مجلهٔ دانشکده پزشکی تهران
شمارهٔ نهم ــ خرداد ماه ۱۳۵۲ ــ صفحه ۳۰۲

تعیین گروههای لکوسیتی و اهمیت آن در پیوند اعضاء

سیستم H. L .A یا Tissue Typing

دکتر بهروز نیک‌بین‌مقدم*

مطالبی‌که در زیر میآید خلاصه‌ای است درباره تعیین گروه‌های لکوسیتی و اهمیت آن در پیوند اعضاء و درمان لکوپنی‌ها: باین منظور مقدمه‌ای درباره گروههای لکوسیتی پیوند واهمیت ایمونوهماتولوژی در سالهای اخیر وتعیین گروه‌های لکوسیتی (سیستم H.L.A) در انتخاب دهنده و گیرنده عضو شرح داده خواهد شد ودر خاتمه کارهائی‌که در بخش ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران در این مورد بانجام رسیده بیان میشود.

ترانسفوزیون خون ازمدتها پیش رایج شده و بعداز تشخیص گروههای خونیABO وپی‌بردن به‌فاکتور Rhروز بروزاهمیتی‌بیشتر پیداکردبطوریکه درحال‌حاضر دیگربصورت روتین درآمده است در صورتیکهٔ ترانسفوزیون لکوسیت و پلاکت نسبت به‌خون‌کامل هنوز مراحل اولیه خودرا طی میکند و فقط مراکزکاملاً مجهز اقدام باین عمل‌میکنند و مخصوصاً درسالهای اخیرکه شیمیوتراپی سرطانها درمراحل نهائی ولوسمی‌ها اهمیت‌بیشتری پیداکرده لزوم ترانسفوزیون لکوسیت وپلاکت نیز بعلت لکوپنی و ترمبوسیتوپنی‌که این درمانها بوجود میآورند اهمیت پیداکرده است.

پس‌ازمدتهاکه تحقیقات‌درباره‌سیستم گروههای لکوسیتی بطور پراکنده وبظاهر بدون ارزش عملی انجام میشد مبحث گروههای لکوسیتی در سالهای اخیر بخصوص پس ازپی‌بردن به اهمیت وارزش تعیین آنها ازنظر ترانسفوزیون لوکوسیت وبخصوص پس از دریافتن این‌مطلب‌که آنتی‌ژنهای لکوسیتی آنتی‌ژنهای بافتی نیز میباشند [۴ و۵] اهمیت تعیین آنها در امرپیوندکه روزبروز رو به‌فزونی است روشن شد وتحقیقات دامنه‌دار ووسیع دانشمندان در دهسال اخیر منجر به تشخیص آنتی‌ژنهای لکوسیتی زیادی‌شده وسبب‌جمع‌آوری وطبقه‌بندی آنها بصورت‌گروه‌های واقعی شده است.

دربدو امر تحقیقات جداگانه وانفرادی دانشمندان در کشورهای مختلف سبب نامگزاری‌های مختلف‌شده بودهمچنین تعداد آنتی‌ژنها وپلی‌والان بودن آنتی‌کور های مشخص شده در نزد پلی‌ترانسفوزها و یا زنان مولتی‌پار (Multipart) تولیداشکالاتی میکرد درچند سال اخیربرای ازبین‌بردن‌این‌پراکندگی‌وبین‌المللی نمودن‌تحقیقات‌ونامگزاری این سیستمهاکوششهای زیادی شده است همچنین تحقیقات دقیقی‌که ازنظر ژنتیك وانتقال‌ژنتیکی‌این سیستم‌ها انجام‌شده به روشن شدن و آشنائی بیشتر سیستم‌های لکوسیتی‌کمك کرده است .

آنتی‌ژنهای لکوسیتی:

لکوسیتها هم مثل همه بافتهای دیگر حامل آنتی‌ژنهای مخصوص رده خود میباشند. ازسال ۱۹۰۰ این خصوصیات بوسیله بسردکا (Besredka) یادآوری شده بود و لشکه (Leschke) در ۱۹۱۳ بخوبی این مسأله را مطالعه‌کرده

* بخش ایمونولوژی ــ دانشکده پزشکی‌دانشگاه تهران

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-22]

است. این مؤلف با ایمونیزه کردن خرگوش برعلیه انسان و اسب نشان داد که سرم این خرگوشها برروی لکوسیتهای رده‌ای که برعلیه آن ایمونیزه شده‌اند اثر میکنند درعین حال این خصوصیت رده‌ای مطلق نیست و اشتراک آنتی‌ژنی بین لکوسیتهای انسان و بعضی از حیوانات نشان داده شده است [۱۵]. لکوسیتها علاوه بر آنتی‌ژنهای رده‌ای که درسایر اعضاء و بافتها یافت میشود دارای آنتی‌ژنهای مخصوص بخودنیز میباشند که آنها را ازسایر عناصر خونی و همچنین اعضاء بدن مشخص میکند. علاوه براین خصوصیات سلولی بین انواع مختلف لکوسیتها نیز میتوان اختلاف آنتی‌ژنی یافت ازآنجمله بین گرانولوسیتها و لنفوسیتها [۱۰،۴] بالاخره لکوسیتها را میتوان بصورت گروههای لکوسیتی وجدا از گروههای مشترک لکوسیتی واریتروسیتی و به‌تنهائی دسته‌بندی کرد.

کاملاً روشن است که لکوسیتها حامل آنتی‌ژنهای A و B ویا AB مربوط به گروه‌های ABO میباشند ولی تابحال نشان داده نشده است که لکوسیتها حامل آنتی‌ژن‌های Rh باشند واینطور که تابحال ثابت شده فاکتورهای Rh فقط مختص به گلبولهای قرمز میباشند وروی این اصل درتعیین گروههای اکوسیتی وانتخاب‌دهنده و گیرنده مناسب درپیوند تشابه Rh در درجه دوم اهمیت قراردارد وعملاً درنظر گرفته نمیشود. [۴و۱۳]

سیستم H.L.A:

همانطور که قبلاً ذکر شد آنتی ژنهای لکوسیتی آنتی‌ژنهای بافتی‌نیزمیباشند که درنتیجه رل‌مهمی درواکنشهای هیستوکمپاتیبیلیته (Histocompatibilite) دارند [۳و۹]. بهمین دلیل تعیین وپیداکردن این آنتی‌ژنها درامر پیوند اهمیتی بسیار یافته است. با تحقیقات وجستجوهائی که تابحال ازنظر ژنتیک انجام شده توانسته‌اند این آنتی‌ژنها را دریک گروه باسم سیستم H.L.A دسته‌بندی ونامگزاری کنند. گرچه امکان وجود دسته‌بندیهای دیگرنیز هست ولی تابحال موفق به‌پیداکردن سیستمهای دیگر نشده‌اند[۲و۳].

تابحال حداقل ۲۷ آنتی ژن ازسیستم H.L.A پیدا شده است. تحقیقات ژنتیکی فامیلی نشان داده‌اندکه بعضی از این آنتی‌ژنها تحت تأثیر ژنهای متناوب درروی دولوکوس که خیلی‌نزدیک بهم درروی یک کروموزوم میباشند قراردارند.

این ژنها که سیستم HLA راتشکیل میدهندهیچ‌نوع ارتباطی باژنهای گروههای اریتروسیتی ABO، Rh و M.N.S وغیره وهمچنین گروههای سریک (گاماگلوبولینها) ندارند. اختصاصی بودن همه این آنتی‌ژنها قطعی نیست وبخصوص بعضی از آنتی‌ژنها بعلت دارابودن واکنش متقاطع جلب توجه محققین راکرده‌اند. بهمین‌دلیل است که بعضی ازآنتی‌کرهای پلی‌والان قادرند برسلولهای مختلفی که حامل آنتی‌ژنهای مربوط به آللهای یک لوکوس میباشند اثر کنند [۹].

۲۷ آنتی‌ژن سیستم HLA که تابحال شناخته شده‌اند ازنظر ژنتیک درروی دولوکوس قرار دارند باین ترتیب هرفرد دارای یک فنوتیپ میباشد که شامل حداکثر چهارآنتی‌ژن HLA است ویک ژنوتیپ که از دوهاپلوتیپ که مربوط به‌دوکروموزم HLA میباشد. بعضی ازاین آنتی‌ژنها بوسیله هردو متد Lymphocytotoxicité و Leucoaglutination وبعضی دیگر فقط بوسیله یکی‌ازاین دو متد شناخته شده‌اند [۹و۱۶].

پیدایش آنتی کرهای آنتی‌لکوسیت‌وآنتی‌پلاکت اغلب‌در اثرایمونیزاسیون بین جنین و مادر (Foeto_Maternelle) ویا ترانسفوزیونهای متعدد میباشد [۱، ۴، ۷، ۸ و ۹]. باین ترتیب منبع اصلی آنتی‌کرها زنان مولتی‌پاروپلی ترانسفوزه‌ها میباشند. اکثرپلی ترانسفوزه‌ها به‌مقدار فراوان دارای این آنتی‌کرها میباشند ولی‌اکثراً بعلت پلی‌والان بودن کمتر میتوانند مورد استفاده قرار بگیرند.

پیوند اعضاء:

پیوند سلول ویاعضو مبحثی از درمان راشامل میشود که درحال رشد وپیشرفت فوق‌العاده سریعی است. درحقیقت اولین پیوندی که به‌طوررایج انجام‌شد ومیشود وازآن‌میتوان یاد کرد ترانسفوزیون‌خون میباشد ولی‌این یک‌پیوند حقیقی نیست یعنی نوعی‌پیوند موقتی است که گیرنده را ازیک وضع خطرناک نجات میدهد تااینکه سلولهای سازنده‌اش بتدریج کمبود پیش‌آمده را جبران‌کنند واگر درمورد همین‌پیوند ساده وبسیار رایج هم‌تدابیر اولیه، که عبارت ازهمان انتخاب‌دهنده مناسب یعنی سازگاری سیستم ABO و Rh میباشد، درنظر گرفته نشود نه‌فقط نتیجه مطلوب گرفته نخواهد شد حتی باعث نابودی گیرنده نیز میشود. بطورکلی میتوانیم پیوندها رابه دو دسته حقیقی وغیرحقیقی تقسیم‌بندی کنیم که دردسته

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-22]

دوم مثل غضروف وقرنیه چشم چون اصولاً عضو پیوند شده با بدن گیرنده تماس مستقیم ندارد یعنی دراعضای پیوندی خون جریان ندارد وارتباطی بین آنتی ژنهای پیوندی وسلولهای آنتی کرسازگیرنده برقرارنمیشود، درنتیجه خطر ایمونیزاسیون وپس زدن پیوند نیز وجودندارد ویااینکه پیوندهاموقتی میباشند تااینکه سلولهای سازنده گیرنده جبران کمبود موجود رابنمایند مثل همان ترانسفوزیون خون ویاپیوند استخوان.

واما در پیوندهای حقیقی سلولهای عضو پیوند شده در داخل بدن گیرنده به زندگی ادامه میدهند و منظور بوجود آوردن یك وضع دائمی است که عضو پیوندی جای عضو نابود شده را بگیرد. درحقیقت دراین نوع پیوند مخلوطی بوجود میآید از دونوع سلول مختلف باریشه ژنتیك مختلف که در جوار هم زندگی میکنند. پس برای توفیق بایستی شرایط و امکانات زیادی رادرنظر گرفت. این مطلب درمورد تمام پیوندها میتواند صادق وقابل اجرا باشد. انجام پیوندهای مختلف بخصوص کلیه که تعداد زیادی ازآنها باموفقیت همراه بوده است ازمرحله آزمایشی گذشته و وارد مرحله عملی خود شده است. ولی موفقیت کامل این پیوندها بستگی بوجود یك حالت تولرانس ایمونولوژیکی دائمی دارد [۶و۱۶] از سالها قبل تحقیقات زیادی درباره پیوند اعضا درانسان شده است واین تحقیقات نشان داده اندکه سازگاری پیوند بستگی مستقیم به ارتباط ژنتیك موجود بین دهنده وگیرنده دارد [۱۵ و۱۶]. هنگامیکه این دو ازنظر ژنتیك متفاوتندپیوند پس زده میشود . عمل ایمونولوژیکی پس زدن پیوند در اثر تحریك شدن سلولهای آنتی کرسازگیرنده بوسیله آنتی ژنهای دهنده میباشد. این واکنش را میتوان بوسیله آماده نمودن قبلی مریض ازنظر ایمونولوژیکی وانتخاب نزدیکترین دهنده ازنظر ژنتیك ازراه تعیین گروههای لکوسیتی (سیستم HLA) تا اندازه‌ای جلوگیری نمود.

همانطورکه قبلاً ذکر شد چون آنتی ژنهای لکوسیتی آنتی ژنهای هیستوکمپاتیبیلیته میباشند این امر مهم و اساسی است که برای انتخاب دهنده و گیرنده هرچه نزدیکتر بهم، برای یك پیوند آلوژنی تعیین سیستم گروههای لکوسیتی ومقایسه گروههای دهنده و گیرنده وانتخاب نزدیکترین آنهارابه هم بایستی درنظر داشت وامروزدیگردرهیچ جای دنیا بدون تعیین سیستم HLA و مقایسه سازگاری گیرنده ودهنده عمل پیوندانجام نمیشود. بهمین دلیل انتخاب دهندهٔ مناسب ضروری است. انتخاب دهنده دروهله اول برروی مطالعه گروه لکوسیتی (سیستم HLA) گیرنده ودهنده قراردارد. هنگامیکه عضو ازیك دهنده داوطلب که فامیل گیرنده است گرفته میشود امکان انجام تستهای مختلف سازگاری وجوددارد تانزدیکترین داوطلب انتخاب شود ولی درمواردی که عضو ازجسدبرداشته میشود شرایط وامکان انجام تستهای مختلف کمتر است و فقط از دو متد (لنفوسیتوتوکسیك ولوکوآگلوتیناسیون) استفاده میشود.

اکنون دیگر کاملاً روشن شده است که موفقیت درامر پیوند کلیه در مرحله اول بستگی به درنظر داشتن ومراعات سازگاری گروههای ABO وHLA دارد. موقعیکه دهنده جسد میباشد آزمایشهای زیر بایستی انجام شود: اول تعیین گروههای ABO وHLAی سیستم لکوسیتی دهنده ، سپس جستجو درلیست گیرنده‌های درحال انتظار که قبلاً گروه ABO وHLAی آنها مشخص شده وانتخاب نزدیکترین گیرنده از نظر ژنتیکی یعنی اولاً تشابه گروه ABO که صددرصد بایستی رعایت شود وکاملاً مشابه باشد. ثانیاً تشابه ویانزدیکی خیلی زیاد سیستم HLA و بعدازاین مرحله، تست سازگاری (Cross match) بین لنفوسیتهای گیرنده ودهنده راانجام میدهیم .

برقراری این سازگاری بستگی به دوسری آنتی ژن دارد که دونوع ناسازگاری مشخص وپتانسیل (نسبی) را بوجود میآورند. اول ناسازگاری مشخص (آنتی ژنهای موجود در نزد دهنده ونبودن آنها درگیرنده) دوم ناسازگاری نسبی (آنتی ژنهای ناشناخته ویامشکوك) [۹].

همانطورکه درمقدمه ذکرشد مادست بکار تعیین گروههای لکوسیتی دربخش ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران شده‌ایم ، اساس کار ما تعیین گروههای لکوسیتی به دوروش Lymphocytotoxicité و Leucoaglutination میباشد (روشی که اکثر مراکز بزرگ جهانی پیوند دارند). خلاصه تکنیکی که بکار میبریم ازاین قرار است:

۱ــ روش لوکوآگلوتیناسیون : پس ازجداکردن لکوسیتهای شخص مورد نظر (با تکنیك خاص) آنها را با آنتی سرمهای مختلف مجاور میکنیم وپس از رنگ آمیزی چنانچه

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-22]

آگلوتیناسیون ایجاد شود نتیجه مثبت است در غیر اینصورت نتیجه منفی است.

۲ــ درروش لنفوسیتوتوکسیسیته: پس از جداکردن لنفوسیتها (دراین روش نیز تکنیك خاص برای جداکردن‌بکار برده میشود) آنهارابا‌آنتی‌سرمهای مختلف‌مجاورمیکنیم‌وپس‌از رنگ‌آمیزی (باروش دیگر) چنانچه آنتی‌ژن مربوطه درروی لنفوسیتها موجودباشددراثرتأثیر آنتی‌سرم مربوط بآن،خاصیت نفوذپذیری لنفوسیتها زیاد شده درنتیجه لنفوسیتها رنگ میگیرند وبسته به‌تعداد لنفوسیتهای رنگ‌شده مثبت قوی ویا ضعیف خواهیم داشت ومعمولاً اگر تابیست‌درصد ازلنفوسیتها رنگ شوند منفی است وازآن به‌بعد مثبت‌بحساب میآید. وما برای اطمینان ازآنتی‌سرم‌هائی‌که درحال‌حاضرداریم عفت‌مورد آزمایش‌کردیم‌که نتیجه مطلوب بدست آمد وآماده‌برای قبول Typing میباشیم. برنامهٔما باین ترتیب خواهدبود: مراکزی که‌گیرنده درحال انتظاردارند، باماتماس‌گرفته وخون‌گیرنده مورد نظر را باقید فوریت‌ازنظر احتیاج به‌عضو پیوندی‌برای ما میفرستند وماپس ازتعیین‌گروه لکوسیتی سرم این‌گیرنده‌ها رانگهمیداریم ولیستی ازافراد درحال انتظار باقید فوریت از نظر احتیاج ومرکز درمانی فرستنده خواهیم داشت وسپس مراکز اورژانس (جراحی وغیره) که امکان دادن عضو را دارند باما تماس میگیرند وخون دهندهٔ موردنظررا باوسائلی که ما دراختیارشان خواهیم گذاشت برای ما خواهند فرستاد که پس‌ازتعیین‌گروه‌لکوسیتی ومقایسه با نزدیك‌ترین‌گیرنده (البته باارجحیت به‌گیرنده‌های‌مشابهی‌که ممکن‌است درمرکز دهنده عضو باشند یا درغیر اینصورت نزدیکترین مرکزکه گیرندهٔ مشابه داشته باشد) باطلاع مراکزی‌که‌گیرنده یا گیرنده‌های موردنظر درآنجا بستری‌هستند میرسانیم تاچنانچه آمادگی برای پذیرفتن پیوند را داشت ترتیب انجام پیوند داده شود. البته تنظیم این برنامه بایستی با درنظرگرفتن شرایط وامکانات طوری انجام شودکه دابتوانیم در آینده با مراکز بزرگ شهرستانها وحتی‌کشورهای مجاور نیز درتماس ومبادله عضو باشیم ومرکزی بنام‌مرکز پیوندبوجود بیاوریم تا توانسته باشیم‌کمکی دراین راه‌که روزبروز اهمیت آن رو به فزونی واحتیاج بآن بیشتر میباشد انجام دهیم. البته همانطورکه ذکر شد همکاری نزدیك بخشهای مختلف درراه انداختن ونظم‌وترتیب‌دادن این‌مرکز رل‌مهمی‌را بازی‌خواهد کرد وما ازهم‌اکنون برای هر نوع همکاری آماده‌ایم وحاضر به قبول نمونه برای تایپینگ(Typing) میباشیم وامیدواریم که باهمکاری همه‌همکاران ارجمند بتوانیم‌در این راه توفیق حاصل‌کنیم.

علاوه براستفاده‌ازسیستم HLA درپیوند اعضاء اخیراً ارتباط نزدیکی بین بعضی ازبیماریها (بخصوص سرطانها) و سیستم HLA پیدا شده و مادراین بخش مشغول مطالعه در این باره نیز میباشیم.

Summary

Détermination des Groupes Leucocytaires (System H.L.A)

B. Nikbine Moghadam

Service d' Immunologie Fac. Med . Univ . Teheran

Le typage leucocytaire et sa détérmination prend de jour en jour de l'importance dans le dom aine des greffes . Car les antigènes leucocytaires sont des antigènes d'histocompatibilités, et pour cette raison nous avons mis au point un centre de typage leucocytaire dans notre service d' Immunologie, et accéptons des à prèsent toute demande de typage leucocytaire.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-22]

References

1_ Andre, J, Dreyfus, B ; *Rev . Hem .* 11 ; 390 , 1956

2_ Dausset, J, Colombani, J , *Presse Med .* 1, 707 , 1966

3_ Dausset, J, Rapaport , F . T ; *Nou . Rev . Hem .* P. 17 1965 .

4- Dausset, J ; Immunohematologie biologie et clinique ; 583 _ 631, Ed. Flama. 1956

5- Dausset, J, Hemburger , J. Mathe , G ; Advence in transplantation . procedings of the first international congres of the transplantation society , Paris Munskgaard, Ed . 1968

6- Dausset, J; *Acta . Hem .* 20 , 156 . 1958

7- Engelfriet, C.P, *Brit . J. Hem .* 7. 223 . 1961

8- Engelfriet, C.P, and Britten, A ; Cytotoxic antibodies against leukocyte Vox . sang . (Bale) 11 . 334 . 1969

9_ Goudemand, M et Delmas - Marsalet, Y; Element de Immuno - hematologie P. 113 - 126 et 199 _ 214 . 2 Ed . Flamarion 1971

10- Lalezari, P. and Bernard, G ; Identification of a specific leukocyte antigene . Transfusion ; Vol . 5, No2 March _ April 1965

11- Martin, R A. Steinberg , B ; *J . of Immun .* 51 . 71 , 1946

12_ Medavar, P.B; Le stimulus antigenique dans l' immunite de transplantation de peau . La biologie des homogreffes, 1, Vol . P . 273 C.N.R.S. Ed . Paris 1957

13_ Mathe, G. Amiel, J . L ; Les reactions immunologiques des greffes . Presse Med . 72 . 2331 . 1964

14- Rapaport, F.T, and Dausset, J ; Human transplantation . Grune and Stratton Ed . 1968

15- Saint Paul et Millot, T; *Ann. Ins. past.* 1, 156 . 1956

16- Van Rood, J.J., *J.Clin. Invest.* 42, 1382, 1963

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-22]