

پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۱۹، شماره‌های ۱ و ۲، صفحه ۶۷ (فروردین-شهریور ۱۳۷۴)

بررسی موارد بیماری CASE REPORTS

نخستین پیوند لوزالمعده در ایران

دکتر احمد ایزدپناه*، دکتر علی منافی*، دکتر غلامحسین عمرانی**،
دکتر رحیم جاوید*** و دکتر خلیل ضرابی****

خلاصه

از زمان کشف انسولین، درمان بیماران دیابت نوع I با این دارو به صورت تزریقی شروع شد که هنوز هم ادامه دارد. مصرف انسولین مرگ و میر این بیماران را کاهش داد ولی از عوارض آنان نکاست؛ به طوری که، بسیاری از این بیماران به عوارضی مانند نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و... مبتلا می‌شوند. از سال ۱۹۶۶ پیوند پانکراس برای درمان این بیماری و پیشگیری از عوارض آن مطرح شد و هم‌اکنون در مراکز بسیاری با موفقیت انجام می‌شود.

* استاد یار بخش جراحی دانشگاه علوم پزشکی شیراز (بیمارستان شهید بهشتی)

** دانشیار بخش داخلی دانشگاه علوم پزشکی شیراز (بیمارستان شهید بهشتی)

*** بیمارستان شهید بهشتی شیراز

**** استادیار بخش جراحی دانشگاه شیراز (بیمارستان شهید بهشتی)

اولین پیوند پانکراس در ایران توسط گروه ما، در خرداد ۱۳۷۳ روی جوان ۲۲ ساله‌ای که دچار دیابت غیرقابل کنترل (Hyperlabile) بود، انجام گرفت. در این عمل قسمتی از لوزالمعده مادر بیمار به همراه سرخرگ و سیاهرگ طحال برداشته شد و با آناستوموز سرخرگ آن به سرخرگ ایلیاک راست و سیاهرگ آن به بزرگ سیاهرگ زیرین و پانکراتیکوژژنوستومی، عمل پیوند انجام شد. قند خون بیمار پس از پیوند، بدون تزریق هرگونه انسولین، طبیعی بود. پس از دو ماه به علت آپاندیسیت حاد و عفونت اطراف عضو پیوندی و قطع اجباری داروهای کاهنده ایمنی، عضو پس زده شد.

مقدمه

طبق آمارهای موجود حدود ۲ درصد افراد هر جامعه‌ای به بیماری دیابت مبتلا می‌شوند، که ۱۰ تا ۱۵ درصد آنان به دیابت نوع I وابسته به انسولین دچار می‌شوند. از زمان کشف انسولین در سال ۱۹۲۳ توسط بست و بانتینگ (Banting, Best) درمان بیماران دیابتی با انسولین شروع شد و تاکنون تمام کوششها برای تغییر روش استفاده از انسولین - از تزریقی به خوراکی - به نتیجه نرسیده است. ولی به علت پیشگیری از مرگ و میر زودرس این بیماران، عوارض مختلف بیماری دیابت مثل نارسایی کلیوی، رتینوپاتی، نوروپاتی و عوارض عروقی آن - که قبل از کشف انسولین دیده نمی‌شد - ظاهر گشت. برای درمان این بیماری و پیشگیری از عوارض آن، از سال ۱۹۶۶ عمل پیوند لوزالمعده در انسان شروع شد. امروزه در جهان، در بیش از ۱۵۰ مرکز عمل پیوند لوزالمعده انجام می‌شود و هر روز شاهد موفقیت و طول عمر بیشتر عضو پیوندی می‌باشیم؛ به طوری که، در بعضی مراکز، طول عمر لوزالمعده پیوندی به اندازه یا بیشتر از طول عمر دیگر اعضای پیوندی است.

نخستین پیوند لوزالمعده در ایران در تاریخ ۷۳/۳/۱۵ در بیمارستان شهید بهشتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز با موفقیت انجام شد.

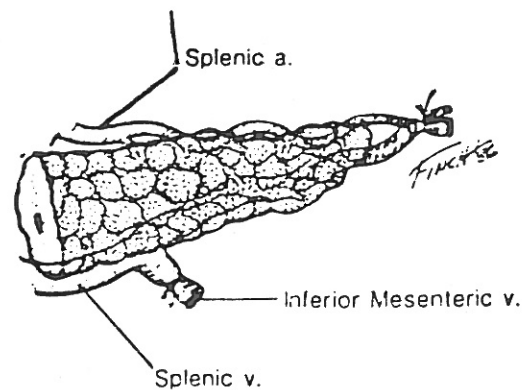
شرح عمل

برای انجام پیوند پانکراس در بیمارستان یاد شده از مدتها پیش، تعداد زیادی از بیماران دیابتی مورد بررسی قرار گرفتند. در بین این بیماران چندین نفر بودند که قندخون آنان با تزریق انسولین هم کنترل نمی‌شد (Hyperlabile). آقای ك.ع، جوان ۲۲ ساله‌ای که به مدت ۱۱ سال دچار دیابت غیرقابل کنترل بود، برای عمل انتخاب شد. آزمایش قند ادرار وی همیشه مثبت بود و وجود آلبومین به مقدار کم را نشان می‌داد. قندخون ناشتا با تزریق روزانه ۴۵ واحد N.P.H بیش از ۴۰۰ میلیگرم در دسی‌لیتر بود. ابتدا تصمیم بر این بود تا از فردی که گرفتار مرگ مغزی می‌شود برای او عضو گرفته شود. ولی در مدت شش ماه و با تمام تلاشی که به عمل آمد، موفق نشدیم رضایت خانواده‌هایی که بیمارانشان دچار مرگ مغزی شده بودند جلب کنیم. و چون خانواده بیمار آماده اهدای عضو بودند، پدر و مادر او برای تعیین HLA و همچنین کراس میچ گویچه‌های سفید به آزمایشگاه معرفی شدند که مادر، بهترین تشخیص داده شد. بیمار و مادر وی از یک روز قبل از عمل بستری شدند و کلیه آزمایشهای لازم به عمل آمد. دادن سیکلوسپورین A (۸ میلیگرم در هر کیلوگرم) و ایمران (۳ میلیگرم در هر کیلوگرم) ۲۴ ساعت قبل از عمل

مجدد جریان خون آن ۴۵ دقیقه طول کشید. پس از چند دقیقه خروج ترشحات برون ریز از مجرای لوزالمعده آغاز شد. آنگاه پانکراتیکوژژنوستومی (Roux-en-y) انجام شد.

برای جمع آوری ترشحات برون ریز و بررسی آمیلاز آن جهت کنترل دفع، سوند شماره ۵ را در مجرای پانکراس ثابت کردیم و یک سر آن را از طریق ژژونوم و دیواره شکم بیرون آوردیم (شکل ۲). ۳۰ دقیقه پس از برقراری جریان خون عضو قندخون بیمار به ۱۲۳ میلیگرم در دسی لیتر کاهش یافت. از آن زمان، تزریق انسولین به بیمار قطع و قندخون او طبیعی شد. برای کنترل سیستم ایمنی از سیکلوسپورین A، ایموران و پردنیزولون استفاده شد. در روز چهاردهم بعد از عمل، ترشح برون ریز لوزالمعده پیوندی که از راه سوند در یک کیسه جمع آوری می شد، از ۴۰۰ سانتی متر مکعب در ۲۴ ساعت، به ۱۰۰ سانتی متر مکعب کاهش یافت. کم شدن ترشحات برون ریز علامت اولیه پس زدن عضو است. درمان لازم انجام شد و عضو پیوندی به حیات خود ادامه داد و قندخون بیمار در حد طبیعی باقی ماند. در روز سی و پنجم بعد از عمل بار دیگر علائم پس زدن عضو در بیمار ظاهر شد. روزانه یک گرم متیل پردنیزولون به مدت ۳ روز در سیاهرگ تزریق شد و قندخون بیمار از حد طبیعی مقداری افزایش نشان می داد. در هفته ششم بعد از عمل، بیمار دچار درد در ناحیه یک چهارم راست تحتانی شکم شد. در معاینات، این ناحیه بشدت حساس بود و بیمار تب داشت. ابتدا به علت پس زدن عضو، بیمار بستری شد و لیکن پس از حدود ۱۲ ساعت با افزایش درد بیمار، حساسیت ناحیه، تب و تعداد گویچه های سفید با تشخیص اولیه عفونت در ناحیه لاپاراتومی انجام شد. یافته های هنگام عمل، آپاندیست چرکی و عفونت اطراف بافت پیوندی بود. آپاندکتومی و دبریدمان عضو پیوندی تا حد لازم انجام شد. داروهای

شروع شد. در روز عمل ابتدا مادر بیمار که ۴۶ سال داشت لاپاراتومی شد و پس از بررسی اعضای درون شکم قسمت انتهایی پانکراس تا محل اتصال بدنه به گردن لوزالمعده همراه با سرخرگ و سیاهرگ طحال آزاد شد (شکل ۱). آنگاه بیمار [گیرنده] از طریق برش وسط و



شکل ۱) قسمتی از پانکراس که برای پیوند برداشته شده است

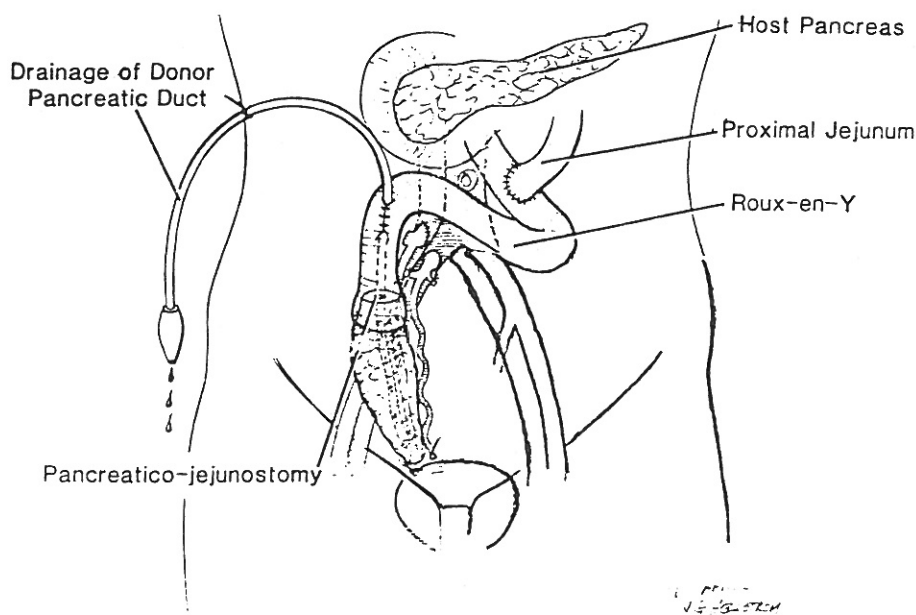
پایین شکم لاپاراتومی شد و قسمتی از بزرگ سیاهرگ زیرین و عروق ایلیاک راست برای پیوند آزاد شدند. عضو (نیمه پانکراس) به همراه طحال از مادر جدا شد و بافاصله با ۳۰۰ سانتی متر مکعب محلول رینگر ۴ درجه سانتیگراد از راه سرخرگ طحال سرد شد. سرخرگ و سیاهرگ طحال در ناف آن لیگاتور شده بود. پس از آماده سازی عضو، سیاهرگ طحال به سیاهرگ اجوف پایینی و سرخرگ طحال به سرخرگ ایلیاک مشترک راست پیوند زده شد. طول مدت برداشتن عضو تا برقراری

ضدایمنی بیمار قطع و دادن آنتی بیوتیک شروع شد. روز سوم پس از عمل قندخون به ۴۰۰ میلیگرم در دسی لیتر رسید که نشانه کامل پس زدن عضو بود. از آن زمان مجدداً روزانه انسولین به بیمار تزریق می شود که همچون قبل از عمل پیوند، قندخون بیمار قابل کنترل نیست.

بعضی از مراکز، آپاندکتومی پیشگیری کننده را برای این بیماران توصیه می کنند که این عمل در بیمار مانع انجام نشود.

ساعتی از روز بالاتر از حد طبیعی است و یا به علل مختلفی دچار هیپوگلیسمی می شوند. حتی در مراکزی که با برنامه های درمانی دقیق و تزریق چند بار انسولین در روز سعی می شود که قندخون این گونه بیماران را به طور کامل کنترل کنند، نتوانسته اند از بروز عوارض دیابت این بیماران پیشگیری کنند - گرچه گفته می شود که زمان شروع عوارض را مدتی به تعویق انداخته اند.

Pancreas Transplantation 551



شکل ۲) در این عمل برای جمع آوری ترشحات برون ریز پانکراس یک سوند در مجرای آن گذاشته، از دیواره شکم بیرون آورده شد

به علل بالا و بر مبنای این تفکر که عامل دیگری در بروز عوارض دیابت دخالت دارد، فکر پیوند پانکراس با دو هدف بوجود آمد: ۱. رساندن میزان قندخون به حد طبیعی بدون آنکه از انسولین استفاده شود؛

بحث

اکنون مشخص شده است که قندخون بیمار دیابتی با تزریق انسولین (Exogenous Insuline) به طور کامل کنترل نمی شود و قندخون این بیماران به ویژه در

(۲) پیشگیری یا کند کردن پیشرفت عوارض دیابت. آقای هدورو (Hedoro) در سال ۱۸۹۲ اولین پیوند لوزالمعده را در سگ انجام داد ولی ناموفق بود. تا اینکه در سال ۱۹۲۷ Gnillanmic اولین پیوند پانکراس در سگ را با موفقیت به انجام رساند؛ و در ۱۷ دسامبر ۱۹۶۶ در دانشگاه مینه‌سوتای آمریکا اولین پیوند لوزالمعده در انسان توسط آقای کلی (Kelly) انجام شد که به صورت سگمنتال بود و مجرای برون‌ریز آنرا بسته بودند. این بیمار پس از دو ماه فوت کرد. از آن زمان تاکنون در بیش از ۱۵۰ مرکز، پیوند پانکراس انجام می‌شود و هر روز شاهد موفقیت و طول عمر بیشتر عضو پیوندی می‌باشیم. به طوری که در بعضی مراکز، طول عمر لوزالمعده پیوندی در حد و یا بیشتر از طول عمر دیگر اعضای پیوندی است. و در مراکز مختلف دنیا برای این عمل پیوند از هر دو منبع دهنده عضو استفاده می‌شود (۳-۵). پیوند سلولهای بتای پانکراس نیز در مراکز انجام می‌شود

که هنوز موفقیت چندانی نداشته است. برای پیوند پانکراس، عضو از فرد زنده یا کسی که دچار مرگ مغزی شده باشد، گرفته می‌شود که هر کدام محاسن و معایب خاص خود را دارد (جدول ۱). و در مملکت ما، به خصوص براساس فرهنگ و اعتقادات مذهبی مردم و تا جا افتادن و پذیرش استفاده از بیمارانی که دچار مرگ مغزی می‌شوند، استفاده از عضو وابستگان بیمار برای پیوند را باید مد نظر داشت.

برای گرفتن لوزالمعده از دهنده‌ای که به مرگ مغزی دچار شده کافی است که گروه خونی دهنده و کراس میچ گویچه‌های سفید آنها منفی باشد و دهنده بیماریهای قابل انتقال نداشته، زیر ۶۰ سالگی باشد. شرایط وابستگان زنده برای دادن عضو در جدول ۲ جمع‌آوری شده است (۵). زمانی که فردی از خانواده بیمار برای اهدای عضو

جدول ۱) محاسن و معایب گرفتن عضو پیوندی از فرد زنده یا مرگ مغزی

دهنده عضو	محاسن	معایب
زنده	۱) انتخاب اصلح عضو از نظر HLA و کم کردن امکان دفع ۲) انجام عمل به صورت انتخابی (الکتیو) و در یک وضعیت باثبات ۳) کم کردن زمان ایسکمی عضو پیوندی	۱) انجام عمل بزرگ روی فردی که سالم است ۲) احتمال بروز عوارض عمل در فرد دهنده عضو مثل سودوسیست و خونریزی بعد از عمل ۳) ایجاد اضطراب زیاد برای گروه جراحی
مرگ مغزی	عمل در فرد زنده نیست و مشکل عوارض بعد از عمل وجود ندارد	۱) افزایش احتمال دفع به علت نبودن زمان برای تعیین دقیق جور بودن عضو ۲) مخفی ماندن بعضی بیماریهای این افراد از دید گروه پیوند

جدول ۲) شرایط فرد زنده وابسته برای دادن لوزالمعده به بیمار دیابتی (۵)

۱) نایستی فرد دیگری، جز بیمار در خانواده دچار دیابت باشد
۲) دهنده و گیرنده دستکم ده سال تفاوت سنی داشته باشند
۳) دهنده دستکم ده سال از سن شروع دیابت گیرنده مستتر باشد

نارسایی کلیه دارند و باید پیوند کلیه شوند. و چون این بیماران می‌بایست داروهای کاهنده ایمنی مصرف کنند، لذا پیوند لوزالمعده برای آنان یک شانس است؛ به ویژه اگر پیوند کلیه و لوزالمعده همزمان و از یک دهنده عضو باشد، هنگام دفع ابتدا علائم آن در کلیه ظاهر می‌شود و لذا با افزایش داروهای ضد دفع، می‌توان لوزالمعده را حفظ کرد (۵). البته چون نتیجه پیوند لوزالمعده، به ویژه از سال ۱۹۸۷ بسیار دلگرم کننده است بسیاری از مراکز، انجام پیوند پانکراس را، قبل از بروز عوارض، در دستور کار خود گنجانده‌اند (۱، ۲، ۶ و ۷). در حال حاضر بیماران پیوند پانکراس به سه گروه تقسیم می‌شوند:

۱) افرادی که پیوند کلیه و پانکراس در آنان، همزمان انجام می‌شود (SPK).

۲) بیمارانی که پیوند کلیه شده‌اند و پس از مدتی

داوطلب می‌شود، باید با اندازه‌گیری قندخون، انسولین خون و انجام آزمون تحمل گلوکز (Glucose tolerance) از عدم وجود بیماری دیابت در او مطمئن بود. بهر حال برای پیوند، گرفتن عضو از فردی که مرگ مغزی دارد به مراتب بهتر است.

از آنجایی که برای پیشگیری از دفع، بیماران دارای عضو پیوندی، باید داروهای کاهنده ایمنی - مانند سیکلوسپورین، ایموران و استروئید - مصرف کنند و مصرف دراز مدت این داروها عوارضی مثل نفروتوکسیسیته، سرطان و آمادگی برای عفونت را به دنبال دارد، لذا برای عمل پیوند لوزالمعده باید بیمارانی انتخاب شوند که وضعیت زمان عمل بیمار یا عوارض دیابت، بدتر و بیشتر از پیش‌بینی بروز عوارض داروها باشد (جدول ۳) (۵). از بین بیماران دیابتی بهترین کاندیدای عمل پیوند لوزالمعده بیمارانی هستند که

جدول ۳) شرایط بیماران دیابتی برای پیونده لوزالمعده (۵)

۱) وجود عوارض ثانویه به دیابت (نارسایی کلیه، رتینوپاتی و ...)
۲) عوارض پیشرونده
۳) عوارضی که پیش‌بینی می‌شود از عوارض جانبی مصرف داروهای ضدایمنی خطرناکتر باشد
۴) عدم کنترل خوب با استفاده از انسولین (Hyperlabile)

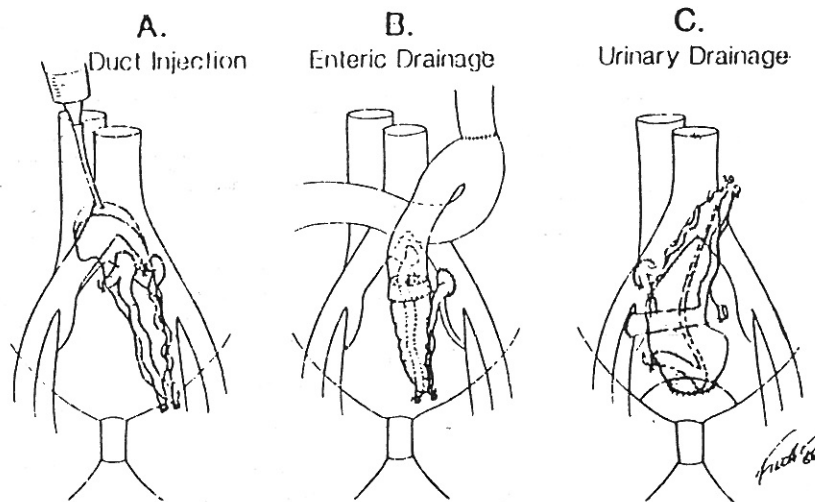
پیوند لوزالمعده می‌شوند (PAK).

(۳) کسانی که فقط لوزالمعده آنان پیوند می‌شود (PTA).

پیوند پانکراس به صورت قطعه‌ای یا کامل انجام می‌شود و ترشحات برون‌ریز آن را به درون روده یا مثانه هدایت می‌کنند. و در بعضی مراکز با تزریق نئوپرین (Neoprine) به درون مجرا، آن را می‌بندند (شکل ۳) (۹). چون کاهش آمیلاز ترشحاتی از پانکراس بهترین

علامت برای تشخیص دفع عضو قبل از افزایش قندخون است، در حال حاضر، پیوند عضو به مثانه بیشتر از آناستوموز عضو به روده انجام می‌شود.

امروزه عمر سه ساله عضو پیوندی در انواع پیوند لوزالمعده حدود ۳ درصد می‌باشد که اگر آن عضو از دهنده زنده وابسته باشد، طول عمر پیوندی افزایش چشمگیری خواهد یافت (۵ و ۸).



شکل ۳) روشهای مختلف پیوند لوزالمعده. در همه این روشها عروق عضو پیوندی به عروق ایلیاک متصل شده است. (A) تزریق نئوپرین به درون مجرا و بستن آن؛ (B) مقطع لوزالمعده به روده پیوند شده است؛ (C) لوزالمعده به طور مستقیم یا از طریق قسمتی از دوازدهه به مثانه متصل می‌شود

مراجع

- 1) Sutherland DER: Pancreas transplantation: State of the art. Transplantation Proceedings 24: 3, 762-6, 1992
- 2) Brayman KL, Sutherland DER: Factors leading to improved outcome following pancreas transplantation. The influence of immunosuppression and HLA matching. Tr Pro 24: 4(2), 956-91, 1992
- 3) Morel P, Chan C, et al: Quality of metabolic control at 2 to 12 years after a pancreas transplantation. Tr Pro 24: 3, 835-8, 1992
- 4) Stagner JL, Samols E: Impaired B-cell function after lobe specific hemipancreatectomy. Tr Pro 24(3): 879-82, 1992
- 5) James Jerell: Organ-transplantation. 1988
- 6) Sutherland DER: Effect of pancreas transplantation on secondary complications of diabetes: Review of observations at a single institution. Tr Pro 24: 3, 859-60, 1992
- 7) Abendroth D, Landrof R: Evidence for responsibility of diabetic micro-angiopathy following pancreas transplantation. Tr Pro 21: 1, 28500-51, 1989
- 8) Shwartz: Principles of surgery. 6th ed, New York, McGraw-Hill, 1994
- 9) Sutherland DER: Surg Clin North Am 66: 557, 1986

Pancreas transplantation and report of 1st one in IRAN

Izadpanah A, Manafee A, Omranee GH, Javid R, Zarabee KH
Sheeraz University of Medical Sciences

SUMMARY

Since 1923, the type I diabetic patients are treating with injections of insulin. Mortality of these patients decreased, comparing with noninsulin using patients, but many of them developed complications of diabetes mellitus, like nephropathy, retinopathy and neuropathy.

The choice for treating this disease and preventing its complications is pancreas transplantation. The 1st pancreas transplantation in Iran was done by our team at 5th of June 1994, for a 22-year old man, which was taken from his mother. We anastomosed the artery and

vein to right iliac artery and inferior vena cava, respectively and did Roux-en-Y pancreaticojejunostomy.

After this transplantation, blood sugar of patient decreased to normal level, without any insulin injection. After two months he developed acute appendicitis and infection surrounded the transplanted organ. We did appendectomy and stopped immunosuppressive therapy, which resulted to rejection of transplanted organ.