زرع البنكرياس

TRANSPLANTATION DU PANCREAS

الدكتور جبرائيل مهنا
مدرس في كلية الطب
جامعة تشرين

يلقي هذا البحث الضوء على مختلف الطرق المتبعة في زرع البنكرياس حالياً في الدراسة التجريبية على الحيوان، وتطبيقاتها السريرية الأولى على الانسان.

هناك مجال واحد للتطبيق السريري هو الداء السكري المتعلق بالانسولين، وخاصة عندما تحلّ مشكلة الرفض التي لم تتحقق بعد حتى الآن.

إن زرع البنكرياس يمكن أن يتم بطريقتين:

١) زرع البنكرياس الجزئي: ويتم بعزل ذنب البنكرياس الموعّى بالأوعية الطحالية، وهو يفرض إلغاء الافراز الخارجي للبنكرياس بحقن مادة الـ *NEOPRENE* في قناة ويرسنغ، وقد كانت النتائج جيدة في المجال التجريبي على الحيوان، ولكنها كانت مخيبة للآمال في التطبيق السريري عند الانسان.

٢) زرع خلايا جزر لانغرهانس المعزولة: ويتم بعد عزلها بوساطة خميرة حالّة للبروتين (كولاجيناز)، ثم تحقن في الدوران البابي غالباً. وإن هذا التكنيك أصبح الآن مضموناً عند الحيوان، وإن تطبيقه السريري عند المصابين بالتهاب البنكرياس المزمن قد أعطى نتائج مشجعة.

تبقى مشكلة الرفض وتوليد الأضداد التي عندما تحلّ ستسمح بمعالجة الداء السكري بهذه الطريقة.

لقد كان البنكرياس واحداً من أوائل الأعضاء التي أجريت محاولة زرعها لأن تاريخ الطعوم البنكرياسية يمتزج مع اكتشاف الداء السكري ووضع أسس معالجته.

إن البنكرياس هو عضو ثنائي النسيج والافراز، وعلى نسيجه الغدي الداخلي الافراز تقع الأهمية الكبرى، إذ أنه يحل مشكلة الداء السكري المتعلق بالأنسولين. أما النسيج الخارجي الافراز فهو أقل أهمية إذ أن استئصاله لايؤثر على الحياة، كما أنه لايؤثر على الحالة الغذائية. وهو بالمقابل يشكل السبب الرئيسي لفشل وإخفاق عمليات زرع البنكرياس.

إن الاختلاطات الناجمة عن عمليات زرع البنكرياس متعددة، وأهمها التهاب البنكرياس النخري ذي الانذار السيء، والذي هو نتيجة الارتكاس الناجم عن ظاهرة الرفض؛ وهناك اختلاطات مرتبطة بتكنيك الزرع نفسه والتي تنتهي بنقص تروية الغدة. وأكثر من ذلك فإن العلاقة الصميمية بين رأس البنكرياس والعفج، وعلاقة مجموع الغدة مع الأوردة الكبرى للمحور الطحالي ـــ المساريقي ـــ البابي، والشريان المساريقي العلوي وشعب الجذع الزلاقي تشرح الاختلال والفرق الموجود بين عمليات زرع البنكرياس عند الحيوان والانسان.

ففي عام ١٨٨٢، نجح MINKOWSKI باجراء أول زرع بنكرياس عند الكلب حاملاً إثباتاً إضافياً عن المنشأ البنكرياسي للداء السكري. ومنذ ذلك الوقت، فقد أجريت عدة أبحاث علمية لضبط الداء السكري المتعلق بالأنسولين عند الحيوان بزرع البنكرياس، وكانت أطول مدة حياة لاتتجاوز عدة أسابيع، فقد كان الرفض سريعاً وخاصة للعفج. لذلك وضعت عدة نقاط تكنيكية تسمح بفصل العفج عن البنكرياس، ولكن بقيت مشكلة افراغ الافراز الخارجي للبنكرياس التي تجبر على إجراء مفاغرة للبنكرياس مع الانبوب الهضمي. وقد أجريت عدة محاولات لالغاء الافراز الخارجي، منها عام ١٩٧٢ بوساطة JODE & HAWARD بربط قناة ويرسنغ ولكنها لم تكن كافية، ونتائجها غير مشجعة، وفي عام

١٩٧٨ بوساطة LITTLE & DUBERNARD إذ تمّ سد الأقنيه البنكرياسية المفرغة بمادة تتجمد داخل هذه الأقنية قبل ربطها مقللين بذلك من إمكانية حدوث الناسور البنكرياسي الخارجي، ولكن هذا الخطر لم يستبعد بشكل تام، لذلك وأمام هذه الصعوبات، فقد توجهت بعض الأبحاث نحو فصل الخلايا ذات الافراز الداخلي عن الخلايا ذات الافراز الخارجي، وقد تمّ عزل جزر لانغرهانس وزرعها في أماكن مختلفة: كوريد الباب، والبرانشيم الكبدي، والعضلات. علماً بأن هذا التكنيك لم يستبعد مشكلة الرفض من جهة، ومن جهة أخرى اصطدم بمشكلة حجم وكمية الخلايا اللازمة من جزر لانغرهانس للوصول إلى تأثير فعّال على تنظيم سكر الدم، وهذا الأمر غالباً مايصعب الوصول إليه لتحقيقه.

إذن يمكننا القول الآن، بأن زرع البنكرياس له هدف واحد هو « اصلاح الداء السكري المتعلق بالانسولين ». ولتحقيق هذا الهدف فهناك طريقان للبحث العلمي هما قيد التطور ويسيران معاً بشكل متوازٍ وهما:

١) الزرع الجزئي للبنكرياس

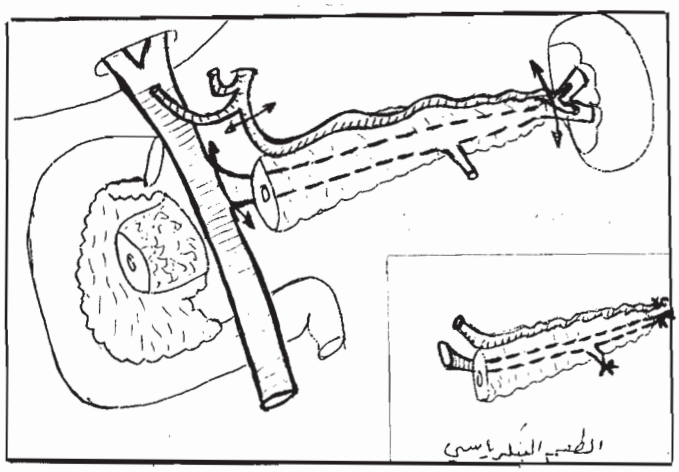
٢) الزرع الخلوي لجزر لانغرهانس المعزولة.

□ زرع البنكرياس الجزئي:

يتألف هذا التكنيك من زرع العنق والجسم والذنب مع سويقاتهم الوعائية، وهو النوع المبسط للزرع الذي بدأ بزرع كامل البنكرياس والعفج ككتلة واحدة، ثم بزرع كامل البنكرياس فقط بعد عزله عن العفج (BERGAN).

وقد تمّ تعديل هذا التكنيك بوساطة DUBERNARD إذ أصبح يتألف من أخذ عنق وجسم وذنب البنكرياس الموعى بالشريان والوريد الطحالي، ثم إلغاء الافراز الخارجي للبنكرياس بحقن مادة تتجمد بتماس العصارة البنكرياسية داخل قناة ويرسنغ، وبعدها يتم إغلاق البنكرياس بحذاء العنق. وقد استعمل DUBERNARD مادة النيوبرين NEOPRENE وهي صمغ اصطناعي سائل في الحالة الطبيعية حيث الـ PH بين ١٢ ــ ١٤، وهو يتجمد عندما تصبح الـ PH < ٨ وهي الحالة الموجودة داخل الأقنية البنكرياسية. وقد استعملت مواد أخرى مثل LATEX أو CYANO-ACRYLATES لسد الأقنية المفرغة في الطعم البنكرياسي. وبعد ذلك فإن الزرع يتم فقط باجراء مفاغرتين وعائيتين الأولى شريانية والثانية وريدية، متجنبين بذلك مشاكل المفاغرة بين البنكرياس والأنبوب الهضمي.

هناك عدة أمكنة لزرع الطعم البنكرياسي، فعند الحيوان في الرقبة حيث تتم المفاغرة مع الشريان السباتي الأصلي والوريد الوداجي الباطن، وكذلك في الحفرة الحرقفية كما هو عند الانسان حيث تتم المفاغرة مع الشريان والوريد الحرقفي الأصلي.



تقسم الطعوم البنكرياسية المجراة على الحيوان (كلب، خنزير) الى مجموعتين:

١) الطعوم الذاتية Autogreffes ٢) الطعوم المغايرة Allogreffes

إن الطعوم الذاتية لها من الناحية النظرية مدة حياة غير محدودة، ولكن الوفيات مرتفعة في المجموعات التجريبية، وهي مرتبطة أساساً بضرورة إجراء استئصال كامل العفج والبنكرياس لضرورة الحكم على القدرة الوظيفية للطعم بتصحيح وتنظيم سكر الدم، وقد استطاع GERMAIN المحافظة على الحياة لأكثر من سنة.

أما نتائج الطعوم المغايرة فهي أقل من الطعوم الذاتية نظراً لوجود مشكلة المعالجة المناعية لتجنب حدوث ظاهرة الرفض، وهذا يتجلى بهجمات من ارتفاع السكر مع مشاكل موضعية تبدأ من الرفض الحاد الذي يتظاهر بالتهاب البنكرياس النخري الى الرفض المزمن. في هذه الحالة، فإن الفحوصات النسيجية المتكررة أظهرت أنه بعد المرحلة الالتهابية، يظهر في الطعم علامات انضماد ليفي للبرانشيم الخارجي الافراز، مع المحافظة ولمدة طويلة على البرانشيم الداخلي الافراز (GERMAIN)، هذا وإن المدة اللازمة وعدد المشاهدات ليست كافية حتى هذا اليوم لتقييم النتائج البعيدة ودراسة مظاهر الرفض بشكل دقيق.

إن التطبيق السريري عند الانسان محدود جداً، فالطعوم البنكرياسية الكاملة أو الجزئية قد أجريت عند الانسان منذ عام ١٩٧٦ بوساطة BERGAN الذي أجرى ٥٢ عملية زرع بنكرياس منهم ٢٦ طعم عفجي ــ بنكرياسي، و٢٥ طعم بنكرياسي جزئي، وطعم واحد بنكرياسي تام بعد عزل العفج.

كانت النتائج مخيبة للآمال بسبب الاختلاطات الانتانية الموضعية والعامة والنواسير البنكرياسية الخارجية، ومظاهر الرفض التي تصيب العفج خاصة. هذا ويجب الاشارة الى أن طعم بنكرياسي ــ عفجي قد ظل

يعمل لمدة سنة كاملة (LILLEHEI, 1971)، وكذلك طعم بنكرياسي كامل مع مفاغرة بين قناة ويرسنغ والحالب بقي على قيد الحياة لمدة ٤٧ شهراً.

إن تكنيك DUBERNARD بسد قناة ويرسنغ، يلغي الاختلاطات المرتبطة بالافراز الخارجي، ففي عام ١٩٧٨ قدم ٨ مشاهدات بقت على قيد الحياة لعدة أشهر، وفي معظم الأحيان كانت الطعوم بنكرياسية وكلوية في الوقت نفسه. والمرضى الذين أجري لهم الزرع كانوا يخضعون لمعالجة مناعية. وكانوا جميعاً متوافقين من حيث الزمر الدموية ABO مع تصالب دموي سلبي. وفي كل الحالات، كان الطعم البنكرياسي يقوم بوظيفته جيداً حيث سمح بإيقاف إعطاء الأنسولين للمرضى، وتمّ تنظيم السكر وتعديله بشكل مُرضٍ، كما ظهر مخطط سكر الدم عندهم قريباً من الحدود الطبيعية. بينما كانت نسبة الأنسولين في الدم أعلى من الطبيعي وذلك بسبب انصباب الدوران الوريدي للطعم في الدوران العام، وقد استمرت الوظيفة الداخلية الافراز في ٣ حالات لمدة ٨ ــ ١١ شهراً، وقد توقفت فجأة في ٥ حالات أثناء حدوث ظاهرة الرفض الحادة. هذه النتائج الأولية كانت مشجعة، ويبدو بأن تكنيك زرع البنكرياس الجزئي مع إلغاء وظيفة الافراز الخارجي بسد الأقنية المفرغة هو التكنيك الأكثر منطقية في البحوث الحالية. ولكن فإن مشكلة تحمّل الطعم لم تحل بعد بشكل نهائي، وظاهرة الرفض هذه تهدد انذار الحياة.

إذاً ليس لهذا التكنيك استطبابات واسعة حالياً، فإذا كان لايناقش باجرائه عند المرضى السكريين الذين لديهم قصور كلوي يجب معالجته بزرع الكلية (DUBERNARD & TRAEGER)، فإنه لايقترح إجراؤه لكل المرضى السكريين. وهناك أمل وُلِدَ مع تكنيك أقل خطراً في حالة اخفاقه هو زرع خلايا جزر لانغرهانس المعزولة.

□ زرع خلايا جزر لانغرهانس المعزولة

في عام ١٩٧٣، أظهر Kemps بأن الداء السكري المحرض بعد استئصال البنكرياس التام عند الفأر، يمكن ضبطه بالزرع الذاتي لخلايا جزر لانفرهانس في البرانشيم الطحالي، وقد تم إظهار الشيء نفسه عام ١٩٧٦ بوساطة MIRKOVITCH & CAMPICHE. وهناك عدة طرق لأخذ خلايا معزولة من جزر لانغرهانس قد تمّ استخدامها، وأكثرها استعمالاً هي طريقة KRETSCHMER: بعد تقطيع البنكرياس المعطي لأجزاء صغيرة، يغمر في محلول لينغر لاكتات بدرجة +٥٤ مئوية، ثم يوضع تحت تأثير خميرة الكولاجيناز COLLAGENASE خلال ٢٠ ــ ٣٠ دقيقة، ثم يجرى غسل الخلايا عدة مرات ثم تثفل. وهناك البعض مثل HINSHOW فتش عن تحضير يسمح بالاستغناء عن تأثير الكولاجيناز ولكن النتائج لم تكن ثابتة. وأخيراً البعض توجه نحو التحضير بوساطة الأخذ بالتبريد السريع وزرع البنكرياس الجنيني المأخوذ في اليوم ١٧ من داخل رحم الحيوان.

بعد أن يتم عزل جزر لانغرهانس، هناك عدة طرق لزرعها وذلك إما في البرانشيم الكلوي أو الطحالي أو الكبدي أو حقنها داخل وريد الباب أو ضمن النسيج العضلي، ويبدو أنه عند الحيوان فإن أفضل أماكن الزرع هي في منطقة وريد الباب (الطحال أو الكبد). وقد أظهرت الدراسات التجريبية عند الفئران والكلاب بأن خلايا جزر لانغرهانس المحضرّة تحتفظ بوظيفتها الغدية ذات الافراز الداخلي. والعقبة الوحيدة تبقى في حجم الخلايا اللازمة للتعديل الصحيح لسكر الدم.

ضمن إطار الزرع الذاتي، فإن غدة بنكرياسية واحدة تكفي لفأر، أما في الزرع المغاير، فإن تعديل السكر لايمكن الحصول عليه إلا بحجم خلايا لجزر لانغرهانس لـ ٦ ــ ٧ غدد بنكرياسية من المعطين، وهذا يزيد من المشكلة المناعية تعقيداً.

هناك طريق آخر من البحث يبشر بالخير، يمر بأخذ البنكرياس الجنيني وزرعه في أوساط خاصة لانقاص خاصية توليد الأضداد للخلايا وتطويل حياة الطعم بغياب المعالجة المناعية. وهناك عدة محاولات سريرية أجريت حسب هذه الطريقة إذ استعمل HINSHOW هذه الطريقة في التهاب البنكرياس المزمن المعالج باستئصال البنكرياس التام. وقد تمّ عزل جزر لانغرهانس من البنكرياس المستأصل ثم زرع هذه الخلايا عند ١٥ مريض، ٤ منهم فقط احتاجوا لمعالجة بالأنسولين بعد العملية، إذاً هذه النتائج تبشر بالخير. أما التطبيق السريري الآخر فهو الطعوم المغايرة ولكن المشكلة هي جمع النسج من المعطي.

أما الطريق الآخر الذي يبشر بالخير أكثر هو باستقبال خلايا جزر لانغرهانس على بنكرياس جنيني، ولكن هذا يطرح مشاكل قضائية ونفسية لم تُحل بعد.

الخلاصة:

بالرغم من أن زرع البنكرياس هو الأكثر قدماً والأكثر شيوعاً، حيث طبق في مجال الجراحة التجريبية، ولكنه لم يطبق إلا بشكل قليل جداً عند الانسان. ويأتي زرع البنكرياس بحسب كثرة اجرائه بعيداً وراء زرع الكلية والقلب والكبد.

إن الهدف الوحيد لزرع البنكرياس هو استبدال النسيج الغدي ذو الافراز الداخلي فقط، وقد تمّ البدء باجراء الزرع الكامل للعفج والبنكرياس ثم الانتقال للزرع الجزئي للبنكرياس، وحالياً الاتجاه نحو تكنيك استبدال الخلايا المعزولة لجزر لانغرهانس.

إن مشكلة ظاهرة الرفض لم تُحلّ بعد. وإن إحدى طرق البحث للمستقبل هي باتجاه استعمال الخلايا الجنينية بعد إزالة نوعيتها بمرورها على أوساط زرع خاصة لانقاص خاصية توليد الأضداد لها.

Cette étude fait le point sur les différents modes de greffes pancréatiques actuellement à l'étude en expérimentation animale et leur première applications en clinique humaine.

Une seule domaine d'application est envisagé, celui du diabète insulinodépendant, une fois que les problèmes de rejet surtout contrôlés ce qui n'est pas encore réalisé.

La transplantation du pancréas peut procéder de deux manières.

1) La Transplantation segmentaire du pancréas: est réalisée par isolement de la queue du pancréas, vascularisée par les vaisseaux spléniques, elle impose la suppression de la secretion exocrine par injection de NEOPRENE dans le canal de Wirsung. Les resultats aussi bien en expérimentation animale qu'en clinique humaine sont extrêment décevants.

2)La Transpantation des cellules d'ilost de Langerhàns isolées: procédant de l'isolement des ilots de Langerhaus, sons l'action d'enzyme protéolitique (Collagénase), celles ci sont ensuite greffées dans le territorie portale par simple injection, Cette technique semble d'ores et déjà fiable chez l'animal et son application dans le domaine des pancréatites chroniques chez l'homme est encourageant.

Rest à resoudre les problèmes de rejet et d'antigénicété qui permetteraient d'envisager le traitement du diabète par cette méthode.

المراجع

1)- CHAMPAULT G., MICHEL F., CALLARD P., GARNIER M., LEGOULT J., SOULIER Y., BURNICHON J., MANNOUX A., PATEL J.C.

Transplantation pancréatique - Implantation d'auto et allogreffes pancréatiques dans la paroi gastrique du lapin diabétique.

J. Chir. (Paris), 1978, 115, 4, 233-242.

2)- CHASTAN Ph., BERJON J.J., GOMEZ H., MEUNIER J.M., DOUTRE L.P. Implantation de pancréas foetaux chex un diabétique insulino-dépendant.

Nouv. Presse Méd., 1980, 9, 353-354.

3)- DUBERNARD J.M., TRAEGER J.,

Une nouvelle méthode de préparation du greffon pancréatique en vue de la transplantation.

Chirurgie, 1978, 104, 242-258.

4)- DUBERNARD J.M., TRAEGER J., SUTHERLAND L.

Greffe du pancréas.

Actualité Chir., tome 2, 80éme Congrès de l'Association Française de Chirurgie, 1979, Masson, Paris.

5)- DYRIAKIDES K., NUTTAL Franck Q., Joshua MILLER.

Segmental pancreatic transplantation in pige Surgery, 1979, 85, 2, 154-158.

6)- ELOY R., JAECK D., VANNARETH T., GILLET M., GRENIER J.D., MOODY A.J.

Transplantation pancréatique: la fonction endocrine du pancréa grffé. Données actuelles et perspectives d'avenir. Ann. Chir., 1975, 29, 6, 559-569.

7)- GRENIER J.F., HAFFEN K., KEDINGER M., DAUCHEL J., ELOY R.

Implantation intra-hépatique d'ilots endocrines du pancréas. Chirurgie, 1976, 102, 256-266.

8)- GERMAIN M., GREMILLET C. et ROUX M.

Transplantation du pancréas chez le chien. Apport de la microchirurgie et de la suppression de la fonction exocrine. Actualité Chirurgicale, T. 2, 80ème Congrès de l'Association Française de Chirurgie, 1979, Masson, Paris.

9)- HINSHAW D., WELDON J., HINSHAW D., KAISER J., HINSHAW K.

Islet Autotransplantation after Pancreatectomy for chronic Pancreatitis with a New Method of Islet Preparation. The American Journal of Surgery, 1981, 142, 118-122.

10)- KEMPS C.B., KNIGHT M.J., SHARP D.W.
Transplatation of isolated pancreatic islets into the portal Vein in diabetic rats.
Nature (Lond), 1973, 244, 447-453.
11)- LITTLE J.M., LAUER C., HOGG J.
Pancreatic duct obstruction with an acrylate glue: a new method for producting pancreatic exocrine atrophy. Surgery, 1977, 81, 3, 143-249.
12)- MARCHAL G., BOUSQUET M., BALMES M., SOLASSOL C.
Greffe supplétive du bloc duodéno-pancréatique. Communication au 2ème Congrès de la Société Européenne de Chirurgie Expérimentale, Louvain, 3-6 Avril 1967.
13)- MEHIGAN D., ZUIDEMAN G., CAMERON G.
Pancréatic islet transplantation in dogs. Am. J. Surg. ., 1981, 141, 208-212.
14)- MULLEN Y., SHINTAKU L.
Foetal pancreas allografts for reversal of diabete in rats. Transplant, 1980, 89, 1, 35-42.
15)- SUTHERLAND D., GOETZ F., NAJARIAN J.
Intraperitoneal transplantation of immediately vascularized segmental pancreatic grafts whithout duct ligation. Transplantation - Copyright - 1979 By the Williams and Wilkins Co.
16)- WEBER C.J. HARDY M.A., LERNER R.L., REEMSTMA K.
Tissue culture isolation and preservation of human cadaveric pancreatic islets.
Surgery, 1977, 81, 3, 270-273.