

## پیوند کلیه \*

### نتایج بالینی و بررسی اثرات داروهای Immuno Suppressive

دکتر نورالدین هادوی	دکتر علی اکبر هنجنی	دکتر بیژن نیک اختر
دکتر منوچهر سہائی	دکتر فریدون علوی	دکتر محمدعلی ناصر قدسی
دکتر حسام الدین مبرهن	دکتر انوشیروان نظری	دکتر قاسم شفیع زاده

مطالعات بسیار دقیق و قاطعی که در زمینه انواع پیوندهای کلیه، نوع و نحوه اثر داروهای ایمنوسوپرسیو و بالاخره بکار بردن سرم ضد لنفوسیتی و استعمال رادیاسیون در مورد ۱۱۰ پیوند کلیه (غیر دوقلو و غیر کاداوریک - cadaveric) بعمل آمده موارد استعمال، نحوه اثر و نتایج حاصل از آنرا بشرح زیر در اختیار ما میگذارد:

۱ - ارزیابی روش های آماده کردن بیمار: در تمام این موارد قبل از پیوند کلیه حتی الامکان سعی شده هر دو کلیه را ابتدا از بدن شخص گیرنده با عمل نفرکتومی دوطرفه خارج نموده گیرنده را تا مدتی بکمک دستگاه همودیالیز زنده نگاه دارند. درمان عفونت های احتمالی موجود در بدن شخص گیرنده در تمام موارد اجباری بوده و بنحودقیق در این زمینه رعایت کامل بعمل آمده بود. اگرچه روش Terasaki در مورد بررسی تطابق و تجانس لوکوسیت های شخص دهنده و گیرنده در تمام موارد آزمایش شده بود ولی تجربه نشان داد که عدم وجود این تطابق و تجانس لوکوسیتی مانع از این نشده که صرفاً به خاطر آن از پیوند کلیه دهنده چشم پوشی نمائیم. در مواردی که حدس وجود هیپراتیروئیدسم در شخص گیرنده وجود داشته باشد باید بلافاصله بکمک آزمایشهای معمول این تشخیص را قطعی ساخته قبل از انجام عمل پیوند کلیه غده پاراتیروئید را از بدن آن شخص خارج نمود. تجربه ۱۰ ساله این مراکز تحقیقاتی نشان داده است که هنوز هم بهترین پیوندهای کلیه در افراد دوقلو و بعد از آن اقوام نزدیک بهم و خویشاوندان کاملاً سالم بوده است.

☆ مطالب این مقاله چکیده مطالعاتی است که اخیراً از مراکز تحقیقاتی بیمارهای کلیه و پیوند کلیه بیمارستانهای امریکا بخصوص Peter - Bent - Brigham جمع آوری شده است.

## ۴ - ارزیابی داروهای ایمونوسوپرسیو

۱ - آزاتیوپرین هنوز بعنوان بهترین و قاطع ترین حربه در جلوگیری از پیدایش «پدیده عدم تحمل» تلقی میشود. بطور کلی از این دارو در تمام موارد پیوندهای انجام شده استفاده شده بود. بنابراین توصیه میشود که در هر نوع پیوند از ابتداء آنرا بکار برند.

۲ - کورتیکواستروئیدها: بعنوان يك داروی ایمونوسوپرسیو در بسیاری از پیوندها بکار رفت. عده‌ای از ابتدای پیوند کلیه این دارو را استعمال میکنند ولی دسته دیگر فقط در موارد پیدایش «پدیده عدم تحمل» از آن استفاده نموده اند در هر صورت ارزش آن در جلوگیری از پیدایش Rejection غیر قابل تردید بوده و استعمال آنرا همیشه توصیه مینمایند.

۳ - آکتینومايسين C و آزاسرین تا سال ۱۹۶۴ خیلی مورد استفاده بود ولی چون اثرات ایمونوسوپرسیو این داروها بعداً تأیید نشد و با لاقط اثرات سوء آنها مزیت استعمال آنها را تحت شعاع قرار داده بود لذا استعمال آن کم شده و تقریباً جز در موارد استثنائی برای جلوگیری از پدیده Rejection همراه با استروئیدها استعمال نمیشود.

۴ - استعمال واکسن تیفوئید نیز امروزه طرفداران زیادی ندارد و تقریباً استعمال آن منسوخ شده است

۵ - رادیوتراپی موضعی: اگرچه هنوز کسی آنرا بعنوان تنها حربه درمانی در جلوگیری از پدیده Rejection استعمال ننموده ولی در هر صورت تاباندن اشعه x بمقدار ۴۵۰-۶۰۰ واحد رونتگن به محل کلیه پیوند شده اگر با استعمال استروئیدها و آکتینومايسين C همراه باشد میتواند مانع ایجاد پیدایش پدیده عدم تحمل بشود.

۶ - اسپلنکتومی: هنوز به تحقیق نرسیده که برداشتن طحال تا چه حد میتواند به عمر کلیه پیوند شده کمک کند ولی قدر مسلم این است که در کسانی که طحالشان را برداشته بودند ابتلاء آنان به عفونت‌های مختلف بسیار زیاد شد بهمین مناسبت در بسیاری از مراکز برداشتن طحال منسوخ شده است.

۷- رادیوتراپی مراکز سازنده لنفوسیتها Extra-Colporal-irradiation- مدار کی که در این زمینه جمع آوری شده هنوز حسن انجام این طریقه درمانی را بخوبی مشخص نمیکند بهمین مناسبت عده‌ای از مراکز انجام آنرا توصیه نمیکند.

۸ - کانولاسیون مجرای لنفاوی توراسیک : گزارش‌هایی که بدست ما رسیده اهمیت این طریقه را توصیه میکند بهمین مناسبت هنوز عده‌ای به این طریقه برای کم کردن لنفوسیت‌های خون شخص گیرنده اقدام میکنند. معمولاً چند روز قبل از انجام عمل پیوند کلیه باید باقرار دادن يك لوله پولی اتیلن مخصوص در کانال لنفاوی توراسیک اقدام به خروج لنف آن نمود .

۹ - Horse - Anti - Humam - Lymphocyte - Globulin که از سال ۱۹۶۷ تجربه شده هنوز نتایج خود را بدرستی نشان نداده است و مدارکی که در دسترس ما میباشد استعمال و یا عدم استعمال آنرا قطعی نمیکند .

۳ - ارزیابی روش‌های کلینیکی و آزمایشگاهی در تشخیص پدیده Rejection : باوجود اینکه امروزه میتوان پدیده عدم تحمل را از همان ابتدا تشخیص داد ولی در بسیاری موارد ممکن است سیر این پدیده عدم تحمل بقدری بطئی و تدریجی پیش رود که نتوان در موقع لازم ظهور آنرا مسلم نمود بهمین مناسبت مراکز تحقیقاتی پیوند کلیه روش‌های کلینیکی و آزمایشگاهی متعددی را پیشنهاد نموده‌اند که خلاصه ارزش آنها را بشرح زیر از نظر میگذرانیم :

A - علائم کلینیکی : این علائم بالینی بشرح زیر دسته‌بندی میشوند :

۱ - تب : علامت خوب وزودرسی است که از همان ابتدای بروز مرحله عدم تحمل ظاهر میشود و میتواند راهنمای خوبی در این زمینه تلقی گردد .

۲ - هیپرلوکوسیتوز : اگرچه ارزش انکار ناپذیری دارد ولی در هر صورت در بیمارانی که قبلاً تحت داروهای ایمونوسوپرسیو بوده‌اند ارزش واقعی خود را از دست خواهد داد .

۳ - افزایش فشار خون : علامت بالینی مهمی در این موارد بشمار میرود ولی معمولاً وقتی ظاهر میشود که پدیده عدم تحمل از مرحله اختفاد و خفیف خود خارج شده باشد .

۴ - اولیگوری : معمولاً از بدو پیدایش پدیده عدم تحمل، ادرار کلیه پیوند شده تدریجاً کم و گاهی محدود به چند قطره میشود لذا باید از همان ابتدا و زمانی که مقدار ادرار کلیه پیوند شده کم شود ، بفکر پیدایش پدیده Rejection بود .

پدیده عدم تحمل را از همان ابتداء تشخیص داد بشرح زیر خلاصه مینمائیم :

۱ - کم شدن کلیرنس کره آتینین کلیه پیوند شده که جزو زودرس ترین علائم پیدایش پدیده عدم تحمل محسوب میشود بهمین مناسبت اندازه گیری کلیرنس کره آتینین از همان روز پیوند باید بطور دقیق و روزانه انجام شود .

۲ - کم شدن دفع مقدار رادیو هیپوران تزریق شده از کلیه پیوند شده را بعضی ها مهمتر از کلیرنس کره آتینین تلقی نموده و بالاخره عده ای ارزش تشخیصی آنرا مترادف ارزش کلیرنس کره آتینین بحساب می آورند آنچه مسلم است اگر کم شدن دفع مقدار رادیو هیپوران تزریق شده از کلیه پیونده شده بموازات تغییرات کلیرنس کره آتینین تغییر نماید میتوان بکمک هر دو آزمایش به پیدایش یا عدم پیدایش پدیده عدم تحمل بطور بسیار زودرس پی برد .

۳ - پیدایش سلولهای منونوکلئرو اپیتلیال در ادرار- ظهور پروتئین در ادرار کلیه پیوند شده از علائم مشخصه پیدایش پدیده عدم تحمل میباشد .

۴ - اندازه گیری عیار آنزیم لاکتیک دی هیدروژناز در ادرار کلیه پیوند شده در تشخیص زودرس پدیده Rejection اهمیت خاصی دارد . عده ای از جمله Merrill و همکارانش برای تغییرات عیار آنزیم فوق الذکر ارزش خاص قائل میباشند . بجهت اگر عیار این آنزیم در ادرار تغییر کند نشانه پیدایش پدیده عدم تحمل میباشد .

۵ - بالا رفتن اوره خون از علائم دیررس پیدایش پدیده عدم تحمل است . افزایش مقادیر اوره خون همیشه نشانه بدکاری کلیه پیوند شده تلقی میشود .

۶ - و بالاخره اخیراً اندازه گیری نسبت RNA/DNA در لنف کانال توراسیک اهمیت تازه ای در تشخیص ظهور پدیده عدم تحمل پیدا نموده است . هنوز ارزش این آزمایش بدقت ارزیابی نشده لذا از بحث بیشتر در این باره پوزش می طلبیم :

تشخیص زودرس پدیده Rejection : تشخیص زودرس پدیده عدم تحمل امروز باستناد این آزمایشها امکان پذیر است :

۱ - تب

۲ - کم شدن کلیرنس کره آتینین ادرار

۳ - کم شدن دفع مقدار رادیو هیپوران تزریق شده از کلیه پیوند شده

۴ - تب - تاکی کاردی - لو کوسیتوز - بالارفتن اوره خون

۵ - افزایش عیار آنزیم لاکتیک دی هیدروژناز

۶ - زیاد شدن پروتئین ادرار کلیه پیوند شده .

۷ - پیدایش سلولهای منونو کثیر و اپیتلیال در ادرار .

۸ - افزایش فشار خون

۹ - اولیگوری

۱۰ - افزایش نسبت RNA/DNA در لنف کانال توراسیک

روش‌هایی که بوسیله آن میتوان مانع ظهور پدیده عدم تحمل شدو یا آنرا بسرعت درمان نمود:

روش‌هایی که امروزه بوسیله آن میتوان مانع ظهور پدیده عدم تحمل شد و یا وقوع آنرا به تأخیر انداخت و یا آنرا درمان نمود بشرح زیر خلاصه میگردد :

۱- عده‌ای بمحض بروز پیدایش عدم تحمل تجویز مقادیر زیاد پردنیزولون را تاروی ۴۰۰ میلی گرم تجویز میکنند و بنظر میرسد پردنیزولون هنوز ارزش خود را در درمان پیدایش عدم تحمل بخوبی حفظ نموده است .

۲- دسته دیگری تجویز توأم آزاتیوپرین و آکتینومایسین C را بهترین درمان عارضه پدیده عدم تحمل پیشنهاد مینمایند . Murray و همکارانش این طریقه را بهتر از طریقه اول میدانند .

۳ - وبالاخره طرفداران مکتب Cleveland ارزش آزاتیوپرین را به تنهایی بیش از ارزش توأم آزاتیوپرین و آکتینومایسین C و یا پردنیزولون میدانند .

۴ - طرفداران مکتب Boston علاوه بر روش‌های ذکر شده در فوق تاباندن ۱۰۰ - ۲۰۰ واحد اشعه x به کلیه پیوند شده را برای جلوگیری و یا درمان پدیده عدم تحمل لازم میدانند . ارزش اشعه x به تنهایی هنوز روشن نیست ولی استعمال مشترك آن با داروهای ایمنوسوپرسیو بنظر میرسد اثرات قاطعی در جلوگیری پدیده عدم تحمل در برداشته باشد .

۵ - وبالاخره اگر نتوان بدین وسیله جلوی پدیده عدم تحمل را گرفت باید استعمال کلیه داروها را قطع کرده کلیه پیوند شده را از بدن بیمار خارج نمود و بیمار را بطریقه دیالیز مزمن تحت درمان قرار داد تا پیوند دیگری آماده گردد .

عوارض پیوند کلیه در انسان : عوارض پیوند کلیه در انسان باستناد ۱۱۰ پیوند

کلیه که در سالهای اخیر در بیمارستانهای Boston انجام پذیرفته بشرح زیر خلاصه میگردد :

این عوارض معمولاً اگر اتفاق بیافتد در همان ماه اول یادوم پیوند ظاهر میگردد:  
A - عوارض کلیوی :

۱ - هموراژی ناحیه کورتکس کلیه

۲ - بروز ضایعات گلو مریولو نفریت در کلیه پیوند شده

۳ - نکروز کورتیکال که معمولاً بدنبال ایسکمی کلیه قبل از پیوند پیش میآید .

۴ - نکروز توبولر حاد .

۵ - ترومبوز عروق اصلی کلیه

B - عوارض غیر کلیوی :

۱ - عوارض استعمال داروهای نظیر آزاتیوپرین که در این مورد استعمال میشوند .

۲ - عوارض حاصل از استعمال استروئیدهای مصرف شده .

۳ - فشارخون که به سه نوع تظاهر میکند :

a - فشار خون حاد که در همان موقع پیوند کلیه تظاهر میکند و علت آن بیشتر مربوط به ایسکمی کلیه است .

b - فشار خون همراه با پیدایش پدیده Rejection

c - فشار خون بدنبال پیدایش ضایعات گلو مریولو نفریت در کلیه پیوند شده .

۴ - انتقال دیررس هپاتیت عفونی

۵ - پیدایش هیپرپاراتیروئیدیسم ثانوی

۶ - درد و تورم مفاصل از نوع نفرس؟

۷ - اسپلنومگالی که علت آن نامشخص است .

۸ - آمبولی ریه

۹ - پنومونی

۱۰ - اریترمی

۱۱ - اختلالات روانی .

ارزش درمانی و اجتماعی پیوند کلیه : با در نظر گرفتن نتایج درمانی مناسب و امیدبخشی که از پیوند کلیه حاصل میشود میتوان امیدوار بود که بتوان بتدریج بر عوارض ناشی از استعمال داروهای ایمنونوسوپرسیو غلبه نموده بوسائل بیولوژیکی درمانی دیگر جلوی عود مجدد و مکرر پدیدۀ عدم تحمل را گرفت . اگر چه نگهداری این بیماران بسیار مشکل و متحمل مخارج فراوانی است ولی چون ارزش آن در طولانی ساختن عمر و یا زنده نگهداشتن بیماران غیر قابل تردید است لذا باید این روش درمانی را که تقریباً امروز از مرحله تحقیقاتی خارج و مورد استفاده همه آرزومندان میتواند واقع شود تعمیم داد بخصوص با آمارهای جدیدی که انتشار یافته عمر این بیماران حتی تا ۵ سال نیز رسیده لذا جادارد که کوشش همه جانبه‌ای در راه به تحقق رساندن گسترش این اعمال بعمل آید .

#### خلاصه

مطالعه داروهای ایمنونوسوپرسیو immuno Supressive و روش‌های دیگر جلوگیری از پدیدۀ عدم تحمل پیوند کلیه در سالهای اخیر مورد توجه محافل تحقیقاتی پیوند کلیه در ایالات متحده امریکا قرار گرفته است ، این مطالعات که خلاصه آن بر روی ۱۱۰ بیمار مطالعه شده است نشان میدهد که هنوز بهترین داروی ایمنونوسوپرسیو در جلوگیری از پدیدۀ عدم تحمل پیوند کلیه asathioprine و کورتیکواستروئیدها در درجه اول ، کبالت تراپی در درجه دوم و برداشتن طحال و تخلیه لنف کانال توراسیک و تابانیدن اشعه x به مناطق لنف سازی بدن در درجه سوم اهمیت قرار دارد بنابراین چون پیوند کلیه از مراحل تحقیقاتی خود خارج شده و بمرحله عمل رسیده است لذا جا دارد این طریقه درمانی را تعمیم داد تا شاید بدین وسیله بتوان نیاز بیماران کلیوی را در آینده اجابت نمود .

#### SUMMARY

This is a brief report of 5 years experience in kidney transplantation at some of the most advanced United States Hospitals which pioneered in this field for the past 10 years including Peter Bent Brigham Hospital.

This report analyses the total experiences gained during this period. The time interval was selected because it starts with the first experience of living donor for a drug - treated recipient and ends with the onset of experience with horse

anti-human lymphocyte globulin. Current policy includes pre-transplantation bilateral nephrectomy of the recipient, a stabilization of the anephric state with chrome hemodialysis and freedom from infection. In no instance has a living familial donor been selected on the basis of tissue typing; conversely, no donor has been turned down on the basis of a poor tissue match.

ASATHIOPRINE: Has been the only therapy used in every patient. In four patients it was discontinued for clinical reasons. This drug is still considered the best immuno-suppressive agent in preventing or curbing kidney rejection.

CORTICOSTEROIDS: Have been used in most patients either as primary therapy or as treatment of rejection. This is also considered the best anti-rejection drug.

ACTINOMYCINE (C) AND AS A SERING: Are no longer in use because its questionable beneficial effect was overbalanced by the increased morbidity.

ACTINOMYCIN (C) is still used to treat rejection in conjunction with steroids. Local X-ray therapy over the transplant has been used with successful results also with steroids and actinomycin (c).

SPLENECTOMY: Extracorporeal irradiation and thoracic duct occlusion as a means of lymphocyte depletion with no conclusive results.

Horse - Anti human lymphocyte globulin was tested in 1967. Its value is not as yet established.

#### REFERENCES

1- Murray, J.E., Merrill J.P. Harrison: Prolonged survival of human kidney Homographs, by Immuno-Suppressive drug therapy. N. England Jour. of Med. 268: 1315. 1963.

2- Nakamoto, S., Straffon, R. & Kolff W.: Three years clinical experience with cadaver kidney transplantation. Transplantation 5, part 2, 854. 1964.

3- Murray, J. E., Wilson R. E., & Merrill, J. P.: 5 years experience in renal transplantation with immuno-suppressive drugs. Ann. of Surgery. Vol: 168, 416. No. 3. 1968.



## Résumé et Conclusion.

L'étude des médicaments immuno-suppressifs et des méthodes pour empêcher le phénomène d'intolérance de transplantation a pris un grand développement dans les milieux médicaux aux Etats - Unis.

Après l'examen de 110 malades il ressort que les meilleurs traitements immuno-suppressifs pour empêcher le phénomène d'intolérance dans la transplantation des reins sont en ordre décroissant d'importance.

- 1- Azothioprine : Cortico - stéroïde.
- 2- Cobaltothérapie .
- 3- Ablation de la rate et vidage de la lymphe du canal thoracique .
- 4- Traitement de certaines régions du corps par rayons ultra - violets .

Comme la transplantation des reins a été suffisamment étudiée , qu'elle est sortie du domaine de la recherche pour passer dans la pratique chirurgicale, on peut désormais envisager son utilisation pour les malades des reins.