شبكة المعلومات الجامعية

بسم الله الرحمن الرحيم

Ain Shams University Information Network
جامعة عين شمس
شبكة المعلومات الجامعية
@ ASUNET

شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

قسم

نقسم بالله العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها
علي هذه الأفلام قد أعدت دون أية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأفلام بعيدا عن الغبار

في درجة حرارة من ١٥-٢٥ مئوية ورطوبة نسبية من ٢٠-٤٠%

To be Kept away from Dust in Dry Cool place of 15-25- c and relative humidity 20-40%

Ain Shams University Information Network
جامعة عين شمس
شبكة المعلومات الجامعية
ASUNET

بعض الوثائق الاصلية تالفة

Ain Shams University Information Network
جامعة عين شمس
شبكة المعلومات الجامعية
@ ASUNET

بالرسالة صفحات لم ترد بالاصل

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

مراقبة مغايرة السيكلوسبورين (C2) في الفترة الباكرة بعد زرع الكلية

C2 Monitoring in Early Post Transplantation Period

دراسة قدمت لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الباطنة

اعداد

د.زينو محمد زينو

٣٨٤

باشراف

الأستاذ الدكتور عماد عثمان

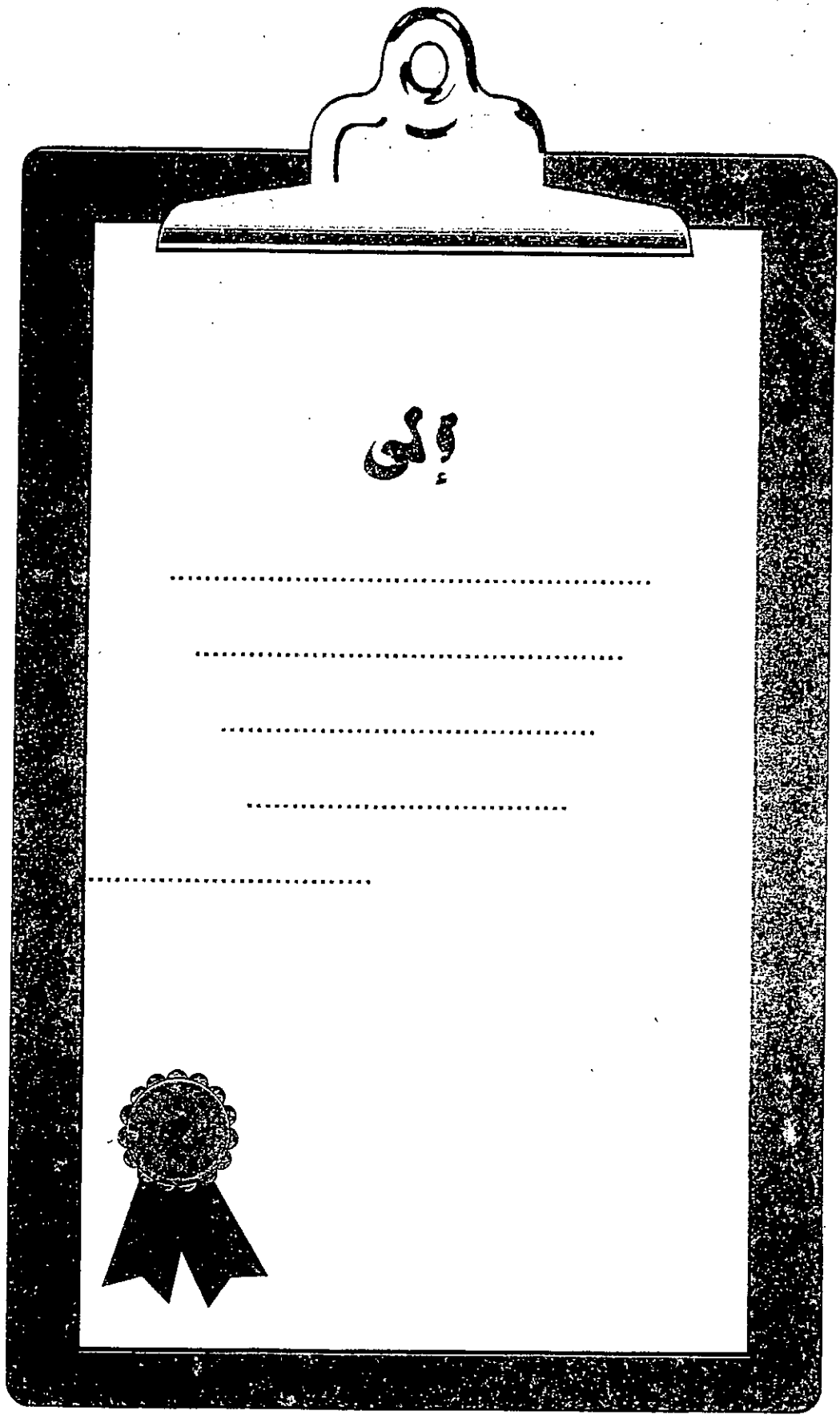
2005

كلمة شكر

إنها محطة أخرى نغادرها ،وهنا أود أن أتقدم بجزيل الشكر والامتنان للسادة الأساتذة الكرام في قسم الأمراض الباطنة الذين قدموا لنا يد العون خلال سنوات التحصيل العلمي

2000-2004.

وأخص بالشكر السادة الأساتذة في قسم أمراض الكلية ،وأتوجه بكل التقدير و الامتنان للأستاذ الدكتور عماد عثمان الذي تفضل مشكورا بالإشراف على هذا البحث وأغناه بملاحظاته القيمة و خبرته الطويلة في مجال البحث العلمي.



إلى

.....

.....

.....

.....

.....

زرع الكلية *Renal transplantation*

مقدمة: يعد زرع الكلية العلاج النوعي للقصور الكلوي في مراحله النهائية(1)، حيث يحسن الزرع الكلوي الناجح نوعية الحياة وينقص خطورة الوفيات لدى معظم المرضى وذلك بالمقارنة مع المرضى المعالجين بالتحال. عندما كان الأزاثيوبرين والبريدنيزولون يستخدمان كعلاج مثبط للمناعة في الستينات كانت نتائج الزرع الكلوي من متبرع قريب ملائم أفضل بشكل واضح من تلك المأخوذة من الموتى دماغياً، وكانت نسب البقيا لمدة سنة واحدة حوالي (75ـ90%) في الحالة الأولى مقارنة مع (50ـ60%) في الحالة الثانية. وعندما تم البدء باستخدام السيكلوسبورين في بداية الثمانينات أصبحت النسبة السابقة بحدود 80% بالنسبة للكلية المأخوذة من المعطي الميت ثم ارتفعت هذه النسبة إلى حوالي 80ـ85% في منتصف التسعينات. بالنسبة لمعدلات البقيا بعد الزرع ونسب الوفيات فقد لوحظ أن معدلات الوفيات بعد زرع الكلية كانت في السنة الأولى متعلقة بالعمر وكانت كالتالي: 2% للأعمار بين (6ـ45سنة)، 7% للأعمار بين (46ـ60) سنة، 10% للأعمار أكثر من 60 سنة ثم تنخفض بعد ذلك. وهذه النسب بالطبع أفضل من تلك المتعلقة بالمرضى الموضوعين على التحال، حتى بعد تعديل النسب المتعلقة بالعمر والداء السكري والحالة القلبية الوعائية. قد يحدث رفض حاد مترقي بعد عدة أشهر من زرع الكلية واستقرار وظيفة الكلية المزروعة وخاصة عندما يهمل المرضى تناول الأدوية المثبطة للمناعة. بالإضافة لذلك فإن معظم الكلى المزروعة ستصاب بدرجات مختلفة الشدة والسرعة من أذية وعائية وخلالية مزمنة يطلق عليها اسم الرفض المزمن والتي ما تزال آليتها الإمراضية غير مفهومة بشكل جيد. بالنتيجة فإن الزرع الكلوي يحسن نمط حياة المرضى وكذلك معدل البقيا مقارنة مع التحال بنوعيه وفي هذا البحث سنركز على نقاط تتعلق باختيار الآخذ والمعطي وأمور متعلقة بالرفض الكلوي الحاد والعلاج المثبط المناعي.

أولاً ـ تقييم الأخذ المناسب للكلية المزروعة:

لا بد أن تشمل المعلومات الأولية تقييم كامل للقصة المرضية للمريض والحالة الاجتماعية والسوابق الجراحية (2)ومن المهم الانتباه إلى وجود مشاكل في أسنان المريض ووجود أو غياب النبض المحيطي.

يجب أن تشمل الدراسة المبدئية:

- تعداد عام وصيغة، **BUN**، كرياتينين الدم والشوارد والكالسيوم والفوسفور، وظائف الكبد، زمن البروترومبين، وزمن الترومبوبلاستين الجزئي **pT, pTT**.
- فحوص مصلية للتحري عن الإصابة بـــ

Epstein Barr v, Herpes Simplex V, Varicalla virus, CMV, HIV

وفيروسات التهاب الكبد **C, B, A** وتحري عن الافرنجي **RPR, FTA**.

- **PPD**
- صورة صدر + تخطيط قلب كهربائي
- بالنسبة للرجال من الضروري فحص الخصيتين وإجراء معايرة **PSA** لمن هم فوق الخمسين سنة مع إجراء فحص عبر الشرج.
- لدى النساء: فحص الثديين وإجراء ماموغرافي لمن هم أكبر من 40 سنة أو من هم أكبر من 35 سنة عند وجود قصة عائلية لسرطان ثدي قبل سن اليأس في أقارب الدرجة الأولى.
- إجراء فحوص تنميط مستضدات التطابق النسيجي **HLA** وتحري وجود الأضداد المتحسسة سابقاً.
- عادة يجري تقييم وظيفة القلب قبل الزرع بايكو القلب وأحياناً باستخدام الومضان بالثاليوم واختبار الجهد الدوائي.

مضادات الاستطباب:

- الإصابة بـــ **HIV** علماً أن بعض المراكز تعيد النظر في هذه السياسة بعد توافر مضادات الفيروسات القهقرية الفعالة.
- وجود خباثة فعالة مع فترة بقيا متوقعة قصيرة الأمد.
- وجود أمراض مزمنة مع وسطي بقيا متوقع دون السنة.

- وجود اضطرابات نفسية ذهانية غير مسيطر عليها.
- وجود ادمان فعال على المخدرات.

هناك مضادات استطباب نسبية تتطلب المعالجة والتدبير قبل الزرع:

- وجود إصابة خمجية فعالة.
- داء قلبي اكليلي.
- التهاب كبد فعال.
- إصابة وعائية دماغية.
- عدم مطاوعة المريض مع تناول العلاج الطبي الموصوف.

ونلفت الانتباه أن العمر المتقدم، والزرع الكلوي السابق والتشخيص الكلوي للمرض لم تعد مضادات استطباب للزرع(3).

لكن لا بد من الإشارة إلى أن بعض الأمراض الكلوية يمكن أن تنكس في الطعم الكلوي المزروع، وفي بعض الحالات تؤدي إلى فشل الطعم الكلوي، مثال على ذلك: التصلب الكبي المقطعي، التهاب الكبب والكلية الغشائي التكاثري، اعتلال الكلية بالـ IgA، اعتلال الكلية السكري وفرط أوكزالوز البول البدئي وهذه الحالات تتطلب مقاربة خاصة.

على أية حال لا يوجد داء كلوي يكون فيه متوقع معدل النكس في الكلية المزروعة مرتفع لدرجة أن يمنع إجراء عملية الزرع، والمثال الأهم هنا هو داء أضداد الغشاء القاعدي حيث يتم في هذه الحالة تأجيل عملية زرع الكلية حتى تنخفض تراكيز الأضداد وتستقر دون مستوى محدد أو تختفي من المصل.

وظيفة الكلية لدى المريض قبل إجراء عملية الزرع:

حتى الآن لم يحدد المستوى المطلق للوظيفة الكلوية لدى المريض التي يجب عندها أن تجرى له عملية الزرع الكلوي.

تم الاجماع في عام 1998 في مؤتمر أمراض الكلية العالمي في الولايات المتحدة الأمريكية على اعتبار الـ **criteria** التالية كأساس لوضع المرضى ضمن قائمة الانتظار

العالمية للتبرع بالأعضاء(4) حيث نصح بأن المرشح البالغ لأخذ كلية يجب أن يكون لديه داء كلوي يترقى مع معدل رشح كبي أدنى من 18مل/دقيقة على أن يقدر الرشح الكبي حسب المعادلة التالية:

GFR (ml/min) = 170*Scr exp(-0.999)*Age exp (-0.176)x
(0.762 if female) * (1.180 if black) *Sun exp (–0.170) *
Salb exp (0.318)

حيث: Scr مغ/دل: كرياتين المصل

Exp: exponent الدليل

Sun (مغ/دل): **BUN**

Salb (غ/دل): البومين المصل

استئصال كلى الأخذ قبل الزرع الكلوي:

ينصح في بعض الحالات أن يجرى استئصال كلى المتلقي نذكر منها:

1ــ في بعض الحالات المختلطة لداء الكلية عديدة الكيسات الجسدي القاهر. عادة بوجود أعراض أو اختلاطات متعلقة بالكيسات.

2ــ بوجود كيسات كلوية لدى المرضى الموضوعين على التحال، عندما تكون ثنائية الجانب عديدة ومترقية بالحجم وذلك لاحتمال حدوث استحالة خبيثة في مثل هذه الحالات.

3ــ بوجود التهاب حويضة وكلية ناكس ومزمن، خاصة لدى مرضى الجذر المثاني الحالبي حيث يتم استئصال الكليتين بشكل تقليدي دون وجود إثبات علمي على فائدة استئصال الكلية لدى هذه المجموعة.

4ــ بينما كان استئصال الكليتين قبل زرع الكلية يعد خياراً علاجياً لمعالجة ارتفاع التوتر الشرياني فإنه حالياً يطبق كخط أخير وغير مفضل أبداً لعلاج حالات ارتفاع الضغط الشرياني المعند وذلك بسبب النسبة العالية للوفيات المرافقة لهذا الإجراء في مثل هذه الحالة.

5ــ لا يستطب استئصال الكليتين لمنع نكس الداء الكلوي البدئي حيث وجد أن إجراءه قد يحرض حدوث النكس.

6ــ يستطب استئصال الكليتين لدى الأطفال بوجود بيلة بروتينية شديدة في سياق النفروز الخلقي. حيث يفيد في هذه الحالة لأنه ينقص الوفيات ويحسن نمو الطفل بالإضافة للوقاية من خثار أوردة الكلية المزروعة.

ثانياً ـ تقييم المتبرع المناسب للكلية المزروعة:

في البداية لا بد أن يتم فقط اختبار الزمرة الدموية للمعطي والآخذ ووجود تصالب بين الشخصين crossmatch(s). حيث بوجود تباين في الزمر الدموية أو ـ وجود تصالب لا داعي لمتابعة التقييم لعدم ملائمة المعطي في هذه الحالة. نشير إلى أن تقييم مستضدات RH غير ضروري لأنه لا يعبر عن هذا المستضد في أنسجة الكلية. ونذكر أنه في كثير من المراكز لا يتم التحري عن تطابق مستضدات HLA بسبب توفر مثبطات المناعة الفعالة.

بعد ذلك تجرى الدراسة التالية:

- تجرى دراسة الرجال والنساء بشكل مماثل للآخذ فيما يتعلق باحتمال وجود خباثة في البروستات والخصية لدى الرجل وسرطان ثدي لدى النساء.
- تعداد عام وصغية، بولة دموية، كرياتينين، كالسيوم، فوسفور، البومين pTT, pT
- فحص بول وراسب، زرع بول، جمع بول 24 ساعة وحساب البيلة الدموية البروتينية.
- تنميط مستضدات HLA.
- تحري مصلي للإصابة بـــ EBV, CMV, HSX, HIV.
- التهاب الكبد C,B.
- تفاعل السلين الجلدي.
- صورة الصدر البسيطة.
- تخطيط قلب كهربائي.
- تصور ظليل للجهاز البولي.
- تصوير لأوعية الكلية: في بعض المراكز يكتفى بمرنان لأوعية الكلية، ويحتاج التصوير الطبقي المحوري الحلزوني لدراسة أكبر تسمح باعتماده كوسيلة كافية لتصوير الشرايين الكلوية.

يتم استبعاد المتبرع في الحالات التالية :

I ــ مضادات الاستطباب المطلقة: بوجود واحد أو أكثر مما يلي:

1ــ بيلة بروتينية و/أو بيلة دموية.

2ــ سوء وظيفة كلية المتبرع.

3ــ انتان بـــ HIV.

4ــ خباثة فعالة.

5ــ بوجود أمراض مزمنة، خاصة أمراض قلبية ورئوية.

6ــ بوجود ذهان نفسي غير مسيطر عليه.

7ــ وجود ادمان على المخدرات.

8ــ وجود حمل.

II ــ مضادات الاستطباب النسبية:

1ــ قرحة هضمية فعالة.

2ــ قصة مرضية لوجود حصيات كلوية سابقاً.

3ــ شذوذات في الجهاز البولي (خاصة تعدد أوعية الكلية).

4ــ البدانة، محددة عند تجاوز الوزن 30% عن الوزن المثالي.

5ــ عمر أكبر من 65سنة أو دون18 سنة.

6ــ قصة عائلية لارتفاع التوتر الشرياني.

7ــ قصة عائلية للداء السكري.

بالنسبة للوظيفة الكلوية تتفق معظم المراكز على ضرورة حد أدنى لمعدل الرشح الكبي يعادل 80مل/دقيقة.

ثالثاً ـ المناعة في زرع الكلية: Transplantation Immunology

يقسم الجهاز المناعي لدى الثدييات إلى مكونين:

1ـ المناعة الطبيعية **Natural Immunity**: ويقصد بها الاستجابات المناعية غير النوعية.

2ـ المناعة التكيفية **Adaptive Immunity**: ويقصد بها الاستجابة المناعية لمستضد نوعي.

عند زرع الأعضاء فإن هدف الاستجابة المناعية الحادثة هي جزيئات مركب التوافق النسيجي الأعظمي والتي تكون موجودة على سطح خلايا المتبرع ويعد هذا نمط من المناعة التكيفية.

تتضمن المناعة الطبيعية استجابة البالعات والعدلات والخلايا القاتلة الطبيعية وتحريض السيتوكينات وبعض مكونات جهاز المتممة ومستقبلات خلوية معينة إن الأذية التي تحرض هذه الاستجابة مثل: بعض العوامل الانتانية والأذية النسيجية الفيزيائية هذه الأذيات لا تتطلب التعرف على مستضدات نوعية كي تتحرض الاستجابة المناعية السابقة.

بالمقارنة: تتضمن المناعة التكيفية التعرف على مستضدات نوعية مما يؤدي اكتساب تأثير النوعية والذاكرة من خلال اللمفاويات البائية والتائية.

حيث تتعرف الخلايا التائية على المستضدات على شكل ببيتدات مرتبطة ببروتينات MHC(6).

- تمتلك الخلايا البائية مستقبلات تميز الجزء المستضدي للجزيئات السليمة.

تفعيل الخلايا التائية:

يعد تفعيل الخلايا التائية الخطوة الأولية التي تبدأ بها الاستجابات المناعية الفعالة ويتطلب ذلك إشارتين مميزتين يظهرها الشكل التالي: