

# Transplantasyon İmmünolojisi

B. Baştürk<sup>1</sup>, M. Haberal<sup>2</sup>

## Özet

Transplantasyon, bir kişiden alınan ve greft adı verilen hücre, doku veya organın genellikle bir başka kişiye nakledilmesidir. Alınan dokunun genetik olarak tam uygun olmayan bir başka kişiye nakli, rejeksiyon olarak isimlendirilen ve greftin zarar görmesine neden olan, spesifik bir immün yanıtı neden olur. Dokunun rejeksiyonundaki en önemli moleküler hedef, kendinden olmayan, klas I ve II major doku uygunluk antijenleridir. Solid organ greftlerinde, çeşitli mekanizmalar rejeksiyona neden olurlar ve bu mekanizmaların herbirisi histolojik olarak karakteristik reaksiyonlara yol açar. Doğal antikorlar, greft damarlarında, trombüs ve parankimde nekroz oluşturarak hiperakut rejeksiyona neden olur. Grefte karşı oluşan alloreaktif T hücreleri ve antikorların, başlıca damar duvarında, parankim yapılarında oluşturduğu doku harabiyeti akut rejeksiyonla sonuçlanır. Kronik rejeksiyon, kronik damar zedelenmesi ve fibrozis ile karakterize bir süreçtir. Greftteki patolojik değişikliklerin saptanması ve sınıflandırılması tedaviye yanıtın ve uzun dönem prognozunu tahmin edilmesinde önemlidir. Bu amaçla, spesifik morfolojik değişikliklerin temel alındığı Banff sınıflaması kullanılmaktadır. Alıcıda, immüno-supresyonla veya grefte karşı toleransın arttırılmasıyla, rejeksiyon engellenebilir veya tedavi edilebilir. İmmüno-supresyon T hücre cevabının baskılanmasına yönelik olup, bu amaçla kullanılan siklosporin, T hücrelerinde sitokin sentezini bloke ederken, kortikosteroidler, makrofajlarda sitokin sentezini engelleyerek, antiinflamatuvar etki gösterir. Son zamanlarda, rejeksiyon reaksiyonunu önlemek için yapılan deneysel çalışmaların çoğu greft antijenlerine karşı spesifik toleransın arttırılmasını amaçlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** transplantasyon, rejeksiyon, immünoloji

## Summary

### Transplantation Immunology

Transplantation is the process of harvestings cells, tissues, or organs from one individual and, in most cases, implanting into a different individual. Transplantation of tissues from one person to a genetically non-identical recipient triggers rejection. The major molecular targets in transplant rejection are non-self allelic forms of class I and II MHC molecules that have formed complexes with self peptides. Several effector mechanisms cause rejection of solid-organ grafts, and each can lead to a characteristic histological reaction. If there are preexisting antibodies, the result is usually hyperacute rejection, which is characterized by thrombosis of graft vessels. In other cases, alloreactive T-cells and antibodies produced in response to the graft damage blood vessel walls and cause parenchymal cell necrosis. This reaction is called acute rejection. Chronic rejection is characterized by fibrosis. Allograft biopsies provide critical information that enables the examiner to diagnose and grade pathologic changes, and to predict response to therapy and long-term prognosis. Rejection may be prevent or treated by immunosuppressing the host, by minimizing the immunogenicity of the graft, or by inducing host tolerance. Most immunosuppression is directed at T-cell responses and entails the use of cytotoxic drugs, specific immunosuppressive agents, or anti-T-cell antibodies. One immunosuppressive agent, cyclosporine, blocks cytokine synthesis by T-cells. Corticosteroids and anti-inflammatory drugs can inhibit cytokine synthesis by macrophages. A recent experimental approach is induction of specific tolerance to graft antigens.

**Key words:** *Transplantation, rejection, immunology*

Klinik uygulamada amacı, alıcının fonksiyonel veya anatomik olarak iş görmeyen doku veya organ eksikliğinin giderilmesi olan transplantasyon, bir kişiden alınan ve greft adı verilen hücre, doku veya organın genellikle bir başka kişiye nakledilmesidir. Bu yaklaşım yaklaşık 40 yıldır tüm dünyada giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır. Günümüzde sıklıkla böbrek, karaciğer, kalp, akciğer, pankreas ve kemik iliği transplantasyonları yapılmaktadır. Transplantasyonda greft kendi anatomik yerleşim yerine nakledilmişse bu işleme ortotopik transplantasyon, farklı bir bölgeye nakledilmişse heterotopik transplantasyon adı verilmektedir. Transfüzyon ise kan hücrelerinin veya plazmanın naklidir.

Transplantasyonun başarısındaki en önemli faktörlerden birisi, donör dokusuna karşı alıcının immün cevabıdır. Spesifik immün cevap sonucu oluşan inflamatuvar reaksiyon, greft fonksiyonlarında bozulmaya ve rejeksiyona (dokunun reddedilmesine) neden olur. Transplantasyonla ilgilenen immünologlar, hücreleri ve dokuları tanımlamak amacıyla, özelleşmiş bir sözlük geliştirmişlerdir. Buna göre, grefte, alındığı kişiye transplante edilirse otolog greft (otogreft), genetik olarak aynı kişiler arasında transplante edilirse singeneik greft, farklı kişiler arasında transplante edilirse allogeneik greft (allogreft), farklı türler arasında transplantasyon uygulanırsa zenogeneik greft (zenogreft) adı verilir. Allogreftin yabancı olarak tanınmasını sağlayan molekül alloantijen, zenogreftin yabancı olarak tanınmasını sağlayan molekül ise zenoantijendir. Alloantijenle veya zenoantijenle reaksiyon veren lenfositler ve antikorlar alloreaktif veya zenoreaktif (1).

Transplantasyonun önündeki en önemli problemlerden birisi immünolojik rejeksiyon reaksiyonlarıdır ve bu nedenle transplantasyon immünolojisi immünolojinin en önemli konularından birisi haline gelmiştir.

İmmün latince İMMÜNİS sözcüğünden gelir. İmmünis eski Roma da vergiden, yargıdan muaf tutulan kişiler için kullanılan bir tanımlama olmakla birlikte yüzyıldan fazla zamandır bir zararlı

etkenin saldırısına karşı organizmada oluşan direnç ve bağışıklığı ifade etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu direncin sağlanmasında en önemli savaşçılar, başta T lenfositler olmak üzere, immün sistemin etkin hücreleridir (2).

T hücrelerinin antijenleri tanıyabilmeleri ve yabancı olup olmadığını anlamaları için özel yapılara ihtiyaçları vardır. Antijenlerin yabancı veya self (kendinden olan) olarak tanınması polimorfik genler tarafından sağlanır. Anne ve babadan geçen bu genler aynı düzeyde baskındır ve 6. kromozomun kısa kolu üzerindeki doku uygunluk kompleksi [major histokompatibilite kompleksi (MHC)] adı verilen bir gen lokusunda kodlanırlar. Tüm vertebralalarda bulunan MHC loküsü, insanlarda human lökosit antijenleri (HLA) olarak tanımlanır ve oldukça polimorfik yapıya sahiptir. Allellerin bu lokuslara dağılım şansları, kişinin histokompatibilite mozaikini belirler (3).

MHC, Klas I, II ve III olmak üzere, yapı ve fonksiyonları farklı, üç bölgeden oluşur. Bunlardan sadece klas I ve II'nin immün sistemle ilişkisi gösterilmiştir. Klas I genleri sentromere daha uzak olan bölgede, klas II genleri ise sentromere daha yakın olan bölgede yerleşmiştir.

MHC molekülleri lenfoid hücrelerde daha fazla olmak üzere tüm çekirdekli hücrelerde (somatik hücreler) bulunurlar ancak, kornea endoteli, merkezi sinir sistemi nöronları, pankreas, parotis asiner hücreleri ve villöz trofoblastlar gibi immün sistemden korunmuş bazı bölgelerde MHC klas-I ekspresyonu ya yoktur ya da çok azdır. MHC klas-I anijenleri ile hücre içindeki peptidler sunulur.

MHC klas- II antijenleri ise dentritik hücreler ve makrofajlar gibi profesyonel antijen sunan hücreler, B lenfositleri ve aktive T lenfositleri olmak üzere daha sınırlı bir dağılıma sahip olup hücre dışındaki peptidlerin sunumundan sorumludurlar.

MHC molekülleri akut rejeksiyon reaksiyonlarının neredeyse tamamından sorumludur. Otolog ve singeneik greftlerde MHC uyumsuzluğuna bağlı rejeksiyon görülmezken allogreft ve zenogreft transplantlarında ön plandaki sorunların başındadır (1-3).

### Allojenik Transplantasyon İmmünolojisi

Alloantijenlere immün cevap hem hücrel hem humoral özelliktedir. Genellikle T hücre aracılı immün reaksiyonlar transplante edilen organın rejeksiyonunda daha önemli olmakla birlikte antikorlar da bu olaya katılırlar. MHC molekülleri, yabancı antijenlerin T hücrelerine sunulmasını sağlayarak, normal immün cevabın oluşmasında önemli rol oynarlar ve hemen hemen tüm dokular da yaygın olarak bulunmaları nedeni ile alıcı için hedef moleküllerdir. Allojenik MHC molekülleri alıcının T hücreleri tarafından iki farklı şekilde tanınır. İlk yol greft dokuda bulunan antijen sunan hücrelerin MHC moleküllerinin alıcının T hücreleri tarafından doğrudan tanınmasıdır. İkinci yol ise greft dokusunda bulunan MHC moleküllerinin alıcının, makrofajlar gibi, antijen sunan hücreleri tarafından tanınıp daha sonra T hücrelerine sunulduğu dolaylı yoldur.

Allojenik MHC molekülüne bağlanmış olan peptid, alıcının MHC molekülü ile sunulan ve yabancı olarak tanınan peptidi taklit eder. T hücrelerinin kendinden olanı ve yabancı olanı tanıyabilmeleri gelişimleri aşamasında timusta aldıkları self tolerans eğitimi ile sağlanır. Böylece kendi MHC molekülleri ile sunulan self antijenleri tanıyan T lenfositler dolaşıma çıkmadan elenirler. Dolaşımda bulunan T lenfositler ise normal koşullarda kendi MHC molekülleri ile sunulan self antijenlere cevap vermezler.

### Allogreft Rejeksiyonunun Effektör Mekanizması

İmmün sistem allogreft rejeksiyonunda efektör mekanizmalarını kullanır ve hem CD4+ T hücreleri ve/veya CD8+ T hücreleri hem de spesifik alloantikorlar bu etkide rol oynar. İmmün efektörlerin farklılıkları greft rejeksiyonunda da farklılık oluşmasına yol açar.

Transplantasyonun tarihsel geçmişine dayanan nedenlerle, rejeksiyon çeşitleri immün efektör mekanizmalardan çok histopatolojik veya transplantasyon sonrası zamana dayalı bir sınıflama ile tanımlanmaktadır. Böbrek transplantasyonu temel alındığında rejeksiyon hiperakut, akut ve kronik olmak üzere üç grupta incelenir.

### Hiperakut Rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon greft damarlarında oluşan zedelenme, parankimal hemoraji ve trombotik tıkanmalarla karakterizedir. Alıcının kan damarları ile greft kan damarlarının anastomozundan bir kaç dakika veya bir kaç saat sonra ortaya çıkar ve alıcıda önceden var olan antikorların donörün endotel hücrelerinde bulunan antijenlere bağlanması ile oluşur. Antijen antikor bağlanması kompleman yolunu aktive eder ve greft endotelyumunda intravasküler trombozis tetiklenir. Endotel hücrelerden salgılanan von Willebrand faktörü trombositlerin adezyonunu ve agregasyonunu sağlar. Hem endotel hücrelerde hem de trombositlerde lipid partiküllerinin açığa çıkması koagülasyonu başlatır. Bu olaylar dizisi trombüse ve vasküler tıkanıklığa neden olur, greft dokusunda geri dönüşü olmayan iskemik hasar meydana gelir (1).

Transplantasyonun ilk günlerinde ortaya çıkan hiperakut rejeksiyon, daha önceden karşılaşılan alloantijenlere karşı oluşan IgM yapısındaki alloantikorlara bağlı meydana gelir. Doğal antikorlar olarak da bilinen IgM yapısındaki bu antikorların görevi kompleman sistemini aktive etmektir ve çoğunlukla barsaklarda kolonize olan bakterilerde bulunan karbonhidrat yapıları antijenlere karşı oluşurlar (4). Alloantikorların en iyi bilinen örneği eritrositlerin yüzeyinde daha çok bulunan ABO kan grubu antijenlerine karşı oluşmuş olanlardır. ABO kan grubu antijenleri eritrositler dışında aynı zamanda damar endotel hücrelerinde de bulunurlar ve kendilerine karşı oluşmuş alloantikorlarla reaksiyona girdiklerinde hiperakut rejeksiyonlara neden olabilirler ancak aynı kan grubundan olan vericilerin seçilmesi ile bu risk engellenmektedir (5). Yapılan bir çalışmada ABO kan grubu uyumsuzluğu ile yapılan karaciğer transplantasyonlarında bir yaşın altındaki alıcılarda kısmen daha iyi sonuçlar alınmasına rağmen bir yaşının üzerindeki alıcılarda uzun dönem sonuçlarının başarılı olmadığı özellikle sekiz yaşın üzerindeki alıcılarda intrahepatik biler komplikasyonlar ve hepatik nekroza bağlı fatal sonuçların ortaya çıktığı bildirilmiştir (6).

Doğal antikorlara bağlı oluşan hiperakut rejeksiyonlar zenotransplantasyonların önündeki en büyük engeldir ve hayvanlardan insana yapılabilecek transplantasyonları sınırlar.

Hiperakut rejeksiyonlar, MHC molekülleri veya daha az tanımlanmış olan vasküler endotelyal hücrelerin yüzeylerinde eksprese edilen alloantijenler gibi protein yapılarına karşı oluşmuş IgG yapısındaki antikorlarla da oluşabilir. Bu antikorlar genellikle birden fazla gebelik, daha önceden geçirilmiş transplantasyon veya transfüzyon gibi alloantijenlerle karşılaşılabilir durumlarda ortaya çıkarlar. Oluşan alloreaktif antikorların yoğunluğu az ise hiperakut rejeksiyon bir kaç gün içinde gelişir ve akselere allograft rejeksiyonu olarak isimlendirilir. Hiperakut rejeksiyonları önlemek için, transplantasyon öncesinde, panel reaktif antikor tarama testleri ile, alıcının serumunda vericiye karşı antikor varlığı araştırılır (1,2).

#### **Akut rejeksiyon**

Akut rejeksiyon; genellikle transplantasyondan bir hafta sonra antikorlar, T hücreleri ve makrofajlar tarafından vasküler ve parankimal yapının hasarlanması ile oluşur.

Vasküler endotelyal hücrelerde ve parankimal hücrelerde bulunan MHC molekülleri gibi alloantijenlere cevap veren T hücreleri akut rejeksiyonun başrol oyuncularındır. Aktive olan T hücreleri greft hücrelerini ya direk yok ederek ya da nekroza neden olacak inflamatuvar hücreleri aktive eden sitokinler salgılayarak öldürürler. Böbrek gibi damarsal yapıları bol olan greftlerin akut rejeksiyondaki ilk hedef endotel hücreleridir. Akut rejeksiyon döneminde mikrovasküler endotelit sıklıkla ilk rastlanan bulgudur ve orta boy arterlerdeki intimal arterit gibi geri dönüşü olmayan akut greft yetmezliğinin ilk belirtisidir.

Yabancı hücrelerin CD8+ T hücreleri tarafından tanınması ve yok edilmesi akut rejeksiyondaki en önemli mekanizmadır. CD4+ T hücreleri de salgıladıkları sitokinlerle ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık benzeri bir reaksiyonla akut greft rejeksiyonunda rol oynarlar. Her iki T hücre grubunun akut rejeksiyondaki etkileri immüno-supresif tedavilerle azaltılabilir.

Greft dokusundaki damar duvar antijenlerine karşı oluşan antikorlar da komplemanı aktive ederek akut rejeksiyonda rol oynarlar. Histopatolojik görüntü greft damar duvarının akut inflamasyonu

ile birlikte transmural nekroz şeklindedir ve damar duvarlarında, nekroz oluşmadan, trombotik tıkaçların görüldüğü hiperakut rejeksiyondan farklıdır (1).

#### **Kronik rejeksiyon**

Kronik rejeksiyon uzun bir süreçtir. Alloimmün mekanizmaya bağlı kronik doku hasarı sonucu oluşan morfolojik değişiklikler kronik rejeksiyona neden olur. Kronik rejeksiyon sürecinde, intimal arteritis ve buna eşlik eden ya da tek başına görülen intimal elastik tabakada hasarlanma ve/veya arterlerde yeni bir intima oluşumu gözlenir. Glomerül bazal membran yapısında ve peritübüler kapilerde de değişiklikler ortaya çıkar (7). Yeni intimal düz kas hücrelerinin proliferasyonuna bağlı olarak, greft arteriosklerozisi olarak adlandırılan, arteriyal tıkanıklık oluşur. Greft arteriosklerozu kalp ve böbrek başta olmak üzere vaskülarize organ transplantasyonlarında sıklıkla nakil işleminden altı ay ile bir yıl sonra görülür. İntimadaki düz kas hücre proliferasyonu gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun özelleşmiş bir şeklidir ve greft damar duvarında bulunan alloantijenlerle aktive olan lenfositlerin, makrofajları aktivasyonu sonucunda, düz kas hücresi büyüme faktörü salgılanmasına bağlı oluşur.

Kronik rejeksiyonda görülen fibrozis aynı zamanda akut rejeksiyonda oluşan parankimal hücresel nekrozis sonrası yara iyileşmesi döneminde de oluşabilir ve aktive makrofajlardan salınan ve fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinden sorumlu olan mezenşimal hücre büyüme faktörüne de bağlıdır (1).

Akut rejeksiyonların tedavi ile engellenebilmesi, kronik rejeksiyonların görülme sıklığının artmasına ve allograft rejeksiyonunda önemli bir problem haline gelmesine neden olmuştur.

Allogreftde, immünolojik reaksiyonlara bağlı oluşan zedelenmenin saptanması ve derecesinin bilinmesi, uygulanacak tedavinin seçiminde, tedaviye yanıtın ve uzun dönem prognoz tahmin edilebilmesinde anahtar rol oynar. Bu amaçla böbrek allograft biyopsilerinin değerlendirilmesinde, hem hücresel hem de antikor aracılı akut rejeksiyon için spesifik morfolojik kriterler göz önüne alınarak,

hazırlanan Banff sınıflaması kullanılmaktadır. Banff 97 sınıflamasında; antikör aracılı rejeksiyon, hiperakut ve akselere akut rejeksiyon olarak iki grupta, akut veya aktif rejeksiyon olarak adlandırılan rejeksiyon Tip I, II ve III olmak üzere üç grupta incelenir. Tip I de arterit olmadan tubulointertisyal rejeksiyon, tip II de intimal arterit ile birlikte vasküler rejeksiyon, tip III de ise transmural arteriyal değişikliklerle seyreden şiddetli rejeksiyon gözlenir. Kronik ya da sklerozan allogreft değişiklikleri tubuler yapılarıdaki atrofinin ve intertisyal fibrozisin şiddetine göre belirlenir. Biyopsi örneklerinin incelenmesi sırasında sadece hafif bir inflamasyon saptanmışsa bu grup sınırdan veya şüpheli rejeksiyon olarak değerlendirilir (8,9). Banff sınıflaması hem akut rejeksiyon hem de kronik rejeksiyon için değerlendirilmede önemlidir.

#### **Allograft Rejeksiyonlarının Engellenmesi**

Allograft rejeksiyonlarının engellenmesi veya oluşan rejeksiyonun tedavisinde en önemli yaklaşım immünosupresyondur. İmmünosupresif ilaçlar T lenfositleri yok ederek veya baskılayarak etki ederler. En önemli immünosupresif ilaçlardan birisi siklosporindir.

Siklosporin T hücrelerinde IL-2 gibi bazı sitokinlerin gen transkripsiyonunu, T hücrelerini aktive eden nükleer faktörü (NFAT) baskılayarak veya immünosupresif etkili bir sitokin olan transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) salınımını artırarak etki eder. Ancak siklosporinin immünosupresyon için etkili olacak doza ulaşması ile böbrek dokusunda hasarlanma ve ilaca bağlı toksisite oluşması kullanılabilirliğini sınırlamıştır. Etkisi siklosporine benzer bir diğer fungal metabolit FK-506 olup sıklıkla karaciğer transplantasyonlarında kullanılmaktadır. Rapamisin antibiyotik özellikte olan bir başka immünosupresif ilaçtır. T hücrelerinin büyümesini baskılar. Siklosporin ve rapamisinin birlikte kullanımı ile hem IL-2 sentezi hem de IL-2'ye bağlı çoğalma engellenerek T hücreleri üstünde güçlü bir kontrol sağlanabilir.

Greft rejeksiyonunun engellenmesinde çoğalan T hücrelerin yok edilmesi için, immatür hücrelerden gelişecek olan T hücrelerin çoğalmasını engelleyen metabolik toksinlerden de faydalanılmaktadır. Bu grupta en çok kullanılan ilaç mycofenolat mofetil

(MMF) dir ve T lenfositler üzerindeki selektif etkisi nedeni ile toksik etkisi daha azdır (10).

Akut rejeksiyon ataklarında, T hücre yüzey yapılarına karşı oluşan antikörler de tedavi amaçlı kullanılmaktadır. OKT3 olarak bilinen ve insanlarda CD3 molekülüne spesifik, fare monoklonal antikoru, ya antikör özelliği ile kompleman sistemini aktive ederek ya da T hücre yüzeyine bağlanıp opsonizasyon sağlayarak T hücrelerini engeller. Kullanılan bir diğer antikör ise CD25'dir ve IL-2 bağlı, aktive T hücrelerini bloke eder (11). Fare monoklonal antikörlerinin kullanımını sınırlayan en önemli etken verildikten kısa süre sonra kendilerine karşı oluşan antikörlerle etkilerinin kaybolmasıdır. Bu amaçla kimerik antikörler geliştirilmiştir.

Greft rejeksiyonunu önleme veya tedavi etme amacıyla anti-inflamatuvar ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bunların içinde en çok kullanılanı tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini ve salgılanmasını bloke eden kortikosteroidlerdir. Son zamanlarda soluble sitokin reseptörleri, anti-sitokin antikörleri ve lökosit-endothel adezyon molekül-1 (ICAM-1)'i bloke eden antikörler de anti-inflamatuvar etkili grupta yer almaktadır (1,2).

#### **Allografta Karşı Oluşan İmmünojenitenin Azaltılması**

Transplantasyonlarda en önemli yaklaşım, alıcı ile verici arasındaki doku uygunluk antijenlerinin uyumu ile, grefte karşı oluşan, immünojenitenin azaltılmasıdır. Böbrek nakillerinde alıcı ile verici arasındaki MHC alellerinin uyumu özellikle nakil sonrası bir yıl içinde greft yaşamı için çok önemlidir. İmmünosupresif tedaviler bu uyum sınırlarının yumuşamasını sağlasa bile özellikle MHC klas-I için A ve B, MHC klas- II için DR ve DQ uyumu hala en önemli faktördür. DQ dengesiz bağlantı ile DR allelleri ile birlikte geçtiğinden pratik uygulamada A, B ve DR allellerinin saptanması yeterlidir. Altı allel uyumu en iyi greft yaşam şansını sağlarken beş allel uyumu da buna yakın bir sonuç verir. Dört ve daha altındaki allel uyumları greft yaşam şansı açısından kendi içlerinde benzerlik gösterirler (1).

### Donöre Spesifik Toleransın veya Supresyonun Arttırılması

İmmün sistem kendi dengesini sağlayabilecek bir yapı içindedir. Bunun en iyi örneği MHC klas I molekül grubu içinde olmasına rağmen; polimorfik yapılarının az olması, kendisine karşı allojenik cevap oluşmaması ve sadece belli dokularda bulunması gibi özellikleri ile bu gruptan ayrılan ve çeşitli immün efektör etkileri düzenleyerek tolerans oluşumunu sağlan HLA-G molekülüdür. HLA-G molekülü NK hücrelerini, sitotoksik T lenfositleri ile oluşan sitotoksisiteyi ve CD4+ T hücrelerinin alloproliferasyonunu inhibe ederek immünotolerjenik etki gösterir ve greft rejeksiyonunda rol oynar (12,13).

Transplantasyon için istenen tolerans, alıcının, immünosupresif kullanmadan, greft dokusuna zarar vermemesi ve onu yabancı olarak tanımamasıdır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, böbrek nakli adaylarına, nakil öncesi, en az bir HLA-DR allel uyumu olan vericiden yapılan transfüzyonun ya da ikiden fazla sayıda yapılan transfüzyonun greft yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (14,15). Hayvan modellerinde neonatal dönemde cilt grefti, santral toleransı etkilemek amacıyla timus içine antijen uygulanması ve periferik anerjiyi sağlamak için ko-stimülatör sinyallerin bloke edilmesi ile rejeksiyon reaksiyonlarının önlenmesine yönelik deneysel çalışmalar devam etmektedir. Her türlü etkenin incelendiği bu alanda, en ilginç çalışmalardan birisi de yeşil çayın rejeksiyon reaksiyonlarını azaltıcı etkisi ile ilişkili olmaktadır. Yeşil çayın içerdiği fenollerin bu immünosupresif etkiden sorumlu olabileceği ve monoklonal T hücre kültürlerinde yeşil çay fenollerinin etkisi ile interferon-gama sekresyonunun baskılandığı gösterilmiştir (16).

Toleransın arttırılmasına dayalı tedavi protokollerinin, transplantasyon rejeksiyonlarının önlenmesinde standart bir protokol oluşturabileceği düşünülmektedir.

#### Kaynaklar

- 1- Abul A, Lichtman HA, Pober J.: Cellular and molecular immunology, 4th ed. New York, W.B. Saunders, 2000
- 2- Kılıçturgay K.: İmmünoloji 2003, 3.baskı, Bursa, Nobel&Güneş, 2003
- 3- Bodmer JG, Marsh SGE, Albert E. Nomenclature for factors of HLA system 1989. Immunol Today 1990; 11:3-9
- 4- Coutinho A, Kazatchkine MD, Avrameas S. Natural antibodies. Current Opin Immunol 1995; 7: 812-818
- 5- Spitalnik S, Pfaff W, Cowles J. Humoral immunity to Lewis blood group antigens correlates with renal transplant rejection. Transplantation 1984; 265
- 6- Egawa H, Oike F, Buhler L, Shapiro AM, Minamiguchi S, Haga H, et al. Impact of recipient age on outcome of ABO-incompatible living donor liver transplantation. Transplantation 2004;15: 403-411
- 7- Lacusen LC. The Banff schema and differential diagnosis of allograft dysfunction. Transplantation Proceedings 2004;36: 753-754
- 8- Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999;55: 713-23
- 9- Gaber LW. Borderline changes in the Banff schema: Rejection or no rejection ? Transplantation Proceedings 2004;36: 755-757
- 10- Brazelton TR, Morris RE. Molecular mechanisms of action new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide. Current Opin Immunol 1996;8: 710-720
- 11- Wiland AM, Fink JC, Weir MR, Philofope B, Blahut S, Weir MR Jr, et al. Should living-unrelated renal transplant recipients receive antibody induction: Results of a clinical experience trial. Transplantation 2004;15: 422-425
- 12- Discorde Le M, Moreau P, Sabatier P, Legeais JM, Carosella ED. Expression of HLA-G in Human Cornea, an Immune-Privileged Tissue, Human Immunology 2003; 64:1039-1044,
- 13- Creput C, Fric GL, Bahri R, Amiot L, Charpentier B, Corasella E, et al. Detection of HLA-G in serum and Graft Biopsy Associated With Fewer Acute Rejections Following Combined Liver-Kidney Transplantation: Possible Implications for Monitoring Patients, Human Immunology 2003; 64:1039-1044
- 14- Roelen D, Brand A, Claas FH. Pretransplant blood transfusion revisited: a role for CD(4+) regulatory T cells. Transplantation 2004;15:771(1 Suppl): 26-28
- 15- Higgins RM, Reymond NT, Krishnan NS, Veerasamy M, Rahmati M, LamFT, et al. Acute rejection after renal transplantation is reduced by approximately 50% by prior therapeutic blood transfusions, even in tacrolimus-treated patients. Transplantation 2004;15: 469-471
- 16- Bayer J, Gomer A, Demir Y, Amano H, Kish DD, Fairchild R, et al. Effects of green tea polyphenols on murine transplant-reactive T cell immunity. Clin Immunol 2004;110: 100-108