جامعة دمشق
كليّة الطّبّ البشريّ
قسم الطّبّ المخبريّ

مقارنة قيمة (البروتين/الكرياتنين) في عيّنة بولٍ عشوائيّة مع قيمة البروتين في بول 24 ساعة لتقييم البيلة البروتينيّة عند مرضى الداء السّكّريّ

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الطب المخبري

برئاسة: أ.د.رويدة أبو سمرة بإشراف: م.د.عواطف عرفات

إعداد الطالبة:
د. غفران إبراهيم الشحادات

العام الدراسي
2015 – 2016



كلمة شكر وتقدير

الحمد لله الذي وفّقني لإتمام هذا البحث. ويسّر لي أسباب ذلك. وهيّأ لي من يعينني عليه.

وأتوجه بالشكر الجزيل لكلٍّ من ساهم في إتمامه، وأخصُّ بالذكر:

الدكتورة عواطف عرفات المشرفة على رسالتي، والتي لم تبخل بعلمها وخبرتها وحكمتها.

الدكتور نزار كشكة الذي قدّم توجيهاته القيّمة، وكان له فضلٌ كبيرٌ في إتمام هذا البحث

الدكتورة عبير الكفري التي كانت ولا تزال نبعاً للعطاء والدعم لي ولكلّ طلّابها.

كلّ التقدير والاحترام للسّادة أعضاء لجنة التّحكيم:

الأستاذة الدكتورة رويدة أبو سمرة

الدكتورة فاديا حمادة

الدكتورة درر الصوفي

لتفضّلهم بمناقشة وتحكيم هذا البحث.

الإهداء

إلى من رضاهم غايتي ودعاؤهم سر نجاحي .....إلى وصيّة الرّحمن

(والداي العزيزين)

إلى رفيق الدرب..... إلى أغلى الناس.....

(د.نبراس الشحادات)

إلى من ضحكتهما سر تفاؤلي ووجودهما سر حياتي

(تقى – عبد الرحمن)

إلى من قاسموني الحياة بحلوها ومرها..... إلى القلوب الطيبة

(أخوتي)

إلى كلّ من مدّ لي يد العون وَالإحسان بمساعدةٍ أو كلمة طيبــة أو دعاء

غفران

الفهرس

القسم النّظري

المحتوى **رقم الصفحة**

1-مقدمةٌ تشريحيّة فيزيولوجيّة..... 6

2-البيلة البروتينيّة:

- التعريف..... 12
- الأنواع..... 12

3-الداء السّكّريّ. 16

4- اعتلال الكلية السّكّريّ.

- التّعريف..... 21
- الحدوث والانتشار..... 21
- عوامل الخطورة..... 23
- الآليّة الإمراضيّة..... 24
- مراحل اعتلال الكلية السّكّريّ..... 28
- الأعراض والعلامات السّريريّة..... 30
- العلاج 31

5-الاختبارات التّشخيصيّة لاعتلال الكلية السّكّريّ

- اختبارات وظائف الكلية..... 32
- بيلة الألبومين الدقيقة واعتلال الكلية السّكّريّ..... 35

6- البيلة البروتينية واعتلال الكلية السّكّريّ.

- طرق معايرة بروتين بالبول. 38

7- طرق تقييم البيلة البروتينية..... 42
- جمع بول 24ساعة..... 42
- نسبة البروتين/ الكرياتنين في عيّنة بولٍ عشوائيّةٍ..... 47

القسم العملي

المحتوى **رقم الصفحة**

- خلفية البحث.....52
- أهداف البحث.....52
- تصميم الدّراسة. 52
- مجموعة الدّراسة. 53
- الاعتبارات الأخلاقيّة. 53
- المواد والطّرائق. 53
- تعريفٌ بالأجهزة والكواشف المستخدمة. 54
- خطّة العمل. 55
- دراسة النّتائج. 58
- المقارنة مع دراساتٍ أخرى. 67
- مناقشة النتائج.....69
- التّوصيات والمقترحات. 71
- ملحقٌ بالاستمارة والموافقة المستنيرة. 72
- المراجع. 75

مقدِّمةٌ تشريحيّةٌ وفيزيولوجيّةٌ

تحتوي كلّ كلية على حوالي مليون نفرون Nephrone، وهو وحدةُ التّصفية الكلويّة ويتألّف كلّ نفرون من:

أ- الكبيبة الكلويّة.

ب- النبيب البوليّ.

أ – الكبيبة الكلويّة: تتكوّن من:

1- **<u>قطبٍ دمويٍّ</u>:** يتألّف من شريانين صغيرين:

1- شرينٌ واردٌ: Afferent arteriole

2- شرينٌ صادرٌ: Efferent arteriole

الشّريان الوارد ينقسم إلى 10-12 فرع، تتفاغر مع مقابِلاتها من الشّريان الصّـــادر، لتشكِّل الشّبكة الشّعريّة الكبيرة، تُحاطُ كلُّ كبيبةٍ كلويّةٍ بمحفظةٍ قويّةٍ تُـــدعى محفظـــة بومان Bowmanis Capsule، تجمع بداخلها الأوعية الشّعرية لتفرُّعـــات الشّـــريان الصّادر والوارد، والتي تُحاط بالخلايا البطانيّة والغشاء القاعـــديّ والخلايـــا القدميّـــة بالإضافة إلى الخلايا المسراقيّة التي تتواجد بين التّفرُّعات الشّريانيّة[1].

إذاً كلُّ كبيبةٍ كلويّةٍ تحوي 3 أنواعٍ من الخلايا:

1- خلايا بِطانيّة. 2- خلايا بشرويّة (قدميّة). 3- خلايا مسراقيّة.

2- <u>قطبٌ بوليٌّ</u>: يُمثِّل بداية النّبيب المعوجّ القريب.

ب- النّبيب البوليّ:

ينقسم إلى:

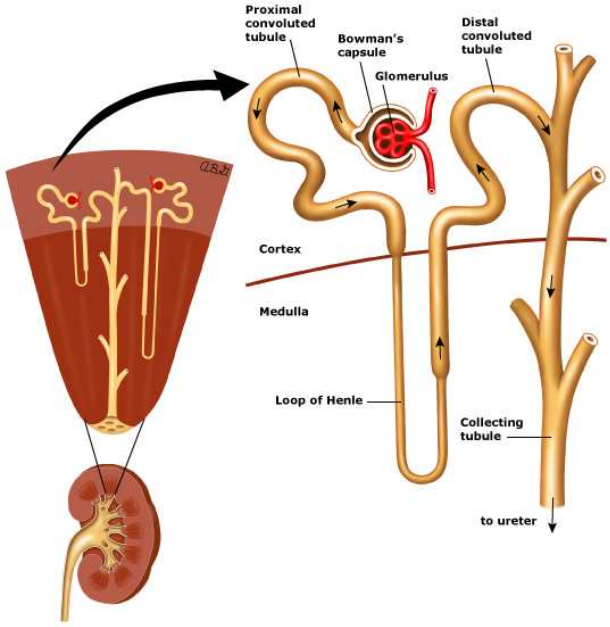
1- **النّبيب المعوجّ القريب:** Proximal tubule

وهو الجزء الأهمّ في النّبيب البوليّ حيث يُعاد فيه امتصاص حوالي 70% من المواد المطروحة بشكلٍ مبدئيٍّ من الكبّة الكلويّة[1].

2- عروة هانلي (بشعبتيها الصّاعدة والنّازلة) Loop of Henle

3- النّبيب المعوجّ البعيد: Distal tubule

وأخيراً هناك **القناة الجامعــة** collecting Ductالتي تصبُّ في الحليمات التي تنتهي في الحويضة الكلويّة. ويُظهِر الشّكل رقم (1) بنية النّفرون



الشّكل رقم (1) بنية النّفرون

حاجز الرّشح الكبيبيّ:

هناك 3 حواجز في الكلية يجب على المواد التي في المصل عبورها حتى تصلَ إلى الأنبوب البوليّ:

1- الخلايا البطانية للأوعية الشّعريّة: Endothelial cells

هي خلايا تُبطِّن الأوعية الشّعرية، تمتاز بأنّها ذات سيتوبلاسما رقيقة جداً (خيطيّة) حيث تترك لمعةً واسعةً، وهذه السّيتوبلاسما محفورةٌ بثقوبٍ وأنفاقٍ ferestart بقطر 500 أنغستروم، تمرُّ من خلالها المواد المُنحلَّة؛ لكن لا تمرُّ الجزيئات الكبيرة كالألبومين > 69 كيلو دالتون[1].

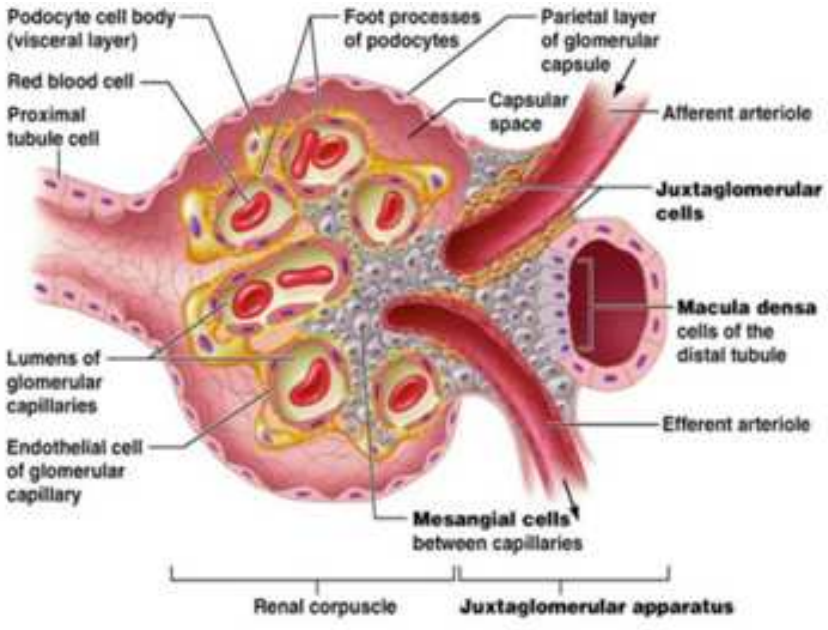
2- الغشاء القاعديّ: Basement membrane

غشاء متين ترتَكِز عليه الخلايا البِطانيّة، وهو عبارةٌ عن أليافٍ متشابكةٍ تمرُّ عبرها الرِّشاحة الكبيبيّة، وهو مكوَّنٌ من 3 طبقاتٍ [داخليّةٍ – متوسطةٍ – خارجيةٍ]، ويملك الغشاء القاعديُّ شحنةً سالبةً تُشكِّل حاجزاً آخرَ أمام عبور البروتينات خاصَّةً الألبومين ذو الشِّحنة السَّالبة[1].

3- الخلايا البشرويّة (القدميّة): Podocytes

تتوضّع هذه الخلايا خارج الغشاء القاعديّ، وهي خلايا عملاقة تَصدُر منها استطالاتٍ قدميةً، وتُشكِّل هذه الاستطالات حاجزاً آخرَ أمام مرور المواد خاصّةً البروتينات[1].

ويوضِّح الشَّكلُ (2) بنية الكبّة الكلويّة، ومكونات حاجز الرَّشح الكُبيبيّ.



الشّكل رقم (2) مكوِّنات الكبّة الكلويّة السّليمة، وحاجز الرّشح الكبيبيّ.

البروتين في البول

يحتوي البول في الحالات السّوية على كمياتٍ قليلةٍ من البروتين

القيم المرجعيّة للبروتين في البول:

50–100مغ /24 ساعة في الرّاحة أو ما يعادل 1–14 مغ / دل[3]

حُدِّد إجماليُّ إطراح البروتين في بول الشّخص البالغ السّليم وسطياً أقلُّ من 150 مغ / اليوم[3].

وتعود الكميّة القليلة للبروتين في البول للكفاءة العالية التي تتمتّع بها الكلية في الحفاظ على بروتينات البلازما، وذلك من خلال 3 آليّاتٍ:

1- آليّة ميكانيكيّة:

وذلك بفضل الثّقوب في الخلايا البطانية التي لا تسمح بمرور الجزيئات التي وزنهـا الجزيئيٍّ أكثر من 50 كيلو دالتون[6].

2-آليّة كهربائيّة:

المركبات المشحونة إيجابيّاً أكثر قابليةٍ للرّشح الكبيبيّ من تلك التي تحمل شحنةً سالبةً بسبب التّنافر مع الشّحنة السّالبة للغشاء القاعديّ[6].

3- عودة الامتصاص في النّبيب القريب:

وذلك بالنسبة للبروتينات الصّغيرة والتي ترشح عبر الكبّيبة الكلويّة[6].

حيث إنّ الرّشاحة الكبيبيّة السّويّة تحوي 30 غ/ل من البروتين في حين أنّ المطروح في البول فقط 150 مغ / اليوم، وهذا بفضل عودة الامتصاص النبيبي[4].

مكوّنات بروتين البول :

يحتوي البول السَّويُّ أكثر من 200 نوعٍ من البروتينات، مصدرها البلازما والسّبيل البوليُّ، وتتوزّع الكميّة الإجماليّة للبروتين المطروح في البول عند الشّخص السّليم كما يلي:

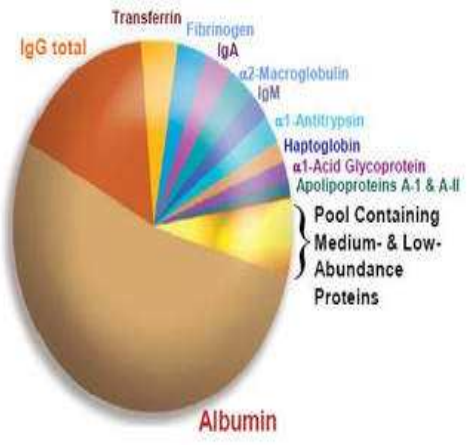
1) **الألبومين:** يُشكِّل 35% من إجماليّ بروتينات البول.

2) **بروتين تام – هورسفول Tammhorsfall:**

يُشكِّل 50% من إجماليّ بروتينات البول. وهو بروتينٌ سكريٌّ تُفرِزه خلايا النّبيبات الدّانية وخلايا القسم الصّاعد من عروة هانلي.

3) **بقيّة البروتينات البلازمية والغلوبولينات الصّغيرة:** تُشكِّل فقط 15% من إجماليّ بروتينات البول.

وهناك بروتيناتٌ موجودةٌ في البول بكميّاتٍ قليلةٍ هي البروتين الرّابط للرّيتنول والميكروغلوبولين B2 والغلوبولينات المناعيّة ذات السّلاسل الخفيفة والأضداد I g A من مُفرِزات السّبيل البوليّ[4].



شكل رقم (3) مكوِّنات بروتين البول

البيلة البروتينيّة

Protein Uria

التّعريف:

هي إطراح البروتين بكميـــاتٍ تتجـــاوز الحـــدود الطبيعيّـــة؛ أي أكثـــر مـــن 150 مغ/24ساعة[3]

ولها نوعان:

1- بيلة بروتينيّة وظيفيّة.

2- بيلة بروتينيّة مرضيّة.

<u>البيلة البروتينيّة الوظيفيّة:</u>

تحدث عندما يكون الشّخص لديه بيلةٌ بروتينيّةٌ لكن مع وظيفةٍ كلويّة طبيعيّة وتحليـــلِ راسبٍ بوليٍّ طبيعيٍّ والضغط الشّريانيّ طبيعيّ. وهذه البيلة ليست مؤشّـــراً لمـــرضٍ كلويٍّ،

بل هي حميدة الإنذار، وتتضمّن الأنواع التالية:

1-**بيلة بروتينيّة حمويّة:** تصادف عنـــد مرضـــى الحمـــى (Fever)، وتـــزول بزوالها[5].

2- **بيلة بروتينيّة جهديّة:** تحدث بعد التّمارين الرياضيّة والجهد العنيف، وتزول بعد 48 ساعة من الراحة. كما أنّها تترافق مع بيلةٍ دمويّةٍ، وقد تصـــل حتـــى 200 مغ/24 ساعة[5]

4-**بيلة بروتينيّة حمليّة:** تَظهر عند حوالي 20% من الحوامل. [3]

5-**بيلة بروتينيّة تالية للكرب أو البرد أو جسّ الكلية**[3].

البيلة البروتينيّة المرضيّة:

لها أربعةُ أنواعٍ رئيسيّةٍ:

1- بيلةٌ بروتينيّةٌ كبيبيّةٌ.

2- بيلةٌ بروتينيّةٌ نبيبيّةٌ.

3- بيلةٌ بروتينيّةٌ بعد كلويّة.

4- بيلةٌ بروتينيّةٌ بالإفاضة.

وهناك بيلةٌ مُختلِطةٌ تشمل أكثر من نوعٍ من الأنواع السّابقة في وقتٍ واحدٍ.[5]

البيلة البروتينيّة الكبيبيّة: Glomerular Proteinuria

يحدث ازديادٌ في الرشح الكبيبيّ للجزيئات البروتينيّة، مثل: الألبومين، وهي مُشـــعِرٌ حسّاسٌ لوجود مرضٍ كبيبيٍّ، تترافق مع الأعراض التالية:

1) الوذمة. 2) بيلة شحميّة. 3) وظيفة كلويّة غير طبيعيّة.

4) ارتفاع الضغط. 5) نقص الألبومين. 6) الرّاسب البوليّ: يحوي كرياتٍ حمـــراء مشوّهة + اسطوانات كريات حمراء[6].

<u>أسبابها: تُصنَّف إلى:</u>

أ- بدئيّة، مثل:

1- اعتلال كليةٍ مناعيٍّ بالـــ IGA.

2- التهاب كبب وكليةٍ غشائيٍّ.

3- التهاب كببٍ وكليةٍ منميٍّ.

4- التهاب كببٍ وكليةٍ بؤريٍّ شدفيٍّ. [6]

ب- ثانويّة، تحدث في سياق الأمراض التّالية:

1- السّكّريّ. 4- الذّئبة الحماميّة الجهازيّة.

2- الضّغط. 5- التهابُ شغافٍ جرثوميٍّ.

3- الدّاء النّشوانيّ. 6- التهاب كببٍ وكليةٍ تالٍ للإنتان.[3]

كما يُعتبر كلٌّ من تضيُّق الشِّريان الكلويّ والبيلة البروتينيّة الوظيفيّة شكلٌ من أشكال البيلة الكبيبيّة[4].

البيلة البروتينيّة النبيبيّة: Tubular Proteinuria

يحدث هنا عجزٌ في الأنابيب الكلويّة عن إعادة امتصاص بعض البروتينات البلازميّة الرّاشحة عبر الكبيباتِ السّوية، والبروتينات المطروحة في هذه الحالة تكون منخفِضةَ الوزن الجُزيئيِّ.

مثل: الميكروغلوبولين بيتا2 (11 كيلو دالتون)، والليــزوريم (15 كيلــو دالتــون)، ويكون فقدان البروتين فيها خفيفاً، ونادراً ما يتجاوز 2 غ/ 24 ساعة.[3]

أسبابها عديدةٌ مثل:

1- النّخر النّبيبيّ الحادّ. 3- الأمراض النبيبيّة الخلاليّة.

2- داء ويلسون. 4- نبذ الكلية المغترسة[5].

البيلة البروتينيّة بعد الكلوية: Post renal Proteinuria

تحدث عند الإصابة بـــ:

1- الإنتانات الجرثوميّة والفيروسيّة في السّبيل البوليّ.

2-الأورام في السّبيل البوليّ.

3- حُصيَّات السّبيل البوليّ.

غالباً ما يزداد إطراح البروتينات غير الألبومين، مثل: الغلوبولينات Ig G , Ig A وتكون بكمياتٍ قليلةٍ أقلّ من 100 مغ/ اليوم.[3]

بيلة بروتينيّة بالإفاضة: Over Flow Proteinuria

يحدث زيادةٌ في تركيز البروتينات ذات الوزن الجزيئيِّ المنخفض (أقل من 70 كيلو دالتون) في البلازما ترشح إلى البول بكمياتٍ تفوق قُدرة الأنبوب القريب على عود امتصاصها، فتطرح في البول، ويمكن لهذه البروتينات أن يكون لها أثرٌ سميٌّ على الأنابيب مُسبِّبةً قصوراً كلويّاً حادّاً (نخراً نبيبيّاً حاداً) [6]، ومثال البيلة الفيضيّة: ما يحدث في الورم النّقويّ المتعدِّد حيث يتمُّ إطراح بروتين بنس جونس[4].

و هناك نوعٌ آخر من البيلة البروتينيّة، وهو:

بيلةٌ بروتينيّةٌ انتصابيّة (بيلة الوضعة): Orthastatic protein uria

تصيب الأطفال، وهي شائعةٌ عند عمر المراهقة بنسبة 2–5%، ونادرة الحدوث بعد عمر الـ 30 سنة، حيث يحدث لديهم بيلة بروتينية بعد الوقوف المديد وتزول بعد فترة من الاستلقاء ويشخص غالباً بالصدفة ونلاحظ أن المريض لديه بيلة بروتين طبيعية في عينة الصباح الباكر (بعد الاستلقاء طوال الليل) في نهاية النهار فتصبح بيلة بروتين مرتفعة بعد القيام بالنّشاط اليوميّ.[5]

الآليّة لا تزال غير واضحةٍ، ويرجّح أن تكون بسبب خللٍ في الجريان الدّمويّ في الكبّة الكلويّة، ولا تحتاج للعلاج[5].

الدّاء السّكّري والاعتلال الكلويّ

الدّاء السّكّري:

هو مرضٌ استقلابيٌّ يمتاز بارتفاعٍ مزمنٍ في غلكوز الدّم Hyperglycemia مترافقاً مع بيلةٍ سُكّريّةٍ Glucosuria، والعديد من الشّذوذات الكيميائيّة الحيويّة التي تظهر بطيفٍ واسع من التّظاهرات السّريريّة[4].

الحدوث والوبائيّات

- يُقدَّر انتشار الدّاء السّكّريّ بنحو 8,5%في الأعمار فوق ال 18 سنة (البالغين) في العالم؛ أي: نحو 422 مليون شخص، وذلك يعني أنّ هناك شخص واحد مصاب بالداء السكري من كلِّ 11 شخص، وذلك حسب إحصائيات منظّمة الصّحة العالميّة لعام 2015.
- تشير التّقارير أنّ الدّاء السّكّريّ يشكِّل خطراً مُتزايداً في الوطن العربي حيث إن حوالي 20% من المواطنين في الكويت ولبنان وقطر والسّعودية والإمارات ومصر مصابون بالسّكّري، وإنّ الكويت وقطر والسّعودية تنضمُّ لقائمة أكثر عشر دول في العالم في انتشار السّكّري.
- نسبة الانتشار في سوريا 7,5% أي حوالي 652 ألف شخصٍ مُصابٍ بالسّكّري وفقاً لإحصائيّات منظّمة الصّحة العالميّة 2015، وهي أقلّ من نسبة الانتشار في الوطن العربي.
- 10% من وفيات العالم العربيّ بسبب السّكّري، ويُعتَبر الدّاء السّكّري السّبب السّابع للوفاة على مستوى العالم، وهناك شخصٌ واحدٌ يموت في العالم كل 7 ثوانٍ بسبب السّكّري.

الأعراض الشّائعة عند مريض السّكّري:

1- البوال: Polyuria

2-العُطاش: Polydipsia

3- النّهم:Poly phagia

4- نقص الوزن.

الدّاء السّكّري يصنّف إلى:

1- **<u>الدّاء السّكّري الأوّلي</u>**: ويصنف إلى نمطين:

أ – الدّاء السّكّري من النّمط الأوّل I:

المعتمِد على الأنسولين IDDM(Insulin Dependent Diabetes Mellitus)

ب – الدّاء السّكّري من النّمط الثّاني II:

غير المعتمد على الأنسولين (NonInsulin Dependent Diabetes Mellitus) NIDDM

أ-الدّاء السّكّري من النّمط الأوّل I:

يشكِّل (10%- 15%) من إجماليّ مرضى السّكّري، يصيب الأعمار الصّغيرة عادةً، تحت سن الـــ 30 سنة، ويمتاز بالحدوث المفاجئ إلّا أّن تطوّره سريعٌ، ويلاحظ غياب الأنسولين في الدّم، ويُعتبر مرضاً مناعيّاً ذاتياً، ويترافق مع أنماطٍ مُحدَّدةٍ مـــن HLA (DR_3 DR_4)، والعلاج يكون بالحمية والأنسولين.[2]

ب-الدّاء السّكّري من النّمط الثّاني II:

يُصيب الأعمار الأكبر من 40 سنة غالباً، ويكونون بدينين، ويكون تطوّر المـــرض تدريجيّاً، ويلاحظ فيه مقاومة الأنسولين مع وجود إفرازٍ للأنسولين. غالباً الوراثة لها دورٌ قويٌّ في هذا النمط، والعلاج يكون بالحمية وخافضات السّكّر الفموية.[2]

2- الدّاء السّكّري الثّانوي:

يحدث بشكل تالي لبعض الأمراض مثل:

1- أمراض البنكرياس: التهاب بنكرياسٍ مزمنٍ، تليّفٌ كيسيٌّ.

2- بعض الاضطرابات الغديّة الصماويّة: مثل داء كوشينغ، وضخامة النّهايات، وفرط نشاط الدّرق[3].

3-الداء السّكّري الحملي: GDM(Gestationl Diabetes Mellitus)

هو مصطلحٌ يصف درجاتٍ مختلفةٍ من عدم تحمُّل السّكّر، يتمّ التّعرف عليه لأوّل مرةٍ أثناء الحمل.[3]

4-الدّاء السّكّري للشباب والنّاضجين: MODy

(Maturity Onest Diabetes of theYoung)

يحدث نتيجة طفرةٍ في مورِّثةٍ واحدةٍ، مثل: مورِّثة الغلكوكيناز، ويسبِّب ارتفاعاً مُعتَدِلاً في سكّر الدّم.[2]

5-اضطراب تحمّل الغلكوز: IGT Impaired Glucose Tolerance

و اضطراب السّكّر الصيامي: IFG Impaired Fasting Glucose

يحدث فيهما خللٌ في استتباب الغلكوز، ويعتبران وسطاً بين الدّاء السّكّري والحالة السّويّة، وهما يحملان خطر تطوّر الدّاء السّكّري.[2]

المعايير التّشخيصيّة للدّاء السّكّري:

حدّدتها الجمعية الأمريكيّة للدّاء السّكّري ADA (American Diabetes Association) لعام 2016 كما يلي:

يثبت التّشخيص إذا تحقّق أحد الخيارات التّالية:

1-السّكّر الصيامي: أكثر أو يساوي 126 مغ/دل(7.0ممول/ل)

الصيام يكون لمدّة أكثر أو تساوي 8 ساعات.

2–قياس سكر الدّم بعد ساعتين خلال اختبار تحمّل السّكّرOGTT

Oral Glucose Tolerance Test أكثـــر أو يســـاوي 200 مـــغ/دل أو (11.1) ممول/ل

اختبار تحمّل السّكّرOGTT: هو إعطاء المريض 75 غ من السّكّر المحلول في الماء، قياس السكر في الدم بعد 2 ساعة من الجرعة.

3–الخضاب الغلكوزي HBA1C: أكثر أو يساوي 6.5 % أو(48 ممول /المول).

4–سكر الدم في عيّنةٍ عشوائيّةٍ أكثر من 200 مغ/دل (11.1 ممول /ل)

شرط أن تترافق مع أعراضِ فرطِ سكَّر الدّم أو نوبةِ فرطِ سكّر الـــدم، وفـــي حـــال غياب الأعراض يجب إعادة الاختبار على عيّنة دمٍ أخرى إذا حصـــلنا علـــى نتـــائج مماثلة، وهذا ما يثبت تشخيص السّكّري.[7]

الخضاب الغلكوزي: Glycoated Hemogloin(HBA1c)

- هو قياس مدى ارتباط السّكّر مع الخضاب glycation لا أنزيميّـــاً، ويســـمح بتقييم ضبط السّكّر خلال 2 –3 أشهر سابقة، ويُرمز له HBA_{Ic}.
- تتراوح قيمته الطّبيعية بين 4,2% – 6,3% من إجمـــاليّ الخضـــاب عنـــد الشّخص السّويّ.[4]
- إذا كان تركيز الخضاب الغلكوزي أكثر من 6,5% يُعتبـــر مُشخصـــاً للـــدّاء السّكّري. وإذا كان بين 5,7%–6,5% يعتبر حالة ماقبل سكّري.[4]
- إنّ بقاء HBA_{Ic} ضمن الحدود المرجعيّة يخفِّض بوضـــوحٍ مُعـــدَّلٍ حـــدوث الاختلاطات الوعائيّة الصّغيرة والكبيرة

وتزداد هذه الاختلاطات عندما يكون الخضاب الغلكوزي غير مضبوطٍ؛ أي: أكثـــر من 7%.[2]

اختلاطات الدّاء السّكّري:Complication of Diabetes

1- <u>الاختلاطات الحادّة:</u>

1-الحماض الخلوني السّكّري. 2- سبات فرط سكر الدم اللاكيتوني.

3- الحماض اللبني:Lacticasidos 4 - نقص سكّر الدّم.

2 – <u>الاختلاطات المزمنة:</u>

أ – اعتلال الأوعية الكبيرة:

1- الحوادث القلبيّة الوعائيّة. 3- العرج المتقطّع.

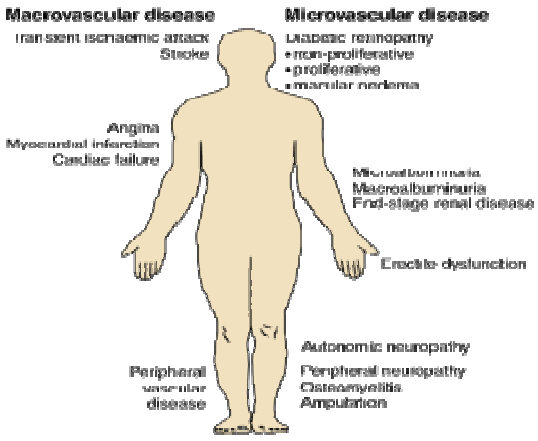
2- الحوادث الوعائيّة الدماغيّة. 4- القدم السّكّرية.

ب – اعتلال الأوعية الدّقيقة:

1- اعتلال الشّبكية السّكّري.

2- اعتلال الكلية السّكّري 3- اعتلال الأعصاب السّكّري

ج – السّاد.



شكل رقم (4) اختلاطات الدّاء السّكّري

اعتلال الكلية السّكّري

Diabetic nephropathy

اختلاطات السّكّري على الكلية

1-اعتلال الكلية السّكّري:

وهو أحد أشكال اعتلال الأوعية الدّقيقة.

2-التّنخر الحليمي الكلويّ.

3-اعتلالٌ بوليٌّ انسداديٌّ: ناتج عن المثانة العصبيّة لدى مرضى الداء السكري.

4- إنتانات بوليّة متكرِّرة: ناتجة عن ضعف المناعة وَ المثانة العصبيّة.

5- تضيُّق الشّريان الكلوي: ويكون بنسبة 20% وذلك بسبب التّصلب العصيديّ، وهو شكلٌ من أشكال اعتلال الأوعية الكبيرة.[2]

اعتلال الكلية السّكّري:

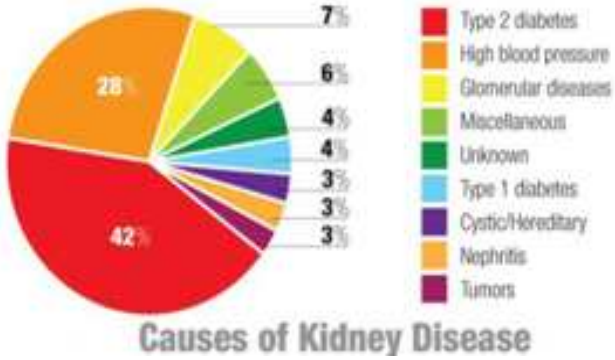
هو متلازمةٌ سريريَّةٌ تتّصف بوجود بيلة بروتينية(ألبومينيّة في معظمها) مع تـــدهورٍ تدريجيٍّ للرّشح الكبيبي، وارتفاع التّوتر الشّرياني بسبب الأذيّة البارانشيميّة الكلويّـــة الشّاملة التّالية للدّاء السّكّري، وَما يتبعها من تغيُّراتٍ وظيفيّة تنتهي بالقصور الكلـــويّ المزمن.

الحدوث والانتشار:

هو مرضٌ شائعٌ جداً وخطيرٌ حيث إنّ 20% - 40% من مرضى السّكّري يصابون باعتلالِ كليةٍ سكّريٍّ[10].

كما أنّ إحصائيات منظمة الصحة العالمية لعام 2010م قدَّرت عدد المصابين باعتلال الكلية السّكّري بنحو 80 مليون شخصٍ في العالم. يعتبر الدّاء السّكّري السّـــبب الأوّل

عالمياً في حدوث القصور الكلويّ النّهـائيّ ESRD يليـه بـذلك ارتفـاع الضّـغط الشّريانيّ، وأوضحت الإحصائيات أنّ 50% مـن مرضـى التّحـال هـم مرضـى سكّريّين[15].



شكل رقم (5) أسباب الأمراض الكلويّة

في النّمط الأوّل من الدّاء السّكّري: IDDM

يحدث الاعتلال الكلويّ عند40%– 50%من مرضى السّكّري من النّمط الأوّل، ويبدأ اعتلال الكلية بالظهور بعد 10 – 15 سنةٍ من تشخيص الدّاء السّكّري[15].

لهذا فإنّ التّوصيات العالميّة تشير إلى ضرورة تحرّي البيلة الألبومينيّة الدّقيقة مـرةً واحدةً كلّ سنةٍ عند هؤلاء المرضى بعد 5 سنوات من تشخيص الدّاء السّكّري[15].

في النّمط الثّاني عن الدّاء السّكّري: NIDDM

يحدث الاعتلال الكلوي عند 20%_30%من مرضى السّكّري مـن الـنّمط الثّـاني، ويجب التّحري عن بيلة الألبومين الدقيقة فور التّشخيص؛ لأنّ هذا النّمط يتطوّر بشكلٍ كامنٍ، ولا يُشّخص إلا بعد فترةٍ من الإصابة به؛ لهذا من المتوقّع أن يكون المـريض قد أُصيب بأذيّةٍ كلويةٍ قبل تشخيص الدّاء السّكّري.

الإنذار:

- يُنبئ اعتلال الكلية السّكّري غالباً باحتمال حدوث اختلاطاتِ السّكّري الأخرى النّاتجة عن اعتلال الأوعية الدّقيقة خاصةً اعتلال الشّبكية، وهو ذو ارتباطٍ وثيقٍ مع الاعتلال الكلويّ في النّمط الأوّل من السّكّري وأقلِّ ترابطٍ في النّمط الثّاني، وإنّ غياب اعتلال الشّبكيّة عند مريض الاعتلال الكلويّ في سياق الدّاء السّكّري يرجِّح أن يكون سبب الاعتلال الكلويّ سبباً آخر غير الدّاء السّكّري [24].
- إنّ اعتلال الكلية السّكّري أو البيلة الألبومينيّة الدّقيقة ينبئ بإمكانيّة حدوث الأمراض القلبيّة الوعائيّة عند مرضى السّكّري.[24]
- إنّ معدَّل الوفيات عند مرضى اعتلال الكلية السّكّري هو أكثر 5 – 10 مرات بالمقارنة مع السّكّريّين بدون اعتلال كلية سكّري.[18]

عوامل الخطورة للإصابة باعتلال الكلية السّكّري:

1- **فرط سكّر الدّم:** عدم ضبط سكر الدم بشكلٍ جيّدٍ.

2- **ارتفاع الضّغط الشّرياني:**

تشير الدّراسات إلى وجود علاقةٍ سببيّةٍ بين ارتفاع الضّغط الشّريانيّ واعتلال الكلية السّكّري.

حيث يترافق الدّاء السّكّري من النّمط الأوّل مع ارتفاع الضّغط 40%، ويتزامن الدّاء السّكّري من النّمط الثّاني مع ارتفاع الضّغط 70% من الحالات[2].

3- **التّدخين:**

هناك دراساتٌ متضاربةٌ حول التّدخين كعاملِ خطورةٍ لاعتلال الكلية السّكّري

لكنّ الدّراسات الحديثة أكّدت أنّ هناك ترافقاً بين التّدخين واعتلال الكلية السّكّري[16].

4-**مدّة الإصابة بالدّاء السّكّري:**

يزداد احتمال حدوث الاعتلال الكلويّ كلّما زادت مدّة الإصابة بالدّاء السّكّري في النّمط الأوّل[10]، وفي النّمط الثّاني يزداد احتمال حدوث الاعتلال الكلويّ مع زيادة مدة الإصابة فقط في أوّل عشر سنوات من تشخيص الداء السكري.[10]

5- **ارتفاع الكوليسترول والشحوم الثلاثية.**

6- **الوراثة:** احتماليّة أن يطوِّر الطفل بيلةً بروتينيّةً مستقبلاً:

14% إذا كان والديه بدون بيلةٍ بروتينيّةٍ.

23% إذا كان أحد الوالدين لديه بيلةٌ بروتينيّةٌ.

46% إذا كان كِلا الوالدين لديه بيلة بروتينيّة[16].

7- **العرق:** يزداد الحدوث عند السّود والهنود الأمريكيّين من أصولٍ إفريقيّةٍ ومكسيكيّةٍ.[2]

8- **الجنس:** الحدوث عند الذّكور أكثر منه عند الإناث.[2]

9- **التّقدم بالعمر:** يزداد خطر حدوث اعتلال الكلية السّكّري مع التّقدم بالعمر[2].

10-**البدانة:** أثبتت الدّراسات أنّ إنقاص الوزن يُحسِّن وظيفة الكلية، وينقص البيلة البروتينيّة[16].

الآليّة الإمراضيّة:

يحدث في الداء السّكّري جملةٌ من الاضطرابات الاستقلابيّة والهيموديناميكيّة التي تسبِّب الأذيّة الكلويّة، وتشمل هذه الاضطرابات:

1- توسُّع الشّرين الوارد، وتضيّق الشّرين الصّادر.

الأمر الذي يزيد الصّبيبَ الدّمويَّ في الشّعريات الكبيبيّة مسبِّباً زيادةً في ممال الضغط عبر الكبيبات كما يحدث زيادةٌ في نموِّ الشّعريات الكبيبيّة بالإضافة إلى حدوث تصلُّب منتشِر بالأوعية الشّعريّة.[9]

2-أذيّة الخلايا البطانيّة: يحدث في الدّاء السّكّري تفعيلٌ للخلايا البطانيّة حيث تتأذّى ممّا يسبِّب قلّة الثّقوب؛ لكنّها تصبح ثقوباً واسعةً كما تتأثّر بنيةُ ووظيفة البروتين السّكّري الذي يحيط بالخلايا البطانيّة، مثل: الجلَّ وله دورٌ مهمٌ في منع إطراح البروتين.[9]

2- تبدُّلاتٌ في الغشاء القاعديّ الكبيبيّ: GBM(Glomerular Basement Membrane) يصبح أكثر ثخانةً لكن تنقص شحنته السّالبة.[9]

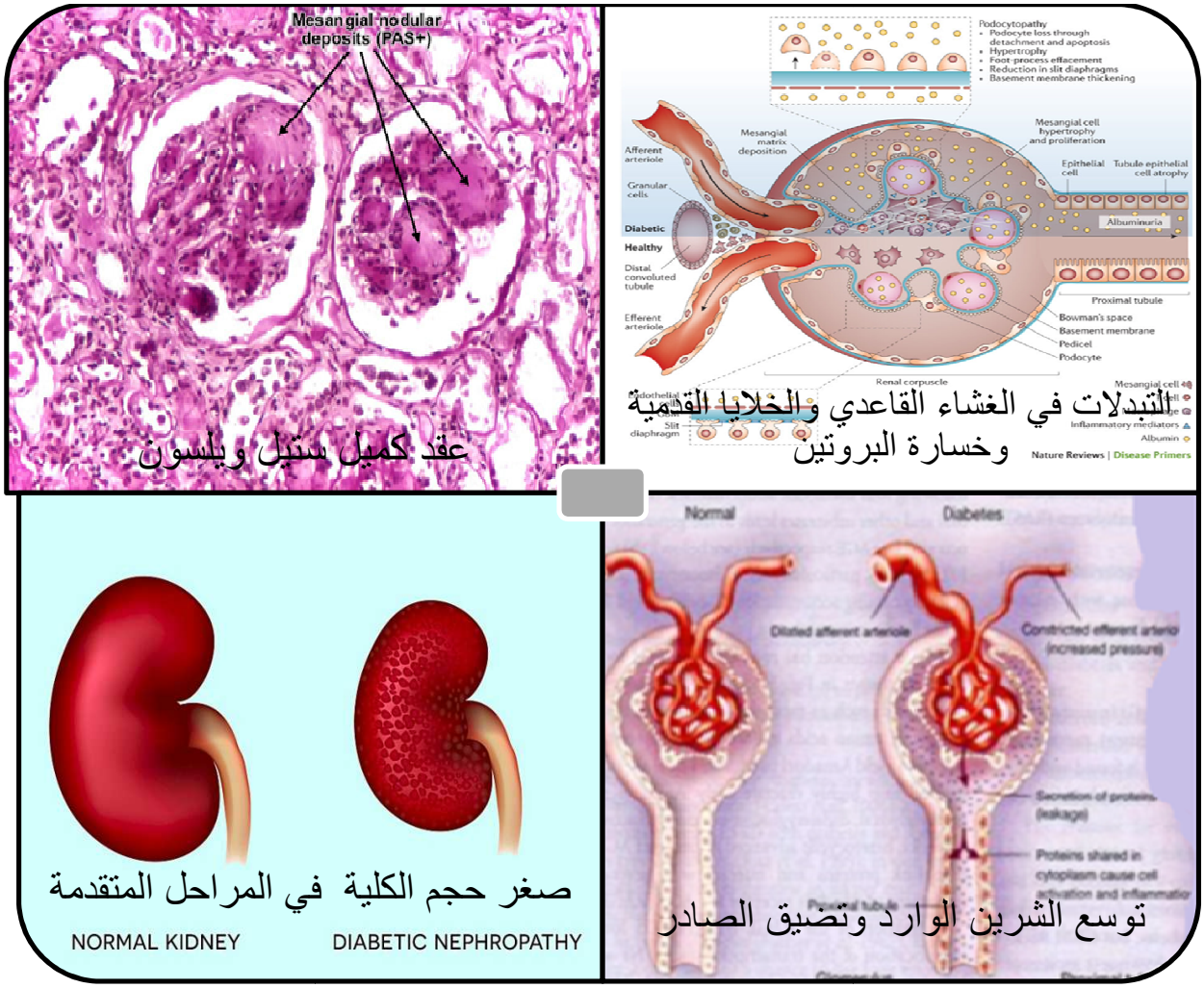
3-تبدُّلاتٌ في الخلايا القدميّة: يتغيّر شكلها، وتصبح مسطَّحةً أكثر، مما يسبب خللٌ في وظيفتها في التّرشيح الانتقائيّ كما ينقص عددها، بسبب حدوث الموت الخلوي المبرمج لهذه الخلايا.[9]

4-تبدّلاتٌ في النبيبات الكلويّة: تُحدث تغيراتٍ هيكليّةً ووظيفةً فيها حيث تزداد سماكة الغشاء القاعديّ النبيبّي، وتتضخّم الخلايا النبيبيّة، وبالتالي تضعف وظيفة النبيب القريب في عود الامتصاص خاصّةً عود الامتصاص البروتينيّ. وبعد تطوّر الأذية يحدث تليِّفٌ خلاليٌّ وضمورٌ نبيبيّ يترافق مع تليُّف محفظة بومان ممّا يجعل الوظيفة الكلويّة أسوأ.[8]

5- توسيعٌ مسراقيٌّ وتضخّمٌ في الخلايا المسراقيّة: وفي المراحل النِّهائية يحدث تصلّبٌ كبيبيٌّ عقيديٌّ: بفعل حدوث استجابةٍ التهابيّةٍ وزيادةِ السّتوكينات والكيموكينات يحدث التّليف والتّصلّب، فيتكوّن لدينا كبيبةٌ متصلِّبةٌ تشبه العقدة،

وتدعى عقيدات **كميل ستل ويلسون**، وهي نوعيةٌ لاعتلال الكلية السّــكّري، أو يحدث تصلّب كبيبيّ منتشرٌ؛ لكنّ حدوثه غيرَ شائعٍ.

وفي هذه المرحلة يصغر حجم الكلية بسبب التّليف في الكبيبات.[9]



شكل رقم (6) يوضّح التّبدلات التي تحدث في الكلية في سياق الدّاء السّكّري

مراحل اعتلال الكلية السّكّري

1- المرحلة الأولى:

وهي مرحلةُ زيادةِ الرّشح الكبيبيّ وزيادة حجم الكبيبات.

يزداد الرّشح الكبيبيّ بمعدّل 30% – 50% عن القيمة الطّبيعيّة، وتــزداد تصــفية الكرياتنين، ونلاحظ في هذه المرحلة ما يلي:

1) حجم الكلية يزداد حوالي 20%. 3) البوال.

2) بيلة سكريّة. 4) ارتفاع الضّغط الشّريانيّ.[19]

2- المرحلة الثّانية:

هي المرحلة الصّامتة سريريّاً، يعود الرّشح الكبيبيّ طبيعياً، وتكون مرحلةٌ بــدون أيِّ علاماتٍ سريريّةٍ، وتبدأ التّغيرات الباثولوجيّة بالحدوث مثل تسمُّك الغشاء القاعديّ.[19]

3- المرحلة الثّالثة:

هي المرحلة السّريريّة الابتدائيّة أو مرحلة بيلة الألومبين الدّقيقة. 40% من مرضــى السّكّري يصلون إلى هذه المرحلة، ويتناقص الرّشح الكبيبيّ في معظم الحالات إلى ما دون 60 مل / د .

تحدث تغيّراتٍ سريريّةً ومخبريّةً أهمّها بيلة الألبومين الدّقيقة Microalbuminuria هذه المرحلة قابلةٌ للتّراجع، وذلك بضبط الضّغط بشكلٍ أساسيٍّ، ويــتمُّ عــن طريــق استخدام مضادات خميرةِ الأنجيوتنسين، مثل: الكابتوبريل وضبط سكّر الــدّم بشــكلٍ جيّدٍ[15+19].

4-المرحلة الرّابعة:

مرحلة البيلة البروتينيّة الصّريحةMacroalbuminuria:

- في البداية تكون بيلةً بروتينيّةً متقطِّعةً وغالباً تكون أقل من 1غ/اليوم
- بعد ذلك تصبح بيلة بروتينية ثابتةً تترافق مع ارتفاع في الضّغط الشّرياني، ويهبط الرّشح الكبيبيّ دون 60 مل / د، كما يُلاحظ ارتفاع البولة والكرياتنين في المصل.
- هذه المرحلة غير قابلةٍ للعلاج الشّافي لكن يمكن أن نُبطِّئ سير الإصابة فقط دون ايقافها، أي نؤخِّر الوصول للقصور الكلوي النهائي ، وذلك بضبط الضّغط والسّكّر والحمية المتوازنة.[15+19]

5- المرحلة الخامسة:

مرحلة القصور الكلويّ المزمن:

تبدأ بعد 5 – 10 سنواتٍ من مرحلة البيلة الألبومينيّة الدّقيقة.

يهبط الرّشح الكبيبيّ دون 15 مل/د، ويحدث ضمورٌ نبيبيٌّ وتليفٌ خلاليٌّ، وبالنتيجة يحدث متلازمةٌ نفروزيّةٌ:

1- بيلة بروتينية غزيرة قد تصل حتى 5 -10 غ/ 24 ساعة.

2- نقص بروتين الدّم. 3- الوذمات الشّديدة.

4-ارتفاع الضّغط الشّرياني. 5- أذيّة شبكيّة العين.

ولا علاج في هذه المرحلة إلا بالغسيل الكلويّ أو زرع الكلية.[15+19]

ملاحظة:

معدّل الرّشح الكبيبيّ الطّبيعيّ هو:

الرّجال: 90 – 139 مل / الدّقيقة. النّساء: 80 – 125 مل / الدّقيقة.[1]

الأعراض والعلامات السّريريّة:

1-الأعراض:

يبقى اعتلال الكلية السّكّري لا عرضي حتى مراحل متقدّمة من الأذيّة الكلويّة، عندها تظهر الأعراض التّالية:

1-وذمةٌ في الوجه والسّاقين مع ضيقٍ تنفّسٍ.

2-وهنٌ وتعبٌ بسبب فقر الدّم التّالي للأذيّة الكلويّة، وتراكم السّموم داخل الجسم.

3-غثيانٌ وإقياءٌ + فقدان شهيّةٍ + نقص وزنٍ.

4-حكّة شديدة + آلام في السّاقين.[19]

2-العلامات:

1- بيلة بروتينيّة مع شحٍّ بول. 2- فقر الدّم. 3-ارتفاع الضّغط الشّريانيّ[19]

4- فشل خافضات السّكّر الفموية في ضبط سكّر الدّم، فيجب أن يستخدم الأنسولين في النّمط الثّاني للدّاء السّكّري لضبط سكّر الدّم.

5- انخفاض سكّر الدّم بسبب قلّة تدرّك الأنسولين في الدّم؛ لأنّ أذية الكلية تُنقص من إطراح الأنسولين، وتنقص من دورها في استقلاب الأنسولين واستحداث السّكّر؛ لذلك يجب إنقاص جرعة الأنسولين في المراحل المتقدّمة من الأذيّة الكلويّة حتى لا يتعرّض المريض لنوباتِ نقص سكّر الدّم. ونلاحظ اضطّراباً في نتائج اختبار

الخضاب الغلكوزيّ؛ بسبب الوسط اليوريميائيّ في الدّم، وهنا يُستخدَم اختبار الفركتوز أمين لمراقبة ضبط سكّر الدّم.[20]

العلاج:

العلاج في مرحلة بيلة الألبومين الدّقيقة: ممكنٌ أن يكون العلاج شافياً إلّا أنّه في المراحل المتقدِّمة لا يفيد في الشِّفاء، إنّما يفيد فقط في تأخير الوصول إلى القصور الكلويِّ النِّهائيّ والحاجة للتّحال الكلويّ أو زرع الكلية، وتتضمّن الخطة العلاجية ما يلي:

1- ضبط الضّغط الشّريانيّ: أقل من 8/13 ملم.

وتُعتبر حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ACEI) ومثبطات خميرة الأنجيوتنسين (ARBs) أفضل الخيارات العلاجيّة بالتّشارك مع مُدرَّات العروة مع أو بدون حاصرات الكالسيوم.

2- ضبط سكّر الدّم بحيث يكون HBA_{1C} أقل من 7%.

3- الحميةُ منخفضةُ البروتين والملح مع الامتناع عن الدّهون الحيوانيّة.

4-ممارسة الرّياضة وإنقاص الوزن وتجنُّب التّدخين والكحول.[16]

في مرحلة القصور الكلوي النهائي الخيارات العلاجية هي:

1- التّحال البريتوانيّ. 2-التّحال الدّمويّ. 3- زرع الكلية.

4-زرع الكلية والبنكرياس معاً، ما زالت النّتائج قيد الدّراسة.[16]

الاختبارات التّشخيصيّة في اعتلال الكلية السّكّري

1- تحرِّي وتقييم بيلة الألبومين الدّقيقة Microalbuminuria

2- تحرِّي وتقييم البيلة البروتينيّة Proteinuria

3- وظائف الكلية.

4- الدّراسة الشّعاعيّة.

5- الخزعة.

سنتحدّث عن النقاط الثّلاثة الأخيرة بدايةً، أمّا بيلة الألبومين الدّقيقة والبيلة البروتينيّة سوف نتحدّث عنها بشيءٍ من التّفصيل.

وظائف الكلية:

يتمُّ قياس وظائف الكلية بعدَّة طُرُقٍ:

1- حساب تصفية الكرياتنين:

وهي تعبِّر عن معدَّل الرّشح الكبيبيّ (Glomeruler Filtaration Rate :GFR)

ويتمّ حساب تصفية الكرياتنين بطريقتين:

أ- جمع بول 24 ساعة: أخطاؤها كثيرةٌ.

$$\text{التّصفية (مل / د)} = \frac{\text{تركيز كرياتنين البول(مغ /دل)} \times \text{حجم البول(مل)}}{1440 \times \text{تركيز كرياتنين المصل(ملغ /دل)}} \times \frac{1,73}{A}$$

حيث A: مساحة سطح الجسم.

ب – معادلة كوكروفت وغولت:

بالاعتماد على تركيز كرياتنين المصل والوزن والعمر.

$$\text{تصفية الكرياتنين (مل/د)} = \frac{(140 - \text{العمر بالسّنوات}) \times \text{الوزن كغ}}{0,72 \times \text{تركيز كرياتنين المصل(مغ /دل)}} \quad \text{عندالذّكور}$$

وتُضرَب النّتيجة ب0.85 عند الإناث.

3- كرياتنين المصل (CR)

- يُقدَّر المجال المرجعيُّ للكرياتنين المصل 0,5 – 1,2 مغ / دل

إلّا أنّ لكلِّ شخصٍ مجالاً هو أضيق بكثيرٍ من القيمة المرجعيّة، ومن المهم معرفة أنّ تركيز الكرياتنين لا يرتفع حتّى ينقص الرّشح الكبيبي 50%؛ أي: بعد حدوث أذيّةٍ كلويّةٍ مهمّةٍ .[4]

- إنّ الارتفاع المترقّي في سلسلةٍ متتابعةٍ من قياسات الكرياتينين حتى لو كان ضمن المجال المرجعي يشير إلى تراجعٍ في الوظيفة الكلويّة. كما تتأثّر قيمة الكرياتنين بالكتلة العضليّة وطبيعة الغذاء.[4]

4- **البولة الدّمويّة:**

إنّ قياسات البولة أصبحت مقبولةً كقياس الوظيفة الكلويّة؛ لكنّها أقلُّ دقةً من قياسات الكرياتنين؛ لكثرة العوامل المؤثّرة في تركيزها (وظيفة الكبد / الغذاء / درجة الإماهة)

القيم المرجعّة للبولة الدّمويّة 20 – 40 مغ/ دل.[4]

5- **السّيستاتين** C: Cystatin-C

هو مثبِّط أنظيم البروتياز، يُفرَز من قبل الخلايا المنوّاة، وزنه الجزيئيّ منخفِضٌ، 13 كيلو دالتون، ويرشح بسرعةٍ عبر الكبيبات الكلويّة، ومعدّل إنتاجه ثابتٌ لا يتعلّق بالوزن أو الجنس أو الكتلة العضليّة، لهذا هو مُشعرٌ حسّاسٌ باكرٌ للقصور الكلويّ قبل ارتفاع كرياتنين المصل، ويقدَّر مجاله المرجعيُّ وسطيّاً 0,8 – 1,2 مغ/ ل؛ لكنّه يتغيّر مع تقدّم العمر.

تتمّ معيارته بطريقةٍ مناعيّةٍ عكريّةٍ أو مناعيّةٍ كدريّةٍ؛ لكنّ هذا الاختبار عالي التّكلفةِ مقارنةً بالكرياتنين لهذا استخدامه أقل. [21]

الدّراسة الشّعاعية:

فائدة الدّراسة الشّعاعية عند مرضى اعتلال الكلية السّكّري:

1- تُستخدم لتقييم حجم وبرانشيم الكلية، والتّغيرات المرضيّة المختلفة، يتمّ تقييمها بالإيكو خاصَّةً المثانة العصبيّة والثّمالة البوليّة.

2- تستخدم لتقييم الأمراض الوعائيّة الكلويّة باستخدام إيكو دوبلر.

3- التّصوير الظّليل فقط عند الضّرورة القصوى، وبشرط الإماهة والقلونة قبل وبعد التّصوير.

<u>خزعة الكلية:</u>

لا داعٍ لإجراء خزعةِ الكلية إلّا إذا وقع الشّكُّ بوجود سببٍ آخر لاعتلال الكلية غير الدّاء السّكّري.

بيلة الألبومين الدّقيقة في اعتلال الكلية السّكّري

يتمّ طرح الألبومين بكمياتٍ قليلةٍ جداً في الحالات السّوية حيث يبلغ الإطراح الطبيعيّ للألبومين أقلّ من 30 مغ /24 ساعة أو ما يعادل (أقلّ من 20 مكغ/ الدّقيقة)[13]

تعريف بيلة الألبومين الدّقيقة (Microalbuminuria):

هي إطراح الألبومين بمعدّلٍ يتراوح بين 30 – 300 مغ / بول 24 ساعة أو ما يعادل (20 – 200 مكغ/د) وهي تشير إلى بداية الأذيّة الكلويّة. [11]

وإن تجاوز إطراح الألبومين 300 مغ / بول24 ساعة أو (200 مكغ / د) يُسمَّى Macro albumin uria أو البيلة البروتينيّة الصّريحة Overt [11].

يزداد إطراح الألبومين في البول في حالاتٍ لا تترافق مع أذيّةٍ كلويّةٍ، وهي[6]:

1- التّدخين.
2- التّمارين الرّياضيّة الشّاقة.
3- الإنتان البوليّ.
4- التّرفع الحروري.
5- التّقدم بالعمر.
6- زيادة الوزن.

وتُلاحظ بيلة الألبومين الدّقيقة في الأمراض التّالية التي تترافق بأذيّةٍ كلويّةٍ:

1- السّكّري
2- ارتفاع الضّغط الشّريانيّ.
3- قصور القلب.
4- المتلازمة الاستقلابيّة.
5-الأمراض المناعيّة الذّاتية الذّئبة الحمامية

تقييم بيلة الألبومين الدّقيقة اختبارٌ مهمٌّ جداً عند مرضى الدّاء السّكّري حيث إنَّ مريضاً واحداً من كلِّ 3 مرضى سكريّين يحدث عنده بيلةٌ ألبومينيّةٌ دقيقةٌ[8].

ما هي دلالة بيلة الألبومين الدّقيقة عند مرضى الدّاء السّكّري:

1- تشير إلى بدء حدوث الأذيّة الكلويّة، وتُنبِئ بخطرِ حدوث القصور الكلويّ النّهائيّ.

2- تشير إلى خطر حدوث الأمراض القلبيّة الوعائيّة.

3- تعتبر عامل خطرٍ لازدياد معدل المراضة والوفيات عند مرضى الدّاء السّكّري.[8]

التّوصيات العالميّة لمرضى الدّاء السّكّري:

1- يجب تقييم البيلة الألبومينية الدّقيقة لكلّ مريضٍ سكّريٍّ عمره (12 – 70) سنة.

2- كلّ مريض سكريٍّ نمط I بعد مرور 5 سنوات من التّشخيص عليه تقييم بيلة الألبومين الدّقيقة مرّةً كلّ سنةٍ.

3- كلّ مريض سكّري نمط II يجب عليه تقييم بيلة الألبومين الدّقيقة مرة كل سنة منذ لحظة التّشخيص؛ وذلك لأنّ الدّاء السّكّري من النّمط الثّاني يتطوّر تدريجياً، فاحتمال أن يكون المرض الكلوي بدأ منذ فترةٍ وطّور لدى المريض أذيّة كلويّة كل هذا قبل التّشخيص للدّاء السّكّري.[15]

<u>تقييم بيلة الألبومين الدّقيقة:</u>

يتمّ بِعدّة طُرُق:

1- حساب كميّة الألبومين المطروحة خلال 24 ساعة:

كانت تُعتبر سابقاً الطّريقة المرجعيّة لتقييم إطراح الألبومين، وذلك لكون إطراحه متغيّراً خلال اليوم الواحد.

2- طريقة حساب معدّل إطراح الألبومين باستخدام عيّنةِ بولٍ صباحيّةٍ:

هذه العيّنة تحتوي كلَّ إطراح الألبومين طوال اللّيل، ويُقدّر معدّل الإطراح بـ(مكغ/ الدّقيقة).

3- طريقة نسبة الألبومين: كرياتينين أو Albumin: Creatnine Ratio (ACR)

هي طريقةٌ حديثةٌ حيث أوصت الجمعيّة الأمريكيّة للدّاء السّكّري أنّه يمكن الاستعاضة عند قياس الألبومين في بول 24 ساعة بقياس ACR في عيّنة بولٍ عشوائيّةٍ، واستخدامه كاختبارٍ مسحيٍّ عند السّكّريين لتحرّي الأذيّة الكلويّة.[5+15]

الجدول رقم (3) طرق تقييم بيلة الألبومين الدقيقة [5]

		Normal	Micro albumin uria	Macro albumin uria
عيّنة بولٍ عشوائيّةٍ	ACR مغ / غ	≤ 30	30 – 300	> 300
عينة بولٍ عشوائيّةٍ	ACR مغ / ممول	≤ 3	3 – 29	≥ 30
بول 24 ساعة	مغ / 24 ساعة	≤ 30	30 – 300	> 300

طُرُق كشفِ بيلة الألبومين الدّقيقة:

1- طريقة Dipstick:

طريقةٌ غير حساسةٍ فلا تكشف وجود الألبومين بتركيزٍ أقلّ من 200 مغ / ل، فهي تعطي نتائج إيجابيّة فقط في مرحلة البيلة البروتينيّة الصّريحة.

كما أنّ هذه الطّريقة لها كثيرٌ من الإيجابيّات الكاذبة والسلبيات الكاذبة، لذا هي غير مفيدةٍ في تحرّي البيلة الألبومينيّة الدقيقة.

4- طريقةٌ مناعيّةٌ عكريّةٌ: Immunotur bidimetery

5- طريقةٌ مناعيّةٌ كدريّةٌ: Immuno nephelometry

4- مُقايَسة مناعيّة شعاعيّة:Radio immune assay

5- طريقة الاستشراب السّائل: Liquid chromate graphy[5]

البيلة البروتينيّة واعتلال الكلية السّكّري

إنّ تحرِّي وتقييم البيلة البروتينيّة أمرٌ هامٌّ عند مرضى السّكّري في متابعةِ تطوّرِ الأذيّة الكلويّة.

إنّ وصول المريض لمرحلة البيلة البروتينيّة يعني أنّه دخل في المرحلة الرّابعة من اعتلال الكلية السّكّري، هنا لا يمكننا العلاج النّهائيّ وما نستطيع القيام به هو تأخير وصول المريض إلى المرحلة النّهائيّة (القصور الكلويّ)، وتأخير حاجته للتّحال أو زرع الكلية؛ لذلك لا بدّ من متابعةٍ حثيثةٍ لكميّة البروتين في البول عند المريض السّكّري بكلِّ مراحل اعتلال الكلية السّكّري.

<u>طرق عيار بروتين البول:</u>

1- طريقة أشرطة الغمس: Dipstick test

هي طريقةٌ سهلةٌ وسريعةٌ للعيار نصف الكميِّ لبروتين البول، وتعتمد على قدرة البروتين على تغيير لون المشعر، مثل: (Tetra bromo phenol blue) حيث يكون بداية لونه أصفر ثم يتدرّج إلى الأخضر ثمّ إلى الأزرق حسب تركيز البروتين في عيّنة البول المدروسة وكل درجة لونية توافق رقم (+1، +2.....) يعبر عن تركيز محدد للبروتين في عينة البول المدروسة[12].

الجدول رقم (4) يوضِّح تركيز البروتين في البول حسب القراءة على شريط الغمس[13].

Neg	أقلّ من 15 مغ / دل
Trace	15 – 30 mg / dl
1 +	30 – 100 mg / dl
2 +	100 – 300 mg / dl
3 +	300 – 1000 mg / dl
4 +	> 1000 mg /dl

هذا الاختبار حسّاسٌ للألبومين؛ لكنّه ذو حساسيّةٍ منخفضةٍ في كشف البروتينات الأخرى منخفضة الوزن الجزيئيّ.[13]

لذا فهو مفيدٌ في تشخيص البيلة البروتينيّة الكبيبية وأقلُّ فائدةٍ في تشخيص البيلة البروتينيّة النبيبيّة أوالبيلة البروتينيّة بالإفاضة[5].

كما أنّه غير حسّاسٍ لكشف المستويات المنخفضة للألبومين، فلا يكشف بيلة الألبومين الدّقيقة.

تتراوح حسّاسيته بين 83% إلى 98%.

ونوعيّته بين 59% إلى 86%

وذلك تبعاً لتركيز الألبومين في البول.[5]

يُعطي هذا الاختبار:

سلبيّةً كاذبةً: عندما يكون البول ممدَّداً.

نتائجاً إيجابيّةً كاذبةً: في الحالات التّالية:

1- عندما يكون البول قلويّاً $pH > 8$

2- عندما يكون البول مكثَّفاً.

3-عند وجود بيلةٍ دمويّةٍ.

4- عندما يكون البول ملوّثاً بالمطهِّرات مثل: الكلور هيكزيدين.

5- بعد استخدام المواد الظّليلة اليوديّة في التّصوير الظّليل للسبيل البوليّ.[13]

2- طريقةٌ عكريّة:

طريقة حمض الكبريت الصّفصافيِّ:SSA

تتطلّب هذه الطّريقة تثقيل البول ثمّ معاملة الطّافي بحمض الكبريت الصّفصافيّ 4%

كما يلي: 4 مل حمض كبريت صفصافيّ 4% + 1,1 بول مثفل.

حمض الكبريت يعمل على مسخ البروتينات التي في البول، ويُعطي عُكارة في الأنبوب، وهذه الطّريقة تكشف كلَّ أنواع البروتينات في البول بما في ذلك الألبومين.[12]

جدول رقم (5) يوضّح تركيز البروتين المتوقّع في البول حسب درجة العكارة[5]

المظهر العيانيّ	تركيز البروتين في البول مغ/ دل	
رائق	0	**Neg**
غائم	1 – 10	Trace
يمكن قراءة الكتابة من خلال الأنبوب	15 – 30	1 +
يمكن قراءة الخطّ الأسود فقط	40 – 100	2 +
الخطّ الأسود غير مرئيٍّ	150 – 400	3 +
ندف	> 500	4 +

نتائج إيجابيّة كاذبة لاختبار حمض الكبريت الصفصافي:

1- بعد التّصوير الظّليل للجهاز البوليّ باستخدام اليود، ويجب ألّا يتّم عيار بروتين البول حتى مرور 24 ساعة على التّصوير.

2- البيلة الدّمويّة.

3- عند تناول الأدوية، مثل: السّلفوكسازول والبنسلين.[5]

يمكن أن تتمّ قراءة درجة العكارة في الأنبوب باستخدام مقياس الطيف الضّوئيّ على طول موجة 420 نانو متر.

وذلك لإعطاء قيمٍ دقيقةٍ أكثر؛ لتركيز البروتين في عيّنة البول.[5]

طريقة كشف بروتين بنس جونس:

نتحرّى عنه عندما يكون اختبار SSA إيجابيّاً واختبار الـــ Dipstick سلبيّاً نتوقّع هنا بيلة غير ألبومينيّة تكون غالباً بيلة سلاسل الغلويولينات المناعيّة (كابا، لامبدا) التـــي تُعرف باسم بيلة بنس جونس التي تحدُث في الورم النّقوي العديـــد وبعـــض أنـــواع اللوكيميا.

– تقوم بتحميض البول باستخدام حمض الخلِّ الثّنائيّ ونسخِّن حتى درجة 56 ْعنـــدها نُلاحظ تشكُّل ترسباتٍ، ونستمر التّسخين حتى 100 ْ أي درجة الغليان، وتغيب هـــذه الترسبات وهذا مؤشر إلى أنّ هذه البروتينات هي بنس جونس.[12]

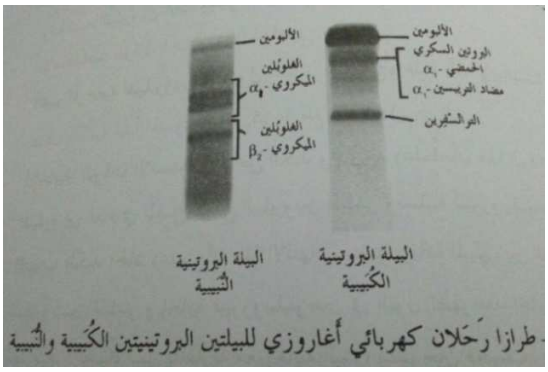
طريقة كشف البروتينات وتحديد نوعها تتمُّ باستخدام:

1– الرّحلان الكهربائيّ لبروتينات البول: Electrophoresis

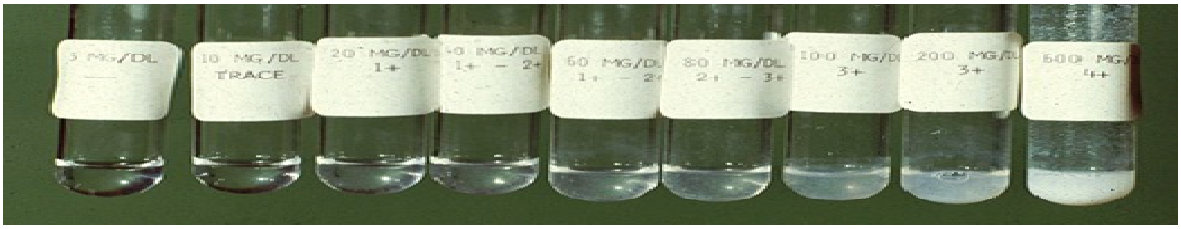
2– الرّحلان المناعيّ لبروتينات البول: Immuno electro phoresis[3]



شكل رقم (7)طريقة Dipstick



شكل رقم (8) رحلان كهربائي لبروتينات البول



شكل رقم (9) تغيُّر العكارة بطريقة حمض الكبريت الصّفصافيّ حسب تركيز البروتين في البول

طرق تقييم البيلة البروتينيّة في اعتلال الكلية السّكّري

أولاً: طريقة جمع بول 24 ساعة:

إنَّ إطراح البروتين متغيّرٌ غير ثابتٍ خلال اليوم الواحد؛ لهذا يُستخدم تقييم البيلة البروتينيّة في بول 24 ساعة عن طريق جمع البول ليومٍ كاملٍ وعيار كميّة البروتين فيه، بذلك نتلافى تغيُّرات إطراح البروتين خلال اليوم الواحد، وكانت تعتبر هذه الطريقة سابقاً الطّريقة المرجعيّة لتقييم البيلة البروتينيّة عند مرضى الكِلى، وحُدِّدت القيمة الطبيعيّة لبروتين 24 ساعة عند البالغ السّليم بأقلّ من 150 مغ/ 24 ساعة.[22]

تعليمات جمع بول 24 ساعة:

نوصي المريض بإفراغ مثانته (مثلاً) عند السّاعة السّابعة صباحاً في الحمام، ثمّ بعد ذلك يبدأ المريض بالتّبول الاعتياديّ طوال اللّيل والنّهار، ويجمع كلّ بيلاته في وعاءِ جمع البول المخصَّص لذلك حتى السّاعة السّابعة من صباح اليوم التّالي حيث يقوم بهذا التّوقيت بإفراغ ما في مثانته كاملاً حتى لو لم يكن له حاجةٌ في ذلك، وتضاف الكميّة المُفرّغة الأخيرة إلى المجموع، ويُغلَق وِعاء الجمع، ويُرسل بأسرع وقتٍ مُمكِنٍ إلى المختبر، ويُفضَّل أن يُوضَع الجمع في البرّاد في درجة حرارة (+4) طيلة فترة الجمع.[23]

شروطٌ يجب أن تتوافر في وعاء جمع البول:

1- يجب أن يكون نظيفاً وجافّاً؛ لأنّ الماء يكسر الكريّات التي قد تتواجد في البول، ويُفضّل أن يكون عقيماً.

2- أن يكون عاتماً أو يوضع في كيسٍ عاتمٍ طوال فترة الجمع.

3- أن يكون وحيداً ومُفرِداً ذو سعةٍ تكفي لكميّة البول المتوقَّع جمعها، والأوعية المستخدمة غالباً ذات سعةٍ تتراوح بين 2,5 ل إلى 4 ل.

4-يفضّل أن تُضاف مادّةٌ حافظةٌ، مثل: محلول إيزوبروبانولي من التّيمول بتركيز 10%، وذلك للحفاظ على بروتين البول، علماً أنّه من المقبول الجمع دون موادٍ حافظةٍ.

5-يفضّل أن يكون مُدرجاً حتى يُسهِّل تقدير حجم البول المجموع فيه.[22]



شكل رقم (10) وعاء جمعِ بول 24 ساعة

توصياتٌ أثناء جمع البول:

1- أن يخضع المريض لحميةٍ بروتينيّةٍ معتدلةٍ قبل 3 أيام من الجمع، وألّا يشرب كمياتٍ كبيرةٍ من السّوائل خلال فترة الجمع حتى لا نحصل على حجم بولٍ زائدٍ وممدّدٍ.

2- ألّا يمارس الرّياضة العنيفة أو الجهد العضليّ الكبير خلال فترة الجمع.

3- أن يكون حريصاً على ألّا يلوّث البول بالبراز أو يلامسه بيده عند الجمع.

4- أن يقوم المريض بتحريك البول المجموع في كلِّ مرةٍ يضيف إليه بيلةً جديدةً.[23]

استخداماتٌ أخرى لجمع بول 24 ساعة:

1- حساب تصفية الكرياتينين.

2- عيار بعض الهرمونات في البول التي يتغيّر إفرازها خلال اليوم الواحد، مثال: الكورتيزول والأدرينالين، ومستقلباتها التي تُطرح في البول.

3- عيار حمض البول في البول.

4- عيار VAMA (Vanilly mandelic acid)

وهذا الاختبار يُستخدَم لتشخيص ورمِ القواتم وورم الأرومات العصبيّة.[3]

5- عيار الشّوارد[3] في البول، مثل:

الكالسيوم في البول: لتشخيص فرطِ نشاطِ جارات الدّرق.

طريقة اختبار البروتين في بول 24 ساعة:

عند استلام العيّنة المجموعة خلال 24 ساعة نحرِّك العيّنة بمجموعها لتُمزِج جيداً حتى تمام تجانسها دون استثارة الزّبد هذا إذا كانت في وعاءٍ واحدٍ، ويُقاس الحجم الكليّ بمخبارٍ كبيرٍ Measure مُدرجٍ ونظيفٍ وجافٍّ من الزجاج (الأفضل) سعة 2-3 ليتر خالٍ من الشّوارد، ويُسجَّل النّاتج بالميلي ليتر أو اللتر / 24 ساعة.

أمّا إذا كانت العيّنة محتواةً في أكثر من وعاءٍ واحدٍ، فيُفرَّغ البول كلّه في وعاءٍ نظيفٍ وجافٍ خالٍ من الشّوارد وذو سعةٍ كافيةٍ ثمّ يُقاس الحجم الكليّ.

ويقتطع من العينة الممزوجة المتجانسة حوالي 20 مل، وتوضع في عبوةٍ نظيفةٍ وجافةٍ، ويُسجَّل عليها: اسم المريض، وحجم البول 24 ساعة، وتاريخ الاستلام، ويُرمى البول الباقي.[22]

يتمّ عيار البروتين بطريقة حمض الكبريت الصّفصافيّ، وتُقرأ النّتيجة على مقياس الطّيف الضّوئيّ طول موجة 420 نانومتر، وتكون القراءة مقدّرةً بالـ غ / ل.

$$\text{كمية بروتين 24 ساعة غ / 24 ساعة} = \frac{\text{التّركيز النّاتج (غ/ل)} \times \text{حجم البول الكليّ بالميلي ليتر}}{1000}$$

وبهذا نحصل على كميّة البروتين في بول 24 ساعة مقدّرةً بالغرام.[22]

مُحدِّدات طريقة جمع بول 24 ساعة في تقييم البيلة البروتينيّة:

1- المريض قد يُخطئ في الجمع زيادةً أو نقصاناً، وهذا يحدث في 30% من الحالات، ويزداد هذا الاحتمال عند مرضى العيادات الخارجيّة عنه عند المرضى المقيمين في المشفى.

2- استخدام وعاءٍ غير مناسبٍ للجمع.

3- حفظ البول بشكلٍ غير مناسبٍ خلال الجمع.

4- صعوبة الجمع عند النّساء والأطفال والمقعدين بشكلٍ خاصٍّ.

5- صعوبة الجمع عند مرضى السّكّري خاصّةً: بسبب المثانة العصبيّة النّاتجة عن الاعتلال العصبيّ السّكّري الذي يصيب الأعصاب الذّاتية المعصبة للمثانة، وينتج عن ذلك صعوبةُ الإفراغ الكامل للمثانة.

6- الجمع بوجود إنتان بوليٍّ سوف يسبّب تكاثرٍ جرثوميٍّ وتقييمٍ بروتينيٍّ خاطئٍ

7- إنّ هذه الطريقة مُرهِقة للكادر الطّبيّ وللمريض، وتحتاج لوقتٍ طويلٍ لإنجازها وتعتمد على الشّرح الدّقيق لطريقة الجمع من قبل الطّبيب، وفهم المريض للطريقة بشكل صحيح.[22]

حجم بول 24 ساعة:

إنّ حجم البول الذي يفرِّغه البالغ السّليم خلال 24 ساعة يُقدَّر وسطياً بحوالي 1500 مل عند الذكور و1200 مل عند الإناث، وإنّ حجم البول المطروح ليلاً يقدّر بحوالي 400 مل يومياً، وهو أقلُّ من المطروح نهاراً، ويعادل $\frac{1}{3}$ إلى $\frac{1}{2}$ إجمالي الطّرح، إنّ حجم البول يتغيّر حسب العمر. كما يتغيّر حسب الوارد من الماء والسّوائل وحسب درجة حرارة الجو ودرجة التّعرّق، فيزداد الحجم المطروح في الطّقس البارد، وينقص في الطقس الحارّ[22].

البُوال: polyuria

هو زيادة حجمِ البول عن 2000 مل/ 24 ساعةً، ويحدث في الحالات التّالية:

- زيادة المدخول اليوميّ من الماء.
- تناول بعض الأدوية ذات التّأثير المدرّ.
- زيادة تناول الأملاح في الغذاء يؤدّي إلى إدرارٍ تناضُحيٍّ.
- كذلك تسريب السّوائل الوريديّة، ونقص إفراز الفازوبرسين يسبِّبان البوال.
- ونُلاحظ في الدّاء السّكّري حدوث البوال (إدرارٍ تناضُحيٍّ)، لسبب زيادة تركيز الغلوكوز.

ويكون دليلٌ على بدء الاعتلال الكلويّ حيث أنّ الرّشح الكبيبيّ يزداد نحو 30%؛ لذلك فإنّ مراقبة حجم البول للمريض السّكّري أمرٌ هامٌّ. حيث إنّه في المراحل المتقدّمة من الاعتلال الكلويّ السّكّري تنقص الوظيفة الكلويّة، ويقلّ الرّشح الكبيبيّ، وينقص حجم البول المطروح. [4]

نسبة بروتين/ كرياتنين في عيّنة بولٍ عشوائيّةٍ

Protein: Creatnine Ratio (PCR)

بسبب كثرة الأخطاء التي تحدث في طريقة جمع بول 24 ساعة، وقد تصل حتى 30% من حالات الجمع، وكونها طريقةً مُرهِقةً للمريض والكادر الطّبيّ، وتحتاج لوقتٍ كان لا بدّ من البحث عن طريقةٍ سهلةٍ وسريعةٍ لتقييم البيلة البروتينيّة طريقةٍ تمكّننا من تجاوز أخطاء جمع بول 24 ساعة، وتعطي في الوقت ذاته تقييماً دقيقاً وجيّداً لمقدار البيلة البروتنيّة عند المريض الكلويِّ عامّة والسّكّري خاصّةً. في عام 2002 أوصت الجمعية العالميّة لأمراض الكلى NKF باستبدال اختبار بروتين جمع بولٍ 24 ساعة بنسبة (بروتين/كرياتنين) في عيّنة بولٍ عشوائيّةٍ، ويُرمز لهذه النِّسبة: Protein: Creatnine Ratio (PCR)

والعيّنة العشوائيّة يُفضّل أن تكون عيّنةَ الصباح الأولى؛ لأنّها تُعبِّر عن إطراح البروتين طوال الليل فتُعطي قيماً أكثر دقّة.[18]

وفي حال عدم توافر العيّنة الأولى يمكن استخدام عيّنة الصباح الثّانية، وذلك قبل القيام بأيِّ جهدٍ أو نشاطٍ بدنيٍّ.

وتعتبر العيّنة المأخوذة في أوقاتٍ أخرى من النّهار مقبولةً إلى حدٍّ ما شريطة أن تكون بعد 4 ساعات من آخر تبوّلٍ.

وفي جميع الحالات تُفضَّل العينة المأخوذة بعد منتصف التّبول، لأنّ البروتين يكون إطراحه آخر التبول.[22]

القيم الطّبيعة للـــ PCR:

حدّدتها الجمعية العالميّة لأمراض الكلـــى NKF (national kidney found) كما يلي:

عندما نستخدم واحدة مغ/ ل لتركيز البروتين و غ/ل لتركيز الكرياتنين تكون واحـــدةً PCR مغ/غ وتكون القيمة الطبيعية للPCR أقل من 200 مغ/غ.[18]

الجدول رقم (6) يوضّح قيم بروتين/كرياتنين في عيّنة بولٍ عشوائيةٍ وفقاً لـ National Kidney Foundation's KDOQI guidelines 2002

Typical thresholds for defining proteinuria			
Urine collection method	**Normal**	**Microalbuminuria**	**Proteinuria or Macroalbuminuria**
Spot urine protein:creatinine ratio	<200 mg/g	N/A	≥200 mg/g

أمّا في حال استخدام واحداتٍ أخرى للبروتين والكرياتنين تختلف واحدة PCR فعنـــد استخدام واحدة مغ/ دل لتركيز البروتين ومغ / دل لتركيز الكرياتنين تكـــون واحـــدة PCR مغ/ مغ وتكون القيم كما يلي:

الطّبيعي أقلّ من 0,2 مغ/ مغ أو بدون واحدة.

ويمكن حساب بروتين بول 24 ساعة مقداراً بالـــ مغ منها خلال pcr (مغ/ مغ) كمـــا يلي[4] **بروتين 24 ساعة مقداراً بالـــ مغ = PCR (مغ/ مغ) × 1000**

وذلك باعتبار إطراح الكرياتنين = 1000 مغ باليوم، وهو إطـــراح ثابـــتٌ غالبـــاً = 1غ/اليوم.

إذا كان تركيز البروتين مُقدَّراً بالـــ مغ/ل والكرياتين مُقدَّراً بالـــ ممـــول/ل، تكـــون الواحدة في PCR مغ /ممول، وتكون القيم كما يلي:

- أقلّ من 15 مغ / ممول: طبيعيٌّ.
- (15 إلى 50) مغ / ممول: يكون اختبار الـ Dipstike إيجابيّاً.

عند مريض السّكّري يجب اتّخاذ الإجراءات اللّازمة لضبط الضّغط بالدّرجة الأولى والسّكّر والكوليسترول بالدّرجة الثّانية لدى المريض.

- أكثر من 300 مغ / ممول احتمال وجود مرضٍ كبيبيٍّ.
- (أكثر من 400 مغ/ ممول) يعني نفروز أو متلازمة كلائيّة[1]

جدول رقم(7) يبيّن قيم بروتنين/كرياتنين مع ما يوافقها من بروتين بول 24 ساعة ومدلولاتها[1]

معدل الإطراح	بروتين/كرياتنين*(مغ/ميلي مول)	المدلولات
< 0.15غ/ بول 24ساعة	أقل من 15	طبيعيّ
0.3–0.5غ/بول 24ساعة	15–50	اختبار الشّريحة إيجابي
0.5–2غ/بول 24ساعة	50–200	مصدرها ملتبس
> 2.5غ/بول 24 ساعة	300<	احتمال وجود مرضٍ كبيبيٍّ
>3.5غ/بول 24ساعة	400<	المجال النفروزي دائماً كبيبيّ
*بروتين البول (مغ / ليتر) كرياتنين البول ميلي مول / ليتر		

أصدرت هيئة مخابر التّحاليل الطّبية في سورية عام 2008 توصيةً باستخدام نسبة بروتين /كرياتنين في عيّنةٍ عشوائيّة، وذلك لتقييم البيلة البروتينيّة، وخاصّةً عند مرضى السّكّري، كما أوصت باستخدام الواحدات نفسها للبروتين والكرياتنين مثل مغ/ دل أو ممول/ ل.

إنّ طريقةPCR في تقييم البيلة البروتينية لها محدداتٍ، وهي:

1- إنّ PCR يتأثّر بتركيز الكرياتين في البول:

حيث إنّ إطراح الكرياتين يتغيّر عند مرضى الكلية، وكما يتغيّر تبعاً للكتلة العضليّة للمريض، فلو كان مريضاً ذو كتلةٍ عضليّةٍ كبيرةٍ يتوقَّع إطراح الكرياتين لديه أكثر من 1000 مغ باليوم.

وبذلك فإنّ PCR تعطي تقديراً أقلّ من الحقيقي.

وكما أنّ PCR يعطي تقديراً أكثر من الحقيقيّ عند النساء والمتقدمين بالعمر وذوي الكتلة العضليّة الصّغيرة حيث يتوقّع إطراح PCR أقلّ من 10000 مغ/ اليوم.

في دراسةٍ أمريكيّةٍ على 16 ألف شخص بمقارنة PCR مع بروتين 24 ساعة، كانت النّتيجة: أنّ PCR ناقصةٌ عن بروتين 24 ساعة الحقيقيّ في العرق الأسود والذكور، وكانت PCR أكثر من بروتين 24 ساعة الحقيقيّ في العرق الأبيض والنّساء[5].

لكن عند استخدام طريقة PCR عند نفس المريض للمراقبة، وكانت كتلته العضليّة مستقرةً سوف تكون التّقديرات صحيحةً للبيلة البروتينيّة عن طريق PCR.

2- إنّ طريقة PCR تتأثّر بتركيز البروتين المطروح في العيّنة العشوائيّة وإطراح البروتين خلال النّهار، لهذا قد يعطي قيماً متفاوتةً للـ PCR حسب وقت أخذ العيّنة العشوائيّة[5].

لهذا يُوصى دوماً بأخذ العيّنة الصّباحيّة كونها تعبِّر عن الإطراح البروتينيّ طوال الليل، وإن لم يكن ذلك بالإمكان فعلينا عند متابعة مريضٍ بطريقة PCR أخذ عيّنةٍ عشوائيةٍ في نفس التّوقيت في كل مرة يعاير فيها PCR لتقييم بيلته البروتينيّة حتى تُقارن بالقيم السابقة للـ PCR المأخوذة في نفس التوقيت لنتجاوز اختلاف PCR غير المرضيّ.

والخلاصة:

إنّ هذه المحدِّدات ليست ذات قيمةٍ سريريّةٍ خاصَّةٍ عند متابعة مريضٍ ذو كتلةٍ عضليّةٍ مستقرةٍ واستخدام عيّناتٍ عشوائيةٍ في نفس التّوقيت في كلِّ مرّة.

فائدةPCR في اعتلال الكلية السّكّري:

إنَّ اختبارACR هو المفيد في التّشخيص المبكّر لاعتلال الكلية السّكّري؛ أي: في المرحلة القابلة للعلاج وللتّراجع حيث يمكن الوصول إلى الشّفاء التّام.

أما اختبار PCR:

إنّ الجمعية العالميّة لأمراض الكلى أكّدت على استخدام PCR لتقييم البيلة البروتينيّة عندما يتجاوزACR 500 مغ/غ [18]

لذلك هو مفيدٌ لمتابعة مريض الكلية السّكّري؛ لمراقبة ترقّي الأذيّة الكلويّة، ولتقدير فائدة العلاج عن طريق ضبط الضّغط والسّكّر والكوليسترول عند المريض السّكّري بالاشتراك مع خافضات الضّغط مثبِّطات خميرة الأنجيوتنسين وحاصراتِ مستقبلاتِ الأنجيوتنسين، وتقدير مدى نجاحه في استقرار وضع الكلية، وتأخير تطوّر الاعتلال الكلويّ للمراحل المتقدّمة، وبالتالي تأخير الوصول إلى القصور الكلوي النهائي.

القسم العمليّ

1-خلفية البحث وأهميّته:

يعتبر الدّاء السّكّري السّبب الأوّل عالمياً في حدوث القصور الكلوي النّهائيّ حيث إنّ 20% - 40% من مرضى الدّاء السّكّري يصابون باعتلال كليةٍ سُكّريّ، وهؤلاء يُشكِّلون50% من مرضى التّحال.

وإنّ تقييم البيلة البروتينية مُشعرٌ هامٌّ في تشخيص ومتابعة الاعتلال الكلويّ السّكّري.

2-أهداف البحث:

- مقارنة قيمة (البروتين/الكرياتنين) في عيّنة بولٍ عشوائيّةٍ مع قيمة البروتين في بول 24 ساعة لتقييم البيلة البروتينيّة عند مرضى الدّاء السّكّري.
- دراسة أهميّة نسبة (البروتين/الكرياتنين) في تشخيص اعتلال الكلية السّكّري ومقارنتها بالطّرق التّشخيصيّة الأخرى (كرياتينين المصل والبولة الدّمويّة وتصفية الكرياتنين وطريقة الألبومين /الكرياتنين في عيّنة البول العشوائيّة).

3- تصميم الدّراسة:

- دراسةٌ مقطعيّةٌ عرضيّةٌ لمجموعة مرضى الدّاء السّكّري المراجعين لمشفى المواساة الجامعيّ.
- من شهر آذار 2015م لغاية شهر آذار 2016م حجم العيّنة 100 مريض.

4-مجموعة الدّراسة:

100 مريض من مرضى الدّاء السّكّري المراجعين لمشفى المواساة.

<u>معايير الإدخال في مجموعة الدّراسة</u>:

- تشخيصٌ مُسبَقٌ لداء السّكّري وفقاً لمعايير الجمعية الأمريكيّة لداء السّكّري.
- العمر بين 30 إلى 70 سنة.

معايير الاستبعاد من مجموعة الدّراسة:

1-النّساء الحوامل أو في فترة الحيض.

2-كلُّ مريضٍ لديه إنتانٌ أو ورمٌ أو حصاةٌ في السّبيل البوليّ.

3-مرضى الاعتلال الكلوي لأيّ سببٍ غير السّكّري.

4- وجود بيلةٍ دمويّةٍ مهما كان السّبب.

5- مجموعة الشّاهد:

20 شخصاً سليماً ظاهرياً أعمارهم بين 30 – 70 سنة لديهم كريـاتنين المصل طبيعي (0.6-1.2) مغ /دل اختبار بروتين البول أقلَّ من 150 مغ /24 ساعة، واختبار بيلة الألبومين الدّقيقة ACR< 30 مغ/غ

معايير الاستبعاد من مجموعة الشّاهد:

1-النّساء الحوامل والنّساء في فترة الحيض .

2-كل مريضٍ لديه إنتانٌ أو ورمٌ أو حصاةٌ في السّبيل البوليّ.

3- مرضى الدّاء السّكّري ومرضى ارتفاع الضّغط الشّريانيّ .

4- مرضى الاعتلال الكلوي لأيٍّ سببٍ كان.

5-وجود بيلة دمويّةٍ مهما كان السّبب .

6-الاعتبارات الأخلاقية:

نضمن في هذا البحث احترام خصوصيات المرضى والسّريّة التّامّة، ولما كان هذا البحث يندرج ضمن الدراسات الوصفية، فإنّه لا يحمل خطورةً على المشاركين في الدّراسة فهو ليس دراسةً تجريبيّةً.

7- المواد والطرائق:

بعض التّعريفات:

- عينة عشوائيّة للبول: العيّنة العشوائيّة يجب أن تكون العيّنة الصباحيّة الأولى أو الثّانية، وتُعتبر مقبولةً في توقيت أخرِ شرط أن تكون على الراحة بعد 4 ساعات من آخر بيلةٍ.

- جمع بول 24 ساعة: نوصي المريض بإفراغ مثانته (مثلاً) عند السّاعة السّابعة صباحاً في الحمام، ثم بعد ذلك يبدأ المريض بالتّبول الاعتياديّ طوال اللّيل والنّهار، ويجمع كل بيلاته في وعاءِ جمع البول المُخصَّص لذلك حتى السّاعة السّابعة من صباح اليوم التّالي، حيث يقوم بهذا التّوقيت بإفراغ مثانته كاملةً حتى لو لم يكن له حاجةٌ في ذلك، وتضاف الكميّة المفرّغة الأخيرة إلى المجموع، ويُغلَق الوعاء، ويُرسَل بأسرع وقتٍ مُمكِنٍ إلى المختبر، ويفضَّل أن يوضع الجمع في البرَّاد في درجة حرارة (+4) طيلة فترة الجمع، ومن المقبول أن يبقى في درجة حرارة الغرفة.

8- الأدوات والأجهزة والكواشف المستخدمة في الدّراسة:

❑ **الأدوات:**

1-أنابيبٌ جافّة: لإجراء تحاليل السّكّر والبولة والكرياتنين بالمصل.

2 – أنابيب EDTA : لقياس الخضاب الغلكوزيّ.

3- عبواتٌ نظيفةٌ للبول.

❑ **الأجهزة المستعملة:**

- o مثفلة أنابيب.
- o جهاز كيمياء آلي DYASI S
- o جهاز الأيكروما.
- o مقياس طيفٍ ضوئيٍّ.



جهاز الأيكروما



مقياس الطيف الضوئي

الشكل رقم (11) الأجهزة المستعملة

❑ **الكواشف:**

- كواشف خضابٍ غلكوزيٍّ، وكواشف بيلة الألبومين الدّقيقة من شركة المجموعة الطبيّة للتّجهيزات الطبيّة والمخبريّةMGC .
- كواشف سكّر وبولة وكرياتين من شركة DYASIS الألمانيّة.
- حمض الكبريت الصّفصافيّ 4%.

9- خطّة العمل:

1. نشرح للمريض الدّراسة التي سنقوم بها، ونأخذ موافقته على الدّخول فيها مع ضمان السّريّة للمعلومات .
2. نأخذ بيانات المريض على الاستمارة المرفقة.
3. نطلب من المريض جمع بول 24 ساعة، ونتأكّد من فهم المريض للطّريقة بشكلٍ جيّدٍ.
4. نسحب عيّنات دمٍ وريديٍّ لكلِّ مريضٍ على أنابيب (EDTA، جاف) ونأخذ منه عيِّنة بولٍ عشوائيّة.
5. إجراء الفحوصات المطلوبة:

<u>فحوص دموية</u>:

عيار السّكّر والبولة والكرياتنين في المصل باستخدام جهازDYASIS

- تمّت معايرة الكرياتنين: بطريقةِ جافيه باستخدام حمض المرّ بطريقةٍ حرائكيّةٍ لونيّةٍ، ثم تمّت القراءة على طول موجة 490-510 نانومتر.
- البولة بطريقة اليورياز: طريقةٌ أنظيميّةٌ لونيّةٌ، وتمت القراءة على طول موجة 600 نانومتر.
- السّكّر: بطريقةٍ أنظيميّةٍ لونيّةٍ، ثمّ يقرأ على طول موجة 500 نانومتر.

<u>فحوص بوليّة</u>:

1-تقييم حجم بول 24 ساعة، ومزجه بشكلٍ جيّدٍ، وأخذ ما يعادل 10 مل من المجموع، ونقوم بتثفيله، ثمّ نأخذ الطّافي حتى تتمّ الدّراسة عليه.

2- عيار البروتين بطريقة حمص الكبريت الصّقصافيّ كما يلي:

4 مل حمض كبريت صفصافيّ 4% + 1,1 مل طافي البول.

ننتظر 10 دقائق، ثمّ تقرأ النّتيجة على مقياس الطّيف الضّوئيّ طـــول موجـــة 420 نانومتر، وتكون القراءة مقدَّرةً بالـــ (غ / ل).

كميّة بروتين البول غ / 24 ساعة = $\frac{\text{التّركيز النّاتج (غ/ل)} \times \text{حجم البول الكليّ بالميلي ليتر}}{1000}$

3- ويتمّ عيار الكرياتنين في بول 24 ساعة، وذلك حسب الطّريقة التّالية:

1 مل ماء مقطَّر نأخذ منه 20 ميكرون ماء مقطَّر، ونضيف بدلاً منها 20 ميكـــرون من طافي البول، وتتمّ القراءة على جهاز الكيمياء الآليِّ، وتكون قراءة الجهاز بالـــــ (مغ/دل)

وبالحساب: كرياتنين 24 ساعة بالمغ = (القراءة X الحجم) ÷2

حيث الحجم مقدر بالـــ مل.

4- يتمّ حساب تصفية الكرياتنين:

التّصفية (مل / د)= $\frac{\text{تركيز كرياتنين البول(مغ /دل)} \times \text{حجم البول(مل)}}{1440 \times \text{تركيز كرياتنين المصل(مغ /دل)}}$

5- يتمّ حساب التّصفية الكلويّة بالاعتماد على الوزن والعمر باستخدام معادلةِ كوكروفـــت وغولت:

تصفية الكرياتنين (مل/د) = $\frac{(140 - \text{العمر بالسّنوات})}{0,72 \times \text{تركيز كرياتنين المصل(مغ /دل)}}$ عندالذّكور

وتضرب النّتيجة ب0.85 عند النّساء.

نقارن بين القيمتين يجب أن تكونا متقاربتين حتى يكون جمع البول صحيحاً، وإلّا يتّم استبعاد العيّنة.

5- عيار البروتين والكرياتنين في عينة البول العشوائيّة بـــنفس الطّريقـــة السّـــابقة للبروتين دون الضّرب بالحجم، فقط نضرب القراءة (غ/ل) بـــ 1000 لنحصل علـــى البروتين بالـــ مغ/ل.

كذلك الكرياتنين بنفس طريقته في جمع بول 24 ساعة، وتُضرب القراءة فقط ب 50، ويكون الكرياتنين مقدّراً بـــ (مغ /دل) ثمّ يتحوّل إلى غ/ل.

تحسب PCR= البروتين / الكرياتنين وتكون مقدّرةً بـــ (مغ /غ).

6- إذا كان بروتين بولِ 24 ساعة أقلَّ من 150 مغ يتمُّ أجراء اختبار بيلة الألبومين الدّقيقة باستخدام جهاز الأيكروما بطريقة الفلورة المناعيّة، وحساب ACR مغ /غ.

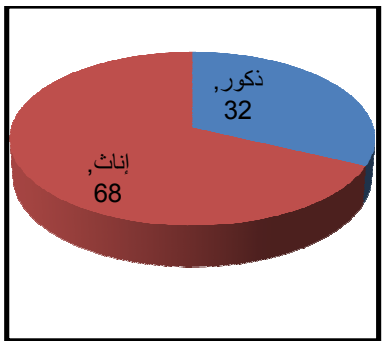
7- تسجيل كافّة النّتائج على استمارة المريض.

8- توزيع النّتائج وتقييمها ضمن جداول وتحليلها بطريقةٍ إحصائيّةٍ.

النّتائج

توزّعت مجموعة الدّراسة كما يلي:

1-حسب الجنس: 32 ذكور و68 إناث.

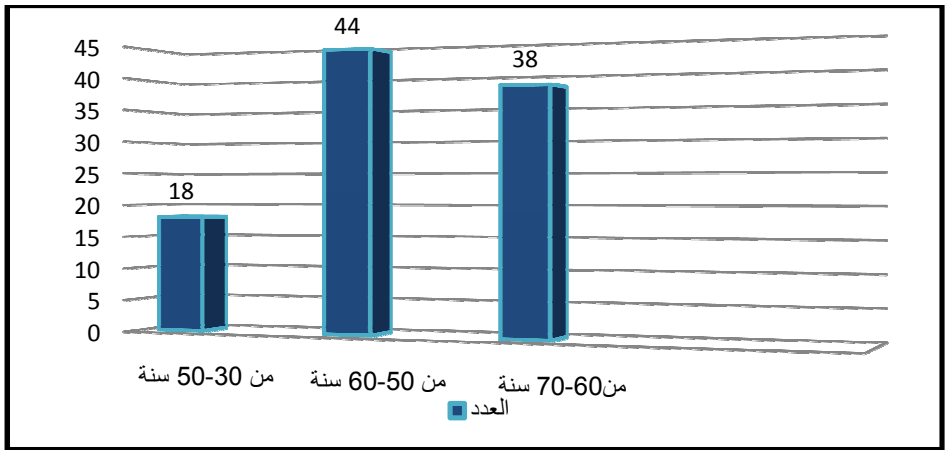


شكل رقم (12) توزُّع مجموعة الدِّراسة حسب الجنس

2- حسب العمر:

جدول رقم 8 توزُّع مجموعة الدِّراسة حسب العمر

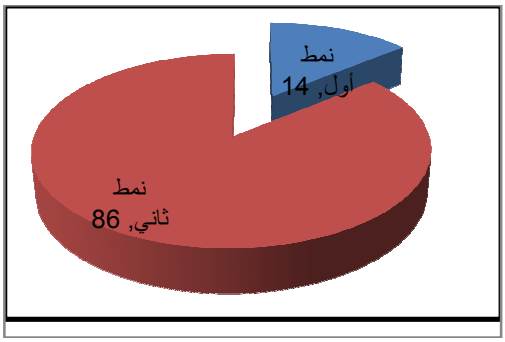
الفئة العمريّة	30-50 سنة	50-60 سنة	60-70 سنة	المجموع
العدد	18	44	38	100



الشّكل رقم (13) توزّع مجموعة الدّراسة حسب الفئات العمرية

3- كان توزُّع مجموعة الدّراسة حسب نمط الدّاء السّكّري:

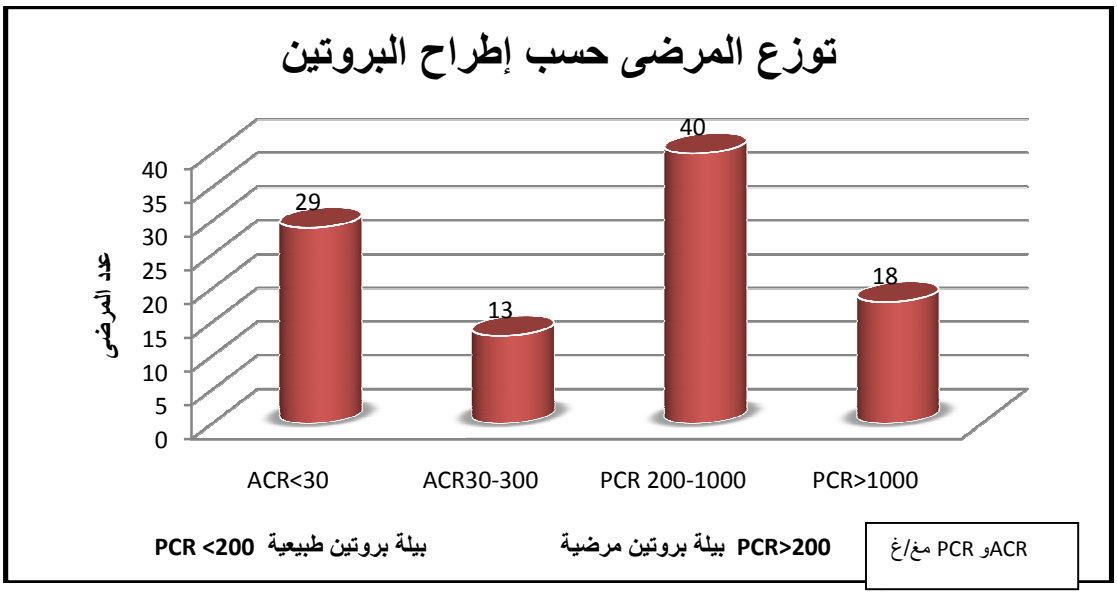
هناك 14 مريض سكري نمط أوّل، و86 مريض سكري نمط ثانٍ.



الشّكل رقم (14) توزّع مجموعة الدّراسة حسب نمط الدّاء السّكّري

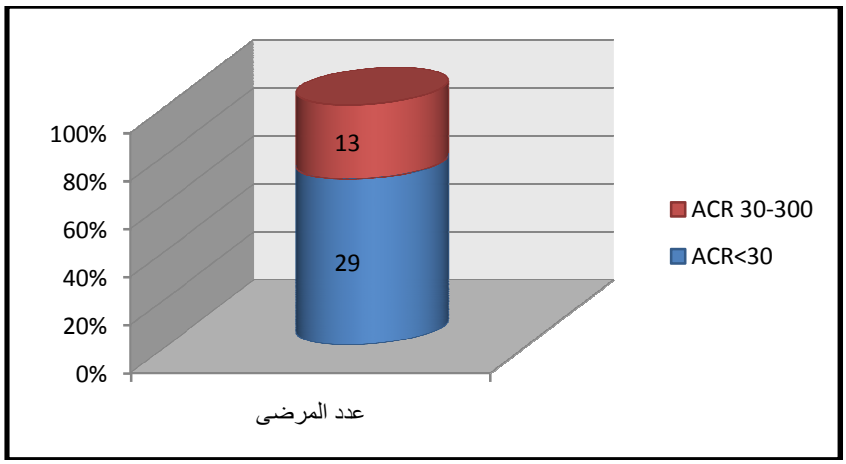
4- توزّع مجموعة الدّراسة حسب إطراح البروتين والألبومين في البول

- ❑ مجموعة المرضى الذين لديهم بيلة البروتين طبيعيّة؛ يعني: أن تكونPCR أقلّ من 200 مغ/غ ، وتوزّع هذه المجموعة إلى:
  - ➢ 29 مريض ليس لديه بيلة ألبومين دقيقة عندما تكونACR أقلّ من 30 مغ /غ.
  - ➢ 13 مريض لديه بيلة ألبومين دقيقة عندما تكون ACR (30-300 مغ /غ)
- ❑ مجموعة المرضى الذين لديهم بيلة البروتين مرضيّة؛ يعني: أن تكونPCR أكثر من 200 مغ/غ وتوزّع هذه المجموعة إلى:
  - ➢ 40 مريض لديه بيلة بروتين بدئيّة: PCR (200-1000) مغ/غ .
  - ➢ 18 مريض لديه بيلة بروتين متقدّمة: PCR أكثر من 1000 مغ/غ .



شكل رقم (15) توزع مجموعة الدراسة حسب إطراح البروتين في البول

نلاحظ أن اختبار PCR شخص وجود أذية كلوية في 68 مريض من اصل 100 مريض وكان هناك 42 مريض ليس لديهم أذية كلوية اعتمادا على PCR وباستخدام اختبار ACR تم تشخيص أذية كلوية عند 13 مريض من أصل 42 الذين ليس لديهم بيلة بروتينية أي شخص 13 من 42 يعني 30% من مرضى PCR <200



شكل رقم (16) توزع مجموعة المرضى PCR <200حسب بيلة الألبومين الدقيقة

5 – المقارنة بين نسبة بروتين/كرياتنين في عيّنة بول عشوائية وبـــروتين بـــول 24 ساعة.

❑ **تمّت الدِّراسة بشكلٍ إحصائيٍّ باستخدام معامل الارتباط بيرسون r :**

معامل الارتباط بيرسون r:

هو معامل يدل على وجود علاقةٍ أو ترابطٍ بين مجموعتين من القيم الكميّة المختلفة إنّ قيم r تقع ضمن المجال (من −1 إلى +1) ويكون هناك علاقةٌ وتوافقٌ بين مجموعتين من القيم إذا كان r ذو قيمةٍ إيجابيّةٍ، وكلّما كانت r الإيجابية أكبر، كلّما كان التّوافق أكثر، ويكون هناك توافقٌ تامٌّ، عند r=1 ينعدم التّوافق، عندr=0 أو r بقيمةٍ سلبيّةٍ يتمّ حسابه باستخدام برنامج إكسل على الحاسوب.

وبعد حساب r حساب القوة التّفسيريّة هي r^2 وهي تدلّ على مدى قدرة تغيرات قيم المجموعة الثّانية على التعبير عن تغيرات قيم المجموعة الأولى.

في مجموعة الدِّراسة تمّ حساب معامل الارتباطr وكانت قيمته r =0.86

وبإيجاد مربّع عامل التّرابط (القوة التّفسيرية) كانت النّتيجة r^2=74%

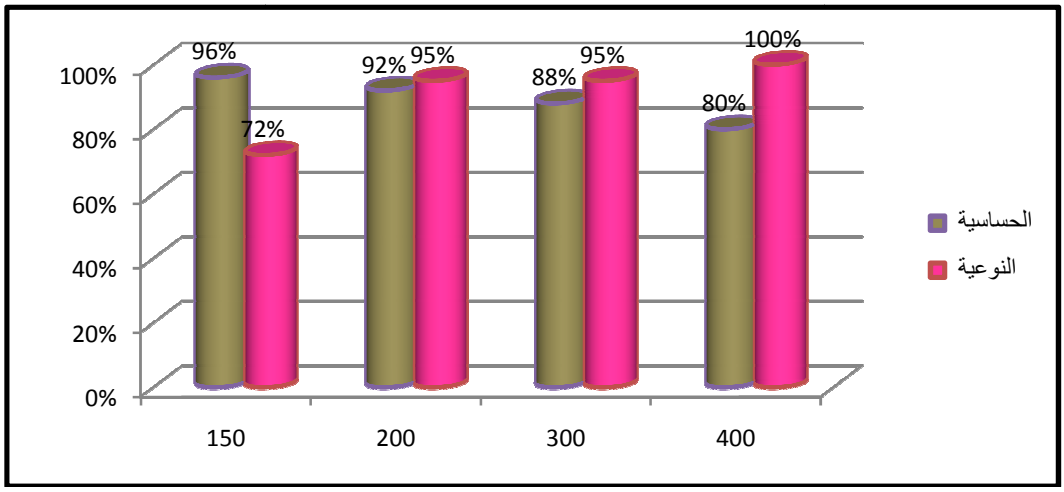
❑ **تمّ حساب نقطة القطع (cutoff):**

نقطة القطع هي قيمةPCR التي يكون لأجلها الاختبار اكثر قدرة على تشخيص البيلة البروتينية عند الاشخاص الذين لديهم بيلة بروتنية مشخصة عن طريق بروتين بول 24 ساعة . ويتم حسابها بوضع عدَّة قيمٍ للنّسبة بروتين/كرياتنين وحساب الحساسيّة، والنّوعية لكلّ نقطة باعتبار 150 مغ هي نقطة القطع للطّريقة المرجعيّة طريقةُ جمع بول 24 ساعة.

جدول رقم 9 القيم المختارة لتعيين نقطة القطع مع الحساسيّة والنوعيّة

القيمة	الحساسيّة	النوّعية
150	%96	%72
200	%92	%95
300	%88	%95
400	%80	%100

نجد من الجدول السّابق أنّ قيمة 200 هي الأكثر حساسيةً ونوعيةً، ويمكن اعتبار القيمة 200 مغ/غ هي الـــ cutoff



الشّكل رقم (18) القيم المختارة لتعيين نقطة القطع مع الحساسيّة والنّوعيّة

مجموعة الشّاهد:

كان عدد المشاركين في مجموعة الشاهد 20 شخص 7 ذكور و13 إناث.

كان متوسط الأعمار: 53,7 سنة.

1–تمّت دراسة العلاقة بين نسبة بروتين/كرياتنين في عينة بولٍ عشوائيّةٍ وبروتين بول 24 ساعة.

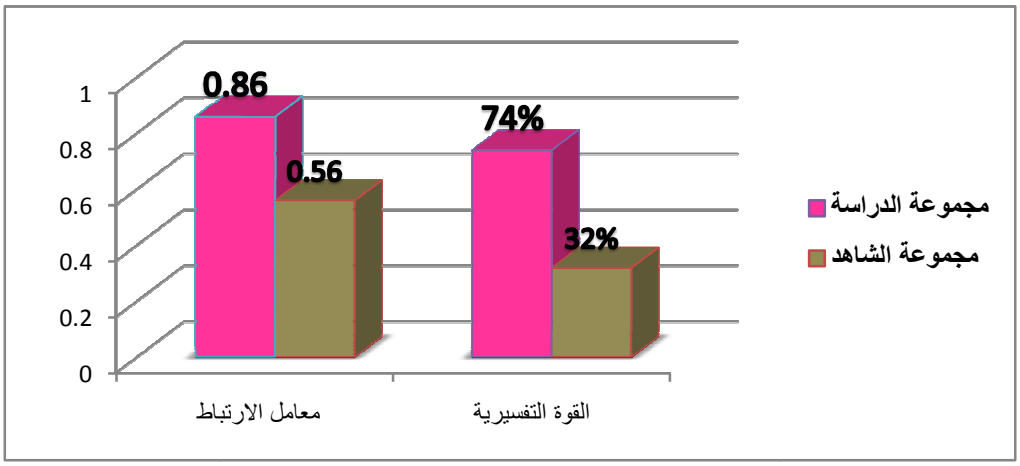
باستخدام برنامج إكسل تمّ إيجاد معامل الارتباط $r = 0.56$

وتمّ إيجاد مربع عامل التّرابط أو ما يسمى القوة التّفسيريّة $r^2 = 32\%$

تمت المقارنة بين نتائج مجموعة الدّراسة ومجموعة الشّاهد كما هو موضح في الجدول رقم10:

جدول رقم (10) قيم معامل الارتباط والقوة التّفسيريّة في مجموعة الدّراسة ومجموعة الشّاهد

المجموعة	مجموعة الدّراسة	مجموعة الشّاهد
معامل الارتباط	0.86	0.56
القوة التّفسيريّة	%74	%32



الشّكل رقم 19 مقارنة قيمِ معاملِ الارتباط والقوة التّفسيريّة بين مجموعتي الدّراسة والشّاهد

6- تمّ حساب المتوسّطات لكلٍّ من السّكّر الصيامي والخضاب الغلكوزي ومدّة الإصابة بالسّكّري منذ لحظة التّشخيص في مجموعة الدّراسة، فكانت كما يلي:

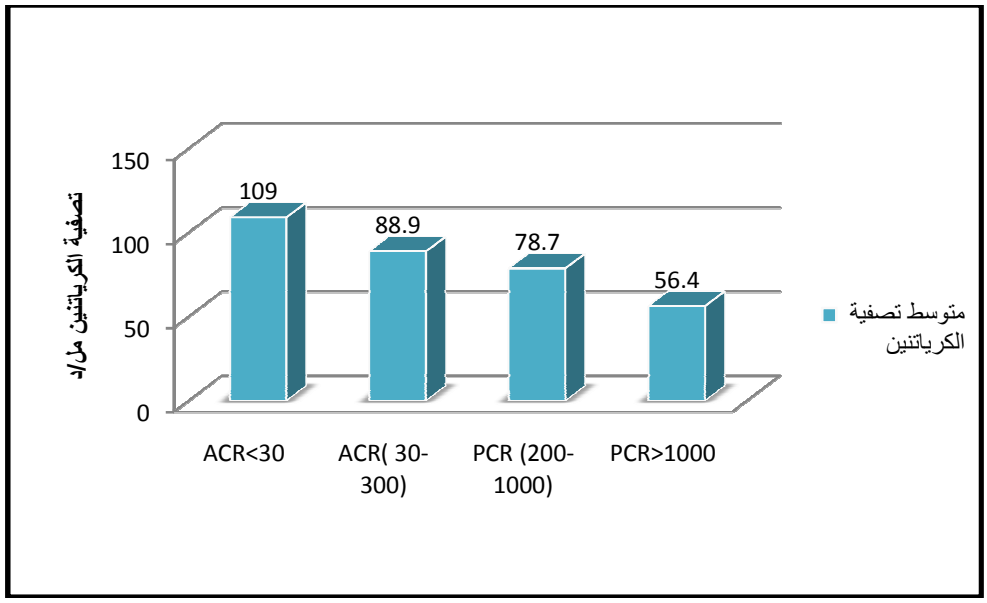
جدول رقم 11 متوسّطات السّكّر الصّيامي والخضاب الغلكوزي ومدّة الإصابة بالسّكّري

		بيلة بروتين طبيعيّة PCR<200		بيلة بروتين مرضيّة PCR >200	
المتثابتات المدروسة		ACR<30	ACR (30-300)	PCR (200-1000)	PCR>1000
خضاب غلكوزيّ		6.4%	8.2%	7.5%	7,1%
سكّر صياميّ مغ/دل		162,3	228	183.2	159
مدّة الإصابة بالسّكّري بالسّنوات	نمط ثاني	7.9	9.2	12.6	15
	نمط أوّل	11.3	لا يوجد	17.2	26.5

7–تمّت دراسة تغيُّرات تصفية الكرياتينين مع تغيّرات PCR في مجموعة الدّراسة:

جدول 12 تغيّرات تصفية الكرياتنين مع تغيّرات PCR

	بيلة بروتين طبيعيّة PCR<200		بيلة بروتين مرضيّة PCR>200	
	ACR <30	ACR (30-300)	PCR (200-1000)	PCR>1000
متوسّط تصفية الكرياتنين	109	88.9	78.7	56.4
ACR وPCR بال مغ /غ و تصفية الكرياتنين مل/د				

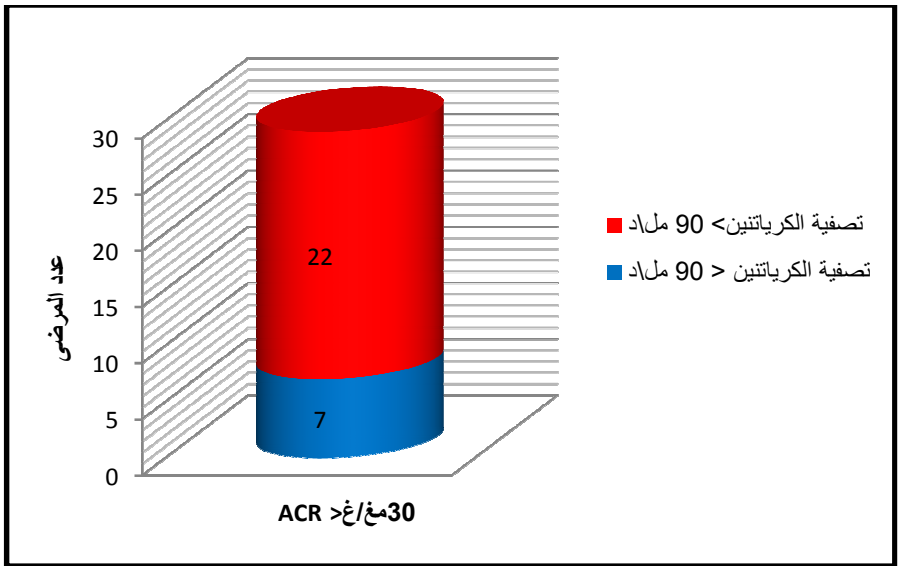


شكل رقم 20 تغيرات تصفية الكرياتنين حسب إطراح البروتين في البول

7–درسنا مجموعة المرضى الذين لديهم ACR <30 مغ/غ، وكان العدد 29 مريضاً، وتوزّعهم حسب تغيّرات تصفية الكرياتنين باعتبار تّصفية الكرياتنين أقــلّ مــن 90 مل/د تُعتبر ناقصةً (أقل من الطبيعي)، لاحظنا وجود 7 مرضى لديهم نقص تصــفية كرياتنين من أصل 29 مريض لديهم ACR أقلّ من 30 مغ /غ .

جدول رقم 13 تصفية الكرياتنين في مجموعة المرضى الذين ليس لديهم بيلة ألبومين دقيقة

	ACR< 30مغ/غ	
تصفية الكرياتنين	أقل من 90 مل / د	أكثر من 90 مل/ د
عدد المرضى	7	22
النّسبة المئويّة	%24	%76

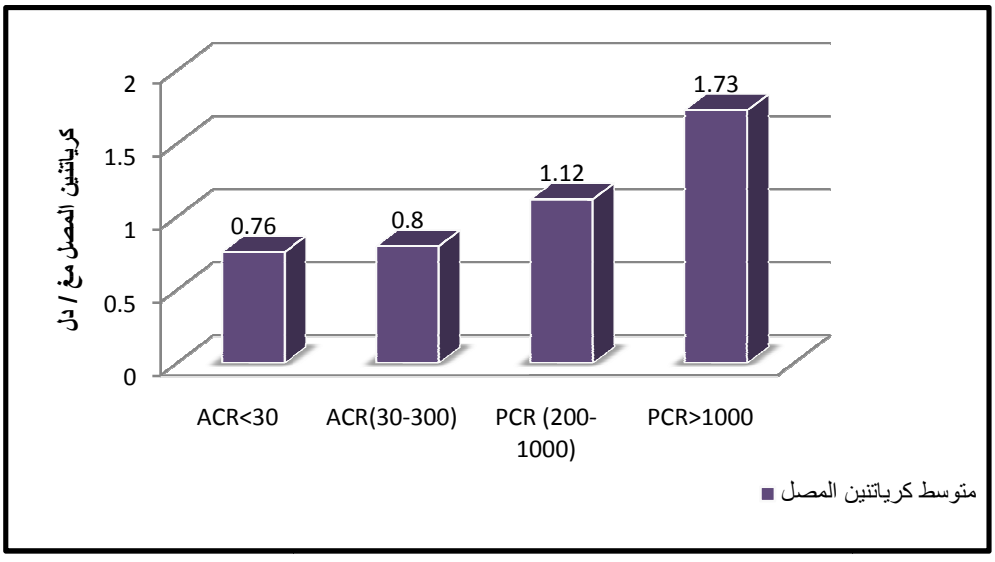


الشّكل رقم (21) تصفية الكرياتنين عند مجموعة مرضى ACR< 30مغ/غ

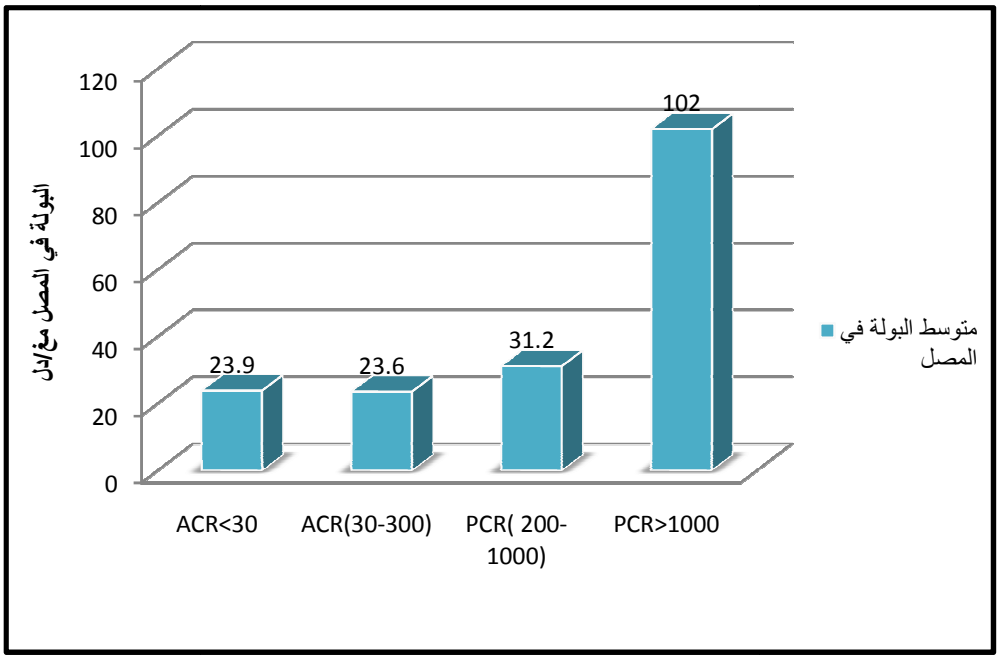
1–دراسة تغيّرات الـــ PCR مع تغيّرات الكرياتنين والبولة في المصل :

جدول رقم (12) تغيُّرات قيم البولة والكرياتنين المصـــليّة مـــع تغيّـــرات الإطـــراح البروتينيّ

كمية إطراح البروتين في البول	PCR<200		PCR>200	
	ACR<30	ACR (300-30)	PCR (1000-200)	PCR >1000
متوسّط كرياتنين المصل	0.76	0.80	1.12	1.73
متوسّط بولة المصل	23.9	23.6	31.2	102
البولة والكرياتنين في المصل مغ /دل PCR ,ACR مغ /غ				



الشّكل رقم (22) تغيّرات كرياتنين المصل مع تغيّرات بيلة البروتين



الشكل رقم (23) تغيّرات بولة المصل مع تغيّرات بيلة البروتين

الدراسات المقارنة:

1–دراسة Yadav وزملائه عام2010 في نيبال[26]

تمت الدراسة على 144 مريض سكري من كلا النمطين اعمارهم 30–70 سنة حيث قام بالمقارنة بين بروتين بول 24 ساعة و بروتين \ كرياتنين عينة بول عشوائية وكان معامل الارتباط 0,89 وكانت قيمة نقطة القطع (cut off)تساوي 150 مغ\غ[26]

2– دراسة قام بها Satish Birdar عام 2010في الهند[27]

تمت على 50 مريض سكري متوسط بيلة البروتين لديهم في 24ساعة (1.70)غ\اليوم و متوسط العمر 12.8 +_ 52.9 سنة

كان معامل الارتباط 92 وكانت قيمة نقطة القطع (cutoff) تساوي 300 مغ \غ

3– دراسة قام بهRodby. RA وزملائه عام 1995 في أمريكا[25]

تمت الدراسة على مجموعة مرضى عددهم 229 مريض سكري نمط أول البيلة البروتنية لديهم بمجال واسع جداً(0,05 –13,3)غ\اليوم وكان معامل الارتباط0.90

4– دراسة قام بها وهبة و محاميد عام 2009 في الأردن[28]

تمت الدراسة على 86 مريض من مرضى الاعتلال الكلوي الناتج عن (الداء السكري أو الحمل أو زرع الكلية) وكان متوسط البيلة البروتينية(2.35)غ\اليوم وكانت نتيجة الدراسة أن معامل الارتباط كان 0.83

5– دراستنا :

تمت الدراسة على 100 مريض من كلا نمطي الداء السكري وكان متوسط الأعمار(57,3)سنة

وكان متوسط البيلة البروتينية 0,57 غ\24 سا وكانت قيمة معامل الارتباط 0,86

جدول رقم 15 مقارنةُ دراستنا مع الدِّراسات العالميّة

مكان الدِّراسة وتاريخها	المجموعة المدروسة	متوسّط البيلة البروتينيّة	معامل الارتباط بيرسون	قيمة CUT OFF مغ/غ
نيبال 2011	144 مريض داءٍ سكّريٍّ من النِمط الثّاني	.71±1.6	0,89	150
الهند 2010	50 مريض داءٍ سكّريٍّ من كِلا النّمطين	(6.5 −0.1)	0,92	300
أمريكا 1995	229 مريض داءٍ سكّريٍّ من النّمط الأوّل	(13,3 − 0,05)	0,90	
الأردن 2009	86 مريضاً لديه اعتلالٌ كلويٌّ (الدّاء السّكّري أو حمل أو زرع كلية)	2.3 ± 2.4	0,83	
دراستنا 2015	100 مريض داءٍ سكّريٍّ من كِلا النّمطين	0.57 ± 0.66	0,85	200

مناقشة النّتائج

1- في كلا المجموعتين كان عدد الإناث أكثر من الذّكور.

2-كان متوسط الأعمار متقارباً في كلا المجموعتين:

في مجموعة الدّراسة:57,3 سنة، وفي مجموعة الشّاهد 53,6 سنة.

3-في مجموعة الدّراسة كان مرضى النّمط الثّاني لهم الأغلبية (نمط أوّل 14% نمط ثانٍ 86%)

3-كان توزّع المرضى حسب بيلة البروتين:

58% بيلة بروتينيّة مرضيّة: 40 مريض بيلة بروتينيّة مرضيّةٍ بدئيّةٍ PCR (200-1000 مغ/غ)

و 18 مريض بيلة بروتينيّةٍ مرضيّةٍ متقدِّمةٍ PCR أكثر من 1000 مغ/غ.

42% بيلة بروتينيّةٍ طبيعيّةٍ: وهم 42 مريض 13 منهم من كان لديه بيلةُ ألبومينٍ دقيقةٍ؛ أي: إنّ تحرّي بيلة الألبومين الدّقيقة استطاعُ كشفِ بدايةِ أذيّةٍ كلويّةٍ عند 30,9% من مجموع المرضى ذوي بيلةٍ بروتينيةٍ طبيعيّةٍ (بالنّسبة لاختبار PCR أي قيمته كانت أقلّ من 200 مغ/غ).

4- دراسة معامل التّرابط بين بروتين بول 24 ساعة مقدّراً بالـ مع، ونسبة بروتين/كرياتنين (مغ/غ) في عيّنة بولٍ عشوائيّةٍ:

- في مجموعة الدّراسة: متوسّط البيلة البروتنيّة 570 مغ /24ساعة كان معامِل الارتباط 0.865 والقوة التّفسيرية 74%؛ أي: إن نسبة بروتين/ كرياتنين قادرةٌ على أن تعبِّر عن 74% من تغيّرات بروتين بول 24 ساعة.
- في مجموعة الشّاهد: متوسط البيلة البروتينيّة 84,5 مغ /24ساعة كان معامل الارتباط 0.56 والقوة التّفسيريّة 32%؛ أي: إنّ نسبة بروتين/كرياتنين قادرةٌ على أن تعبر عن 32% من تغيّرات بروتين بول 24 ساعة؛ أي: أقل ممّا هي عليه في مجموعة الدّراسة، فالتّرابط يزداد مع زيادة قيمة البيلة البروتينيّة، ويكون أفضل في القيم المرضيّة منه في القيم الطبيعيّة.

5-من الدّراسات المقارنة لاحظنا وجود توافقٍ جيّدٍ بين الطريقتين (بروتين بول 24 سا وبروتين/كرياتتين عينة بولٍ عشوائيّةٍ) وكان في كلٍّ الدِّراسات توافقٌ أكثر من دراستنا؛ لأنّ متوسط بيلة البروتين في هذه الدّراسات أكثر منه في دراستنا، ماعدا الدّراسة الأردنيّة كان التّوافق فيها أقلَّ رغم أنّ متوسط البيلة البروتينيّة فيها كان أكثر من دراستنا.

6-كانت قيم الخضاب الغلكوزيّ والسّكّر الصّياميّ تتناقص مع ازدياد قيمة البيلة البروتينيّة وهذا لأنّه عند حدوث الأذيّة الكلويّة ينقص إطراح الأنسولين كذلك ينقص استقلابه (الكلية لها دورٌ في استقلاب الأنسولين) بالتّالي تزداد كميّته بالدّم ويزداد تأثيره في خفض السّكّر.

7- كانت مدّة التّشخيص تزداد مع زيادة قيمة البروتين البوليّ؛ أي: إنّه كلّ ما زادت مدّة التّشخيص زاد احتمال حدوث البيلة البروتينيّة، وترقّيها إن كانت موجودةً مسبقاً.

8- تمّ دراسة تغيّرات البولة والكرياتتين في المصل مقارنةً مع تغيُّرات بروتين البول، وكانت قيم البولة والكرياتتين ترتفع ضمن المجال الطّبيعيّ مع زيادة بيلة البروتين إلّا أنّها لم تتجاوز القيم الطّبيعيّة إلّا عندما كان لدينا بيلة بروتينة مرضيّة متقدِّمة.

9-تمت دراسة تغيّرات تصفية الكرياتتين مع تغيّرات بروتين البول، فكانت تتناقص قيم تصفية الكرياتتين مع ازياد إطراح البروتين في البول، ولُوحظ أنّها ناقصةٌ عند 7 من 29 مريض لديهم ACR أقلّ من 30 مغ/غ؛ أي: تغيّرات تصفية الكرياتتين أبكر من تغيرات PCR، وحتى أبكر من تغيّرات ACR.

التّوصيات

- اعتماد نسبة بروتين/كرياتنين في عيّنة بولٍ عشوائيّةٍ كطريقةٍ لتقييم البيلة البروتينيّة عند مرضى الدّاء السّكّري، وتُعتبر القيمة 200 مغ/غ قيمةً حديّةً يمكن ابتداءً منها أن نُشخِّص وجود البيلة البروتينة عند المريض .
- يجب إجراء اختبار تصفية الكرياتنين بالدّرجة الأولى، وتحرّي بيلة الألبومين الدّقيقة(ACR) بالدّرجة الثّانية للكشف المبكِّر عن اعتلال الكلية السّكّري.
- يمكن استخدام نسبة البروتين/كرياتنين في عيّنة بولٍ عشوائيّةٍ للكشف غير المبكِّر عن الاعتلال الكلويّ السّكّري، ويمكن متابعة المريض بهذه الطّريقة.
- يجب ألّا نقوم بعيار البولة والكرياتنين في المصل عند مريض السّكّري من أجل التّشخيص الباكر للاعتلال الكلويّ السّكّري، وأن يتمّ استخدامها فقط في المراحل المتقدّمة من الاعتلال الكلويّ السّكّري لتقييم وضع الكلية.

استمارة الدّراسة

اسم المريض:

العنوان: رقم الهاتف:

العمر: الجنس:

الوزن:

نمط الدّاء السّكّري:

مدّة الإصابة من لحظة التشخيص:

السّوابق المرضيّة غير السّكّري:

الضّغط الشّريانيّ:

الخضاب الغلكوزيّ:

البولة الدّمويّة:

كرياتنين المصل مغ/دل:

حجم بول 24 ساعة مقدّراً بالـــ مل:

بروتين بول 24ساعة:

عيّنة بولٍ عشوائيّةٍ:

بروتين ب مغ/دل: كرياتنين مغ/دل

بروتين/كرياتنين:

بيلة الألبومين الدّقيقة:

استمارة مجموعة الشّاهد

الاسم:

العنوان: رقم الهاتف:

العمر: الجنس:

الوزن:

السّوابق المرضيّة:

كرياتنين المصل مغ/دل:

حجم بول 24 ساعة مقدَّراً بالـــ مل:

بروتين بول 24ساعة:

عيّنة بولٍ عشوائيّة:

بروتين ب مغ/دل: كرياتنين مغ/دل:

بروتين/كرياتنين:

بيلة الألبومين الدّقيقة:

استمارة الموافقة المستنيرة

التّاريخ .....

عنوان الدّراسة:

مقارنة قيمة (البروتين/الكرياتنين) في عيّنة بولٍ عشوائيّةٍ مع قيمة البروتين في بول 24 ساعة لتقييم البيلة البروتينية عند مرضى الدّاء السّكّري.

أؤكّد أنّي قرأت (أو قرئ علي) وفهمت المعلومات الخاصّة بالدّراسة، وأُتيحت لي الفرصة لطرح أيِّ أسئلةٍ خاصّةٍ بالدّراسة واشتراكي فيها.

- ❑ أفهم أنّ لي مطلق الحريّة في الاشتراك أو عدم الاشتراك في الدراسة، وأنّ من حقّي الانسحاب من الدّراسة في أيّ وقتٍ أريده دون إبداء أيّة أسبابٍ وبدون أن يؤثِّر قراري هذا على الرّعاية الطّبية التي أتلقاها، ودون أيِّ مؤاخذةٍ قانونيّةٍ لانسحابي من الدّراسة.
- ❑ أعطي موافقتي على أن أحصل على نتائج الاختبارات الخاصّة بي، وأن يطّلع عليها أيُّ فريقٍ طبيٍّ أو بحثيٍّ قد يساهم بالدّراسة أو بنشرها وذلك لأجل متابعة الدّراسة فقط.
- ❑ أفهم أنّ جميع معلوماتي الخاصّة وبياناتي يتمّ التّعامل معها بسريّةٍ تامّةٍ، ولا يطّلع عليها إلا الفريق الطّبي والبحثيّ الذي يساهم في الدّراسة ونشرها.

توقيع المريض: **اسم المريض:**

اسم الطّبيب الطّالب للموافقة: **توقيعه:**

المراجع

1-أمراض الكلية والجهاز التّناسليّ (ديفيدسون)، ترجمة د. محمد عبد الرحمن العينية 2009

2- أمراض الدّاء السّكّري وأمراض الغدد الصّمّ (ديفيدسون)، ترجمة د. عماد زوكار2009

3- كتاب التّحاليل المخبريّة السّريريّة في خدمة تشخيص الأمراض، دكتور نجيب كيالي2008

4- كتاب الكيمياء الحيويّة والسّريريّة: أ. د .يوسف بركات 2013.

5-Brad H Rovin, MD .Assessment of urinary protein excretion and evaluation of isolated non-nephrotic proteinuria in adults. UpToDate. Sep 24, 2014

6- Edgar V Lerma, MD, FACP. Proteinuria, Background, pathophysiology,Etiology.medscape /article/238158 .Dec 10, 2015

7-American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2016;39(suppl 1):S1-S106

8- Relu Cernes and Reuven Zimlicma. Diabetes Melliuts Type2 and proteinuria , Chapter9. 2013

9-Jefferson JA[1], Shankland SJ, Pichler RH .Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint. Kidney Int. 2008 Jul;74(1):22-36.

10- Robert G. Nelson, MD, MPH; William . Kidney Diseases in Diabetes. Chapter 16،2009

11- Venkat KK , proteinuria and microalbuminuria in adults significance evaluation, in PubMed will. South Med J. 2004 Oct;97(10):969-79.

12- Walker HK, Hall WD, Hurst JW . Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Chapter 192 Proteinuria; 1990

13-Assessment of proteinuria.Best Practice (BMJ). Aug28,2015

14- Vassalotti JA[1], Stevens LA, Levey AS .Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation.
. Am J Kidney Dis. 2007 Aug;50(2):169-80

15 -Dr Susan Arnott. Diabetes and the Kidneys . NHS(National Health Service) Lanarkshire (accessed 1.9.11) Renal Service Chronic Kidney Disease and Referral Gudline. May 2014

16-Jorge L. Gross, MD, Mirela J. de Azevedo, MD, Sandra P
Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment Diabetes Care January 2005 vol. 28 no. 1 164-176

17- American Association for Clinical Chemistry Creatinine/creatinine Test: Creat; Blood Creatinine; Serum Creatinine; Urine Creatinine.Lab Tests Online .August 31,2015.

18- Andrew S. Levey, Josef Coresh Johns Hopkins , .KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. PART 5. evaluation of laboratory measurements for clinical assessment of kidney disease . Guideline 5. assessment of proteinuria 2002:100-12

19-Phillip Hall,Saul Nurko. Diabetic Nephropathy. Cleveland Clinic, August 2010

20-National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD:Am J Kidney Dis. 2012;60(5):850-886.

21- Elise Wasén,Raimo Isoaho, Kari Mattila Renal Impairment Associated With Diabetes in the Elderly. DIABETES CAR(ADA). March 23,2004.

22- Susan King Strasinger , Marjorie Schaub Di Lorenzo . Urinalysis and Body Fluids2008

23-Ann Pietrangelo.Creatinine Urine Test (Urine 24-Hour Volume Test,Healthline . November 25, 2015.

24-National Kidney Foundation. KDOQI .Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 49:S1-S180, 2007.

25-Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z .The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type1 diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. Pubmed, 1995 Dec;26(6):904-9.

26- Yadav BK, Adhikari S, Gyawali P, Shrestha R Use of protein: creatinine ratio in a random spot urine sample for predicting significant proteinuria in diabetes mellitus.Nepal Med Coll J. 2010 Jun;12(2):100-5.

27-SatishBasanagouda,Biradar, Kallaganad .Correlation of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urinary protein in type 2 diabetes mellitus patients: A cross sectional study . pubmed. May 2011; 16(5): 634–639.

28- Wahbeh AM[1], Ewais MH, Elsharif ME. Comparison of 24-hour urinary protein and protein-to-creatinine ratio in the assessment of proteinuria. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009 May;20(3):443-7.

29-Anoop Kumar, Sangeeta Kapoor, R.C. Gupta .Comparison of Urinary Protein: Creatinine Index and Dipsticks for Detection of Microproteinuria in Diabetes Mellitus Patients, JCDR/2013/4745.2867.

30-Price CP, Newall RG, Boyd JC, Use of protein: creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: A systematic review Clin Chem2005 51(9):1577-86.
31- Karkar A, Abdelrahman M . Protein-to-creatinine ratio: a valid estimate and alternative to 24 hour proteinuria. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2010 Sep;21(5):949-5.