

ORGAN NAKİLLERİNDE DİKKATE ALINMAYAN "GENETİK SAAT"

Hakan Boyunağa*

Vücudumuzda yaklaşık 75 trilyon hücre olduğu bilinmektedir¹. Yapılan araştırmalar sonucu bu çok sayıdaki vücut hücrelerinin içinde, biyolojik zamanı geriye doğru sayan önceden programlanmış bir saatin olduğu kanısına varılmıştır². Kazalar dışındaki ölümlerin de bu saatin durması ile meydana geldiğine inanılmaktadır. Bu amaçla yapılan birçok çalışmada, alınan sonuçlar varsayımı destekler yöndedir. Bu konuda çalışan Moorhead ve Hayflick adlı araştırmacılar, normal insan fibroblastlarının vücut dışında kültürünü yaparak, yaşlanma olayını hücresele seviyede incelemişlerdir. Araştırmacıların esas amaçları "Genetik Saat" ile yaşlılık arasında bir ilişkinin var olup olmadığını deneylerle ortaya koymaktadır. Böylece kültürde hücreler, birkaç ayda defalarca bölünür ve daha sonra bu bölünmeler durarak ölümler başgösterir.

Hücre kültürü tekniğinde önce embriyonik akciğer dokusundan küçük bir parça alınarak sindirici enzimlerle karıştırılır. Daha sonra hücreler santrifüjle enzimlerden kurtarılarak milyonlarca bağımsız hücreye ayrılır ve oda sıcaklığındaki besleyici ortama koyulur. Besleyici ortamın değiştirilmesi, artıkların ve toksik maddelerin atılması sağlandığı takdirde kültürdeki hücreler bölünmeye devam ederler. Bir hafta sonra, cam kab içindeki hücre topluluğu (popülasyon) en yüksek seviyesine ulaşarak, tıpkı vücutdaki gibi birbirlerine bağlanır ve kültürün yüzeyini tamamen örten tek bir hücre tabakası meydana getirir. Doruk noktasına ulaşmış olan bu sağlıklı hücre topluluğundaki hücreler, birbirlerinin bölünmelerini "temas engellemesi" denilen bir olayla durdururlar. Bölünmelerin devam etmesi istenirse hücreler, ana kültür kabından alınır ve içerisinde taze besleyici ortam bulunan diğer iki kültür kabına eşit sayıda dağıtılır. Bu işleme "alt kültür yapma" adı verilir. Alt kültür işlemine devam edilerek normal insan embriyosundan alınan fibroblastların bölünme yeteneklerini 7-9 ay kadar sürdürdükleri görülmüş ve 50 alt kültürden sonra artık bu bölünmeler durmuştur. Kültürdeki hücreler yaşlandıkça hücre topluluğunun doruk noktasına ulaşması için geçen süre de uzamaktadır. Mesela bu süre bir haftadan on güne çıkarsa, kültürdeki hücrelerin yaşlılık sınırına

* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. IV.Sınıf Öğrencisi.

geldikleri anlaşılmaktadır. Yaşlılığın son sınırında, artık hiçbir zaman doruk noktasına erişemiyen bir alt kültüre ulaşılır. Bundan sonra, artık her türlü ihtiyaçları karşılanırsa bile, hücrelerin kültür içindeki bozulmalarına ve sonunda ölmelerine engel olunamaz³. Bütün bu durumlardan dolayı normal hücre silsilesindeki yaşlanmanın yaratılıştan gelen bir özellik olduğu kanısına varılmıştır. Yani hücrelerimizin kaç bölünmeden sonra yaşlanıp ölecekleri, biz ana rahminde iken programlanmaktadır.

Genetik Saat ve Hafıza

Başka bir deneyle de normal fibroblast soylarının sınırlı bir bölünme sayısına sahip oldukları gösterilmiştir. İnsan embriyonundan alınarak kültürü yapılan fibroblastların -190⁰ C sıvı azotta saklandıkları ve daha sonra uyandırıldıkları zaman mükemmel bir hafızaya sahip oldukları görülmüştür. Eğer bu hücreler 20. bölünme esnasında dondurulur ve uzun süre sonra uyandırılırsa 30 bölünme daha geçirerek 50. bölünmeden sonra yaşlanarak ölmektedirler. Buradan şu sonuç çıkmaktadır ki, kültür içindeki hücrelerin dondurulmadan önceki ve sonraki bölünmelerinin toplam sayısı 50'ye tamamlanmaktadır. Dondurulmuş hücreler çözüldüklerinde, sanki içlerindeki bölünmeyi sayan saatler yeniden çalışmaya başlamakta ve kaldıkları yerden bu sayım işlemine devam etmektedirler³.

Genetik Saatin Hücreteki Yeri

Çok önemli başka bir soru da şudur: Acaba sağlıklı hücrelerin bölünme yeteneklerini düzenleyen mekanizma nasıl çalışmakta ve nereden idare edilmektedir? Bunun için Wright ve Hayflick, kültür hücrelerini "cytochalasin-B" adlı bir ilaçla karıştırarak santrifüjle çekirdeklerini çıkarmışlar ve bu metotla sitoplast adı verilen milyonlarca çekirdeksiz hücre elde etmeyi başarmışlardır. Sitoplastlar günlerce canlı kalabildikleri gibi, normal hücre çekirdekleri ile kaynaşabilmektedirler. Hücre bölünmesini sayan saatin çekirdek içinde mi, yoksa sitoplazmada mı olduğunu belirlemek için, araştırmacılar 10 bölünme geçirmiş genç çekirdekleri yaşlı sitoplastlarla; 30 bölünme geçirmiş yaşlı çekirdekleri de genç sitoplastlarla kaynaştırmışlardır. İlk gözlemler, hücre bölünmesini sayan saatin çekirdek içinde olabileceğini göstermiştir. Genç çekirdekleri taşıyan yaşlı sitoplastlar kültürde bölünmeye devam ettikleri halde, yaşlı çekirdeklere sahip genç sitoplastlar 50 bölünmedeki yaşam süresine ulaştıkları için biyolojik saatleri çoktan sayma işlemine son vermiş ve hücreler ölmüştür. Buradan da anlaşılmaktadır ki, hücre bölünmesini sayan saat çekirdek içinde olup, stoplazmanın buna katkısı çok sınırlıdır³.

Bütün bu çalışmalar göstermektedir ki hücrelerin çekirdeğinde bulunan genetik saat her bölünmede program süresinin sonuna doğru yaklaşmakta, bu sayede de hücre, yaşlanma ve ölüme gitmektedir. Acaba dış faktörlerin programlanmış olan bu saatin program süresine etkileri nedir?

Artık Maddelerin Genetik Saate Etkileri

Nebraska Üniversitesi'nden fizikçi ve biyokimyacı Denham Harman yaptığı araştırmalarda, hücrelerin çalışmasının, serbest temel maddeler ve en dış yörüngelerinde tek elektron içeren dayanıksız moleküllerin birikimi ile durdurulabildiğini göstermiştir. Ayrıca görülmüştür ki, doğal yapı içindeki herhangi bir molekül vücudun ürettiği oksijenle veya duman, sigara dumanı gibi bazı etmenlerle temasa geçerek serbest temel maddelere dönüşebilmektedir. Bazı serbest temel maddeler ise, özellikle hücreleri tehdit etmektedir. Çünkü bunlar, dayanıklı biyolojik moleküllerden elektron çalmakta ve daha çok serbest temel madde oluşmasına, dolayısıyla bir seri zincirleme biyolojik reaksiyonlara yol açmaktadır².

Yaşlı hücreler incelendiğinde, tamamen serbest temel maddelerle sarılı olduğu gözlenmiştir. Bu amaçla, yukarıda belirttiğimiz bu maddeleri hedefleyen çeşitli yollar aranmaktadır. Antioksidanlar olarak bilinen bir sınıf kimyasal maddeler, serbest temel maddeleri daha dayanıklı bir hale getirerek, toksik etkilerini ortadan kaldırmaktadır. E vitamini ve sebzelerde bulunan karotenden vücudun ürettiği A vitamini birer antioksidandır. E vitamini ve benzeri tokoferoller, yüksek yapılı doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu önlerler. E vitamini eksikliği bulunan deney hayvanlarından hazırlanan mitokondrilerde aktivitenin ileri derecede bozulduğu görülmüştür. Bu bozukluk ortamdaki doymamış yüksek yağ asitlerinin hematinle katilize edilen peroksidasyonundan ileri gelmektedir. Ortama verilecek E vitamini, kısa zamanda güçlü antioksidan etkisi ile peroksidasyona engel olmaktadır⁴.

A vitamininin prekürsörü olan beta-karoten de, toksik oksijen radikallerinden "singlet oksijen"ini (hücrelerde oksijen molekülünün bir elektron alması sonucu oluşan süperoksik radikali O_2^- diğer enzimatik olaylar sonucu oluşan hidrojenperoksit ile birleşir ve ileri derecede reaktif olan iki yeni radikal oluşur. Bunlar hidroksil radikali ile singlet oksijeni'dir. Hücredeki konsantrasyonu artan oksijenin toksisitesinden esas olarak bunlar sorumludur.) inaktif oksijene indirger⁵. Denham Harman bu amaçla, antioksidan maddeler verdiği farelerde beklenen ortalama yaşamın %20 veya daha fazla uzadığı ve yaşlılıkla ilgili hastalıkların oranlarında da düşme olduğunu yaptığı deneylerle kanıtlamıştır.

Los Angeles'da Kaliforniya Üniversitesi'nde 1970 yılı başlarından itibaren yaşlılık ve düşük beslenme ile ilgili araştırmalar yapan Valfor ve yardımcısı Richard Weindruck, normal diyetteki kontrol fareleri ile karşılaştırmalı olarak yaptığı deneylerde 30-40 kalori daha azla beslediği farelerin, diğerlerine göre %20-50 oranında daha uzun yaşadığını bildirmişlerdir². Bu durum da, azaltılmış bir beslenme program ile serbest temel madde oluşumunun en aza indirilerek yaşamın uzatılabileceğini göstermektedir. Buradaki esas olay hücreyi bu gibi etkenlerden koruyarak genetik saatin program mühletinden maximum

düzeyde faydalanmaktadır.

Genetik Saat ve Organ Nakilleri

Hücrelerin herbirinde programlanmış bir saatin varlığından bahsettiğimize göre, organ nakillerinin yapılabilmesi için gerekli olan ön hazırlıklara bir yenisini daha yani "genetik saat" uygunluğunu da göz önüne almamız gerekmektedir. Bu durumu daha detaylı bir şekilde açıklamak gerekirse: Eskiyen ve görevini yapamayan bir organın sağlıklı bir kişiden veya yeni ölmüş bir kişiden alınan bir başkası ile yer değiştirmesi çalışmaları günümüzde oldukça yaygınlaşmış ve başarı oranı da artmıştır. Bu başarıyı arttıran en önemli etkenlerin başında, tıbbın durmadan gelişerek yeni yöntemlerle riskli olan durumları hastaların lehine çevirmesi gelmektedir.

Organ nakillerinin başarısını etkileyen en önemli etken, "Benzerlik Oranı"dır. Bu oran ne kadar yüksekse (böyle organlara homografit denir) büyük bir ihtimalle alıcı tarafından benimsenecek ve reddedilmeyecektir. Mesela, tek yumurta ikizlerinde bu oran %100'e kadar ulaşmaktadır ve bu sayede yapılan organ ve doku nakillerinde red olayı görülmemektedir. Çünkü tek yumurta ikizleri hemen hemen aynı genotipe sahip olduklarından ve aynı antijenleri içerdiklerinden, rahatlıkla doku aktarımı veya deri aşılması yapılabilir (bu olayda tek yumurta ikizlerinin genetik saatlerinin de aynı olmasının rolü büyüktür). Bir insanı yapı, şekil ve kişilik bakımından diğer insanlardan ayıran özellikler hücrelerinde bulunan bazı özel ve önemli kimyasal maddelerde toplanmıştır. Bu maddeler yalnızca o insanın hücrelerine aittir. Bir marka yada parmak izi kabul edebileceğimiz bu kimyasal bileşikler yardımı ile hücreler birbirlerini tanıdıkları gibi, yabancıklarını da aynı yolla anlarlar. Tıp dilinde antijen adı verilen bu maddelere bakarak değişik tür canlılara ait hücre tiplerini belirlemek mümkündür.

Bu HLA (insan lokosit antijenleri) antijenleri ana ve babadan çocuklara geçerler ve ana ve babadan gelen antijenlerin birleşmesi sonucu doğacak olan çocuğun kendi öz antijenleri oluşur⁶.

Tek yumurta ikizlerinin dışındaki insanların antijen yapılarında çok büyük farklar vardır. Doğaldır ki bu farklar, yakın akraba arasında az, uzak akraba arasında biraz daha fazla, iki yabancı insan arasında ise çok daha fazla olacaktır. Homografit (benzerlik oranı yüksek olan doku yada organlar) bir verici bulunmadığı zaman allografit (benzerlik oranı daha az olan doku yada organlar) bir vericiden yararlanılır. Ancak, allografitler arasında, alıcı vericinin doku yada organını reddedeceğinden, bunu önlemek için iki yola başvurulur⁷:

- 1 - Alıcının bağışıklığı sistemini ilaçlarla baskı altına almak,
- 2 - En az düzeyde yabancı olan vericiler bulmak.

Birinci işlem hem güç hem de tehlikelidir. Kişinin kanser ya da enfeksiyonlara karşı direncini kırar. İkinci işlem; kan grubu, lenfosit-

ler ve doku tiplendirmesi ile yapılır.

Bu çerçeve içinde yapılan doku nakilleri ve normal bir alıcıda bu dokulara karşı oluşan cevaplar şu şekilde sınıflandırılabilir:

a) Ototraft (kendinden doku nakli) aynı kişide vücudun bir yerinden diğer bölgesine nakledilen dokudur. Böyle dokuların organizmada uyandırdığı iltihabi reaksiyon çok hafiftir ve red reaksiyonuna yol açmaz.

b) İzograft bir türün genetik olarak eş bireyleri arasında yapılan doku naklidir (monozigot ikizler, inbriol türün bireyleri gibi). Bunlar alıcı tarafından kabul edilir ve biyolojik olarak otograft gibi davranırlar.

c) Allograft (eş türden doku nakli) aynı türün genetik olarak farklı bireyleri arasında yapılan doku naklidir. Alıcının dokularında başlıca lenfositlerin proliferasyonu ile kendini gösteren iltihabi reaksiyon uyandırır. Bu iltihap sonucu nakledilen doku nekroze olur ve atılır. Buna allograft reaksiyon da denir.

d) Ksenograft (farklı türden doku nakli) allografta göre daha kuvvetli bir iltihabi reaksiyon uyandırır. Doku daha hızlı atılır⁸.

Günümüzde yapılan bu dört tip doku naklinde, bireyler arasında bilinen tüm pürüzler kaldırılrsa dahi; yani kan grubu lenfosit doku uygunluğu sağlansa bile hastaların bir kısmında, dokuyu kabul etmelerine rağmen bir müddet sonra doku yada organ fonksiyonunu durdurarak çok ciddi sonuçlar doğurmaktadır.

İşte bu durumlar, organ nakillerinde göz önüne alınmayan ve bunun için bu nakilleri riskli hale getiren nedeni "genetik saat" uygunluğunu karşımıza çıkarır. Çünkü, organlarımız hücrelerden meydana gelmekte ve organlarda sistemleri ve canlı organizmayı oluşturmaktadır. Bu nedenle vericinin genetik saati, alıcının genetik saatinden daha aza programlanmışsa diğer şartlar sağlansa bile nakilden bir müddet sonra alıcının aldığı organ ömrünü tamamladığından afonksiyonel hale gelecek ve bu yüzden kişinin ölümüne dahi varan çok ciddi durumlar oluşabilecektir. Eğer hastanın şansı varsa nakil için diğer ön şartlardan başka; vericinin genetik saati alıcının genetik saatine eşit veya büyükse hasta hayatını almış olduğu organ veya doku ile tamamlayabilecektir.

Organ Nakillerinde Kısmen de Olsa Genetik Saatin Uygulanabilmesi

Genetik saat uygunluğunun belirlenmesini bugün için yapamıyoruz. Ancak biliyoruz ki hücrelerde biriken gerek serbest temel maddeler, gerekse yaşlılık pigmentleri (lipofuksin ve diğerleri) belirli bir seviyeye ulaştıklarında hücrelerin çalışmalarını durdurmaktadırlar.

O halde, yapılacak organ nakillerinde vericinin organ ya da dokularından alınacak biyopsilerle, hücrelerinde biriken serbest temel maddeler

ve yaşlılık pigmentlerinin düzeylerine bakarak genetik saatin daha ne kadar çalışabileceğini belirleyerek organ yada doku nakillerine karar verilmelidir. Bu amaçla gerek serbest temel maddeler gerekse yaşlılık pigmentlerinin hangi düzeyde hücre hayatını durdurduğu araştırılmalıdır. Bunun için, yenidoğan, genç, erişkin ve yaşlı hücrelerden alınacak biyopsilerden serbest temel maddelerin ve yaşlılık pigmentlerinin düzeyleri belirlenerek buna göre bir kriter konmalı ve bu kriter yapılacak organ yada doku nakillerinde gözönüne alınmalıdır.

Çağımızda tıp dev adımlarla ilerlerken irili ufaklı sayısız problem süratle çözülmekte, bu durum da en değerli varlık olan insana gereken değerini verildiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Bilge M. **Hücre Fizyolojisi ve Fizyolojinin Genel İlkeleri"** A Kazancıgil (Editör) Fizyoloji Bölüm-I, Ankara, Güven Kitabevi Yayınları, 1977, sayfa: 19.
2. Maronto G. Yaşlanma engellenebilir mi? **Bilim ve Teknik** 18 (207): 13-15, 1985.
3. Güven T. Hücre biyolojisi yaşlanma. **Bilim ve Teknik** 18 (217): 41-43, 1985.
4. Bingöl G. **Biyokimya**, Ankara, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şirketi Yayınları, 1983, sayfa: 279.
5. Kayaalp O. **Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji**, cilt:3, Ankara, Ulucan Matbaası 1986, sayfa:2633.
6. Bernard C. **Kalbiniz ve Siz**. İstanbul Milliyat Yayınları 1972, sayfa: 192.
7. Başaran N. **Tıbbi Genetik**. Eskişehir Üniversitesi (Eğitim Sağlık ve Bilimsel Araştırma Çalışmaları Vakfı Yayınları) 1984, sayfa:179.
8. Aykan TB. Hücre zedelenmesi ve genetik bozukluklar. Aykan TB, Tüzüner N, Sav A, İnce Ü. **Kısa Patoloji**, bölüm: 9, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi Yayını, 1984, sayfa: 4.