonları yapılmış ve bunlardan geçici bir şifa sağlanmış ise de, kısa veya uzunca bir süre sonra, lenfositlerin anormal bir çoğalma göstererek lenfo-retiküler dokuları, mukozaları, deriyi ve iç organları işgal ettiği saptanmıştır.[22] Hiperpireksi, asteni, anoreksi, dispepsi ve deri döküntüleri ile seyreden bu hastalık tablosu da bir G.V.H. reaksiyonundan başka birşey değildir. Graft versus host reaksiyonda IgG içeren plazma hücrelerinin de yer aldığı görülmüş ve bunların ilk iki haftada verici kaynaklı, daha sonra da alıcı kaynaklı olduğu saptanmıştır.[19] İki ayrı fare suşu arasında yapılan intraperitoneal dalak hücresi süspansiyonu enjeksiyonunun kronik allojenik hastalık olarak isimlendirilen ve bir glomerülonefritle karakterlenen klinik bir tablo meydana getirdiği bildirilmiştir.[23] Bu da bir G.V.H. reaksiyonu sayılır.

Diğer Doku ve Organlarda Homograft Reaksiyonları

Örnek olarak verdiğimiz böbrek homograft reaksiyonları diğer dokulara karşı da gelişebilir. Elverirki aktarılan doku, çekirdekli hücreler içersin

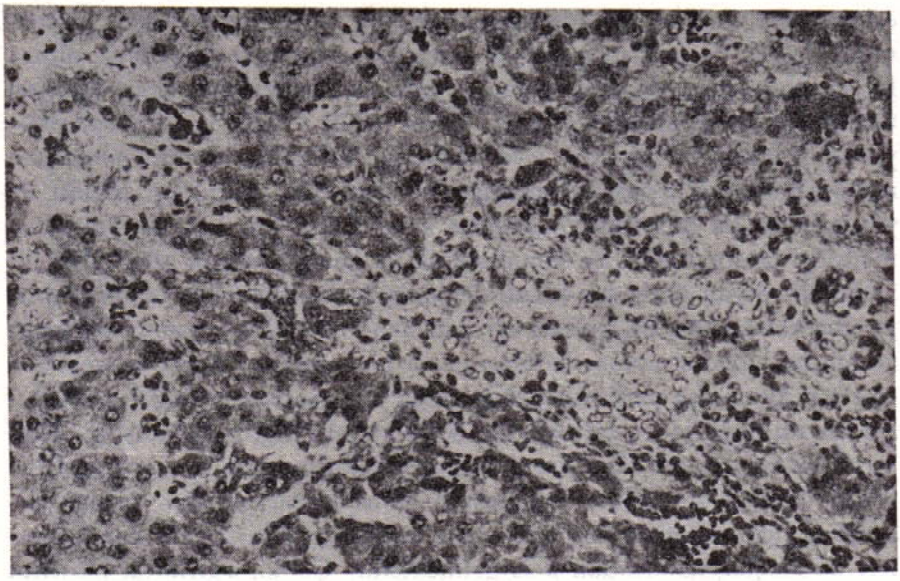
ve bunlardaki transplantasyon antijenlerinin lenfo-retiküler dokulara geçmesini sağlayan kan ve özellikle lenf damarlarına sahip bulunsun. Bilindiği gibi, kornea ve kıkırdak gibi dokular vaskülarizasyona uğramazsa hiçbir homograft reaksiyonu uyandırmazlar. Lenf damarı içermeyen beyin dokusu içine yapılan doku aktarmaları da hiçbir cevapla karşılaşmazlar; çünki reaksiyonla yükümlü lenfo-retiküler doku, lenfositler, antijenik stimülasyona uğramazlar, başka bir deyimle immün sistem yabancı dokudan habersiz kalır. Buna karşın, önceden başka bir alana uygulanan bir transplantasyonla immün kılınmış bir deney hayvanının beynine aynı vericiden aktarılacak bir dokunun atıldığı görülür. Bu olayda, önceden uyarılmış lenfositlerin beyin dokusuna aktarılan yabancı doku ile karşılaşması bahis konusudur.

Böbrek dışı doku ve organların atılmasında da aynı reaksiyonlar başgösterir: Lenfosit (imünosit)lerin ilk hedefi endotel olduğuna göre, bu hücrelerde meydana gelen zedelenmeler permeabilite artımına, defektlere, büyükçe damarlarda intima ve media lezyonlarına yol açar. İnterstisyuma geçen lenfositler sitotoksik etkilerle iltihabi reaksiyonlar oluştururlar. Bu reaksiyonlar da dokunun atılması ile sonuçlanır. Birkaç örnek verelim; Kalpde myokardiumda lenfosit infiltrasyonu ile birlikte paranşim dejenerasyonu ve nekrozu belirgindir. Bu değişikliklerin orikküllerdeki sütür alanlarında daha da şiddetli olduğu saptanmıştır. Bu alanlarda tromboz olayı da yer alabilir. Koroner arter dallarında dejenerasyon belirtileri, intimada proliferasyon ve obliterasyon da başlıca bulgular arasındadır.[22, 24, 26] Karaciğer homograft reaksiyonlarında sahneye hakim olan patoloji lobül merkezlerindeki nekrozdur. Şekil 6) Bu olay vasküler değişikliklere ikincildir. Paranşimde ve periportal alanlarda lenfositlerle birlikte bol sayıda cozinofil lökositlerin de infiltre olduğu görülür. Ayrıca, histiyosit ve plazma hücrelerine de rastlanır. Bir çok alanlarda kanama ve kolestazis hali de dikkati çeker. Karaciğer transplantasyonu en başarılı olarak domuzlarda yapılmıştır.[25] İmmünosüpressiv ilaçların yardımı ile insanlarda uygulanmış ise de birkaç hafta içinde ölümle sonuçlanmıştır.[26]

Akciğer homograft reaksiyonu nonspesifik sayılabilecek bronkopnömoni ile kendini göstermiştir. Bununla beraber ototransplantasyonda böyle bir değişiklik meydana gelmediği belirtilmiştir.[27]

Pankreas, diğer glandüler dokular ve endokrin organ transplantasyonlarında da aynı red reaksiyonları oluşmuş, hiçbirinde devamlı bir başarı sağlanamamıştır.

Dalak, kemik iliği ve diğer lenfo-retiküler doku transplantasyonları genellikle başarılı olmuştur. Ancak, bu vak'alarda G.V.H. reaksiyonu gelişebildiğini gözönünde bulundurmak gerek.



Şekil 6

Uygulanan karaciğer transplantasyonunda, parankimde nekroz, portal mesafelerde ve hepatositler arasında yuvarlak hücre infiltrasyonu. (Bu mikro fotograf Sayın Prof. Dr. Burhanettin Savan'ın domuzda karaciğer transplantasyonu çalışmasına ait preparattan alınmıştır). HE X190

Damarsız dokuların aktarılmasına gelince, kornea transplantasyonu en iyi uygulanan tedavi metodlarından biridir. Bu dokuda bir vaskülarizasyon gelişmezse uzun süre tutunabilir ve fonksiyon görebilir.

Damar transplantasyonları da olumlu sonuç vermektedir. Ancak, burada konakçı tarafından ilerleyen reparatif dokuya bir yön vermek ve bir çatı oluşturmak suretiyle yeni bir lümenin geliştirildiği ve yabancı damar dokusunun ortadan kaldırıldığı hatırlanmalıdır.

Transplantasyon cerrahisinde en başarılı sonucun kıkırdak aktarılmasından alındığı söylenebilir. Bu başarıyı kolaylaştıran iki faktörden birincisinin dokunun damarsız oluşu, diğerinin de hücreler arasında geniş yer kaplayan ve antijenlerin geçmesini engelleyen mukopolisakkaridlerden zengin ara maddenin varlığıdır.[4]

Chimerism

Buraya kadar olan açıklamalarımızla kısaca değindiğimiz husus jenetik farkları olan iki canlının hücreleri arasındaki uyuşmazlık bir transplantasyon imünitesi ile sonuçlanmakta ve alıcıda, hedef hücrelerini ortadan kaldırmaya yönelen bir tepki oluşmaktadır. Bu reaksiyon çok şiddetli veya pek hafif olabilir. Hücre ve dokular konakçıya ne kadar

erken yaşta verilirse uyandıracağı reaksiyon da o oranda küçük olmaktadır. Şayet bu transplantasyon intrauterin hayatta yapılacak olursa hiçbir reaksiyon meydana gelmez, yabancı hücre veya doku konakçı tarafından kendi elemanı olarak kabul edilir.[2,4] Bu hal transplantasyonun intrauterin hayatta veya perinatal safhada, immün reaksiyon mekanizmasının henüz gelişmediği bir zamanda, yapılmış olması ile yorumlanır. Bu dönemde organizma kendisi için yabancı olan hücre ve maddeyi tanımamakta ve sonuç olarak da kendi elemanı gibi kabul etmektedir. Siyah tüylü bir tavuk derisinin beyaz tüylü bir tavuk embiryosuna aktarılması ile, gelişen tavukta siyah tüylü bir yamanın oluşması ve bunun hayat süresince kalması güzel bir örnektir.[2] Buna benzer birçok örnekler daha verilmiştir. Sığırlarda aynı zamanda doğan yavruların büyüdükten sonra birbirinden doku kabul ettiği görülmüştür. Halbuki bunlar idantik ikiz olarak doğmamışlardır. Ancak, franternel bir ikizlik bahis konusudur. Bunlardaki transplantasyonların başarılı olmasının nedeni fötüslerin, intrauterin hayatta, birbirlerinin kan hücreleri ile karşılaşmalarından ileri gelmektedir. Çünki, sığırlarda plasenta ünikoryoniktir. Fötal kan hücreleri, bu iştirâk nedeniyle, birinden diğerine geçmekte, böylece transplantasyon immün toleransı oluşmaktadır. Bu durum Chimerism terimi ile ifade edilmiştir. Bu sözcük Yunan Mitolojisinde arslan başlı, keçi gövdeli ve ejder kuyruklu, kuvvetli dişi bir yaratığa verilen Chimera'dan alınmıştır.[4] Kan transfüzyonu yapılan bir kimse, başarılı bir kalp veya herhangi bir organ homotransplantasyonu uygulanan bir insan da Chimera olarak nitelenir. Burada, iki ayrı canlıya ait doku ve organların bir vücutta yer alması bahis konusudur. Bu durumda olan bir insanın içinde bulunacağı ruh hali normal olmasa gerektir. Taşıdığı yabancı bir kalbin bir süre önce başka bir şahısta çarptığını düşünmek yadırganılacak bir durum değilmidir?

KAYNAKLAR

1. Humprey, J. H., and White, R. G.: Immunology for Students of medicine. Oxford: Blackwell Scientific publications, 1973, p. 546.
2. Gowans, J. L.: The Immunology of tissue transplantation. In Florey, H. W. B. (ed) General Pathology Philadelphia and London: Saunders Co., 1962, p. 965.
3. Nathenson, S. G.: Histocompatibility antigens, In Najarian J. S., and Simmons, R. L. (eds) Transplantation. Philadelphia: Lea and Fibiger, 1972, p. 51.
4. Moore, F. D.: Transplant the give and take of tissue transplantation. New-York: Simon and Schuster, 1972, p. 293.
5. Moynihan, P. C. and Jackson, J. F.: Histocompatibility typing. In Hardy, J. D., (ed) Human organ transport and replacement. Spirngfield Illinois: Charles C. Thomas, 1970.
6. Fokker, J. E., Simmons, R. L., and Najarian, J. S.: The induction of Immunity: The afferent arc. In Najarian, J. S., and Simmons R. L. (eds) Philadelphia: Lea and Fibiger, 1972, p. 63.

7. Hall, J. G.: Studies of the cells in the afferent and efferent lymphe of lymphe nodes draining the site of skin homografts. J. Exp. Med. **125:** 737, 1967.
8. Gowans, J. L.: The role of lynphocytes in the destruction of homografts. Brit. J. Med. Bull. **21:** 106, 1965.
9. Köksal, M., Remzi, D. ve Zileli, Ş.: Köpekten köpeğe nakledilen böbreklerdeki "rejection" fenomeninde histopatolojik reaksiyonlar. Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni **4:** 18, 1971.
10. Porter, K. A., and Cooper, E. H.: Recognition of transformed small lymphocytes by combined chromasomal and istotopic labels. Lancet **11:** 317, 1962.
11. Sheil, A. G.: The menagement, function and histology of longfunctioning renal allografts in dogs on immüno-suppressive drug therapy. Ann. Surg. **167:** 467, 1968.
12. Damin, G. J.: The pathology of human renal transplantation. In Rapaport, F. T. and Dausset, J. (eds) Human transplantation. New-York and London: Grune and stratton, 1968.
13. Porter, K. A.: Morphological aspects of renal homograft rejection. Brit. Med. Bull **21:** 171, 1965.
14. Müftüoğlu, A. Ü.: Organ transplantasyonlarında immüno-biolojik olaylar. Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası **35:** 425, 1969.
15. Porter, K. E. et al.: Rejection of kidney transplants, Ann. New-York Acad. Sci. **120:** 472, 1965.
16. Porter, K. A., Cane, R. Y., and Zukoski, C. F.: Vascular and other changes in 200 Canine renal homotransplants treated with immunosuppressive drugs. Lab. Invest. **13:** 809, 1964.
17. Robbins, S. L.: Pathologic basis of disease. Philadelphia London. Toranto: W. B. Saunders Co. 1974, p. 209.
18. Kountz, S. L. et al. Mechanism of rejection of homotransplanted kidney. Nature **199:** 257, 1963.
19. Tatumand, S. M., and Lindquist R. Graft versus-host reactions in isohistogenic rats. Transplantation **17:** 239, 1974.
20. Hilgard, H. R., and Cole, L. J.: Graft versus-host reactions. In Najarian, J. S. and Simmons, R. L. (eds) Transplantation. Philadelphia: Lea Fibiger, 1974, p. 272.
21. Elkins, W. L.: Invasion and destruction of homologous kidney by locally inoculated lymphoid cells. J. Exp Med. **120:** 329, 1964.
22. Chomette, G., Auriol, M. et Brocheriou T.: Reaction du greffon contre l'hôte et reaction de rejet. Etude morpholojique. Path. Europ, **4:** 387, 1969.
23. Lewis, R. M., Armstrong, M. Y. K., Andre-Schwartz, J. Müftüoğlu, A. Beldotti, L., and Schwartz, R. S. J. Exp. Med. **128:** 653, 1968.
24. Griepp, R. P., Stinson, E. B. and Shumway, N. E. Heart. In Najarian, J. S., and Simmons, R. L. (eds) Transplantation. Philadelphia: Lea and Fibiger, 1972, p. 531.
25. Bretschneider, L.: Experimental. In Najarian, J. S., and Simmons, R. L. (eds) Transplantation. Philadelphia: Lea and Fibiger. 1972, p. 946.
26. Alican, F., Orthotopic transplantation of the liver. In Hardy, D. J. (ed) Human organ transport and replacement. İllinois: Spingfield. 1971, p. 111.
27. Blumenstock, D. A., and Veith, F. J.: Lung. In Najarian, J. S. and Simmons, R. L. (eds) Transplantation. Philadelphia: Lea and Fibiger. 1972. p, 569.