

اهمیت کشت و طبقه‌بندی نسوج در پیوند کلیه

مجله علمی نظام پزشکی

شماره ۵، صفحه ۴۲۲ - ۱۳۴۹

دکتر بیژن نیک اختر*

بدن، بوسائل طبیعی و یا غیر طبیعی، تاحدی می‌تواند در موفقیت پیوند کلیه مؤثر باشد.

Starzel نخستین محقق بود که در پیوندهای اولیه کلیه توفیق بسیار حاصل کرد ولی در پیوندهای بعدی با پدیده‌های شدید عدم تحمل روبرو گردید بطوریکه از انجام دادن پیوندهای بیشتر مأیوس شد تا اینکه دلیلی برای بروز چنین پدیده‌های عدم تحمل پی در پی پیدا کند. در همین زمان Merrill و همکارانش به این حقیقت پی بردند که پیوند کلیه در کسانی که قبلاً در معرض ترانسفوزیون قرار نگرفته بودند بهتر از کسانی که به آنها چند بار خون تزریق شده، 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 و یا بیدن این شخص پادتن‌های مختلف را انتقال میدهد و این پادتن‌ها بعداً قادر خواهند بود کلیه‌ای را که بیدن این شخص پیوند شده است خراب کنند. دنباله این تحقیقات وجود چنین پادتن‌هایی را به اثبات رسانید و تئوری حساسیت قبلی (Pre-Sensitization) را مشخص کرد. بدنبال این کشفیات، ترانسفوزیون‌های مکرر در کسانی که برای پیوند کلیه آماده میشدند حتی الامکان جز در موارد اجباری ممنوع شد. در همین زمان مسئله مهم و مشکل دیگر این بود که حال کلیه پیوند شده در اثر پدیده بر خورد پادزهر-پادتن در بدن میزبان خراب میشود، چطور میتوان از پادتن سازی بدن و یا لاقلا از رسیدن این پادتن‌ها به نسج پیوند شده جلوگیری کرد. برداشتن غده تیموس، رادیاسیون بدن، درناژ کانال توراسیک، برداشتن طحال و استفاده از گلوبولین‌های ضد لنفوسیتی، هیچکدام نتوانستند بطور قاطع از پدیده بر خورد پادزهر - پادتن بعد از

از زمانی که Merrill نخستین پیوند موفقیت آمیز کلیه را به جهانیان شناساند و Hamburger پیوند دیگری را که چندان قرین با موفقیت نبود انجام داد، افکار عموم جهانیان بخصوص متخصصین کلیه با امکان انجام دادن این نوع پیوند معطوف شد. گرچه از سال ۱۹۴۵ تا سال ۱۹۶۰ تعداد پیوندهای کلیه در دنیا اندک بود ولی از سال ۱۹۶۰ به بعد انجام آن در اکثر مراکز تحقیقاتی بیماریهای کلیه بسرعت افزایش یافت. کندی پیشرفت پیوند کلیه را در فاصله سالهای ۱۹۴۵ تا ۱۹۶۰ که در اکثر موارد با عدم موفقیت نسبی توأم بود باید مربوط به چند اصل کلی دانست که از جمله عدم قبول نسج پیوند شده توسط بدن میزبان بود که آنرا از همان زمان Rejection مینامیدند. برحسب آنکه این پدیده عدم قبول بسرعت یا پس از مدت کوتاهی و یا بعد از چند ماه بظهور می‌پیوست بآن Hyperacute rejection, Delayed rejection, و یا Late rejection میگفتند. تا آن زمان به تحقیق ثابت شده بود که عامل اصلی عدم قبول نسج پیوندی در بدن میزبان، همان بروز پدیده ایمنولوژیک بر خورد پادزهر-پادتن (آنتی‌ژن - آنتی‌کر) است یعنی بدن شخص میزبان، بر علیه آنتی‌ژن مهمان، آنتی‌کر می‌سازد.

مقایسه نتایج پیوند کلیه که بوسیله Merrill و Hamburger صورت گرفت این حقیقت را نشان داد که امکان پیوند کلیه در بدن اشخاص اورمیک مزمن بیشتر از اشخاص اورمیک حاد و یا غیر اورمیک است و این امر ثابت نمود که احتمالاً اورمی تاحدی قادر است پدیده ایمنولوژیک و بعبارت دیگر فعالیت بدن را در زمینه آنتی‌کر سازی متوقف کرده یا وقوع آنرا تاحدی بتأخیر بیاورد. تا اینجا ثابت شد که امکان متوقف ساختن مکانیسم مصونیت سازی

* دانشکده پزشکی دانشگاه تهران - مرکز پزشکی پهلوی

پیوند نشده میباشد و باز نشان داده شد که این ژن در محل ۲ از کروموزوم قرار گرفته است از اینرو بآن H_2 نام داده اند. علاوه بر این ژن پادتن ساز، ژنهای دیگری نیز در ساختن پادتن دخالت دارند. تاکنون در موشها قریب ۱۵ ژن H و بیست Alleles مختلف تشخیص داده اند ولی ژن H_2 قویترین ژنی است که آنتی کر ضد نسج پیوند شده را میسازد.

این کشفیات بسیار ذیقیمت، این فکر را بوجود آورد که شاید چنین ژنهایی در سلولهای بدن افراد مختلف نیز وجود داشته باشد و عدم تجانس این پادتنها در افراد غیر فامیل و تجانس پادتنی در دو قلوها نیز مدیون این اختلاف و تشابه در ژنهای پادتن ساز (H) باشد.

تا اینجا مسئله ایجاد پادتن بوسیله ژنهای H در موش روشن گشت فقط این مسئله باقی میماند که چگونه میتوان انواع و محل استقرار آنها را بر روی کروموزومها تشخیص داد؟ مسلم است که این امر ابتدا امکان ندارد زیرا اصولاً هر سلول دارای قریب ۱۰۰۰۰ ژن است که تمایز آنها از هم امکان پذیر نیست. اگر سرم یک شخص لنفوسیتهای شخص دیگر را آگلوتینه نکرد دلیل بر اینست که احتمالاً این سرم محتوی پادتن ضد آن لنفوسیت نیست و عبارت دیگر با آن لنفوسیت قبلاً پدیدن این شخص تزریق نشده که پادتن ضد آنرا بوجود بیاورد، و با آنکه احتمالاً ژنهای H این دو شخص در یک محل مخصوص از کروموزوم (که به Locus موسوم است) قرار گرفته اند بر ضد یکدیگر عمل نمیکنند (مانند دو قلوها). تاکنون توانسته اند لنفوسیتهای بسیاری از افراد را با مواجه نمودن آنها با سرمهای مختلف دیگر و مطالعه کیفیت واگلوتیناسیون آنها، مانند گروههای خونی گروه بندی کنند.

تا بحال در انسان هشت نوع ژن H و ۱۲ آلل مختلف پیدا کرده اند و هر گروه را به $HL-A_1, A_2, A_3, \dots$ (Human - Lymphocyte Antigen - Locus A_1, A_2, \dots) مشخص میسازند. بعد از توضیح فوق این سؤال پیش میآید که طبقه بندی لنفوسیتها و اساساً شناسائی این طبقه بندی چه ارتباطی به پیوند انسان بخصوص پیوند کلیه دارد؟ در اینجا باید متذکر شد که علت اینکه لنفوسیتها را بعنوان نمونه سلولهای بدن برای بررسی پادتن و پادتن سازی و پدیده مصونیت انتخاب کرده اند این بود که گلبولهای قرمز بعلت فقدان هسته قابلیت این بررسی را نداشتند ولی چون لنفوسیتها و اساساً گلبولهای سفید را که نمونه بارزی از سلولهای بدن یک شخص بوده که هم هسته دارند و هم آسانتر در دسترس قرار گرفته و نگهداری آنها در محیط کشت آسانتر و بررسی میتوز سلولی در آنها عملی تر است، لذا این گروه سلولها را برای نمونه

و نشان دادن پیدایش احتمالی رآکسیون و ایجاد مصونیت در بدن انتخاب نموده اند.

روش گروه بندی لنفوسیتها: امروزه در امریکامراجع صلاحیت دار برای طبقه بندی انواع مختلف لنفوسیتهای افراد مختلف آزمایشگاههای Dousset, Terasaki, Mass General Hosp, Peter, Bent, Van Rood و چند محل دیگر اند که مهمترین آنها آزمایشگاه دکتر Terasaki در کالیفرنیاست. در این آزمایشگاه همه روزه خونهای بسیاری از افرادی که یا چندبار ترانسفوزیون شده باشند و یا زنانی که چند شکم زائیده و احتمالاً چند پادتن ضد لنفوسیتی در خونشان وجود دارد گرفته میشود یا خون از مراکز دیگر برای این آزمایشگاهها ارسال میگردد و در آنجا سرم این خونها با لنفوسیتهای افراد مختلف داوطلب مواجه داده میشود و گروه بندی میگردند. مثلاً سرم گروه A_1 لنفوسیتهای افراد گروههای دیگر را آگلوتینه می کند ولی بر لنفوسیتهای افراد متعلق به گروه A_1 بی اثر است (عیناً نظیر تعیین گروه خون A, B, O) و بدین طریق تاکنون پانزده نوع پادتن ضد لنفوسیتی را که هشت نوع آن کاملاً قطعی و مورد قبول است پیدا کرده اند.

طریقه عملی طبقه بندی لنفوسیتها و گروه بندی آنها: انستیتو ملی بهداشت امریکا (N.I.H) وظیفه نامگذاری و گروه بندی لنفوسیتها را بعهده گرفته و اوراقی چاپ کرده که در مقابل هر سرم بجای نام شخص دهنده شماره مخصوصی قید نموده و در مقابل این شماره سرم، نوع گروه لنفوسیت (A_2, A_3, \dots) هم قید شده است. همراه با این ورقه چاپ شده ظرف پلاستیکی مخصوصی وجود دارد که دارای ۶ سوراخ گودال مانند کوچک میباشد و در آنها سرم ۶۰ شخص مختلف که بطور اتفاقی انتخاب شده اند ریخته شده است. با افزودن مقدار معین (۰/۰۰۳ سانتی متر مکعب) از لنفوسیتهای شخص دهنده و گیرنده (برای هر کدام ظرف مخصوص لازم است) باین سرمها، بعد از اضافه کردن مقدار معینی کمپلمان و قرار دادن این ظروف در زیر میکروسکپ، میتوان مشاهده کرد که لنفوسیتهای شخص گیرنده و دهنده بوسیله چه سرمهایی آگلوتینه شده اند و از روی این نتایج طبقه بندی A, B, C, D و Match بوجود میآید.

طبقه بندی A, B, C, D و Match: اگر لنفوسیتهای شخص دهنده کلیه بوسیله سرم محتوی یکی از آن سوراخها (که هر یک با شماره مخصوص مشخص شده است و از روی این شماره میتوان پادتن محتوی آنرا با مراجعه بورقه مخصوصی که همراه این ظرف بوسیله N.I.H ارسال میشود پیدا نمود) آگلوتینه شد مثلاً

موفقیت پیوند ۴۰ تا ۶۰٪ و عمر پیوند تا یک سال است .
تاکنون چند مورد استثنائی هم نسبت باین قانون مشاهده شده است
چنانکه نگارنده خود شاهد پیوند موفقیت آمیز در دو مورد C.Match
و عدم موفقیت در یک مورد B. Match در بیمارستان دانشگاه
هاروارد در ماه ژوئیه ۱۹۶۹ بوده است.
روش جدید برای انتخاب افراد مختللی برای پیوند کلیه :

امروزه در تمام مراکز مهم تحقیقاتی پیوند کلیه در امریکا جز
در مواردیکه اصول زیر در نظر گرفته شود مسئولیت انجام پیوند
کلیه را بعهده نمیگیرند:

۱- گیرنده و دهنده باید هر دو از نظر گروه خونی A, B, O مشابه
باشند، همچنین بهتر است گیرنده و یاد دهنده قبلاً در معرض ترانسفوزیون
نبوده باشند تا در آنها اشکال Presentisized Antibody
پدید نیاید .

۲- بعد از بررسی اعمال ترشخی کلیه شخص دهنده و تأیید سالم
بودن آن شخص دهنده و گیرنده را از نظر Lymphocyte-
Matching مورد مطالعه قرار میدهند و اگر نتیجه آن رضایتبخش
بود مرحله سوم شروع میشود.

۳- در مرحله سوم پیوند پوست شخص دهنده را ببدن شخص گیرنده
و دوام آنرا مورد مطالعه قرار میدهند. این مرحله در بعضی از
مراکز دیگر تعقیب نمیشود چون اهمیت آن مورد تأیید نیست.

۴- لنفوسیتهای شخص دهنده و گیرنده را بر روی صفحه پلاستیکی
ذکر شده در فوق 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 بسیار عالی
خواهد بود. در C.B. Match نتیجه نامعلوم و در گروه
D. Match معمولاً نتیجه بد است و این تذکر معمولاً به فامیل
بیمار نیز داده میشود.

چرا بیشتر دهنده های کلیه را از فامیل انتخاب میکنند ؟
گروه بندی لنفوسیتها نشان داده است که بین فامیلها
بخصوص پدر و مادر و اطفال گاهی بیشتر از افراد غیر فامیل تشابه
نسبی و در واقع تشابه پادزهری H وجود دارد زیرا اگر فرض
کنیم ژن پادزهر و پادتن ساز مادر AB و ژن پسر CD باشد و

هر ژن Alleles آن در روی کروموزوم اتوسوم مخصوص قرار گرفته
باشد، آنوقت بچه ها دارای ژنهای پادزهر ساز AC و AD و BC و BD
خواهند بود حال اگر پدر و مادر دارای فرزند پنجم باشند
آنوقت در این صورت ملاحظه میکنیم که در این پنج فرزند

این آگلوتیناسیون با سرم A₂ انجام گرفت میگوئیم این لنفوسیت
HLA است . یعنی شخصی که دارای این نوع سرم باشد نمیتواند
حالا اگر لنفوسیتهای گیرنده نیز با همین سرم آگلوتینه شود با سرمهای
دیگر نشد، میگویند چون شخص اول و دوم از نظر آگلوتیناسیون
و عدم آگلوتیناسیون با این سرم و سرمهای دیگر مشابه اند
پس هر دو از نوع HLA A₂ هستند. بنابراین باین دو نوع لنفوسیت
A. Match میگویند. چون برخی از سرمهای دیگری که در
این ظرف ریخته شده محتوی چندین نوع پادتن ضد لنفوسیتی
میباشند اگر آگلوتیناسیون یا عدم آگلوتیناسیون در تمام این
محلها برای دو نوع لنفوسیت از دو شخص مختلف مشابه بودند
بآنها A.Match اطلاق میشود. اگر لنفوسیت دهنده مثلاً با سرم
محتوی حفره A₁ و A₂ آگلوتینه شد و با بقیه نشد ولی لنفوسیتهای
شخص گیرنده فقط با سرم محتوی حفره A₁ آگلوتینه شد میگویند
در این دو نوع لنفوسیت، اولی از نوع HL A₂ و دومی از نوع
HL A₁ است و باین دو نوع محتوی حفره B. Match میگویند . اگر
لنفوسیتهای دهنده مثلاً با سرم محتوی حفره A₁ آگلوتینه شد
و لنفوسیتهای شخص گیرنده با سرم محتوی حفره A₂ آگلوتینه شد
داد میگویند این دو نوع لنفوسیتها A. Match هستند و بالاخره
اگر سرم محتوی حفره A₂ و A₁ لنفوسیتهای شخص دهنده را آگلوتینه کرد میگویند
حفرات A₁ و A₂ لنفوسیتها A. Match هستند .

سلولوهای این دو شخص D.Match هستند .
اهمیت بررسی طبقه بندی و گروه بندی لنفوسیتی و بررسی
گروههای Match در پیش آگهی پیوند کلیه :

Terasaki و Patel در بررسی ۱۱۰ مورد پیوند کلیه که در
بیمارستانهای ایالات متحده امریکا بر اساس طبقه بندی و گروه
بندی لنفوسیتی و در نظر گرفتن سیستم A.B.C.D. Match انجام
پذیرفته از سال ۱۹۶۷ تاکنون نتایج خود را بشرح زیر خلاصه
نموده اند :

- ۱- در کسانیکه از گروه A. Match هستند (دوقلوها) شانس
گرفتن پیوند تقریباً از ۹۰٪ بیلا است .
- ۲- در کسانیکه از گروه B. Match هستند (پدران ، مادران
اطفال، خواهران و برادران) موفقیت پیوند بین ۷۶٪ تا ۸۵٪ و
عمر پیوند تا دو سال یا بیشتر است .
- ۳- در کسانیکه از گروه C.Match هستند (افراد مختلف و گاهی
فامیلها) موفقیت پیوند ۶۰ تا ۸۰٪ است .

۴- در کسانیکه از گروه D. Match هستند (افراد غیر فامیل)

کلیه انتخاب نمود. طبق گزارش Terasaki قریب ۲۵٪ خانواده‌ها جزء طبقه بندی 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.

نفرشان از نظر پادتن سازی مشابه خواهند بود که این دو نفرشان قبول پیوند کلیه یکدیگر را دارند و بمناسبت اهمیت این موضوع در پیوند کلیه باید علاوه بر پدران و مادریان تمام فرزندان آن فامیل را از نظر گروه بندی لئفوسیتی مطالعه کرد تا بهترین Match را جهت پیوند

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. Subsequent 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.