

## İMMÜNOSÜPRESYONUN TAM - KALINLIK DERİ ALLOGREFTLERİNİN REJEKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ (HİSTOPATOLOJİK ÇALIŞMA)

İhsan Levent ARAL\*

### Ö Z E T

Bu çalışma genel tıpta günümüzde organ transplantasyonlarında üçlü doz (Tripple dose) olarak kullanılan klasik immünoşüpresif ajanlardan azathioprine (Aza), cyclosporine A(CycA) ve prednisolone'nun (Pred) tam-kalınlık deri allogreftlerinin rejeksiyonuna olan etkilerini histopatolojik olarak araştırılması amacı ile deney hayvanı olarak seçtiğimiz 36 adet fare üzerinde yürütüldü. Bu amaçla deney hayvanlarının sırtlarına tam-kalınlık deri allogreftleri transplante edildi.

Kontrol grubuna dahil edilen deney hayvanlarına hiçbir ilaç verilmezken üçlü doz immünoşüpresyon uyguladığımız gruba sistemik olarak Aza, CyA, Pred verildi.

Sonuçlar 7., 14. ve 21. günlerde değerlendirildiğinde; Üçlü doz immünoşüpresyon uyguladığımız grupta deri allogreftlerinin rejeksiyonunun önlenmediği aksine kontrol grubuna oranla 14. ve 21. günlerde greftleme bölgesindeki yara iyileşmesinde geciktiği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler : Azathioprine, Cyclosporine A, Prednisolone, Deri Allogreftleri, Rejeksiyon.

### GİRİŞ

Son 30 yıldır öncelikle hayvanlarda özel bağımsızlık hoşgörüsü yaratabilmek için uğraş verilmiş ve böyle bir durum immünoşüpresif ilaçlar ve diğer bazı yöntemlerle oluşturulmuştur. Son yıllarda kişilere uygulanan organ greftleri-

### SUMMARY

The Effect of Immunosuppression On The Rejection of Full-Thickness Skin Allografts (Histopathological Study).

The present study was conducted in order to histopathological investigation the cumulative immunosuppressive effect of the administration of classical immunosuppressive agents recently used in organ transplantation including azathioprine (Aza), cyclosporine A(CycA) and prednisolone (Pred) when given in a tripple dose protocol on the rejection of full-thickness skin allografts. For this purpose full-thickness skin allografts were transplanted on the dorsum 36 selected mice while the mice in the control group no medication, a tripple dose of immunosuppression consisting of azathioprine, cyclosporine A and prednisolone was given to the experimental group.

Histopathological examination was performed on the 7th, 14th and 21th days. The findings of the present study demonstrated that the tripple dose protocol did not prevent graft rejection. Furthermore a retardation in wound healing on the 14th and 21th days was noticed when compared to the control group.

Key Words : Azathioprine, Cyclosporine A, Prednisolone, Skin Allografts, Rejection.

nin alıcı tarafından reddedilmeksizin taşınması halinin immünoşüpresif tedavinin başarısı ile doğru orantılı olduğu kabul edilmiştir (1).

Transplantasyonda ilerleme allogreft reddindeki bağışıklık mekanizmasının tam olarak anlaşılamaması nedeni ile uzun süre doyurucu boyutlara ulaşamamıştır. Cerrahi riskler 1970 yılında % 5'e kadar düştüğü halde immünoşlojik sorunların çözülememesi belirgin bir ilerlemeye imkan vermemiştir. Azathioprine ve prednisolone'nun red reaksiyonunun tedavisi amacı ile uygulanımına başlanması sonucu greft yaşam süresi % 50'lere çıkarken enfeksiyona bağlı mortalite % 15'lere ulaşmıştır (1).

Günümüzde kullanılan ve bugün artık rutin uygulanımı terk edilmiş ilaçlara baktığımızda; Steroidler, azathioprine, antilenfatik serum, siklofosamid, aktinomycin C, heparin, metotreksat, klorambusil, cyclosporine A'nın uygulama sahası bulunduğunu görmekteyiz, (1, 2) bunun yanında immün terapiye destek vermek amacı ile ductus thoracicus fistülü, radyasyon-ışınlama, timektomi ve splenektomi gibi immünoşüpresif tekniklerde kullanılan yöntemler arasında d.r(1).

Günümüzde organ transplantasyonlarında birçok merkezde yaygın olarak uygulanan immünoşüpresif tedavi protokolü, Aza, Pred ve CycA'nın kombine kullanımını içeren üçlü doz terapidir (3).

#### 1 - PREDNISOLONE (Pred) :

Kortikosteroidler ilk olarak 1949 yılında Hench ve arkadaşları tarafından rheumatoid arthritisin tedavisinde kullanılmıştır (4). 1964 yılında Pred'nun red yanıtındaki etkileri gösterilerek immünoşüpresif ilaçlar arasındaki yerini almıştır (1).

Kortikosteroidler immün reaksiyonunun gerek iltihab öncesi ve gereksede iltihab dönemini nonspesifik olarak baskırlarlar. Ayrıca immünoşlojik nedenlere dayanmayan iltihabi reaksiyonda baskılayarak, geniş spektrumlu ve güçlü bir immünoşüpresif etki gösterirler. T ve B lenfositlerinin antijeni tanımasını önlemezler, fakat T lenfositlerinin lenfokin salgılamasını ve böylece hücreşlo immünoşlojik reaksiyonu başlatmasını engellerler, B lenfositlerin antikor oluşturma yeteneğini baskırlarlar. Makrofajların ve onların prekürsörü olan monositlerin ve ayrıca

polimorfonükleer lökositlerin migrasyon ve fagositoz yeteneğini baskırlar, lizozomları stabilize ederler. Lenfosit yıkımını hızlandırır, lenfopeni yaparak lenfatik dokuyu küçültür ve kopleman sisteminin aktivasyonunu engellerler. Kortikosteroid ilaçlardan günümüzde genellikle prednisolone kullanılmaktadır (2).

Oral yoldan verilen prednisone prednisolone dönüşerek etkisini gösterir (5, 6). Yapılan deneysel çalışmalar, antijen vücuda girmeden 4-8 saat önce Pred verildiğinde maksimum bir immünoşüpresif etki oluşturduğunu bildirmektedir. Bu bulgulara dayanılarak prednisolone tedavisine operasyondan 24 saat önce başlanması önerilir, ancak preoperatif olarak verilecek prednisolone miktarı merkezden merkeze değişmektedir (1).

#### 2 - AZATHIOPRINE (Aza) :

Aza purin analoglarından dır. Bu analoglar immünoşüpresyonda 1952 yılından bu yana kullanılmaktadır (1). Bir purin antimetaboliti olan Aza vücutta yavaş olarak 6-Merkaptopurine (6MP) ve daha sonra bir ribünükleit türevine dönüşmek sureti ile etkinlik kazanır (2). 6MP'nin immünoşüpresif etkisi Schwartz ve Dameshek tarafından vurgulanmıştır. Daha sonra 6MP'nin kimyasal yapısındaki yan dallara Calne ve arkadaşları tarafından imidazol halkası ilve edilerek Aza'nın deneysel böbrek allogreftlerinin yaşam süresini uzattığının tespit edilmesi, bu ilacın immünoşüpresyon amacı ile yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır (1, 7).

Aza metabolitleri hücreşlo DNA'ya katılıp, purin nükleotit sentezi metabolizmasını baskırlayarak RNA'nın sentez ve işlevini değiştirirler, lenfatik DNA ve RNA sentezi ile bunların proliferasyonu antijenik uyarı sonucu oluştuğundan, Aza efektör kolonların proliferatif döngüsü sırasında B ve T lenfositleri üzerine erken evrelerde etki ederek immünoşüpresyon oluştururlar (7, 8). Aza'nın immünoşüpresif etkisi dozaj, antijenin kuvveti uygulandığı filojenik gruba bağlı olarak değişebilmektedir. Büyük dozlar insanda gecikmiş aşırı duyarlılığı azaltmakta küçük dozlar ise hasta antijenle karşılaştıktan sonra hassaslaşmış lenfositler üzerinde etkisini göstermektedirler (1).

### 3 - CYCLOSPORINE A(CyA) :

Cylindrocarpon lucidum ve trichoderma polysporum adlı funguslardan elde edilen ve moleküler ağırlığı 1202,6 olan 11 aminoasitli siklik bir polipeptir (2, 8).

Bu mantarlar birkaç tür Cy üretirler. Bunlar sırası ile CyA, CyB, CyC, CyD, CyE olarak bilinmektedir (1). İlk kez 1972 yılında Borel tarafından yapılan araştırmalarda CyA'nın fungostatik özellikler içerdiği tespit edilmiş ve daha sonra aynı araştırmacı bu maddenin immüno-süpresif etkisinin daha ağır bastığını tespit ederek araştırmalarını bu yöne yöneltmiş ve böylelikle yeni bir immüno-süpresif ilaç ortaya çıkmıştır (1,8).

CyA mide-barsak kanalından emilir, bu nedenle ağızdan alınabilir. İlaç alındıktan sonra % 90'ı plazma proteinlerine bağlanır, lenfositlere bağlanan miktar ise toplamın % 4-9'u kadardır. 50-100 ng/ml.'lik bir kan konsantrasyonu tüm lenfositleri etkilemek için yeterli olmaktadır (1).

CyA halen kullanılmakta olan immüno-süpresif ilaçların en güçlü ve en spesifik olanıdır. Selektif olarak yardım-edici T lenfositlerini baskılar, bu etkisini nükleik asit sentezini engelliyerek oluşturur ve böylece yardım-edici T lenfositlerinin lenfokinleri sentezlenmesi önlenir. Bu mekanizma lenfositlerin hücrel ve humoral immün reaksiyon ve inflamasyon oluşumundaki stimulan etkisini baskı altına alır. CyA ayrıca efektör T lenfositleride baskılar, ancak alt tipteki T lenfositleri ve doğal öldürücü (Natural killer) lenfositlere etkisi yoktur. Makrofajların etkinliği üzerindeki baskılayıcılığı yetersiz derecede olduğundan Pred ile birlikte kullanılmaktadır (2).

## İMMÜNOSÜPRESYON TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

t

İmmüno-süpresif ilaçların özel immünolojik etkileri yanında bazı yan etkilerinin de olması klinikte beklenmedik durumların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu komplikasyonlar

daha çok immüno-süpresyonun aşırı uygulanması ile ilgilidir, ancak dengeli bir immüno-süpresif tedavide söz konusu riskle karşılaşılma olasılığı yüksek değildir (1).

Bu komplikasyonlara başlıklar halinde bakılacak olursa;

### 1 - BAKTERİYEL ENFEKSİYON :

İmmüno-süpresif tedavi enfeksiyon riskini belirgin bir şekilde artırmaktadır. Enfeksiyon özellikle organ transplantasyonlarında hafife alınmaması gereken bir sorun olup, alıcılarda postoperatif dönemdeki en büyük ölüm sebebidir. Transplantlı hastalarda görülen erken ölümlere yüksek patojenitedeki bakterilerin yarattığı enfeksiyonların neden olduğu bilinmektedir. Diğer bir sorunda immüno-süpresyonda patojen olmayan mikroorganizmaların patojen hale geçmesi olgusudur, fırsatçı mikroorganizmalar adı verilen bu elemanlar transplantlı hastalarda kolayca kolonize olabilmektedirler (1).

### 2 - MANTAR ENFEKSİYONLARI :

Bilindiği gibi fırsatçı mikroorganizmaların başında mantarlar gelmektedir. Mantarlar ürener sistem yolları, deri ve merkezi sinir sistemini istila ederek genel bir sepsis yaratabilirler. Mantarlar içerisinde en sık enfeksiyon nedeni olarak candida albicans ikinci olarak aspergillus ve daha ender olarak rhyzopus oryzae, histoplasma capsulatum ve criptococcus neoformas sayılabilir. Mantar enfeksiyonlarından korunma profilaktik bir ilacın mevcut olmaması nedeni ile ancak immüno-süpresif ilaçların azaltılarak verilmesi ile gerçekleşebilir (1).

### 3 - VİRÜSLER :

Virütik enfeksiyonlar içerisinde en sık karşılaşılan herpes virüs enfeksiyonları olup, daha az sıklıkla sitomegalovirüs enfeksiyonları da gözlenebilmektedir. Viral enfeksiyonların tedavisinde son yıllarda geliştirilen bazı ilaçlarla başarılı sonuçlar elde edilmekte olup, bu ilaçlar arasında idoksüridin, vidarabin monofosfat, trifloratimidin ve asiklovir sayılabilir (1).

#### 4 - MALİGN TÜMÖRLER :

Klinik transplantasyonlarda kanser insidansı umulmayacak kadar yüksektir. İmmüncüpresif ilaçlarla sadece bilinen bazı kanser türleri oluşabilmektedir, bunların % 75'i epiteliyal kaynaklı kanserlerdir. Servikal carcinoma in-situ ve dudak Ca'ya sık olarak rastlamak mümkündür. Yassı epiteliyal hücreli kanser ve bazal hücreli kanser tüm habis tümörlerin % 50'sini oluştururlar. Tümörlerin diğer bölümü lenfoid tipteki tümörler olup, bunların tedavileri oldukça zordur ve hemen tüm vakalar kaybedilmektedir. Dudak CA ve carcinoma in-situ standart cerrahi yöntemlerle tedavi edilirler. Transplantlı hastalardaki genel olarak yüksek olan bu kanser riski kuramsal olarak lenfositlerin kanserle mücadele veren hücreler oldukları ve işlevce azalmalarının kolayca kansere yol açtığı şeklinde yorumlanmaktadır (1).

İmmüncüpresif ilaçlar tüm bu komplikasyonlarının yanında özellikle çocuk hastalarda büyüme ve gelişmeyi engellemektedirler. Ayrıca özellikle kortikosteroidlerin yara iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu evvelden beri bilinmektedir (1).

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızın deneysel aşaması A.Ü. Tıp Fak. Hayvan Yetiştirme ve Temin Laboratuvarında, histopatolojik değerlendirme aşaması ise G.Ü. Tıp Fak. Patoloji A.B.D.'inde gerçekleştirilmiştir.

Araştırmamız her biri 25 gr. ağırlığında toplam 36 adet Balb/c american türündeki beyaz erkek fareler üzerinde yürütüldü. Fareler her bir grupta 18 adet olmak üzere kontrol ve üçlü doz immüncüpresyon terapi (Ü.İ.T.) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Kontrol grubuna herhangi bir ilaç verilmezken, Ü.İ.T. grubuna pednisolone «Linz» amp. (Fako İl. A.Ş. Levent-İSTANBUL) ve Sandimmun oral sol. (Sandoz İlaç San. Ltd. Şti. Levent-İSTANBUL) ile İmuran 50 mg tab. (Wellcome İlaç Ürünleri Ltd. Şti. Levent-İSTANBUL) kombine olarak verilmiştir.

Her iki grup kendi içlerinde her biri 6 adet fareden oluşan 7. 14. ve 21. gün histopatolojik değerlendirme alt gruplarına ayrıldı.

Ü.İ.T. grubu olarak seçilen deney hayvanlarına greft transplantasyon işleminden 24 saat önce Pred 1 mg/kg/gün, CyA 8 mg/kg/gün ve Aza 2 mg/kg/gün dozunda olmak üzere verildi. Pred intraperitoneal olarak verilirken Aza ve CyA ağız sondası ile oral yoldan verildi (8). İlaçlar her bir histopatolojik değerlendirme alt grubundaki hayvanlardan nekropsilerin alınacağı günlere kadar yukarıda belirtilen yöntem ve dozda IX! olarak uygulandı.

Greft uygulanması; Her bir histopatolojik değerlendirme alt grubundaki deney hayvanları üçer üçer iki gruba ayrılarak, bu grublardan birer adet deney hayvanı alındı. Alınan deney hayvanlarının sırtları tıraşlanarak betadine sıvı sabun ile iyice silindikten sonra eter anestezisi altında 1X1 cm boyutlarında tam-kalınlık deri greftleri daha önceden steril gazlı bez üzerinde çizdiğimiz şablona uygun olarak cerrahi disiplinler altında alındı. Alınan greftler karşılıklı olarak deney hayvanlarının sırtlarında hazırlanan alıcı greft yataklarına 6/0 vicryl ile dikiyerek adaptasyonları sağlandı.

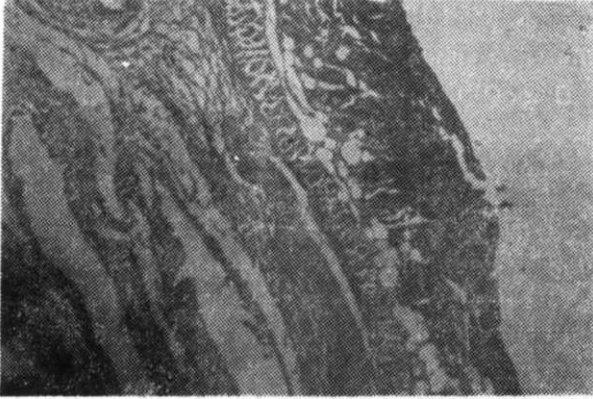
Histopatolojik değerlendirme için deney hayvanlarından greftleme bölgesi, çevresi ve altındaki subkutan dokuyuda içerecek şekilde çıkarılan nekropsiler % 10'luk formolde tespit edildi. Histopatolojik değerlendirmede; dikey boyutu korunarak tespit edilen nekropsi materyallerinden elde edilen kesitler hematoksilin ve eosin (H.E.) ile boyanarak Olympus BH5 ışık mikroskopunda yorumlanarak resimlendirildi.

#### BULGULAR

##### 1 - KONTROL GRUBU :

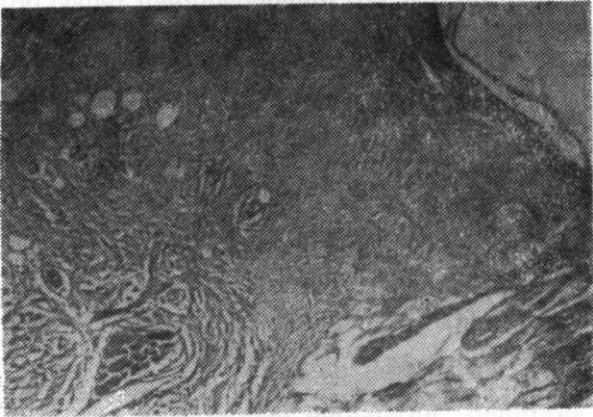
Transplantasyonu izleyen 7. günde örneklerin büyük bir kısmında greftin koagülatif nekroz gösterdiği. Nekrotik greftlerin bazıları tek tük polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu içermekteyken bazıları PMNL'den zengindi. PMNL infiltrasyonu göstermeyen nekrotik greft-

le karakterli örneklerde greft yatağına uyan bölgede kısmen PMNL infiltrasyonu gösteren geniş fibrin sahaları dikkati çekmekte idi (Resim 1).



Resim 1. 7. gün kontrol grubu; Greftte (G) total koagülatif nekroz ve greft yatağında seyrek PMNL infiltrasyonu gösteren fibrin tabakası (F) [X 100 Hemotoksilen ve Eosin].

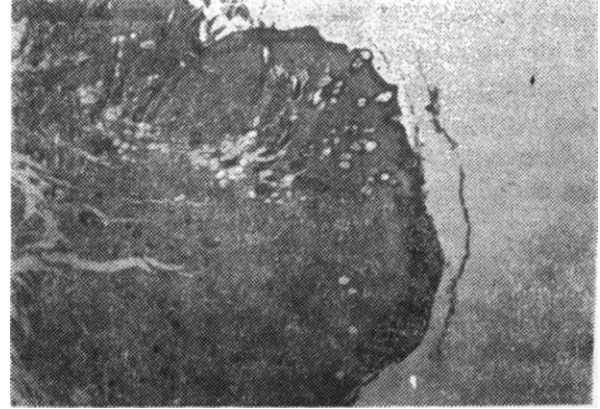
Transplantasyonun 14. gününde tüm örneklerde değişen şiddette doku iyileşmesi bulundu. Bazı örneklerde greft atılmıştı ve bölge fibroblastik doku ile dolmuştu, epitelizasyon tamamlanmak üzereydi (Resim 2).



Resim 2. 14. gün kontrol grubu; Greftleme bölgesinde fibroblastlardan zengin bağ doku gelişimi ve epidermiste rejenerasyon. (X 100 Hemotoksilen ve Eosin).

Transplantasyonun 21. gün örneklerinde greftleme bölgesinin arada mononükleer hücre infiltrasyonu içeren hücrelerden zengin bağ do-

ku ile dolduğu ve epitelizasyonun tamamlandığı görüldü (Resim 3).



Resim 3. 21. gün kontrol grubu; Greftleme bölgesinde fibröz bağ doku gelişimi ve epidermiste rejenerasyon. (X 100 Hemotoksilen ve Eosin).

## 2 - ÜÇLÜ DOZ İMMÜNOSÜPRESYON TERAPİ (Ü.İ.T.) GRUBU :

Transplantasyonun 7. gününde hiçbir örnekte canlı greftin bulunmadığı greftlerin ya çok az sayıda yada orta yoğunlukta PMNL infiltrasyonu gösteren koagülatif nekrozla karakterli olduğu izlendi. Örneklerin bir kısmında greft yatağında PMNL'den zengin fibrin alanların varlığı dikkati çekerken, grefti çevreleyen dokularda iltihabi granülasyon dokusu izlendi (Resim 4).



Resim 4. 7. gün üçlü doz immünosüpresyon terapi grubu; PMNL infiltrasyonu göstermeyen nekrotik greft (G), greft altında fibrin (F) ve daha altta iltihabi granülasyon dokusu (İ). (X 40 Hemotoksilen ve Eosin).

14. gün örneklerinin bazılarında ise greftin atıldığı ve bölgenin likefaksiyon nekrozu ile uyumlu görünümü dikkati çekti. Bazı örneklerde nekrotik greft atıklarının yüzeyde kalın bir kurut tabakası oluşturduğu ve hemen kurut altında apse odakları gösteren kısmen organize fibrin izlendi. Komşu canlı dokulardan fibrin içine girmeye başlamış iltihabi granülasyon dokusu gözlemlendi (Resim 5).



Resim 5. 14. gün üçlü doz immünoşüpresyon terapi grubu; Greftleme bölgesinde kurut tabakası, kurut altında fibrin (F) ve apse odakları (Å). (X 40 Hemotoksilen ve Eosin).

21. günde örneklerde bölgenin tümüyle süpüratif karakterde olduğu ve iltihabi granülasyon dokusu ile çevrelendiği izlendi (Resim 6).



Resim 6. 21. gün immünoşüpresyon terapi grubu; Süpüratif inflamasyonla karakterli yara bölgesi (X 40 Hemotoksilen ve Eosin).

Diğer örneklerde ise yara bölgesinde bağ doku ve epitel proliferasyonun devam ettiği ancak orta kısımlarda nekrotik alanın hala varlığını sürdürdüğü görüldü.

## TARTIŞMA

Klasik bilgiler hatasız kabul edilen bir cerrahi işlemde sonra bile transplante edilen bir deri allogreftinin ikinci haftada red edildiğini bildirmektedir (2).

Günümüzde organ transplantasyonlarında red cevabını önlemek amacı ile birçok merkezde rutin olarak uygulanan immünoşüpresif tedavi protokolü Pred, Aza, CyA'nın kombine kullanımını içeren üçlü doz uygulanır (3).

Biz araştırmamızda organ transplantasyonlarında uygulanan bu üçlü doz tedavi protokolünün deri allogreftlerinin rejeksiyonu üzerine etkilerini histopatolojik olarak deney hayvanı olarak seçtiğimiz farelerin sırtlarına uyguladığımız deri allogreftleri üzerinde araştırdık.

Bu konu ile ilgili literatür bilgilerini incelediğimizde üçlü doz immünoşüpresif tedavi protokolünün deri allogreftlerinin rejeksiyonu üzerine etkilerini histopatolojik olarak inceleyen bir araştırmaya rastlayamadık. Bu durum yüzünden konumuzu geniş çaplı tartışmak mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda incelediğimiz kontrol ve Ü.i.T. grubuna uyguladığımız deri allogreftleri organizma tarafından atılmıştır.

Çalışmamızda incelediğimiz kontrol ve Ü.i.T. grubunun 7. gün örneklerinde epidermal ve dermal elemanların dejenerasyon kas lifleri dışında tümüyle koagülatif nekroza uğraması greft ve greft yatağı damarları arasında damar bağlantısının gerçekleşmediğini göstermektedir.

Literatür bilgileri nekrotik greftde PMNL infiltrasyonun bulunmamasını, polimorfların greft yatağından greft içine girişinin engellenmesi ne-

deni ile olduğunu bildirmektedir. Engelleyici etken olarak greft yatağında oluşan fibrin pıhtı sorumlu tutulmaktadır. Deri greftinin greft yatağına erken yapışmasında fibrinin rol oynadığından söz edilmekle birlikte, greft yatağında oluşacak kalın bir fibrin tabakasının hem plazmatik sirkülasyonu ve hemde damar bağlantısını engelleyeceği belirtilmektedir (9).

Bizimde çalışmamızda kontrol ve Ü.İ.T. deney gruplarının 7. gün örneklerinin bazılarında bulguladığımız PMNL infiltrasyonu içermeyen nekrotik greftler ve greft yatağındaki geniş fibrin sahaları yukarıda belirtilen literatür bilgileri ile uygunluk göstermektedir.

Çalışmamızda yine her iki deney grubunun 7. gün örneklerinin bazılarında ise total iskemik nekroza eşlik eden yoğun PMNL infiltrasyonu bulgulanmıştır. Henry ve arkadaşlarına göre bu tip bir reaksiyon olgusunda damar bağlantısı hiç gerçekleşmemiştir, ancak greft yatağında bir fibrin engelide yoktur, bunu polimorfaların greft yatağından nekrotik greft içine geçişlerini anlamak mümkündür. Araştırmacıların beyaz greft rejeksiyonu olarak adlandırdıkları bu olguda damar bağlantısını engelleyen faktörler çok açık değildir. Muhtemelen alıcının dolaşımında simültan olarak bulunan bazı sitotoksik antikorlar homogreft (allogreft) tabanındaki damarlarda Arthus benzeri bir reaksiyon oluşturarak damar bağlantısını engellemektedirler (10).

Bu yorum transplantasyonu izleyen ilk günler içerisinde gerçekleşen damar bağlantısının greft yatağındaki damarlar ile greftin kendi orjinal damarları arasında gerçekleştiğini temel almaktadır.

Converse ve Ballantyne'nin bir araştırmasında; Bazı yazarlarında görüşlerini bildirerek belirttiği greftleme ile damar bağlantısı arasında geçen 3 yada 4 günlük zaman aralığının greft yatağından greft içine doğru yeni orjinal damarların girişi için çok kısa olduğunu ve ancak orjinal damarların birbirleri ile direkt bağlantısına izin verebileceğini bildirmiştir (10). Buna karşılık damarlanma olgusunun stereo mikroskopik

olarak incelendiği çalışmalarda, greft yatağından greft içine proliferatif kapiller damar girişinin erken dönemde gerçekleştiği bildirilmiştir (10, 11).

Bizde çalışmamızda kontrol ve Ü.İ.T. gruplarının bazı örneklerinde neden beyaz greft rejeksiyonu ile uyumlu bir histopatolojik görünümün ortaya çıktığını açıklayamıyoruz.

Ü.İ.T. grubunun 14. ve 21. gün örneklerinde saptadığımız histopatolojik bulgular klasik bilgiler ile uyum göstermektedir; Klasik bilgiler immünoşüpresif tedavinin bakteriyel, virütik, mantar ve fırsatçı organizmaların sebep olduğu enfeksiyonlara karşı organizmanın bağışıklık sistemini zayıflatarak ilgili mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların oluşumunu indükleyebileceğini ve yara iyileşmesini geciktirdiğini bildirmektedir (1). Özellikle sistemik olarak verilen kortikosteroidlerin uygun koşullarda bile yara iyileşmesini geciktirdiği bilinmektedir (1, 12).

Bizde çalışmamızda yukarıda belirtilen bilgilere uygunluk gösterecek şekilde Ü.İ.T. deney grubunun 14. ve 21. gün örneklerinde kontrol grubuna ait aynı gün örneklerine oranla yara iyileşmesinin geciktiğini ve bazı örneklerinde ise greftleme bölgesinde oluşmuş apse formasyonlarını gözledik.

Uygulamış olduğumuz kombine immünoşüpresif terapide ortaya çıkan yara iyileşmesini geciktirici etkinin bu kombinasyonun hangi ilaç veya ilaçlarına bağlı olarak ortaya çıktığı açık değildir. Ancak çalışmamızın amacı kombine olarak uyguladığımız bu ilaçların deri allogreftlerinin rejeksiyonu üzerine olası etkilerini araştırmak olduğundan, bu konuda yapılacak ileri çalışmalarda adı geçen ilaçların ayrı ayrı denemesinin yararlı olacağı kanısındayız.

Sonuç olarak günümüzde organ transplantasyonlarında başarılı sonuçları alınan üçlü doz immünoşüpresif tedavi protokolünün deri allogreftlerinin rejeksiyonu üzerine hiçbir etkisinin olmadığı, aksine greftleme bölgesindeki yara iyileşmesini geciktirdiği bulgulanmıştır.

## K A Y N A K L A R

1. TÜREL O.: Organ transplantasyonları, Nobel Tıp Kitapevi, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa işletmesi, İSTANBUL, 1935.
2. KAYAALP O. : Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 6. Baskı, Cilt 1, Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. ř., ANKARA, 1991.
3. SI.APAK M., DIGARD N., STAKIS N.: Tripple therapy, Transplantation Proceedings, 23: 4, 2186-2188, 1991.
4. GERSEMA L., BAKER K.: Use of corticosteroids in oral surgery, J. Oral Maxillofac. Surg., 50 : 270-277, 1992.
5. KAYAALP O. : Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 4. Baskı, Cilt 3. Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd. ř., ANKARA. 1989.
6. RUBIN P.R. : Modern pharmacology, Little Brown Comp. BOSTON USA, 1982.
7. SEYMOUR R.A., HEASMAN P.A. : Drugs and the periodontium, J. Clin. Periodontol., 15 : 1-16, 1988.
8. WARD H.J. : Textbook of nephrology, 2nd. Ed., Vol. 2, Williams and Baltimore HONG KONG, LONDON, SYNDEY, 1989.
9. HENRY L, MARSHALL D.C., FRIEDMAN E.A., DAMMIN G.J., MERRILL J.P.: The rejection of skin homografts in the normal human subject, Part II Histological findings, J. of Clinical Investigation, 41 : 3, 420-446, 1962.
10. CONVERSE J.M., BAI LANTYNE D.L. : Distribution of diphosphopyridine nucleotide diaphorese in rat skin and homografts, Plastic and Reconstructive Surgery, 30 : 4, 415-425, 1962.
11. BALLANTYNE L, CONVERSE M.J. : The relation of hair cycles to the survival time of suppannicular skin homografts in rats, Annals Newyork Academy of Scienses, 64: 958-966, 1957.
12. ÖZALP E.A. : Dişhekimliği farmakolojisi, İSTANBUL ÜN. DİŐHEK. FAK. Yayınları I.Ü. Yayın No. : 3346. Dishek. Fak. Yayın No.: 53, İSTANBUL, 1985.