الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

أثر البازيليكسيماب كعلاج تحريضي في زرع الكلية عند استخدام التثبيط المناعي القائم على التاكروليموس و الميكوفينولات

The Impact of Basiliximab Induction Therapy in Kidney Transplantation Using Tacrolimus and Mycophenolate Based Immunosuppression

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في أمراض الكلية

إعداد طالبة الدراسات العليا

د.لين محمد غبن

إشراف

أ.م. د. قصي حسن

جامعة دمشق

٢٠٢٣ م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

تصريح بعدم التداول

أنا طالبة الدراسات العليا لين محمد غبن أقدِّم هذا البحث لنيل درجة الماجستير في أمراض الكلية، وأصرِّح على مسؤوليتي الكاملة أن البحث من إنتاجي بالكامل وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى مسندة إلى أصحابها بكل دقة، وأن الاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى – إن وجدت– لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس وهي مبينة بوضوح بحصرها بين علامات تنصيص <<>> ومسندة صراحة إلى مصادرها.

إهداء

لمن لا يطيب الطلام إلا بذكره...ولا يكتمل عمل إلا بشكره....

لك الحمد ربي أولاً وآخراً، رب اجعل عملي هذا مخرج صدق و مدخل صدق

لبطلة قصتي و ملهمتي....أمي

للجندي المجهول.....أبي

لعزوتي و سندي و أنسي ...إخوتي

لرفيقات الدرب و شريكات الفرح و الحزن، النجاح و العثرات، الهموم و الأحلام .....صديقاتي

لأعمدة شعبة الكلية .....أساتذتي

للمشرفين و الزملاء و كل من جاورته في رحلتي هذه ...لكم من الفضل الكثير

ولكل من ساندني و دعمني و ذكرني بدعوة في ظهر الغيب

الفهرس

الملخص.....15

1-الإطار العام للبحث.....16

1-1-مقدمة.....17

1-2-مشكلة البحث.....17

1-3تساؤلات البحث.....17

1-4-هدف البحث.....18

1-5-أهمية البحث.....18

1-6-فرضيات البحث.....18

1-7-محددات و حدود البحث.....18

1-8-منهج البحث و أدواته.....19

1-9-الدراسات المرجعية.....19

2-الدراسة النظرية.....21

2-1-تعريف الداء الكلوي المزمن ،مراحله واختلاطاته و الخيارات العلاجية....22

2-1-1-تعريف الداء الكلوي المزمن **22**

2-1-2-مراحل نقص الرشح الكبي..... **22**

2-1-3-اختلاطات الداء الكلوي المزمن **23**

2-1-4-تدبير الداء الكلوي المزمن..... **24**

2-1-4-1-استطبابات العلاج الكلوي المعيض..... **25**

2-1-4-2-تفضيل الزرع على العلاجات الأخرى..... **25**

2-1-4-3-العوامل المتعلقة ببقيا المريض بعد الزرع..... **26**

2-2-التعرف المناعي على الطعم..... **27**

2-2-1-مفاهيم أساسية و تعاريف..... **27**

2-2-2-لمحة عامة..... **28**

2-2-3-مستضدات الكريات البيض البشرية..... **28**

2-2-4-وظيفة الـHLA..... **29**

2-2-5-التعرف الغيري..... **30**

2-2-6-تفعيل الخلايا T..... **30**

2-3-الاختبارات المناعية قبل الزرع..... **31**

2-3-1-عدم توافق الـHLA..... **31**

2-3-2-اختبارات تحري أضداد الـHLA.....32

2-3-2-1-اختبارات السمية الخلوية المعتمدة على الخلايا.....**32**

2-3-2-2-اختبار الطور الصلب.....**33**

2-3-3-اختبارات التصالب لتحري الأضداد الموجهة لمستضدات المعطي.....33

2-3-3-1-اختبار التصالب السام للخلايا المعتمد على المتممة.....**33**

2-3-3-2-اختبار التصالب بالتدفق الخلوي.....**34**

2-3-3-3-اختبار التصالب الافتراضي.....**34**

2-3-4-مقاربة نتائج اختبارات التصالب.....34

2-4-تحديد درجة الخطورة المناعية و اختيار نظام التثبيط المناعي المناسب.35

2-4-1-تحديد درجة الخطورة المناعية 35

2-4-2-التثبيط المناعي.....35

2-4-2-1-العلاج التحريضي.....**35**

2-4-2-2-علاج الصيانة.....**37**

2-5-سوء وظيفة الطعم.....38

2-5-1-تعريف.....38

2-5-2-مقاربة سوء وظيفة الطعم.....38

2-6-الرفض الحاد.....40

2-6-1-التظاهرات السريرية.....41

2-6-2-التظاهرات المخبرية.....41

2-6-3-التظاهرات الشعاعية.....42

2-6-4-تأكيد تشخيص الرفض الحاد.....42

2-6-5-الرفض الحاد المتواسط بالخلايا.....43

2-6-6-الرفض الحاد المتواسط بالأضداد.....44

2-7-سوء وظيفة الطعم.....44

2-8-ملاحظات حول تأثير مدة التحال قبل الزرع.....45

3-الدراسة العملية.....47

3-1-المواد و الطرائق.....47

3-1-1-تصميم البحث.....47

3-1-2-مكان وزمان الدراسة.....47

3-1-3-عينة الدراسة.....47

3-1-4-معايير الاشتمال.....47

3-1-5-معايير الاستبعاد.....47

3-1-6-جمع البيانات.....47

استمارة الدراسة.....49

3-1-7-طريقة الدراسة.....50

3-1-8-التحليل الإحصائي.....50

3-1-9-المعايير الأخلاقية.....50

3-2-نتائج البحث و التحليل الإحصائي.....50

3-3-المناقشة.....62

3-4-المقارنة مع الدراسات العالمية.....63

4-الخاتمة.....69

4-1-الخلاصة.....69

4-2-المقترحات و التوصيات.....69

5-المراجع.....71

Abstract.....80

قائمة المصطلحات

IL2ra	Interleukin 2 receptor antagonist	مضادات مستقبلات الإنترلوكين2
ATG	Anti thymocyte globulin	الغلوبولينات المضادة للخلايا التيموسية
CKD	Chronic kidney disease	الداء الكلوي المزمن
ESRD	End stage renal disease	الداء الكلوي الانتهائي
MHC	Major histocompatibility complex	معقد التوافق النسيجي الأعظمي
HLA	Human leukocyte Antigene	مستضدات الكريات البيض البشرية
INFy	Interferone gamma	الإنترفيرون غاما
APC	Antibody presenting cell	الخلية المقدمة للمستضد
TCR	T cell receptor	مستقبلات الخلايا التائية
CTL	Cytotoxic T lymphocyte	اللمفاويات السامة للخلايا
PRA	Panel reactive antibody	الأضداد ضد مستضدات الجمهرة
DSA	Donor specific antibodies	الأضداد ضد مستضدات المعطي

CDC	Complement dependent crossmatch	اختبار التصالب المعتمد على المتممة
DGF	Delayed graft function	تأخر وظيفة الطعم
CNIs	Calcineurin inhibitors	مثبطات الكالسينيورين
CSA	Cyclosporin	السايكلوسبورين
TAC	Tacrolimus	التاكروليموس
AZA	azathioprine	الآزاثيوبرين
MMF	Mycophenolate mofetil	ميكوفينولات الموفيتيل
EC-MPS	Enteric coated mycophenolate sodium	ميكوفينولات الصوديوم المغلفة معوياً
mTORIs	Mammalian target of rapamycin inhibitors	مثبطات هدف الثدييات من الراباميسين
ATN	Acute tubular necrosis	النخر الأنبوبي الحاد
LDH	Lactate dehydrogenase	نازعة هيدروجين اللاكتات
TCMR	T cell mediated rejection	الرفض الحاد المتواسط بالخلايا
ABMR	Antibody mediated rejection	الرفض الحاد المتواسط بالأضداد
CMV	Cytomegalo virus	الفيروس المضخم للخلايا
IF\TA	Interstitial fibrosis\Tubular necrosis	التليف الخلالي/النخر الأنبوبي

قائمة الجداول

الجدول (1) معايير تشخيص الداء الكلوي المزمن

الجدول (2) مراحل نقص الرشح الكبي

الجدول (3) توزع العينة بالنسبة لجنس الآخذ

الجدول (4) توزع العينة بالنسبة لجنس المعطي

الجدول (5) توزع العينة بالنسبة لدرجة القرابة

الجدول (6) توزع أعمار المرضى ضمن فئات

الجدول (7) ديمغرافيات المرضى بالنسبة لمجموعتي الدراسة مع أو بدون علاج تحريضي

الجدول (8) النسب المئوية لحدوث الرفض بين مجموعتي الدراسة مع أو بدون علاج تحريضي

الجدول (9) النسب المئوية لحدوث فقد للطعم بين مجموعتي الدراسة مع أو بدون علاج تحريضي

الجدول (10) علاقة الرفض بدرجة عدم التوافق

الجدول (11) علاقة الرفض بعمر المتبرع

الجدول (12) علاقة الرفض بعمر الآخذ

الجدول (13) علاقة الرفض بالداء السكري مقارنة بالإمراضيات الأخرى

الجدول (14) مقارنة ديمغرافيات الدراسة مع دراسة Gralla

الجدول (15) مقارنة حدوث الرفض بين هذه الدراسة و دراسة Gralla

الجدول (16) مقارنة حدوث فقد الطعم بين هذه الدراسة و دراسة Gralla

الجدول (17) مقارنة العوامل المتعلقة بحدوث الرفض في مجموعتي الدراسة بين هذه الدراسة و دراسة Gralla

الجدول (18) يقارن النتيجة الأولية (حدوث الرفض الحاد خلال السنة الأولى) بين مجموعتي بدون علاج تحريضي أو مع استخدام IL2ra بين دراستنا و دراسة Tanriover

الجدول (19) يقارن حدوث فقد الطعم بين مجموعتي مع أو بدون علاج تحريضي بين دراستنا و دراسة Tanriover

قائمة الأشكال

الشكل (1):توزع العينة بالنسبة لجنس الآخذ

الشكل(2):توزع العينة بالنسبة لجنس المعطي.

الشكل(3):توزع العينة بالنسبة للقرابة

الشكل(4) يوضح توزع الأعمار بفئات

الشكل(5) يقارن حدوث الرفض بين مجموعتي العلاج التحربضي و دون علاج تحريضي

الشكل(6) يقارن حدوث فقد الطعم أو عدم حدوثه بين مجموعتي الدراسة مع أو بدون علاج تحريضي

الشكل(7) علاقة الرفض بعمر المتبرع

الشكل(8) يبين علاقة الرفض الحاد بعمر الآخذ

الشكل(9) يبين علاقة الداء السكري بحدوث الرفض مقارنة بالإمراضيات الأخرى المرافقة

الملخص

الخلفية و الهدف:

تستخدم الأضداد القاتلة للمفاويات عادة كعلاج تحريضي للمرضى ذوي الخطورة المناعية العالية، لكنها تحمل خطر حدوث الإنتانات والخباثات.أما عند المرضى منخفضي الخطورة لأنها تحمل آثاراً جانبية أقل. لكن يوجد 2فينصح بمضادات مستقبلات الإنترلوكين (IL2RA) الكثير من المرضى منخفضي الخطورة المناعية لايتلقون علاجاً تحريضياً قبل الزرع خصوصاً عند استخدام علاج صيانة قوي . لذلك ستجرى هذه الدراسة للإجابة على السؤال البحثي، في مركزنا مستشفى الأسد الجامعي حيث يطبق بروتوكول ثلاثي كعلاج صيانة (ميكوفينولات ،بريدنيزولون وتاكروليموس) عند المرضى منخفضي الخطورة المناعية ما الفائدة من تطبيق البازيليكسيماب كعلاج تحريضي في تقليل حوادث الرفض الحاد و الحفاظ على الطعم خلال السنة الأولى بعد الزرع من متبرع حي .

المواد و الطرائق:

تمت مراجعة أضابير مرضى زرع الكلية و ملء استمارة البحث

النتائج

شملت الدراسة 63 مريضاً حققوا معايير الاشتمال. لم تكن الدلالة الإحصائية مهمة بمقارنة حدوث الرفض بين المجموعتين و كذلك بالنسبة لفقد الطعم.

الخلاصة

لم يتبين للعلاج التحريضي بالبازيليكسيماب دوراً إضافياً في الوقاية من حدوث الرفض الحاد و الحفاظ على الطعم خلال السنة الأولى بعد الزرع وذلك عند استخدام البريدنيزولون، والتاكروليموس والميكوفينولات كعلاج صيانة. تدعم هذه النتائج الحاجة لإجراء دراسات أقوى معشاة و على شريحة أكبر من المرضى.

الكلمات المفتاحية زرع الكلية، العلاج التحريضي، البازيليكسيماب، الميكوفينولات، التاكروليموس، رفض الطعم، بقيا الطعم

أولاً

الإطار العام للبحث

1-الإطار العام للبحث

1-1-مقدمة:

يعزا نجاح زرع الكلية بشكل كبير للتقدم في الأدوية المثبطة للمناعة المستخدمة كعلاج تحريضي، أوعلاج صيانة، أوعلاج للرفض الحاد[1].

يجب أن يكون القرار في إعطاء العلاج التحريضي و اختيار الدواء المستخدم نتيجة تقييم شامل للخطورة المناعية، والإمراضيات المرافقة، والعبء الاقتصادي و كذلك علاج الصيانة المستخدم.

ينصح عادة بالأضداد القاتلة للخلايا اللمفاوية للمرضى ذوي الخطورة العالية للرفض على الرغم من أنها تزيد من خطر حدوث الإنتانات و الخباثات.

أما بالنسبة للمرضى منخفضي الخطورة، فالعلاج بمضادات مستقبلات الإنترلوكين2 يقلل من حدوث الرفض الحاد بآثار جانبية أقل خطورة، كما تستخدم هذه الأدوية عند وجود إمراضيات مرافقة تمنع من استخدام الأضداد القاتلة للخلايا اللمفاوية.

لكن يوجد الكثير من المرضى ذوي الخطورة المنخفضة لحدوث الرفض قد لا يتلقون سوى ستيروئيدات وريدية كعلاج تحريضي مع مثبطات مناعة قوية كعلاج صيانة[2].

1-2-مشكلة البحث:

دراسة أثر البازيليكسيماب كعلاج تحريضي عند استخدام التثبيط المناعي القائم على التاكروليموس والميكوفينولات كعلاج صيانة.

1-3-تساؤلات البحث:

تحديد دور البازيليكسيماب كعلاج تحريضي عند مرضى زرع الكلية منخفضي الخطورة المناعية وفي حال المتبرع الحي، في التقليل من حدوث الرفض الحاد وكذلك في الحفاظ على بقيا الطعم وذلك خلال السنة الأولى من الزرع.

1-4-هدف البحث:

استقصاء الفائدة من البازيليكسيماب كعلاج تحريضي عندما تكون الخطورة المناعية منخفضة، وفي حال استخدام التاكروليموس والميكوفينولات كعلاج صيانة، في تقليل حوادث الرفض الحاد وفي الحفاظ على وظيفة الطعم خلال السنة الأولى من الزرع.

1-5-أهمية البحث:

يعد استخدام العلاج الثلاثي (التاكروليموس، الميكوفينولات والبريدنيزولون) علاج صيانة قوياً وقلل كثيراً من حدوث الرفض الحاد كما أنه زاد من بقيا الطعم، كذلك يعد البازيليكسيماب من أدوية العلاج التحريضي الآمنة نسبياً وأثبت فعاليته في التقليل من الرفض والحفاظ على الطعم عند استخدام أنظمة علاج الصيانة الأقدم، فهل له أثر مهم في حال استخدام التاكروليموس والميكوفينولات.

الدراسات العالمية قليلة حول هذا الموضوع ولم تجر سابقاً في مستشفى الأسد الجامعي دراسة للإجابة عن هذا التساؤل.

1-6-فرضيات البحث:

يفترض البحث أن للبازيليكسيماب دوراً في تقليل حوادث الرفض الحاد وكذلك في الحفاظ على الطعم وذلك خلال السنة الأولى بعد الزرع.

1-7-محددات وحدود البحث:

شملت المحددات فقد البيانات لبعض المرضى بسبب عدم المتابعة من قبلهم، أو الصعوبة في الحصول عليها من الأرشيف، وهي دراسة راجعة وعلى عينة صغيرة من المرضى التي تمكنا من الوصول إليها.

الحدود المكانية هي مستشفى الأسد الجامعي قسم أمراض وزرع الكلية.

الحدود الزمانية ثلاث سنوات من نيسان 2017 حتى نيسان2020.

الحدود المنهجية هي مراجعة الأضابير وملء الاستبيان بالمعلومات المطلوبة.

1-8-منهج البحث وأدواته:

تمت مراجعة أضابير مرضى زرع الكلية في مستشفى الأسد الجامعي وأخذ معلومات المرضى المحققين لمعايير الاشتمال ضمن مدة الدراسة وملء الاستبيان بالمعلومات المطلوبة لإتمام الدراسة.

1-9-الدراسات المرجعية:

هنالك عدة دراسات أجريت حول هذا التساؤل منها:

The Impact of IL2ra Induction Therapy in Kidney Transplantation Using Tacrolimus and Mycophenolate Based Immunosuppression

دراسة راجعة نشرت عام 2010أجريت على 28,686 مريض بين عامي 2000 و 2008 لمن تلقوا الزرع لأول مرة واعتمد التاكروليموس والميكوفينولات والبريدنيزولون كعلاج صيانة لديهم والبازيليكسيماب كعلاج تحريضي.

Induction Therapy in Live Donor Kidney Transplantation on Tacrolimus and Mycophenolate With or Without Steroid Maintenance

دراسة نشرت عام 2015 أجريت على 36,153 مريضاً أجري لهم الزرع من متبرع حي وتلقوا علاج صيانة معتمد على التاكروليموس والميكوفينولات مع أو بدون البردنيزولون وكل مجموعة قسمت لثلاث

مجموعات نسبة للعلاج التحريضي، في مجموعة البردنيزولون قسمت لـIL2ra ،rATG ، ودون علاج تحريضي، و المجموعة بدون البريدنيزولون لـIL2ra ،rATG و Alemtuzumab ودون علاج تحريضي.

ثانياً

الدراسة النظرية

2-1-تعريف الداء الكلوي المزمن، مراحله ،اختلاطاته و الخيارات العلاجية

2-1-1-تعريف الداء الكلوي المزمن:

يعرف القصور الكلوي المزمن **CKD** بأنه اضطراب في بنية أو وظيفة الكلية لأكثر من ثلاثة شهور، مع الآثار المترتبة على الصحة.

الجدول (1) معايير تشخيص الداء الكلوي المزمن أياً مما يلي لمدة تزيد على ثلاثة شهور :

علامة تدل على أذية كلوية (واحدة أو أكثر)	• **بيلة ألبومين > أو = 30ملغ /٢٤ سا أو نسبة ألبومين لكرياتينين> أو = 30 ملغ/غ** • **اضطراب بفحص الرسابة البولية** • **اضطراب شاردي أو أي اضطراب آخر يعزا لأذية أنبوبية** • **اضطراب مكتشف بالفحص النسيجي** • **أذية بنيوية مكتشفة بالتصوير** • **كلية مزروعة**
نقص الرشح الكبيGFR	رشح كبي < ٦٠ مل/د/1.73 م2

2-1-2-مراحل نقص الرشح الكبي :

الجدول (2) مراحل نقص الرشح الكبي:

المرحلة	GFRمل /د/1.73م^2	التسمية
G1	90<	طبيعي أو مرتفع
G2	60-89	منخفض بشكل خفيف
G3a	45-59	منخفض بشكل خفيف لمتوسط
G3b	30-44	منخفض بشكل متوسط لشديد
G4	15-29	منخفض بشكل شديد
G5	15>	داء كلوي انتهائي

نستنتج أن مصطلح الداء الكلوي الانتهائي (end stage renal disease)ESRD يدل على انخفاض الرشح الكبي دون ال 15 مل /د/ 1.73م^2[3].

2-1-3-اختلاطات الداء الكلوي المزمن:

في المراحل الباكرة يكون الداء الكلوي المزمن لا عرضياً، ومع تقدم المرض وفي المراحل المتأخرة تبدأ الأعراض بالظهور بسبب الاختلاطات.

و التي تتظاهر بفرط الحمل وارتفاع البوتاسيوم والحماض الاستقلابي وارتفاع التوتر الشرياني وفقر الدم واضطرابات تمعدن العظم.

كما ينتج عن الداء الكلوي الانتهائي مجموعة من الأعراض والعلامات تدعى "اليوريميائية" والتي تتظاهر بالقمه والغثيان والإقياء والتهاب التأمور واعتلال الأعصاب المحيطية واضطرابات الجهاز العصبي المركزي من فقدان التركيز والوسن والاختلاجات والغيبوبة وحتى الموت.

بالإضافة للاختلاطات الهرمونية والاستقلابية المعروفة كفقر الدم وفرط نشاط جارات الدرق، تشمل أيضاً اختلاطات القصور الكلوي المزمن خطر الانسمام بالأدوية والأمراض القلبية الوعائية والإنتانات وتراجع الوظائف الاستعرافية ونقص الوظائف الفيزيائية [4][5].

2-1-4-تدبير الداء الكلوي المزمن:

يتضمن التدبير العام لمرضى الداء الكلوي المزمن مايلي:[6]

- علاج الأسباب العكوسة للداء الكلوي
- الوقاية من أو إبطاء تطور المرض
- علاج اختلاطات القصور الكلوي
- تعديل جرعات الأدوية عند اللزوم بما يناسب معدل الرشح الكبي.
- التحضير الجيد للعلاج الكلوي المعيض وأخذ القرار للبدء به في الوقت المناسب

لذلك يقترح إحالة المريض إلى اختصاصي أمراض الكلية عندما يصل لمعدل رشح كبي GFR (glomerular filtration rate) 30مل/د/1.73م^2 فما دون [7][8].

يعد من الضروري جداً تحديد المرضى الذين سيحتاجون حتما للعلاج الكلوي المعيض، لأن التحضير الجيد ينقص من المراضة وربما المواتية، فهو يسمح بإجراء مأخذ تحال مزمن فعال وربما تقييم فرد من أفراد العائلة وترشيحه للتبرع بالكلية قبل الحاجة للتحال، كما أنه يسمح للمريض بتقبل العلاج المعيض نفسياً بشكل أفضل، ومشاورته لاختيار العلاج الأفضل سواء التحال الدموي في المشفى أو في المنزل

أو التحال البريتواني المستمر أو المتقطع أوزرع الكلية من متبرع حي أو متوفى أو العلاج المحافظ عند المرضى غير المرشحين أو غير الراغبين بالعلاج المعيض.[9]

2-1-4-1-استطبابات العلاج الكلوي المعيض:

و تشمل:[10][11][12]

- التهاب التأمور أو الجنب (استطباب إسعافي)
- اعتلال دماغ أو أعصاب متقدم مع أعراض تخليط أو رجفان خافق أورمع أوهبوط قدم أو يد أو اختلاجات بالحالات الشديدة (استطباب إسعافي)
- الاستعداد للنزف المتظاهر سريرياً والذي يعزا للحالة اليوريميائية (استطباب إلحاحي)
- فرط الحمل المعند على الإدرار
- ارتفاع الضغط المعند على الأدوية
- الاضطرابات الاستقلابية المستمرة والمعندة على العلاج الدوائي كارتفاع البوتاسيوم ونقص الصوديوم والحماض الاستقلابي وفرط كلس الدم ونقص كلس الدم أو فرط فوسفور الدم
- الغثيان والإقياءات المستمرة
- سوء الحالة التغذوية

أما بالنسبة للاستطبابات النسبية فتشمل نقص الانتباه وتدني الوظائف الإستعرافية والاكتئاب والحكة المستمرة ومتلازمة القدم غير المريحة.

فقرار البدء بالعلاج المعيض يأخذ كلاً من التظاهرات ومستوى الGFR بالحسبان، حيث يعتقد أن ظهور هذه الاختلاطات وبالتالي الحاجة للعلاج المعيض يحدث عندما يصل ال GFR لما بين 5 و 10مل /د/1.73م2 .

2-1-4-2-تفضيل الزرع على العلاجات الأخرى

على الرغم من أن التحال يعالج أعراض وعلامات اليوريميا التي قد تكون مهددة للحياة بشكل فعال، لكنه علاج محدد لحياة المريض ونشاطاته كما أنه يحمل بعض المخاطر[13].

كما أن أكثر جلسات وأنظمة التحال كفاءة لا تؤمن تصفية لأكثر من 15% للجزيئات المنحلة مما تؤمنه الكليتان الطبيعيتان و تصفية الجزيئات الأكبر أقل كفاءة [14].

يحسن الزرع من نوعية الحياة ويقلل من خطر الوفيات مقارنة بالتحال المستمر [15].

كما يسمح الزرع الانتخابي (قبل إجراء التحال) عند وجود متبرع حي بفوائد إضافية منها بقيا طعم أفضل مقارنة بمن أجروا جلسات تحال قبل الزرع [16].

2-1-4-3-العوامل المتعلقة ببقيا المريض بعد الزرع:

على الرغم من أن الزرع يحمل فائدة كبرى بتحسين البقيا مقارنة باستخدام العلاجات المعيضة الأخرى، لكن يبقى لدى هؤلاء المرضى معدل وفيات أعلى مقارنة بالشواهد من الفئة العمرية نفسها [17].

تؤدي عوامل عدة دورا في بقيا الطعم:

- مصدر الطعم: فالبقيا أفضل عندما يكون الطعم من متبرع حي مقارنة بالمتبرع المتوفى دماغياً [18].
- عمر المتبرع وعمر الآخذ: فكبار السن الذين يخضعون لزرع الكلية لديهم معدل وفيات أعلى ممن هم أصغر سناً [19] لكن على الرغم من ذلك البقيا لديهم جيدة، فبعد سنة وخمس سنوات بلغ معدل البقيا لدى المرضى الأكبر من 65 سنة 90% و 70% على الترتيب [20]
- الإمراضيات المرافقة: لوحظ أنه إذا كان سبب القصور الكلوي مرضاً جهازياً كارتفاع التوتر الشرياني أو السكري، يكون معدل الوفيات أعلى مما لو كان مرضاً محصوراً بالكلية [21]

- الأمراض القلبية الوعائية: يعزا 50 إلى 60 % من وفيات مرضى زرع الكلية للإصابات القلبية الوعائية [22].
- مجمل التثبيط المناعي: على الرغم من أن التطور الذي حدث بأدوية التثبيط المناعي حسن بشكل كبير من وظيفة الطعم على الرغم من زرع أعضاء أكثر حدية ولمتبرعين أكبر سناً لكن تشكل زيادة قوة مجمل التثبيط المناعي سواء كان علاجاً تحريضياً أوعلاج صيانة أو لعلاج الرفض الحاد عامل خطر لحدوث الإنتان بعد الزرع أكثر من استخدام مثبط مناعي بحد ذاته [23].

لذلك يجب أن يكون اختيار نظام التثبيط المناعي نتيجة تقييم شامل للخطورة المناعية، والإمراضيات المرافقة، والعبء الاقتصادي.

- وظيفة الطعم الباكرة : قد يكون لها أثر على بقيا المريض وعلى بقيا الطعم على المدى البعيد [24].

2-2-التعرف المناعي على الطعم [25]

2-2-1-مفاهيم أساسية وتعاريف

لا ترفض الخلايا والنسج والأعضاء المزروعة بين الأفراد المتطابقين مناعيا (التوائم الحقيقية) في حين أن أصغر اختلاف وراثي بين المتبرع والآخذ كاف لحدوث رفض للطعم والذي يجعل من تقديم الأدوية المثبطة للمناعة أمرا ضرورياً.

كلما كان الاختلاف الوراثي أكبر ازدادت شدة واحتمالية الرفض، فالرفض هو النتيجة النهائية للاستجابة المناعية للجهاز المناعي للآخذ للعناصر المحددة وراثياً والموجودة في العضو المزروع والتي تعرف بالمستضدات الغيرية أو مستضدات الزرع.

يشار إلى العضو المزروع بحد ذاته بالطعم الغيري وللاستجابة المناعية ضده بالاستجابة المناعية الغيرية.

2-2-2-لمحة عامة:

يرتكز الرفض بشكل أساسي على الخلية اللمفاوية التائية (T Lymphocyte) T، و كاستثناء لهذه القاعدة الرفض فوق الحاد عند عدم توافق الزمر (ABO) المعتمد على أضداد موجودة في دوران الآخذ ضد مستضات هذه الزمر بالعضو المزروع وذلك بمعزل عن الخلية T.

تؤدي الخلية T دور الناظم للاستجابة المناعية الغيرية والتي تتمايز بدورها للمفاويات سامة للخلاياو لمفاويات مساعدة تبعاً لتعرفها على المستضد الغيري. تقوم الأولى بالقتل المباشر لخلايا الطعم التي تبرز المستضد الغيري على سطحها وتقوم الأخيرة بتقديم المساعدة للخلايا المناعية الأخرى عبر السايتوكينات.

تقوم الخلايا T بتحريض اللمفاويات البائية (B) لتقوم بإنتاج الأضداد الغيرية كما تتسبب بالالتهاب عن طريق تحريضها للخلايا النقوية كالعدلات و الوحيدات.

تلحق الأضداد الغيرية الأذية بالطعم عن طريق تحريض شلال المتممة أو عن طريق تحفيز البالعات والخلايا القاتلة الطبيعية.

2-2-3-مستضدات الكريات البيض البشرية

وهي المستضدات الغيرية المسؤولة بشكل مباشر عن تحفيز تفعيل اللمفاويات التائية كما تعرف بمعقد التوافق النسيجي الأعظمي Major Histocompatibility Complex(MHC).

هي بروتينات سكرية يعبر عنها بمورثات متلاحقة على الصبغي السادس وتتكون من عائلتين classIو classII تتضمن الأولى عدة مجموعات من A حتى G لكن الأهم منها سريريا هي A,B,C و تتواجد على سطح جميع الخلايا المنواة والصفيحات لكنها ليست موجودة على سطح الكريات

الحمر. أما classII فينحصر وجودها على سطح اللمفاويات البائية وبعض الخلايا النقوية وزمرة من خلايا T المفعلة والأهم سريريا منها (DP,DQ,DR).

تحمل الخلايا المقدمة للمستضد Antibody Presenting Cells(APC) الـ MHC classII، هذه الخلايا مجهزة لابتلاع ومعالجة المستضدات لتقديمها للمفاويات التائية وتتضمن الخلايا المتغصنة والبالعات.

كذلك تعبر الخلايا البطانية عن MHC classII خلال الطور الالتهابي وخاصة بالاستجابة لل Interferon Gamma(INFy).

تعد جزيئات الHLA من أكثر البروتينات تعدداً بالأشكال، فمؤخراً تم تحديد أكثر من 14 ألف أليل HLA ولـ HLA A وحده أكثر من 3000 أليل، الأمر الذي يخفض من احتمالية امتلاك شخصين غير قريبين لجزيء الـHLA نفسه.

يرث الفرد أليلين لكل HLA أحدهما من الأم والآخر من الأب ويعبر عنهما بوراثة الرجحان المشترك.

بسبب فكرة الرجحان المشترك والتنوع الكبير بجزيئات الـHLA يجعل معظم البشر يملك جزيئي HLA مختلفين لكل موقع وبسبب التعبير عنها في كل أنحاء الجسم، كل ذلك يجعل من ال HLA مستضدات توافق نسيجي مهمة تعد كبصمة للعضو المزروع .

ومن المقبول أن نعتقد أن التنوع الكبير بجزيئات الـHLA هو نتيجة تطورية تهدف للقضاء على أكبر عدد من الميكروبات، لكنه شكل بذلك عائقاً كبيراً أمام الزرع.

2-2-4-وظيفة الـ HLA :

على الرغم من أنها عندما اكتشفت بسبب دورها بالتوافق النسيجي، إلا أن وظيفتها الرئيسة هي تقديم المستضد كجزيئات ببتيدية مرتبطة بها للخلايا التائية، وهذه الوظيفة مفتاحية للاستجابة المناعية،

فاللمفاويات التائية لا تستطيع التعرف على المستضد بشكله الكامل غير المعالج إنما تتعرف على الجزيئات الببتيدية المشتقة منها والمرتبطة بالMHC.

2-2-5-التعرف الغيري

يشكل الحدث الأهم لبدء الاستجابة المناعية ويلزم لحدوثه وجود خلية مقدمة للمستضد

تقدم المستضد لخلية T تمتلك T cell receptor(TCR) قادر على ربط المستضد الغيري المرتبط بجزيئة الHLA.

تعتمد الخلية T على عمل الخلية المقدمة للمستضد والتماس اللصيق معها لسببين:

أولا أنها تحمل معقداً (مستضد-HLA) وتقدمه للخلية T

ثانياأنها تقوم بإرسال الإشارات الضرورية لتكاثر وتمايز الخلايا T.

تستطيع كل من الخلايا المتغصنة، والبالعات، واللمفاوياتB والخلايا البطانية المفعلة أن تتصرف كخلايا مقدمة للمستضد ولكن الخلايا المتغصنة هي الأقوى.

2-2-6-تفعيل الخلاياT

يعتمد التفعيل المناعي الغيري الكامل للخلايا T على ثلاث إشارات:

- الإشارة الأولى تقدم عن طريق ارتباط TCR بمعقد مستضد-HLA على الخلايا المقدمة للمستضد وهنا يقوم CD3 بإرسال هذه الإشارة
- الإشارة الثانية تقدم عند ارتباط جزيئات إضافية متخصصة من الخلايا المقدمة للمستضد لمستقبلاتها على الخلايا T وتتسبب بتمايزها وتكاثرها ومن هذه الجزيئات الإنتغرينات، B7- CD28، CD40-CD154، CD70-CD27 .

- الإشارة الثالثة تقدم عن طريق السايتوكينات المتحررة من APCs والتي تحفز تكاثر الخلايا T كما أنها تحدد طريق تمايزها لمجموعات أخرى عديدة لها وظائف مختلفة.

كما تقوم هذه السايتوكينات بكبح عمل اللمفاويات التائية أو تؤثر على خلايا أخرى مناعية وغير مناعية لتحفيز أو كبح الالتهاب وتعرف بمصطلح الإنترلوكينات (IL) كال IL2.

تتمايز اللمفاويات التائية CD4 لأربع مجموعات رئيسة من اللمفاويات المساعدة (TH1, TH2, TH17,TH_{FH}) ومجموعة واحدة كابحة.

أما بالنسبة للمفاويات التائية CD8 فإنها تتمايز للمفاويات تائية سامة للخلايا Cytotoxic T Lymphocyte (CTL).

كما تسهم السيتوكينات بتحويل اللمفاويات T الفعالة لخلايا ذاكرة طويلة الأمد Tm.

2-3-الاختبارات المناعية قبل الزرع:

تهدف اختبارات التوافق النسيجي إلى تحديد الخطورة المناعية للآخذ في سياق وجود معطٍ محتمل.

إن كان الزرع بين فردين غير متطابقين وراثياً، يتم التعرف على الطعم على أنه غريب عبر معقد التوافق النسيجي الأعظمي بشكل رئيس.

تركز اختبارات التوافق النسيجي على الاستجابة المناعية المتواسطة بالأضداد.

يتم تنميط جزيئات الHLA قبل الزرع لتحديد درجة عدم التوافق بين الآخذ والمتبرع، ويتم إجراء اختبار التصالب وتحري الأضداد ضد مستضدات الHLA لتقييم احتمالية رفض الآخذ للطعم من هذا المتبرع.

2-3-1-عدم توافق الHLA

يشير مصطلح عدم التوافق إلى وجود مستضد HLA على خلايا المتبرع غير موجود لدى الآخذ، وكلما كان هذا الاختلاف أكبر كلما كان الطعم غريباً أكثر وكلما زادت احتمالية حدوث الاستجابة المناعية الغيرية.

عند إجراء زرع كلية يتم النظر للمواقع HLA–A, HLA–B, HLA–DR فقط ويعد صفر عدم توافق هو التطابق بهذه المواقع ولكنه لاينفي الاختلاف بالمواقع الأخرى HLA–C,HLA–DP HLA–DQ.

ولأن مورثات ال HLA تورث كمجموعة فمن المحتمل عندما يكون المتبرع قريباً أن يتم تشارك المستضدات نفسها على المواقع الأخرى وهذا لا ينطبق إذا كان المتبرع غريباً.

2-3-2-اختبارات تحري الأضداد ضد الHLA

2-3-2-1-اختبارات السمية الخلوية المعتمدة على الخلايا: حيث يتم مزج مصل الآخذ مع مجموعة من خلايا متبرعين تحمل مستضدات الHLA من جمهرة الآخذ مع جزيئات متممة خارجية المنشأ، فإن كان مصل الآخذ يحوي على أضداد قادرة على الارتباط بخلايا المعطي وتثبيت المتممة يحدث موت الخلية ويتم حساب نسبة الاستجابة وتقدير درجة تحسس الآخذ وتقدير احتمالية الزرع، فمثلاً إن تم قتل 45 خلية من أصل 60 عندها نقول إن لدى الآخذ 75% من الأضداد ضد مستضدات الجمهرة Panel of Reactive Antibody(PRA)، أي غير قادر على استقبال طعم من 75% من أفراد هذه الجمهرة .

من عيوب هذا الاختبار عدم نوعيته بتحديد أضداد الـ HLA خاصة عند المرضى المتحسسين بشدة، كما يجب الحصول على هذه الخلايا من متطوعين من جمهرة المعطي نفسها[26].

2-3-2-2-اختبار الطور الصلب: سمحت هذه التقنية بالتعرف على الأضداد ضد الـ HLA بحساسية ونوعية عاليتين حيث يتم إضافة مصل الآخذ لمزيج من كريات البوليستيرين والتي ترتبط بمستضدات HLA نقية ثم يتم إضافة أضداد ضد أضداد الـIgG موسومة بصبغة متألقة وبحال وجود أضداد من نوع IgG يتم اكتشاف وجوده بمقياس التدفق الخلويflow cytometry .

2-3-3-اختبارات التصالب لتحري الأضداد الموجهة لمستضدات المعطي Crossmatch Testing for Donor Specific Antibody(DSA)

الهدف من اختبار التصالب هو تحري وجود أي أضداد متشكلة مسبقاً وموجهة لـHLA المتبرع في مصل الآخذ.

يشكل المرضى الذين يحملون DSA متشكلاً مسبقاً في مصلهم والذي يجعل نتيجة التصالب السام للخلايا المعتمد على المتممة إيجابيا، يحمل احتمالية عالية للرفض فوق الحاد وبالتالي الفقد المباشر لوظيفة الطعم [27].

2-3-3-1-اختبار التصالب السام للخلايا المعتمد على المتممة Complement dependent cytotoxic (CDC)crossmatch : نظرياً، اختبار التصالب الذي يستخدم النسيج الهدف "عضو المتبرع " يكشف وجود أي أضداد من المحتمل أن تتفاعل ضد العضو المغترس، موجهة نحو مستضدات الـ HLA وغير الـHLA والموجودة على سطح الخلايا الهدف.

حالياً يتم استخدام الخلايا اللمفاوية كبديل، حيث تعبر الخلايا T عن HLA class I وبالتالي إيجابية الاختبار تعبر عن وجود DSA class I، أما خلايا B فتحمل classI و classII . و عند وجود الـDSA يحدث انحلال الخلايا وبالتالي يعد الاختبار إيجابياً.

يعتمد الـCDC على كمية الـDSA ونوع الغلوبيولين المناعي وكثافة المستضدات الـHLA الهدف على سطح الخلية.

ففي حال كانت الأضداد قليلة قد لا تكون كافية لتفعيل المتممة وبالتالي المعقد المهاجم للغشاء و انحلال الخلايا، ولزيادة حساسية الاختبار يتم إضافة الغلوبيولين البشري Antihuman globulin (AHG) وهو عبارة عن ضد مثبت للمتممة.

2-3-3-2-اختبار التصالب بالتدفق الخلوي Flow cytometry crossmatch :

يتميز عن الـCDC بحساسيته الأعلى لكشف الـIgG DSA بصرف النظر عن قدرتها على تفعيل المتممة [28].

2-3-3-3-اختبار التصالب الافتراضي Virtual cross match :

حيث يتم استخدام اختبارين حقيقيين وهما تحري الأضداد ضد الـHLA عند الآخذ ونمط الـ HLA عند المعطي للتنبؤ بنتيجة اختبار التصالب الحقيقي.

2-3-4-مقاربة نتائج اختبارات التصالب

- CDC إيجابي: يشير إلى حمل عالٍ من الأضداد ويعد مضاد استطباب للزرع بسبب خطر حدوث الرفض فوق الحاد أو المتسارع.
- سلبي الـ CDC و إيجابي بالتدفق الخلوي : خطر متوسط لحدوث الرفض لمتواسط بالأضداد و لكن ليس بالضرورة مضاد استطباب.
- سلبي الـ CDC والتدفق الخلوي وإيجابي التصالب الافتراضي: اختلفت وجهات النظر حول أهمية هذه النتيجة سريرياً وعدها كثير غير مهمة، ولكن وجود الـDSA يعبر عن تعرض سابق لمستضدات المتبرع وبالتالي خطورة حدوث استجابة ذاكرة متأخرة.
- تصالب إيجابي وDSA سلبي: يعد عموما غير مهم سريريا فغالبا ماتكون هذه الأضداد موجهة لغير الـHLA، لكن الخطورة تظهر بحال كانت سلبية تحري الـDSA كاذبة[29][30].

2-4-تحديد درجة الخطورة المناعية واختيار نظام التثبيط المناعي المناسب

2-4-1- تحديد درجة الخطورة المناعية

تتضمن عوامل الخطورة لحدوث الرفض الحاد كلاً مما يلي:

- درجة واحدة أو أكثر من عدم توافق الـHLA
- آخذ صغير السن ومتبرع كبير السن
- %20 <PRA
- وجودDSA
- عدم توافق الزمر الدموية
- تأخر وظيفة الطعم Delayed Graft Function(DGF)
- زمن نقص التروية البارد أكثر من 24 ساعة

عند وجود واحدة أو أكثر من هذه العوامل يعد المريض عالي الخطورة لحدوث الرفض الحاد، عدا عن ذلك يعد منخفض الخطورة.

2-4-2-التثبيط المناعي

التقدم الذي حصل في مثبطات المناعة هو الذي حول زرع الكلية من مجرد فضول علمي إلى خيار علاجي ذي أهمية كبيرة لمرضى الداء الكلوي الانتهائي، كما قاد انخفاض معدل الرفض الحاد لتحسن بقيا الطعم على المدى القصير والذي تطور تدريجياً ليصل إلى نتائج أفضل للطعم والمريض على المدى البعيد [31].

يتكون العلاج المثبط للمناعة من علاج تحريضي في البداية وعلاج صيانة للوقاية من الرفض

2-4-2-1-العلاج التحريضي

يعرف العلاج التحريضي بأنه علاج بالأدوية البيولوجية (أضداد) إما قبل أو بعد الزرع مباشرة ليقتل اللمفاويات التائية أو يعدل من استجابتها عند تقديم المستضد، وتشمل الأضداد المتاحة حالياً كعلاج تحريض ما يلي:

- أضداد ضد اللمفاويات وتكون إما عديدة النسيلة أو وحيدة النسيلة.

أما عديدة النسيلة فتتضمن أضداداً لمستضدات عديدة على سطح اللمفاويات التائية من بينها الـMHC. الغلوبيولين المضاد للخلايا التيموسية Anti thymocyte globulin(ATG) هو عبارة عن ضد عديد النسيلة ينتج في الأرانب فيشار لهrATG

الـAlemtuzumab هو ضد وحيد النسيلة موجه لـCD52 على سطح كل من اللمفاويات التائية والبائية، استخدامه نادر جداً حالياً [32].

- مضادات مستقبلات الإنترلوكين IL2 receptor antagonists(IL2RA)

يقود تفعيل اللمفاويات التائية للتحريض المتواسط بالكالسينيورين لترجمة ونسخ وإفراز الـ IL2 والذي يشكل عامل نمو مهم لتكاثر اللمفاويات التائية. يستخدم حاليا البازيليكسيماب Basiliximab كـIL2RA

- أضداد الـCD20 :الريتاكسيماب Rituximab هو ضد وحيد النسيلة يقوم بقتل اللمفاويات B التي تحمل الـCD20 على سطحها، لذلك يستخدم في الزرع لنزع التحسس سواء للـHLA أو لعدم توافق الزمر الدموية ABO ولعلاج الرفض الحاد المتواسط بالأضداد.

اختيار العلاج التحريضي

عند المرضى مرتفعي الخطورة لحدوث الرفض الحاد ينصح باستخدام ال rATG كعلاج تحريضي، أما عند عدم تحمل المريض بسبب هبوط الضغط، ونقص الصفيحات و/أو نقص الكريات البيض عند الزرع فيمكن عندها استخدام الـBasiliximab كعلاج بديل[33].

عند المرضى منخفضي الخطورة لحدوث الرفض الحاد يمكن إعطاء كل من الrATG و الـBasiliximab، يفضل بعض الخبراء استخدام الـrATG بالاعتماد على معطيات أثبتت تقليله لحدوث الرفض المثبت بالخزعة خلال السنة الأولى بعد الزرع [34]، والبعض الآخر فضل الـBasiliximab حيث تبين أن نسبة حدوث الرفض الحاد و الإنتانات نفسها و بقيا المريض والطعم في كلتا المجموعتين نفسها.

أما بالنسبة لـ KDIGO فنصحت بتوصياتها لعام 2019 بإعطاء الـBasiliximab كخط أول عندما تكون خطورة حدوث الرفض الحاد منخفضة [35].

2-4-2-2-علاج الصيانة

لا يوجد اتفاق على العلاج الأمثل، لكن أغلب أنظمة علاج الصيانة تعتمد على الجمع بين عدة أدوية مما يلي:[36][37]

- الستيروئيدات السكرية وبشكل رئيس البريدنيزون الفموي
- مثبطات الكالسينيورين calcineurin inhibitors (CNIs) وهي السايكلوسبورين(CSA) cyclosporin والتاكروليموس Tacrolimus (TAC)
- مضادات الانقسام كالـAzathioprine(AZA)، ميكوفينولات الموفيتيل Mycophenolate mofetil(MMF) وميكوفينولات الصوديوم المغلف معوياً Enteric-coated mycophenolate sodium(EC-MPS)
- مضادات مستقبلات الراباميسين mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORIs)
- الـBelatacept

يتم الجمع بين عدة أدوية لزيادة قدرة التثبيط المناعي مع تجنب الآثار الجانبية المتعلقة بكل دواء قدر الإمكان.

عادة يتم اعتماد بروتوكول العلاج الثلاثي و الذي يضم واحداً من الـCNIs، وواحداً من مضادات الانقسام والبريدنيزولون[38]

و يحتفظ بالـmTORIs والـBelatacept لحالات خاصة كبعض الإنتانات، أوالانسمام بأحد الأدوية السابقة أو ظهور أورام خبيثة بعد الزرع.

بمقارنة الـTAC مع ال CSA أظهرت دراسات عدة أن معدل الرفض الحاد كان أقل وبقيا الطعم أطول عند استخدام الTAC [39][40].

كذلك بمقارنة الـMMF مع الـAZA كانت معدلات الرفض الحاد أقل عند استخدام الـMMF سواء بالمشاركة مع الـCSA أو الـTAC [41][42][43][44].

2-5-سوء وظيفة الطعم

2-5-1-تعريف

يعرف عادة بوجود واحدة أو أكثر مما يلي:

- ارتفاع رقم كرياتينين المصل لأكثر أو ما يساوي 25% من الرقم القاعدي خلال المدة مابين الشهر لثلاثة أشهر سابقة
- فشل رقم الكرياتينين بالنزول بعد الزرع
- بيلة بروتينية أكثر من 1g

2-5-2-مقاربة سوء وظيفة الطعم

يتم بالاعتماد على المدة التي حدث فيها سوء وظيفة الطعم وبالاعتماد على القصة والفحص السريري، والإجراءات المخبرية والشعاعية و/أو خزعة الكلية المزروعة.

- **سوء وظيفة الطعم المباشر بعد الزرع (أقل من أسبوع)** [45][46][47][48][49][50]

يتظاهر عادة بشح الصادر البولي أو بفشل رقم الكرياتينين بالنزول بعدالزرع. قد يحتاج البعض لجلسات تحال خلال هذه المدة و عندها يسمى تأخر وظيفة طعم delayed graft function(DGF)

قد يمثل سبب سوء وظيفة الطعم في هذه المرحلة حالة إسعافية تتطلب تدخلاً سريعاً لإنقاذ الطعم كالخثار الوعائي.

تتمثل الأسباب فيما يلي:

- النخر الأنبوبي الحاد Acute tubular necrosis(ATN) ويمثل أشيع أسباب الـDGF
- الرفض فوق الحاد بسبب وجود الـDSA بدوران الآخذ وهذا يقود لفشل طعم مباشر سريع و غير مسيطر عليه ،يشخص عادة في غرفة العمليات.
- نقص الحجم
- الخثار الوعائي
- تجمع السوائل كالقيلة اللمفاوية أوتسرب البول أو الورم الدموي حول الطعم
- الكلية عديدة الشرايين و بالتالي احتمال حدوث نخر للمنطقة القطبية من الكلية
- الصمة الوعائية
- ترسب أوكزالات الكالسيوم

- **المرحلة الباكرة بعد الزرع(من أسبوع ل3شهور) والمتأخرة (أكثر من 3شهور)**

[51][52][53][54]

تتمثل الأسباب فيما يلي :

- الرفض الحاد و يمثل أشيع سبب في هذه المرحلة، يتظاهر عادة خلال السنة الأولى مع احتمال حدوثه لاحقا بسبب عدم الالتزام الدوائي. قد يصاحبه حدوث حرارة وتراجع الصادر البولي وألم بمنطقة الطعم أو مضض.
- انسمام بمركبات الـCNIs: تمثل سبباً مهماً لاعتلال الطعم الحاد والمزمن، قد تتظاهر بآزوتيمية حادة وذلك عادة خلال الثلاث أشهر بعد الزرع ويكون غالبا عكوساً بعد تخفيض الجرعة، أو تتظاهر بشكل مزمن متقدم وذلك بعد الثلاث أشهر وغير عكوس عادة.
- اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري : قد تكون نكساً للمرض البدئي بحال كان سبب القصور الكلوي، بسبب الـCNIs أوبسبب الرفض الحاد المتواسط بالأضداد أو بحالات فرط الخثارية كمتلازمة أضداد الفوسفولبيد.

تتظاهر بعلامات فقر دم انحلالي ونقص صفيحات وارتفاع أنزيم نازعة هيدروجين اللاكتات LDH

قد تغيب هذه العلامات بحال كان المرض محصوراً بالكلية عندها لن يشخص إلا بالخزعة.

- نكس المرض الأصلي يشخص عادة بالخزعة
- تضيق الشريان الكلوي يحدث عادة بعد ثلاثة أشهر وحتى السنتين. يجب وضعه بالحسبان خاصة بوجود ارتفاع ضغط مرافق و احمرار دم بعد الزرع.
- الانسداد البولي
- الإنتانات الفيروسية كالـBK virus، الـCMV وبعض الفيروسات الغدية.
- مرض كبي حديث البدء.
- يعتبر احتباس شبكة في لمعة الحالب وبالتالي انسداده و الناسور الشرياني الوريدي بعد الخزعة من الأسباب نادرة الحدوث.

2-6-الرفض الحاد

يعرف الرفض الحاد بأنه تراجع حاد بوظيفة الطعم، يرافقه تبدلات نسيجية خاصة في الطعم. وله نمطين نسيجيين رئيسيين:

- الرفض الحاد المتواسط بالخلايا T (الخلوي) Acute T cell-mediated(cellular) rejection(TCMR) : والذي يميزه ارتشاح اللمفاويات بالأنابيب، الخلال وفي بعض الحالات في البطانة الوعائية.
- الرفض الحاد المواسط بالأضداد Acute antibody-mediated rejection (ABMR):

ويتطلب تشخيصه إثبات وجود أذية نسيجية حادة، DSA جوالة في الدوران ودليلاً على وجود تفاعل بين الخلايا البطانية والأضداد (كتوضع الـC4d في الطعم).

قد تتشارك الآليتين معاً بحدوث الرفض.

2-6-1-التظاهرات السريرية

تحدث معظم حوادث الرفض الحاد خلال الستة أشهر بعد الزرع والكثير منها يحدث باكراً بعد الزرع. الرفض الحاد الذي يحدث بعد السنة الأولى يكون عادة نتيجة عدم الالتزام الدوائي أو التخفيض الشديد لدرجة التثبيط المناعي.

معظم الحالات تكون لا عرضية، لكن قد يحدث في بعض الحالات ارتفاع حروري، ونقص الصادر البولي والتعب وألم أو مضض بالطعم، وهذه التظاهرات نادرة حالياً بسبب تطور الأدوية المثبطة للمناعة وقد لاتظهر إلا بحال الإيقاف التام للدواء. لذلك غالباً مايشخص الرفض الحاد إما بارتفاع رقم الكرياتينين أو البيلة البروتينية [55].

2-6-2-التظاهرات المخبرية

يتظاهر الرفض الحاد بارتفاع حاد بأرقام الكرياتينين، لكن يعد ارتفاع الكرياتينين مؤشراً متأخراً كما أنه عندما يرتفع يدل عادة على أذية نسيجية مهمة. قد نجد بيلة قيحية أو ظهور أو تفاقم بيلة بروتينية.

قد ترتفع مستويات donor-derived cell-free DNA(dd-cfDNA) والتي تتحرر في الدوران بعد أذية خلايا الطعم [56][57].

2-6-3-التظاهرات الشعاعية

أغلبها تكون غير نوعية.

التشخيص

متى نضع احتمالية وجود الرفض الحاد؟

- ارتفاع حديث برقم الكرياتينين لأكثرأو مايعادل 25% من الرقم القاعدي، أو فشل رقم الكرياتينين بالنزول بعد الزرع حسب المتوقع. لكن عند وجود خطر عالٍ لحدوث الرفض الحاد المتواسط بالأضداد (كالمرضى المتحسسين بشدة، عدم توافق الزمر الدموية، وجودDSA قبل الزرع أو تثبيط مناعي غير كافٍ) هنا أي ارتفاع برقم الكرياتينين يجب أن يدفع مباشرة للتفكير بالرفض الحاد.
- تفاقم ارتفاع التوتر الشرياني
- بيلة بروتينية أكثر من 1g
- %1<dd-cfDNA

2-6-4-تأكيد تشخيص الرفض

تشكل خزعة الكلية الاختبار المعياري الأهم لتشخيص الرفض، حيث يمكن بإجرائها تحديد شدة الرفض، والتمييز بين الرفض المتواسط بالخلايا والمتواسط بالأضداد وتحديد درجة الأذية غير القابلة للتراجع (التليف الخلالي / الضمور الأنبوبي) (IF\TA) (interstitial fibrosis\tubular atrophy).

كما أنها قد تظهر سبباً آخر لسوء وظيفة الطعم.

قد يكون من الصعب أحياناً التمييز بين الرفض المتواسط بالأضداد والمتواسط بالخلايا عالي الشدة، و قد نجد الآليتين معاً [58].

2-6-5-الرفض الحاد المتواسط بالخلايا

يحدث بسبب تفاعل خلايا T مع HLA المعطي في الأنابيب الكلوية للطعم، والخلال، والأوعية والكبب. وقد تشارك القاتلات الطبيعية، والبالعات وخلايا أخرى بهذه الحدثية[59].

تمثل التغيرات النسيجية التي تحدث في سياق الرفض المتواسط بالخلايا كلاً من ارتشاح الخلال بالوحيدات وأحياناً الحمضات، أوتخرب الغشاء القاعدي للأنابيب بالخلايا المرتشحة، وأحياناً قد نجد التهاب بطانة أوعية لكنه قد يوجد أيضاً بالـABMR أما بالنسبة للعدلات فمن النادر ويرجح الإنتان أو الرفض الـABMR.

يقسم تصنيف BANFF الـTCMR للدرجات التالية:

- التهاب خلالي خفيف أو حدي(<25%من البرنشيم القشري غير المتصلب أي i0 أو i1) مع أي التهاب أنبوبي (t3, t2, t1) أو التهاب خلالي مهم (>25%من البرانشيم القشري غير المتصلب i2 أو i3) مع بؤر من التهاب الأوعية الخفيف (t1)
- النمط IA : التهاب خلالي مهم (>25% من البرانشيم القشري غير المتصلب (i2 أو i3)) مع بؤر من التهاب الأنابيب المتوسط (t2)

- النمط IB: التهاب خلالي مهم (>25% من البرانشيم القشري غير المتصلب (i2 أو i3)) و بؤر من التهاب الأنابيب الشديد(t3)
- النمط IIA: التهاب خفيف أو متوسط ببطانة الأوعية (v1) مع أو بدون التهاب خلالي أو التهاب أنابيب
- النمط IIB: التهاب شديد ببطانة الأوعية (>25% من اللمعة (v2) مع أو بدون التهاب خلالي أو التهاب أوعية
- النمط III: التهاب أوعية عابر للجدار مع أو بدون تبدلات فيبرينية ونخر بالطبقة المتوسطة العضلية الملساء مع رشاحة لمفاوية مرافقة (v3)

يلزم لتشخيص الرفض وجود t2 أو i2 ،وأقل من ذلك تعد حالة حدية.

2-6-6-الرفض الحاد المتواسط بالأضداد [60]

يحدث نتيجة ارتباط الأضداد الجوالة بدوران الآخذ مع المستضدات الغيرية على الخلايا البطانية للطعم والذي ينتج عنه التهاب وأذية خلوية وبالنهاية سوء وظيفة الطعم.

يتطلب تشخيص ال ABMR ثلاثة مركبات:

- دليل بالخزعة على وجود أذية نسيجية كتوذم الخلايا البطانية الشعرية أونخرة فيبرينية شرينية أوصمات فيبرينية في الكبب، قد نجد نخراً قشرياً شديداً بالحالات الشديدة مع ارتشاح العدلات في الكبب والشعريات حول الأنابيب.
- دليل على تفاعل الأضداد مع البطانة الوعائية كإيجابية تلوين C4d بالشعريات حول الأنابيب والذي هو عبارة عن نواتج التحطم بعد تفعيل السبيل الكلاسيكي للمتممة.
- دليل على وجود DSA جوالة بالدوران.

2-7-سوء وظيفة الطعمDGF

يعرف عادة بأنه الحاجة لإجراء جلسة تحال واحدة خلال الأسبوع الأول بعد الزرع، كما عرف أحياناً بأنه قلة أو غياب الصادر البولي مباشرة بعد الزرع، أو فشل رقم الكرياتينين بالنزول على الأقل بنسبة 25% خلال ال 24 ساعة بعد الزرع. لا يعد أي من التعاريف السابقة مثالياً، لأن المرضى لهم تحسن بطيء بوظيفة الطعم فيمكن تجنب التحال لديهم، في الوقت الذي يحتاج فيه البعض الآخر للتحال لعلاج ارتفاع البوتاسيوم المعند أو بسبب وذمة الرئة وذلك باكراً بعد الزرع على الرغم من الحصول على صادر بولي جيد مباشرة بعد الزرع.

2-8-ملاحظات حول تأثير مدة التحال قبل الزرع

الزرع الاستباقي

يعرف بأنه زرع انتخابي يجرى قبل البدء بالتحال المزمن.

قد يكون انخفاض معدلات الـDGF والرفض الحاد المثبت بالخزعة السبب في تحسن بقيا المريض والطعم بعد إجراء الزرع الانتخابي[61].

بالإضافة لذلك قد تسبب التصفية القليلة لأنظمة التحال بالمقارنة مع الكلية المزروعة تراكماً للمواد التي تسبب التصلب العصيدي وسوء التغذية والالتهاب المزمن [62].

يجب إجراء زرع الكلية لدى المرضى الموضوعين على التحال والمناسبين للزرع بأسرع فرصة ممكنة، فقد ثبت أن بقيا الطعم تقل عندما تتجاوز مدة التحال الستة شهور[63].

ثالثًا

الدراسة العملية

3-الدراسة العملية

3-1-المواد و الطرائق:

3-1-1تصميم البحث:

دراسة مقطعية مستعرضة راجعة Retrospective Cross-Sectional study

3-1-2-مكان الدراسة و زمانها:

شعبة زرع الكلية في مستشفى الأسد الجامعي .

من نيسان 2017 حتى نيسان 2022 م

3-1-3-عينة الدراسة:

71 مريضاً زرعوا كلية تلقوا البازيليكسيماب كعلاج تحريضي أو لم يتلقوا علاجاً تحريضياً وتخرجوا على علاج صيانة ثلاثي (بريدنيزولون، تاكروليموس، ميكوفينولات)

3-1-4-معايير الاشتمال:

المرضى الذين أجروا زرع الكلية في مستشفى الأسد الجامعي من تاريخ نيسان 2017 حتى نيسان 2020 والذين تلقوا علاجاً تحريضياً بالBasiliximab أو لم يتلقوا علاجاً تحريضياً.

3-1-5-معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين تلقوا علاجاً تحريضياً غير الBasiliximab
- %0<PRA
- زرع سابق أو حمول سابقة
- الوفاة قبل إتمام السنة الأولى من الزرع
- انقطاع المرضى عن المتابعة قبل إتمام السنة الأولى دون حدوث رفض حاد أو فقد للطعم
- تبديل علاج الصيانة خلال السنة الأولى من الزرع

3-1-6-جمع البيانات:

اعتمدت المصادر التالية لجمع البيانات المطلوبة لإنجاز البحث:

- مراجعة أدبيات البحث: اعتمدت المعلومات المتاحة فيما يخص موضوع البحث من مقالات و أبحاث منشورة في المجلات العالمية المحكمة، بالإضافة للنصوص الواردة في المراجع والكتب الطبية المعتمدة.
- مراجعة أضابير مرضى زرع الكلية خلال مدة الدراسة المقررة، مع وضع معايير الاشتمال والاستبعاد بالحسبان وتم استبعاد 8 مرضى، مريض بسبب تغيير علاج الصيانة ومريض توفي خلال السنة الأولى وستة مرضى لم يتمكنوا من المتابعة.

وتم جمع البيانات التالية:

عمر الآخذ وعمر المعطي، وجنس الآخذ وجنس المعطي، ودرجة قرابة المعطي من الآخذ، مدة التحال قبل الزرع، والإمراضيات المرافقة، ونسبة التوافق وعدم التوافق ،واستخدام العلاج التحريضي، وحدوث الرفض، وحدوث فقد الطعم،و تأخر وظيفة الطعم.

تم تقسيم الإمراضيات المرافقة لارتفاع توتر شرياني، والداء السكري،وغير ذلك.

تم عدّ حدوث الرفض إيجابياً (نعم) بحال تم وضع التشخيص بناء على الخزعة، أو بعد نفي الأسباب الأخرى لسوء وظيفة الطعم والاستجابة للعلاج الموجه للرفض.

وعدّ فقد الطعم هو الحاجة للتحال بشكل مستمر وغير قابل للتراجع.

أما تأخر وظيفة الطعم فهو الحاجة لإجراء جلسة تحال على الأقل بعد إجراء الزرع وحتى استعادة وظيفة الطعم.

استمارة الدراسة

دراسة أثر البازيليكسيماب كعلاج تحريضي في زرع الكلية عند استخدام

التثبيط المناعي القائم على التاكروليموس و الميكوفينولات

ـــــــ الاستبيان ـــــــ

اسم المعطي : العمر:

درجة القرابة:

اسم الآخذ: العمر:

الجنس: رقم الإضبارة:

مدة التحال قبل الزرع(بالأشهر): إمراضيات مرافقة:

التوافق: عدم التوافق:

تاريخ الزرع:

العلاج التحريضي المستخدم : ☐ **Basiliximab** ☐ **لا علاج تحريضي**

حدوث رفض حاد خلال سنة: ☐ نعم ☐ لا

تأخر وظيفة الطعم (DGF) ☐ نعم ☐ لا

3-1-7-طريقة الدراسة:

- مراجعة أضابير مرضى زرع الكلية خلال مدة الدراسة
- أخذ المرضى المحققين لمعايير الاشتمال واستبعاد المحققين لمعايير الاستبعاد
- تعبئة استمارة البحث
- التحليل الإحصائي للبيانات

3-1-8-التحليل الإحصائي:

استخدم برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية النسخة23 (Statistical Package for the Social Sciences) SPSS

تم استخدام المتوسط واختبار كاي مربع و عدت قيمة $P \leq 0.05$ ذات دلالة إحصائية.

3-1-9-المعايير الأخلاقية:

تم أخذ الموافقات اللازمة لإجراء البحث من إدارة المستشفى والمجالس الأخرى المختصة وكذلك الموافقة لإمكانية الوصول إلى الأرشيف والحصول على البيانات.

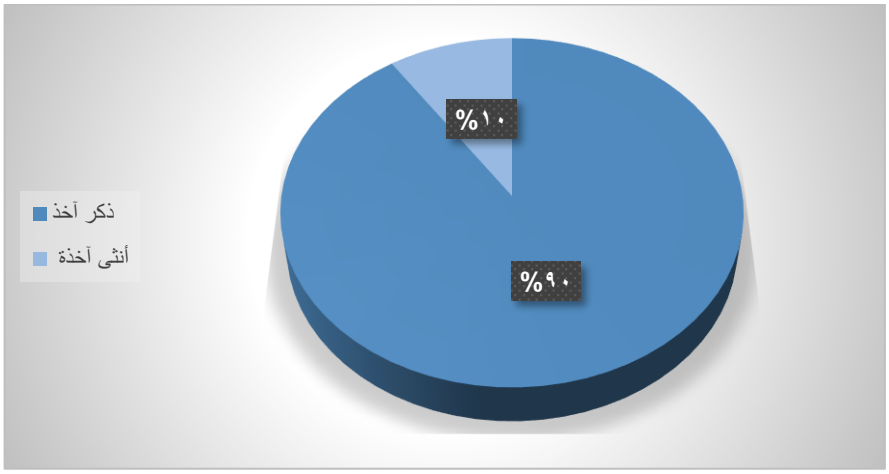
3-2-نتائج البحث والتحليل الإحصائي:

3-2-1-توزع العينة بالنسبة لجنس الآخذ:

كانت النسبة الأعلى من الذكور بنسبة 90.5% وقد يعزا ذلك لاختيار المرضى ذوي الخطورة المناعية المنخفضة لحدوث الرفض الحاد مما يستبعد المريضات ذوات الحمول السابقة و اللواتي يشكلن جزءاً كبيراً من مريضات زرع الكلية.

الجدول (3) يبين توزع العينة بالنسبة لجنس الآخذ

الجنس	التعداد	النسبة المئوية
ذكر	57	90.5%
أنثى	6	9.5%
المجموع	63	100%

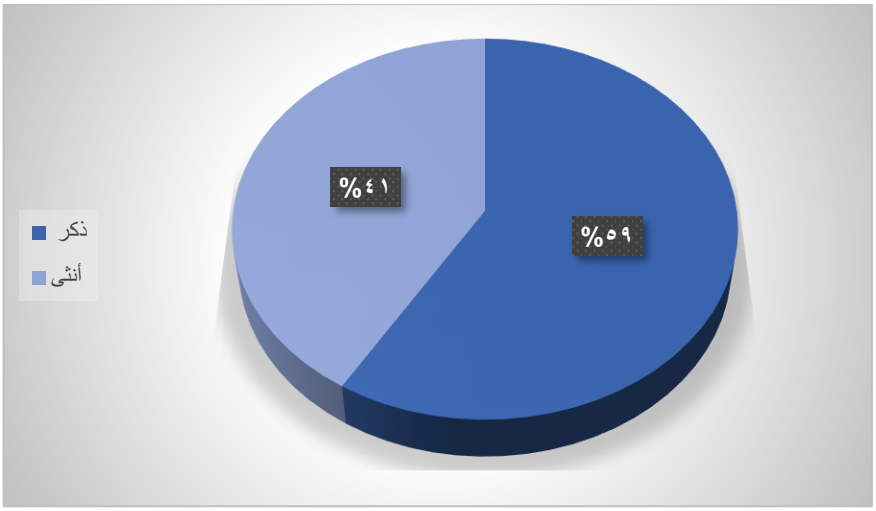


الشكل (1):توزع العينة بالنسبة لجنس الآخذ.

3-2-2-توزع العينة بالنسبة لجنس المعطي:

الجدول(4) يبين توزع العينة بالنسبة لجنس المعطي

الجنس	التعداد	النسبة المئوية
ذكر	37	58.7%
أنثى	26	41.3%
المجموع	63	100%

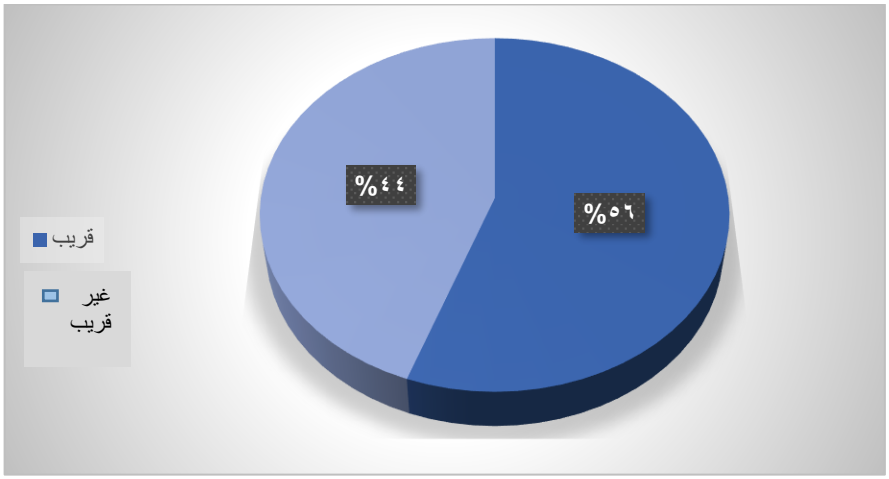


الشكل(2):توزع العينة بالنسبة لجنس المعطي.

3-2-3-توزع العينة بالنسبة للقرابة:

الجدول(5) يبين توزع العينة بالنسبة لدرجة القرابة

القرابة	التعداد	النسبة المئوية
قريب	35	55.6%
غير قريب	28	44.4%
المجموع	63	100%



الشكل(3):توزع العينة بالنسبة للقرابة

3-2-4-توزع العينة بحسب العمر :

صُنِّفت الأعمار ضمن خمس فئات عمرية متساوية الطول (طول الفئة 10).

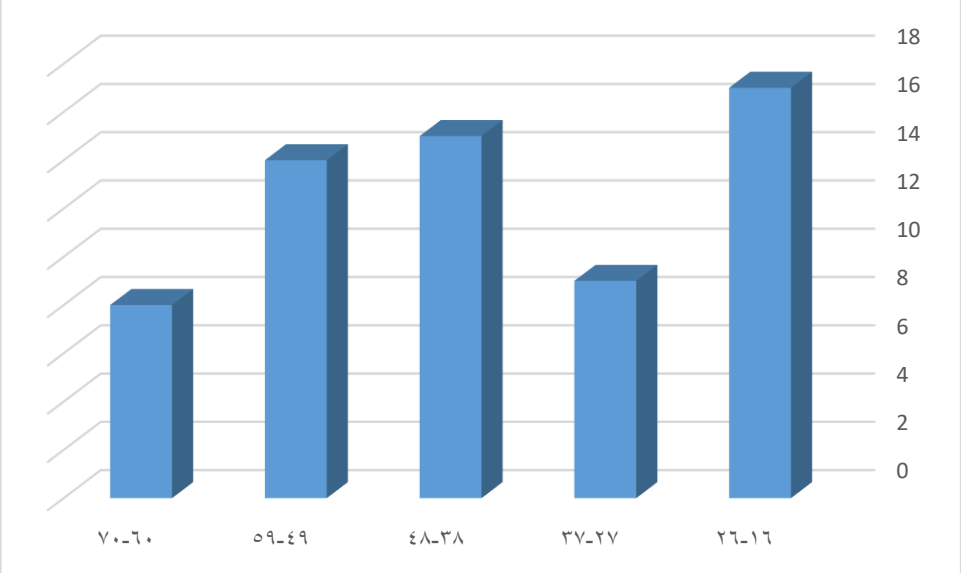
تراوح عمر المرضى بين 16-70 .

ووجدنا أن النسبة الأكبر تتراوح أعمارهم بين

(16-26) عامًا بنسبة 27.0%.

الجدول(6) يبين توزع أعمار المرضى ضمن فئات

العمر	التعداد	النسبة المئوية
16-26	17	27.0%
27-37	9	14.3%
38-48	15	23.8%
49-59	14	22.2%
60-70	8	12.7%
المجموع	63	100.0%



الشكل(4) يوضح توزع الأعمار بفئات

3-2-5-توزع الديمغرافيات بحسب العلاج التحريضي:

الجدول (7) يبين ديمغرافيات المرضى بالنسبة لمجموعتي العلاج التحريضي ودون علاج تحريضي

	من طبق عليهم العلاج التحريضي	من لم يطبق عليهم العلاج التحريضي	P VALUE
متوسط عمر الآخذ	42.41	37.76	0.000
متوسط عمر المعطي	40.10	40.76	0.000
جنس الآخذ			
ذكر	(25)	(32)	0.286
أنثى	(4)	(2)	
جنس المعطي			
ذكر	(17)	(20)	o.987
أنثى	(12)	(14)	
فترة التحال قبل الزرع			
0-20	(19)	(23)	
21-40	(9)	(6)	
41-60	(1)	(4)	0.333
61-80	(29)	(1)	
(بالأشهر)			
ارتفاع توتر شرياني	(18)	(24)	
الداء السكري	(4)	(3)	0.480
أخرى	(10)	(10)	
عدم التوافق			
0\6	(2)	(4)	
1\6	(–)	(4)	
2\6	(3)	(7)	
3\6	(17)	(10)	0.117
4\6	(7)	(8)	
5\6	(–)	(1)	
تأخر وظيفة الطعم : نعم	(1)	(0)	
لا	(29)	(34)	

يوضح الجدول أعلاه أن متوسط عمر الآخذ لمن طبق عليهم العلاج التحريضي كانت (42.41) بينما عند الذين لم يطبق عليهم العلاج التحريضي (37.76) نلاحظ هنا أن p value =0.000<0.05

ونستنتج أن هناك فروقاً بين متوسط عمر الآخذين عند المطبق عليهم العلاج التحريضي وغير المطبق عليهم.

أما متوسط المتبرعين لمن طبق عليهم العلاج التحريضي فكانت (40.10) في حين عند الذين لم يطبق عليهم العلاج التحريضي (40.76) وهنا p value =0.000<0.05 ونستنتج أن هناك فروقاً بين متوسط عمر الآخذين عند المطبق عليهم العلاج التحريضي وغير المطبق عليهم.

كان عدد الذكور الآخذين (25) ممن طبق عليهم العلاج التحريضي أما من لم يطبق عليهم فكان عددهم (32)

وبلغ عدد الإناث الآخذات (4) ممن طبق عليهن العلاج التحريضي أما من لم يطبق عليهن فكان (2)

كان عدد الذكور عند المتبرعين (17) من مجموعة من طبق عليهم العلاج التحريضي أما من لم يطبق عليهم فكان عددهم (20)

وبلغ عدد الإناث عند المتبرعين (12) من مجموعة من طبق عليهن العلاج التحريضي أما من لم يطبق عليهن فكان عددهن (14)

وبتطبيق الاختبار الإحصائي وجدنا أن p value =0.286>0.05 عند الآخذين, أيضا p value =0.987>0.05

نستنتج أنه لا يوجد فروق إحصائية مهمة متعلقة بجنس المتبرعين أو الآخذين.

قسمنا مدة التحال قبل الزرع إلى أربع فئات (0–20), (21–40), (41–60), (61–80)

وبحسب الاختبار لا توجد فروق معنوية بين الفئات الأربع وكانت p value= 0.333

درسنا السوابق المرضية للمرضى فوجدنا أن مرضى ارتفاع التوتر الشرياني كان عددهم (18) ممن طبق عليهم العلاج التحريضي وكان (24) ممن لم يطبق عليهم ومرضى الداء السكري (4) عند المطبق عليهم العلاج التحريضي و(3) ممن لم يطبق عليهم العلاج التحريضي.

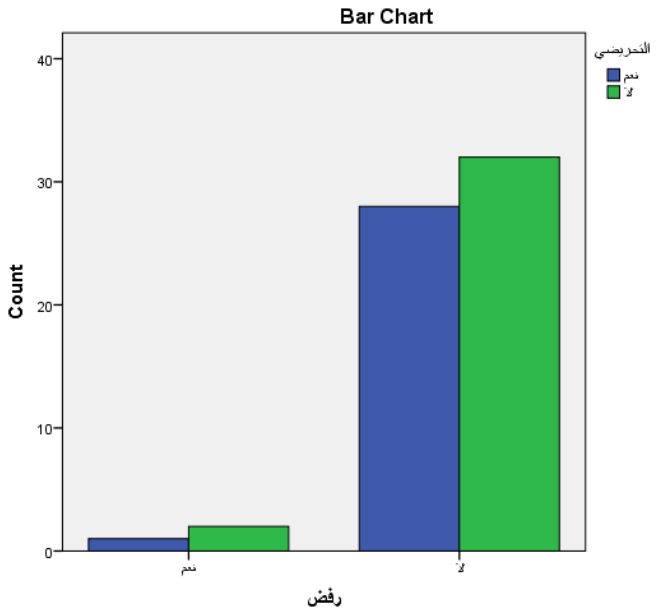
3–2–6–مقارنة حدوث الرفض الحاد بين مجموعتي العلاج التحريضي ودون علاج تحريضي:

الجدول(8) يبين النسب المئوية لحدوث الرفض أو عدم حدوثه بالنسبة لمجموعتي الدراسة مع أو بدون علاج تحريضي

	رفض		عدم الرفض	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
العلاج التحريضي	1	3.4%	28	96.6%
بدون علاج تحريضي	2	5.9%	32	94.1%

طبق الاختبار الإحصائي كاي مربع لدراسة أهمية الفروق في حدوث الرفض الحاد بين المطبق عليهم العلاج التحريضي وغير المطبق عليهم

فكانت قيمة مستوى الدلالة P =0.651>0.05 ونستنتج أنه لا يوجد فروق إحصائية ذات أهمية.



الشكل(5) يقارن حدوث الرفض بين مجموعتي العلاج التحربضي ودون علاج تحريضي .

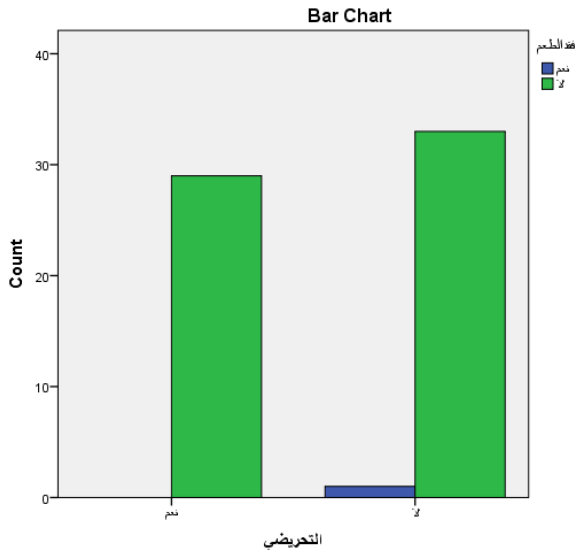
3-2-7-مقارنة حدوث فقد الطعم بين مجموعتي الدراسة مع أو بدون علاج تحريضي:

الجدول(9) يبين النسب المئوية لحدوث فقد للطعم أو عدم حدوثه بالنسبة لمجموعتي الدراسة مع أو بدون علاج تحريضي

	فقد الطعم		عدم فقد الطعم	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
العلاج التحريضي	0	0.0%	29	100%
بدون علاج تحريضي	1	2.9%	33	97.1%

طبق الاختبار الإحصائي كاي مربع لدراسة أهمية الفروق بفقد الطعم بين المطبق عليهم العلاج التحريضي وغير المطبق عليهم

فكانت قيمة مستوى الدلالة P =0.532>0.05 ونستنتج أنه لا يوجد فروق إحصائية ذات أهمية.



الشكل(6) يقارن حدوث فقد الطعم أو عدم حدوثه بين مجموعتي الدراسة مع أو بدون علاج تحريضي

3-2-8-حدوث الرفض بالنسبة لدرجة عدم التوافق :

الجدول(10) يقارن نسبة حدوث الرفض و عدم حدوثه بالنسبة لدرجة عدم التوافق

عدم التوافق	رفض		عدم الرفض	
	التعداد	النسبة المئوية	التعداد	النسبة المئوية
0-2\6	1	25.0%	19	32.2%
3-5\6	3	75.0%	40	67.8%
	4	100%	59	100%

قسمت درجة عدم التوافق لمجموعتين (0-2\6) و(3-5\6) .

طبق الاختبار الإحصائي كاي مربع لدراسة العلاقة بين حدوث الرفض ودرجة عدم التوافق فكانت قيمة مستوى الدلالة P =0.765>0.05 ونستنتج أنه لا يوجد فروق إحصائية ذات أهمية.

3-2-9-حدوث الرفض بالنسبة لعمر المتبرع:

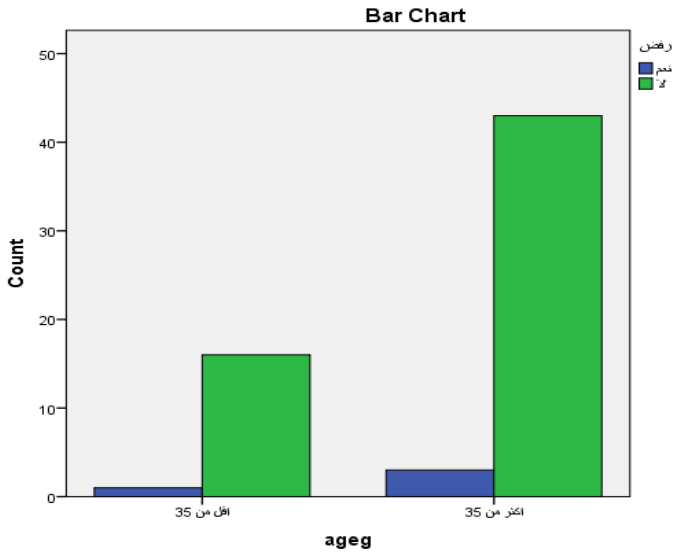
الجدول(11) يقارن حدوث الرفض وعدم حدوثه بالنسبة لعمر المتبرع

عمر المتبرع	رفض		عدم الرفض	
	التعداد	النسبة المئوية	التعداد	النسبة المئوية
أقل من 35	1	25.0	16	27.1%
أكبر أو يساوي 35	3	75.0%	43	72.9%
	4	100%	59	100%

قسمت العينة بالنسبة لعمر المتبرع لمجموعتين أقل من 35 وأكبر أو يساوي 35 .

طبق الاختبار الإحصائي كاي مربع لدراسة علاقةعمر المتبرع بحدوث الرفض

فكانت قيمة مستوى الدلالة P =0.962>0.05 ونستنتج أنه لا يوجد فروق إحصائية ذات أهمية.



الشكل(7) علاقة الرفض بعمر المتبرع

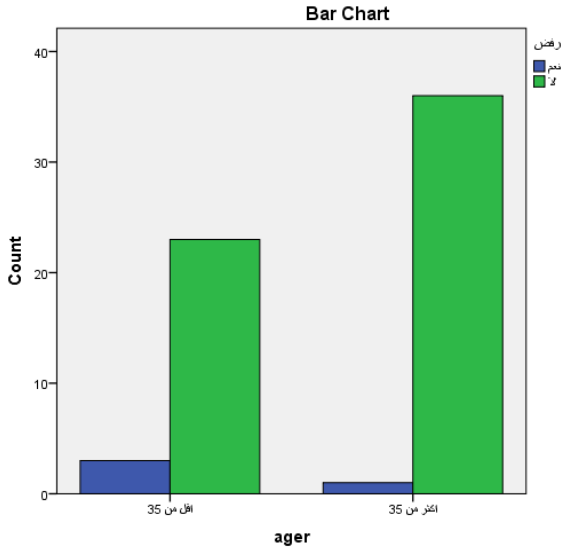
3-2-10-حدوث الرفض بالنسبة لعمر الآخذ:

الجدول(12) يقارن حدوث الرفض و عدم حدوثه بالنسبة لعمر الآخذ

عمر الآخذ	رفض		عدم الرفض	
	التعداد	النسبة المئوية	التعداد	النسبة المئوية
أقل من 35	3	75.0	23	39.0%
أكبر من 35	1	25.0%	36	61.0%
	4	100%	59	100%

قسمت العينة بالنسبة لعمر الآخذ لمجموعتين أقل من 35 و أكبر أو يساوي35 .

طبق الاختبار الإحصائي كاي مربع لدراسة علاقة عمر الآخذ بحدوث الرفض فكانت قيمة مستوى الدلالة P =0.157>0.05 ونستنتج أنه لا يوجد فروق إحصائية ذات أهمية.



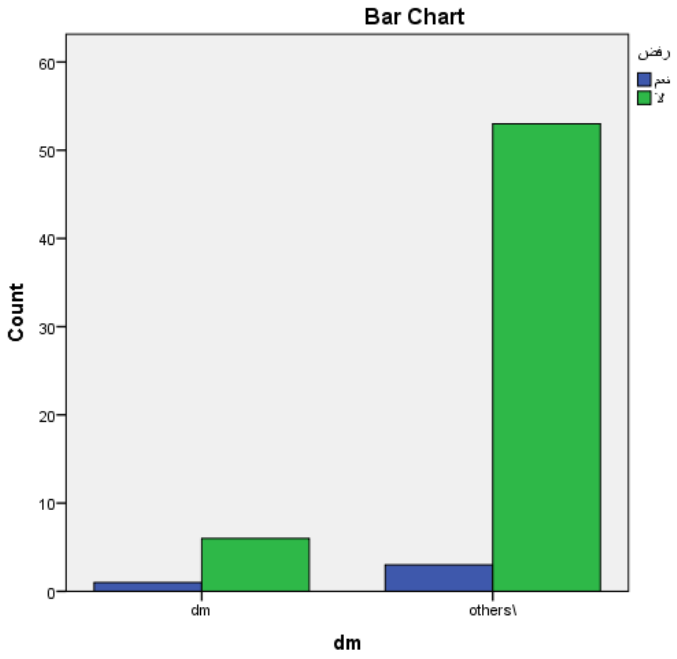
الشكل(8) يبين علاقة الرفض الحاد بعمر الآخذ

3-2-11-علاقة الداء السكري بحدوث الرفض:

الجدول(13) يبين علاقة حدوث الرفض بالداء السكري مقارنة مع الإمراضيات الأخرى المرافقة

الأمراض السابقة	رفض		عدم الرفض	
	التعداد	النسبة المئوية	التعداد	النسبة المئوية
DM	1	25.0%	6	10.2%
غير ذلك	3	75.0%	53	89.8%
	4	100%	59	100%

طبق الاختبار الإحصائي كاي مربع لدراسة علاقة الداء السكري بحدوث الرفض الحاد مقارنة بالإمراضيات الأخرى فكانت قيمة مستوى الدلالة P =0.361>0.05 ،نستنتج من ذلك عدم و جود علاقة لحدوث الرفض بالداء السكري مقارنة بالإمراضيات الأخرى.



الشكل(9) يبين علاقة الداء السكري بحدوث الرفض مقارنة بالإمراضيات الأخرى المرافقة.

3-3-المناقشة:

شملت هذه الدراسة كل مرضى زرع الكلية منخفضي الخطورة المناعية ممن حققوا معايير الاشتمال ممن طبق عليهم العلاج التحريضي باستخدام البازيليكسيماب أو لم يطبق عليهم العلاج التحريضي وتلقوا علاج الصيانة الثلاثي (Prednisolone, MMF, TAC) لدراسة أثر البازيليكسيماب على معدل حدوث الرفض الحاد و على بقيا الطعم.

شكل الذكور الغالبية العظمى لعينة الدراسة، وقد يعزا ذلك لاختيار الدراسة للمرضى منخفضي الخطورة المناعية ويستبعد الإناث ممن لديهن حمول سابقة واللواتي يشكلن جزءاً كبيراً من مريضات زرع الكلية.

بعد تقسيم المرضى لمجموعتين بناء على استخدام العلاج التحريضي أو عدم استخدامه، تبين أن مجموعتي الدراسة متجانستان من ناحية جنس الآخذ وجنس المعطي، مدة التحال قبل الزرع، والإمراضيات المرافقة ودرجة التوافق وعدم التوافق، ولكن وجد عدم تجانس من ناحية متوسط عمر الآخذ والمعطي، فكان متوسط عمر الآخذ أصغر ومتوسط عمر المعطي أكبر في مجموعة (دون علاج تحريضي).

تبين عدم وجود دور إضافي للبازيليكسيماب في تخفيض معدل حدوث الرفض الحاد، اختلفت النتيجة بذلك مع نتائج دراسات عالمية أخرى واتفقت مع أخرى.

كذلك لم يكن للبازيليكسيماب أثر مهم على بقيا الطعم، و تتفق بذلك هذه الدراسة مع الدراسات الأخرى التي تمت مراجعتها.

لم يكن لدرجة عدم التوافق أثر على معدل حدوث الرفض الحاد في عينة الدراسة بصرف النظر عن استخدام العلاج التحريضي أم لا.

لم يكن لعمر الآخذ أو المتبرع دور بحدوث الرفض الحاد بصرف النظر عن استخدام العلاج التحريضي.

كذلك لم يكن للداء السكري مقارنة بالإمراضيات المرافقة دور في حدوث الرفض الحاد.

أما بالنسبة لتأخر وظيفة الطعم DGF فلم تسجل سوى حالة واحدة في عينة الدراسة فلم تتم المقارنة بين مجموعتي الدراسة.

شملت المحددات فقداً لمعلومات بعض المرضى بسبب عدم المتابعة من قبلهم، أو الصعوبة في الحصول عليها من الأرشيف، كذلك هذه الدراسة راجعة وعلى عينة صغيرة من المرضى هي التي تمكنا من الوصول إليها لأن استخدام البازيليكسيماب حديث نسبياً في مركز الدراسة.

3-4-المقارنة مع الدراسات السابقة:

يوجد عدة دراسات عالمية درست دور البازيليكسيماب في تحسين نتائج زرع الكلية منها:

- ❖ دراسة أجريت عام 2010 من قبل Jane Gralla و Alexander C Wiseman في المستشفى الجامعي في كولورادو، وهي دراسة راجعة أجريت على 28686 مريضاً بمراجعة سجلات مرضى زرع الكلية البالغين والذين أجري لهم الزرع لأول مرة، تمت متابعة المرضى من عام 2000 حتى 2008 والذين تلقوا علاج الصيانة الثلاثي (TAC ,MMF Prednisolone,) وأما من لم يتلقوا علاج صيانة أو تلقوا الـ IL2ra. كانت النتيجة الأولية هي حدوث الرفض الحاد خلال السنة الأولى، أما النتيجة الثانوية فهي بقيا الطعم والمريض للسنة الأولى والثالثة بعد الزرع. أجريت هذه الدراسة على كل المرضى سواء من متبرع حي أو متوفى، ستقارن النتائج في دراستنا مع النتائج من متبرعين أحياء
- مقارنة ديمغرافيات الدراستين بالنسبة لمجموعتي الدراسة (مع أو بدون علاج تحريضي):

الجدول (14) مقارنة ديمغرافيات هذه الدراسة مع دراسة Gralla

	دراستنا	دراسة Gralla
المتغير	P value	
متوسط عمر الآخذ	0.000	0.001
متوسط عمر المعطي	0.000	0.003
جنس الآخذ	0.286	0.002
جنس المعطي	0.987	0.35
مدة التحال قبل الزرع	0.333	0.04
الإمراضيات المرافقة	0.480	0.001
درجة عدم التوافق	0.117	0.001
تأخر وظيفة الطعم	مريض واحد من العينة	0.001

- مقارنة النتيجة الأولية للدراستين (حدوث الرفض الحاد) بالمقارنة بين مجموعتي (مع أو بدون علاج تحريضي):

الجدول (15) مقارنة النتيجة الأولية لهذه الدراسة مع دراسة Gralla

	دراستنا	دراسة Gralla
	P value	
حدوث الرفض الحاد مع أو بدون علاج تحريضي	0.651	0.001

- مقارنة فقد الطعم بين الدراستين بالمقارنة بين مجموعتي الدراسة (مع أو بدون علاج تحريضي):

الجدول (16) مقارنة فقد الطعم بين هذه الدراسة ودراسة Gralla

	دراستنا	دراسة Gralla
	P value	
حدوث فقد للطعم بين مجموعتي الدراسة	0.532	0.19

- مقارنة علاقة حدوث الرفض بعمر الآخذ والمتبرع، بوجود الإصابة بالسكري مقارنة بالإمراضيات الأخرى وبدرجة عدم التوافق:

الجدول (17) مقارنة العوامل المتعلقة بحدوث الرفض في مجموعتي الدراسة بين هذه الدراسة ودراسة Gralla

	دراستنا	دراسة Gralla
	P value	
عمر الآخذ	0.157	0.001
عمر المتبرع	0.962	0.001
الإصابة بالسكري مقابل الإمراضيات الأخرى	0.361	0.008
درجة عدم التوافق	0.765	0.001

تبين دراسة Gralla أن عمر الآخذ أكبر أو يساوي 35، المعطي أصغر أو يساوي 35 والإصابة بالسكري هي عوامل حماية من حدوث الرفض الحاد ولدرجة عدم التوافق دور بحدوث الرفض الحاد.

- ❖ دراسة أخرى أجريت عام 2015 من قبل Bekir Tanriover et al في جامعة تكساس وهي دراسة راجعة أجريت على 36153 مريضاً من عام 2000 حتى 2012 لمقارنة فعالية الـ IL2ra مع باقي العلاجات التحريضية عند المرضى منخفضي الخطورة المناعية الذين تلقوا الـTAC والـMPA كعلاج صيانة و قسم المرضى لمجموعتين الأولى مع الستيروئيد ضمن علاج الصيانة والثانية بدون الستيروئيد وقسمت كل مجموعة بدورها لثلاث فئات حسب العلاج التحريضي وبذلك كانت مجموعة الستيروئيد مؤلفة من ثلاث فئات الأولى دون علاج تحريضي والثانية استخدم فيها الـ IL2raو الثالثة الـrATG.

الجدول (18) يقارن النتيجة الأولية (حدوث الرفض الحاد خلال السنة الأولى) بين مجموعتي بدون علاج تحريضي أو مع استخدام IL2ra بين دراستنا ودراسة Tanriover:

	دراستنا	دراسة Tanriover
	P value	
الفرق بحدوث الرفض الحاد خلال السنة الأولى مع أو بدون علاج تحريضي بالـIL2ra	0.651	0.55

الجدول (19) يقارن حدوث فقد الطعم بين مجموعتي مع أو بدون علاج تحريضي بين دراستنا ودراسة Tanriover:

	دراستنا	دراسةTanriover
	P value	
حدوث فقد الطعم خلال مدة الدراسة	0.532	0.92

رابعاً

الخاتمة

4-الخاتمة:

4-1-الخلاصة:

تبين في هذه الدراسة أن ليس للبازيليكسيماب دور إضافي في تقليل حوادث الرفض الحاد خلال السنة الأولى بعد الزرع عند اعتماد العلاج الثلاثي (TAC, MMF, prednisolone) كعلاج صيانة، وكذلك لم يكن له دور إضافي في تحسين بقيا الطعم عند هؤلاء المرضى.

4-2-التوصيات والمقترحات:

يقترح إجراء دراسة مستقبلية معشاة لأثر البازيليكسيماب عند استخدام التثبيط المناعي الثلاثي (TAC, MMF, Prednisolone) كعلاج صيانة عند المرضى منخفضي الخطورة المناعية وعلى عينة أكبر من المرضى مستقبلاً.

كما يقترح إجراء اختبارات أكثر نوعية بحثاً عن النتائج، كإجراء خزعات روتينية عند مرضى الزرع لتشخيص الحالات تحت السريرية للرفض الحاد.

خامساً

المراجع

5-المراجع

1-Alquadan Kawther, Womer Karl, Casey Michael, (2019) , Immunosuppressive Medications in kidney Transplanttion , John Fehally , JurgenFloege , Marcello Tonelli , Richard Johnson , Comprehensive Clinical Nephrology , Sixth Edition, 1154 , Edinburgh , London , New york , Oxford , Pheladelphia , St Louis , Sydney , ELSEVIER .

2-Chouhan Kanwaljit , Zhany Rubin , (2012 April) , Antibody induction therapy in adult kidner transplantation : A controversy continues , World Journal of Transplantation , 24;2(2):19.

3-KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Kidney International , volume 3 Issue1 , January 2013.

4- Fink JC, Brown J, Hsu VD, et al. CKD as an underrecognized threat to patient safety. Am J Kidney Dis 2009; 53:681.

5- Wilhelm-Leen ER, Hall YN, K Tamura M, Chertow GM. Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. Am J Med 2009; 122:664.

6- Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. In: Primer on Kidney Diseases, Greenberg A (Ed), Elsevier Saunders, Philadelphi a 2005. p.444.

7- Kinchen KS, Sadler J, Fink N, et al. The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. Ann Intern Med 2002; 137:479.

8-Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2001; 16:2357.

9-National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis 2015; 66:884.

10-KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013; 3:5.

11- Nesrallah GE, Mustafa RA, Clark WF, et al. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. CMAJ 2014; 186:112.

12- Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. Nephrol Dial Transplant 2011; 26:2082.

13- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis 2015; 66:884.

14- Danovitch Gabriel , 2017 , Options for Patients with Advanced Kidney Disease , Handbook of Kidney Transplantation , Sixth Edition , 1 , Philadelphia , New York , London , Buenos Aires , Hong Kong , Sydney , Tokyo , Wolters Kluwer.

15- Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney

Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:471.

16- Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. N Engl J Med 2001; 344:726.

17- Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, et al. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:1672.

18- Port FK, Dykstra DM, Merion RM, Wolfe RA. Trends and results for organ donation and transplantation in the United States, 2004. Am J Transplant 2005; 5:843.

19- Becker BN, Becker YT, Pintar TJ, et al. Using renal transplantation to evaluate a simple approach for predicting the impact of end-stage renal disease therapies on patient survival: observed/expected life span. Am J Kidney Dis 2000; 35:653.

20- Fabrizii V, Winkelmayer WC, Klauser R, et al. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? J Am Soc Nephrol 2004; 15:1052.

21- Glanton CW, Kao TC, Cruess D, et al. Impact of renal transplantation on survival in endstage renal disease patients with elevated body mass index. Kidney Int 2003; 63:647.

22- Yeo FE, Villines TC, Bucci JR, et al. Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. Adv Chronic Kidney Dis 2004; 11:116.

23-Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. Kidney Int 1993; 44:221.

24- Woo YM, Jardine AG, Clark AF, et al. Early graft function and patient survival following cadaveric renal transplantation. Kidney Int 1999; 55:692.

25- Danovitch Gabriel , 2017 , Transplant immunbiology , Handbook of Kidney Transplantation , Sixth Edition , 21−45 , Philadelphia , New York , London , Buenos Aires , Hong Kong , Sydney , Tokyo , Wolters Kluwer.

26−https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf#na meddest=Policy_07 (Acc essed on June 06, 2018).

27-Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. N Engl J Med 1969; 280:735.

28− Gratama JW, D'hautcourt JL, Mandy F, et al. Flow cytometric quantitation of immunofluorescence intensity: problems and perspectives. European Working Group on Clinical Cell Analysis. Cytometry 1998; 33:166.

29-Kerman RH, Susskind B, Buyse I, et al. Flow cytometry-detected IgG is not a contraindication to renal transplantation: IgM may be beneficial to outcome. Transplantation 1999; 68:1855.

30-Patel AM, Pancoska C, Mulgaonkar S, Weng FL. Renal transplantation in patients with pretransplant donor-specific antibodies and negative flow cytometry crossmatches. Am J Transplant 2007; 7:2371.

31- Lim Mary , KohliJatinder , Bloom Roy , (2017 January) Immunosuppretion for Kidney Transplantation :Where Are We Now and Where Are We Going ? , Transplantation Review 31(1):1

32– Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant 2018; 18 Suppl 1:18.

33- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 3:S1.

34- Hardinger KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Rabbit antithymocyte globulin is more beneficial in standard kidney than in extended donor recipients. Transplantation 2009; 87:1372.

35- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 3:S1.

36-Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. Lancet 1999; 353:1083.

37-Wong W, Venetz JP, Tolkoff-Rubin N, Pascual M. 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? Transplantation 2005; 80:289.

38-Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 Suppl 3:S1.

39-Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS (1997) A comparsion of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. Transplantation 63:977-83.

40- Ekberg H, Tedesc Silva H, Demirbas A, Vitkos, Nashan B, Gurkan A, et al (2007) Reduced Exposure to Calcinurine Inhibitors in Renal Transplant, New England Journal of Medicine 357:2562-75.

41-Nogueira JM, Cangro CB, Fink JC, et al. A comparison of recipient renal outcomes with laparoscopic versus open live donor nephrectomy. Transplantation 1999; 67:722.

42-Van Biesen W, Vanholder R, Van Loo A, et al. Peritoneal dialysis favorably influences early graft function after renal transplantation compared to hemodialysis. Transplantation 2000; 69:508.

43-Torregrosa JV, Campistol JM, Fenollosa B, et al. Role of secondary hyperparathyroidism in the development of post-transplant acute tubular necrosis. Nephron 1996; 73:67.

44-Lind MY, Zur Borg IM, Hazebroek EJ, et al. The effect of laparoscopic and open donor nephrectomy on the long-term renal function in donor and recipient: a retrospective study. Transplantation 2005; 80:700.

45-Irish WD, Ilsley JN, Schnitzler MA, et al. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. Am J Transplant 2010; 10:2279.

46- Jani V, Ingulli E, Mekeel K, Morris GP. Root cause analysis of limitations of virtual crossmatch for kidney allocation to highly-sensitized patients. Hum Immunol 2017; 78:72.

47-Kujovich JL. Thrombophilia and thrombotic problems in renal transplant patients. Transplantation 2004; 77:959.

48-Lucewicz A, Wong G, Lam VW, et al. Management of primary symptomatic lymphocele after kidney transplantation: a systematic review. Transplantation 2011; 92:663.

49-Ripple MG, Charney D, Nadasdy T. Cholesterol embolization in renal allografts. Transplantation 2000; 69:2221.

50- Tarplin S, Ganesan V, Monga M. Stone formation and management after bariatric surgery. Nat Rev Urol 2015; 12:263.

51-Ramos EL. Recurrent diseases in the renal allograft. J Am Soc Nephrol 1991; 2:109.

52-. Varma MC, Kushner YB, Ko DS, et al. Early onset adenovirus infection after simultaneous kidney-pancreas transplant. Am J Transplant 2011; 11:623.

53- Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ. De novo glomerular diseases after renal transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9:1479.

54-Schwarz A, Hiss M, Gwinner W, et al. Course and relevance of arteriovenous fistulas after renal transplant biopsies. Am J Transplant 2008; 8:826.

55-Pham, PTT, Nast, et al. Diagnosis and therapy of graft dysfunction. In: Chronic kidney dis ease, dialysis and transplantation, 2, Periera, BJG, Sayegh, MH, Blake, P (Eds), Elsevier Sa unders, Philadelphia 2005. p.641.

56-Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED, et al. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts. J Am Soc Nephrol 2017; 28:2221.

57− Stites E, Kumar D, Olaitan O, et al. High levels of dd-cfDNA identify patients with TCMR 1A and borderline allograft rejection at elevated risk of graft injury. Am J Transplant 2020; 20:2491.

58- Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. J Am Soc Nephrol 2002; 13:779.

59-Tötterman TH, Hanås E, Bergström R, et al. Immunologic diagnosis of kidney rejection using FACS analysis of graft-infiltrating functional and activated T and NK cell subsets. Transplantation 1989; 47:817.

60-Cardinal H, Dieudé M, Brassard N, et al. Antiperlecan antibodies are novel accelerators of immune-mediated vascular injury. Am J Transplant 2013; 13:861.

61-Yoo SW, Kwon OJ, Kang CM. Preemptive living-donor renal transplantation: outcome and clinical advantages. Transplant Proc 2009; 41:117.

62-Meier-Kriesche HU, Schold JD. The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. Semin Dial 2005; 18:499.

63-Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:167.

Abstract

Background and Purpose:

Lymphocyte-depleting antibodies are usually used as an induction therapy for high immunologic risk patients, but they carry the risk of infection and malignancy.For low-risk patients, interleukin-2 receptor antagonists (IL2ra) are recommended, as they have fewer side effects.However, there are many patients with low immune risk who may not receive induction therapy before transplantation, especially when using strong maintenance therapy.Therefore, this study will be conducted to answer the research question, in our center, Al-Assad University Hospital, where a triple protocol is applied as aintenance therapy (mycophenolate, prednisolone, and Tacrolimus) in patients with low immunologic risk, what is the benefit of applying Basiliximab as an induction therapy in reducing the incidence of acute rejection and preserving the graft during the first year after transplantation from a living donor.

Materials and methods:

The files of kidney transplant patients were reviewed and the search form was filled out.

Results:

The study included 63 patients who met the inclusion criteria.

The statistical significance was not significant by comparing the incidence of rejection between the two groups, as well as with regard to graft loss.

Conclusion:

Induction therapy with Basiliximab was not shown to have an additional role in preventing acute rejection and preserving all grafts during the first year after transplantation when prednisolone, Tacrolimus and Mycophenolate were used as maintenance therapy.

These findings support the need for more robust, randomized studies in a larger patient population.

Keywords: kidney transplantation, induction therapy, Basiliximab, Mycophenolate, Tacrolimus, allograft rejection, allograft survival.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department Of Internal Medicine

The Impact of Basiliximab Induction Therapy in Kidney Transplantation Using Tacrolimus and Mycophenolate Based Immunosuppression

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the

Specialized Higher Studies Certificate in Nephrology

By

DR. Leen Ghaben

Supervisor

Assist. Prof. Dr. Qussai Hassan

2023 AD