

ایمونولوژی پیوند

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۴، صفحه ۳۳۳، ۲۵۳۶

دکتر بهروز نیک بین *

اساسی‌ترین مسئله در پیوند همان مسئله دوم یا پس زدن می‌باشد که میتوان گفت با پیشرفتهای سریع هنوز یکی از مسائل لاینحل در امر پیوند می‌باشد. این امر کاملاً روشن است که پیوندی از فردی به فرد دیگر غیر از موارد دو قلوهای حقیقی همیشه با مسائل ایمونولوژیایی و پس زدن پیوند همراه بوده است و نتایج بدست آمده از پیوندهای انجام شده نشان میدهد که هرچه تشابه دو تن از نظراتی (ژنتیکی) بیشتر باشد و بهم نزدیکتر باشند بخت گرفتن پیوند بیشتر است. بهمین دلیل انواع پیوندها را از نظر قرابت دهنده و گیرنده عضو به دسته‌های مختلف تقسیم کرده‌اند. در پیوند عضو نظر ما ایجاد یک زندگی مسالمت آمیز بین عضو پیوند شده و گیرنده عضو میباشد به طوری که عضو پیوند شده بطور دائم در بدن گیرنده باقی بماند و جای عضو از بین رفته را بگیرد. برای عملی شدن این منظور علاوه بر گروههای خونی ABO که جزو سیستم ناسازگاری اصلی میباشند گروههای بافت را نیز باید در نظر گرفت و این مسلم است که هرچه تشابه بین دهنده و گیرنده بیشتر باشد احتمال قبول پیوند بیشتر خواهد بود و هرچه اختلاف شدیدتر باشد عضو پیوند شده زودتر دفع خواهد شد. در این زمینه است که ایمونولوژی کمک زیادی به امر پیوند کرده و پیشرفتهای زیادی هم در این زمینه انجام شده است ولی هنوز بطور کامل مسائل ایمنی که باعث پس زدن پیوند میشودند حل نشده‌اند. در اینجا سعی میشود آخرین اطلاعات در این زمینه ارائه شود.

پیوند اعضا از مدت‌ها قبل توجه محققان علم پزشکی را به خود معطوف کرده و فکر تعویض یک عضو خراب و ازکار افتاده با یک عضو یا بافت تازه و سالم یک مسئله مهم تاریخی است و از زمانهای قدیم مورد نظر بوده است. با وجود این فقط در سالهای اخیر بود که در اثر مهارت‌های ناشی از باکتری‌ها و همچنین تکامل شیوه‌های جراحی عمل پیوند قابل اجرا گشت و چنانچه مسئله ناسازگاری (ایمونولوژیایی) میتوانست حل شود، این آرزوی دیرینه برآورده میشد. در دهه اخیر پیشرفتهای فوق‌العاده‌ای در این جهت انجام شده و با وجود ناقص بودن این پیشرفتها در حال حاضر تعویض یک عضو ازکار افتاده مثل کلیه بعنوان یک درمان قابل قبول میباشد. چون بحث ما بیشتر در مورد کلیه خواهد بود بیشتر روی این پیوند تکیه خواهد شد. در اینجا راجع به علل بیماری و یا جراحی آن بحث نمیشود و بیشتر جنبه‌های ایمونولوژیایی آن و مسائلی که با آن برخورد میکنیم و علل پس زدن کلیه تاحدی که در حال حاضر شناسایی ما از دستگاه ایمنی اجازه میدهد، مورد بحث قرار میگیرد. معمولاً در پیوند سلولهای زنده، بافتها و یا عضو از نظر درمانی و یا تجربی با دو مسئله بزرگ روبرو هستیم.

- ۱- نگهداری و محافظت عضو و یا بافت زنده مورد پیوند تا موقع پیوند.
 - ۲- پس زدن پیوند بوسیله گیرنده.
- مورد اول باتمام مشکلاتی که ایجاد میکند زیاد غیر قابل حل نیست و فقط در گیر مقداری مسائل تکنیکی میباشد. اما مهمترین و شاید

* تهران - سازمان ملی انتقال خون - خیابان ویلا - شماره ۱۳۸.

ایمونوژنتیک پیوند

در اغلب رده‌های مهره داران تعداد زیادی عوامل ژنتیکی (Loci) را بوسیله ایمونوژن بودنشان در پیوند میتوان مشخص کرد. این عوامل ژنتیکی بطور کلی Histo compatibility gene یا «H ژن» نامیده میشوند و حاصل آنها را هستو کمپاتیبیلیتی پادگن یا «H آنتی ژن» مینامند.

پادگن‌های H بطور کلی در روی جدار سطحی سلولها قرار دارند و مسئول اصلی پاسخهای ایمنی میباشند و این مطلب بعد از پس زدن پیوند به ثبوت رسیده است. بیشترین اطلاعات در مورد پادگن‌های پیوند (H آنتی ژن) بعد از مطالعه در روی حیوانات آزمایشگاهی و بخصوص موش بدست آمده است. باوجود کشف تعداد زیادی از سیستم‌های H ($H_1, H_2, H_3, \text{etc}$) در موش همه این پادگن‌ها یا سیستم‌های آنتی ژنیک از نظر برانگیختن پاسخ ایمنی یکسان نیستند و بین آنها اختلاف وجود دارد یعنی اگر پیوندی از یک موش به موش دیگر که از لحاظ دستگاه H بایکدیگر اختلاف دارند انجام شود، این پیوند بسته به اختلاف و نیز شدت اختلاف موجود بین دو حیوان پس از مدتی دفع خواهد شد. این کوتاهی یا طولیل بودن زمان دفع پیوند بیشتر در اختلاف بین سیستم H_2 مشاهده شده است باین دلیل سیستم H_2 را در موش سیستم ناسازگاری اصلی:

(Major Histocompatibility System) M. H. S.)
و سیستم‌های دیگر H را : (Minor Histocompatibility System) نامیده‌اند.

البته این نامگذاری بدلیل قدرت پادگنی یا ایمونوژن بودن این دستگاه و قدرت تحریک پادتن سازی آنها در نزد گیرنده میباشد.

خصوصاً مهم دیگر پادگن‌های H این است که در عین وجود لوکوس‌های متعدد در سیستم H با قدرتهای مختلف آنتی ژنی، ناسازگاری وعدم تشابه در هر یک از این پادگن‌ها گاهی به تنهایی برای پس زدن پیوند کافی است و این خود مشکل بزرگی در راه پیوند میباشد و ما را با واکنشهای غیرمنتظره روبرو میسازد.

اما با مطالعات ژنتیکی در انسان این نتیجه حاصل شد که سیستم HLA (Human Leukocyte antigen) در حقیقت مشابه سیستم H_2 در موش میباشد و یکی از سیستم‌های ناسازگاری اصلی (M. H. S.) در انسان میباشد که نقش اصلی را در برانگیختن پاسخ ایمنی و در نتیجه پس زدن پیوند بازی میکند. بالاخره منطقه کروموزومی حاوی ژن‌مهار کننده پادگن‌های HLA (کمپلکس HLA) نقشی اساسی در دفاع ایمونولوژیکی بدن برعهده دارد.

پس از کشف ارتباط بین این دستگاه (آنتی ژنهای این سیستم) با بیماریهای مختلف، کاربرد آن بطور وسیعی از مرز استفاده از آن در پیوند گذشته است.

ایمونوژنتیک سیستم HLA

پس از نخستین مطالعات درباره سیستم HU-1 که بعدها همین سیستم HLA شد، شناخت ما در زمینه ایمونوژنتیک سیستم HLA بطور خیلی وسیعی زیاد شده است. بطوریکه در حال حاضر موفق بشناخت چهار سری آلی (A, B, C, D) در این سیستم شده ایم. اخیراً مطالعات زیادی در مورد پادگن‌هایی که فقط در روی لنفوسیت‌های B حضور دارند انجام شده است که تا حدودی با موفقیت همراه بوده‌اند. میدانیم که این پادگن‌ها نیز بوسیله منطقه کروموزومی HLA کنترل میشود. کلیه این سیستم‌ها جمعاً بنام کمپلکس HLA نامیده میشوند که بطور قطع نقش اساسی را در پاسخ ایمنی بازی میکنند. این پاسخ ممکن است یک پاسخ آلورژیک و پس زدن پیوند و یا دفاع بدن بطور عمومی باشد. نظریه اخیر بخصوص پس از پی بردن به ارتباط تعدادی از بیماریها با سیستم HLA تقویت شده است.

در این خلاصه سعی خواهد شد در باره چند موضوع بحث شود: ایمونوژنتیک لوکوس‌های A, B, C, D سیستم HLA، ژن مسئول پادگن‌های لنفوسیت‌های B و بالاخره کاربرد بالینی این تحقیقات بخصوص در پیوند اعضاء.

سیستم HLA:

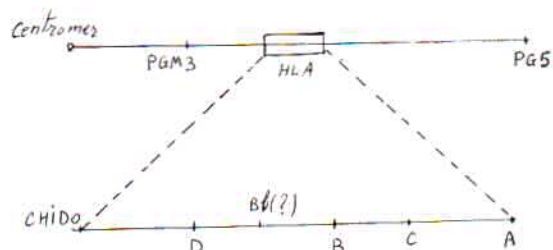
روی جدار سطحی تمامی سلولهای هسته دار بدن انسان یک دسته تشکیلات یا شاخسهای آنتی ژنیک وجود دارند که خود شامل تغییراتی از موجودی به موجود دیگر میباشند. بدین ترتیب زیاد دیده میشود زنانی که پس از چندین بار حاملگی بر اثر ایمونیزه شدن، حامل پادتنی هستند که علیه پادگن‌های موجود در بچه که از پدر بارت برده شده‌اند میباشند. همچنین افرادی که چندین بار خون دریافت کرده‌اند با احتمال زیاد پادتنی علیه پادگن‌های نامتجانس لکوسیت‌های تزریق شده، میسازند. (این پادگن‌ها معمولاً از نوع IgG هستند که یا قادر به تخریب (Lyse) لکوسیت‌هایی که حامل پادگن‌های مربوط هستند میباشند و یا اینکه در مجاورت پلاکتها و یا لکوسیت‌های مربوط قادر به ثبوت مگدل خواهند بود.

با مطالعه منظم این پادتن‌ها بود که دستگاه فوق العاده پیچیده گروههای بافتی یا سیستم HLA شناخته شد.

در حال حاضر با مطالعات شیمیایی میدانیم که شاخص‌های آنتی ژنیک که به ترتیب فوق مشخص گشته‌اند، از ملکولهای گلیکوپروتئین

ناشناخته وجود دارند که مشخص نشده اند. معمولاً وراثت این خصوصیات بصورت Autosome می باشد و اکثراً انتقال يك هاپلو تیپ از پدر و مادر بطور كامل (Inblos) و بدون Recombination بین دو لو کوس انجام میگیرد (نمودار ۲) یعنی دو پادگن همیشه باهم حرکت میکنند ولی در عین حال همیشه باین ترتیب نیست و بطور تقریبی میتوان گفت که يك درصد گامت ها نمایانگریک Crossingover یا Recombination می باشد که این مسئله باعث بوجود آمدن يك هاپلو تیپ جدید میشود که این Recombination در زنان بیشتر از مردان مشاهده میگردد. با آنچه تا بحال در مورد این سیستم گفتیم باید گفت هر ملکول HLA حامل بیش از يك شاخص پادگنی است که یکی از این شاخص ها اختصاصی (Private) نامیده میشود باین دلیل که در جای دیگر مشاهده نشده و بعلاوه سازنده پادگن های سری میباشند و در مقابل شاخص دیگری که میتوان آنرا غیر اختصاصی (Publics) نامید که در حقیقت بین چندین آلل مشترک می باشد و باعث بوجود آمدن واکنش متقاطع و اشکال در تشخیص میشود، در حالیکه قبلاً تصور میشد این ارتباط یعنی مشترک بودن شاخص آنتی ژنیک فقط در بین پادگن های هر لو کوس (لو کوس A و یا B) بین خودشان باشد. بعکس مشاهده شده که شاخص های غیر اختصاصی بین پادگن های دو لو کوس A و B نیز با اشتراك وجود دارند. این اشتراك پادگنی و همچنین تشابه بین پادگن های اختصاصی و پادگن های غیر اختصاصی همانطور که ذکر شد باعث ایجاد واکنش های

ساخته شده اند که در جدار خارجی سلولها قرار دارند. با وجود شناخت نسبی این پادگن ها نقش واقعی و دقیقشان بعنوان دستگاه M. H. C. هنوز مشخص نشده است، ولی بعلت پلی مرفیسم شدید - شان بعنوان يك شاخص (مهم) ژنتیکی بکار میروند و شاید وسیع ترین دستگاه ژنتیکی یافت شده در انسان باشد.



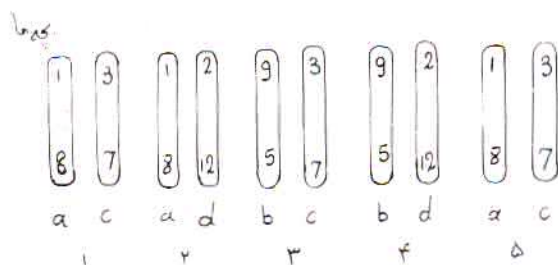
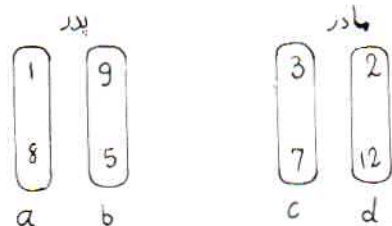
نمودار شماره ۱ - طرحی است که طرز قرار گرفتن کمپلکس HLA را روی کروموزوم ۶ انسان نشان میدهد. همچنین ژن های دیگر (Phosphoglucomutase 3) PGM 3 (C3 proactivator) of (urinary Pepsinogens) PG5

در نمودار شماره ۱ طرز قرار گرفتن کمپلکس HLA مشاهده میشود که لو کوس های مختلف سیستم HLA را نشان میدهد. ژن های واقع در این منطقه در حقیقت مستقیماً مسئول ساخته شدن و ظهور مشخصات آنتی ژنیک میباشند که از طریق سرولوژیائی تشخیص داده شده اند.

علاوه بر این سیستم HLA شامل يك لو کوس چهارم بنام HLA-D نیز میباشد که بیشتر نزدیک به لو کوس B میباشد و قبل از این بنام لو کوس M.L.C. و یا L.A.D. نامیده میشد. این ژن نظارت بر يك دسته از شاخص های آنتی ژنی را به عهده دارد که در حال حاضر قادر به تشخیص آنها از طریق سرولوژیائی نیستیم ولی بعکس این شاخصها بوسیله ایجاد تحرک و تکثیر لنفوسیت های دو موجود که از نظر این سیستم ژنتیکی با یکدیگر اختلاف دارند و با هم کشت داده شده باشند تشخیص داده میشوند که بنام M.L.C. یا کشت مختلط لنفوسیت نامیده میشود در نتیجه این پادگن ها بطور مشخص از پادگن های سه لو کوس دیگر مجزا میشوند و ما بعد از بررسی سه لو کوس C,B,A در این مورد نیز بحث خواهیم کرد.

لو کوس های A و B

از لو کوس HLA-A تا بحال ۱۵ پادگن کاملاً مشخص شده اند در صورتیکه لو کوس B از پلی مرفیسم بیشتری برخوردار است و تا بحال بیش از ۲۰ پادگن آن مشخص شده است (نمای يك پادگن های مختلف سیستم HLA را نشان میدهد). لازم به یاد آوری است که در هر دو لو کوس ذکر شده هنوز تعدادی پادگن



پادگن ها دو بدو (يك پادگن از لو کوس A و يك پادگن از لو کوس B) باهم حرکت میکنند و از ترکیب يك هاپلو تایپ پدر (a) با هاپلو تایپ مادر (C) ژنوتایپ بچه بوجود میاید. ه.ا. تلور که در نمودار شماره ۲ مشاهده میشود سه نوع برادر خواهر کاملاً مشابه (۵و۱) نیمه مشابه و کاملاً مغایر (۴و۱)

نمای ۱- پادگن‌های یافت شده برای آللهای مختلف HLA

A-LOCUS	B-LOCUS	C-LOCUS	D-LOCUS	DR
A ₁ { A ₁ AW ₃₆	B ₅ { BW ₂₁ BW ₅₂ 5.3	CW ₁	DW ₁	DRW ₁
		CW ₂	DW ₂	DRW ₂
		CW ₃	DW ₃	DRW ₃
A ₂ A ₃	5.4	CW ₄	DW ₄	DRW ₄
		CW ₅	DW ₅	DRW ₅
A ₉ { AW ₂₃ AW ₂₄ 9.3	B ₇ B ₈	CW ₆	DW ₆	DRW ₆
		Z	DW ₇	DRW ₇
A ₁₀ { A ₂₅ A ₂₆ AW ₃₄	B ₁₂ { BW ₄₄ BW ₄₅ B ₁₃		DW ₈	
			DW ₉	
			DW ₁₀	
A ₁₁ A ₂₈	B ₁₄ { 14.1 14.2		DW ₁₁	
A ₂₉ AW ₁₉ { AW ₃₀ AW ₃₁ AW ₃₂ AW ₃₃ 33/28 19.6	B ₁₅ { 15/CW ₃ 15A 15			
AW ₄₃ A ₂ , X X	B ₁₆ { BW ₃₈ BW ₃₉ 16			
	B ₁₇ { B ₁₇ 17/CW ₃			
	18			
	BW ₂₁ { BW ₄₉ BW ₅₀			
	B ₂₂ { 22/CW ₃ 22/CW ₁ 22 BW ₅₄ BF Da ₃₀			
	B ₂₇ { B ₂₇ 27/HC			
	B ₃₅ { 35/CW ₄ 35A 35C BW ₅₃ BU			
	B ₃₇			
	B ₄₀ { B ₄₀ BW ₄₁ BW ₄₇ BW ₄₈ BW ₄₂ BW ₄₆ Y			

لنفوسیت‌های B یا Ia ژن (Immune associated) می‌باشد. مشاهدات فوق در حقیقت، فصل تازه‌ای را در فیز یولوژی و سرولوژی سیستم HLA باز نموده است. آنچه مورد نظر ما است بررسی نقش ژن‌های شناخته شده در سیستم M.H.C. (Major Histocompatibility complex) و نقشی که این ژنها می‌توانند در بیولوژی انسانی بخصوص در پیوند بازی کنند، میباشد.

وقتیکه ما لنفوسیت‌های دوتن را که با هم قرابت ندارند در محیط مناسب بایکدیگر کشت بدهیم، در اکثر موارد شاهد تقسیم و تکثیر سلولی خواهیم بود که نقطه اوج آن در حدود روز ششم است. این واکنش مختلط لوکوسیتی یا M.L.R. (Mixed leukocyte reaction) میباشد.

حال چنانچه یکی از رده‌های سلولی را بوسیله اشعه ایکس و یا Meitomycline غیر فعال و از تقسیم آن جلوگیری کنیم، میتوانیم قدرت تحریک پذیری و یا بهتر بگوئیم پاسخ گوئی رده دیگر را بررسی کنیم که رده اخیر را پاسخ دهنده (Responder) مینامیم، در مقابل رده دیگر که محرک (Stimulant) نامیده میشود.

دونکنه در اینجا بوضوح روشن میشود اول آنکه سلول‌های محرک (Stimulant) باید زنده باشند، پس در نتیجه این یک پدیده فعال میباشد. دوم اینکه در مورد M.L.R. برای داشتن یک پاسخ حداکثر تماس قبلی (حساس شدن قبلی) لازم نیست ولی با وجود این اگر چنانچه یک تحریک ثانوی در مورد همین سلول انجام پذیرد نقطه اوج (Peak) بجای روز ششم در روز دوم یا سوم کشت خواهد بود و این نمایانگر تحریک یک رده سلولی خاص در محیط کشت میباشد.

علاوه بر این مطالعات متدافاهیلی نشان داده است که در لوکوس D نیز یک دسته پادگن داریم و شدت پاسخ یک سلول به سلول دیگر در محیط کشت وابسته به اختلاف پادگن‌های لوکوس D موجود در سلول محرک (Stimulant) میباشد که پاسخ دهنده، فاقد آنست.

همانطور که ذکر شد لوکوس D خود Polymorph میباشد که شناسائی پادگن‌های آن احتیاج به مطالعه فراوان و زیادی دارد. کشت مختلط لنفوسیت (M.L.R.) از نظر عملی جای مهمی را گرفته است چون اجازه مطالعه نخستین پاسخ آلورنی در زمینه پیوند را به ما میدهد و از طرف دیگر بر طبق آخرین مطالعات نقش اساسی در پس زدن پیوند بازی میکند.

نقش سیستم HLA در پیوند

آشنائی ما در زمینه ژنتیک و فعالیت سیستم HLA نمایانگر دخالت

مقاطع زیادی بین پادگن‌های مختلف میشود که در نتیجه تفسیر سرولوژیائی آنها را مشکل میسازد. این اشتراک مسلماً دلیل وجود منشاء مشترک در سیر تکاملی این پادگن‌ها میباشد که بوسیله جهش (Mutation) و یا Duplication متوالی ژنهای HLA بوجود آمده‌اند.

لوکوس (C)

در سالهای اخیر لوکوس سومی بنام C نیز در سیستم HLA پیدا شد که یک دسته پادگن وابسته بآن نیز جدیداً شناسائی شده است. شاخص‌های پادگنی لوکوس C از دو دسته قبلی کمتر ایمونوژن میباشد و در حال حاضر بیش از پنج پادگن این دسته شناخته نشده است (نمای ۱). مسلماً تعداد بیشتری از پادگن‌های این دسته هنوز ناشناخته است ولی بعلم نادر بودن آنتی‌سرم‌های این دسته و همچنین ضعیف تر بودنشان از نظر تحریک دستگاه ایمنی موفق به کشف آنها نشده‌ایم و باز بعلم همین کمتر ایمونوژن بودنشان میباشد که معمولاً پادگن‌های لوکوس C در موقع پیوند در نظر گرفته نمیشوند.

لوکوس سیستم HLA با لوکوس D

همانطور که در مقدمه ذکر شد بر طبق آخرین نامگذاری ژن مسئول پاسخ سلولی به یک پادگن

L.A.D (Lymphocyte activating determinant)

M.L.C. (Mixed lymphocyte culture)

را نیز جزو سیستم HLA می‌توان محسوب کرد و بنام لوکوس D نامیده‌اند. در نتیجه سیستم HLA دارای چهار لوکوس میشود در حالیکه پادگن‌های به دست آمده از سلول‌های C, B, A روی سطح تمامی سلول‌های هسته دار حضور دارند و شاخصهائی میباشد که تقریباً براحتی میتوان با روش‌های سرولوژیائی آنها را مشخص کرد. در مقابل عناصر حاصل شده از لوکوس چهارم (D) در حال حاضر فقط با شیوه ایمونولوژی سلولی (کشت مختلط لنفوسیت) مشخص میشوند.

همانطوریکه قبلاً ذکر شد برای مطالعه سیستم HLA، بررسی سیستم مشابهی در موش (سیستم H₂) کمک زیادی نموده است. ضمناً لازم بیادآوری است که در موش علاوه بر سیستم H دو گروه ژن دیگر که بوسیله سیستم HLA نظارت میشوند نیز مشاهده شده است.

۱- ژنهای مسئول پاسخ ایمنی یا ir ژن (Immune response) باعث پاسخ ایمنی، سرمی ثانوی اختصاصی برای بعضی پادگن‌ها است.

۲- ژنهای مسئول ساختن مان‌ملکول‌های پادگن‌های موجود در سطح

پیوند ما بیشتر باشد بخت یافتن يك فرد مشابه در صورت بدست آوردن يك کلیه جسد بیشتر خواهد بود و هر چه دامنه این نسبت وسیعتر و وسیعتر باشد، موقع بهتری از نظر انتخاب نزدیکترین فرد خواهیم داشت.

مسئله مهم دیگر که در پیوند از افراد خویشاوند عملی است و در پیوند از جسد عملی نیست، مشخص کردن پادگن‌های لوکوس D یا آزمون M.L.C. میباشد که متأسفانه بعلت احتیاج به زمان بیشتر در مورد کلیه جسد عملی نیست، ولی در پیوند از افراد زنده انجام میپذیرد. چنانچه فعالیتهای زیادی که در این زمینه در حال حاضر برای تسریع در انجام این آزمون انجام میگیرد موفقیت آمیز باشد، شاید در آینده استفاده از این آزمون نیز بخت ادامه حیات در پیوند از جسد را بیشتر کند، تقریباً تمامی گروههای مختلف دست اندرکار هم عقیده هستند که لوکوس D یا M.L.C. نقش مهم و اساسی در این زمینه بازی میکند.

باملاحظات فوق و آنچه قبلاً نیز درباره بیماریهای کلیه و درصد آن در ایران در قسمتهای دیگر گفته شد و با يك مقایسه در سطح جهانی، سالیانه حدود هزار تاهزار و پانصد بیمار کلیوی خواهیم داشت که اگر فعالیت مراکز پیوند خوب باشد در آینده نزدیک باید امیدوار باشیم که لااقل در سال سیصد پیوند کلیه در ایران انجام گیرد. در حال حاضر، فقط از يك نوع اهداکننده (خویشاوند نزدیک) استفاده میکنیم که عملاً جوابگوی احتیاج نیست. لذا تصمیم با استفاده از کلیه جسد گرفته شده است. آنچه ما در این زمینه انجام داده ایم عبارت است از:

داشتن يك مرکز که در حال حاضر در سازمان ملی انتقال خون بخوبی انجام وظیفه میکند و نگهداری تمامی اطلاعات راجع به بیماران در اینجا جمع می شود.

در مرحله اول تعیین گروه خونی و HLA بیمار است که انجام میپذیرد، سپس مطالعه خانوادگی انجام میگردد تا چنانچه فرد مشابهی در خانواده پیدا شد پس از آزمون M.L.C. برای پیوند کلیه معرفی شوند. گفتیم که تعداد کمی چنین بخت مساعدی خواهند داشت. در مورد کلیه جسد نیز، ما تمامی اطلاعات مربوط به بیماران را همانطور که ذکر شد همراه با نمونه آخرین سرم آنها در دست داریم که در صورت اهدای يك کلیه مصدوم در عرض دو ساعت قادر به تشخیص ABO و HLA خواهیم بود که بلافاصله پس از مقایسه در فهرست انتظار نزدیکترین و مشابهترین فرد بادر نظر گرفتن فوریت احتیاج به پیوند انتخاب و پس از آزمون Cross match با پزشکان مسئول تماس برقرار شده ترتیب عمل پیوند داده می شود. در این زمینه مسلماً همکاری گروههای مختلف صد در صد ضرور

مستقیم این سیستم در پیوند، انتقال خون و بطور کلی در ایمونو-هماتولوژی است. در قسمتهای قبلی بیشتر درباره ژنتیک سیستم HLA صحبت شد و حالا کاربرد این شناسائی را در پیوند بررسی میکنیم.

این مسئله بطور کلی قابل قبول میباشد که پس زدن يك پیوند تا حدود زیادی تحت تأثیر سیستم M.H.C. (سیستم ناسازگاری اصلی) میباشد و ضمناً مکانیسم يك پاسخ آلورژنی، چه این پاسخ اولیه باشد چه ثانویه و سلولی اخیراً بوسیله دوشیوه کاملاً مطالعه شده است که عبارتند از واکنش کشت مخلوط لئفوسیتی (M.L.C.) و همچنین شیوه جدید تریبا C.M.L. Cell mediated lympholysis که محل بحث درباره این در شیوه اینجا نیست. منظور ما بیشتر نشان دادن نقش سیستم «M.H.C.» و پیوند میباشد. در حال حاضر مجموعاً پیوندهای کلیه انجام شده در دنیا از مرز شصت هزار گذشته است. بعد از سیستم ABO که نقش اساسی را در پیوند بازی می کند و مرحله اول انتخاب است و باید تشابه کامل بین گیرنده و دهنده موجود باشد. همانگونه که برای انتقال خون در نظر گرفته میشود سیستم یا کمپلکس HLA مرحله دوم است که تشابهش پیشرفت بیشتری را در امر ادامه حیات پیوند نشان داده است. نقش سیستم HLA بطور کلی موقعی روشن میشود که ما سرنوشت يك پیوند را با مقایسه ارتباط ژنتیکی موجود بین دهنده و گیرنده در نظر بگیریم. کلیههایی که از خواهر و برادرهای کاملاً مشابه از نظر HLA پیوند شده اند طول عمر بیشتری داشته اند و گاهی سالها بی کوچکترین اشکالی کار کرده اند.

در صورتیکه نتایج بدست آمده از کلیه های پیوندی از خواهر و برادر و یا مادر و پدر نیمه مشابه با گیرنده (يك جفت از سیستم HLA تشابه داشته اند) کمتر رضایت بخش بوده است و ادائه حیات پیوند بستگی زیادی بدرجه تشابه بین دهنده و گیرنده داشته است.

نکته مهم آن که کلیه های پیوندی از افراد غیر خویشاوند (جسد) بطور کلی طول عمر کمتری داشته اند. باز در اینجا هم بر طبق آمار مختلف هر چه تشابه بین سیستم HLA بیشتر باشد بخت ادامه حیات پیوند بیشتر خواهد بود. ضمناً لازم بیاد آوری است که تشابه در لوکوس B اهمیت بیشتری از تشابه در لوکوس A دارد یعنی اگر سعی شود که ناسازگاری در لوکوس B به حداقل برسد (وجود نداشته باشد) بخت ادامه حیات پیوند بیشتر خواهد بود.

با توجه به آنچه گفته شد هر چه تعداد بیماران در حال انتظار

پیوند شده‌اند. نتایج بدست آمده از پیوندهای کلیه از بدو شروع این کمیته بسیار رضایتبخش بوده است بطوریکه در حال حاضر شاید بطور متوسط در هفته یک پیوند کلیه در تهران انجام میشود. مسلماً همانطور که ذکر شد این رقم رو با افزایش خواهد بود و شاید در فرصتهای خیلی نزدیک گزارش نتایج آماری این فعالیتهای نیز به چاپ برسد.

و لازم است و این در حقیقت کاری است گروهی که با همکاری تمامی گروه‌های وابسته امکان پذیر خواهد بود. اخیراً مرکز رفرانس کمیته دیالیز و پیوند کلیه (سازمان ملی انتقال خون) با مراکز دیگر پیوند دنیا در تماس می باشد و یک دستگاه تبادل اطلاعات و کلیه برقرار گشته است. تا بحال از این طریق هشت کلیه از مراکز دیگر دنیا بایران فرستاده شده که

REFERENCES :

- 1- Bach, FH., Albertini, RJ., Amos, DB., et al: Mixed leukocyte culture studies in families with known HL - A genotypes. *Transplant Proc* 1: 339 - 341, 1969.
- 2- Bach, FH. Segall M. : The genetics of the mixed leukocyte culture response: a re - examination. *Transplant Proc* 4: 205 - 208, 1972.
- 3- Dausset, J., Ivanyi, P., and Ivanyi, D. : Tissue alloantigens in human identification of a complex system (Hu - 1) in «histocompatibility Testing 1955-1965 (D. B. Amos and J. J. Van Rood, ends) P. 51 Munksgaard, Copenhagen, 1965.
- 4- McDevitt, H. O., Bodmer, W. F. (1974) HL - A immune response genes and disease. *Lancet* i, 1269.
- 5- Histocompatibility testing 72 J. Dausset
- 6- Histocompatibility testing 75 Kissmeyer Nielsen.
- 7- Polymorphism of the HLA system (1971) E. Thorsby et al. *Transplantation Proceeding* Vol. III. No 1. March 1971.
- 8- *Transplantation Reviews* No 4, 1970. Kissmeyer Nielsen. E. Thorsby.
- 9- Le complexe HLA. J. Dausset. 1970. *La Nouvell Presse Médicale* 1976. No. 20, 21, 22,23, P. 1301-1304; 1353 - 57; 1413 - 1416; 1477 - 1482.
- 10- Fritz, H., Bach and Jon. J., Van Rood. The major histocompatibility complex *Genetic and Biology*. *New England Journal of Medicine*. October 7, 14. and 21, 1976.