

العجز أقل (-Morbidity)

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

التكلفة المادية أخفض (-Price)

- ❗ إن تكلفة زرع الكلية باهظة وتكّف 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 (+Quality of life)

- 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) هاءام

- ★ 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. نسبي
 - 6- خطورة جراحية عالية.

1. جمع فعال

- ★ لأننا سنقوم بإضعاف المناعة بعد العملية وبالتالي قد يؤدي الخمج بحياة المريض.
 - ★ حيث يتم إعطاء المريض جرعات عالية من مثبطات المناعة في الأيام الأولى ويبقى على جرعات معتدلة مدى الحياة، وحتى وجود الحرارة يمنعنا من القيام بالزرع.
 - ★ لذا يتم إجراء تحاليل للمريض لكشف الخمج في حال وجوده (CBC ، ESR ، CRP ، سرعة تثفل).
- ملاحظة: الخمج مضاد استطباب مؤقت فبمجرد تراجع الخمج يمكننا زرع الكلية.

2. مرض مناعي فعال مستمر يؤدي للقصور الكلوي

- ★ يجب توافر الشروط الأربعة معاً ونقص أى واحد منها يجعل الزرع ممكناً:



مثال :

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

3. الخباثات

- ★ تعد الخباثات بشكل عام **مضاد استطباب مطلق** لزرع الكلية، **باستثناء** بعض أورام الدماغ والجلد والتي من المعروف أنها لا تنكس بعد الاستئصال والجراحة. في بلدنا أي ورم ولو عولج فهو مضاد استطباب مطلق
- ★ والسبب أنه عندما نعطي **مثبطات المناعة** فإننا نقوم بإمالة الكفة لمصلحة تكاثر ونمو الخلايا وبالتالي قد نعيد تفعيل الخلايا السرطانية كما أن بقيا المريض الورمي بالأصل منخفضة (بكون خسرت كلية).

4. أمراض نفسية تمنع تناول العلاج الدوائي

- ★ فالمريض بعد العملية عليه الالتزام بالأدوية المثبطة للمناعة مدى الحياة، وبأوقات محددة، وأي إخلال بهذا النظام أو نسيان لأخذ الدواء ولو ليومين فقط كفيل برفض الكلية المزروعة.
- لذلك: أي مرض نفسي 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 في 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 الآخذ والتحديد يكون على عمر المتبرع فقط.

تقييم الأخذ والمُعطي

أولاً: تقييم الأخذ

- ويتم عن طريق:
- 1- محاولة معرفة سبب القصور الكلوي.
- 2- تقييم الوظيفة القلبية.
- 3- التفتيش عن الخباثات.
- 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 الأوكسالوز¹ Oxalosis، 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%، سوف نذكر الأمراض التي تصيب الكلية المزروعة في نهاية المحاضرة.

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

- كما في داء السكري عندها نجري 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 الخباثات

- 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 نجريها هي اختبار كشف التدرن TB.

1 مرض استقلابي نادر يؤدي إلى عجز الكلية عن طرح أكزالات الكالسيوم فتترسب في أنحاء الجسم.

5. صورة مثانة بالطريق الراجع

- فعند أخذ الكلية للزرع نأخذ معها **الحالب والشریان والوريد** ونزرع الحالب على مثانة الآخذ.
- فيجب تحري وجود أي مشكلة في المثانة كالتشوهات والرتوج والمثانة العصبية والضمور²، فقد تكون سبباً لتلف الكلية كما في حال التضيقات الشديدة والجزر المثاني الحالب.

6. الاختبارات المناعية التعدادات هامة

- لا تُزرع كلية بدون دراسة مناعية والتي تشمل:

(1) توافق الزمر الدموية ABO:

- تخضع لنفس قواعد نقل الدم العادي.
- فعند عدم توافق الزمر الدموية ← تعرّف 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 (MHC-1 MHC-2) ولكل منهما عدة مواقع وراثية.
- وجد العلماء أن ما يهتمنا للزرع منها هو:
- A، B من class1 و DR من class2 وخاصة DR B1.

- 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 (الحاوي على أضداد) 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 إيجابي** وهذه الحالة **مضاد استطباب مطلق** لزرع الكلية. هالام
- التصالب هو **أهم فحص مناعي** قبل إجراء زرع الكلية.

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

⊙ عند الزرع في حال **إيجابية** **التصالب** **يموت الطعم** فوراً. أي توجد أضداد جاهزة بكمية كبيرة عند الآخذ لح تهاجم الكلية المزروعة فوراً.

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

- ⊙ هو اختبار يعطي فكرة عن نسبة رفض الكلى من جسم الآخذ أثناء الزرع، حيث يقوم بتحري **الأضداد الموجهة** ضد زمر التوافق النسيجي الأخرى غير الـ A,B,DRB1
- ⊙ أي دراسة المستضدات التي تعرّض لها المريض طيلة حياته.
- ⊙ فالـ 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 الـ 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

- 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 (GFR) scintigraphy وليس الكرياتينين أو تصفية الكرياتينين** لأنه يعطي فكرة عن وظيفة كل كلية على حدة. هاهنا

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 كحتمة.

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 (للآخذ والمتبرع)، فالكلية التي تملك **شريان واحد أفضل من التي تملك شريانين**.

♦ 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 وستعطل وظيفة هذا الجزء من الكلية ☹️.

7. المتبرع الميت دماغياً

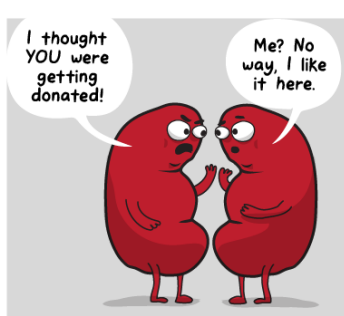
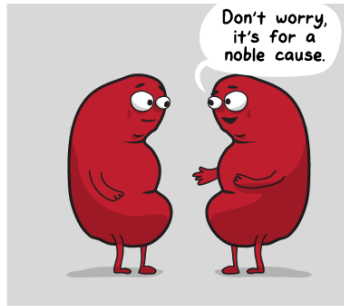
- ❖ أي من كان لديه موت بجذع الدماغ وتخطيط الدماغ لديه ينطبق على خط السواء الكهربائي، إلا أن قلبه لا زال ينبض ما دام موضوعاً على المنفسة.
- ❖ بشكل عام إن **المتبرع الحي أفضل من الميت** لأن الكلية ستنتقل مباشرة للمريض وخلال دقائق، أما بالموت الدماغى فإنها ستوضع بسائل مبرد فيه بعض المواد المغذية.
- ❖ وكلما زادت المدة عن 24 ساعة ستتموت خلايا الكلية-النيبيات بشكل خاص-، فالحل كما تتموت بالحرارة تتموت بالبرودة ← تنخر أنبوبي حاد acute tubular necrosis.
- ❖ 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 ما لديه من مشاكل قد تسبب موته في أحد الأيام.

مضادات استطباب التبرع (المعطي) هاللام

- (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 قد يصاب بالتهاب كبب وكلية بؤري قطعي، بالإضافة لصعوبة وطول مدة العمل الجراحي في مثل هذه الحالة، لذلك تعتبر مضاد استطباب نسبياً، وقد يكون هذا البدين مصاباً بالمتلازمة الاستقلابية التي تؤهب للأذيات الكلوية.

الأدوية المستخدمة في زراعة الكلية

أهم شئى التأثيرات الجانبية لكل دواء بالإضافة لتعدادات الأدوية وأصنافها

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: من الأرشيف للفهم، وأهم شئى آخر 7 أسطر بها الصفحة.

✦ عندما يدخل إلى الجسم مستضد غريب ← الخلايا المقدمة للمستضد APCs تتعرف عليه ← تبلعه ← تفككه داخلها لمحددات مستضدية ← تعرض هذه المحددات على سطحها بواسطة جزيئات HLA-2 ← تتعرف عليها الخلايا التائية CD4 من خلال مستقبلات على سطحها نرمز 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 عاملين³: تابع على الصور المرفقة مع آليات عمل الأدوية لاحقاً ص14

✧ 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.

3 بالمعنى يعني: الإنترفيرون غاما IFN-γ يؤثر على الخلايا البالعة محرضاً إياها. الإنترلوكين 2 IL-2 يؤثر على الخلايا التائية CD8 و CD4 محرضاً تكاثرها.

1. مثبطات الكالسينيورين (CNI) Zمرة 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

سهولة الحفظ: هام

- ✓ كلاهما يسبب **سمية كلوية**، أهم تأثير وسببه حدوث تضيق في الشريين الوارد والصادر.
- ✓ كلاهما يرفع **Na و K وينقص Mg** (لكن السيكلوسبورين يرفع Na أكثر من التاكروليموس).⁴
- ✓ كلاهما يؤثر على **البنكرياس ويسبب سمية عصبية** (التاكروليموس أكثر).
- ✓ كلاهما يسبب تأثيرات تجميلية (السايكلوسبورين أكثر).⁴
- ✓ التاكروليموس لا يرفع الكوليسترول (عكس السيكلوسبورين).
- ✓ السيكلوسبورين ليس له تأثيرات على حركة المعدة والأمعاء. (عكس التاكروليموس).



التأثيرات الجانبية التجميلية هي:

- ✓ **ضخامة اللثة⁵ + الشعرانية:** وتحدث لدى تناول **السايكلوسبورين** أكثر من التاكروليموس، لذلك لا تستخدم هذه الأدوية عند النساء وخاصة **السايكلوسبورين**.

4 حيث يؤدي تضيق الشريين الوارد إلى احتباس الماء والشوارد ومنه حدوث ارتفاع في الضغط.
5 إضافة: تذكر أن مضاد الاختلاج phenytoin يعمل شعرانية كمان.

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 الشغرانية هو السايكلوسبورين. هام وانعادت 3مرات XD

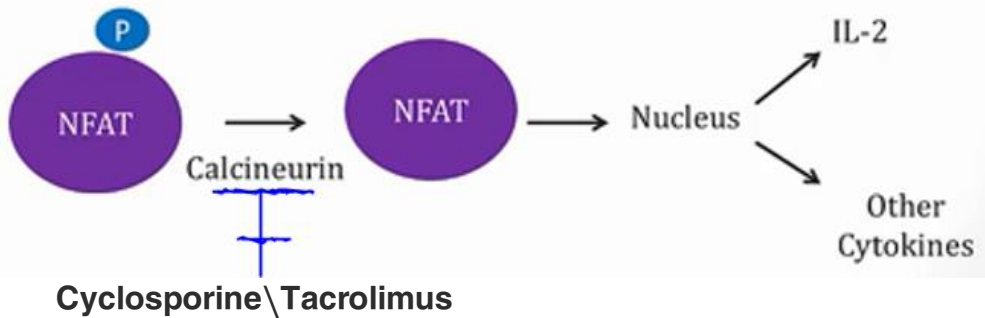
آلية العمل (تابع مع الصورة)

- ✓ كلاهما يثبط الإنزيم Calcineurin.
- ✓ Calcineurin يقوم بتفعيل الخلايا التائية التي تنتج السيتوكينات خاصة IL-2.
- ✓ حيث يقوم هذا الإنزيم بتفعيل عامل الانتساخ المسؤول عن إنتاج هذه السيتوكينات- اسمه NFAT-6 عن طريق نزع فسفرته dephosphorylation << يستطيع عند نزع فسفرته الدخول للنواة والقيام بإنتاج السيتوكينات IL-2، وبالتالي <

تثبيط Calcineurin بالـ CNII << عدم تفعيل NFAT << عدم إنتاج IL-2

خلاصة: تقوم الأدوية المثبطة للكالسينورين بـ:

1. تثبيط نزع الفسفرة ← يبقى NFAT مفسفر ← لا يدخل النواة ← تمنع انتساخ مورثة IL-2، والذي يلعب دوراً هاماً في تكاثر الخلايا ونضجها.
2. 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 Tacrolimus (FK506)	السايكلوسبورين A (CsA) Cyclosporine A
ومن أسمائه التجارية: Prograf	الأسماء التجارية: Gengraf, Neoral, Sandimmun

N 6 فات لها طلع ... تن ترارارن تن تن تن

آليات عمل الأدوية مو كثير مهمة، بس مهم تعرف شو السيتوكين أو المستقبل يلي بيتثبط. مو جاية عليها أسئلة الآليات بس فهموها احتياط: 3.

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



=RED BULL
Rapamycin is a TOR
inhibitor

كـال: Sirolimus (Rapamycin).

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

آلية العمل

آليتها تعتمد على تثبيط إشارات السيٲوكينات:

❌ هذه المنطقة (TOR) ضرورية لدخول الخلية (من النمط CD4 أو CD8) في الدارة الخلوية أي حصول تضاعف وانقسام خلوي، وذلك عند استجابتها لإشارة IL-2.

❌ تعمل مثبطات الـ TOR (السيروليموس) على:

× تثبيط منطقة الـ TOR ومنعها من الاستجابة لإشارة الـ IL-2 فيتثبط تضاعف وانشطار الخلية (النمط CD4 أو CD8) بشكل خاص.⁷

× تثبيط الإشارة التفعيلية الثانية المساعدة CO-stimulating signal 2.

تأثيراتها الجانبية: هام

- 1- نقص صفيحات.
 - 2- ارتفاع شحوم الدم وخاصة الثلاثية⁸. حيث تصل إلى أرقام عالية
 - 3- انعدام النطاف (عند الرجال).
 - 4- تقرحات بالفم.
 - 5- بيلة بروتينية بسبب الإصابة بـ FSGS (Focal segmental glomerulosclerosis).
 - 6- يسيء للجرح ويؤخر شفاؤه لذلك لا نستخدمه في الأشهر الثلاث الأولى التالية للعمل الجراحي. هام
 - 7- تأثير مضاد للورم، ويخفف من الكيسات في داء الكلية عديدة الكيسات. هام
- ❌ عادة مثبطات المناعة تنشط الأورام، لكن TORI هي المثبطات المناعية الوحيدة التي **تملك** تأثير مضاد للورم. هام

7 والخلايا ذات الانقسام السريع بشكل عام كتنقي العظم والخلايا المولدة للنطاف، لذلك سنرى أن من آثارها الجانبية هو حدوث تثبيط في نقي العظم (فقر دم ونقص صفيحات ونقص كريات بيض) وانعدام النطاف.

8 حيث يثبط الـ lipoprotein lipase.

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

- ★ تعمل هذه الأدوية على **تثبيط تصنيع اليورينات من جديد** novo purine synthesis في الخلايا اللمفاوية بشكل خاص. إضافة: لها تأثيرات جانبية هضمية-غشيان، إقياء-ومثبطة لنقي العظم.
- ★ أي أنها تعمل على **منع انشطار الـ DNA للخلايا T** وبالتالي فهي تمنع تضاعفها وانتشارها النسيلى.
- ★ أهم هذه الأدوية:

★ **الأزاثيوبرين Azathioprine:**

اسمه التجاري Imuran.

★ **ميكوفينولات موفيتيل (MMF)**

:Mycophenolate Mofetil

اسمه التجاري Celicept.

- ★ **ميكوفينولات الصوديوم (SMF) Mycophenolate Sodium:** 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

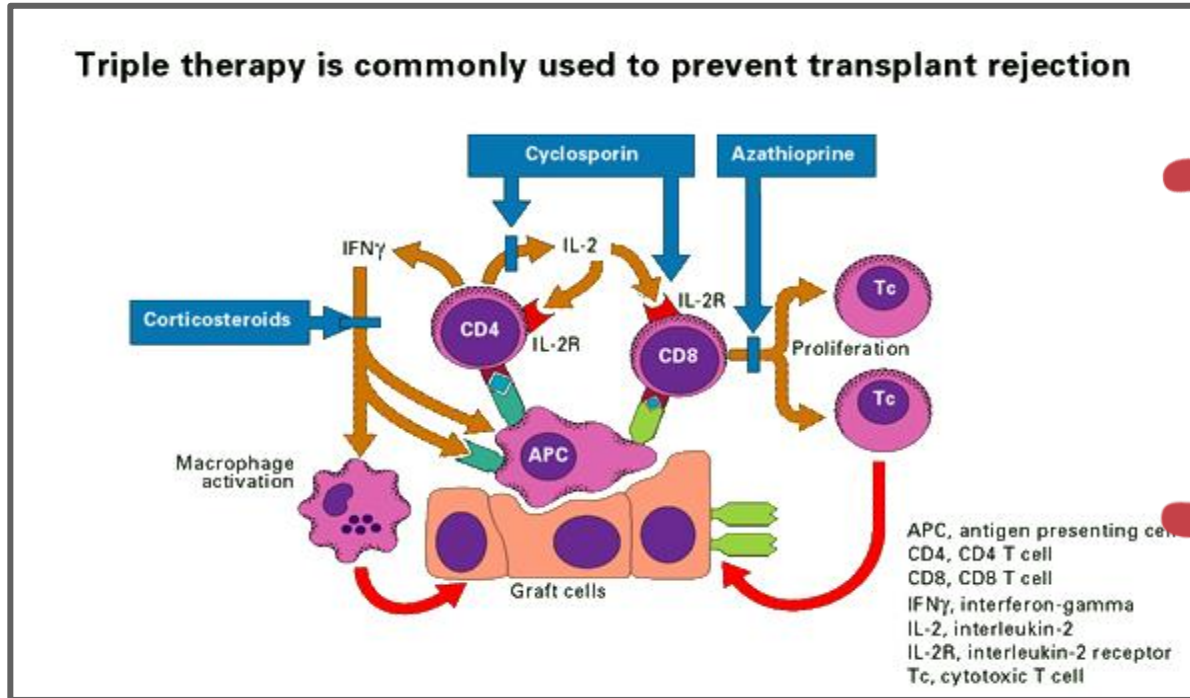
- لها عدة آليات مثبتة للمناعة والآلية الأساسية غير معروفة بالكامل.
- وما يهمنا منها في زرع الكلية هو أنها **تثبط إنتاج الـ γ IFN** الذي يقوم بتحريض البالعات والخلايا المقدمة للمستضد من أجل بلعمة الطعم.
- كما تقوم الستيرويدات **بمنع تعرف الخلايا التائية على المحددات المناعية (MHC-2)** الموجودة على سطح الـ APCs
- و**تمنع 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

صورة هائلة تلخص لنا مكان تأثير كل من الأدوية السابقة:



مقارنة وتذكرة بسيطة بين الأدوية السابقة من حيث آلية التأثير:

الكورتيكوستيروئيد	مضادات الانقسام	TORi	مثبطات الكالسينورين
1- تثبيط إنتاج IFN γ 2- منع إنتاج IL-2 3- منع تعرف الخلايا التائية على المحددات المستضدية	1- تثبيط تصنيع البيرينات من جديد	1- تثبيط منطقة الـ TOR ومنعها من الاستجابة لإشارات IL2 2- تثبيط الإشارة 2	1- منع إنتاج الانترلوكين 2 2- منع ارتباطه 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 مشاكلها أنها تسيء للجرح.

6. المعالجة المحافظة (الداعمة الثلاثية) Triple Maintenance Therapy هائلة

♦ أي المعالجة التي تعطى للمريض بعد زرع الكلية، والمعالجة الداعمة الثلاثية المتبعة عالمياً (وفي مشفى المواساة أيضاً) هي:

- 1- كورتيكوستيروئيد
- 2- أحد مثبطات الكالسينورين (ساكلوسبورين، تاكروليموس).
- 3- أحد مانعات الانقسام (آزاثيوبرين - MMF) أو أحد مثبطات الـ TOR (راباميسين).

1-GCs.

2-CNIs: cyclosporine-
tacrolimus

3- Anti-Proliferative: AZA-

MMF
OR

TORi: Rapamycin

مراحل زراعة الكلية

يتم زراعة الكلية وفقاً لثلاثة مراحل:

(1) استئصال كلية المتبرع Donor nephrectomy.

(2) الزراعة الجراحية للكلية لآخذ Transplant surgery.

(3) التدبير بعد العمل الجراحى Postoperative management.

مثلاً:



يبدأ 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 جزر مثاني حالي.

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

الاضطرابات الباكزة لزراعة الكلية هام

الاضطرابات البولية

■ تسرب 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: يحدث بسبب شد شديد للقطب وحدوث الاستسقاء

الكليوي وبالتالي قصور كليوي لسبب بعد كليوي.

الاضطرابات الوعائية Vascular Complications الأخطر

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

القيلة اللمفاوية Lymphocele

- وتنتج عن عدم ربط الجملة اللمفاوية المرافقة للكلية المزروعة بشكل جيد⁹، مما يؤدي إلى تشكل **قيلة لمفاوية** قد تضغط على الحالب الجديد أو المثانة.

اختلاطات 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

الاختلاطات الكلوية لزراعة الكلية هام كلها

■ وتضم:

- 1- الوظيفة المتأخرة للكلية (الطعم).
- 2- الرفض المناعي للطعم.
- 3- نكس المرض الأصلي على الكلية الجديدة.
- 4- التهاب الكبد والكلية الجديد.
- 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** - خلال دقائق -، أثناء العمل الجراحي.

- حيث توجد أضداد^{هـ} بشكل مسبق بكميات كبيرة جداً عند الآخذ ضد المتبرع.

■ السبب في حدوثه:

- **عدم توافق الزمر الدموية ABO.**
- أو وجود **تفاعل Cross matching إيجابي.**

⁹ هيكل مذكورة بالأرشيف، بس حسب المرجع سبب القيلة اللمفاوية هو الأوعية اللمفية للشرايين الحرقفية وليس أوعية الكلية المزروعة

Therefore, during the dissection of the iliac arterial system, all the surrounding channels must be meticulously secured with nonabsorbable ligatures

- إضافة: سبب تكوّن هذه الأضداد هو تعرّض مسبق لمستضدات أجنبية: كحالة نقل دم سابق أو زرع عضو سابق.
- الأمر الذي يؤدي إلى تشكل معقدات مناعية تترسب في الكلية الجديدة وتُخربها.
- 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.
- (1) **وقت حدوثه: 3 - 5 أيام حتى 6 أشهر** بعد الزرع (بعد الأشهر الستة الأولى يصبح مزمن).
- سببه الرئيسي تعرف الخلايا التائية على المستضدات الغريبة الموجودة في الكلية المزروعة
- (2) **يقسم إلى:**
 - **رفض خلوي حاد Acute Cellular Rejection:** ويكون متواسطاً بالخلايا اللمفاوية التائية (T-cell) التي تهاجم خلال 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.
 - إضافة: يمكن علاجه باستخدام مثبطات المناعة.
- 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 خلال (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

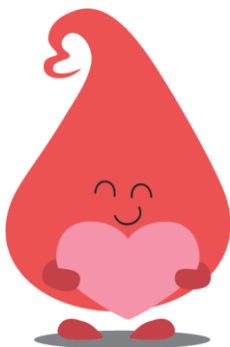
المرض	نسبة النكس	نسبة خسارة الطعم
التصلب الكبي البؤري المقطعي FSGS	50-20% عند البالغين و 10-15% عند الأطفال	40 - 50 %
داء برغر (IgA Nephropathy) Berger	30 - 60 %	15 - 30 %
التهاب الكبد والكلية الغشائي MGN	30 - 10 %	حتى 50 %
التهاب الكبد والكلية الغشائي المنمي MPGN من النمط 1	30 - 20 %	40 - 30 %
التهاب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

إضافة: فرق في الاسم بين:

- داء برغر (للازم اسمو يرحيه بس الكل عنا يبقو برغر) Berger المذكور.
- وداء برغر Buerger وهو التهاب الأوعية الخثاري الساد Thromboangiitis Obliterans.

مما سبق أهم الأمراض التي تنكس على الزرع: هام

- السكري نمط 1 والاولوكسالوز: ينكسان بنسبة 100%، وهما الأكثر نكساً.
- التهاب الكبد والكلية الغشائي المنمي MPGN: ينكس 80%.
- التصلب الكبي البؤري المقطعي FSGS: ينكس عند البالغين 50-20% 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 زرنا 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** - السايكلوسبورين والتاكروليموس.
 - 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.

اختلاطات أخرى لزرع الكلية

الانتانات هـام

- انتانات الطرق البولية (UTI).**
- ذات الرئة.**
- الانتانات الانتهازية (Opportunistic)** بالمتعضيات التالية: هـام
 - الفيروس المضخم للخلايا CMV.
 - المتكيس الرئوي الكاريني (PC) Pneumocystis Carini:
 - لذلك نعطي مريض زرع الكلية معالجة وقائية بالباكتريم لمدة 9 أشهر.
 - الفطور بأنواعها.
 - BK Virus: وهو من مجموعة فيروسات البوليوما Polyomaviridae.

الاختلاطات القلبية الوعائية

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

الخباثات

■ **الخباثات التي تحصل في الجلد:** (أشيع الخباثات المشاهدة عند مرضى زرع الكلية)

■ مثل السرطانة حرشفية الخلايا (SCC) والتي يسببها الـ (Human Papilloma Virus (HPV.

■ **الداء اللمفاوي التكاثري التالي للزرع** Post transplantation lymphoproliferative disease

■ **سرطان كابوزي:**

■ يسببه (Human herpes virus (HHV - 8.

■ ولم يعد مشاهداً بعد استخدام مثبطات المناعة بجرعات أقل من تلك التي كانت تستخدم سابقاً.

هنا تنتهي محاضرتنا..

لا تنسونا من صالح دعائكم..

بالتوفيق جميعاً

