اهمیت کشت و طبقه‌بندی نسوج در پیوند کلیه

مجله علمی نظام پزشکی

شمارهٔ ۵ ، صفحه ۴۲۲ - ۱۳۴۹

دکتر بیژن نیك اختر*

از زمانی‌که Merrill نخستین پیوند موفقیت آمیز کلیه را بـه جهانیـان شناساند و Hamburger پیونـد دیگری را که چندان قرین با موفقیت نبود انجام داد ، افکار عموم جهانیان بخصوص متخصصین کلیه بامکان انجام دادن این نوع پیوند معطوف شد. گرچه از سال ۱۹۴۵ تـا سال ۱۹۶۰ تعداد پیوندهای کلیه در دنیا اندك بود ولی از سال ۱۹۶۰ به بعد انجام آن در اکثر مراکز تحقیقاتی بیماریهای کلیه بسرعت افزایش یافت. کندی پیشرفت پیوند کلیه را درفاصله سالهای ۱۹۴۵ تا ۱۹۶۰ که در اکثرموارد باعدم موفقیت نسبی توأم بود باید مربوط به‌چند اصل کلی دانست که‌ازجمله عدم‌قبول نسج پیوند شده توسط بدن میزبان بود که‌آنرا از همان زمان Rejection مینامیدند. برحسب‌آنکه این پدیده عدم قبول بسرعت یا پس از مدت کوتاهی و یا بعد از چنـد ماه بظهور می‌پیوست بآن Hyperacute rejection، Delayed rejection, ویا Late rejection میگفتند . تا آن زمان به تحقیق ثابت‌شده بود که‌عامل اصلی عدم قبول نسج‌پیوندی دربدن‌میزبان، همان بروز پدیده ایمونولوژیك برخورد پادزهر- پادتن (آنتی‌ژن - آنتی‌کر) است یعنی بـدن شخص میزبان ، برعلیه آنتی‌ژن مهمان، آنتی‌کر میسازد .

مقایسه نتایج پیوند کلیه که بوسیله Merrill و Hamburger صورت گرفت این حقیقت را نشان دادکه امکان پیوند کلیه در بدن اشخاص اورمیك مزمن بیشتر از اشخاص اورمیك حاد و یـا غیراورمیك‌است واین‌امر ثابت‌نمودکه احتمالا اورمی تاحدی قادر است پدیده ایمونولوژیك وبعبارت دیگر فعالیت بدن را در زمینه آنتی‌کرسازی متوقف کرده یاوقوع آنرا تاحدی بتأخیر بیاندازد. تا اینجا ثابت شدکه امکان متوقف ساختن مکانیسم مصونیت‌سازی بدن، بوسائل‌طبیعی ویاغیرطبیعی، تاحدی میتواند درموفقیت‌پیوند کلیه مؤثر باشد .

Starzel نخستین محققی بودکـه در پیوندهای اولیه کلیه توفیق بسیار حاصل کرد ولی درپیوندهای بعدی باپدیده‌های شدید عدم تحمل روبروگردید بطوریکه‌ازانجام دادن‌پیوندهای بیشترمأیوس شدتااینکه دلیلی برای بروزچنین پدیده‌های عدم تحمل پی‌درپی پیدا کند . درهمین زمان Merrill و همکارانش به‌این‌حقیقت پی بردندکه پیوندکلیه درکسانی که قبلا درمعرض‌ترانسفوزیون‌قرار نگرفته بودند بهتر ازکسانیکه به‌آنها چند بار خون تزریق‌شده، نتیجه بخش بود . دنباله این مطالعات درستی آنرا تأیید کرد و این فکر را پیش آورد که شاید تزریق مکرر خون در بدن شخص گیرنده ایجاد پادتن (آنتی‌کر) میکند ویابدن این‌شخص پادتن‌های مختلف را انتقال میدهد و این پادتن‌هـا بعداً قـادر خواهند بودکلیه‌ای راکه‌بدن این‌شخص پیوند شده است خراب کنند . دنباله این تحقیقات وجود چنین پادتن‌هائی را به اثبات رسانید وتئوری حساسیت قبلی (Pre-Sensitization) را مشخص کرد. بدنبال این‌کشفیات، ترانسفوزیون‌های مکرر درکسانیکه برای‌پیوندکلیه‌آماده میشدند حتی‌الامکان جز درموارد اجباری ممنوع شد. درهمین زمان مسئله مهم و مشکل دیگر این بود که حال که‌کلیه پیوند شده در اثر پدیده برخورد پادزهر-پادتن در بدن میزبان خراب میشود ، چطور میتوان از پادتن سازی بدن و یا لااقل از رسیدن این پادتن‌ها به‌نسج پیوند شده جلوگیری کرد. برداشتن‌غده تیموس، راديـاسیون بدن، درناژکانال توراسیك، برداشتن طحال واستفاده ازگلبولین‌های ضدلنفوسیتی، هیچکدام نتوانستند بطور قاطع از پدیده برخورد پادزهر - پادتن بعد از

* دانشکده پزشکی‌دانشگاه تهران - مرکز پزشکی‌پهلوی

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-26]

پیوندشده میباشدو بازنشان داده‌شد که‌این‌ژن‌درمحل۲ ازکروموزم قرارگرفته است از اینرو بآن H_2 نام داده‌اند. علاوه براین ژن پادتن ساز ، ژنهای دیگری نیز درساختن پادتن دخالت دارند . تاکنون در موشها قریب ۱۵ ژن H و بیست Alleles مختلف تشخیص داده‌اند ولی ژن H_2 قویترین ژنی است که آنتی کر ضد نسج پیوند شده را میسازد .

این کشفیات بسیار ذیقیمت، این فکر را بـوجودآورد که شاید چنین ژنهائی درسلولهای بدن افراد مختلف نیزوجود داشته‌باشد وعدم تجانس این پادتن‌ها در افراد غیر فامیل و تجانس پادتنی در دوقلوها نیز مدیون این اختلاف و تشابه درژنهای پادتن ساز (H) باشد .

تا اینجا مسئله ایجاد پادتن‌بوسیله ژنهای H درموش روشن گشت فقط این‌مسئله باقی میماندکه چطورمیتوان انواع ومحل‌استقرار آنهارا برروی‌کروموزمها تشخیص داد؟ مسلم‌است که‌این‌امر ابداً امکان‌ندارد زیرا اصولاهرسلول دارای‌قریب ۱۰۰۰۰ ژن‌است که تمایز آنهاازهم امکان‌پذیر نیست. اگرسرم یك شخص لنفوسیت‌های شخص دیگررا آگلوتینه‌نکرد دلیل براینست‌که احتمالا این‌سرم محتوی پادتن ضدآن‌لنفوسیت نیست وبعبارت دیگریاآن‌لنفوسیت قبلا ببدن این شخص تزریق نشده‌کـه پادتن ضد آنـرا بوجود بیاورد ، ویا آنکه احتمالا ژنهای H این دو شخص در یك محل مخصوص‌ازکروموزم(که‌به Locus موسوم‌است)قرارگرفته‌اندکه برضد یکدیگرعمل نمیکنند(مانند دوقلوها). تاکنون توانسته‌اند لنفوسیتهای بسیاری از افراد را بامواجه نمودن‌آنها با سرمهای مختلف دیگر ومطالعه‌کیفیت واگلوتیناسیون‌آنها،مانندگروههای خونی گروه‌بندی کنند.

تابحال در انسان هشت نوع ژن H و ۱۲ آلـل مختلف پیدا کرده‌اند و هر گـروه را بـه $HL-A_1, A_2, A_3 \ldots$ (Human - Lymphocyte Antigen - Locus $A_1, A_2 \ldots$) مشخص‌میسازند. بعدازتوضیح‌فوق‌این‌سؤال‌پیش‌میآیدکه طبقه‌بندی لنفوسیت‌ها واساساً شناسائی این طبقه‌بندی چه ارتباطی به پیوند انساج بخصوص پیوندکلیه دارد؟ دراینجا باید متذکرشدکه‌علت اینکه‌لنفوسیتهارا بعنوان نمونه سلولهای‌بدن برای‌بررسی‌پادزهر و پادتن سازی و پدیده مصونیت انتخاب کرده‌اند این بود کـه گلبولهای قرمز بعلت فقدان هسته قابلیت این بررسی را نداشتند ولی چون لنفوسیتها و اساساً گلبولهای سفید راکه نمونه بارزی ازسلولهای‌بدن‌یك‌شخص‌بوده که‌هم‌هسته‌دارندوهم‌آسانتردردسترس قرارگرفته ونگهداری آنها درمحیط‌کشت‌آسانتر وبررسی میتوز سلولی درآنها عملی‌تراست،لذا این گروه سلولهارا برای نمونه ونشان دادن پیدایش‌احتمالی رآکسیون و ایجاد مصونیت در بدن انتخاب نموده‌اند.

روش‌گروه‌بندی لنفوسیتها : امروزه‌درامریکامراجع‌صلاحیت‌دار برای‌طبقه‌بندی‌انواع‌مختلف‌لنفوسیتهای‌افرادمختلف‌آزمایشگاههای Dousset, Terasaki, Mass General Hosp, Peter, Bent, Van Rood و چند محل دیگراندکه مهمترین‌آنها آزمایشگاه دکتر Terasaki درکالیفرنیاست . در این آزمایشگاه همه روزه خونهای بسیاری از افرادیکه یك یا چندبار ترانسفوزیون شده باشند ویا زنانی‌که چند شکم زائیده و احتمالا چند پادتن ضد لنفوسیتی درخونشان وجود دارد گرفته میشود یاخون از مراکز دیگر برای این‌آزمایشگاهها ارسال میگردد و درآنجا سرم‌این خونها با لنفوسیتهای افراد مختلف داوطلب مواجه داده میشود وگروه‌بندی میگردند . مثلا سرم‌گروه A_1 لنفوسیت‌های افراد گروه‌های دیگر را اگلوتینه می‌کند ولی برلنفوسیت‌های افراد متعلق‌به‌گروه A_1 بی‌اثراست (عیناً نظیر تعیین گروه‌خون A,B,O) و بدینطریق تاکنون پانزده نوع پادتن ضد لنفوسیتی راکه هشت نوع آن کاملا قطعی ومورد قبول است پیدا کرده‌اند .

طریقه عملی‌طبقه‌بندی لنفوسیتها وگروه بندی‌آنها : انستیتو ملی بهداشت امریکا (N.I.H) وظیفه نامگذاری و گروه بندی لنفوسیتهـا را بعهده گرفته و اوراقی چاپ کرده‌که در مقابل هر سرم بجای نـام شخص دهنده شمـاره مخصوصی قید نموده و در مقـابل این شماره سرم ، نـوع گـروه لنفـوسیت ($A_2, A_3 \ldots$) هم‌قیدشده‌است.همراه بااین‌ورقه چاپ شده ظرف پلاستیکی مخصوصی‌وجود داردکه دارای۶۰ سوراخ گودال‌مانند کوچك میباشد ودرآنها سرم ۶۰ شخص مختلف‌که بطور اتفاقی انتخاب شده‌اند ریخته شده‌است. باافزودن مقدارمعین(۰/۰۰۳ سانتی‌مترمکعب) از لنفوسیت‌های شخص دهنده وگیرنده (برای هرکدام ظرف مخصوص لازم است) باین سرم‌هـا ، بعداز اضافه کردن مقدار معینی کمپلمان و قـرار دادن این ظروف در زیر میکروسکپ ، میتوان مشاهده‌کردکه لنفوسیتهای شخص‌گیرنده ودهنده بوسیله چه سرمهائی اگلوتینه شده‌اند واز روی‌این‌نتایج طبقه‌بندی A.B.C.D و Match بوجود میآید .

طبقه‌بندی A.B.C.Dو Match ـ اگرلنفوسیتهای‌شخص‌دهنده کلیه بوسیله سرم محتوی یکی از آن سوراخها (که هریك بـا شماره مخصوص مشخص شده است واز روی این شمـاره میتوان پادتن محتوی آنرا بـامراجعه بورقه مخصوصی‌که همراه این ظرف بوسیله N.I.H ارسال میشود پیدا نمود) اگلوتینه شد مثلا

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-26]

این اگلوتیناسیون باسرم A_2 انجام گرفت میگوئیم این لنفوسیت HL. A_2 است . یعنی شخصی که دارای این نوع سرم باشد نمیتواند پیوند کلیه شخص اول را (که از گروه A_2 است) قبول کند .

حال اگر لنفوسیتهای گیرنده نیز با همین سرم اگلوتینه شدو با سرمهای دیگر نشد، میگویند چون شخص اول ودوم از نظر اگلوتیناسیون و عدم اگلوتیناسیون با این سرم و سرمهای دیگر مشابه‌اند پس هردو از نوع HL. A_2 هستند. بنابراین باین دونوع لنفوسیت A. Match میگویند. چون برخی از سرمهای دیگری که در این ظرف ریخته شده محتوی چندین نوع پادتن ضد لنفوسیتی میباشند اگر اگلوتیناسیون یاعدم آگلوتیناسیون در تمام این محلها برای دونوع لنفوسیت از دو شخص مختلف مشابه بودند بآنها A.Match اطلاق میشود. اگر لنفوسیت دهنده مثلا باسرم محتوی حفره A_1 و A_2 اگلوتینه شد وبابقیه نشد ولی لنفوسیتهای شخص گیرنده فقط باسرم محتوی حفره A_1 اگلوتینه شد میگویند . اگر دراین دو نوع لنفوسیت، اولی از نوع HL. A_2 و دومی از نوع HL.A_1 است و باین دو نوع B. Match میگویند . اگر لنفوستیهای دهنده مثلا باسرم محتوی حفره A_1 آگلوتینه شد ولنفوسیتهای شخص گیرنده باسرم محتوی حفره A_7 آگلوتینه نشد داد میگویند این دونوع لنفوسیتها A. Match هستند وبالاخره اگر سرم محتوی حفره A_7 لنفوسیتهای گیرنده وسرم محتوی حفرات A_1 و A_2 لنفوسیتهای شخص دهنده را اگلوتینه کردمیگویند سلولهای این دوشخص D.Match هستند .

اهمیت بررسی طبقه بندی و گروه بندی لنفوسیتی و بررسی گروههای Match درپیش آگهی پیوند کلیه :

Terasaki و Patel در بررسی ۱۱۰ مورد پیوند کلیه که در بیمارستانهای ایالات متحده امریکا براساس طبقه بندی و گروه بندی لنفوسیتی ودرنظر گرفتن سیستم A.B.C.D. Match انجام پذیرفته از سال ۱۹۶۷ تاکنون نتایج خود را بشرح زیرخلاصه نموده‌اند :

۱ـ در کسانیکه از گروه A. Match هستند (دوقلوها) شانس گرفتن پیوند تقریباً از ۹۰٪ بیالا است .

۲ـ درکسانیکه ازگروه B. Match هستند (پدران ، مادران اطفال، خواهران وبرادران) موفقیت پیوند بین ۷۶٪ تا ۸۵٪ و عمر پیوند تا دوسال یا بیشتر است .

۳ـ درکسانیکه از گروه C.Match هستند(افراد مختلف وگاهی فامیلها) موفقیت پیوند ۶۰ تا ۸۰٪ است.

۴ـ درکسانیکه ازگروه D. Match هستند (افراد غیر فامیل) موفقیت پیوند ۴۰ تا ۶۰٪ و عمر پیوند تایك سال است .

تاکنون چند مورد استثنائی هم نسبت باین قانون مشاهده شده‌است چنانکه نگارنده خودشاهد پیوند موفقیت آمیز دردومورد C.Match و عدم موفقیت در یك مورد B. Match در بیمارستان دانشگاه هاروارد درماه ژوئیه ۱۹۶۹ بوده‌است.

روش جدید برای انتخاب افراد مختلف برای پیوند کلیه :

امروزه درتمام مراکز مهم تحقیقاتی پیوندکلیه درامریکا جز درمواردیکه اصول زیر درنظر گرفته شود مسئولیت انجام پیوند کلیه را بعهده نمیگیرند:

۱ـ گیرنده ودهنده باید هردو ازنظر گروه خونی A,B,O مشابه باشند، همچنین بهتراست گیرنده‌ویادهنده‌قبلادرمعرض ترانسفوزیون نبوده باشند تا در آنها اشکال Presentisized Antibody پدید نیاید .

۲ـ بعد ازبررسی اعمال ترشحی کلیه شخص دهنده و تائید سالم بودن آن شخص دهنده و گیرنده را از نظر Lymphocyte-Matching مورد مطالعه قرارمیدهند واگر نتیجه آن رضایتبخش بود مرحله سوم شروع میشود.

۳ـ درمرحله‌سوم پیوندپوست شخص دهنده‌را ببدن شخص گیرنده و دوام آنرا مورد مطالعه قرار میدهند. این مرحله دربعضی از مراکز دیگر تعقیب نمیشود چون اهمیت آن مورد تأیید نیست.

۴ـ لنفوسیتهای شخص دهنده وگیرنده‌را برروی صفحه‌پلاستیکی ذکر شده درفوق با مقایسه روی اوراق تهیه شده بوسیله N.I.H مورد مطالعه قرار داده، انواع A.B.C.D Match را انتخاب میکنند. اگر نتیجه A. Match بود نتیجه پیوند بسیار عالی خواهد بود. در C,B. Match نتیجه نامعلوم و درگروه D. Match معمولا نتیجه بد است واین تذکر معمولا به فامیل بیمارنیزداده میشود.

چرا بیشتر دهنده‌های کلیه را از فامیل انتخاب میکنند ؟ گروه بندی لنفوسیتها نشان داده است که بین فامیلها بخصوص پدر ومادر و اطفال گاهی بیشتر ازافراد غیرفامیل تشابه نسجی و در واقع تشابه پادزهری H وجوددارد زیرا اگر فرض کنیم ژن پادزهر و پادتن ساز مادر AB وژن پدر CD باشد و هرژن وAlleles آن درروی کروموزوم اتوسوم مخصوص قرارگرفته باشد، آنوقت بچه‌ها دارای ژنهای پادزهرساز ACوADوBDوBC خواهند بود حال اگر پدر و مادر دارای فرزند پنجم باشند آنوقت دراین صورت ملاحظه میکنیم که دراین پنج فرزند

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-26]

نفرشان از نظر پادتن‌سازی مشابه خواهند بود که این دو نفر شانس قبول پیوند کلیه یکدیگر را دارند و بمناسبت اهمیت این موضوع در پیوند کلیه باید علاوه بر پدران ومادران تمام فرزندان آن فامیل را از نظر گروه‌بندی لنفوسیتی مطالعه کرد تا بهترین Match را جهت پیوند کلیه انتخاب نمود. طبق گزارش Terasaki قریب ۲۵٪ خانواده‌ها جزء طبقه‌بندی B.Match و C هستند حال اگر نتوانستیم A.Match را جهت پیوند کلیه انتخاب کنیم اجباراً اعضاء فامیل بهترین کاندیدای پیوند کلیه خواهند بود.

REFERENCES

1- Patel, R. and Terasaki, P.I. 1969. J.A.M.A. Serotyping for Homotransplantation. 207: 1319.

2- Dausset, J. and Raport,F. 1968. Advanced in Transplantation. HL. 1 System P: 749-756.

3- Terasaki. P.I. 1968 New Eng. J. Med. Serotyping for Homotransplantation. 279: 1101

4- Terasaki, P.I. 1966 Transplantation. Serotyping for Homotransplantation. Survival of 196 Grafted Kidneys. Subsiquent to typing Scheme. 4:688

5- Patel, R.Mickey M.D. and Terasaki P.I. 1968 Serotyping for Homotransplantation Analysis of Kidney Transplants from Unrelated Donors. New. Eng J. Med 5: 1071-1075.

6- Terasaki. P.I. et al:1968 New Eng J. Med Serotyping for Homotransplantation. Nation-Wide Utilization of Typing for Cadaver Donor Transplants. 279: 1101-1103.

7- Terasaki. P.I. et al. 1966 Transplantation. Serotyping for Homotransplantation: evaluation of a Matching Scheme, 4: 688-699.

[Downloaded from jmciri.ir on 2024-04-26]