

زرع الكلية

أ.د. قاسم باشا 07

12/2017

21

S.P 60

20

RB Medicine

باطنة كلية | Nephrology

السلام عليكم ...

- عندما يصل مريضك إلى القصور الكلوي المزمن النهائي برشح كبي لا يتجاوز الـ 15، ستفكر في معالجة تعويضه عن كليته التالفة فتكون أمام خيارين:
- إما أن تبقيه على التحال الدموي.
- أو تجري له زرع كلية وهو الأفضل، وهذا ما سنتحدث عنه في سياق محاضرتنا اليوم.



- وبالتالي زرع الكلية مهم جداً وتطبيقاته مهمة جداً.
- وهو المعالجة الأفضل حالياً لمرضى القصور الكلوي النهائي.
- ازداد اليوم عدد المرضى الذين يخضعون لعمليات زرع الكلية.

مزاي زرع الكلية

بقيا المريض أطول (+Survival)

- إجمالاً بقيا الكلية المزروعة في بلدنا 8-12 سنة، وزرع الكلية **يزيد من بقيا المريض**.
- هناك فرق بين المفهومين، فالكلية قد تموت لدى مريض ويبقى هو على قيد الحياة، وقد يصاب المريض بسكتة دماغية فيموت وتكون الكلية لا تزال بحالة جيدة.

العجز أقل (-Morbidity)

- فعندما نضع المريض على التحال فإنه يأتي مرتين في الأسبوع ويجلس 4 ساعات ليقوم بالتحال.
- بالإضافة إلى أن التحال لا يصلح كل شيء.
- على عكس الزرع حيث يعود المريض إلى **مزاولة حياته الطبيعية بعد عدة أشهر تقريباً**.

التكلفة المادية أخفض (-Price)

- ✦ إن تكلفة زرع الكلية باهظة وتكلف المريض مليون ليرة في السنة الأولى بعد العملية (بسبب ثمن الأدوية الباهظة والإقامة في المشفى والتحاليل وتكلفة العملية).
- ✦ لكن غسيل الكلية الذي نجريه بمعدل مرتين أسبوعياً مدى الحياة بتكلفة الجلسة الواحدة 5000-6000 ليرة تقريباً يكون أكثر تكلفة على المدى البعيد.

نوعية الحياة أفضل (+Life Quality)

- ✦ بدون شك **الحياة أفضل إذا نجح الزرع** فالمريض الذي تزرع له كلية يعود لحياته الطبيعية بعد مرور فترة وجيزة من الزمن، أما إذا لم ينجح فالأمر مختلف.

مضادات استطباب زرع الكلية (الآخذ)

✦ ليس كل مريض قصور كلوي نجري له زرع، حيث **يمنع الزرع عند وجود:**

- 1- خمج فعال.
- 2- مرض مناعي فعال مستمر يؤدي للقصور الكلوي.
- 3- الخباثات.
- 4- أمراض نفسية تمنع تناول العلاج الدوائي.
- 5- العمر المتقدم.
- 6- خطورة جراحية عالية.

1. خمج فعال

✦ لأننا سنقوم بإضعاف المناعة بعد العملية وبالتالي قد يؤدي الخمج بحياة المريض.

✦ وحتى وجود الحرارة يمنعنا من القيام بالزرع.

✦ لذا يتم إجراء تحاليل للمريض لكشف الخمج في حال وجوده (CRP، ESR، CBC، سرعة تثفل).

ملاحظة: الخمج مضاد استطباب مؤقت فبمجرد تراجع الخمج يمكننا زرع الكلية.

2. مرض مناعي فعّال مستمر يؤدي للقصور الكلوي

✦ يجب توافر الشروط الأربعة معاً ونقص أي واحد منها يجعل الزرع ممكناً:

مناعي

فعال

مستمر

يؤدي لقصور
كلوي

مثال:

- مريض لديه ذأب حمامي جهازى أو داء بهجت، إذا كان المرض هاجعاً لا توجد مشكلة، أما إذا كان فعالاً فنتظر فترة من الزمن ريثما تهدأ ثورة المرض (الهجمة الحادة)، ثم نقوم بالزرع.
- والسبب فى الانتظار هو أن الجهاز المناعى يكون متأهباً بشدة لمهاجمة أى جسم غريب، فالمرض يكون قد استنفر الجهاز المناعى وبالتالي فإن احتمال رفض الكلية المزروعة يكون كبيراً جداً.

3. الخبثات

- ★ تعد الخبثات بشكل عام **مضاد استطباب مطلق** لزرع الكلية، باستثناء بعض أورام الدماغ والجلد والتي من المعروف أنها لا تنكس بعد الاستئصال والجراحة. فى بلدنا أى ورم ولو عولج فهو مضاد استطباب مطلق
- ★ والسبب أنه عندما نعطي مثبتات المناعة فإننا نقوم بإمالة الكفة لمصلحة تكاثر ونمو الخلايا وبالتالي قد نعيد تفعيل الخلايا السرطانية.

4. أمراض نفسية تمنع تناول العلاج الدوائى

- ★ فالمريض بعد العملية عليه الالتزام بالأدوية المثبطة للمناعة مدى الحياة، وبأوقات محددة، وأى إخلال بهذا النظام أو نسيان لأخذ الدواء ولو ليومين فقط كفيل برفض الكلية المزروعة.

لذلك: أى مرض نفسى عند المريض يجب علاجه قبل زرع الكلية حتماً.

5. خطورة جراحية عالية

- ★ كبعض المشاكل القلبية أو التنفسية التي تمنع إجراء التخدير العام (وهو مضاد استطباب مطلق).

ملاحظة: مرضى القصور الكلوي قد يحدث لديهم ضخامة بطين أيسر، ولكن بعد عدة جلسات من التحال الدموي قد نستطيع إجراء جراحة لهم وزرع الكلية (مضاد استطباب نسبي).

6. العمر المتقدم

- ★ سابقاً كان يجرى الزرع فى سوريا حتى عمر الـ 40 سنة فقط، وبعد هذا العمر لا يُجرى، إنما يبقى على الغسيل الكلوي.
- ★ وذلك كون المريض الكبير بالسن يعاني من مشاكل عديدة كتصلب الشرايين أو مشاكل دماغية، فيمكن أن يتوفى بعد عدة سنوات لسبب آخر غير الكلية.

- ★ أما حالياً **فلا يوجد عمر محدد**، والعمر المتقدم يعتبر **مضاد استطباب نسبي**.
- ★ فبعض المرضى المتقدمين بالعمر والذين لا يعانون من مشاكل قلبية أو آفات أخرى ولا يدخلون وحالتهم الصحية جيدة فقد نزرع لهم كلية حتى لو كانوا بعمر 75 سنة.

في القانون السوري: لا تحديد على عمر الأخذ والتحديد يكون على عمر المتبرع فقط.

تقييم الأخذ والمعطي

أولاً: تقييم الأخذ

- ويتم عن طريق:
 - 1- محاولة معرفة سبب القصور الكلوي.
 - 2- تقييم الوظيفة القلبية.
 - 3- التفتيش عن الخبثات.
 - 4- اختبارات جرثومية وفيروسية.
 - 5- صورة مثانة بالطريق الراجع.
 - 6- الاختبارات المناعية.

1. محاولة معرفة سبب القصور الكلوي

- قد يكون سبب تلف الكلية معروفاً أو غير معروف كما هو حال أغلب المرضى لدينا.
- وقد يكون:

⊙ **مرض يؤدي الكلية ويتلفها بسرعة:**

- كما في **الأوكسالوز**، حيث يؤدي إلى تخرب الكليتين بسرعة كبيرة (على طاولة العمليات) وعند الزرع لهؤلاء المرضى يجب أن نزرع الكبد والكلية معاً.
- وكذلك الحال مع **التهاب الكبد والكلية الغشائي المنقي نمط (2)** حيث تقارب نسبة النكس 80%.

⊙ **أو مرض يتلف الكلية على مدى كبير من الزمن (عشرات السنين):**

- كما في **داء السكري** عندها تجري الزرع حتى لو كان هناك نكس بعد عدد من السنين.

قاعدة:

- عندما يكون المرض الذي أدى إلى تلف الكليتين ناكس بسرعة وبشكل قاتل للكليتين لا نزرع.
- أما إذا كان النكس يحدث بعد فترة طويلة فهنا نقوم بالزرع.

2. تقييم الوظيفة القلبية

- هل يتحمل المريض التخدير والعمل الجراحي أم لا.

3. التفتيش عن الخبثات

- حيث تعد **مضاد استطباب** كما ذكرنا.

4. اختبارات جرثومية وفيروسية HIV, CMV, EBV, HBV, HCV

- وجود أحد هذه الجراثيم أو الفيروسات يعتبر مضاد استطباب للزرع إلا في حال الشفاء منه.
- وإن **أهم** الاختبارات التي نجرىها هي **اختبار كشف التدرن TB**.

5. صورة مثانة بالطريق الراجع

- فعند أخذ الكلية للزرع نأخذ معها **الحالب والشريان والوريد** ونزرع الحالب على مثانة الآخذ.
- فيجب تحري وجود أي مشكلة في المثانة كالتشوهات والرتوج والمثانة العصبية والضمور¹، فقد تكون سبباً لتلف الكلية كما في حال التضيق الشديدة والجزر المثاني الحالبي.

6. الاختبارات المناعية

- لا تُزرع كلية بدون دراسة مناعية والتي تشمل:

(1) توافق الزمر الدموية ABO:

- تخضع لنفس قواعد نقل الدم العادي.
- فعند عدم توافق الزمر الدموية ← تعرف الضد على المستضد ← **رفض فوق حاد** أي على طاولة العمليات.

ملاحظة: لا يشترط أن يكون المتبرع والآخذ متوافقين بعامل الريزوس RH.

(2) HLA أو MHC معقد التوافق النسيجي:

- له صنفان class1، class2 ولكل منهما عدة مواقع وراثية.
- وجد العلماء أن ما يهمننا للزرع منها هو:
- A، B من class1 و DR من class2 وخاصة DR B1.

¹ فمريض قصور كلوي يغسل الكلى منذ 4-5 سنوات ← قد يكون لديه ضموراً في المثانة.

- وحسب القانون السوري يجب أن يكون هناك توافق 2 من 6 على الأقل ، وكلما كان التوافق أكثر كانت النتائج أفضل على المدى البعيد.
- حيث يملك الفرد 6 مورثات للمواقع الوراثية الثلاثة المهمة (A, B, DRB1)، وهو يرث 3 منها من أمه و 3 من أبيه، فإذا تبرع أحد الأبوين لابن لهما فهناك توافق مبدئي 3 من 6 وقد يكون أكثر في حال وجود صلة قرابة بين الأبوين.
- وما يساعد على عدم ضرورة التوافق التام هو وجود مثبطات المناعة.

(3) التصالب Cross Matching:

- ⊙ نأخذ المصل من الآخذ ونضيف إليه الكريات البيض اللمفاوية للمعطي التي تحوي على سطحها مستضدات class 1 و class 2.
- ⊙ فإذا حصل تفاعل مناعي وهاجم مصل الآخذ الكريات البيض للمعطي ← يكون **التصالب إيجابياً** وهذه الحالة **مضاد استطباب مطلق** لزرع الكلية. هام
- ⊙ التصالب هو **أهم فحص مناعي** قبل إجراء زرع الكلية.
- ⊙ عند الزرع في حال **إيجابية** التصالب **يموت الطعم فوراً**.

(4) Panel Reactive Antibody or Antigen (PRA):

- ⊙ أي دراسة المستضدات التي تعرّض لها المريض طيلة حياته.
- ⊙ فال PRA الإيجابي يعني أنه يوجد أضداد أخرى في مصل الآخذ ليست موجهة ضد A, B, DRB1 وعندما يكون:
- PRA إيجابي والتصالب إيجابي ← **رفض 100%** (فوق حاد).
- PRA إيجابي والتصالب سلبي ← **قابلية شديدة للرفض الخلوي الحاد** بعد عدة أسابيع أو أشهر لذلك يحتاجون تحضير مناعي خاص.
- PRA سلبي والتصالب سلبي ← **نسبة الرفض ضئيلة** (الحالة الأفضل).

إذاً في الاختبارات المناعية نبحث عن:

- توافق ال ABO دون RH: عدم التوافق يؤدي إلى رفض فوق حاد.
- HLA (أو MHC): يكفي توافق 2 من 6.
- التصالب: أهم ما يُطلب وإيجابيته تعتبر مضاد استطباب مطلق.
- PRA (ليس مضاد استطباب).

ثانياً: تقييم المعطي

♦ ويتم عن طريق:

- 1- التوافق في زمرة الدم (ABO) مع الآخذ.
- 2- التصالب سلبي (Cross - Matching).
- 3- توافق الـ HLA مع اختيار الأنسب.
- 4- تقييم فيروسي.
- 5- تقييم الوظيفة الكلوية.
- 6- دراسة شرايين الكليتين.
- 7- المتبرع الميت دماغياً.

1. التوافق في زمرة الدم (ABO) مع الآخذ

2. التصالب سلبي (Cross - Matching)

3. توافق الـ HLA مع اختيار الأنسب

♦ في حال وجود متبرعين أحدهما لديه عدم توافق مع الآخذ بموقعين من أصل 6 من مواقع الـ HLA المطلوبة، والآخر عدم توافق بـ 3 من أصل 6 فيفضل أخذ الكلية من المتبرع الأول.

ملاحظة: Class 1 (A,B) هام في السنوات الأولى للزرع، بينما Class 2 (DR) هام في السنوات البعيدة للزرع.

4. تقييم الوظيفة الكلوية

♦ وهو أمر ضروري جداً، فلا يجوز مطلقاً أخذ كلية سليمة من متبرع دون معرفة وضع الكلية الأخرى، حيث أن هناك احتمال أن تكون الكلية الأخرى مصابة بآفة ما وبالتالي سينتهي الأمر بالمتبرع إلى قصور كلوي في مرحلة ما.

♦ **وللتأكد من ذلك نقوم باختبار GFR بالومضان وليس الكرياتينين أو تصفية الكرياتينين.** هام

♦ فإذا كان لدى المتبرع:

♦ بيلة بروتينية غير عرضية أو بيلة دموية غير مفسرة بإنتان.

♦ أو كانت تصفية الكرياتينين مثلاً 70 مل/د رغم أن الكرياتينين لديه 1 ملغ/دل.

♦ فذلك يستدعي **رفض أخذ الكلية** من هذا المتبرع لأن ذلك سيضره حتماً كما أنه قد يضر الآخذ بنفس الوقت لكون الكلية المزروعة **ليست سليمة تماماً.**

♦ وفي بعض الحالات يكون المتبرع سليماً تماماً من الناحية الكلوية إلا أن لديه كلية أكبر من الأخرى، عندها نزرع للمريض الكلية الأصغر **ونترك للمتبرع الكلية الأكبر** لكونه أحق بها.

قاعدة 1: دائماً نترك للمتبرع الكلية الأفضل.

قاعدة 2: الـ GFR بالومضان يقيّم الوظيفة الكلوية ويخبرنا أي الكليتين أفضل.

5. تقييم فيروسي كما الآخذ

6. دراسة شرايين الكليتين

- ◆ وذلك لاختيار الكلية الأنسب للاستئصال والأقل ضرراً لكلا الطرفين (للاخذ والمتبرع)، فالكلية التي تملك شريان واحد أفضل من التي تملك شريانيين.
- ◆ فكلما كان وقت العمل الجراحي أقصر يكون أفضل كي لا تبقى الكلية دون تروية فترة طويلة.

في بعض الحالات قد تكون الكلية ذات تروية شريانية قطبية إضافة للشريان الكلوي الأساسي، ففي حال تم أخذ هذه الكلية وزرعها للآخذ سيبقى القطب المروى من الشريان الشاذ بدون تروية وستتعطل وظيفة هذا الجزء من الكلية ☹️.

7. المتبرع الميت دماغياً

- ◆ أي من كان لديه موت بجذع الدماغ وتخطيط الدماغ لديه ينطبق على خط السواء الكهربائي، إلا أن قلبه لا زال ينبض ما دام موضوعاً على المنفسة.
- ◆ بشكل عام إن **المتبرع الحي أفضل من الميت** لأن الكلية ستنتقل مباشرة للمريض وخلال دقائق، أما بالموت الدماغى فإنها ستوضع بسائل مبرد فيه بعض المواد المغذية.
- ◆ وكلما زادت المدة عن 24 ساعة ستتموت خلايا الكلية، فبالخلايا كما تتموت بالحرارة تتموت بالبرودة ← تنخر أنبوبي حاد.
- ◆ ولا زال هناك خلاف شرعي وقانوني وطبي حول أخذ الكلية من هؤلاء الأشخاص.
- ◆ أي يجب أن يكون المتبرع خالي من جميع الأمراض وخاصة ما يضر منها بالكلية.

لوحظ أن الإنسان الذي تؤخذ منه كلية للزرع يعيش أكثر من الإنسان الذي له كليتان! ما السبب؟؟

- لأن المتبرع بكليته يخضع لفحوصات كاملة قبل أن تؤخذ منه الكلية (بينخلوه نخل).
- وبالتالي فهو حتماً سليم من كل الأمراض.
- أما الإنسان العادي فهو لا يدري مالديه من مشاكل قد تسبب موته في أحد الأيام.

مضادات استطباب التبرع (المعطي)

- 1) **الداء السكري بنوعيه:** فالكلية المأخوذة منه قد تكون متضررة مما يؤدي إلى ضرر الآخذ، كما أن المتبرع قد يصاب بقصور كلوي بوقت أبكر من المتوقع، فمريض السكري يأخذ ولا يعطي.
- 2) **ارتفاع الضغط الشرياني:** والذي يسبب أذية كلوية.
- 3) **وجود داء كلوي.**
- 4) **البدانة المفرطة:** لكونها تشكل عامل خطورة على الكلية المتبقية، فالمريض البدين بحاجة للكليتين معاً، وعند أخذ الكلية فإنه يصاب بالتهاب كب وكلية بؤري مقطعي، بالإضافة لصعوبة وطول مدة العمل الجراحي في مثل هذه الحالة، لذلك تعتبر مضاد استطباب نسيباً. وقد يكون هذا البدين حاملاً للمتلازمة الاستقلابية التي تؤهب للأذيات الكلوية.

الأدوية المستخدمة في زراعة الكلية

تقسم إلى ثلاث مجموعات:

a. **معالجة تحريضية Induction therapy:**

▲ تستخدم قبل الزرع أو أثناءه، وهي لا تعطى لكل المرضى وإنما فقط للمرضى الذين لديهم خطر حدوث رفض فهي أدوية مكلفة.

b. **معالجة محافظة (دائمة) Maintenance therapy:**

▲ يستخدمها المريض بعد الزرع ويأخذها مدى الحياة، حيث تفيد هذه المعالجة في الحفاظ على الطعم ووظيفته بالشكل الأمثل.

c. **المعالجة المضادة للرفض Anti-Rejection therapy:**

▲ وتعطى عند حدوث شكل من أشكال الرفض المناعي للطعم.

قبل أن ندرس الأدوية المثبطة للمناعة والتي هي 5 أنواع دعونا نتذكر آلية التعرف على المستضدات الغريبة في الجسم: للفهم

✦ عندما يدخل إلى الجسم مستضد غريب ← الخلايا المقدمة للمستضد APCs تتعرف عليه ← تبلعمه ← تفككه داخلها لمحددات مستضدية ← تعرض هذه المحددات على سطحها ضمن جزيئات HLA-2 ← تتعرف عليها الخلايا التائية CD4 من خلال مستقبلات على سطحها نمرز لها ب CD3.

- ✦ عندما يرتبط CD3 مع المحددة المستضدية ← تنطلق الإشارة الأولى (Signal 1).
- ✦ لكن هذه الإشارة غير كافية لتفعيل الخلية التائية بشكل كامل ← بعض الجزيئات الموجودة على الخلية التائية والخلية المقدمة للمستضد ترتبط مع بعضها (CD28 و B7) ← تنطلق الإشارة الثانية المساعدة (Signal 2).
- ✦ تصل الإشارة الثانية للخلية التائية CD4 ← تفرز عاملين: تابع على الصور المرفقة مع آليات عمل الأدوية لاحقاً
- ✦ الإنترفيرون غاما IFN-γ: يحرض الخلايا البالعة على التعرف على المستضد.
- ✦ الإنترلوكين 2 IL-2: يرتبط مع مستقبله على الخلايا التائية CD8 و CD4 ← يحدث تكاثر نسيلي لهذه الخلايا للمساهمة في التخلص من الجسم الغريب (CD4 تفرز سيتوكينات تحرض البائية على إنتاج الأضداد، و CD8 تطلق مواد قاتلة للخلايا).
- ✦ والخلايا البائية التي تنتج الأضداد تلعب الدور الأساسي في:
 - 1- الرفض فوق الحاد.
 - 2- الرفض الحاد.
 - 3- اعتلال الطعم المزمن.

1. مثبطات الكالسينيورين (أقنية الكالسيوم) Calcineurin Inhibitors (CNI) زمرة كبيرة

الجدول التالي يوضح التأثيرات الجانبية للسايكلوسبورين والتاكروليموس: هام جداً

Cyclosporine	Tacrolimus	
+	+	السمية الكلوية Nephrotoxicity
++	+	ارتفاع الضغط واحتباس الصوديوم Hypertension and Sodium retention
+	++	أذية البنكرياس (قد تسبب سكري) Pancreatic islet toxicity
+	++	سمية عصبية Neurotoxicity
++	+	تأثيرات جانبية تجميلية Cosmetic side effect
-	+	تأثيرات جانبية معدية معوية Gastrointestinal side effects
-	+	الحركة المعدية Gastric motility
+	+	ارتفاع البوتاسيوم Hyperkalemia
+	+	نقص المغنيزيوم Hypomagnesaemia
+	-	ارتفاع الكوليسترول Hypercholesterolemia

لسهولة الحفظ: هام

- ✓ التاكروليموس لا يرفع الكوليسترول (عكس السيكلوسبورين).
- ✓ السيكلوسبورين ليس له تأثيرات على حركة المعدة والأمعاء.
- ✓ كلاهما يرفع Na و K وينقص Mg (لكن السيكلوسبورين يرفع Na أكثر من التاكروليموس).
- ✓ كلاهما يسبب سمية كلوية.
- ✓ كلاهما يؤثر على البنكرياس ويسبب سمية عصبية (التاكروليموس أكثر).
- ✓ كلاهما يسبب تأثيرات تجميلية (السايكلوبورين أكثر).

التأثيرات الجانبية التجميلية هي:

- ✓ **ضخامة اللثة + الشعرانية:** وتحدث لدى تناول السايكلوبورين أكثر من التاكروليموس، لذلك لا تستخدم هذه الأدوية عند النساء وخاصة السايكلوبورين.

ملاحظات:

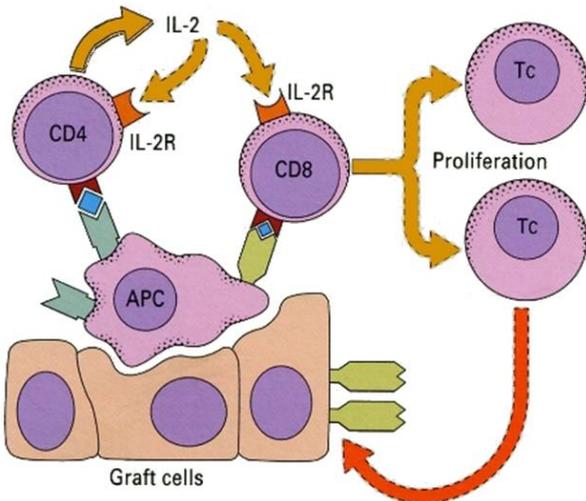
- لاحظ أنه على الرغم من أن هذه الأدوية تستخدم في زرع الكلية إلا أنها قد تسبب سمية كلوية عالية.
- الجرعات المنخفضة لهذه الأدوية قد لا تؤدي إلى تثبيط المناعة لذلك يجب ضبط جرعات هذه الأدوية بشكل صارم (لا زيادة ولا نقصان) مع مراقبة دورية.
- أكثر دواء يسبب الشعرانية هو السايكلوبورين. هام

آلية العمل

- ✓ على البروتينات المفسفرة في السيتوبلازما أن تدخل النواة من أجل تحريض انتساخ مورثات IL-2، ولكي تدخل هذه البروتينات إلى النواة يجب نزع فسفرتها.
- ✓ ويتم ذلك عن طريق **أقنية الكالسيوم Calcineurine** التي لها فعالية خمائية.

✓ تقوم الأدوية المثبطة لأقنية الكالسيوم بـ:

- ✓ **تثبيط نزع الفسفرة** ← فهي تمنع انتساخ مورثة IL-2، والذي يلعب دوراً هاماً في تكاثر الخلايا ونضجها.
- ✓ وحتى لو تم إنتاج كمية قليلة من IL-2، فإن هذه الأدوية **تمنع ارتباطه بمستقبلاته** الموجودة على خلايا CD8.



لوحظ أن التأثير الدوائي المثبط للمناعة للتاكروليموس أقوى بـ 50 ضعف من السايكلوسبورين.

التاكروليموس (FK506) Tacrolimus	السايلوسبورين Cyclosporine A (CsA)
ومن أسمائه التجارية: Prograf	الأسماء التجارية: .Gengraf, Neoral, Sandimmun

2. مثبطات هدف الراباميسين (TORI) Target of Rapamycin inhibitors

☒ كالم: Rapamycin - Sirolimus,

☒ لا تؤدي إلى سمية كلوية، ولكنها أضعف من الأدوية السابقة. هام

تأثيراتها الجانبية:

- 1- نقص صفيحات.
 - 2- ارتفاع شحوم الدم وخاصة الثلاثية. حيث تصل إلى أرقام عالية
 - 3- انقطاع نطاف (عند الرجال).
 - 4- تقرحات بالفم.
 - 5- بيلة بروتينية (Focal segmental glomerulosclerosis) FSGS.
 - 6- يسيء للجرح ويؤخر شفاؤه لذلك لا نستخدمه في الأشهر الثلاث الأولى التالية للعمل الجراحي.
 - 7- تأثير مضاد للورم، ويخفف من الكيسات في داء الكلية عديدة الكيسات.
- ☒ عادة مثبطات المناعة تنشط الأورام، لكن TORI هي المثبطات المناعية الوحيدة التي **تملك** تأثير مضاد للورم.

آلية العمل

آليتها تعتمد على تثبيط إشارات السيتوكينات:

- ☒ هذه المنطقة (TOR) توجد في السيتوبلازما ولها فعالية خمائية وهي تعطي أوامر للخلية التائية (من النمط CD4 أو CD8) بالانشطار والتضاعف ويتم تحفيز هذه المنطقة بالإشارة التي يرسلها الـ IL-2 بعد ارتباطه بمستقبلاته.
- ☒ تعمل مثبطات الـ TOR على:

- × **تثبيط منطقة الـ TOR** ومنعها من الاستجابة لإشارة الـ IL-2 فيتثبط تضاعف وانشطار الخلية.
- × **تثبيط الإشارة التفعيلية الثانية المساعدة** 2 CO-stimulating signal.

3. مضادات (مانعات) التكاثر The Anti-Proliferative drugs

تعمل هذه الأدوية على تثبيط تصنيع البيورينات من جديد **novo purine synthesis**:

أي أنها تعمل على **منع انشطار الـ DNA**

للخلايا T وبالتالي فهي تمنع تضاعفها وانتشارها النسيلي.

أهم هذه الأدوية:

★ **الأزاثيوبرين Azathioprine**

اسمه التجاري Imuran.

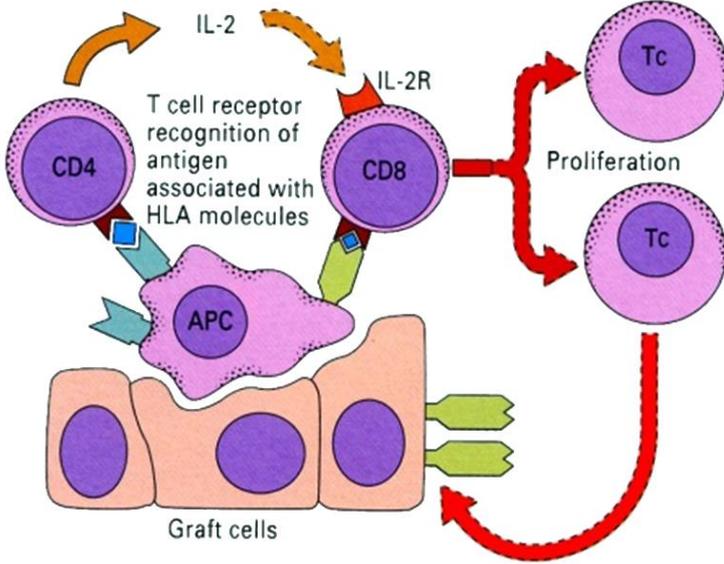
★ **ميكوفينولات موفيتيل (MMF)**

Mycophenolate Mofetil

اسمه التجاري Celicept.

★ **ميكوفينولات الصوديوم SMF**: وتم تطوير هذا الدواء المشابه بالتركيب لـ MMF.

واسمه التجاري Myfortic وهو أقوى وأعلى ثمناً من سابقه كما أن تأثيراته الجانبية وخاصة الهضمية أقل، فهي تحدث بنسبة 30٪ في حال استخدام الـ Celicept وبنسبة 15٪ باستخدام الـ Myfortic.



4. الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids

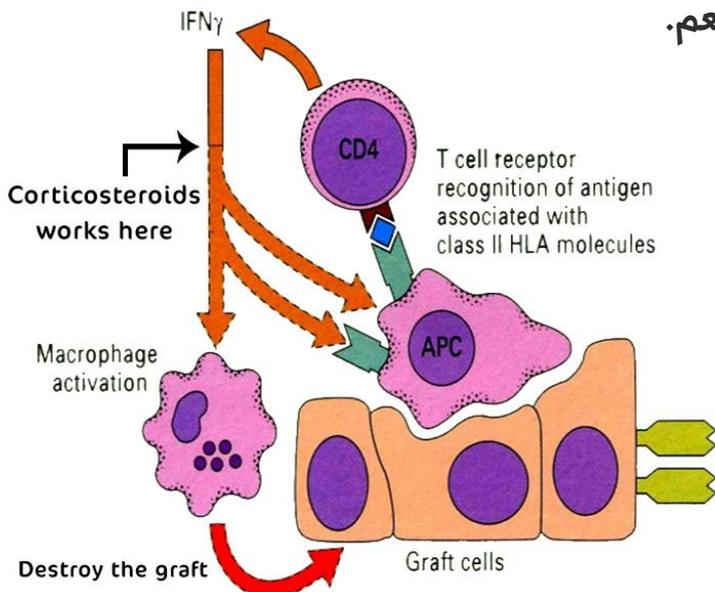
لها عدة آليات مثبتة للمناعة والآلية الأساسية غير معروفة بالكامل.

وما يهمنا منها في زرع الكلية هو أنها **تثبط إنتاج الـ IFN γ** الذي يقوم بتحريض البالعات والخلايا المقدمة للمستضد من أجل بلعمة الطعم.

كما تقوم الستيرويدات بمنع تعرف الخلايا

التائية على المحددات المناعية الموجودة على سطح الـ APCs وتمنع كذلك إنتاج الـ IL-2 من الخلايا CD4.

وهي الدواء الهام والذي لم نتمكن حتى الآن من الاستغناء عنه ويعتبر الأساس بالعلاج.

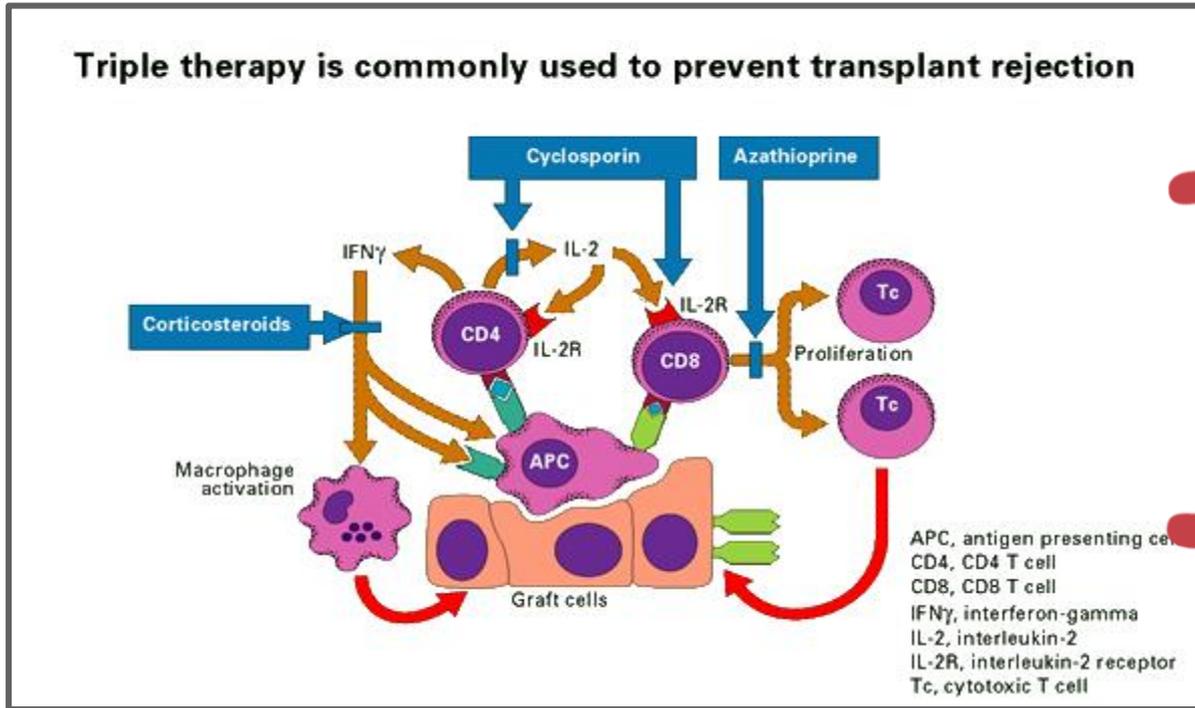


5. المعالجة بالأضداد AB therapy

- 1- Anti-CD3 (Muromonab): OKT3.
- 2- Anti-CD20 (Rituximab).
- 3- Anti-CD52 (Alemtuzumab): anti-T+B cells.
- 4- Anti-CD25 (Basiliximab).
- 5- ATG (Thymoglobuline).
- 6- ALG.

أكثرها استخداماً الثاني والرابع، والثالث غير متوفر لدينا

والشكل التالي يجمع الصور السابقة ويُلخص لنا مكان تأثير كل من الأدوية السابقة:



مقارنة وتذكرة بسيطة بين الأدوية السابقة من حيث آلية التأثير:

الكورتيكوستيروئيد	مضادات الانقسام	TORI	مثبطات الكالسينورين
- تثبيط إنتاج $IFN\gamma$	تثبيط	تثبيط منطقة الـ TOR	منع إنتاج
- منع إنتاج الـ IL-2	تصنيع	ومنعها من الاستجابة	الانترلوكين 2
- منع تعرف الخلايا التائية على	البيورينات	لإشارات IL2	منع ارتباطه
المحددات المستضدية	من جديد	تثبيط الإشارة 2	بمستقبلاته

تذكر أن: مثبطات الكالسينورين لها سمية كلوية في حين أن مثبطات هدف الـ راباميسين ليس لها سمية كلوية وهي المثبطات المناعية الوحيدة التي لها تأثير مضاد للورم، ومن مميزاتها أنها تسيء للجرح.

6. المعالجة المحافظة (الداعمة الثلاثية) Triple Maintenance Therapy

- ♦ أي المعالجة التي تعطى للمريض بعد زرع الكلية، والمعالجة الداعمة الثلاثية المتبعة عالمياً (وفي مشفى المواساة أيضاً) هي:
 - a. كورتيكوستيروئيد.
 - b. أحد مثبطات الكالسينيورين (سايكلوبورين، تاكروليموس).
 - c. أحد مانعات الانقسام (آزاثيوبورين - MMF) أو أحد مثبطات الـ TOR (راباميسين).

مراحل زرع الكلية

يتم زرع الكلية وفقاً لثلاثة مراحل:

- 1) استئصال كلية المتبرع Donor nephrectomy.
- 2) الزرع الجراحي للكلية للأخذ Transplant surgery.
- 3) التدبير بعد العمل الجراحي Postoperative management.

مثلاً:

- ✍ يبول المريض في أول يومين بعد الزرع حوالي 15-30 لتر /يوم، فإذا ترك بدون تعويض لهذا الكم الهائل من الماء المطروح مع البول فإنه سيموت حتماً.
- ✍ تزرع الكلية في الحوض (وذلك لسهولة فحصها ومراقبتها) خلف الرباط الإربي وتتم مفاغرة شريانها مع الشريان الحرقفي الأصلي أو الظاهر أو الباطن (وهو نادر)، وتتم مفاغرة وريدها مع الوريد الحرقفي الظاهر.
- ✍ ويتم زرع الحالب ضمن نفق في جدار المثانة بطريقة تحول دون حدوث جذر مثاني حالي.

المفاغرة مع الشريان الحرقفي الظاهر أفضل من المفاغرة مع الحرقفي الباطن.

الاختلالات الباكزة لزرع الكلية

الاختلالات البولية

- هروب البول Urine Leak: من الحالب المزروع بشكل غير جيد ضمن المثانة مما يؤدي لتجمع البول ضمن البطن، ويتم إخراج البول المتجمع في الحوض بواسطة مفجر.

- انسداد الحالب Ureteric obstruction: ويحدث بسبب شد شديد للقسط وحديث الاستسقاء الكلوي وبالتالي قصور كلوي لسبب بعد كلوي.

الاختلالات الوعائية Vascular Complications الأخطر

- فمن الممكن أن يتطور **الخثار Thrombosis** في الشريان أو الوريد التابعين للكلية الجديدة في مكان إجراء المفاغرة.

القيلة للمفاوية Lymphocele

- وتنتج عن عدم ربط الجملة للمفاوية المرافقة للكلية المزروعة بشكل جيد، مما يؤدي إلى تشكل **قيلة لمفاوية** قد تضغط على الحالب الجديد أو المثانة.

اختلالات جرح العملية Wound Complications

- حيث يتأخر اندمال جرح العملية نتيجة استخدام مثبتات المناعة وخاصة أدوية الـ TORi لذلك لا نبدأ به قبل شهر من زراعة الكلية. هام جداً

الاختلالات الكلوية لزراعة الكلية

■ وتضم:

- 1- الوظيفة المتأخرة للكلية (الطعم).
- 2- الرفض المناعي للطعم.
- 3- نكس المرض الأصلي على الكلية الجديدة.
- 4- التهاب الكبد والكلية الجديدة.
- 5- اعتلال الطعم الكلوي المزمن.
- 6- السمية الكلوية.

1- الوظيفة المتأخرة للكلية (الطعم) Delayed Graft function (DGF)

- عندما نأخذ الكلية من متبرع ميت دماغياً فمن الضروري وضعها في سائل بارد حتى لا تتخرب.
- وفي هذه الحالة **قد تحدث تبدلات نخرية** في الكلية كالنخر الأنبوبي الحاد (ATN) الأمر الذي يؤدي إلى **تأخر بدء عمل الكلية** حتى تعود لحيويتها.

2- الرفض المناعي للطعم Rejection

وله عدة أنواع هي: الرفض فوق الحاد - الرفض الحاد المتسارع - الرفض الحاد.

(1) الرفض فوق الحاد Hyper Acute Rejection:

- وقت حدوثه: على طاولة العمليات، حيث يُرفض الطعم **مباشرة** أثناء العمل الجراحي.
- السبب في حدوثه:
 - **عدم توافق الزمر الدموية ABO.**
 - أو وجود **تفاعل Cross matching إيجابي.**
- فيوجد أضداد ضد المتبرع مسبقاً بكميات كبيرة جداً عند الآخذ.
- الأمر الذي يؤدي إلى تشكل معقدات مناعية تترسب في الكلية الجديدة وتخرّبها.
- وحالياً لا توجد إلا **حالات نادرة** من الرفض فوق الحاد بسبب اجراء الفحوص السابقة بشكل روتيني لكل مرضى الزرع.

(2) الرفض الحاد المتسارع Accelerated Acute Rejection:

- وقت حدوثه: **1-3 أيام** بعد الزرع.
- السبب في حدوثه: أضداد الـ PRA عالية جداً.
- تكون كمية الأضداد الموجودة في مصل المريض غير كافية لإعطاء تفاعل Cross-matching إيجابي، وتكون أقل من النوع السابق.
- **يحتاج لعلاج سريع جداً** وإلا تحول لرفض فوق حاد.

(3) الرفض الحاد Acute Rejection:

- وهو **أشيع** أشكال الرفض.
- 4) وقت حدوثه: **3 - 5 أيام حتى 6 أشهر** بعد الزرع (بعد الأشهر الستة الأولى يصبح مزمن).
- 5) يقسم إلى:
 - **رفض خلوي حاد Acute Cellular Rejection:** ويكون متواسطاً بالخلايا اللمفاوية **التائية (T-cell)** التي تهاجم الخلال الكلوي، وهي الأخطر.
 - **رفض خلطي حاد Acute Humoral Rejection:** يكون متواسطاً بالأضداد التي تفرزها الخلايا البائية حيث تتشكل معقدات مناعية تترسب ضمن أوعية الكبد الكلوية.

فلنقارن بين أشكال الرفض الثلاث:

الحاد	الحاد المتسارع	فوق الحاد
اليوم 3 حتى 6 أشهر	اليوم 1 الى 3	على طاولة العمليات
خلوي: الخلايا التائية تهاجم الخلال (وهو الأخطر) خلطي: معقدات مناعية تترسب في أوعية الكبد	PRA عالية جداً	ABO أو تصالب إيجابي

3- نكس المرض الأصلي على الكلية الجديدة Disease Recurrence

■ أهم الأمراض التي تنكس على الكلية المزروعة ونسبة النكس: هام جداً

نسبة خسارة الطعم	نسبة النكس	المرض
40 - 50 %	20-50% عند البالغين و 10-15% عند الأطفال	التصلب الكبي البؤري المقطعي FSGS
15 - 30 %	30 - 60 %	داء برغر (IgA Nephropathy) Berger
حتى 50%	30 - 10 %	التهاب الكبد والكلية الغشائي MGN
40 - 30 %	30 - 20 %	التهاب الكبد والكلية الغشائي المنمي MPGN من النمط 1
20%	80%	التهاب الكبد والكلية الغشائي المنمي MPGN من النمط 2 (المتعمة تكون ناقصة هام)
-	100%	الداء السكري من النمط 1
خسارة الكلية تكون بسرعة عالية جداً	100%	داء الأوكسالوز Oxalosis
50-20%	20 - 10 %	التهاب الأوعية
-	5%	الذئبة الحمامية الجهازية SLE

إضافة: فرق في الاسم بين:

- داء برغر Berger المذكور.

- داء بيورغر Buerger وهو التهاب الأوعية الخثاري الساد Thromboangiitis Obliterans.

- مما سبق أهم الأمراض التي تنكس على الزرع:
- **السكري نمط 1 والاولوكسالوز:** ينكسان بنسبة 100٪.
- **التهاب الكبد والكلية الغشائي المنمي MPGN:** ينكس 80٪.
- **التصلب الكبي البؤري المقطعي FSGS:** ينكس عند البالغين 20-50٪ وعند الأطفال 10-15٪.
- **برغر:** ينكس 30-60٪.
- **الذئبة الحمامية الجهازية:** وهي الأقل نكساً بنسبة 5٪.

4- التهاب الكبد والكلية الجديدة De novo GN

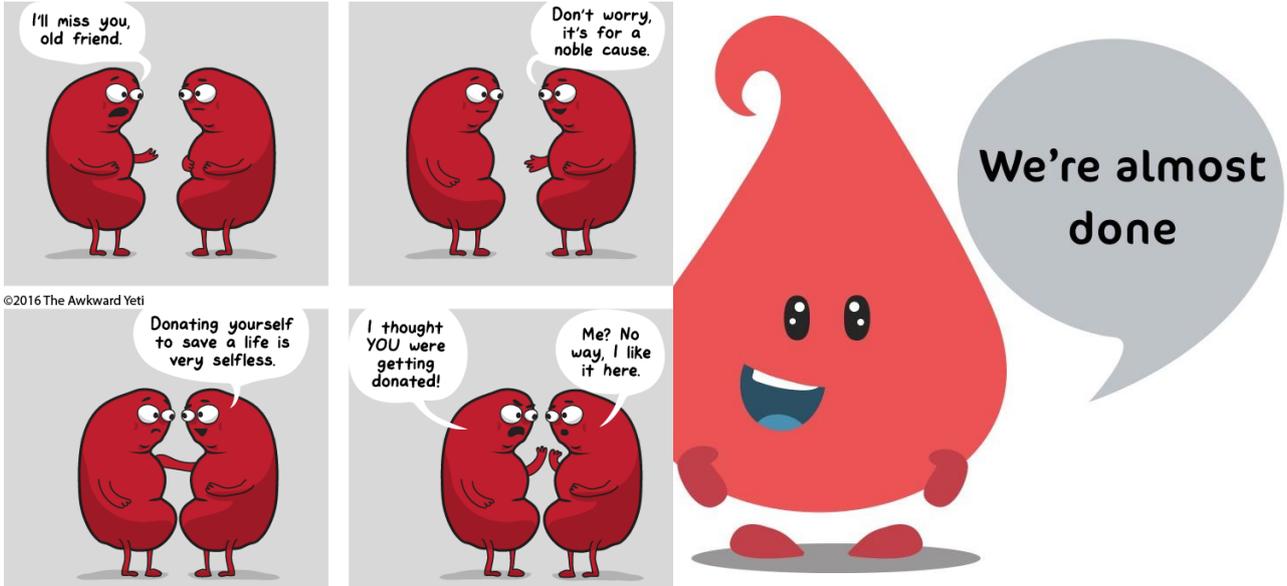
- في هذه الحالة يكون سبب القصور الكلوي نوعاً من أنواع التهاب الكبد والكلية.
- وبعد زرع الكلية يتطور لدى المريض شكل آخر من أشكال التهابات الكبد والكلية.
- **مثلاً:** مريض حدث لديه قصور كلوي بسبب التهاب كبد وكلية غشائي MGN، وبعد أن زرعنا له كلية جديدة حدث لديه التهاب كبد وكلية منمي غشائي MPGN.

5- اعتلال الطعم الكلوي المزمن Chronic Allograft Nephropathy (C.A.N)

- فلا كلية تعيش للأبد، ولكن تبين فيما بعد أن هناك 3 آليات لحدوثه وهي:
- **الآلية المناعية** (فرط تحسس من النمط IV).
- **السمية الكلوية الناتجة عن الأدوية المثبطة للكالسيوم.**
- **الإجهاد الكلوي،** إذ أن هذه الكلية تقوم بعمل كليتين فتصاب مع الوقت بالتصلب.

6- السمية الكلوية Nephrotoxicity

وكما ذكرنا تحصل نتيجة لاستخدام **مثبطات الكالسيوم** بشكل خاص.



اختلالات أخرى لزرع الكلية

الإنتانات

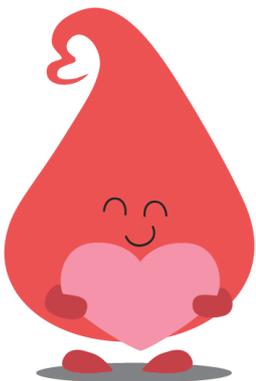
- إنتانات الطرق البولية العلوية (UTI).
- ذات الرئة.
- الإنتانات الانتهازية (Opportunistic) بالمتعضيات التالية: هام
 - الفيروس المضخم للخلايا CMV.
 - المتكيس الرئوي الكاريني (Pneumocystis Carini (PC):
 - لذلك نعطي مريض زرع الكلية معالجة وقائية بالباكتريم لمدة 9 أشهر.
 - الفطور بأنواعها.
 - BK Virus (فيروس باشا قاسم): وهو من مجموعة فيروسات البوليوما.

الاختلالات القلبية الوعائية

- ارتفاع الضغط الشرياني HTN.
- ارتفاع شحوم الدم: وأكثر دواءً يسبب ذلك هو الرابامايسين (السيروليموس).
 - هذا الارتفاع في الشحوم لا يؤهب لحدوث التصلب العصيدي بسبب بعض آليات المعوضة.
- الداء السكري:
 - ويحدث نتيجة لاستخدام السيتروليبيدات ومثبطات المناعة (وعلى رأسها التاكروليموس).

الخبثات

- الخبثات التي تحصل في الجلد:
 - مثل السرطانة حرشفية الخلايا (SCC) والتي يسببها الـ (Human Papilloma Virus (HPV).
- الداء المنمي للمفاوي التالي للزرع Post transplantation lymphoproliferative disease:
 - سرطان كابوزي:
 - يسببه (Human herpes virus (HHV).
 - ولم يعد مشاهداً بعد استخدام مثبطات المناعة بجرعات أقل من تلك التي كانت تستخدم سابقاً.



هنا تنتهي محاضرتنا... بالتوفيق ^_^