

الاختلاطات القريبة والبعيدة في ازدياع الكلية من الجثث عند الأطفال وعلاقتها باستخدام خطة المعالجة بـ Alemtuzumab وتاكروليموس وميكوفينولات موفيتايل ودون ستيرونيدات قشرية

يوسف زغيب*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: نتائج الدراسات باستخدام Campath H1 دون ستيرونيدات مديدة مع Tacrolimus + MMF وتأثيرها في الاختلاطات القريبة والبعيدة في ازدياع الكلية عند البالغين متناقضة. أمّا نتائج الدراسات عند الأطفال فهي مشجعة.

مواد البحث وطرائقه: تمت درس 10 أطفال ازدرعت الكلية لهم من الجثث من 16 طفلاً أي بنسبة 62.5%. توبع المرضى بين (3 - 42) شهراً، كانت أعمار المرضى بين 7 - 18 سنة (6 ذكور، 4 إناث) وجرت المتابعة من عام 2006 . 03 . 18 - 2010 . 03 . 20 (أي مدة 4 سنوات).

في المركز الطبي لجامعة ستوني بروك - الولايات المتحدة الأمريكية - نيويورك :

النتائج: - الاختلاطات الجراحية: - تجمع دموي حول الكلية عند 10% (مريض واحد)، كذلك تباعد الجرح + إلتان 10% (مريض واحد)، تأخر وظيفة الطعم 10% (مريض واحد). أمّا الرفض الحاد فلم يحدث عند أي مريض، وكذلك الإلتان الفيروسي لم يحدث عند أي مريض (CMV و BK فيروسي).

لم يتطور داء السكري عند أي مريض من مرضى الزرع، وهكذا كان حال التنشؤ للمفاوي بعد الزرع. والرفض المزمن. كان متوسط الكرياتين في: السنة الأولى 1.0 ± 0.3 ، وفي السنة الثانية 0.97 ± 0.04 ، وفي السنة الثالثة: 0.83 ± 0.21 ، وفي السنة الرابعة: 0.82 ± 0.18 ، كانت البقيا بالنسبة إلى المرضى 100% والطعم 100%.

الاستنتاج: استخدام خطة المعالجة التالية Campath H1 كخطة هجومية مع ثلاث جرعات من الميثل بريدنيزولون فقط مع Tacrolimus + MMF فعال جداً وسليم عند الأطفال الذين ازدرعت الكلية لديهم من الجثث، حيث كانت الاختلاطات في حدودها الدنيا، والبقيا أحياء للطفل والطعم جيد جداً، ولكننا بحاجة إلى أعداد أكثر من المرضى ومدة زمنية أطول للحكم بشكل قاطع.

نوصي باستخدام الـ Campath H1 دون ستيرونيدات مع Tacrolimus و MMF في زرع الكلية عند الأطفال لفعاليتها وقلّة كلفته.

كلمات مفتاحية: Alemtuzumab (Campath H1) (Mycophenolate Maletil (MMF) Calcineurin inhibitor (CNI)

* قسم طب الأطفال - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Early and late complication in deceased donor kidney transplantation in children and its relation to protocol of treatment with Alemtuzumab, Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil without corticosteroid

Zghib Habib Youssef *

Abstract

Background & Objective: The early and late complications of using Campath-H1 without steroid with immunosuppressive therapy (Tacrolimus and MMF) was controversial in adult population. But, the result of study in pediatric population was encouraging.

Materials & Methods: The study was prospective and done at Stony Brook University, Medical center, New York, USA; in the period from March 2006 to March 2010, "four year period". We investigated 10 pediatric deceased transplanted kidney from 16 transplantation at this time (62.5%), the time of follow up was (3- 42) months. The boys were 6 and the girls were 4.

Results: The surgical complications occurred in 10% (in one patient). The incision dehiscence and infection found in a one patient also (10%). The delayed graft function happened in a one patient (10%) due to congestive heart failure after renal transplantation. The acute renal failure didn't occur in any patient. The viral infection (BK/CMV) didn't find in any patient. The post-transplantation diabetes didn't develop in our patients. The post-transplantation lymphoproliferative disorder didn't develop in any patient. The mean of creatinine at 1,2,3,4 year of follow up was 1.0 ± 0.97 , 0.3 ± 0.04 , 0.83 ± 0.21 , 0.82 ± 0.18 .

The survival rate for graft and patient was 100% and 100%, for each, respectively.

Conclusion: Use of the following protocol in deceased donor transplantation in children: Campath-H1 (Alemtuzumab) as an induction therapy with 3 dose methylprednisolone daily. Without glucocorticoids after day 3 and Tacrolimus with Mycophenolate mofetil was very effective and save. Surgical complications and prolonged graft function was acceptable with world result. The acute rejection, viral infection and chronic allograft nephropathy was null for 4 years follow up after transplantation

* Faculty of Medicine, Damascus University.

مقدمة:

استخدامه دون (CNI). بيّن استخدام جرعات قليلة من Tacrolimus مع Alemtuzumab أن نسبة الرفض الحاد مقبولة، كذلك حدوث أقل للإنتان الفيروسي والنتشؤ الورمي نسبياً مع كلفة مادية أقل¹⁹.

- درس تأثير استخدام Alemtuzumab (Campath H1) مع جرعات مخفضة من العلاج الداعم (تاكروليموس) ودون ستيروئيدات مع متابعة مدة 27 شهراً¹⁵ وقورن باستخدام المصل المضاد للمفاويات (ATG) ومثبطات (Interlukein) عند الأشخاص الذين تم ازدرعت كلية لديهم من الجثث فوجد أن هذه الخطة أقل فعالية من استخدام الـ ATG ومثبطات (Interlukein 2) مع جرعات نظامية من العلاج الداعم Tacrolimus وMMF. بينما بيّنت دراسة أخرى أن استخدام Alemtuzumab لا يؤثر في تحسين نسبة الرفض الحاد، فضلاً عن ذلك ازدياد نسبة الإنتان بالـ CMV¹⁴ وبيّنت دراسة أخرى أنه آمن وفعال عند الكبار¹⁶. أثبتت الدراسة¹⁷ أن استخدام (Campath H1) يؤدي إلى رفض حاد أقل وبقيا للطعم أفضل كذلك نسبة الإنتانات والخبثات أقل. أعطى استخدام الـ (Campath H1) عند الكبار نتائج متناقضة. عند الأطفال استخدم الـ Alemtuzumab مع جرعات مخفضة من الـ Tacrolimus ودون ستيروئيدات عند (42) طفلاً الذين نقلت لهم كلي من أحياء وتوبع المرضى مدة 4 سنوات، فكان الرفض أفضل وكذلك البقيا للطفل والطعم²⁰. استخدام (ampath H1) عند (21) طفلاً، كان نقل الطعم عندهم من الأحياء 65% ومن الجثث 35% واستخدام الـ Alemtuzumab مع جرعات مخفضة من الـ Tacrolimus والستيروئيدات وتوبع المرضى مدة سنتين كانت نسبة الرفض 11.5%، وتأخر وظيفة الطعم 7%، وكانت نسبة الإنتانات الفيروسية (0) (الاندخال الخلوي العرطل {CMV}) كذلك الإنتان بالفيروس BK والنتشؤات الورمية (0%) أمّا السكري فكان 7%¹³.

يعدُّ ازدراع الكلية أفضل طريقة لمعالجة القصور الكلوي المزمّن عند الأطفال¹⁻²⁻³ حيث نسبة الوفيات عند الذين تم ازدرعت الكلية لديهم أقل من عند الأطفال المعالجين بالديال الدموي أو الديال البريتواني الجوال أو المؤتمت والمرضى يعودون للحياة الطبيعية. الأطفال الذين يعالجون بخطة معالجة بعد ازدراع الكلية الخالية من استخدام الستيروئيدات المديدة تكون الاختلاطات عندهم أقل و البقيا أحياء والرفض هي نفسها مع ستيروئيدات 4-5-6-7-8-9-10-11 استخدام المعالجة الهجومية (Induction therapy) تختلف من خطة إلى خطة حيث استخدام Alemtuzumab (ampath H1) أقل كلفة من استخدام مثبطات (انترلوكين 2) Interleukin2 (IL2) وآمن والرفض الحاد أقل عند الكبار والأطفال¹²⁻¹³. لكن بعض الدراسات عند البالغين لا تؤيد هذه الفكرة وتقول: لا توجد أفضلية لهذا الدواء على مستوى الرفض ونسبة بقيا المريض والطعم، فضلاً عن ذلك ازدياد نسبة الإنتان الجرثومي والفيروسي¹⁴⁻¹⁵ ولكن بعض الدراسات عند الكبار تؤكد أن استخدام Alemtuzumab عند الكبار فعال في إنقاص الرفض الحاد وتكون البقيا للطفل والطعم أفضل، وكذلك نسبة الإنتانات والخبثات¹⁶⁻¹⁷.

خلفية الدراسة: إن الاختلاطات غير الجراحية في ازدراع الكلية عند الأطفال لها علاقة بخطة المعالجة الهجومية وأدوية الدعم من أجل التثبيط المناعي. تشير الدراسة¹⁸ إلى أن استخدام Alemtuzumab كعلاج هجومي في ازدراع الكلى مع مثبطات كالسين يورن (CNI) (Calcineurin Inhibitor) مثل سيكلوسبورين (Cyclosporine) أو (Tacrolimus) تاكروليموس و (MMF - Mycophenolate Mofetil) ميكوفينولات موفيتايل يؤدي إلى نسبة بقيا أفضل ورفض حاد أقل من

، كما أنه لا يؤثر في الرفض الحاد والبقية للطفل والطعم مع استخدام معالجة هجومية Induction Therapy⁴ ولا يوجد فرق في ارتفاع الضغط الشرياني عند هؤلاء المرضى. توجد دراسات كثيرة تتحدث عن الاختلالات القريبية والبعيدة لازدياع الكلية عند الأطفال من الأحياء ومن الجثث، كتأخر وظيفة الطعم والاختلالات الجراحية، وهي تراوح بين (20 - 30%)³، كذلك الاختلالات الجراحية والرفض المزمن والبقية مدة 5 سنوات²⁵. في دراسة أخرى تتحدث عن الاختلالات الجراحية والرفض الحاد والإنتانات الفيروسية والجرثومية و نسبة البقيا مدة 10 سنوات عند المرضى الذين ازدرعت الكلية عندهم من الأحياء وعند الذين ازدرعت الكلية من الجثث حيث كانت البقيا من الأحياء 98%، ومن الجثث 64% بعد عشر سنوات، أمّا في السنة الأولى فكانت 99% و98%²⁶. أمّا حدوث التشوهات عند الأطفال الذين ازدرعت كلية لديهم بداية من استخدام CNI في دراسة إيطالية على 351 طفلاً الذين ازدرعت الكلية من الجثث (86%) فكانت نسبة الأورام (3,8%) و7,4% عند الأطفال مع بقيا < 10 سنوات²⁷. إن أفضل عمر للمتبرعين بالجثث هو بين 16 - 40 سنة مقارنة بالمجموعات الأخرى التي هي > من 16 و < 40 سنة حيث البقيا للأخذ من متبرع بعمر 16 - 40 سنة أفضل مقارنة بمتبرع بعمر < 40 سنة. مقارنة البقيا بين الأخذين من متبرعين بعمر 16- 40 سنة أفضل من الأخذين من متبرع بعمر > 15 سنة، ولكن لا يوجد فرق إحصائي حقيقي²⁸.

هدف الدراسة:

1- دراسة الاختلالات القريبية لازدياع الكلية عند الأطفال من الجثث باستخدام Alemtuzumab كعلاج هجومي ودون استخدام ستيرويدات قشرية بشكل مديد مع جرعات منخفضة من Mofetil Mycophenolate (MMF)

وفي دراسة أخرى كان نقل الطعم من الجثث عند الأطفال (توبع المرضى مدة سنتين)، وكان عددهم ثمانية فكانت الاختلالات القريبية والبعيدة جيدة حيث لا يوجد رفض حاد والبقيا جيدة للطفل والطعم. ولم تحدث أي إنتانات فيروسية²¹. ثم استخدم عند (4) أطفال منخفضي الخطورة فكان الرفض الحاد مثبتاً بالزرعة عند طفل واحد بالشهر 4 والشهر 12، واستخدم دون ستيرويدات مع CNI و MMF²².

أمّا استخدامه عند الأطفال عاليي الخطورة (4 أطفال) فكانت النتائج سيئة حيث 3 أطفال من 4 عانوا من رفض حاد - استخدمت لدى الأطفال خطة خالية من البريدنيزولون (ميتل بريدنيزولون في أثناء العملية فقط) وعند 4 مرضى استخدم MMF و3 أطفال عولجوا مع Calceinurine Inhibitor (CNI)²³.

وفي دراسة حديثة (2009) استخدم فيها Alemtuzumab عند 144 مريضاً قُسموا إلى مجموعتين كل واحدة تضم 72 عند الكبار و الأطفال الذين حدث لديهم قصور كلوي مزمن بعد معالجة ازدياع أعضاء أخرى (ضمنهم 11 طفلاً)، كان الازدياع من الجثث عند 100 شخص، في المجموعة التي استخدم فيها Alemtuzumab كان الطعم من الأحياء أكثر، فكان الرفض في هذه المجموعة أفضل من المجموعة التي استخدم فيها ATG. وكذلك تأخر عمل الطعم كان أقل نسبة في هذه المجموعة حيث توبع المرضى مدة 3 سنوات متتالية²⁴، ولكن في هذه الدراسة استخدم Alemtuzumab مع كابتات المناعة والستيرويدات. إن عدم استخدام الستيرويدات أو السحب الباكر للستيرويدات¹⁶ خلال الأسبوع الأول بعد ازدياع الكلية يؤدي إلى تجنب الاختلالات الشائعة للستيرويدات مثل ارتفاع الضغط، والساد العيني، والسكري وقصر القامة عند الأطفال، وتخلخل العظام والنفاس (Phycosis)

ألبومين 2.5 غ / كغ + لازيكس 2.5 مغ / كغ + مانيتول 2.5 مغ / كغ . وفي أثناء وصل الأوعية يعطى دفعة ثانية لازيكس 2.5 مغ / كغ + مانيتول 1/2 مغ / كغ. يعطى المرضى دوبامين 0.3 مكغ/ كغ/ د تسريباً، يعطى سوائل في العمليات 5 مل/ كغ دفعة أولى - في أول ساعة 4 مل / كغ، في الساعة الثانية 2 مل / كغ، في الساعة الثالثة 1 مل / كغ سائلاً ملحياً نصف نظامي. كما نحافظ على الضغط الوريدي المركزي في أثناء وصل الشرايين 15 - 20 ملم ماء. كان وقت Ishemic time للكلى المزدرعة من الجثث 8 - 40 ساعة. يبقى المريض في المشفى 5 أيام تنزع أولاً قثطرة فولي وينزع المفجر عندما يكون حجم السائل > 20 سم / 24 ساعة. تعطى السوائل أول يوم بعد العملية الحاجة اليومية (محلول ملحي 0.45 % + دكستروز 5 %)، يعوض (الضائع البولي) = محلول ملحي (1/2 نظامي). في اليوم الثاني يعطى نصف كمية الصادر عن طريق الوريد والباقي عن طريق الفم، وفي اليوم الثالث نصف كمية اليوم السابق (وريدياً)، والباقي عن طريق الفم، وهكذا في اليوم الرابع. يتابع المرضى في عيادة متابعة أمراض الكلية (قسم الأطفال) وقسم زرع الكلية (الشعبة الجراحية البولية). أول شهر 2 مرة أسبوعياً، الشهر الثاني مرة كل أسبوع، الشهر الثالث والرابع مرة كل أسبوعين، الشهر الخامس والسادس مرة كل 3 أسابيع من الشهر 7 - 12 مرة كل شهر، بعد الشهر 12 مرة كل شهرين. يعاير تاكروليموس (البروغراف) بداية من اليوم الأول (مستواه)، كما يعاير MMF عند اللزوم.

نتائج الدراسة:

درُس 10 مرضى ازدرعت الكلية لديهم من الجثث من أصل 16 مريضاً ازدرعت كلية لهم (10 من الجثث، 6 من الأحياء)، أي نسبة التبرع من الجثث $62.5 = \frac{1000}{16}$

ميكوفينولات موفيتايل واستخدام (CN Inhibitor) (مثبطات كالسين يورين) تاكروليموس: تأخر وظيفة الطعم، والاختلاطات الجراحية، والرفض الحاد، والاختلاطات الإنتانية الجرثومية والفيروسية.

2- الاختلاطات البعيدة: الاختلاطات الإنتانية الجرثومية والفيروسية، والرفض الحاد، واعتدال الطعم المزمن.

3- نسبة بقيا الطفل والطعم.

المرضى و طريقة الدراسة:

1- الدراسة مستقبلية عند الأطفال جميعهم: بدءاً من الشهر الثالث 2006 وحتى الشهر الثالث 2010 في تلك المدة جرى ازدراع ومتابعة 16 طفلاً 10 أطفال من الجثث، و6 أطفال من متبرعين أحياء، جرى التركيز في هذه الدراسة على الأطفال الآخذين من الجثث في جامعة ستوني بروك المركز الطبي - نيويورك - أمريكا. كانت أعمارهم بين 7 - 18 سنة وسطي العمر (13.8 سنة)، 5 أطفال كانوا أمريكيين أفارقة، و2 إسبانيين و3 أمريكيين (6 ذكور - 4 إناث) اثنان ازدرعت كلية لديهم للمرة الثانية.

أعطى المرضى جرعة واحدة من 0.6 mg Alemtuzumab / كغ (جرعة دنيا 15 مع، وجرعة قصوى 30 مغ- في أثناء العملية {خلال 3 ساعات} وبعد تسريب الميتيل بريدنيزولون {500 مغ} الذي يعطى 3 أيام متتالية فقط، و Tacrolimus 0.3 مغ/ كغ وميكوفينولات موفيتايل (MMF) 1/2 نصف جرعة (600-1200 مغ /كغ).

أعطى المرضى جميعهم غانسيكلوفير 2 جرعة وريدياً 10 مغ / كغ / يوم مدة يومين ثم فالغانسيكلوفير (10-15) مغ / كغ جرعة وحيدة يومياً مدة 6 أشهر، كذلك يعطى تريميمتوبريم + سلفاميتاكسازول جرعة وقائية 1/2 جرعة مساءً مدة 6 أشهر + نستاتين جرعة وقائية مدة 3 أشهر، وأعطى الأطفال جميعهم أسبرين أطفال (81 مغ) 5 مغ / كغ / يوم. بعد 30 دقيقة من بدء العملية يعطى

الذين توبعوا في عيادة ازدرع الكلية. في دراسة 27 - ايطاليا - ازدرعت كلية عند 355 طفلاً من الجثث (86 %) بينما في دراسة أخرى أمريكية 24 على 144 شخصاً بينهم 11 طفلاً كان الازدرع من الجثث 69.4 % . وفي دراسة أخرى كويتية على 86 طفلاً كان الازدرع من الجثث 42 % 26 ، وفي دراسة أمريكية على 26 طفلاً كان الازدرع من الجثث 35 % 13 . مقارنة بهذه الدراسات إن نسبة الازدرع في دراستنا من الجثث مقبولة عالمياً حيث يوجد توجه عالمي للازدرع من الجثث بنسبة أكبر عند الأطفال. حدثت الاختلاطات الجراحية عند مريض واحد (أي عند 10%) وكانت نسبتها كاختلاط 20 % (تجمع دموي حول الكلية 10 %، وتباعد جرح + وإنتان 10 %)، وهذا مقبول، ففي دراسة 26 عند 86 طفلاً كانت نسبة الاختلاطات الجراحية (28%) وفي دراسة 3 كانت الاختلاطات الجراحية 20% (عند 50 طفلاً، هنا كان الازدرع كله من الأحياء (أقارب 75%، وغير أقارب 25%). حدث الإنتان الجرثومي لدينا عند مريض واحد (10 %)، أمّا في الدراسات الأخرى 3 فحدث الإنتان في حالة من 50 حالة أي بنسبة 2 % (تبرع من الأحياء هنا)، قد يكون ارتفاع النسبة لدينا بسبب قلة الحالات والمريض الذي حدث لديه إنتان جرى استئصال كلية لديه في أثناء العمل الجراحي حيث كان يعاني من تشوه كلوي وإنتانات بولية مزمنة هذا ما يتوافق مع دراسة 24 حصل الإنتان في 9.7 % عند الذين أعطوا Alemtuzumab في حين حدث الإنتان في (25 %) عند الذين لم يعط لهم. تأخر وظيفة الطعم (DGF) حدثت عند مريض واحد لدينا (10%) احتاج إلى ديال دموي أول أسبوع بعد الازدرع.

- إن استخدام Alemtuzumab يقلل من حدوث (DGF) عند مرضى ازدرع الكلية من الجثث ودون ستيرويدات

، كانت أعمارهم بين (7- 18) سنة وسطي العمر 13.8 سنة، توبع المرضى جميعهم من تاريخ 3 / 2006 حتى تاريخ 3 / 2010 (3 حتى 42) شهراً.

الاختلاطات القريبية جدول رقم 1 يوضح أن الاختلاطات الجراحية هي تجمع دموي حول الكلية 10 % كذلك تباعد الجرح والإنتان 10 % . وتأخر وظيفة الطعم 10 %، أمّا الرفض الحاد والإنتانات الفيروسية والسكري فلم تحدث عند أي مريض.

جدول رقم 1

الاختلاطات القريبية		
النسبة	عدد المرضى	نوعها
10 %	1	تجمع دموي حول الكلية
10 %	1	تباعد الجرح + إنتان
10 %	1	تأخر وظيفة الطعم
0 %	0	الرفض الحاد
0 %	0	الإنتانات الفيروسية
0 %	0	سكري بعد الزرع

الاختلاطات البعيدة كما يوضح الجدول رقم 2 أن الرفض الحاد والإنتانات الفيروسية والإنتانات الجرثومية كذلك التنشؤ للمفاوي الورمي لم تحدث عند أي من مرضانا. اعتلال الطعم المزمن لم يحدث عند أي مريض وكانت المتابعة: وسطي الكرياتينين: السنة الأولى 0.3 ± 1.0 ، السنة الثانية 0.04 ± 0.97 ، السنة الثالثة: 0.21 ± 0.82 ، السنة الرابعة: 0.18 ± 0.82 ، نسبة البقيا للطفل 100% وللطعم 100%

جدول رقم 2

النسبة	الاختلاطات البعيدة
0 %	الرفض الحاد
0 %	الإنتانات الفيروسية
0 %	الإنتانات الجرثومية
0 %	تنشؤ لمفاوي ورمي بعد الزرع
0 %	اعتلال طعم مزمن

مناقشة النتائج: ازدرعت كلي من الجثث عند 10 أطفال من 16 طفلاً ازدرعت كلية لهم (10 من 16 - 62.5%)

أشهر، والجرعات المخفضة من الـ MMF ومتابعة معيارية البروغراف بدقة، وكذلك إعطاء المرضى جميعهم الذين تتخفف الكريات البيض لديهم العامل المحرض للمحبيبات (GSF- granulocyte stimulating factor)، وهذا ما يتوافق مع الأدب الطبي الذي استخدم الخطة نفسها لدينا¹³⁻¹⁷⁻²⁰. تطور الداء السكري لم يحدث في دراستنا، دراسات أخرى كان البروتوكول مشابهاً¹³ حدث السكري عند 7.7%، في حين في دراسة أخرى⁴ - على 21 طفلاً لم يحدث السكري عند المجموعة التي سحبت الستيروئيدات بشكل مبكر، أمّا عند المجموعة الأخرى التي عولجت مع ستيروئيدات فقد حدث عند 5%، وهذا يتوافق مع دراستنا.

اعتلال الطعم المزمن: لم يحدث عند أي مريض من مرضانا بمتابعة من 3 - 42 شهراً (4 سنوات) ومقارنة بالدراسة²⁰ حيث التبرع من الأحياء وبالمتابعة مدة 4 سنوات باستخدام الخطة نفسها ما عدا MMF حيث كانت البقيا للطفل والطعم للسنوات 1 و 2 و 3 و 4 على التوالي (97.6%، 97.6%) و (93.5%، 85.5%) و (93.5%، 85.4%). أمّا لدينا فكانت 100% و 100% للسنوات الأربع على التوالي، وكان متوسط الكرياتينين في السنوات الأربع 1 و 2 و 3 و 4 على التوالي كما يأتي: السنة الأولى 1,0 ± 0,3، السنة الثانية 0,97 ± 0,04، السنة الثالثة 0,82 ± 0,21، السنة الرابعة 0,82 ± 0,18.

وفي دراسة مماثلة لدراستنا¹³ أجريت على 26 طفلاً حيث التبرع من الجثث عند 35% فقط مع متابعة مدة 1-2 سنة (دون استخدام MMF) كانت البقيا للطفل 100% و 96% وللطعم 96% و 88%. ممكن لدينا البقيا 100% للطفل والطعم بسبب إضافة MMF إلى البروتوكول حيث استخدم Alemtuzumab دون ستيروئيدات مع MMF M وتاكروليموس له أفضلية. في دراسة²⁴ استخدمت

حيث حدث عند 15.0% عند الذين استخدموه مقارنة بالذين لم يستخدموه، واستخدموا الستيروئيدات 32%²⁴ . في دراسة¹³ مشابهة لدراستنا طُبّق Alemtuzumab دون ستيروئيدات مع Tacrolimus دون ميكوفينولات موفيتايل (MMF) عند 26 طفلاً كان تأخر وظيفة الطعم (DGF) عند 7.5%. لم يحدث الرفض الحاد عند مرضى الدراسة لدينا في حين في دراسة¹³ على 16 طفلاً توبعوا مدة سنتين - ازدياد من الجثث عند 35%، كان الرفض عند 11.1% مما يدل على أن النتائج لدينا جيدة .

أمّا في دراسة على 42 طفلاً وكان الازدياد من الأحياء توبعوا مدة 4 سنوات وباستخدام Alemtuzumab مع Tacrolimus ودون ستيروئيدات (هنا لم يستخدم MMF). كان حدوث الرفض في السنة الأولى 0%، في الثانية 2.4%، وفي الثالثة 2.4%، وفي الرابعة 4.8%، قد يكون السبب في عدم الرفض لدينا نتيجة إضافة MMF إلى خطة المعالجة لأنه عندما تبدأ للمفاويات بالارتفاع باستخدام Alemtuzumab يبدأ حدوث الرفض، إذ إنّ معظم الدراسات تؤكد أن استخدام MMF مع العلاجات الهجومية إضافة إلى CNI (مثل سيكلوسبورين أو Tacrolimus) يؤدي إلى إنقاص حالات الرفض. إن استخدام Alemtuzumab عند البالغين وبالخطة نفسها التي استخدمت لدينا كان الرفض 7% فقط¹⁷. إن سحب الستيروئيدات الباكر كما في دراستنا لا يؤثر في الرفض الحاد، وهذا يتوافق مع دراسات أخرى جرى فيها سحب الستيروئيدات باكراً، وكان آمناً وفعالاً⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹ ولم يؤثر في الرفض الحاد. لم تحدث الإنتانات الفيروسية بالـ CMV أو BK عند أي مريض لدينا على الرغم من استخدام Alemtuzumab الذي يخفض تعداد للمفاويات حتى 6 أشهر وتبدأ بالارتفاع بعد ذلك، وذلك بسبب فعالية الخطة المطبقة سواءً باستخدام Gancyclovir وريدياً مدة يومين ثم Volgancyglovir فموياً لمدة 6

مثبطات المناعة أعلاه مع ستيرويدات، بمتابعة المرضى لمدة 1- 3 سنوات حيث البقيا للأخذ والطعم في السنة الأولى 93% و 75% وفي الثانية 83.3% و 68.7%. لم تحدث أي حالة تكاثر لمفاوي بعد الزرع في دراستنا، وهذا ما يتوافق مع الدراسات المشابهة¹³⁻²⁰. في دراسة²⁷ ذكر حدوث الورم عند 3.8% من 351 طفلاً (237 طعماً من الجثث و 78 طعماً من الأحياء) وبمتابعة المرضى الذين بقوا أحياء 10 سنوات حدث عندهم الورم بنسبة 7.4% وكان بروتوكول المعالجة + MMF Calceinurine Inhibitor إن استخدام البروتوكول المطبق لدينا مع جرعات قليلة من MMF ومعايرة تاكروليموس في حدوده الدنيا قد تكون السبب في عدم حدوث أورام مع أن عدد الحالات قليلة لدينا حيث طبق هذا البروتوكول في الدراسة¹⁷ عند الكبار وتويع مدة سنة (أغلب الزرع من الجثث) عند 144 حالة، ولم تحدث الأورام عند أي من المرضى، وكذلك الدراسة²⁰ حيث طبقت خطة مماثلة ودون MMF عند الزرع من الأحياء لم يحدث اضطراب التكاثر للمفاوي بمتابعة مدة 4 سنوات .

الاستنتاج: الاختلاطات القريبية:

1- تأخر وظيفة الطعم، والاختلاطات الجراحية والإنتانية الجرثومية عند أطفال الدراسة بعد الازدرع من الجثث في حدودها المقبولة عالمياً.

2- الاختلاطات القريبية من حيث الرفض الحاد والإنتانات الفيروسية معدومة في دراستنا.

3- اختلاطات المعالجة كالكسري كانت معدومة في دراستنا.

الاختلاطات البعيدة: 1- اعتلال الطعم المزمن معدومة.

2- نسبة البقيا للطفل و الطعم ممتازة.

هذا يؤكد أن الاختلاطات القريبية والبعيدة بالمتابعة عدة سنوات باستخدام (Alemtuzumab) ودون ستيرويدات مع CNI (تاكروليموس) ونصف جرعة MMF فعال في ازدرع الكلى من الجثث عند الأطفال. نوصي باستخدام الـ Campath H1 دون ستيرويدات مع MMF و Tacrolimus في زرع الكلية عند الأطفال لفعاليتيه وقلة كلفته.

References

1. O. Salvatierra, E. Alfrey and D.C. Tanney et al. Superior outcomes in pediatric renal transplantation, J Arch Surg 1997; 132: 842- 844.
2. J.S. Najarian, D.j. Frey and A.J. Matas et al. Renal transplantation in infants, J Ann Surg 1990; 212: 353 -357
3. Filho M Z ; Furtado S P .; Ubirajara B J. Kidney transplantation in children: 50-case experience . International Braz J Urol. 2005 ; 31, (6): 230- 235.
4. Chavers BM ,. Chang Y C , . Gillingham J K. Pediatric kidney transplantation using a novel protocol of rapid (6-day) discontinuation of Prednisone: 2-year J Transplantation. 2009; 88, (2): 237-241.
5. Vidhun JR, Sarwal MM. Corticosteroid avoidance in pediatric renal transplantation. J Pediatric Nephrol.2005; 20: 418- 426.
6. Delucchi A, Valenzuela M, Ferrario M, et al. early steroid withdrawal in pediatric renal transplantation on newer immunosuppressive drugs. J Pediatric Transplant. 2007; 11: 743-748.
7. Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, et al. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended Daclizumab induction in pediatric renal transplantation. J Transplantation. 2003; 76: 1331-1339.
8. Shapiro R, Ellis D, Tan HP, et al. Antilymphoid antibody preconditioning and Tacrolimus monotherapy for pediatric kidney transplantation. J Pediatric. 2006; 148: 813- 818.
9. Lau KK, Haddad MN, Berg GM, et al. rapid steroid discontinuation for pediatric renal transplantation: A single center experience. J Pediatr Transplant. 2007; 11: 504 -510.

10. Oberholzer J, John E, Lumpapong A, et al. early discontinuation of steroids is safe and effective in pediatric kidney transplant recipients. *J Pediatric Transplant.* 2005; 9: 456 - 463.
11. Silverstein DM, Aviles DH, LeBlanc PM, et al. Results of one-year follow-up of steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplant patients. *J Pediatric Transplant.* 2005; 9: 589 -597.
12. Margreiter R, Klempnauer J, Neuhaus P, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and tacrolimus monotherapy after renal transplantation: Results of a prospective randomized trial. *Am J Transplant.* 2008 ; 8,(7) : 1480 - 1485.
13. Shapiro R, Ellis D, Tan HP, et al. Alemtuzumab pre-conditioning with tacrolimus monotherapy in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7,(12): 2736-2738.
14. Schadde E, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Alemtuzumab induction and triple maintenance immunotherapy in kidney transplantation from donors after cardiac death. *J Transplant.* 2008; 21,(7) : 625- 636.
15. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. A randomized trial of thymoglobulin vs. Alemtuzumab (with lower dose maintenance immunosuppression) vs. Daclizumab in renal transplantation at 24 months of follow-up. *J Clin Transplant.* 2008; 22, (2): 200-210.
16. Shou ZF, Zhou Q, Cai JR, et al. Efficacy and safety of induction therapy with Alemtuzumab in kidney transplantation: A meta-analysis. *J Chin Med.* 2009; 122, (14) : 1692-1698.
17. Ortiz J , Palma V , Juan W , et al . Campath induction for kidney transplantation: Report of 297 Cases. *J Clinical Transplantation* 2008; 85,(11): 1550-1556.
18. Huang E, Cho YW, Hayashi R, et al. Alemtuzumab induction in deceased donor J kidney transplantation. 2007; 84 , (7) : 821- 828.
19. Ciancio G, Bruke GW 3rd. Alemtuzumab (Campath-1H) in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008; 8, (1) : 15-20.
20. Tan P H , Donaldson J , Ellis, Mortiz D , Pediatric living donor kidney transplantation under Alemtuzumab pretreatment and Tacrolimus monotherapy: 4-Year Experience . *J Clinical Transplantation* 2008; 86 (12): 1725-1731.
21. Darras S F , Whyte D , Waltzer C W., Pediatric. Deceased Donor Prednisone-Free Renal Transplantation With Campath Induction. *J urology* 2009; 181(4) Supplement 1- 805.
22. Ona, E.T. Dangulin R.A., Africa J . Use of Alemtuzumab (Campath-1H) as induction therapy in pediatric kidney transplantation . *J Transplantation Proceedings* 2008 ; 40, (7) : 2226-2229.
23. Sharon M. Bartosh, S J. KenchleW S.et all. Campath-1H Use in Pediatric Renal Transplantation; Case Reports;. *Am J Transplant* 2005; 5 : 1569-1573.
24. Shapiro R, Basu A, Henkie P.Tan, Kidney after nonrenal transplantation- The impact of Alemtuzumab induction". *J Transplantation.* 2009; 88,(6) : 799-802.
25. Garcia C.D , Bittencourt V.B , Pires F ,et all. Renal transplantation in children younger than 6 years old. *J Transplantation Proceedings* 2007: 9,(2):373-375.
26. Samhan M , Fathi T , Al-Kandari N et all. Renal transplantation in children. *JTransplantation Proceedings* 2007; 39, (4) : 911-913.
27. Berardinelli L , Raiteri M , Ghio L , Messa P.G , et all, The Role Of Immunosuppression in Malignancies Among 351 pediatric Renal Transplant Patients. *J Transplantation Proceedings* 2010; 42, (4) : 1166-1168.
28. Cassini M.F , Cologna A.J , Tucci Jr S , Why Not To Use Kidney Grafts From Elderly Donors. *J Transplantation Proceedings* 2010; 42, (2) : 417-420).

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2011/7/24.

تاريخ قبوله للنشر 2011/12/12.