بسم الله الرحمن الرحيم

شبكة المعلومـــــات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

﴿ قـــسـم ﴾

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها
علي هذه الأفلام قد اعدت دون آية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأفلام بعيداً عن الغبار

في درجة حرارة من 15 – 20 مئوية ورطوبة نسبية من 20-40 %

To be kept away from dust in dry cool place of
15 – 25c and relative humidity 20-40 %

بعض الوثائق الأصلية تالفة

بالرسالة صفحات

لم ترد بالأصـــل

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

داء كابوزي بعد زرع الكلية

Kaposi Disease after Renal Transplantation

بحث علمي أعد في قسم الأمراض الباطنة لنيل
شهادة الدراسات العليا (الماجستير) بالأمراض الباطنة

إعداد

د. أحمد عباس

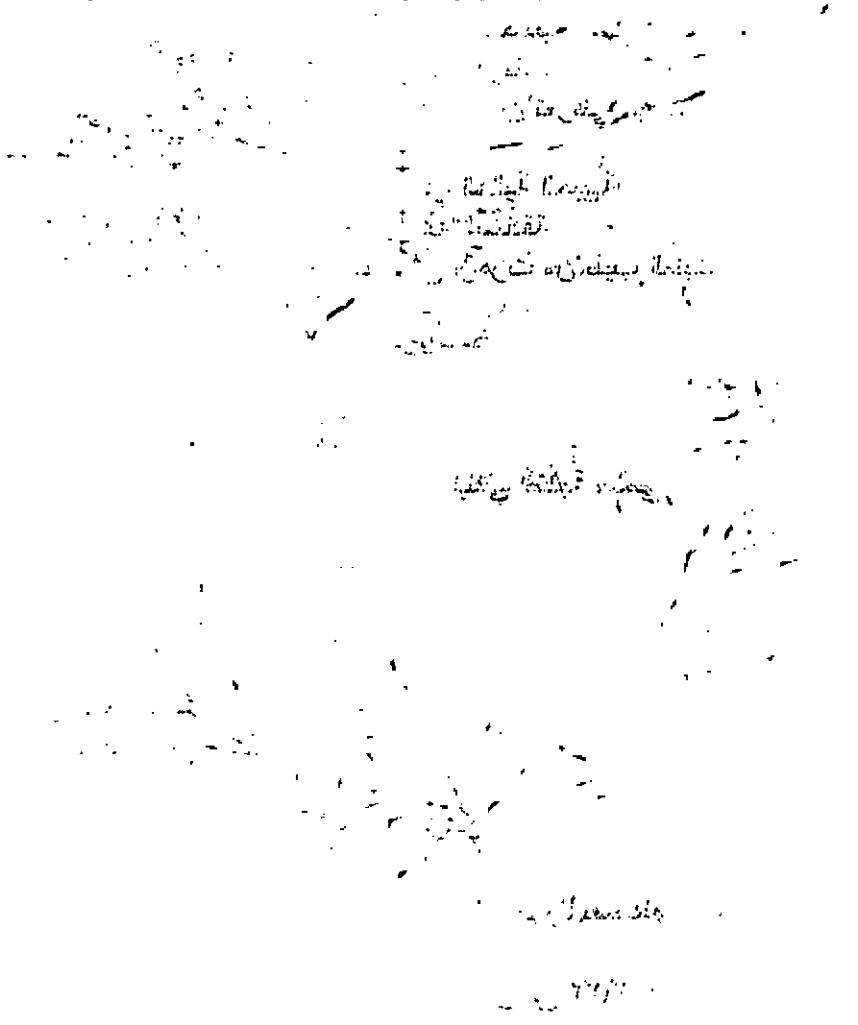
إشراف:

أ.د عماد عشان

رئاسة:

أ.د عدنان صباغ

B ٥٨٩٢



الإهداء

إلى من أسأله العلم النافع و أعوذ به من كل علم لا ينفع

إليك ربي...سائلا العفو و العافية

إلى من سقى بكده شجرة حياتي لتزهر علما و عملا

إلى من كان لي العون المادي و المعنوي في المشوار الطويل

إلى من كان العطاء سعادته و الحق غايته و الحكمة ضالته و الصبر شيمته

إلى من تعلمت منه النزاهة و الإخلاص ...إلى خير سند و أكبر عون

والدي الحبيب السيد علي عباس

إلى من جعل الله الجنة تحت قدميها.....إلى رمز الوفاء

إلى من حملتني وهنا على وهن فعرفني فؤادها قبل أن تعرفني عينها

إلى أغلى ما عندي في الوجود

أمي الغالية الحبيبة

إلى من التجئ إليهم دائما طالبا الأمان و المحبة الصادقة

إلى من جعلوني بذرة في قلوبهم يرعونها حتى أزهرت من طيب المنبت و جمال الروح

اعمامي الأعزاء: عمر و محمد

إلى رفيقة الدرب و المشوار

زوجتي راميا

إلى أملي في هذه الحياة و فلذة كبدي

ابنتي الغالية سلمى

إلى من أتمنى لهم كل الخير

اخوتي و أخواتي

إلى رفاق دربي و أصدقاء مسيرتي

إلى من أحمل لهم في قلبي أجمل الذكريات

أصدقائي

إلى كل من أحبني بصدق و دعا لي بالخير

إلى كل من ساعدني و لو بطيف ابتسامة

والله ولي التوفيق

الدكتور أحمد علي عباس

دمشق في ٢٠٠١\١١\١٢

لمحة عن زرع الكلية[1]

مقدمة:

خلال العقود الأربعة الماضية أصبح زرع الكلية (Renal Transplantation) الوسيلة الأنجع في تدبير مرضى المرحلة النهائية للقصور الكلوي، فهو وإن لم يؤدي إلى زيادة نسبة البقيا كثيراً مقارنة مع الديال الدموي، فإنه يحسن من نوعية الحياة.

وقد بدأت التجارب على عمليات زرع الأعضاء منذ عام (١٩٠٠) ولكن المشكلة الناجمة عن رفض الأنسجة الغريبة بسبب الجواب المناعي للمضيف بقيت العقبة الرئيسة أمام نجاح هذه العمليات حتى عام (١٩٥٤) حيث أصبح زرع الأعضاء قابلاً للتطبيق سريرياً بعد إجراء أول عملية زرع كلية بين توأم حقيقي، ثم كان اكتشاف الأدوية المثبطة للمناعة فتحاً جديداً في هذا المضمار حيث أصبح بالإمكان السيطرة على الجواب المناعي للآخذ.

إذاً التطور في مجال الزرع يعزى لعدة عوامل منها تطور علم المناعة واختبارات التوافق النسيجي وتقدم الطب السريري والمخبري واكتشاف الأدوية المثبطة للمناعة ونتيجةً لهذا فإن نسبة البقيا للطعم لمدة سنة بعد الزرع قد تحسنت خلال العقد الأخير من (٨٥٪) إلى (٩٣٪).

ونظراً لما لعملية الزرع الكلوي من خصوصية، وجب اتخاذ كافة التدابير المناسبة لضمان نجاحها لذلك يجب تحضير الآخذ جيداً واختيار المتبرع الملائم وتطبيق التقانات الجراحية المناسبة واختيار النظام العلاجي المثبط للمناعة مع مراقبة جرعات الأدوية وتأثيراتها الجانبية ومتابعة الحالة الصحية للآخذ بعد الزرع بشكل دقيق.

الأدوية المثبطة للمناعة:

كما ذكرنا سابقاً فقد كان لاكتشاف الأدوية المثبطة للمناعة فائدة لاتقدر بثمن في نجاح عمليات زرع الأعضاء، وهناك طيف واسع من الأدوية المثبطة للمناعة والتي يمكن استخدامها بعد زرع الكلية وإن النظام أو البروتوكول العلاجي المختار يتبع عدة أمور لسنا هنا بصدد شرحها ولكن الأنظمة العلاجية الأكثر استعمالاً حالياً هي:

- الستيروئيدات + الأزاثيوبرين.
- الستيروئيدات + السيكلوسبورين.
- الستيروئيدات + الأزاثيوبرين + السيكلوسبورين.

وقد يضاف إليها أحياناً الغلوبولين المضاد للمفاويات أو الأضداد وحيدة النسيلة وطبعاً لكل نظام علاجي خاصية معينة واختلاطات معينة وسنكتفي فيما يلي بذكر الأدوية الأساسية السابقة وتأثيراتها الجانبية وآلية عملها:

الستيروئيدات:

ركن أساسي في أي نظام علاجي لكنها غير فعّالة لوحدها وآلية عملها إنقاص إنتاج الأنترلوكين-١ وتثبيط ارتباطه مع المستضد المفعل للبالغات وبالتالي نقص تفعيل الخلايا التائية ونقص تكاثرها والكورتيزونات الأكثر استعمالاً هي البرونيزولون – البرونيزون- المتيل برونيزولون وقد كانت تستعمل بجرعات عالية (٥٠) مع يومياً ولكن بعد إدخال السيكلوسبورين فإن جرعتها قد انخفضت إلى (٣٠) مع يومياً ثم تخفض خلال (٦) أشهر إلى (١٠-١٥) مع باليوم.

أما اختلاطات العلاج بالستيروئيدات فهي متعددة ومنها الانتانات، والنخرة العقيمة في الفقرات ورأس الفخذ، الساد، الزرق، اعتلال العضلات، البدانة ومظهر كوشينغ، تخلخل العظام، فرط توتر شرياني، العد، فرط سكر الدم، تبدلات نفسية.

الأزاثيوبرين: (Immuran)

هو من مشتقات ٦ مركابتوبورين وهو يثبط استقلاب البورين وبالتالي يثبط تركيب الحموض النووية وتركيب الـ DNA واستنساخه.

تأثيره الأعظمي يكون في الجواب المناعي الأولي وليس الثانوي لذلك فائدته في الوقاية من الرفض وليس علاجه.

يعطى بجرعة تحميل ٤ مغ/كغ/يوم لمدة ٣ أيام ثم ٣ مع/كغ/يوم. وبحسب وظيفة الطعم تخفض الجرعة إلى جرعة صيانة ١,٥ مع/كغ/يوم.

تأثيره الجانبي الأخطر هو تثبيط نقي العظم وبالتالي قد يسبب نقص كريات بيض وصفيحات وسوء تصنيع كريات حمر، كما يسبب أيضاً أذية خلوية كبدية، يرقان ركودي، التهاب بنكرياس، خباثات.

السيكلوسبورين: (Sandimmune)

اكتشف عام ١٩٧٠ ولكن بدء باستعماله كمثبط رئيسي للمناعة منذ عام ١٩٨٠ بعد ملاحظة أن نتائج زرع الطعوم تتحسن بعد استعماله من ٦٢٪ إلى ٧٥٪ لمدة سنتين وكذلك فإن نتائج زرع الطعوم من متبرعي الموت الدماغي قد تحسنت بشكل مذهل بعد إدخاله في النظام العلاجي وكذلك بالنسبة للزرع لدى الأشخاص المسنين فإن استعماله ترافق مع تحسن في حياة كل من الطعم والمريض، لذلك يعتبر الآن أساسياً في العلاج ويمكن أن يستخدم لوحده أو متشاركاً مع الأزاثيوبرين.

آلية عمل السيكلوسبورين هي تثبيط تشكيل الأنترلوكين-٢ وذلك بتثبيط الحمض النووي الريبي الرسول (mRNA) إضافةً لتثبيط إنتاج السيتوكينات الأخرى مما ينقص تكاثر الخلايا التائية.

يمكن إعطاؤه فموياً أو وريدياً، والأشهر استخدامه فموياً حيث يبلغ ذروة تركيزه خلال (٢-٤) ساعات، يتم قبطه من قبل الجزئيات الدسمة في الكبد، البنكرياس، النسيج الشحمي، أما في الدم فيتوزع في خلايا الدم بنسبة (٥٠-٧٠٪) خاصة الحمر وفي (٣٠-٥٠٪) يرتبط ببروتينات المصورة خاصة البروتينات الشحمية.

استقلابه كبدي وإطراحه صفراوي ويطرح عن طريق الكلية بنسبة ضئيلة.

الجرعة (٨-١٥) مغ/كغ/يوم في البدء ثم تنقص إلى جرعة الصيانة (٣-٦) مغ/كغ/يوم مع الانتباه إلى أن هناك زيادة في امتصاصه (١٠-٦٠٪) خلال أول أسبوعين من بدء إعطائه مما يؤدي إلى زيادة تركيزه في الدم لذلك من الهام جداً مراقبة مستوياته الدموية.

تأثيراته الجانبية كثيرة أهمها وأكثرها شيوعاً السمية الكلوية (Nephro Toxicity) ولها نمطان:

نمط أول: وهو عكوس مبكر وظيفي ينجم عن زيادة المقاومة الوعائية الكلوية وليس له علاقة بالجرعة.

نمط ثاني: يشاهد بشكل متأخر ويحدث باستعماله بالجرعات العالية أو السمية وهو عبارة عن إصابة أنبوبية خلالية وعائية قد يكون حاد أو مزمن لكنه غير عكوس غالباً.

ومن تأثيراته الجانبية الأخرى أنه مؤهب للخباثات خاصة غرن كابوزي واللمفومات ويؤدي إلى فرط تصنع اللثة (ضخامة اللثة)، التهاب معثكلة، رعاش، هذيان، سمية كبدية، فرط بوتاسيوم الدم، حماض عالي الكلور، فرط حمض البول بالدم، انحلال الدم، نقص صفيحات، فرط توتر شرياني، شعرانية.

اختلاطات زرع الكلية:

١ – اختلاطات إنتانية:

هي أكثر الاختلاطات شيوعاً حيث يحدث الانتان لدى أكثر من ٧٥٪ من مرضى الزرع خلال السنة الأولى وهو سبب ثلثي حالات الوفاة بعد الزرع.

وهناك عدة عوامل مؤهبة لحدوث الانتان لدى مرضى الزرع منها حالة التثبيط المناعي التالية لاستعمال المعالجة المثبطة للمناعة ونقص الكريات البيض خاصة المحببات ونقص الغلوبولينات المناعية.

ويكثر حدوث الانتانات الانتهازية خاصة بحمة الاندخال الخلوي العرطل (CMV) وحمات الحلأ (Herpes Virus) والمتكسي الرئوي الكاريني والليستريا والفطور.

٢ – الاختلاطات الجراحية: ومنها إنتان الجروح، الترف، القيلة اللمفاوية.

٣ – الاختلاطات الوعائية: خثرة الشريان الكلوي، خثرة الوريد الكلوي، تضيق الشريان الكلوي.

٤ – سوء وظيفة الطعم.

٥ – الرفض: وله آليتان:

الرفض الخلوي الذي يتظاهر بالارتشاح الخلوي والرفض الخلطي الذي يتظاهر بالأذية الوعائية وله (٤) أنماط: الرفض فوق الحاد – الرفض المتسارع – الرفض الحاد – الرفض المزمن.

٦ – اختلاطات دموية: احمرار الدم، صمات خثارية، نقص كريات بيض وحمر وصفيحات.

٧ – اختلاطات هضمية – غدية – استقلابية.

٨ – ومن الاختلاطات الهامة: الاختلاطات الورمية والسبب الأساسي في الخباثات بعد زرع الكلية هو الأدوية المثبطة للمناعة وسنذكرها بالتفصيل فيما يلي:

الخباثات بعد زرع الكلية[٢]

Malignancy after Renal Transplantation

إن الاستخدام المديد للعوامل المثبطة للمناعة من أجل الوقاية من رفض العضو المزروع أدى إلى زيادة حدوث الخباثة تقريباً (١٠٠-١٥٠) ضعف بالمقارنة مع الناس الطبيعيين.

كما يحدث زيادة بالتواتر والتكرار عند مرضى زرع الكلية لأورام محددة ومتميزة مثل سرطانة الجلد وخاصة السرطانة شائكة الخلايا - لمفومالاهودجكين - غرن كابوزي - سرطان عنق الرحم - سرطانة الكلية - سرطان الكبد والطرق الصفراوية.

وبالمقارنة فإن حدوث العديد من السرطانات الشائعة عن مجمل الناس مثل: سرطانة الرئة والكولون والبروستات، لا يزيد بعد زرع الأعضاء علاوة على ذلك فإن سرطان الثدي عند النساء يبدو أنه ينقص بنسبة (٢٥-٣٠٪) وهذا يقترح أن الآليات المناعية تتحكم في نمو الورم.

التظاهرات السريرية:

إذا أُخِذَ بعين الاعتبار كل أنواع الأورام فإن معدل عمر المريض هو (٤١) سنة وإن معدل زمن ظهور الورم بعد الزرع يختلف بين عدة أشهر وحتى عدة سنوات وذلك حسب نوع الورم.

على كل حال فإن معدل بدء سرطانات معينة يحدث بفاصل متميز بعد الزرع مثال:

- غرن كابوزي: (Kaposi's Sarcoma) يحدث بعد الزرع بفترة وسطية (٢١) شهراً.
- اللمفوما خاصة لاهودجكين: الفترة الوسطية للظهور (٣٢) شهراً.
- السرطانات البشروية: الفترة الوسطية (٦٩) شهراً.

إن أشيع السرطانات بعد الزرع هي سرطانة الجلد لكن أبكر السرطانات بالظهور بعد زرع الكلية هو غرن كابوزي (قد تكون الفترة عدة أشهر فقط). في مركز (CinCinnati) في الولايات المتحدة الأمريكية لتسجيل الأورام بعد زرع الأعضاء، كانت نسبة الخباثات بعد زرع الكلية (١٧٪) من الحالات.

إن سرطانة الجلد في مرضى زرع الكلية تختلف بعدة صفات عن نفس هذا الورم عن الناس بالطبيعيين أو مجمل السكان العام حيث أن:

- السرطانة شائكة الخلايا أشيع من السرطانة قاعدية الخلايا شكل (١).
- سرطانة خلايا مركل – ورم خلايا العرف العصبي – أشيع عند مرضى زرع الكلية.
- الآفات تتطور عند مرضى أقل عمراً هنا، حوالي (٣٠) سنة، مقابل (٦٠) سنة عند مجمل الناس، وتحدث أيضاً في مواقع مختلفة متعددة منذ البدء على الجلد.
- الأورام أكثر عدوانية وأكثر احتمالاً للنكس بعد الاستئصال. شكل (١)

زرع الكلية وغرن كابوزي:

يزداد خطر حدوث غرن كابوزي بعد زرع الكلية نتيجة إعطاء مثبطات المناعة للآخذ وهذه الزيادة قد تصل إلى (١٥٠) ضعفاً أو أكثر عما هو عليه عند مجمل الناس.

والدراسات الحديثة أظهرت أن غرن كابوزي بعد زرع الكلية قد يكون ناجم عن نوع خاص من حمة راشحة هي حمة الحلأ البشري نمط (8).

(HHV-8) Human Herpes Virus Type 8

كما ترافق غرن كابوزي مع وجود دليل مصلي على الخمج بهذه الحمة التي دعيت أيضاً بـــ حمة الحلأ المتعلقة بغرن كابوزي

Kaposi' Sarcom Herpes Virus (KSHV)

وإن الدور المحتمل لـــ (KSHV) في غرن كابوزي بعد زرع الكلية تم توضيحه من خلال الملاحظات التالية:

- دراسة في المملكة العربية السعودية على مرضى زرع الكلية حيث كان معدّل غرن كابوزي مرتفع أكثر بـــ (١٠) مرات مما هو عليه عند مرضى زرع الكلية في البلدان الغربية، حيث وجد في هذه الدراسة مؤشر مرتفع لأضداد حمة الحلأ البشري المترافقة مع غرن كابوزي أي ارتفاع anti HHV-8 أو KSHV-antibody عند مرضى غرن كابوزي بالمقارنة مع أولئك المرضى بدون هذه الخباثة (٩٢٪) مقابل (٢٨٪).