الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

نِسبةُ انتشَارِ البيلةِ البروتينيّةِ بعدَ زرعِ الكِليةِ وعواملُ الخطورةِ المتعلّقةِ بِها

Prevalence of Proteinuria after Kidney Transplantation and Related Risk Factors

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في الأمراض الباطنة – قسم أمراض الكلية

إعداد طالبة الدراسات العليا

أُميَّة سامر السَلقيني

بإشراف:

أ.م.د. قصي حسن

العام الدراسي

2023 م / 1444 هـ

القرار الصادر عن لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

1- أن كل ما يَنتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالاشتراك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو أي جزء منه نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية أو غيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة أُقتُبِس من عمل علمي آخر، أو أُنجِز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

كلمةُ شكرٍ وامتنان

إلى من كانوا قبساً من نور، ومشكاة علم أنارت دروبنا..

لمن كانوا القدوة في الخُلْقِ قبل الطب..

مهما نطقتِ الألسنُ بأفضالكم، ومهما خطّتِ الأيدي بالعرفان

تظلُّ مقصرةً أمامَ عطائكمُ الدّائم..

شكراً لكم من القلبِ ..

أساتذتي..

شكـر وإهداء

قال الله تعالى:" وكان فضل الله عليك عظيماً"

إلهي لايطيب الليل إلا بذكرك، ولايطيب النهار إلا بحمدك..

ولا تطيب اللحظات إلا بشكرك..

إلى من بلّغ الرسالةَ وأدّى الأمانةَ ونصح الأمّة .. إلى نبّي الرّحمة ونورِ العالمين

سيدنا محمّد صلّى الله عليه وسلِّم

إلى من علَّمني ترتيبَ أبجديّتي ورصفِ أحرفي..

إلى مأوى دمعتي حين تمطرُ، ودفءِ الشّتاءِ لأضلعي..

إلى ضحكةِ الصّباحِ على شفتي ، وخيرِ شمسٍ بها أيّامي تبتدي..

لا أحرفَ تفي ينابيعَ حنانكِ وعطائكِ، لا شيءَ سوى دعاءٌ صادقُ وربيعُ عمرٍ يسعى لإسعادكِ..

لا أسبلَ الله لكِ دمعاً ولا أذاقكِ حزناً..

جنتي وقرة عيني.. أمي..

إلى من أحملُ اسمهُ بكلِّ فخرٍ، وكرَّس حياتَه من أجلنا ..

أرجو من الله أن يُنعم على قبرٍ كانَ لحياتي حياةً..

ويتقبّلك في أعلى عليّين، ويَجمعني بكَ في دارٍ لا يفنى نعيمُها..

ركن الرّوح .. أبي..

إلى نورِ عينيّ وأعذبِ بسماتي..

لمن وجودهُما كغيماتٍ تُمطرني جذلاً أُنساً ..

غيمةُ فرحٍ تهطِلُ على حياتكما حبّاً وسروراً..

زهرتا ربيعي النّضر..

متكئي وعضدِي .. أديبة..

واسطةُ العقدِ.. نجاة..

إن لم يكن للعينِ إتمامٌ لرؤيتكم بعدُ، فالقلبُ مسكَنُكم والّروح تَتَّسعُ..

جلُّ أُمنياتِي أنْ يحفظَكُم ربِّي ويرزقكُم صبراً ويقيناً تهتّزُ أحلامكُم برؤىً تُزهِرُ شكراً وحَمداً ..

سندي وسلوتي في دنيتي..

شقائقُ الرُّوحِ.. رفيقُ وعبادة..

لمن رأتهُ عينيّ ، وأَلفْتُ دقاتِ قلبهِ قبلَ أن نُبصِرَ الدّنيا..

إلى من قاسمني سُكرَ الحياةِ وروضَها .. لأنَّ قلبَكَ لا يُشْبِه أيَّ قلبٍ، فتفرّدَ بسُموه عن كلِّ قلب ..

لكَ تراتيلُ دعائِي والشَّوقِ في عروقِي..

آنسك ورحمك الله..

توأم روحي .. محمّد زيد..

إلى من أستَمدُّ منه روح الإصرارِ والحماسِ..

إلى من أدعو اللهَ أن يَفتح له أبوابَ التّوفيقِ والخيرِ والفلاحِ..

زوج أختي.. د.بلال المغربي..

إلى دفءِ قلبي ونبضهِ.. فالنّبض لهم يسري والرُّوح بحبِّهم تُسَرُّ..

إلى أرواحٍ بيضاءَ تغمُرني بالبهجةِ والحُبورِ ..

إلى من بنظرةٍ في محيَّاهِم تهُونُ الآلام..

ليدي وسامي..

إلى من شاء القدرُ فجمعني بهم، فغدَون على قلبي أخواتٍ كهيئةِ حياةٍ..

إلى أناسٍ ينحتُون في أعماقنا مشاعرَ رائعةٍ يخلّدون فيها ذكرى لا تُنسى..

تهفو الرُّوح إلى رؤياهِم ، ويسعدُ القلبُ بذكرهِم..

إلى من سكنَ حنايا القلبِ..

مؤسسة التميز..

وما المرءُ إلا بإخوةٍ جمعتنا معهم الأيَّامُ حلوهَا ومرّهَا..

إلى من ابتدأت معهَم بحلمٍ ترديدِ القسمِ.. وسيكلّلُ نهايةً بحلمِ زوال الألمِ ..

كنتم نعمَ الإخوة ونعم السّندِ..

أصدقائي..

إلى أرضكِ وسمائك، حجارِكِ وشهدائِكِ..

أتمنّى أن تعودِي كما كنتِ .. عديَّةً أبيَّةً..

مبسمي ومدمعي.. حمص

المحبَّة..

أميَّة السَّلقيني

جدول المحتويات

جدول المحتويات VII

قائمة الاختصارات والمصطلحات IX

فهرس الأشكال التوضيحية X

فهرس الجداول XII

الملخص XIV

الجزء التمهيدي 1

الدراسة النظرية 8

الفصل الأول: القصور الكلوي المزمن 8

تمهيد: 8

تعريف القصور الكلوي المزمن: 9

تصنيف القصور الكلوي المزمن: 10

الفيزيولوجيا المرضية في القصور الكلوي المزمن: 12

عوامل الخطورة المرتبطة ببدء أمراض الكلى المزمنة وحدوثها: 17

عوامل التطور نحو القصور الكلوي: 18

الفصل الثاني: زرع الكلية 19

التقويم الشامل للمتلقي والمتبرع قبل العمل الجراحي: 19

مضادات استطباب زرع الكلية: 21

زرع الكلية: 21

الفصل الثالث: البيلة البروتينة 30

القيم الطبيعية والكميات 30

الآلية الفيزيولوجية لحدوث البيلة البروتينية: 30

طرائق قياس البيلة البروتينيّة: 33

أنواع البيلة البروتينية: 34

الفصل الرابع: البيلة البروتينية بعد زرع الكلية 37

مقدمة: 37

الوبائيات ونسبة انتشار البيلة البروتينية: 38

تحديد منشأ البيلة البروتينية: 38

التقويم الكمي للبيلة البروتينية والألبومينية والمراقبة الدورية: 40

أسباب البيلة البروتينية بعد الزرع: 41
البيلة البروتينية المرتبطة بعوامل المتبرع والمتلقي: 46
العلاقة بين البيلة البروتينية وبقيا الطعم: 48
العلاقة بين البيلة البروتينية وبقيا المريض بعد الزرع: 48
علاج البيلة البروتينية: 50
الدراسة العملية 55
أولاً: أهداف الدراسة 55
ثانياً: تصميم الدراسة 55
ثالثاً: الدراسة الإحصائية 56
رابعاً: الموافقة المستنيرة 56
خامساً: الاستبيان 57
سادساً: النتائج 58
سابعاً: الخاتمة 80
المراجع (References) 87

قائمة الاختصارات والمصطلحات

ACEI	Angiotensin–Converting Enzyme Inhibitors
AR	Acute Rejection
ARBS	Angiotensin Receptor Blockers
ATG	Anti–Thymocyte Globulin
BMI	Body Mass Index
CAN	Chronic Allograft Nephropathy
CKD	Chronic Kidney Disease
ESRD	End–stage renal disease
FSGS	Focal Segmental Glomerulosclerosis
HLA	Human Leukocyte Antigen
IVIG	Intravenous Immunoglobulin
MCD	Minimal Change Disease
MGN	Membranous Nephropathy
MPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis
PRA	Panel Reactive Antibody or Antigen
PTN	Proteinuria
RAAS	Renin Angiotensin Aldosterone System
uACR	urine Albumin–to–Creatinine Ratio
uPCR	urine Protein –to–Creatinine Ratio

فهرس الأشكال التوضيحية

الشكل 1 التوزع الجغرافي لانتشار القصور الكلوي الانتهائي في عام 2013 لكل مليون نسمة[4] 9
الشكل 2 تصنيف القصور الكلوي بحسب الKDIGO [15،17] 12
الشكل 3 تأثير ارتفاع ضغط الدم داخل الكبة الشعرية 14
الشكل 4 يربط ارتفاع ضغط الدم الشعري الكبيبي بالبيلة البروتينية والأذية الكلوية[27] 14
الشكل 5 آليات الأذية الأنبوبية الخلالية الناجمة عن البيلة البروتينية[32] 16
الشكل 6 آليات تطور الأذية الكبية في القصور الكلوي[39] 17
الشكل 7 الشق القياسي لزرع الكلية عند البالغين(شق جيبسون)[49] 23
الشكل 8 المفاغرة الوريدية والشريانية[50] 23
الشكل 9 إعادة زرع الحالب بتقنية Lich–Gregoir 24
الشكل 10 الاستجابة المناعية، وأماكن تأثير بعض الأدوية المثبطة للمناعة[52] 28
الشكل 11 آلية حدوث البيلة البروتينية 31
الشكل 12 تقويم البيلة البروتينية اللاعرضية[60،68] 36
الشكل 13 نسبة انتشار البيلة البروتينية بعد عام من الزرع في متلقي الكلى من المتبرعين الأحياء بحسب عمر المتلقي ووزنه.... 47
الشكل 14 العلاقة بين البيلة البروتينية وبقيا المريض 49
الشكل 15 تشخيص البيلة البروتينة وتدبيرها بعد الزرع 50
الشكل 16 أعمار المرضى المتلقين للكلية 58
الشكل 17 جنس المرضى المتلقين للكلية 58
الشكل 18 أعمار المرضى المتبرعين للكلية 59
الشكل 19 جنس المرضى المتبرعين للكلية 60
الشكل 20 وجود قرابة بين المتلقي والمتبرع 60
الشكل 21 وجود الداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني لدى المتلقين 62
الشكل 22 الصادر المتبقي لدى المريض المتلقي 63
الشكل 23 حدوث البيلة البروتينية بعد 6 أشهر، 12 شهراً و24 شهراً 67
الشكل 24 متوسط أعمار المتلقين على ثلاث أوقات 68
الشكل 25 متوسط أعمار المتبرعين على ثلاث أوقات 69
الشكل 26 نسبة الذكور المتلقين على ثلاث أوقات 70
الشكل 27 نسبة الإناث المتلقيات على ثلاث أوقات 70
الشكل 28 نسبة الذكور المتبرعين على ثلاث أوقات 71

الشكل 29 نسبة الإناث المتبرعات على ثلاث أوقات..... 71
الشكل 30 نسبة المتبرعين الغير أقرباء على ثلاث أوقات 72
الشكل 31 نسبة المتبرعين الأقرباء على ثلاث أوقات 72
الشكل 32 نسبة المتلقين الذين يعانون ارتفاع التوتر الشرياني على ثلاث أوقات 73
الشكل 33 نسبة المتلقين الذين يعانون الداء السكري على ثلاث أوقات 73
الشكل 34 متوسط مدة التحال على ثلاث أوقات..... 74
الشكل 35 متوسط الصادر المتبقي على ثلاث أوقات..... 74
الشكل 36 متوسط زمن نقص التروية البارد على ثلاث أوقات..... 77
الشكل 37 متوسط الكرياتينين بعد 6 أشهر، عام، عامين 79

فهرس الجداول

جدول 1 معايير القصور الكلوي المزمن 9
جدول 2 تصنيف القصور الكلوي اعتماداً على التصفية الكلوية..... 10
جدول 3 تصنيف القصور الكلوي المزمن تبعاً للبيلة البروتينية [20،21] 11
جدول 4 مضادات استطباب الزرع المطلقة والسابقة[47]..... 21
جدول 5 التأثيرات الجانبية للأدوية المثبطة للمناعة[53] 27
جدول 6 طرائق قياس البية الألبومينية أو البيلة البروتينية[15،59]..... 32
جدول 7 الفرق بين البيلة البروتينية الأنبوبية والكبيبية 40
جدول 8 أسباب البيلة البروتينية بعد الزرع..... 42
جدول 9 انتشار الأمراض الكبية ونكسها..... 43
جدول 10 متوسط أعمار المرضى المتلقين للكلية 58
جدول 11 متوسط أعمار المرضى المتبرعين للكلية 60
جدول 12 المرض الأصلي لدى المتلقين 62
جدول 13 عدم التوافق لدى المريض المتلقي 63
جدول 14 مدة التحال لدى المريض المتلقي 64
جدول 15 الـ PRA لدى المريض المتلقي 64
جدول 16 أسباب التمنيع السابق لدى المريض المتلقي..... 64
جدول 17 الأدوية لدى المريض المتلقي 65
جدول 18 زمن نقص التروية البارد لدى المريض المتلقي 65
جدول 19 متوسط الكرياتينين على ثلاث أوقات..... 65
جدول 20 المرض الكلوي المُستبطن نسيجياً 66
جدول 21 متوسط أعمار المتلقين والمتبرعين بحسب تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 6، 12، 24 شهراً 68
جدول 22 نوع الأدوية التحريضية بحسب تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 6 أشهر 75
جدول 23 نوع الأدوية التحريضية بحسب تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 12 شهراً..... 76
جدول 24 نوع الأدوية التحريضية بحسب تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 24 شهراً..... 77
جدول 25 متوسط تركيز الكرياتينين بعد الزرع بحسب تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 6، 12، 24 شهراً..... 79

الملخص

خلفية البحث: ترتبط البيلة البروتينية بعد زرع الكلية بزيادة حدوث فشل الزرع ولاسيما اعتلال الطعم المزمن (CAN) والحوادث القلبية الوعائية التي تعد السبب الرئيسي للمراضة والوفيات عند مرضى زرع الكلية، وهنا تكمن أهمية دراسة معدل انتشار البيلة البروتينية بعد زرع الكلية والعوامل المرتبطة بحدوثه.

هدف البحث: تحديد نسبة انتشار البيلة البروتينية بعد زرع الكلية بعد سنة وسنتين من الزرع، دراسة العلاقة بين كمية البيلة البروتينية وجنس كلٍّ من المتبرع والمتلقي وعمرهما ووجود ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري لدى المتلقين ومدة التحال وزمن نقص التروية البارد والأدوية التحريضية المستخدم.

الطرائق: أُخذت 200 عينة بدراسة جماعية ذات أثر رجعي بين عامي 2018 و2020 ومتابعتهم لمدة سنتين، إذ قُسم المرضى إلى ثلاث مجموعات: المجموعة أ: هي مجموعة مرضى لديهم بيلة بروتينية أقل من 500 ملغ/يوم، المجموعة ب: مرضى لديهم بيلة بروتينية (500–1000) ملغ/يوم والمجموعة ج: مرضى لديهم بيلة بروتينية >1000ملغ/يوم، وقُيّم انتشار البيلة البروتينية وفقاً للتعريف >500ملغ/يوم.

اختبرنا الارتباط بين البيلة البروتينية (PTN) و: عمر/ جنس المتبرع والمتلقي، وارتفاع التوتر الشرياني، والسكري، والأدوية التحريضية قبل الزرع، وزمن نقص التروية البارد، والمرض الأصلي قبل الزرع، فضلاً عن متغيرات أخرى.

النتائج: بلغت نسبة انتشار البيلة البروتينية في العينة المدروسة في المجموعة ب (500–1000) ملغ/يوم: بعد ستة أشهر من الزرع 9(4.1%)، وبعد سنة 21(9.4%)، وبعد سنتين 24 (11.5%)، بينما بلغت نسبة انتشار البيلة البروتينية في العينة في المجموعة ج(>1000ملغ/يوم): بعد ستة أشهر من الزرع5(2.3%)، وبعد سنة 23(10.3%)، وبعد سنتين 13 (6.2%).

وُجد ترابط مهم بين معدل انتشار البيلة البروتينية وتركيز الكرياتينين وزمن نقص التروية البارد، ولا دور لاختلاف الجنس والفئات العمرية.

الاستنتاج: ازدياد نسبة انتشار البيلة البروتينية بعد زرع الكلية عند من لديهم ارتفاع بأرقام الكرياتينين وزيادة زمن نقص التروية البارد مقارنة بالمرضى الآخرين.

الكلمات المفتاحية: زرع الكلية kidney transplantation، نسبة انتشار prevalence، البيلة البروتينية proteinuria، عوامل الخطر risk factor، بقيا الطعم Graft survival.

الجزء التمهيدي

المقدمة:

تعد البيلة البروتينية علامة إنذارية مهمة على الفشل الكلوي، وتنبئ بمسار معظم أمراض الكلى، فهي تعرّف بوصفها عامل خطر لحدوث اعتلال الطعم المزمن وأمراض القلب والأوعية الدموية [1].

تعرّف البيلة البروتينية بعد الزرع بأنها أكثر من 500 ملغ / 24 سا في جمع بول 24 سا، و البعض الآخر عرفها بأنها أكثر من 1000ملغ / 24 ساعة في جمع بول 24 سا [2].

يتراوح معدل انتشار البيلة البروتينية لدى متلقي الكلى من 7.5 إلى 45.0٪، قد يكون سبب هذا الفرق في الدراسات هو العتبة المستخدمة لتحديد البيلة البروتينية كما ذُكر سابقاً [3].

مسببات البيلة البروتينية بعد الزرع متعددة، وتشمل هذه المتغيرات: جنس كلٍ من المعطي والمتلقي وعمرهما، وكمية البيلة البروتينية، واستخدام حاصرات الخميرة، واعتلال الطعم المزمن، والأمراض المرافقة مثل: ارتفاع الضغط الشرياني، والسكري، والتهابات كبب الكلية، والأمراض المناعية الذاتية كالذئبة الحمامية الجهازية [4].

يمكن أن تظهر البيلة البروتينية ظهوراً مؤقتاً وعابراً بعد الزرع نتيجة الأذية الإقفارية للطعم في أثناء العمل الجراحي، وقد تكون ناتجة عن الكلى الأصلية ولاسيّما في ستة الأشهر التالية للزرع، أو قد تكون نتيجة استخدام مثبطات المناعة ولاسيّما Sirolimus (SRL) [5].

المشكلة البحثيّة:

ازدادت معدلات انتشار البيلة البروتينية في الآونة الأخيرة نتيجة لاعتلال الطعم المزمن، ونكس الأمراض الكبية الأصلية وهذه الزيادة تسهم في إحداث اختلاطات قلبية وعائية، ومن ثَمَّ زيادة الوفيات الناجمة عنها.

يحاول البحث الإجابة عن التساؤلات الآتية:

1- ما نسبة انتشار البيلة البروتينية بعد زرع الكلية في بلادنا؟

2- هل يوجد ارتباط بين البيلة البروتينية وعمر كلٍّ من المتبرع والمتلقي وجنسهما؟

3- هل يوجد ارتباط بين البيلة البروتينية والمرض الكلوي الأصلي وبقية الأمراض؟

4- هل يوجد ارتباط بين البيلة البروتينية والأدوية التحريضية قبل العمل الجراحي؟

5- هل يوجد ارتباط بين البيلة البروتينية ومدة التحال وكمية الصادر المتبقي؟

أهميّة البحث:

تأتي أهمية هذا البحث من معرفة نسبة انتشار البيلة البروتينية بعد سنة وسنتين من زرع الكلية، وإيجاد علاقة تربط البيلة البروتينية بالمتغيرات المؤثرة قبل الزرع وبعده. إذ تعد عامل خطر لحدوث اعتلال الطعم المزمن وأمراض القلب والأوعية الدموية.

هدف البحث:

تحديد نسبة انتشار البيلة البروتينية بعد سنة وسنتين من زرع الكلية، والمتغيرات المؤثرة في هذا المعدل.

مسوغات البحث:

بما أن البيلة البروتينية تشكل علامة إنذارية مهمة تدل على الفشل الكلوي لمرضى الزرع وما ينجم عنها من اختلاطات قلبية مهمة ونظراً إلى انتشارها انتشاراً مهماً في بلادنا، دُرِست علاقته مع متغيرات يمكن الوصول لها لتكون مشعراً إنذارياً تنبؤياً مهماً.

الفرضية البحثية:

تفترض الدراسة وجود انتشار البيلة البروتينية بعد سنة وسنتين من الزرع، وهذه النسبة تزداد بزيادة عوامل الخطورة.

حدود البحث:

الحد الزماني:

من كانون الثاني عام 2018 حتى شباط عام 2021.

الحد المكاني:

مشفيا الأسد والمواساة الجامعيّان في دمشق.

الحد البشري:

مرضى زرع الكلية الذين بلغت أعمارهم 18 سنة فما فوق من الذكور والإناث.

مناهج البحث وأدواته:

دراسة حشدية راجعة (Retrospective Cohort) شملت الأفراد الذين بلغت أعمارهم ثمانية عشر عاماً فما فوق من مراجعي العيادة وشعبة أمراض الكلية في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين الذين بلغ عددهم نحو (448) مشاركاً في المدة المُمتدّة من كانون الثاني عام 2018 حتى شباط عام 2021.

معايير الاشتمال:

المرضى الذين خضعوا لعملية زرع الكلية من عام 2018 إلى شباط 2021 في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين.

معايير الاستبعاد:

1. فشل الطعم بعد أسبوع من الزرع.
2. وجود بيلة بروتينية أكثر من 3غ /24ساعة في جمع بول 24 ساعة قبل زرع الكلية.
3. المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عاماً.
4. المرضى غير الملتزمين بزيارة العيادة.

قياس المتغيرات:

جُمعَت العينات من قبل الطبيب نفسه في أثناء مدة الدّراسة وأُخذت المعلومات ولاسيّما بالعمر والجنس لكلٍّ من المتبرع والمتلقي، والبيانات المتعلقة بالتحضير لما قبل العمل الجراحي من عيادة الزرع لكلٍّ من مشفيي الأسد والمواساة، فضلاً عن رقم الكرياتينين بعد ستة أشهر وبعد سنة وسنتين من إجراء الزرع والخزعة في حال إجرائها وقياس الضغط ورقم السكر الصيامي.

اعتُمد حساب نسبة البيلة البروتينية وفقاً لتحاليل عدة، أهمها جمع بروتين بول 24 ساعة، وتحليل البول والراسب، وقياس البروتين إلى الكرياتينين في عينة عشوائية، إذ قُسم المرضى إلى ثلاث مجموعات وفقاً لجمع بروتين بول 24 ساعة: المجموعة أ: هي مجموعة مرضى لديهم بيلة بروتينية أقل من 500 ملغ/يوم، المجموعة ب: مرضى لديهم بيلة بروتينية (500–1000) ملغ/يوم والمجموعة ج: مرضى لديهم بيلة بروتينية >1000ملغ/يوم وقُيِّم انتشار البيلة البروتينية وفقاً للتعريف >500ملغ/يوم.

تحليل البيانات:

بالنسبة إلى المتغيرات الكمية بحسب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، واستُخدام اختبار test–T، أما بالنسبة إلى المتغيرات الكيفية فقد بحسبت النسبة المئوية، واستُخدم اختبار square–chi ANOVA.

الاعتبارات الأخلاقيّة:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواءً كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين من البحث.

وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عادةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وهاتان القيمتان من ركيزات العمل الأخلاقي في عملية البحث.

وفي بحثنا اِلتُزِم بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية، والثقة، وسرية المعلومات بالعودة إلى سجلات المرضى لكل من مشفيي الأسد والمواساة بعد موافقة إدارة المشفى، وجُمعت العينات من كانون الثاني عام 2018 حتى شباط 2021، بالحصول على نتائج الاستقصاءات دون ذكر أسمائهم وعدم إلحاق الضرر بهم.

الدراسات المرجعية:

أُجري عدد من الدراسات العالمية لدراسة نسبة انتشار البيلة البروتينية بعد زرع الكلية وعوامل الخطورة المتعلقة بها.

ففي دراسة بعنوان:

Proteinuria after kidney transplantation – prevalence and risk factors

المُجراة في البرازيل عام 2015 التي شملت ألفاً ومائة وسبعين مشاركاً إذ قيست البيلة البروتينية وفقاً لجمع بروتين بول لمدة 24 ساعة، وصُنفت وفق ثلاث مجموعات، إذ كان معدل انتشار البيلة البروتينية بعد عام من الزرع 24%، ووُجدت علاقة مهمة إحصائياً بين مستويات البيلة البروتينية، والجنس الذكري للمتلقي والمتبرع الحي، وارتفاع ضغط الدم وارتفاع أرقام الكرياتينين $P<0.02$ [6].

شَملت دراسة:

Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival

المُجراة في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2007 نحو 613 مشاركاً من المتلقين، وأكدت هذه الدراسة العلاقة المهمة بين البيلة البروتينية وأمراض الكبيبات بعد الزرع [7].

وشَملت دراسة:

Progression of urinary protein excretion after kidney transplantation: A marker for poor long-term prognosis

المُجراة في إسبانيا عام 2015 نحو 1815 مريضاً متلقيّاً تراوحت أعمارهم بين 18–63 سنة، وقد أكدت ارتباط البيلة البروتينية بعمر المتبرع وارتفاع أرقام الكرياتينين وانخفاض معدلات بقيا الطعم [8].

وناقَشت دراسة:

Proteinuria in Egyptian renal transplant recipients

المجراة في مصر عام 2015 التي تضمنت 435 مريضاً، انتشار البيلة البروتينية بعد عام من الزرع إذ بلغت 28%، وناقشت ارتباطها باعتلال الطعم المزمن، واعتلال الكبيبات المزمن، والتهاب كبيبات الكلى، والرفض الحاد، إذ وُجدت علاقة بين البيلة البروتينية ومستوى الكرياتينين بعد الزرع [9].

أمّا دراسة:

Clinical relevance of postoperative proteinuria for prediction of early renal outcomes after kidney transplantation

المُجراة في كوريا عام 2022 على 353 مريضاً وجدت ارتباطاً مهماً بين البيلة البروتينية وعمري كلٍّ من المتلقي والمتبرع ومستوى الكرياتينين ونوع الأدوية التحريضية، كما أنها لم تجد علاقة مهمة للجنس سواء المتبرع أو المتلقي مع البيلة البروتينية [10].

مكونات البحث:

الجزء الأول يتحدث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية حتى يكون لدى القارئ الإلمام الكامل بكل المصطلحات الواردة في الدراسة العملية ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول هي:

الفصل الأول: **القصور الكلوي المزمن (CKD)** يتحدث عن تعريف القصور الكلوي المزمن وتصنيفه، والفيزيولوجيا المرضيّة لحدوثه، فضلاً عن عوامل الخطورة المرتبطة ببدء القصور الكلوي المزمن وتطوره.

الفصل الثاني: **زرع الكلية** يتحدث عن زرع الكلية، والتقويم المجرى لكّلٍ من المتلقي والمتبرع قبل العمل الجراحي، كذلك يعرض بشيء من التفصيل عن العمل الجراحي لزرع الكلية، والمعالجة الطبية المعطاة لمرضى زرع الكلية، وآلية تأثير الأدوية المثبطة للمناعة والاستجابة المناعية لكلٍّ منها.

الفصل الثالث: **البيلة البروتينية (PTN)** يتحدث عن تعريف البيلة البروتينية، والقيم الطبيعية والمرضيّة، فضلاً عن طرائق تقويمها، والآلية الفيزيولوجية لحدوثها وتطورها، كذلك يتحدث عن أنواع البيلة البروتينية.

الفصل الرابع: ويتحدث بشيء من التفصيل عن **البيلة البروتينية بعد زرع الكلية (PTN POST-TX)**، ونسبة انتشارها، ويقدم تصوراً فيزيولوجياً مرضياً لحدوث البيلة البروتينية بعد زرع الكلية، وطرائق علاجها.

الجزء الثاني الإطار العملي للدراسة والاستراتيجيات المُتبعَة في أثناء مدّة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:

الفصل الأول: **هدف البحث وطريقة إجرائه:** يحوي خلفية البحث وأهميته، وهدف البحث، ومواد البحث وطرقه (تصميم الدراسة، وعينة البحث ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل، وكذلك الدراسة الإحصائية، ونموذج الموافقة المستنيرة، والاستمارة التي أُستخدمت في البحث).

الفصل الثاني: **نتائج البحث:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية.

الفصل الثالث: **المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية:** يحوي مراجعة للنتائج التي تُوصِّل إليها ومقارنتها بنتائج الدراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرابع: **الاستنتاجات والمحددات والتوصيات:** ويحوي خلاصة نتائج البحث والصعوبات أو العيوب في الدراسة والمقترحات المستقبلية لإجراء دراسات حول هذا الموضوع لاحقاً.

الدراسة النظرية

الفصل الأول: القصور الكلوي المزمن

تمهيد:

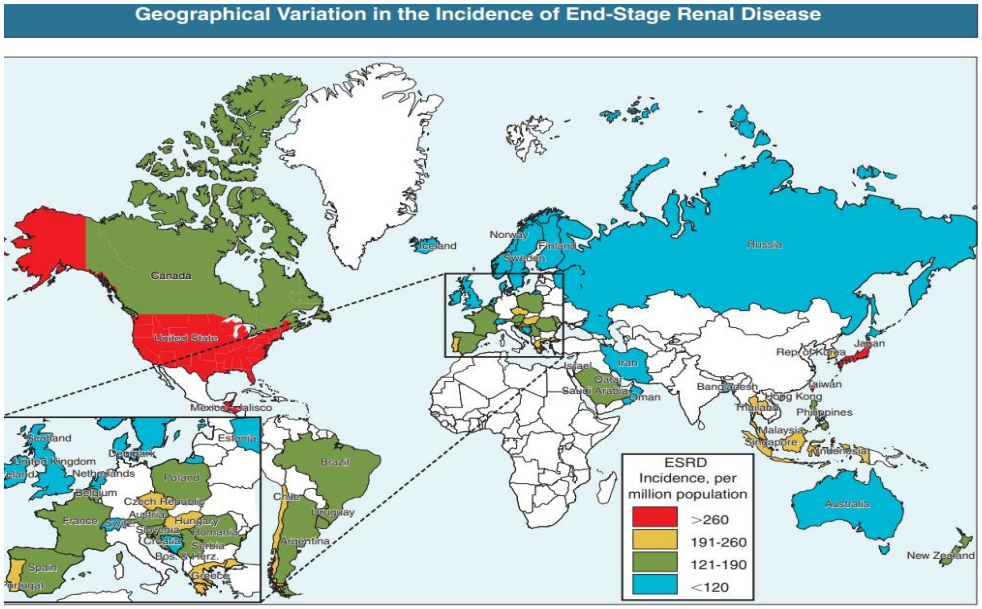
يعدّ الداء الكلوي المزمن مشكلة عالمية واسعة الانتشار لأنه أحد أكثر الأمراض سريعة الانتشار في العالم ولاسيما في الشرق الأوسط وشرق آسيا، إذ ارتفع عدد المستفيدين من برنامج الرعاية الطبية لمرضى الداء الكلوي الانتهائي (في الولايات المتحدة) من 10.000 مريضاً عام 1973 إلى 661.648 مريضاً عام 2013 [11،12].

لا يطلق مصطلح **القصور الكلوي** إلا على قصور الوظيفة الأساسية للكلية وهي طرح نواتج الاستقلاب إذ يعّبر ارتفاع كرياتينين المصل عن القصور الكلوي السريري.

أما الخلل في جزء معين كالأنبوب البعيد مثلاً مع سلامة باقي الأجزاء لا يصنف قصوراً كلويّاً. ومثال ذلك الحماض الأنبوبي القريب الذي يقتصر الخلل فيه على الضعف في عود امتصاص البيكربونات مع سلامة باقي الوظائف، إذ إنّ الخزعة تكون سليمة، ومن ثَمَّ تكون إحدى الوظائف الكلوية قاصرة، بالرغم من ذلك لا تصنف الحالة ضمن حالات القصور الكلوي[13].

يوجد مراحل عدة للقصور الكلوي، نطلق على المرحلة الأخيرة منها التي تحتاج للتحال **بالقصور الكلوي الانتهائي (ESRD)**.

ومن أهم أسباب انتشار القصور الكلوي المزمن (لا سيما في الدول العربية) زيادة انتشار عوامل الخطورة فيها مثلاً: ارتفاع التوتر الشرياني، والداء السكري، والبدانة[14].



الشكل 1 التوزع الجغرافي لانتشار القصور الكلوي الانتهائي في عام 2013 لكل مليون نسمة[4]

تعريف القصور الكلوي المزمن:

يعرف الداء الكلوي المزمن بحسب The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) بوجود شذوذات في بنية الكلية أو وظيفتها تستمر لأكثر من ثلاثة أشهر، قد تشمل هذه الشذوذات مشعراً أو أكثر يدل على أذية كلوية (بيلة ألبومين / كرياتين > 30 ملغ / غ، واضطرابات الرسابة البولية، واضطرابات أنبوبية وشاردية، وشذوذات نسيجية، واضطرابات بنيوية تشخص تصويرياً، وقصة زرع كلوي) أو بوجود معدل رشح كبي (eGFR < 60 مل / د / 1.73 م^2) [15].

جدول1 معايير القصور الكلوي المزمن

معايير القصور الكلوي المزمن (أحد مما يلي) مع الاستمرار > ثلاثة أشهر [16]	
دليل على أذية كلوية (واحدة أو أكثر)	• بيلة ألبومين {معدل اطراح الألبومين أكثر من 30ملغ/24 ساعة (30ملغ/غ) أو (3ملغ/ممول)}أو يساويه. • رسابة بولية فعالة. • اضطراب شوارد وغيرها من الشذوذات بسبب خلل في الأنابيب البولية. • شذوذ مشخص عبر خزعة الكلية. • شذوذ بنيوي مشخص عبر التصوير. • زرع كلية سابق.

نقص التصفية الكلوية	التصفية الكلوية أقل من 60 مل/د/1.73م^2 (من الدرجة الثالثة إلى الدرجة الخامسة).

تصنيف القصور الكلوي المزمن:

يصنف القصور الكلوي اعتماداً على[17]:

1. معدل الرشح الكبي المقدر (eGFR).
2. البيلة الألبومينية.
3. سبب القصور الكلوي.

أولاً: <u>اعتماداً على التصفية الكلوية</u>:

يُصنف الداء الكلوي المزمن بحسب KDIGO إلى[18،19]:

جدول2 تصنيف القصور الكلوي اعتماداً على التصفية الكلوية

تصنيف القصور الكلوي اعتماداً على التصفية الكلوية eGFR		
التصنيف	**التصفية الكلوية مل/د/1.73م**	**الوصف**
الدرجة الأولى	90 <	طبيعي أو عالي
الدرجة الثانية	60 to 89	انخفاض بسيط
الدرجة الثالثة A	59 to 45	انخفاض بسيط إلى متوسط
الدرجة الثالثة B	44 to 30	انخفاض متوسط إلى شديد
الدرجة الرابعة	15 to 29	انخفاض شديد
الدرجة الخامسة	15>	فشل كلوي أو ما يعرف بالداء الكلوي الانتهائي

ثانياً: اعتماداً على البيلة البروتينية:

جدول 3 تصنيف القصور الكلوي المزمن تبعاً للبيلة البروتينية [20،21]

تصنيف القصور الكلوي المزمن بحسب البيلة البروتينية			
التصنيف	**معدل إطراح البروتين (ملغ /24ساعة)**	**نسبة البروتين/الكرياتينين (مكافئ تقريبي)**	**الوصف**
		ملغ/ممول / ملغ/غ	
درجة أولى	30>	3> / 30>	طبيعي إلى بيلة خفيفة
درجة ثانية	30–300	3–30 / 30–300	بيلة متوسطة
درجة ثالثة	300<	30< / 300<	بيلة شديدة

ثالثاً: اعتماداً على الأسباب:

لم يكن الداء السكري في السابق سبباً شائعاً للقصور الكلوي. أما في الوقت الحاضر فإنه يعد مسؤولاً عن نصف حالات القصور الكلوي المزمن في كثير من الدول ومن بينها سوريا[22].

ومن أهم أسباب القصور الكلوي:

1. الداء السكري.
2. ارتفاع التوتر الشرياني.
3. تضيق الشريان الكلوي.
4. أمراض الكبب والكلية.
5. أمراض الخلال والأنابيب.
6. أفات خلقية ووراثية.
7. الأمراض الالتهابية الجهازية.

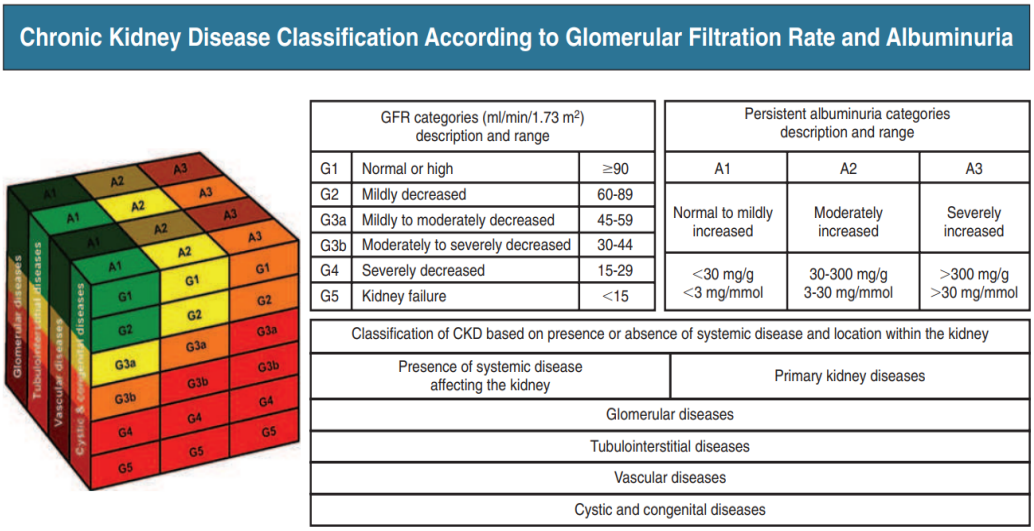


Fig. 77.1 Depiction of chronic kidney disease classification, G-stages and A-stages. The cube denotes how the three components of the chronic kidney disease classification scheme (glomerular filtration rate [G], albuminuria [A] and underlying kidney disease) interact to influence the risk of progression to kidney failure. This risk is represented in qualitative terms (lowest to highest) by green, yellow, orange and red colors.

الشكل 2 تصنيف القصور الكلوي بحسب الKDIGO [15،17]

الفيزيولوجيا المرضية في القصور الكلوي المزمن:

في الغالبية العظمى من الحالات يحدث التطور نحو القصور الكلوي الانتهائي ببطء على مدى سنوات عدة، وتكون الأسباب الأكثر شيوعاً هي اعتلال الكلية السكري، وأمراض الكبيبات المزمنة، وأمراض الكلى عديدة الكيسات، والأشكال الأولية لإصابة الأوعية الدموية، وتصلب الكلية الناجم عن ارتفاع التوتر الشرياني hypertensive nephrosclerosis [23].

ولكن ينبغي ألّا يذهب من الأذهان اعتلال الكلية الشيخي الذي يبدأ بعد 40 سنة من العمر، إذ يكون هناك انخفاض تدريجي في معدل الرشح الكبي GFR انخفاضاً بطيئاً نسبياً نحو 1 مل/سنة، وهو عموماً لا تنطوي عليه زيادات مهمة في البيلة البروتينية[24].

بالرغم من أنه كان يُعتقد لمدّة طويلة أن عدداً من المرضى الذين يعانون مرض الكلى المزمن يتفاقم لديهم المرض، فقد كان يُعتقد أن استمرار نشاط المرض الأساسي الذي يكون غالباً غير قابل للعلاج تؤدي دوراً رئيسياً في ذلك[25].

ونتيجة للدراسات الحديثة فإن تغيرات الأوعية الدموية والتغيرات الكبيبية والأنبوبية الخلالية قد تكون ناجمة جزئياً من خلال التكيفات الوظيفية (الديناميكية الدموية)، الهيكلية، والاستقلابية الثانوية المستقلة عن المرض البدئي.

تشير الملاحظات والدراسات التجريبية والسريرية إلى أن العلاج يستهدف هذه العوامل الثانوية التي تبطئ انخفاض معدل الرشح الكبي أو تمنعه. [26]

فمثلاً: في التهاب الحويضة والكلية المزمن عند الأطفال الصغار، تؤدي الإصابة المستمرة أو المتكررة في هذا الاضطراب إلى تندبات تشمل في المقام الأول الأنابيب والنبيبات الخلالية. يؤدي فقدان النفرون الوظيفي إلى تضخم تعويضي للكبيبات في المناطق السليمة في محاولة للحفاظ على معدل الرشح الكبي، وهذا يؤدي إلى حدوث فرط في معدل الرشح الكبي في وقت مبكر من الإصابات الكلوية. ومن ثَمّ يحدث التصلب البؤري والتصلب في الشعيرات الدموية في هذه الكبيبات على مدى سنوات، مع حبس البروتينات المشتقة من البلازما غالباً، وهذا يؤدي إلى تشكل الهيالين في الأنابيب، وتسمى هذه الآفة **بالتصلب الكبيبي البؤري والقطعي وداء الهيالين**[27]، وقد يكون من الصعب تمييز هذه الآفة بواسطة المجهر الضوئي من تشوهات الكبيبات المماثلة التي لوحظت في المتلازمة الكلوية مجهولة السبب التي تؤدي إلى تصلب الكبيبات البؤري البدئي أو مجهول السبب.

وهكذا، فإن الاضطرابات الأنبوبية الخلالية المزمنة (النخر الحليمي الناجم عن اعتلال الكلية بالمسكنات)، والأوعية الدموية (النخر القشري بعد النزف التالي للولادة)، والاضطرابات الاستقلابية (الداء السكري والمتلازمة الاستقلابية)[28]، والكبيبية الأولية (التهاب كبب الكلية المنمي الغشائي) تُظهر أذية كبية ثانوية التي تتجلى نسيجياً بالتصلب البؤري القطعي الثانوي أو التكيفي، وتتظاهر سريرياً بواسطة الزيادة البطيئة في البيلة البروتينية، ارتفاع ضغط الدم، والارتفاع التدريجي في تركيز الكرياتينين في البلازما[29].

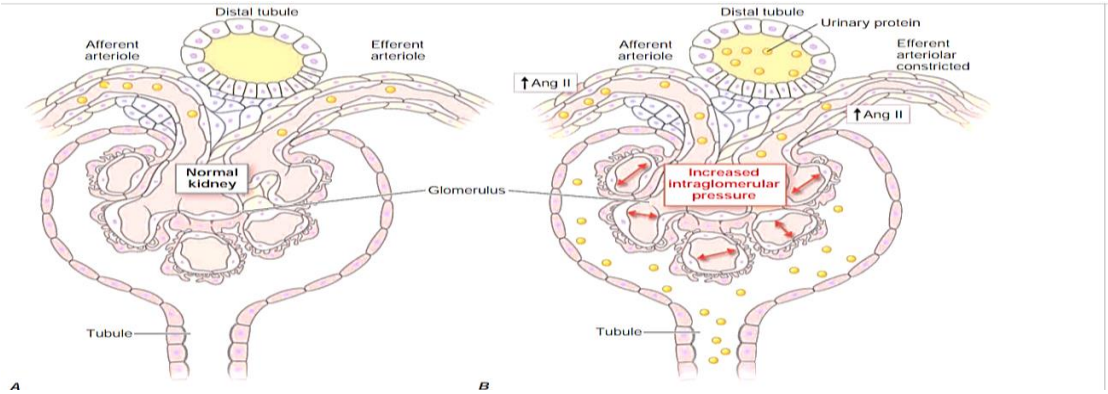
أولاً: التكيفات الوظيفية (الديناميكية الدموية):

يؤدي الانخفاض الكبير في عدد النفرون (نتيجة الأذيات الكلوية) إلى ارتفاع ضغط الدم الجهازي وزيادة معدل الرشح الكبيبي للنفرون الفردي (SNGFR) في النفرون المتبقي، ومن ثَمَّ فإن حجم التغيير الأخير يرتبط تقريباً بمدى فقدان النفرون.

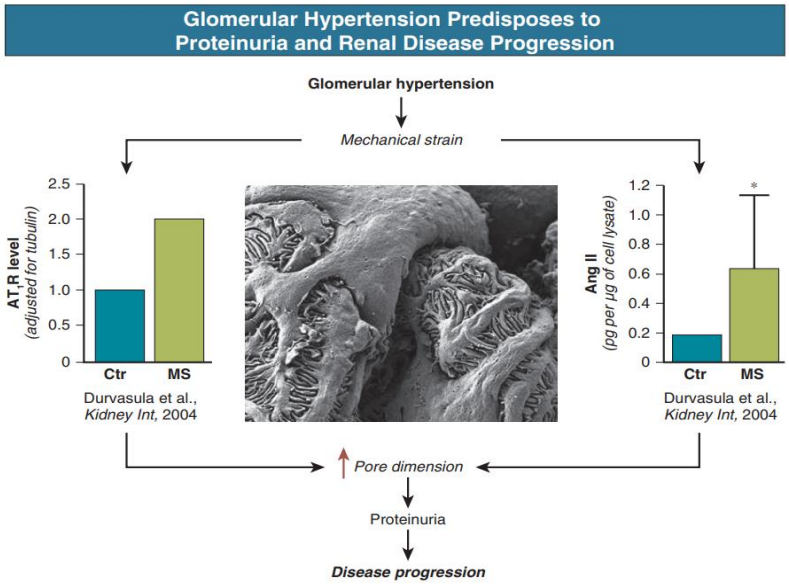
يؤدي الارتفاع في SNGFR في جزء كبير منه إلى انخفاض ملحوظ في مقاومة الشرايين الكبيبية، هذا التوسع الوعائي غير متساوٍ وينتج عنه انتفاخ أكبر للوارد من الشريان الصادر. تؤدي الدلائل المتوافرة إلى تغييرين:

1. ارتفاع في الضغط داخل الكبيبات (ومن ثَمَّ في تدرج الضغط الهيدروليكي عبر الشعيرات)، إذ ينتقل المزيد من الضغط النظامي إلى الكبيبة.
2. زيادة ملحوظة في تدفق بلازما الكلى الفعال.

سيؤدي ارتفاع ضغط الدم المتزامن الناجم عن فقدان النفرون إلى تفاقم هذه التغيرات الديناميكية الدموية بزيادة الضغط الكبيبي وتدفق البلازما [30].



الشكل 3 تأثير ارتفاع ضغط الدم داخل الكبة الشعرية



الشكل 4 يربط ارتفاع ضغط الدم الشعري الكبيبي بالبيلة البروتينية والأذية الكلوية[27]

إذاً تُسهم كل من هذه التغييرات في الضرر الكبيبي التدريجي التي تتجلى:

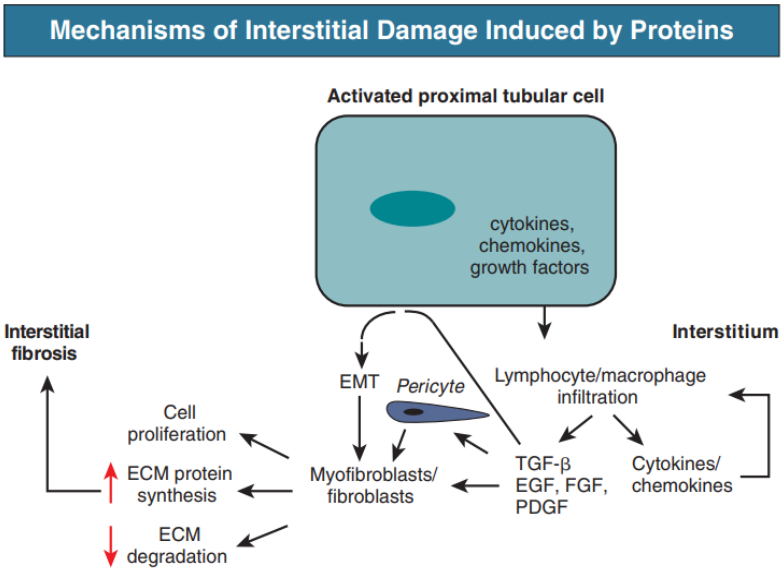
سريرياً **بالبيلة البروتينية**، ونسيجياً **بالتصلب الكبيبي البؤري والقطعي**.

ثانياً: أذية الأوعية الدموية وأوعية الأنابيب الخلالية:

بالرغم من أن التصلب الكبيبي هو التغير الأهم لوظيفة الكلى المتبقية، تحدث أيضاً إصابات الأوعية الدموية والأوعية الخلالية. قد يؤدي الضغط المتزايد والتدفق عبر الجهاز الشرياني أيضاً إلى اختلال وظيفي إضافي في الخلايا البطانية، وهذا يؤدي إلى تجلط الدم وتراكم حطام الخلايا والنسيج الضام [35].

الضمور الأنبوبي والتليف الخلالي شائعان أيضاً بالقصور الكلوي التدريجي. ربما تكون هذه العملية مرتبطة جزئياً بتصلب الكبيبات التدريجي. إذاً نقص تدفق الدم من خلال الشريان الصادر من الكبيبة التالفة أو المتصلبة لن يؤدي فقط إلى ضمور ذلك النفرون بأكمله، ولكن أيضاً إلى نقص تروية العناصر الأنبوبية القريبة التي لا علاقة لها بالكبيبة المتصلبة [36].

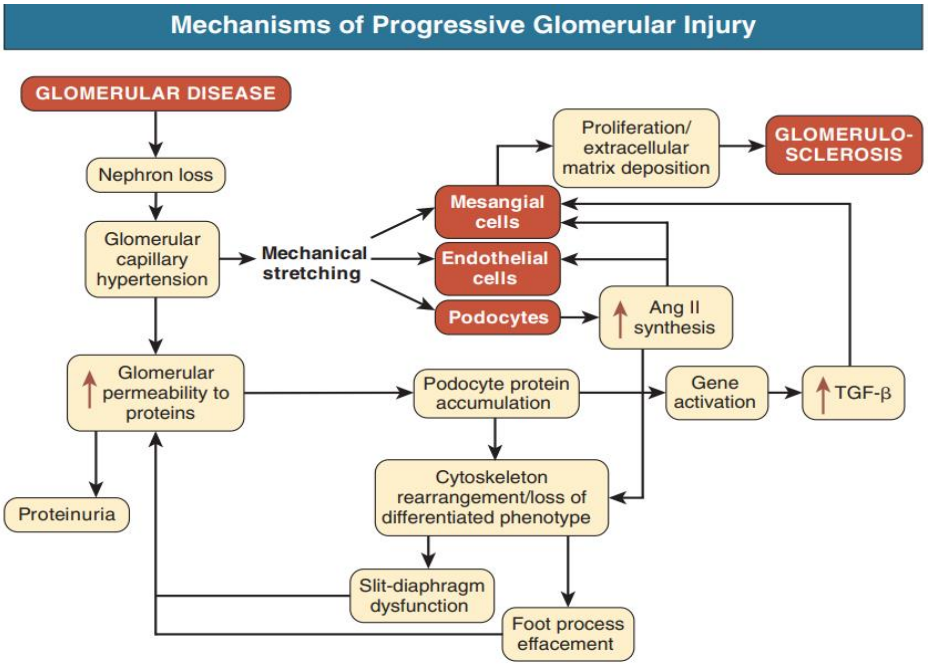
تعد البالعات مصدراً للسيتوكينات وعوامل النمو، بما في ذلك TGFβ الذي يُفترض أنه يُسهم في زيادة ترسب أو انخفاض تدهور مكونات المطراق وتندب الكولاجين[37]، لذلك فقد أُقتُرح أن التدابير التي تقلل البيلة البروتينية مثل: مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين2 (ARBS)، وغيرها من الأدوية الخافضة للضغط التي تؤثر في الاستجابة الالتهابية الأولية، أو عملية التندب تؤدي إلى تأثير مفيد في النبيبات وفي النسيج الخلالي المستقل عن التأثيرات الكبيبة[38].



الشكل 5 آليات الأذية الأنبوبية الخلالية الناجمة عن البيلة البروتينية[32]

الأهمية النسبية لأي من التغييرات المذكورة سابقاً غير مؤكدة. ومع ذلك فإن التأثير الكلي هو الانهيار الشعري القطعي وتصلب الكبيبات، الذي يتجلى سريرياً بالبيلة البروتينية والفشل الكلوي التدريجي. يؤدي هذا التسلسل إلى حلقة مفرغة، فهذه الخسارة ستؤدي إلى تضخم النفرونات تضخّماً أكثر وضوحاً، وارتفاع ضغط الدم في الكبيبات المتبقية، وهذا يزيد من خطر الإصابة الكبيبية الثانوية [39،40].

من المهم أن نتذكر أن تطور تصلب الكبيبات مستقل عن نشاط المرض الأساسي، وقد يقلل ارتفاع ضغط الدم داخل الكبيبة من شدة هذه التغييرات الحادة أو حتى منعها من الحدوث.



الشكل 6 آليات تطور الأذية الكبية في القصور الكلوي[39]

عوامل الخطورة المرتبطة ببدء وحدوث أمراض الكلى المزمنة:

تعزز التغيرات التكيفية للنفرونات المتأذية في حدوث القصور الكلوي، إذ تُسهم العديد من الأمراض الجهازية ولاسيّما بالكلية في ذلك[41]. أهم الأسباب:

1. ارتفاع التوتر الشرياني.
2. الداء السكري.
3. الأمراض القلبية الوعائية.
4. البدانة / المتلازمة الاستقلابية.
5. فرط حمض البول.
6. التدخين.
7. الحالة الاجتماعية الاقتصادية المتدنية.
8. المواد السامة كلوياً (NSAIDS، مواد التخدير، الأعشاب الصينية، المعادن الثقيلة).

عوامل التطور نحو القصور الكلوي:

فضلاً عمّا سبق، هناك عوامل أخرى تزيد من احتمالية حدوث القصور الكلوي منها:

1. العمر المتقدم.
2. الجنس الذكوري.
3. العرق والاستعداد الجيني.
4. الضبط غير المحكم في ضغط الدم ومستوى سكر الدم.
5. البيلة البروتينية المستمرة.
6. القصور الكلوي الحاد.

الفصل الثاني: زرع الكلية

يعد القصور الكلوي المزمن المرحلة النهائية لعدد من الأمراض الكلوية، وعند وصول المريض **للدرجة الخامسة** من القصور الكلوي المزمن التي تدعى **القصور الكلوي الانتهائي**، فهو أمام أربعة خيارات[42]:

1. معالجة محافظة.
2. التحال الدموي.
3. التحال البريتواني.
4. زرع الكلية.

ويعد زرع الكلية المعالجة الأفضل حالياً لمرضى القصور الكلوي الانتهائي إذ إنّ بقيا المريض أطول، والعجز أقل، والتكلفة المادية أخفض، ونوعية حياة أفضل[43].

التقويم الشامل للمتلقي والمتبرع قبل العمل الجراحي:

يُقيَّم المتلقي والمتبرع قبل إجراء الزرع:

تقويم المتلقي[44]:

أولاً: الفحص والقصة المرضية:

1. محاولة معرفة سبب القصور الكلوي.
2. وجود تمنيع سابق (نقل دم، الحمل، زرع سابق).
3. إنتانات سابقة أو حالية (HIV–TB–HBV–HCV).
4. خباثات سابقة أو حالية.
5. عوامل خطورة لداء قلبي وعائي (التدخين، ارتفاع التوتر الشرياني، الداء السكري).
6. أمراض جهازية مرافقة (هضمية، نفسية، صدرية...).
7. سوابق ومشاكل جراحية (الوزن، الأوعية الحرقفية...).

ثانياً: الاستقصاءات الشعاعية والمخبرية:

1. المصليات الفيروسية (HIV–PPD–HBV–HCV–CMV).
2. اختبارات دموية شاملة (منها خمائر الكبد، ومايتعلق بالعظم PTH–Ca–P، واختبارات التخثر والنزف).
3. صورة صدر بسيطة.

4. تخطيط قلب كهربائي وإيكو قلب.
5. المستضد النوعي للبروستات للرجال الذين تزيد أعمارهم عن 50عاماً.
6. تصوير الثدي بالأشعة السينية أو بالموجات فوق الصوتية عند النساء الأكبر من 40 سنة أو اللاتي لديهن قصة عائلية لسرطان الثدي.
7. مسحة عنق الرحم (لطاخة بابا نيكولا) للنساء في سن النشاط التناسلي.

فضلاً عن عديد من الاستقصاءات التي تجرى إذا وُجدت أيّة مشكلة مرضية.

ثالثاً: استقصاءات مناعية:

1. توافق الزمر الدموية ABO: مماثلة لقواعد نقل الدم العادي.
2. معقد التوافق النسيجي HLA أو MHC: له صنفان Class1 وClass2 ولكل منهما عدة مواقع وراثية.
3. وجد العلماء أنّ المهم في الزرع هو: A و B من Class1 وDR(ولاسيّما DRB1 –DQ) من Class2 كلما كان التوافق أكثر كانت النتائج أفضل على المدى البعيد.
4. التصالب Cross Matching: هو أهم فحص مناعي قبل إجراء زرع الكلية: إذ يُؤخذ مصل المتلقي ويُضاف إليه الكريات البيض اللمفاوية للمعطي التي تحتوي على سطحها مستضدات الـ HLA(Class1–Class2).
5. الأضداد المتفاعلة ضد الجمهرة (PRA): وهو اختبار يعطي فكرة عن نسبة رفض الكلى من جسم المتلقي في أثناء الزرع، أي دراسة المستضدات التي تعرّض لها المريض طيلة حياته.

تقويم المتبرع[42،45]:

1. التوافق في (زمرة الدم مع الآخذ_ الHLA مع اختيار الأنسب).
2. التصالب سلبي.
3. فحص سريري ومخبري شامل لكافة الأعضاء.
4. تقويم الوظيفة الكلوية.
5. تقويم فيروسي مشابه للمتلقي.
6. دراسة الشرايين الكلوية.
7. التاريخ الطبي والعائلي.
8. مستوى النشاط البدني والفيزيائي (المهنة _ التدخين).

تجرى جراحة زرع الكلية من متبرعين أحياء، أو من الذين لديهم موت دماغيّ، وقد أثبتت الدراسات في عديد من الدول ومنها المملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية أن النتائج الأفضل كانت بعد الزرع من **متبرعين أحياء** مقارنة مع نتائج الزرع من متبرعين متوفين، مع إمكانية الزرع الاستباقي قبل البدء بالتحال المبرمج، فضلاً عن أن إمكانية التخطيط لإجراء العمل الجراحي (سامحة بذلك لاختيار الحالة المثلى للمتلقي) لها فوائد عظيمة وتُسوِّغ الجهود المستمرة لتوسيع التبرع من الأحياء[46].

مضادات استطباب زرع الكلية:

جدول 4 مضادات استطباب الزرع المطلقة والسابقة[47]

مضادات استطباب مطلقة	مضادات استطباب سابقة (حالياً مقبولة ضمن شروط معينة):
1. الإنتان الفعال.	1. عدوى فيروس نقص المناعة البشرية(HIV).
2. مرض خبيث غير مسيطر عليه.	2. عدوى التهاب الكبد B و C.
3. الذهان الغير مسيطر عليه.	3. البدانة.
4. إدمان دوائي فعال.	4. اضطرابات المزاج.
5. أية حالة طبية مع بقيا متوقعة للحياة أقل من سنة إلى سنتين.	5. العمر أكبر من 60 سنة.
6. اختبار التصالب إيجابي مع الخلايا التائية CDC.	6. ورم خبيث سابق.
	7. عدم توافق زمرة الدم.

زرع الكلية:

هو إجراء جراحي انتخابي، يُجرى لمرضى القصور الكلوي الذين خضعوا لتقويم شامل دقيق قبل الجراحة.

يتيح التحال قبل الزرع الحفاظ على المرضى في حالة مستقرة، ويوفر الوقت الكافي لمعالجة المشكلات الطبية والجراحية التي قد تؤدي إلى اختلاطات ومشاكل تالية لزرع الكلية.

العمل الجراحي:

الاستعدادات قبل العمل الجراحي:

لا تختلف عن بقية العمليات الجراحية إلا ببعض النقاط. فإذا أُعدّ المرشحون للزرع جيداً، نادراً ما يكون من الضروري إلغاء الجراحة في اللحظة الأخيرة[48].

قد يكون من الضروري إلغاء العمل الجراحي عند حدوث شيء طارئ ولاسيّما عند وجود:

1. بدء حديث لألم صدري أو تغيرات في تخطيط القلب الكهربائي.
2. وجود قرحات قدم سكرية.
3. التهاب الصفاق.
4. التهاب رئوي أو تغيرات مرضية في صورة الصدر (CXR).

قرار التحال قبل الزرع يعتمد على:

1. مدة جلسة التحال السابقة وتوقيتها.
2. التقويم السريري للحالة الحجمية.
3. مستويات الشوارد ولاسيّما البوتاسيوم، إذ ينبغي أن تكون مستوياته أقل من 5.5 مك/ل.

تقنية العمل الجراحي:

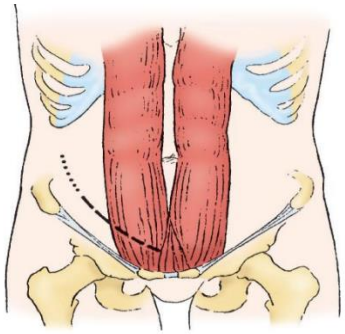
شق الجرح:

1. في عملية الزرع الأولى:

يُوضع المريض في وضعية الاستلقاء وتُطبّق أجهزة الضغط المتتالية قبل البدء بالتخدير بعد إعطاء المضادات الحيوية الوقائية، يكون شق جيبسون السفلي في البطن، وقد يكون موقع الشق في الربع السفلي إذ يمكن تمديده إلى الجناح الحرقفي العاني، أو أعلى من طرف الضلع الثاني عشر إذا لزم الأمر.

2. في عمليات الزرع المتكررة:

يكون القرار المتعلق بمكان وضع الكلية أكثر تعقيداً، إذ يُستخدَم الشق في الجانب المقابل للكلية المزروعة، وقد يكون الشق عبر البطن ضرورياً لإمكانية استخدام أوعية دموية قريبة للتقليل من الاختلاطات الجراحية.



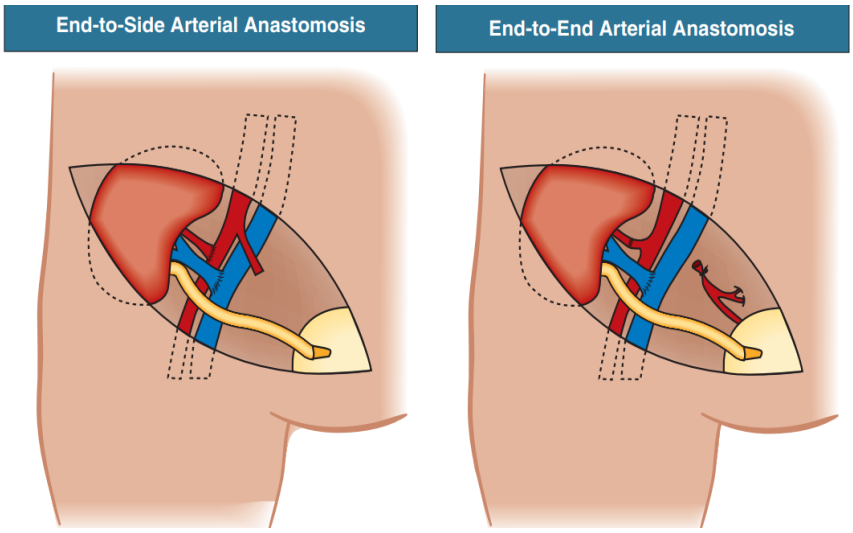
الشكل 7 الشق القياسي لزرع الكلية عند البالغين (شق جيبسون)[49]

المفاغرة الوريدية:

الخيط المستخدم هو بولي بروبيلين قياس (0-5)، تكون المفاغرة الوريدية عادة نهائية-جانبية للوريد الحرقفي الظاهر. إذا كان هناك عدد من الأوردة الكلوية، يمكن استخدام أكبرها وربط الآخرين بأمان بسبب الضمان الداخلي للتصريف الوريدي الكلوي. عند وجود وريدين بنفس الحجم تقريباً، يمكن خياطتهما جنباً إلى جنب، أووصلهما للوريد الحرقفي الظاهر[50].

المفاغرة الشريانية:

الخيط المستخدم هو بولي بروبيلين قياس (0-6) (0-5)، تكون المفاغرة الشريانية عادة نهائية – جانبية للشريان الحرقفي الظاهر أوالأصلي، ويمكن أن تكون مفاغرة نهائية – نهائية على الشريان الحرقفي الباطن.

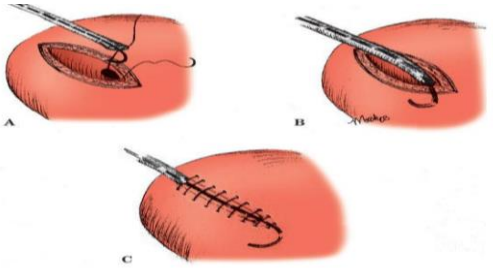


الشكل 8 المفاغرة الوريدية والشريانية[50]

المفاغرة الحالبية:

هناك طرق عدة لإعادة زرع الحالب، منها:

1. تقنية **Lich–Gregoir**: وهي الأشيع، يُجرى نفق عضلي وتُوسّع مخاطية المثانة والعضلية حوالي (2–4) سم، وتبقى القثطرة الداخلية لمدة (3–6) أسابيع بعد العمل الجراحي.
2. تقنية **Barry**.
3. تقنية **single–stitch Taguchi**.
4. تقنية **Leadbetter–Polytan**.



الشكل 9 إعادة زرع الحالب بتقنية Lich–Gregoir

المعالجة الطبية عند مرضى زرع الكلية:

يعود جزء كبير من نجاح زراعة الكلى إلى التقدم في الأدوية المثبطة للمناعة المستخدمة في أثناء مرحلتي التحريض والصيانة والمعالجة المضادة للرفض، إذ يحتاج مُتلقّو زراعة الكلى إلى تناول الأدوية المثبطة للمناعة مدى الحياة.

وتقسم هذه الأدوية إلى ثلاث مجموعات:

1. **معالجة تحريضية Induction therapy:**

يُعطى الأدوية التحريضية لمعظم متلقي زراعة الكلى في أثناء الزرع لتقليل خطر الإصابة المبكرة بالرفض والتقليل من استخدام الستيروئيدات أو مثبطات الكالسينورين والسميات المرتبطة بها.

يُوضع المريض على مجموعة من الأدوية المثبطة للمناعة وتختلف البروتوكولات العلاجية بين مراكز الزرع تبعاً لخبرتها ولاسيّما وتجاربها السريرية.

2. **معالجة صيانة (دائمة) Maintenance therapy:**

يستخدمها المريض بعد الزرع مدى الحياة، إذ تفيد هذه المعالجة في الحفاظ على الطعم ووظيفته بالشكل الأمثل.

3. **المعالجة المضادة للرفض Anti–Rejection therapy:**

تعطى عند حدوث شكل من أشكال الرفض المناعي للطعم.

الأدوية الصغيرة Small-Molecule Drugs: التي تُستخدم غالباً في المعالجة الدائمة[51]، وهي:

1. **الستيروئيدات القشرية:**

تثبط الستيروئيدات إنتاج العديد من السيتوكينات والمواد الفعالة وعائياً بما فيها: الانترلوكينات (IL-1_IL-2_ IL-6)، العامل المنخر للورم(TNF-a)، الكيموكينات والبروستاغلاندينات عبر تثبيط الفوسفوليباز A2 والبروتياز. تنظم الستيروئيدات الاستجابة المناعية من خلال: Activator-Protein2 (AP2) و-Nuclear Factor (NF-B)B.

يُعطى ميثيل بريدنيزولون(250-500) ملغ قبل العمل الجراحي أوفي أثنائه للزرع. معظم المرضى الذين تكون وظائفهم الكلوية مستقرة بعد 6 أشهر أو سنة لا يحتاجون إلى جرعات كبيرة من البريدنيزون، الجرعات المحافظة من 5-10 ملغ يومياً هي القاعدة، مع الانتباه إلى التأثيرات الجانبية على العظام والجلد واستقلاب الغلوكوز.

إذاً هي عناصر مساعدة مهمة للعلاج المثبط للمناعة وتستخدم علاجاً **تحريضياً** و**دائماً** وفي **علاج الرفض**

2. **مثبطات الكالسينيورين:**

تؤثر من خلال الارتباط ببروتينات بلاسمية تدعى: Immunophilins إذ يرتبط السيكلوسبورين (ببتيد فطري) مع Cyclophilinويرتبط التاكروليموس (ماكروليد فطري) Tacrolimus مع البروتين 12 الرابط لـ FK (FKBP12)، ومن ثَمَّ تثبط عبر سلسلة من التفاعلات العامل النووي لتفعيل الخلايا التائية (NF-AT)، أي أنها تمنع نسخ IL-2 والسيتوكينات الأخرى المسببة للالتهابات، مؤدية إلى منع تكاثر الخلايا التائية.

تعمل عملاً تآزرياً مع الستيروئيدات القشرية والميكوفينولات. نظراً غلى سميتها الكلوية ونافذة العلاج الضيقة، يجب مراقبة المستويات المصلية من CNIs. فضلاً عن ذلك، ينبغي الانتباه للتفاعلات الدوائية مع الأدوية الأخرى لأنها تُستقلَب بواسطة السيتوكروم CYP3A4 إذ إن معظم الأدوية تُستقلَب كبدياً عبر هذا الطريق[52].

3. **مثبطات mTOR:**

Sirolimus(SRL) هو ماكروليد فطري آخر ولكن لديه طريقة عمل مختلفة عن التاكروليموس، أي إنّه يمنع مسارات إشارات عامل نمو الخلايا التائية، وهذا يمنع الاستجابة لـ IL-2 والسيتوكينات الأخرى. يمكن استخدام السيروليموس بالتزامن مع السيكلوسبورين أو التاكروليموس، أو مع حمض الميكوفينيلات، لتجنب السمية الكلوية CNIs[53].

Everolimus هو مثبط آخر لـ mTOR له آلية عمل مماثلة مثل SRL ولكن مع توافر بيولوجي أفضل.

أهم التأثيرات الجانبية التي ينبغي الحذر منها هي: ضعف التئام الجروح، وزيادة السمية الكلوية عند تشاركه مع الCNI ، فضلاً عن إحداثه بيلة بروتينية جديدة وزيادة البيلة الموجودة مسبقاً من المرض الأصلي أو نتيجة تشاركه مع الCNI.

4. **ميكوفينيلات الموفيتيل Mycophenolate-Mofetile (MMF) وميكوفينيلات الصوديوم mycophenolate sodium (EC-MPS):**

هي مكونات مهمة لأنظمة تثبيط المناعة بسبب فعاليتها الموثوقة جداً و الآثار الجانبية المقبولة، MMF هو العامل المضاد للتكاثر الأكثر استخداماً ويشيع استخدامها بالاشتراك مع CNIs.

يثبط MMF عبر سلسلة من التفاعلات أنزيم (IMPDH) ومن ثَمَّ عدم تركيب البيورينات التي تتداخل في تكاثر الخلايا البائية والتائية وانقسامها[54]، وتكون تأثيراتها الجانبية في الجهاز الهضمي.

5. **الأزاثيوبرين Azathioprine:**

حجر الزاوية في العلاج المثبط للمناعة في متلقي زراعة الكلى حتى التسعينيات ولكن استعيض عنها بأدوية أكثر فعالية. إذ تستخدم ميكوفينولات الموفيتيل وميكوفينولات الصوديوم بدلاً من الأزاثيوبرين بناءً على الفعالية الفائقة.

يؤثر في مكان تأثير الميكوفينيلات (يثبط اصطناع البيورينات)، لكنه غير نوعي للمفاويات ومن ثَمَّ يثبط تكاثر الخلايا البائية والتائية المفعلة، لذلك فإن أكبر تأثير جانبي له هو تأثيره المثبط في نقي العظم، إذ يسبب نقص كافة عناصر الدم مع إمكانية زيادة نسبة الخباثات[54،55].

جدول 5 التأثيرات الجانبية للأدوية المثبطة للمناعة[53]

TABLE 101.1 **Side Effects of Small-Molecule Immunosuppressive Medications**

	Cyclosporine	Tacrolimus	Mycophenolate	Azathioprine	Corticosteroids	mTOR Inhibitors	Leflunomide
Renal	Nephrotoxicity, type 4 RTA, HTN, diuretic resistance, hyperkalemia, hypomagnesemia, hypophosphatemia	Nephrotoxicity, type 4 RTA, HTN, diuretic resistance, hyperkalemia, hypomagnesemia, hypophosphatemia			HTN, hypokalemia, diuretic resistance	Synergistic nephrotoxicity with CNIs, delayed recovery from ATN, proteinuria, hypokalemia, HTN	
Gastrointestinal		Diarrhea, abdominal pain	Diarrhea, nausea and vomiting, gastritis, esophagitis, oral and colonic ulcers	Nausea and vomiting, hepatotoxicity, pancreatitis	Peptic ulcers, gastritis, esophagitis, diarrhea, colonic perforation	Diarrhea	Nausea, diarrhea, hepatitis
Hematologic	Thrombotic microangiopathy	Thrombotic microangiopathy	Anemia, leukopenia, thrombocytopenia	Anemia, leukopenia, thrombocytopenia	Leukocytosis, polycythemia	Thrombotic microangiopathy, anemia, thrombocytopenia	Anemia, leukopenia
Metabolic	Hyperlipidemia, hyperuricemia, gout, glucose intolerance	New-onset diabetes			Hyperlipidemia, hyperuricemia, hyperglycemia, osteoporosis, avascular necrosis, increased appetite and weight gain	Hyperlipidemia	
Dermatologic	Gingival hyperplasia, coarsened facial features	Alopecia			Hirsutism, acne, cushingoid facies, buffalo hump	Impaired wound healing, oral ulcers	Alopecia Rash
Neurologic	Encephalopathy, insomnia, myopathy, tremors	Encephalopathy, insomnia, myopathy, tremors	Progressive multifocal leukoencephalopathy		Psychosis, insomnia, myopathy	Reflex sympathetic dystrophy	
Other	Edema	Myocardial hypertrophy	Viral infections, pulmonary edema in elderly		Cataracts	Lymphocele, interstitial pneumonitis, rash, edema	

ATN, Acute tubular necrosis; *CNIs,* calcineurin inhibitors; *HTN,* hypertension; *mTOR,* mammalian target of rapamycin; *RTA,* renal tubular acidosis.

العوامل البيولوجيةBiologic Agents :

تُستخدم في المعالجة التحريضية وفي علاج الرفض الحاد، ومنها:

1. الأضداد عديدة النسيلة: Anti-thymocyte Globulin (ATG)

تشمل معظم الأنظمة إعطاء ATG وريدياً لمدة 4 إلى 7 أيام، إما بوصفه علاجاً تحريضياً أو لعلاج الرفض المقاوم للستيروئيدات.

تحفز هذه الأجسام المضادة متعددة النسيلة على استنفاد الخلايا اللمفاوية والعناصر الدموية اعتماداً على آليات عدة بما فيها الموت الخلوي المبرمج، فهو مثبط مناعة قوي، إذ قد يستغرق الجهاز المناعي عدة أشهر_ إن لم يكن سنوات_ حتى يتعافى تماماً[56].

2. الأجسام المضادة وحيدة النسيلة:

من هذه الأدوية:

1. الجسم المضاد أحادي النسيلة المضاد ل CD25 Anti-CD25(Basiliximab):

يُوجه Basiliximab إلى CD25، التي تعبر على الخلايا التائية النشطة. يستخدم هذا الدواء للوقاية من الرفض الحاد في مدّة ما قبل الزرع مباشرة، وهو فعال في تقليل معدل الرفض الحاد المبكر مع القليل من الآثار الجانبية الضارة.

2. الجسم المضاد أحادي النسيلة المضاد لـ (Rituximab)Anti-CD20:

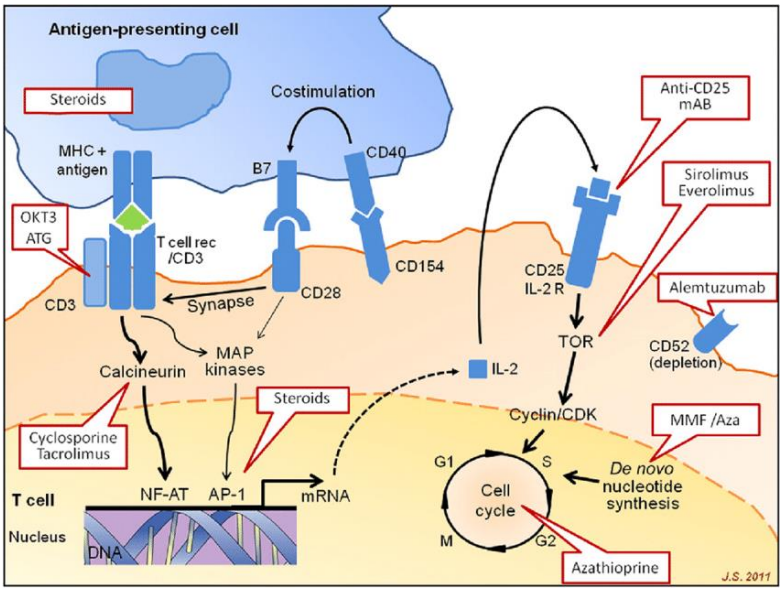
يثبط الريتوكسيماب تكاثر الخلايا البائية، ويحثّ على موت الخلايا المبرمج والتحلل بواسطة السمية الخلوية المعتمدة على كلٍّ من المتممة والجسم المضاد، وتفعيل التيروزين كيناز بوصفه تأثيراً مباشراً لارتباط الجسم المضاد بمستقبل CD20 الخاص به. ومن ثَمَّ فإن الريتوكسيماب يقلل من إنتاج الخلايا البائية النشطة، ويحد من إنتاج الأجسام المضادة.

يستخدم الريتوكسيماب مع الغلوبيولين المناعي الوريدي في عمليات زرع الكلى لعلاج الرفض المتواسط بالأضداد، وفي الأدوية التحريضية بعد إزالة التحسس في زرع الكلى متخالف الزمرة ABO [57].

3. الغلوبولين المناعي الوريدي IVIG:

يُقلل الأضداد من خلال تثبيط إنتاج الأضداد وزيادة تقويضها، وتثبيط السيتوكينات الالتهابية، فهو يقدم فوائد كبيرة في إزالة التحسس لمرضى زرع الكلى متخالفي الزمر ABO. وكذلك في علاج الرفض المتواسط بالأضداد بمفرده، أو بالاشتراك مع الريتوكسيماب، وقد نجح IVIG في إزالة حساسية المرضى ذوي الحساسية العالية المدرجين في قائمة الانتظار لزيادة فرص العثور على متبرع متوافق.

الشكل 10 الاستجابة المناعية، وأماكن تأثير بعض الأدوية المثبطة للمناعة[52]



يُوضع المريض على مجموعة من الأدوية المثبطة للمناعة وتختلف البروتوكولات العلاجية بين مراكز الزرع تبعاً لخبرتها الولاسيّما وتجاربها السريرية[58].

أهم البروتوكولات العلاجية:

1. بردنيزولون فموي + أزاثيوبرين + سيكلوسبورين.
2. بردنيزولون فموي + ميكوفينولات موفتيل + سيكلوسبورين.
3. بردنيزولون فموي + ميكوفينولات موفتيل + تاكروليموس.

ويُعد البروتوكول الأخير هو الأفضل والأوسع انتشاراً بين مراكز الزرع.

الفصل الثالث: البيلة البروتينية

القيم الطبيعية والكميات

بالرغم من أنّه لايوجد تعريفات ثابتة للبيلة البروتينية، إلا أنّ التعريفات الواردة في KDIGO تُعد الأكثر استخداماً[2،3].

عادةً ما يفرز الأشخاص الطبيعيون ما بين 40 إلى 80 ملغ من البروتين يومياً، إذ إنّ البيلة البروتينية الفيزيولوجية لا تتجاوز 150 ملغ يومياً للبالغين، و140 ملغ /م^2 يومياً للأطفال[59].

يُطرح في البول عدد من البروتينات المختلفة منها: (20 – 30 ملغ) من الألبومين، (10 – 20 ملغ) من البروتينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض التي تخضع للرشح الكبي، و(40–60 ملغ) من البروتينات المفرزة (بروتينات تام هارسفول مثلاً).

يُقاس إفراز البروتين اليومي روتينياً باختبارات عدة منها: جمع بروتين البول لمدة 24 ساعة، الذي يُعد المقياس الذهبي. ومع ذلك، هناك اختبارات أخرى لتقدير درجة البيلة البروتينية وقياسها وهي: اختبار مقياس غمس الشرائط، وحساب نسبة البروتين أو الألبومين إلى الكرياتينين (ملغ / ملغ) في عينة بول عشوائية، إذ يُلحظ أنَّ متوسط إفراز الكرياتينين اليومي يبلغ تقريباً 1000ملغ / يوم يسمح بنسبة تقريبية لمعدل إفراز البروتين لمدة 24 ساعة[60].

الآلية الفيزيولوجية لحدوث البيلة البروتينية:

تُعد البيلة البروتينية المصحوبة بدرجات متفاوتة من البيلة الدموية هي السمة المميزة لمرض الكبيبات.

الحاجز الرئيسي للبروتينات هي **فتحات الحجاب بين أقدام الخلايا القدمية**، إذ تتكون هذه الفتحات من بروتينات ممتدة عبر الغشاء القاعدي متجاورة فيما بينها مشكلة ما يشبه السلم لتمتد على الجانب الخارجي من الغشاء القاعدي الكبي.

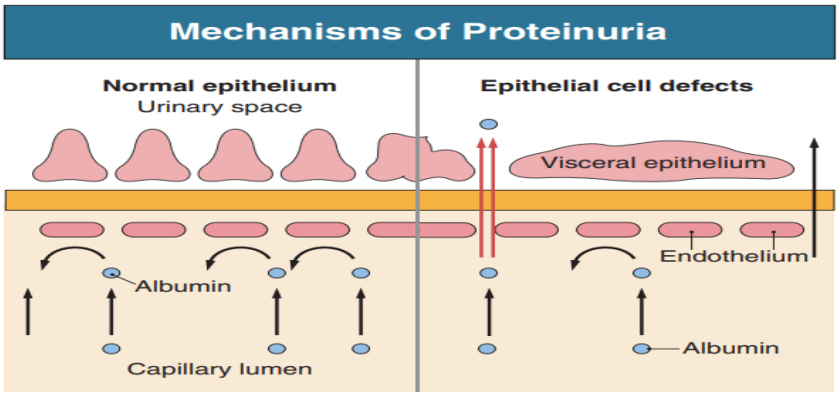
تُعد فتحات الحجاب بين أقدام الخلايا القدمية مهمة جداً في العديد من الأنماط الوراثية للمتلازمة النفروزية التي تنطوي فيها الطفرات على بروتينات الحاجز الشقي، كما في النمط المقاوم للستيروئيدات للداء قليل التبدلات MCD وتصلب الكبيبات البؤري القطعي FSGS[61].

بالرغم من أنّ البيلة البروتينية قد تنجم عن إصابة بروتينات الخلايا القدمية وفتحات الحجاب أو وجود طفرة فيها، إلا أنها قد تكون ناجمة في كثير من الحالات عن إصابة غير نوعية للخلية القدمية، مثلاً عدم نضج الخلايا القدمية أو تلفها، إذ إنّه بإصابة الخلايا القدمية تتورم ويتغير شكلها، وتندمج أقدامها وتؤدي إلى انخفاض معامل الرشح الكبي التي تُشاهد في المتلازمة النفروزية [61،62].

يمكن أن تنتج البيلة البروتينية أيضاً عن التغيرات في البطانة الكبيبية ولاسيّما في البروتينات السكرية، وكذلك عن التغيرات في الغشاء القاعدي الكبي والقوى الكهربائية المتغيرة عبره، ويوضح **الشكل**11 آلية حدوث البيلة البروتينية.

تُصَدُّ البروتينات سالبة الشحنة مثل الألبومين (الدوائر الزرقاء) بواسطة البروتينات سالبة الشحنة في البطانة (البروتينات السكرية) والغشاء القاعدي الكبي (بروتيوغليكان كبريتات الهيباران) وفجواته وفتحات الحجاب، إذ لا تمر سوى كميات صغيرة من الألبومين عبرها.

في معظم حالات البيلة البروتينية، تتأذى الخلايا القدمية، وهذا يؤدي إلى تورم أقدامها وإصابة فتحات الحجاب، ومن ثَمَّ يمكن أن تمر كميات كبيرة من البروتينات عبر الغشاء القاعدي الكبي وفجوات الأقدام المتأذية (الأسهم الحمراء)[63].



الشكل 11 آلية حدوث البيلة البروتينية

طرائق قياس البيلة البروتينية:

توصي إرشادات الKDIGO بأنّ الطريقة المثلى والأولية لتقويم البيلة البروتينيّة هي قياس الألبومين في عينة بول عشوائية في الصباح الباكر uACR [59،61،65]، إذ تُصنف البيلة الألبومينية وفقاً لنظام الفئات A1 إلى A2، لتحلّ بديلاً عن المصطلحات السابقة كما هو موضح في **الجدول 6**.

جدول 6 طرائق قياس البيلة الألبومينية أو البيلة البروتينية[15،59]

TABLE 79.1 **Methods for Monitoring Proteinuria or Albuminuria**

Methods	Comments
Recommended	
uPCR or uACR* of intended 24-h urine collections that are at least 50% complete based on creatinine content†	Most accurate method (see text). Also can be used to assess nutrient intake relevant to CKD management (e.g., Na, K, urea nitrogen, water). Inconvenient, but this can be mitigated (see text).
uPCR or uACR ratio from overnight collections (first morning void)	More convenient than 24-h collections but provides a lower estimate of proteinuria than 24-h collections and is more vulnerable to artifacts (see text).
Not Recommended	
Intended 24-h urine collection in which protein or albumin is measured but creatinine is not measured	Large overcollections and undercollections are common in intended 24-h urine collections. If creatinine content is not measured, the degree of overcollection or undercollection cannot be reliably assessed.
Spot uPCR or uACR	Convenient but highly inaccurate estimate. Cost-to-benefit ratio is low because cost is about the same as 24-h urine testing, but often the results of spot testing are misleading.
Dipstick test for proteinuria (albuminuria)	Convenient and low-cost point-of-care measure but not reliable for monitoring CKD patients.

Methods for monitoring proteinuria or albuminuria. E = (140 – Age) × Weight (Nonobese) in kg × 0.2 × 0.85 if female.
An M/E ratio exceeding 0.5 is evidence that the collection is more than 50% complete.
*uACR is recommended if 24-hour proteinuria is <500 mg (uPCR if <0.3 for average-sized person). uPCR is recommended if 24-hour proteinuria is above 500 mg.
†Degree of completeness of an intended 24-hour urine collection = measured creatinine content *(M)*/expected creatinine content *(E)*.
CKD, Chronic kidney disease; *uACR,* urine albumin-to-creatinine ratio; *uPCR,* urine protein-to-creatinine ratio.

من المهم معرفة أنّ بعض المرضى تُفرز بروتينات أخرى غير الألبومين، ومن ثَمَّ تكون نسبة البروتين إلى الكرياتينين في الصباح الباكر أكثر فائدة في بعض الأمراض، ولاسيّما في الأمراض الكبية.

قد تكون هناك حاجة لإجراء اختبارات ولاسيّما (سلاسل الضوء بالغلوبيولينات المناعية) لبروتينات نوعية في البول (بروتينات بنس جونس) لأنها لا تُكشف بالاختبارات القياسية العادية المذكورة آنفاً.

طرائق قياس البيلة البروتينيّة:

1. اختبار شريط كاشف الألبومين:

يعتمد اختبار شريط كاشف الألبومين على تأثير الألبومين في المخزن المؤقت (رباعي البروموفينول الأزرق)، الذي يسبب تغيراً في درجة الحموضة بما يتناسب مع تركيز الألبومين نفسه. الشريط حساس للألبومين ولكنه ذو حساسية منخفضة جدًا للبروتينات الأخرى، مثل البروتينات الأنبوبية والغلوبولين المناعي خفيف السلسلة؛ ومن ثَمَّ لن يكشف البيلة البروتينية الأنبوبية أو البيلة البروتينية الفائضة، التي يمكن أن تحدث في الاعتلالات الأنبوبية أحادية النسيلة.

الحد الأقصى للكشف بالشرائط هو (0,25–0,30)غ /لتر، لذلك فهو لا يُحدّد البيلة الألبومينية، لذلك قد تحدث نتائج سلبية كاذبة عند انخفاض كثافة البول، كذلك تتأثر الشرائط بدرجة حموضة البول، إذ تحدث إيجابية كاذبة في البول شديد القلوية.

2. تركيز البروتين في جمع بول 24 ساعة:

يُعد الطريقة المرجعية لقياس البيلة البروتينية في أثناء علاج الأمراض الكبية ومرضى الزرع.

قد يُعطي جمع البروتين في بول 24 ساعة أرقاماً غير دقيقة في بعض الحالات مثلاً: الأطفال، المتقدمين بالعمر، المرضى الخارجيين [60].

3. نسبة البروتين إلى الكرياتينين ونسبة الألبومين إلى الكرياتينين:

أُثبت وجود علاقة وثيقة بين تفاعل البوليميراز المتسلسل في عينة بول عشوائية وتركيز البروتين لمدة 24 ساعة في مجموعة واسعة من المرضى، بما في ذلك مرضى التهاب كبيبات الكلى ولاسيّما في أثناء العلاج.

قد تتأثر النتائج بانخفاض إفراز الكرياتينين نتيجةً لانخفاض كتلة العضلات، ومن ثَمَّ يمكن أن تكون قيم تفاعل البوليميراز المتسلسل في المرضى المسنين والنساء أعلى منها لدى الشبان.

تقترح KDIGO أنّ ACR يُعدُّ بديلاً عن PCR لدى البالغين، لأنّ البيلة الألبومينية تعدّ موثوقة لمتابعة تطور القصور الكلوي المزمن، لكنّها غير موثوقة لمراقبة بعض مرضى التهاب الكلية الذئبي، إذ يجب تأكيد ارتفاع مستوى تفاعل البوليميراز وتحديد كميته بتحليل أكثر دقة، وهو تحليل جمع بروتين البول لمدة 24 ساعة.

قد تحدث نتائج سلبية كاذبة في ACR ولاسيما في الأمراض الأنبوبية الخلالية واعتلالات الغلوبيولينات وحيدة النسيلة، إذ تتكوّن بروتينات البول غالباً من البروتينات الأنبوبية وسلاسل الضوء وحيدة النسيلة على التوالي[60،67].

أنواع البيلة البروتينية:

أولاً: البيلة البروتينية اللانفروزية اللاعرضية:

تُعرَّف البيلة البروتينية اللانفروزية بأنّها إفراز البروتين في البول أقل من 3 غ / 24 ساعة أو نسبة بروتين البول إلى الكرياتينين أقل من 3 غ/غ، إذ يعد وجودها دليلاً على أذية كبية، أما المستويات المنخفضة من البيلة البروتينية <1 غ / يوم تدل على أذية أنبوبية خلالية[68].

1. البيلة البروتينية بالإفاضة:

تُشاهد في إفراز البول للسلاسل الخفيفة، وتظهر في الورم النقوي المتعدد والابيضاضات، ويجب الاشتباه بها عندما يكون مقياس البول للألبومين سلبياً بالرغم من الكشف عن كميات كبيرة من البيلة البروتينية باختبارات أخرى.

2. البيلة البروتينية الأنبوبية:

تتظاهر الأذية الأنبوبية الخلالية ببيلة بروتينية منخفضة الدرجة (عادة أقل من 2جم/ يوم)، وتؤدي لبيلة ألبومينية ثانوية نتيجة لخسارة بعض البروتينات الأنبوبية وعدم إعادة الامتصاص الأنبوبي للألبومين المرشح.

تنذر البيلة الأنبوبية المتزامنة مع الأمراض الكبية بأذية متقدمة في الأنابيب الخلالية.

3. البيلة البروتينية الكبيبية:

تُصنف البيلة البروتينية الكبيبية إلى:

1.3 - **<u>بيلة بروتينية عابرة وظيفية</u>**:

تشير البيلة البروتينية الوظيفية إلى البيلة البروتينية غير الكلوية العابرة التي يمكن أن تحدث مع الحمى، والتمارين الرياضية، وقصور القلب، وحالات فرط الأدرينالين، وفقر الدم الشديد.

هذه البيلة سليمة، ويُفترض أنّها ديناميكية المنشأ إذ تحدث نتيجةً لزيادة ضغط أوتدفق دم النفرون المفرد.

2.3- **<u>بيلة بروتينية انتصابية</u>**:

تظهر في الأطفال والشباب، قد تكون البيلة البروتينية الكبيبية منخفضة الدرجة انتصابية، ما يعني أن البيلة البروتينية تكون غائبة في وضعية الاستلقاء.

عادة ما يكون إجمالي بروتين البول في المريض المصاب بالبيلة البروتينية الانتصابية أقل من 1 غ / 24 ساعة، ولا تترافق مع بيلة دموية وارتفاع ضغط الدم.

الإنذار غالباً سليم، ولا يوجد داعٍ لإجراء خزعة كلية، إذ تظهر الخزعة الكلوية عادةً تغيراً كبيبياً طبيعياً أو خفيفاً.

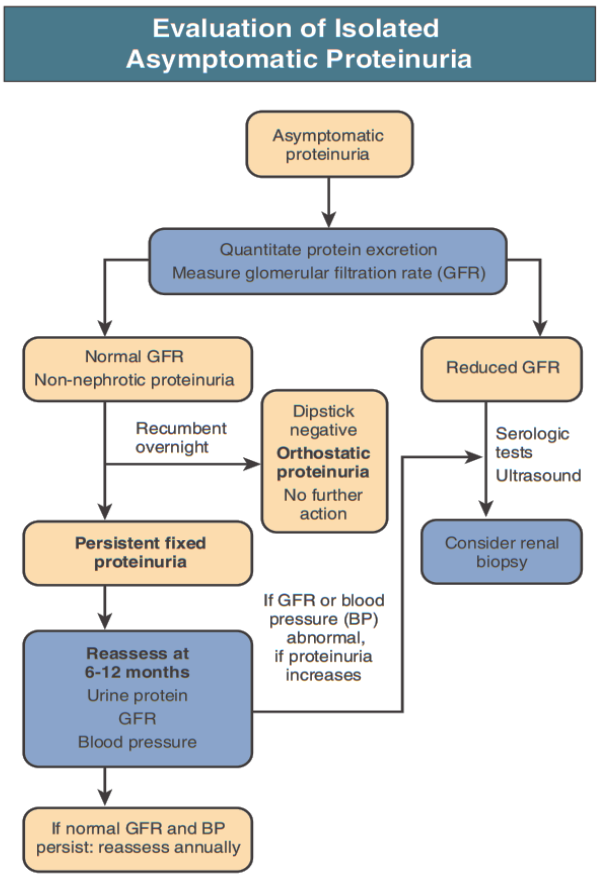
3.3- **<u>بيلة بروتينية غير نفروزية ثابتة</u>**:

يكون سببها عادة الأمراض الكبية، فإذا كانت البيلة أقل من 0.5 إلى 1غ / يوم، ونسبة الرشح الكبي ثابتة فلا يوجد داعٍ لإجراء الخزعة، ولكن ينبغي المتابعة الحثيثة عند استمرار البيلة البروتينية.

تشير الدراسات السابقة إلى أن نتائج الخزعة في هؤلاء المرضى يمكن أن تكون مماثلة لتلك التي تظهر في المتلازمة النفروزية (أشيعها التصلب الكبي البؤري القطعي واعتلال الكلية الغشائي)، إذ ينبغي المراقبة المنتظمة للبيلة البروتينية وضبط الضغط الشرياني.

تُجرى الخزعة الكلوية إذا تجاوزت البيلة البروتينية أكثر من 1غ / يوم بالرغم من البدء بالعلاج بالأنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين.

يلخص **الشكل** 13 تقويم البيلة البروتينية المعزولة اللاعرضية.



الشكل 12 تقويم البيلة البروتينية اللاعرضية[60،68]

ثانياً: المتلازمة النفروزية:

متلازمة سريرية ذات سمة خماسية مميزة لأذية الكبيبات، تتجلى الإصابة الكبيبية بزيادة نفاذية جدار الشعيرات الدموية إلى البروتين، إذ تتظاهر سريرياً ببيلة بروتينية أكثر من 3,5غ / يوم عند البالغين وأكثر من 40 ملغ/ساعة/م عند الأطفال، ونقص ألبومين الدم أقل من 3,5 غ/ دل، ووذمات انطباعية، وفرط شحوم الدم، وبيلة شحمية.

ثالثاً: المتلازمة الكلائية:

إنّ وجود التهاب كبيبي يؤدي إلى انخفاض معدل الرشح الكبيبي، وبيلة بروتينية غير نفروزية أقل من 3غ/يوم، ووذمات، وارتفاع ضغط الدم ، وبيلة دموية مع أسطوانات كريات حمر، وشح بولي مؤدياً لقصور كلوي.

الفصل الرابع: البيلة البروتينية بعد زرع الكلية

مقدمة:

تزداد خطر الوفيات وأمراض القلب والأوعية الدموية في مرضى القصور الكلوي المزمن، ولاسيما في المرضى الذين يعانون مستويات أعلى من البيلة البروتينية. توصي جمعية (KDOQI) بمتابعة مرضى الكلى المزمن (CKD) بالبيلة البروتينية مؤشراً على مرض الكلى، بناءً على مزيج من eGFR والبيلة البروتينية المقيسة بواسطة نسبة الألبومين – الكرياتينين (ACR) أو تحليل البول باستخدام مقياس اختبار الشرائط[60].

في متلقي زراعة الكلى، ترتبط البيلة البروتينية بالأذية الكلوية وهي مؤشر على خسارة الطعم، ويرتبط بارتفاع خطر الوفيات وأمراض القلب والأوعية الدموية. وفقًا لذلك، اقترحت جمعية (KDIGO) بشأن رعاية متلقي زرع الكلى قياس إفراز بروتين البول مرة واحدة على الأقل في الشهر الأول بعد الزرع، ثم كل ثلاثة أشهر قي السنة الأولى، ثم سنوياً بعد ذلك، واقترحت خزعة الطعم الكلوي أيضاً للبيلة البروتينية الجديدة أو البيلة البروتينية النفروزية المستمرة وغير المفسرة، لتحديد ما إذا كان هناك سبب يمكن علاجه لخلل وظيفة الطعم[15].

البيلة البروتينية هي اختلاط مهم يؤثر في متلقي زرع الكلى، وهو مرتبط بأحداث القلب والأوعية الدموية والوفاة المبكرة وخسارة الطعم، وهي علامة بيولوجية مهمة وشائعة جداً لإصابة الطعم الكلوي، وهنا تكمن أهمية دراسة معدل انتشار البيلة البروتينية بعد زرع الكلية والعوامل المرتبطة بحدوثها.

يمكن أن تظهر البيلة البروتينية ظهوراً مؤقتاً بعد الزرع نتيجة وجود درجة من الأذية الإقفارية في أثناء العمل الجراحي، وقد تكون ناتجة من الكلى الأصلية ولاسيّما في الأشهر الأولى التالية للزرع، أو قد تكون نتيجة استخدام مثبطات المناعة ولاسيّما SRL.

الوبائيات ونسبة انتشار البيلة البروتينية:

يتراوح معدل انتشار البيلة البروتينية عند متلقي الكلى من 7.5 إلى 45.0٪، تختلف هذه الأرقام وفقاً للعتبة المستخدمة لتحديد البيلة البروتينية [3]. أظهرت الدراسات التي استخدمت عتبة أعلى بقليل من الحد الطبيعي أن أعلى معدل لانتشار البيلة البروتينية بين 31 و 45٪ [69].

فإذا كانت البيلة البروتينية 1غ/يوم فإن متوسط الانتشار يبلغ 19%، أمّا الدراسات التي استخدمت عتبة عالية لتحديد البيلة البروتينية 2-3غ / يوم كان لها معدل انتشار أقل بكثير للبيلة البروتينية بمتوسط 13٪ [70]، وعندما تكون عتبة البيلة البروتينية أكثر من 150ملغ/يوم، فتصل نسبة الانتشار إلى 50%.

تشير هذه البيانات إلى أن البيلة البروتينية هي مشكلة شائعة بعد زرع الكلى، بالرغم من أن الانتشار والتعريفات متنوعة فإنّه حتى المستويات المنخفضة من البيلة البروتينية ترتبط بانخفاض بقيا الطعم، ومن ثَمَّ تستحق الاهتمام حتى لو لم تصل إلى العتبة الأعلى التي حددها بعض المؤلفين.

تحديد منشأ البيلة البروتينية:

المحدّد الأول في تقويم البيلة البروتينية بعد الزرع هو ما إذا كانت تنشأ من الكلى الأصلية أو من الطعم، إذ يمكن أن يكون السبب هو الكلية الأصلية أو الطعم، وربما يكون ذلك نتيجة الأذية الإقفارية للطعم في أثناء العمل الجراحي إذ تنخفض البيلة البروتينية بعد زراعة الكلى الناجحة في غضون أسابيع قليلة وفقاً لدراسة الخزعات في معظم الدراسات الحديثة.

قدمت إحدى هذه الدراسات إرشادات لتحديد أصل البيلة البروتينية بعد الزرع:

أولاً: تنخفض البيلة البروتينية الناجمة عن الكلى الأصلية تدريجياً بعد عدة أسابيع إلى السنة من إجراء عملية الزرع.

ثانياً: الزيادة في كمية البيلة البروتينية >150 ملغ / يوم بعد سنة من الزرع تشير إلى أمراض كبية جديدة أو نكس المرض الأصلي [71].

هناك آليتان رئيسيتان يمكن أن تسببا بيلة بروتينية بعد زرع الكلى:

1. إعادة امتصاص غير كافية للبروتينات الصغيرة من الخلايا الأنبوبية القريبة.
2. زيادة مرور الألبومين أو البروتين ذي الوزن الجزيئي العالي [72].

عادة ما تكون البيلة البروتينية في الأمراض الكبية بعد الزرع غير انتقائية مع ارتفاع الغلوبيولين المناعيIgG وارتفاع نسبة IgG / الألبومين في البول.

IgG هو بروتين عالي الوزن الجزيئي (150 كيلو دالتون) لايتم ترشيحه في الكبيبات في الأحوال الفيزيزلوجية الطبيعية نتيجة صغر المسام، ومن ثَمَّ فإن ظهوره في البول يعكس إصابة الكبيبات الشديدة وضعف انتقائية الغشاء.

تدل البيلة البروتينية التي تزيد عن 1.5 غ / يوم إلى مرض كبي، إذ تشير إلى نكس المرض الأصلي أو إصابة كبية جديدة أو التصلب البؤري الكبي المقطعي الناجم عن سمية مثبطات الكالسينورين المزمنة.

تشير البيلة البروتينية منخفضة الدرجة التي تصل تقريباً إلى 0.5 غ / يوم عادةً إلى إصابة الحيز الأنبوبي الخلالي.

تؤثر الأذية الأنبوبية على إعادة امتصاص العديد من البروتينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض ومن ثَمَّ تشاهد البيلة البروتينية الأنبوبية في الرفض الحاد، والأذية الإقفارية للطعم في أثناء العمل الجراحي، والمواد السامة كلويّاً (بعض المضادات الحيوية والأدوية المضادة للفيروسات)[73].

إن النوعين السابقين من البيلة البروتينية متزامنان، فقد يؤثر الضرر الكبيبي في الخلال الأنبوبي، وقد تؤدي التغيرات الخلالية الأنبوبية إلى حدوث آفات كبية، ففي الأشكال المتقدمة من مرضى الزرع غالباً ما توجد الأنماط مجتمعةً (البيلة الأنبوبية والكبية)[74].

جدول 7 الفرق بين البيلة البروتينية الأنبوبية والكبيبية

	البيلة البروتينية الأنبوبية	البيلة البروتينية الكبيبية
التعريف	إفراز بروتين البول >150 ملغ/ 24 سا لبروتينات منخفضة الوزن الجزيئي (<60 كيلو دالتون).	فقدان البروتينات التي تتجاوز 60 كيلو دالتون في البول.
الآلية الإمراضية	الإنتاج المفرط للبروتينات الصغيرة ومن ثَمَّ تتجاوز قدرة إعادة الامتصاص من الخلايا الأنبوبية القريبة (ورم نقوي متعدد، اللوكيميا). عيوب خلقية في خلايا الأنبوب القريب (متلازمة فانكوني، الحماض الأنبوبي الكلوي). خلل مكتسب في الخلايا الأنبوبية القريبة (إصابة نقص التروية بعد الزرع IRI، السمية الدوائية، الأذية الكلوية الحادة AKI، التهاب كلية خلالي...)	الأمراض الكبيبية التي تغير شكل الأكتين والهيكل الخلوي للخلايا القدمية وأقدامها ووظيفتهما إذ تؤدي إلى: انخفاض الانتقائية وزيادة مرور البروتينات عبر لمعة الأنابيب. حجم فتحات المرشح قد تشير إلى خسارة بروتينات مهمة منها: الألبومين 68 كيلو دالتون والغلوبيولين المناعي IgG 150 كيلو دالتون.
الأسباب الرئيسية	إصابة نقص التروية بعد الزرع IRI. الأذية الكلوية الحادة AKI. الرفض الحاد AR. السمية الدوائية (مثبطات الmTOR–، الأمينوغليكوزيدات، مضادات الفيروسات)	نكس المرض الكبي. أمراض الكبيبات الجديدة أو الأمراض الجهازية. الرفض المزمن. السمية الدوائية (مثبطات الmTOR–، CNI). البدانة. التهابات الكبد B,C .

التقويم الكمي للبيلة البروتينية والألبومينية والمراقبة الدورية:

بالنظر إلى انعدام وجود تعريفات ولاسيّما بالزرع للبيلة البروتينية والبيلة الألبومينية توصي إرشادات زرع KDIGO استخدام نفس القيم المحددة لعامة السكان (**الجدول**3).

يمكن قياس البيلة البروتينية والبيلة الألبومينية بجمع بول 24 ساعة أو باستخدام عينة البول العشوائية وقياس نسبة الألبومين إلى الكرياتينين ACR، أو نسبة البروتين إلى الكرياتينين PCR.

بالرغم من أن إرشادات زرع KDIGO لا تقدم توصية محددة لتحديد أفضل طريقة لقياس البيلة البروتينية والبيلة الألبومينية في متلقي الزرع الكلوي، إلا أنها تشير إلى أن ACR وPCR هما اختبارات فحص مقبولة في هذه الفئة من السكان، إذ توصي بقياس البروتين في جمع بول 24 ساعة مرة واحدة على الأقل في أثناء الشهر الأول بعد الزرع، ثم كل ثلاثة أشهر في السنة الأولى، ولاحقاً مرة واحدة سنويّاً.

بالنسبة إلى البيلة البروتينية الجديدة أو البيلة البروتينية النفروزية غير المفسرة، يجب إجراء خزعة الطعم الكلوي[15،75].

يعد إفراز البروتين في جمع بول 24 ساعة هو المعيار الذهبي للتقويم الكمي للبروتين، إذ يجب تأكيد أي فحص إيجابي بواسطة جمع بول 24 ساعة. إذا كان جمع بول 24 ساعة يمثل مشكلة للمرضى، فإن نسبة البروتين في البول / الكرياتينين (ملغ/غ) في عينة بول عشوائية هي بديل ممتاز، إذ ثبت أن لها ارتباطاً جيداً مع جمع بول 24 ساعة[76].

توصي إرشادات KDIGO بمراقبة البيلة البروتينية بوصفهما جزءاً من متابعة الزرع الروتينية بالنسبة إلى الممارسة اليومية، فإن التوصيات المذكورة أعلاه تعني أن المراقبة المنتظمة لكمية البيلة البروتينية في جميع زيارات المتابعة مهمة للغاية.

أسباب البيلة البروتينية بعد الزرع:

استُخدمت الأدبيات الطبية حول البيلة البروتينية بعد الزرع لمناقشة التشخيص التفريقي للبيلة البروتينية الغزيرة وعلاقتها ببقيا المريض والطعم.

البيلة البروتينية –على جميع المستويات– هي علامة بيولوجية مهمة تستخدم لتحديد الإنذار في الكلى المزروعة وبقيا المريض.

يمكن أن تكون البيلة البروتينية بعد الزرع ناجمة عن أسباب عدّة كما هو موضح في (**الجدول**8)[77].

جدول 8 أسباب البيلة البروتينية بعد الزرع

أسباب البيلة البروتينية بعد زرع الكلية	
1. **البيلة البروتينية المتبقية من الكلى الأصلية**	
2. **أمراض الكبيبات في الطعم:**	1) نكس الأمراض الكبية. 2) أمراض الكبيبات الجديدة(De-novo). 3) تأثير الأجسام المضادة للHLA من النمط الثاني في أمراض الكبيبات بعد الزرع.
3. **التليف الخلالي والضمور الأنبوبي للطعم (اعتلال الطعم المزمن) Chronic Allograft (CAN) Nephropathy**	
4. **تأثيرات الأدوية** ولاسيّما **مثبطات الmTOR**	
5. **التناقض الوظيفي المهم بين الطعم واحتياجات المتلقي**	

إذ نلحظ أنّ المرضى الذين يعانون بيلةً بروتينية عالية الدرجة > 1500 ملغ / يوم كثيراً ما يعانون أمراض الكبيبات بنسبة تصل تقريباً ل (80٪). ومع ذلك، قد يكون من الصعب تحديد سبب البيلة البروتينية في المرضى الذين لديهم مستويات أقل من ذلك.

وسنشرح باختصار الأسباب المختلفة للبيلة البروتينية:

1. **البيلة البروتينية المتبقية:**

إن وجود بيلة بروتينية من الكلى الأصلية قد يجعل من الصعب تفسير البيلة البروتينية المكتشفة بعد الزرع، هذا أمر شائع في المرضى الذين يخضعون لعملية زرع الكلى قبل بدء التحال، نتيجة لوجود وظيفة كلوية جيدة في الكلى المزمنة مع كمية متبقية في الصادر البولي، تُظهر هذه الدراسات أن البيلة البروتينية قبل الزرع تنخفض انخفاضاً مفاجئاً في الأسابيع الأولى حتى السنة بعد إجراء عملية زرع كلى ناجحة[77].

2. **أمراض الكبيبات:**

يوجد ثلاثة أنواع من مرض الكبيبات في الطعم: نكس المرض الكبي، والأمراض الجديدة، واعتلال الكبيبات بعد الزرع.

أولاً: نكس الأمراض الكبيّة[78]: يلخص **الجدول9** انتشار ونكس الأمراض الكبية الأشيع بعد الزرع.

جدول 9 انتشار ونكس الأمراض الكبية

TABLE 108.2 **Recurrent Diseases in Renal Transplants and Effects on Graft Survival**

Disease	Clinical Recurrence Rate (%)	Graft Loss in Recurrent Disease (%)
Primary focal segmental glomerulosclerosis	20-50 (children), 10-15 (adults)	40-50
Membranoproliferative glomerulonephritis type 1	20-30	30-40
Dense deposit disease	80	20, often late
Hemolytic uremic syndrome (HUS)		
Classic D + HUS	0-13	Uncommon
Atypical D – HUS	30-50	55-100
Familial HUS	57	Approaching 100
IgA nephropathy	30-40, increases with longer duration of follow-up (30%-60% histologic recurrence rate)	16-33
IgAV (Henoch-Schonlein purpura)	Rare (despite 50% histologic recurrence rate)	Rare
Membranous nephropathy	10-29 (histologic recurrence may be more common)	Up to 50
Systemic vasculitis, including Wegener granulomatosis and microscopic polyangiitis	10-20	20-50
Anti-GBM disease (Goodpasture disease)	<5	50
Systemic lupus erythematosus	1-30	Rare
Amyloidosis	25	10-20

GBM, Glomerular basement membrane; *IgA,* immunoglobulin A; *IgAV,* IgA vasculitis.

1. التصلب الكبيبي البؤري القطعي FSGS:

شخصت معظم الدراسات نكس الأمراض الكبيبية بناءً على وجود البيلة البروتينية.

تبلغ نسبة نكس مرض تصلب الكبيبات البؤري القطعي 30٪ في مرضى زرع الكلية، و يعاني 50% خسارتها.

إذ ترتبط هذه النسب بوجود عوامل خطر عدة منها: المرضى الذين شُخص لهم FSGS قبل بلوغهم 18 عاماً، والتقدم السريع للمرض (تدهور سريع أقل من ثلاث سنوات)، ووجود سوابق عائلية.

2. اعتلال الكلية الغشائي MN:

هناك خطورة مرتفعة لحدوث النكس في MN بنسبة 40% في الأشهر القليلة التالية للزرع.

3. اعتلال الغلوبيولين المناعي بالIgA:

قد تكون البيلة البروتينية غزيرة إلّا أنّها لا تؤدي إلى خسارة الطعم، إذ تبلغ نسبة النكس (30–40)%، ونسبة خسارة الطعم (13–30)%.

4. التهاب كبب الكلى الغشائي التكاثري(MPGN):

أثار التهاب كبب الكلى الغشائي التكاثري اهتماماً كبيراً نظراً إلى البيانات الجديدة التي سمحت بالتفريق بين أنواع عدة من هذا المرض، ومن ثَمَّ فإن التفريق بين هذه الأنواع مهم سريرياً في معرفة سبب النكس بعد زرع الكلية.

مثلاً، ينكس التهاب كبب الكلى الغشائي التكاثري المرتبطة بالبروتينات أحادية النسيلة نكساً شديداً ويكون سيّئ الإنذار [79].

كشفت التغيرات النسيجية للخزعات الروتينية أنّ نكس الأمراض الكبيبية لا يرتبط دائماً بالبيلة البروتينية، وقد أثار الاهتمام لأسباب عدة منها:

أولاً: تُفيد الخزعة الروتينية للكلية المزروعة بمعرفة سابقة لحدوث وقت النكس لأنّها تُظهر التغيرات النسيجية للأمراض الكبيبية بمراحلها الأولى.

ثانياً: يكون علاج النكس أكثر فعالية في المراحل المبكرة منه في المراحل المتقدمة.

ثالثاً: قد تكون البيلة البروتينية التي تقل عن 1 غ/يوم العلامة الأولى لنكس المرض الكبي الأصلي، لذلك ينبغي المراقبة المخبرية الدورية وإجراء خزعة كلية إن لزم الأمر [79].

ثانياً: أمراض الكبيبات الجديدة بعد الزرع (PG):

في حالات عدّة، يصاب الطعم بمرض كبي غير ناكس، ولكن له الخصائص النسيجية ذاتها للمرض الكبي الأصلي.

تشمل الأنواع النسيجيّة الأكثر شيوعاً: MPGN، FSGS، MN إذ قد تحدث بعد سنوات عدة من الزرع مترافقة مع بيلة بروتينية شديدة قد تصل لبيلة نفروزية مسببة في النهاية خسارة الطعم.

تعود آلية هذه الإصابة إلى أذية الشعيرات الدموية من قبل الأجسام المضادة للـ HLA من النمط الثاني، وتتظاهر الأعراض السريرية غالباً من فقدان تدريجي لوظيفة الطعم مع ارتفاع توتر شرياني شديد، وحدوث بيلة بروتينية منخفضة الدرجة ولاسيّما في الأشهر القليلة الأولى بعد الزرع، إذ تُعد درجة البيلة البروتينية مؤشراً إنذارياً مهماً لهؤلاء المرضى [78،79].

في دراسات أحدث قُدمت في المؤتمر الأمريكي للزراعة (ATC) لعام2011 [80]، أظهرت أنّ البيلة البروتينية هي علامة مبكرة لأذية الشعيرات الدموية الكبيبية بواسطة الأجسام المضادة لل HLA من النمط الثاني قبل ظهور العلامات النسيجية لـ PG.

تظهر دراسات المجهر الإلكتروني أن تلف الخلايا البطانية الشعرية الكبيبية يسبق التغيرات النسيجية، التي نعتبرها تشخيصية لـ PG.

3. اعتلال الطعم المزمن (CAN):

تُشير الدراسات السابقة إلى أن البيلة البروتينية في اعتلال الطعم المزمن ناجمة عن أمراض الكبيبات بعد الزرع (PG).

قامت دراسات أخرى بإجراء الخزعة لهؤلاء المرضى إذ أظهرت أنّ هناك مجموعة فرعية من مرضى اعتلال الطعم المزمن خالية من أمراض الكبيبات التالية للزرع، فضلاً عن وجود التليف الخلالي والضمور الأنبوبي في التشريح النسيجي، مع وجود مستويات منخفضة من البيلة البروتينية.

غالبًا ما يصاب هؤلاء المرضى ببيلة ألبومينية، ومن ثَمَّ من المحتمل أن يكون لديهم مرض خفي في الكبيبات، فضلاً عن ذلك، فإنّ النبيب القريب يعيد امتصاص كميات كبيرة من الألبومين، ما يعني أن البيلة البروتينية في هؤلاء المرضى يمكن أن تكون ناجمة عن التلف الأنبوبي[81].

4. البيلة البروتينية الناجمة عن استخدام مثبطات الm–TOR:

تحدث في مرضى اعتلال الطعم المزمن بعد تغيير العلاج من CNI إلىSRL وذلك للحفاظ على وظائف الكلى. لهذا السبب، أُقترح أنّ البيلة البروتينية المرتبطة بالسيروليموس كانت نتيجةً للتأثير الديناميكي الناجم عن CNI.

تُشير الدراسات أن مثبطات m–TOR تؤثر تأثيراً مباشراً في ترشيح البروتين في الكبيبة ولاسيّما في الخلايا القدمية، إذ إنّ SRL يؤثر في VEGF الضروري لبقيا الخلايا البطانية، ويؤثر في إشارة الAKT بين الخلايا المسؤول عن تمايز الخلايا الظهارية والتصاقها.

وُجد أنّ تغيير العلاج من CNI إلىSRL له آثار سلبية في بقيا الطعم، ولاسيّما في المرضى الذين يعانون البيلة البروتينية، إذ أُكتشف حدوث FSGS في الطعوم المعالجة بـ SRL.

يمكن أن تزيد أدوية مثبطات m–TOR كمية البروتين زيادةً كبيرة وتدهوراً في وظائف الكلى، ولاسيّما في المرضى الذين يعانون أمراض الكبيبات البدئية (خصوصاً IgA الناكس). لكن، لا يوجد دليل واضح على أن SRL مؤذ للطعم في المرضى الذين يحافظون على مستوى بيلة بروتينية منخفض ومستقر (<500 ملغ / يوم). ومع ذلك، يجب مراقبة هؤلاء المرضى وقياس مستويات البيلة البروتينية لديهم بانتظام، وإذا زادت زيادةً تدريجية فيجب سحب مثبطات ال m–TOR [82].

البيلة البروتينية المرتبطة بعوامل المتبرع والمتلقي:

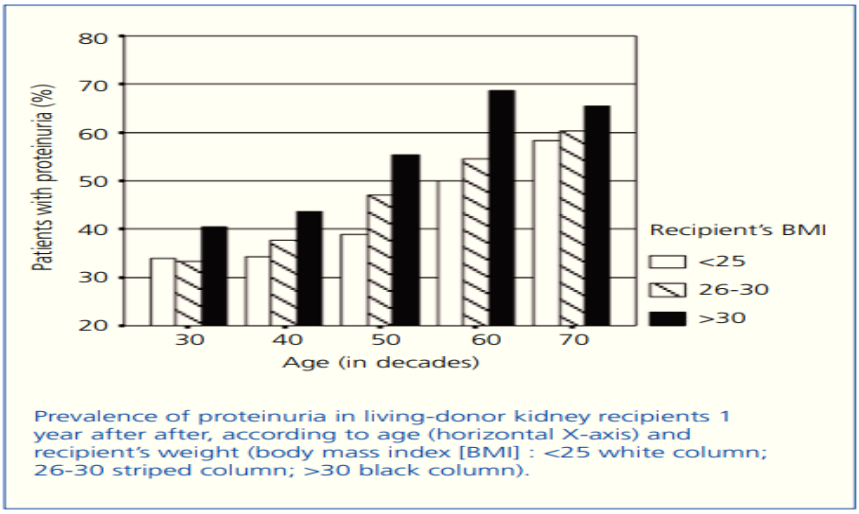
من المهم معرفة أنّه يوجد 51% من مرضى البيلة البروتينية بعد عام من الزرع لديهم أسباب معروفة منها: الأمراض الكبية المثبتة بالخزعة، واستخدام SRL، وأضداد الHLA من النمط الثاني كما هو موضح في (الجدول10)، لكن 49٪ من هؤلاء المرضى تحدث البيلة البروتينية لأسباب مجهولة[83].

جدول10 العوامل المتعلقة بزيادة انتشار وشدة البيلة البروتينية بعد عام من الزرع

العوامل المتعلقة بزيادة انتشار وشدة البيلة البروتينية بعد عام من الزرع
1. البيلة البروتينية المتبقية من الكلى الأصلية.
2. أمراض الكبيبات بعد الزرع.
3. الأجسام المضادة للHLA من النمط الثاني.
4. استخدام الأدوية مثل: مثبطات الm–TOR.
5. العوامل المتعلقة بالمتبرع:
كبار السن.
الجنس الأنثوي.
انخفاض وظائف الكلى قبل الزرع.
6. العوامل المتعلقة بالمتلقي:
الجنس: الذكر
الوزن الزائد (BMI)

إذ تُظهر الدراسات أنّ خطر الإصابة بالبيلة البروتينية يزداد ازدياداً تدريجياً بزيادة وزن المتلقي، وعمر المتبرع كما هو موضح في **الشكل** 14 [83]

الشكل 13 نسبة انتشار البيلة البروتينية بعد عام من الزرع في متلقي الكلى من المتبرعين الأحياء بحسب عمر المتلقي والوزن.



Prevalence of proteinuria in living-donor kidney recipients 1 year after after, according to age (horizontal X-axis) and recipient's weight (body mass index [BMI] : <25 white column; 26-30 striped column; >30 black column).

العلاقة بين البيلة البروتينية وبقيا الطعم:

تعد البيلة البروتينية بعد الزرع مهمة لعلاقتها ببقيا الطعم. عموماً، عندما يزداد مستوى البيلة البروتينية ينخفض بقيا الطعم، إذ إنّ خسارة الطعم تزداد ازدياداً تدريجياً مع زيادة مستوى البيلة البروتينية، ويُلحظ هذا الخطر حتى عند وجود مستويات منخفضة من البيلة البروتينية (<500 ملغ / يوم).

لماذا توجد علاقة بين مستوى البيلة البروتينية وبقيا الطعم؟

اقترحت دراسات استخدام البيلة البروتينية بوصفها علامةً تنبؤية تُنذر ببقيا الطعم، إذ تشير المستويات المنخفضة من البيلة البروتينية إلى:

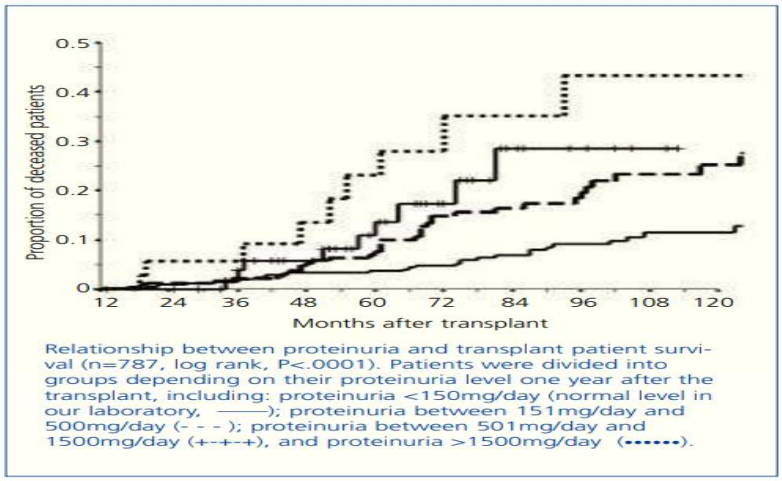
1. المراحل الأولى من نكس المرض الكبيبي.
2. تأثير الأجسام المضادة لل HLA من النمط الثاني.
3. الفرق المهم بين حجم الكلية المزروعة ووزن المتلقي[84].

العلاقة بين البيلة البروتينية وبقيا المريض بعد الزرع:

أظهرت الدراسات الحديثة أن البيلة البروتينية مرتبطة بانخفاض معدل بقيا المريض، وكذلك ازدياد خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بنسبة 2.45 مرة في المرضى الذين يعانون البيلة البروتينية مقارنة بالمرضى الذين لا يعانون البيلة البروتينية.

أكدت دراسات أحدث (قُدّمت ATC 2011) العلاقة بين الزيادة التدريجية في البيلة البروتينية وانخفاض بقيا المريض، ودرست العوامل التي يمكن أن تفسر هذه العلاقة **الشكل**15. يوضح هذا الرقم أيضاً أنه حتى المستويات المنخفضة من البيلة البروتينية التي تقل عن 500 ملغ / يوم، ترتبط بانخفاض كبير في بقيا المريض.

الشكل 14 العلاقة بين البيلة البروتينية وبقيا المريض



Relationship between proteinuria and transplant patient survival (n=787, log rank, P<.0001). Patients were divided into groups depending on their proteinuria level one year after the transplant, including: proteinuria <150mg/day (normal level in our laboratory, ——); proteinuria between 151mg/day and 500mg/day (- - -); proteinuria between 501mg/day and 1500mg/day (+-+-+), and proteinuria >1500mg/day (•••••••).

تُفسّر عومل عدة العلاقة بين البيلة البروتينية وبقيا المريض وأهمها:

أولاً: البيلة الروتينية ترتبط بمعايير كيميائية حيوية أهمها: (فرط الشحوم وانخفاض الألبومين والهيموغلوبين)، فضلاً عن ضغط الدم، ووظيفة الطعم، إذ إنّ كل هذه المتغيرات ترتبط ببقيا المريض.

ثانياً: البيلة الألبومينية الزهيدة مرتبطة بمعدل وفيات أعلى لغالبية الأمراض بما فيها الأمراض القلبية الوعائية والسكري والأمراض الكبية.

إذ تُظهر دراسة بأثر رجعي أن البيلة الألبومينية الزهيدة مرتبطة ببقيا الكلى، وأنّها لا ترتبط فقط بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، إنما بزيادة خطر الإصابة بالسرطان ومن ثَمَّ بقيا المريض[85] .

علاج البيلة البروتينية:

تُراعى ثلاثة أمور في أثناء علاج المريض المصاب بالبيلة البروتينية:

1. علاجات نوعية.
2. علاجات غير نوعية.
3. عوامل الخطورة القلبية الوعائية.

غالباً ما يقتصر علاج البيلة البروتينية ولاسيّما للبيلة البروتينية منخفضة الدرجة على ضبط ضغط الدم أواستخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEI)، التي يمكن أن تقلل من تركيز البروتين في البول.

الشكل 15 تشخيص البيلة البروتينية بعد الزرع وتدبيرها

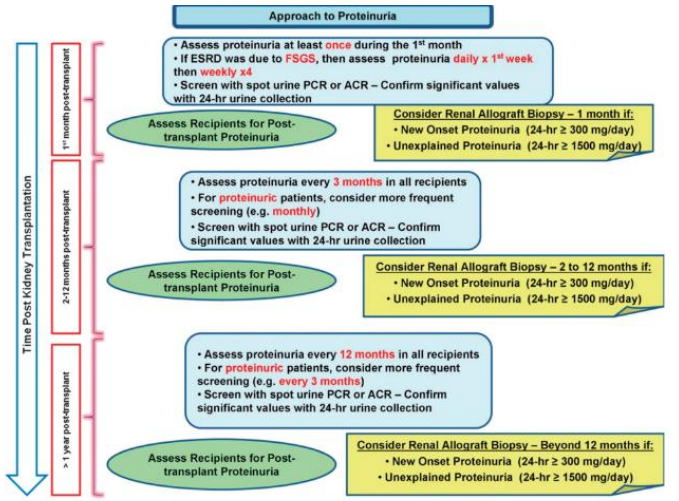


FIGURE 1. Approach to the kidney transplant patient with proteinuria. Reprinted with permission from Shamseddin MK, Knoll GA. Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1786–1793.

أولاً: العلاجات النوعيّة:

تُمكن معرفة سبب أذية الطعم من آلية الإصابة ومن ثَمَّ اختيار الأدوية النوعية المناسبة.

عموماً، يكون علاج الأمراض الكبية الناكسة بعد الزرع مماثلاً لعلاج الأمراض الكبية في الكلى الأصلية مع الأخذ بالحسبان عوامل عدة منها:

1. معرفة التأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للرفض، إذ يمكن تداخلها مع الأدوية المثبطة للمناعة وغيرها من الأدوية. مثلاً، لا يُستخدم الريتوكسيماب مع الآزاثيوبرين أو الميكوفينولات، نظراً إلى ارتفاع خطر الإصابة بنقص الكريات البيض.

2. يكون نكس المرض الكبي الأصلي شديداً، وينبئ بإنذار سيء لبقيا الطعم كما في الFSGS و الMN.

3. تُفيد المتابعة الدورية للبيلة البروتينية بقياسها بجمع بروتين البول 24ساعة، وكذلك إجراء الخزعات الروتينية بكشف الأمراض بمراحلها المبكرة، ومن ثَمَّ يكون علاج هذه الأمراض أكثر فعالية منها في أمراض الكلى الأصلية[86].

فمثلاً يمكن لفصادة البلازما أن تكون فعالة في علاج حالات معينة من FSGS و MPGN إذ إنّ التشخيص المبكر لهذه الأمراض يمكن أن يحسن نظرياً استجابتها للعلاج، ومن المفيد قياس مستوى الأجسام المضادة للـ HLA من النمط الثاني في المرضى الذين يعانون البيلة البروتينية لأسباب عدة منها:

1. وجود الأجسام المضادة للـ HLA من النمط الثاني في المرضى الذين يعانون الأمراض الكبية الجديدة له قيمة تشخيصية مهمة.
2. وجود أضداد HLA من النمط الثاني مع البيلة البروتينية هي علامة مبكرة على أذية الشعيرات الدموية الذي تسببه الأجسام المضادة ويرتبط بانخفاض بقيا الطعم.
3. يرتبط مستوى الأجسام المضادة لـ HLA من النمط الثاني ببقيا الطعم، وهذه العلاقة مستقلة عن عوامل أخرى كالتغيرات النسيجية في الخزعة (خصوصاً وجود C4d في الشعيرات الدموية)، والعلامات الكيميائية (البيلة البروتينية ووظيفة الكلى).
4. يشير وجود أجسام مضادة جديدة لـ HLA إلى أن التثبيط المناعي غير فعال، إما لأن المريض لا يتناول دواءه بانتظام أو الجرعات المعطاة غير كافية، إذ ينبغي زيادة جرعة الأدوية المعطاة مع المراقبة الحثيثة لمستويات الأدوية في المصل.

في المرضى الذين يتناولون مثبطات m–TOR يمكن أن يسبب SRL أذية كلوية حادة في المرضى الذين يعانون مستويات عالية من البيلة البروتينية[87] إذ إنّ سحب هذا الدواء يحسن البيلة البروتينية في أشهر عدة بغياب الأسباب المرضية الأخرى.

ثانياً: علاجات غير نوعية:

توصي الدراسات بإجراء توصيات ضبط البيلة البروتينية في مرضى زرع الكلية كما في مرضى الكلى المزمنة وهي:

1. **ضبط ضغط الدم** (ضغط الدم الانقباضي أقل من 130 ملم زئبق): هو الهدف الأكثر أهمية، إذ إنّ الحفاظ على ضغط دم انقباضي أقل من 130ملم زئبقي يجنب ارتفاع ضغط الدم الكبيبي الذي بدوره يزيد من البيلة البروتينية.
2. **تثبيط نظام الرينين أنجيوتنسين:** استخدام ACEi و / أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 (ARBS) بأعلى جرعة يمكن تحملها وإن لم يكن المريض يعاني ارتفاع ضغط الدم، اكتُشف أنّ ما يقرب من 50 ٪ من مرضى البيلة البروتينية بعد الزرع قد تكون مرتبطة بعوامل المتبرع أو المتلقي التي تشير إلى وجود تباين مهم بين القدرة الوظيفية المحدودة للطعم واحتياجات المتلقي.

من المحتمل –في هذه الحالات– أن تكون البيلة البروتينية ناتجة عن ارتفاع ضغط الدم الكبيبي وفرط الرشح الكبيبي، وإذا كان الأمر كذلك، فيجب عَدُّ تثبيط نظام الرينين أنجيوتنسين (RAS) علاجاً سببياً للبيلة البروتينية[88].

بالرغم من أن تثبيط RAS يقلل من البيلة البروتينية بعد الزرع، لكن لا توجد أدلة كافية تثبت أنه يزيد من بقيا الطعم.

من المهم الانتباه للتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية منها ارتفاع أرقام الكرياتينين، وانخفاض الخضاب، وانخفاض معدل الرشح الكبيبي. لذلك ينبعي إتخاذ إجراءات ولاسيّما باستخدام جرعات منخفضة، ومراقبة الكرياتينين والشوارد (البوتاسيوم) والخضاب في الأسابيع الأولى من العلاج.

3. **النظام الغذائي المتوازن:**

- نظام غذائي معتدل البروتين منخفض الصوديوم:

يُنصح المرضى بتناول نظام غذائي يحتوي على كمية معتدلة البروتين منخفضة الصوديوم، إذ تُشير دراسات عدة إلى انخفاضٍ كبيرٍ في مستوى البيلة البروتينية مع تقليل البروتين بنسبة 0.55 أو 0.70 غ / كغ / يوم. بالنسبة إلى المجموعات عالية الخطورة، كما في المرضى الذين يعانون أمراض الكلى المزمنة، فإنّ تناول الصوديوم لا يتجاوز 1.5 غرام (~70 ملي مول /يوم)، إذ تُظهر البيانات الحديثة أنه حتى التخفيض البسيط في تناول الصوديوم في الغذاء قد يكون مفيدًا جدًا لمرضى الكلى، إذ يرتبط ارتفاع الصوديوم الغذائي بزيادة البول الألبوميني، كما أنه قد يقلل من الفوائد المضادة للبروتين من حصار الRAS[89] .

- تدبير فرط الشحوم، ويفضل استخدام الستاتينات.
- تخفيض الوزن بالحفاظ على BMI مناسب.
- الإقلاع عن التدخين.

4. **نظائر فيتامين (د):**

حُصِل على نتائج واعدة باستخدام البنتوكسيفيلين والعوامل المضادة للالتهاب، ولكن لا تزال هناك دراسات أخرى لتأكيد هذه النتائج الأولية [90].

ثالثاً: عوامل الخطورة القلبية الوعائية:

إنّ وجود البيلة البروتينية حتى عند المستويات المنخفضة يؤدي إلى انخفاض البقيا بسبب زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

ومن ثَمَّ ينبغي مراعاة التدابير التالية:

1. ضبط ضغط الدم (أقل من 130 مم زئبق).
2. استخدام الستاتينات التي تحافظ على مستوى كوليسترول LDL أقل من 100 ملغ/ دل (أقل من 80 ملغ/دل في المرضى ذوي الخطورة العالية).
3. السيطرة الصارمة على نسبة سكر الدم لدى مرضى السكري.
4. إيقاف التدخين.
5. استخدام الأسبرين واستخدام حاصرات بيتا [91].

المقياس الوحيد الذي أُثبِت بناءً على دراسات مستقبلية ومضبوطة وعشوائية، هو أنّ استخدام الستاتين فعال في مرضى زرع الأعضاء.

الدراسة العملية

أولاً: أهداف الدراسة

الهدف الرئيسي:

دراسة نسبة انتشار البيلة البروتينية بعد زرع الكلية.

الأهداف الثانوية:

- دراسة نسبة انتشار البيلة البروتينية بعد ستة أشهر وسنة وسنتين من الزرع عند عينة من المرضى.
- دراسة ارتباط المتغيرات ولاسيّما عند المتلقين قبل الزرع وبعده مع البيلة البروتينية.
- دراسة ارتباط عمر المتبرع وجنسه ودرجة قرابته مع البيلة البروتينية.
- دراسة ارتباط مستوى الكرياتينين بعد سنة وسنتين من الزرع مع البيلة البروتينية.

ثانياً: تصميم الدراسة

- **مكان الدراسة:** مشفيا الأسد والمواساة الجامعيان.
- **نمط الدراسة:** دراسة حشدية تراجعية (Retrospective Cohort).
- **زمن الدراسة:** كانون الأول 2018 حتى شباط 2021.
- **عينة الدراسة:** مراجعو عيادة زرع الكلية في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين.
- **معايير الاشتمال:** المرضى الذين خضعوا لعملية زرع الكلية من تاريخ كانون الأول 2018 حتى شباط2021 في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين.
- **معايير الاستبعاد:**

1. فشل الطعم بعد أسبوع من الزرع.
2. وجود بيلة بروتينية أكثر من 3غ /24ساعة في جمع بول 24 ساعة قبل زرع الكلية.
3. المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عاماً.
4. المرضى غير الملتزمين بزيارة العيادة.

ثالثاً: الدراسة الإحصائية

أجريت الدراسة الإحصائية بواسطة برنامج SPSS، وستُعدُّ قيم P الأقل من 0.05 ذات أهمية إحصائية.

اسُتخدم اختبار one-way ANOV Aanalysis test لتحليل البيانات، ومن ثم استخدمت اختبارات المقارنات الثنائية للكشف عن الفروق البعدية التفصيلية، ومنها اختبار Tukey (للعينات المتجانسة)، واختبار Games-Howell (للعينات غير المتجانسة).

اسُتخدم اختبار correlation's Pearson لدراسة علاقات الارتباط للعينات المتوزعة توزعاً طبيعياً واختبار الاستقلال Square-Chi لدراسة فيما إذا وجدت علاقة بين متغيرين وصفيين وذلك بتطبيق إحصائية كاي تربيع.

رابعاً: الموافقة المستنيرة

- **عنوان البحث**: نسبة انتشار البيلة البروتينية بعد زرع الكلية وعوامل الخطورة المتعلقة بها.
- **اسم الباحث**: أمية سامر السلقيني.
- **تفسير الإجراءات**: ستُؤخَذ المعلومات من أضابير المرضى دون ذكر أسمائهم، وأخذ البيانات التالية من نتائج جمع بروتين البول 24 ساعة والكرياتينين وفقاً لمتابعة دورية للمرضى عند زيارة العيادة.
- **الخطر والإزعاجات**: لا يوجد.
- **الانسحاب من البحث**: إنّ المشاركة في هذا البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب من الدراسة دون ترتب أي نتيجة.
- **السرية**: جميع المعلومات التي ستجمع في أثناء الدراسة سرية لن يطلع عليها إلا القائمون على البحث.
- **التكلفة**: لا توجد أي تكاليف مادية أو حوافز مادية مقابل المشاركة.
- **الموافقة**: بعد الاطلاع على ما سبق، توقيعك أدناه هو إقرار بموافقتك على المشاركة بالبحث.
  - اسم المشارك
  - توقيع المشارك
  - توقيع الباحث
  - التاريخ

خامساً: الاستبيان

المتلقي			المتبرع
قبل الزرع	في أثناء التحضير للزرع	بعد الزرع	الجنس والعمر
الجنس والعمر	الأدوية التحريضية	الكرياتينين بعد ستة أشهر وسنة وسنتين.	
مدة التحال والصادر البولي المتبقي	زمن نقص التروية البارد	الخزعة في حال إجرائها	درجة القرابة
ارتفاع التوتر الشرياني والسكري		تركيز البروتين في جمع بول 24 ساعة	

مواصفات عينة الدراسة:

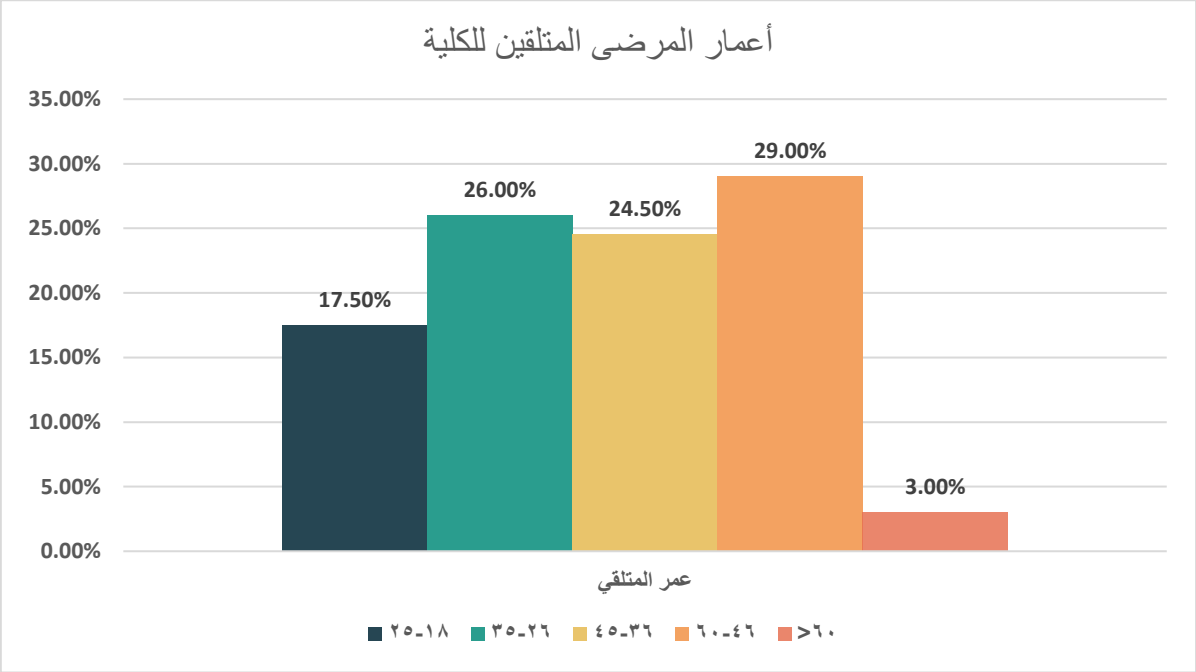
بدأت الدراسة بجمع عينات قدرت نحو 448 فرداً وفق معايير الاشتمال.

قُبل 200 فرداً فقط في الدراسة بعد تطبيق معايير الاستبعاد.

سادساً: النتائج

- قمنا بدايةً بدراسة بعض **المعلومات الوصفية** عن المرضى المتلقين للكلية، درسنا أعمارهم، وكان 35(17.5%) أعمارهم بين 20–25سنة، و52(26%) أعمارهم بين 26–35سنة، 49(24.5%) أعمارهم بين 36–45سنة، و58(29%) أعمارهم بين 46–60سنة، و6(3%) أعمارهم أكبر من 60 سنة، وفق **الشكل 16**. وكان متوسط عمر المرضى 39عاماً مع انحراف معياري 13 بحسب **الجدول 10**.

الشكل 16 أعمار المرضى المتلقين للكلية

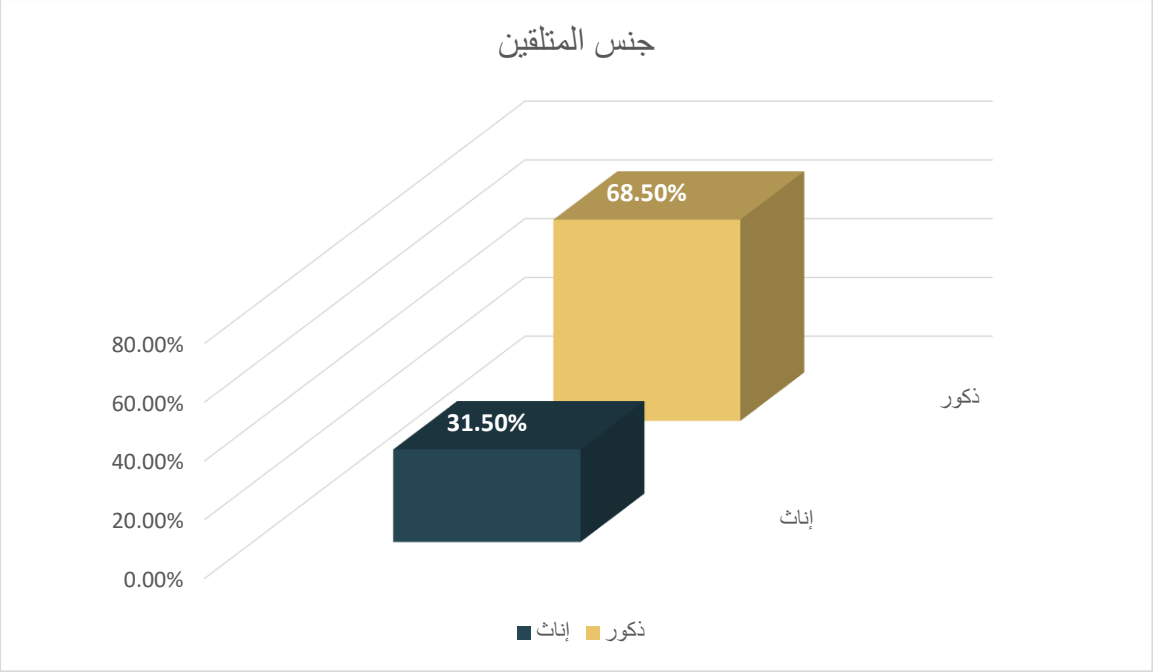


	المتوسط	الانحراف المعياري
عمر المتلقي	39	13

جدول 10 متوسط أعمار المرضى المتلقين للكلية

- درسنا أيضاً **جنس المرضى المتلقين**، إذ كان 63(31.5%) منهم إناثاً 137(68.5%) منهم ذكوراً، وُضِّحَ ذلك في **الشكل 17**.

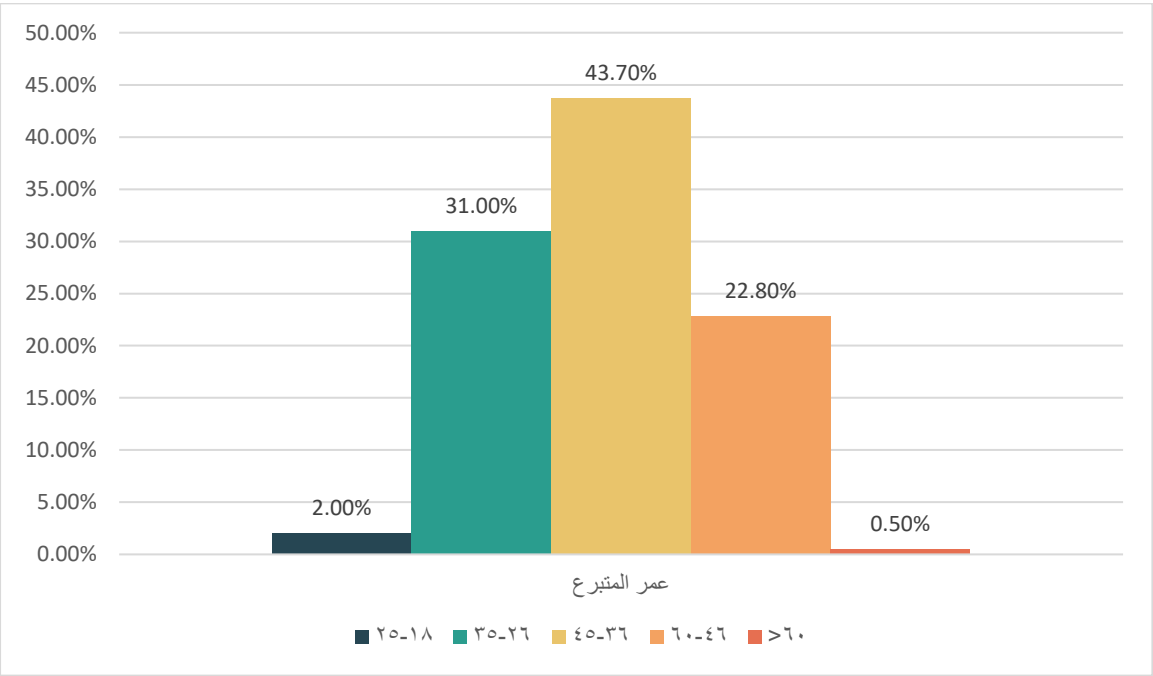
الشكل 17 جنس المرضى المتلقين للكلية



- بدراسة **عمر المتبرعين**، كان 4(2%) من المرضى بين عمر 15–25 عاماً، و61(31%) عمرهم بين 26–35 سنة، و86(43.7%) عمرهم بين 36–45 عاماً، و45(22.8%) عمرهم بين 46–60 عاماً،و1(0.5%) عمرهم أكبر من 60 سنة.**الشكل 18**.

إذ كان متوسط أعمارهم 40 عاماً، وكان الانحراف المعياري 8 **الجدول 11**.

الشكل 18 أعمار المرضى المتبرعين للكلية

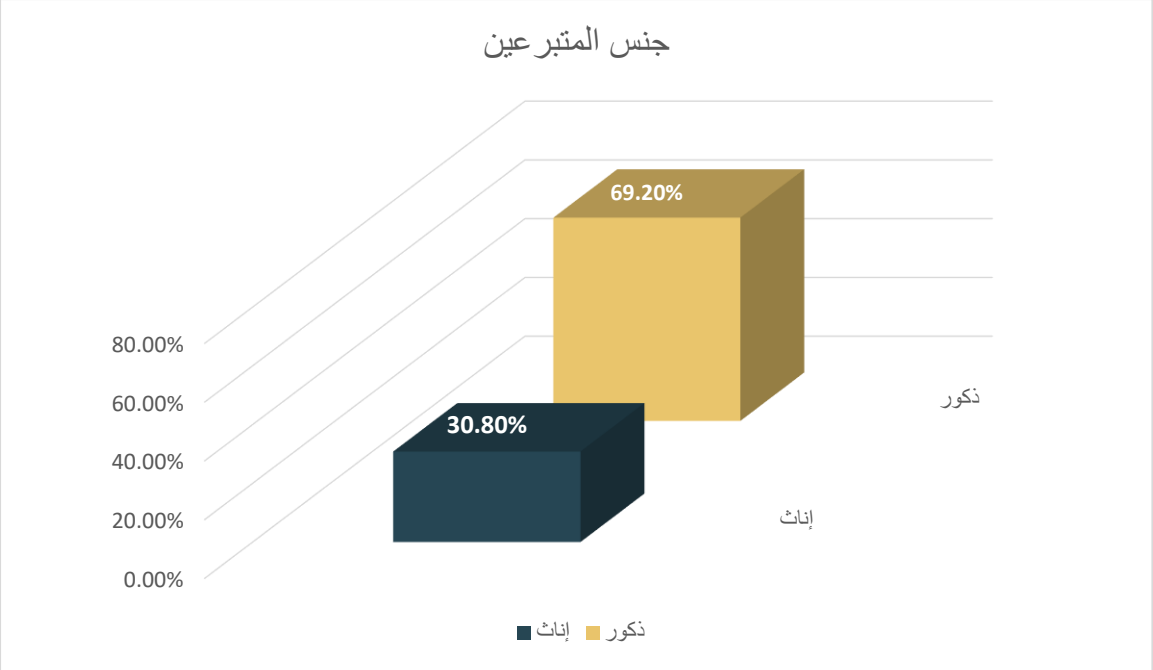


	المتوسط	الانحراف المعياري
عمر المتبرع	40	8

جدول 11 متوسط أعمار المرضى المتبرعين للكلية

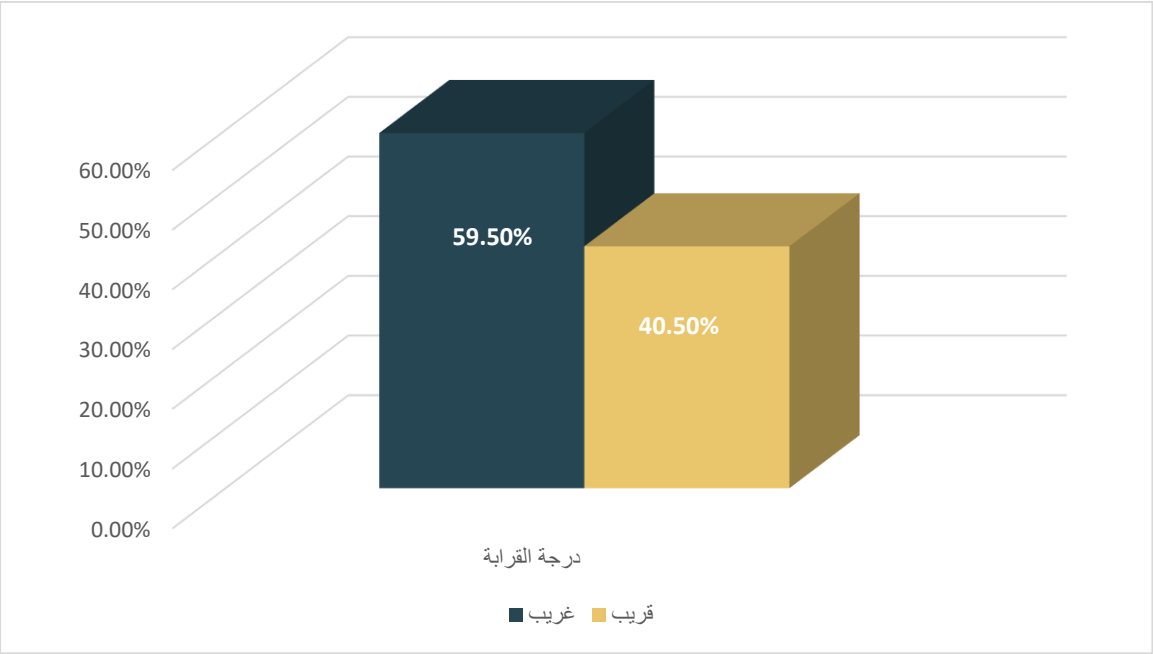
- وبدراسة **جنس المتبرعين**: كان 61(30.8%) منهم إناثاً، و139(69.2%) ذكوراً، **الشكل 19**.

الشكل 19 جنس المرضى المتبرعين للكلية



- قبل الزرع قمنا بدراسة **درجة القرابة بين المتلقي والمتبرع**، وجدنا أن 119(59.5%) كانوا غير أقرباء وكان 81(40.5%) أقرباء، **الشكل 21**.

الشكل 20 وجود قرابة بين المتلقي والمتبرع



- درسنا **المرض الأصلي** الذي دفع المتلقي لإجراء الزرع، وكان هناك أسباب عديدة إلا أن هناك 54(27%) كان المرض الأصلي مجهول السبب، وكان 14(7%) يعانون ADPKD وكان 8(4%) يعانون FSGS 37(18.5%) يعانون ارتفاع توتر شرياني و7(3.5%) يعانون جذرً مثانياً حالبياً أحادي الجانب أو ثنائيه، و11(5.5%) لديهم رفض للزرع الأول **الجدول 12**.

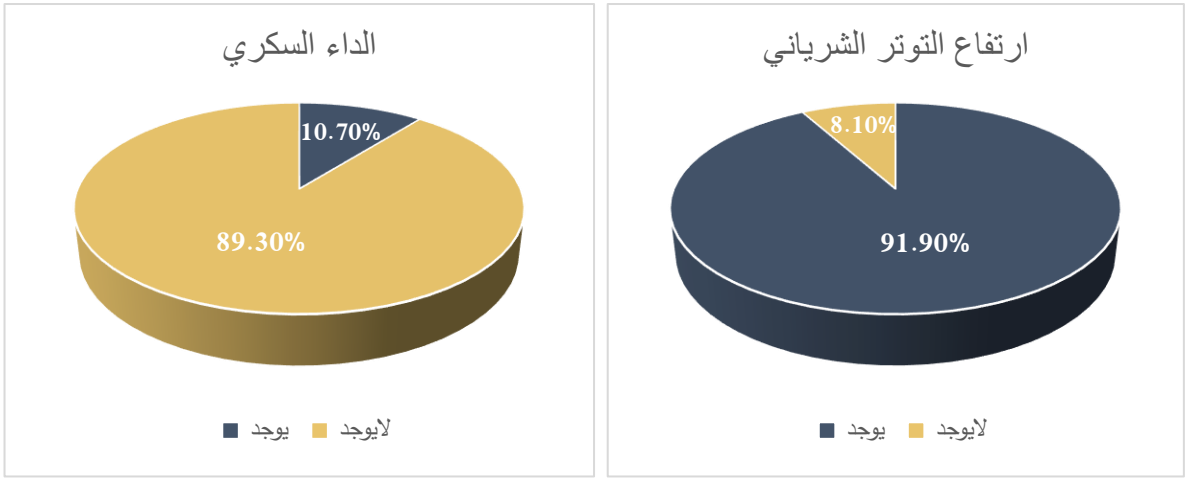
		العدد	النسبة المئوية %
المرض الأصلي	ADPKD	14	7.0%
	DM	6	3.0%
	DM+HTN	6	3.0%
	FSGS	8	4.0%
	GN	4	2.0%
	GN+HTN	1	0.5%
	HTN	27	13.5%
	HTN+CIN	1	0.5%
	IgAN	2	1.0%
	MN	3	1.5%
	MPGN	3	1.5%
	RTA	2	1.0%
	SLE	6	3.0%
	UTI	2	1.0%
	اعتلال كلية بالمسكنات	7	3.5%
	انسمام حملي	8	4.0%
	تضيق إحليل	1	0.5%
	جذر مثاني حالبي	7	3.5%
	حصيات	1	0.5%
	حمى البحر الأبيض	1	0.5%
	داء السيستين	1	0.5%
	رض (كلية وحيدة)	1	0.5%
	رفض مزمن بعد20 سنة زرع	1	0.5%
	رفض الزرع الأول	9	4.5%
	رفض مزمن بعد 14سنة زرع	1	0.5%
	غير معروف	54	27.0%

	كلية اسفنجية اللب	1	0.5%
	كلية وحيدة	6	3.0%
	مثانة تشنجية	1	0.5%
	مثانة عصبية	3	1.5%
	نزف بعد الولادة	2	1.0%
	نفروبلاستوما	1	0.5%
	واغنر	2	1.0%
	واغنر PCKD+	1	0.5%
	استئصال كلية ورمي	1	0.5%

جدول 12 المرض الأصلي لدى المتلقين

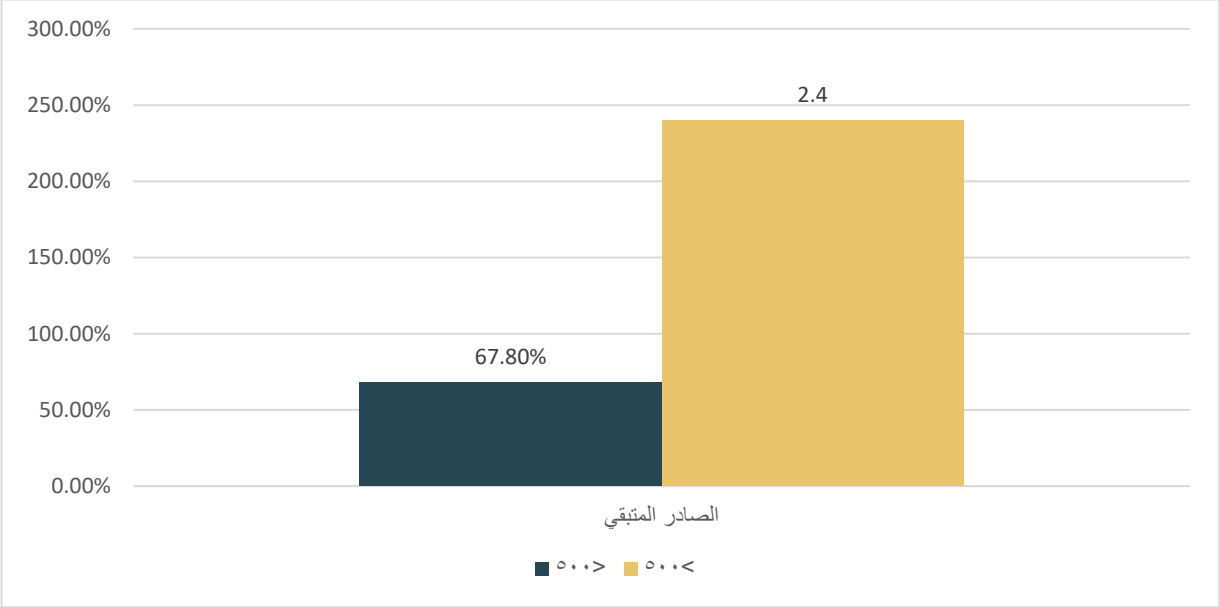
- بدراسة **ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري** دراسةً مستقلةً، كان هناك 181(91.9%) يعاني ارتفاع التوتر الشرياني، و21(10.7%) يعانون داء السكري **الشكل 21**.

الشكل 21 وجود الداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني لدى المتلقين



- درسنا أيضاً **الصادر المتبقي** وكان متوسط الصادر 625 ميلي لتر مع انحراف 863 ميلي. وقُسم الصادر المتبقي إلى قسمين بحسب النقطة 500. إذ كان هناك 135(67.8%) مريضاً لديهم الصادر المتبقي أقل من 500، و64(32.2%) مريضاً لديهم الصادر المتبقي أكثر من 500 **الشكل 22**.

الشكل 22 الصادر المتبقي لدى المريض المتلقي



- قمنا بعدها **بدراسة لعدم التوافق** كان 9(4.5%) لديهم 6*0 و14(7%) لديهم عدم التوافق 6*1 49(24.5%) لديهم عدم التوافق 6*2 و70(35%) لديهم عدم توافق 6*3 و53(26.5%) لديهم عدم توافق 6*4. بالنسبة لـ cross matching فكان 189 (94.5%) NEG **الجدول 13**.

		العدد	النسبة المئوية %
عدم التوافق	0*6	9	4.5%
	1*6	14	7.0%
	2*6	49	24.5%
	3*6	70	35.0%
	4*6	53	26.5%
	5*6	3	1.5%
	6*6	1	0.5%
	NEG	189	94.5%
	NEG(IgM+)	9	5.0%

جدول 13 عدم التوافق لدى المريض المتلقي

- بدراسة **مدة التحال** كان متوسط مدة التحال 33.2 شهراً مع انحراف 50.9 شهراً **الجدول 14**.

	المتوسط	الانحراف المعياري
تحال	33.19	50.87

جدول 14 مدة التحال لدى المريض المتلقي

- درسنا أيضاً **PRA** وكان متوسط قيمته 12% مع انحراف 15% بحسب **الجدول 15**.

	المتوسط	الانحراف المعياري
PRA	%12	15%

جدول 15 الـ PRA لدى المريض المتلقي

- بدراسة **التمنيع السابق**، كان لدى 3(1.5%) لديهم تمنيع نتيجة زرع سابق، 64(32%) نتيجة نقل دم و12(6%) نتيجة نقل دم وزرع سابق 27(13.5%) نتيجة نقل دم وولادة سابقة و9(4.5%) نتيجة ولادة **الجدول 16**.

		العدد	النسبة المئوية %
التمنيع السابق	لايوجد تمنيع	83	41.5%
	زرع سابق	3	1.5%
	نقل دم	64	32.0%
	نقل دم وزرع سابق	12	6.0%
	نقل دم وولادة سابقة	27	13.5%
	نقل دم وولادة وزرع سابق	2	1.0%
	ولادة	9	4.5%

جدول 16 أسباب التمنيع السابق لدى المريض المتلقي

- بالنسبة **للعلاج التحريضي**، كان 103 (51.5%) لديهم الأدوية التالية ATG+SOL، 34(17%) لديهم الأدوية التحريضية التالية ATG+RIT+TPE+SOL، وكان 27(13.5%) لديهم الSOL، وكان 18(9%) لديهم مشاركة ال SOL+SIM **الجدول 17**.

		العدد	النسبة المئوية %
الأدوية التحريضية	ATG+SOL+SIM	1	0.5%
	RIT+ATG+SOL	3	1.5%
	RIT+TPE+SOL	4	2.0%
	SIM+SOL+RIT+PTE	1	0.5%
	SOL	27	13.5%
	SOL+ATG	103	51.5%
	SOL+ATG+RIT+PTE	34	17.0%
	SOL+ATG+TPE	7	3.5%
	SOL+SIM	18	9.0%

جدول 17 الأدوية التحريضية لدى المريض المتلقي

- درسنا أيضاً **زمن نقص التروية البارد** إذ كان متوسطه 16.97 دقيقة مع انحراف معياري 5.83 دقيقة **الجدول 18**.

	المتوسط	الانحراف المعياري
زمن نقص التروية البارد	16.97	5.83

جدول 18 زمن نقص التروية البارد لدى المريض المتلقي

- بالحديث عن **الكرياتينين**، كان متوسط تركيز الكرياتينين 1.1 مع انحراف معياري 0.6، وأصبح بعد سنة 1.1 مع انحراف 0.4، وبعد سنتين من الزرع أصبح 1.1 مع انحراف 0.4 **الجدول 19**.

	المتوسط	الانحراف المعياري
Cr بعد 6أشهر	1.1	0.6
Cr بعد سنة	1.1	0.4
Cr بعد سنتين	1.1	0.4

جدول 19 متوسط الكرياتينين على ثلاث أوقات

- وقمنا أخيراً، بدراسة المرض الكلوي الذي أدى لإجراء الزرع نسيجياً. كان يعاني 10(2.3%) مرضى ATN، و2(1%) يعانون FSGS، و3(1.5%) يعانون اعتلالاً كلوياً بال IgA، و2(1%) يعانون MPGN. وفق **الجدول 20**.

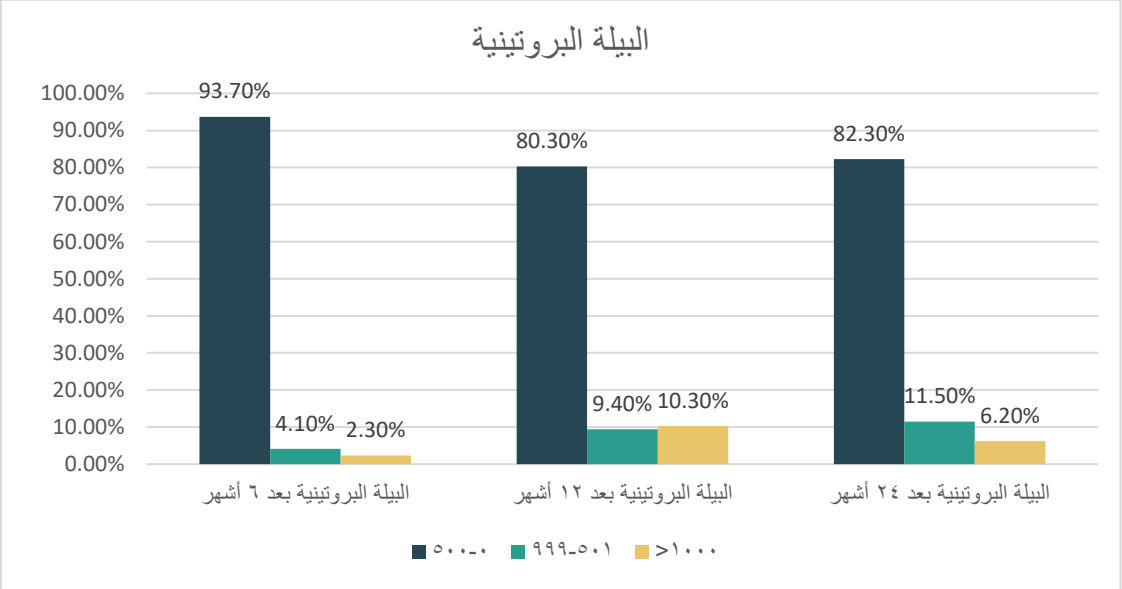
		العدد	النسبة المئوية %
نسيجياً	لايوجد	171	85.5%
	ACR	1	0.5%
	AMR	1	0.5%
	ATN	7	3.5%
	BK Virus	1	0.5%
	FSGS	2	1.0%
	IgAN	3	1.5%
	MN	1	0.5%
	MPGN	2	1.0%
	رفض	11	5.5%

جدول 20 المرض الكلوي المُستبطن نسيجياً

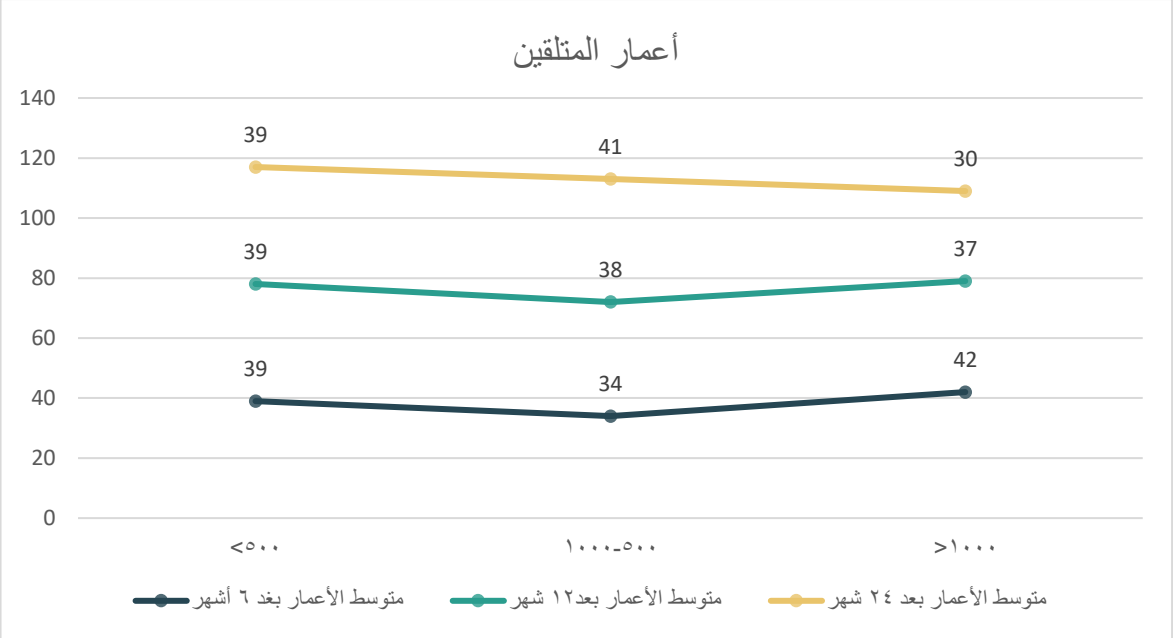
- كان متوسط **البروتين في جمع بول 24 ساعة** بعد الزرع ب 6 أشهر 129.5 مع انحراف 228.9، وكان البروتين في جمع بول_24 ساعة بعد 12 شهراً 213.6 مع انحراف 375.7، وبعد سنتين أصبح متوسط البروتين في جمع بول_24 ساعة 223.9 مع انحراف 374.02.

إذ بلغت نسبة انتشار البيلة البروتينية في العينة المدروسة في المجموعة ب (500–1000) ملغ/يوم: بعد ستة أشهر من الزرع 9(4.1%)، وبعد سنة 21(9.4%)، وبعد سنتين 24 (11.5%)، بينما بلغت نسبة انتشار البيلة البروتينية في العينة في المجموعة ج(<1000ملغ/يوم): بعد ستة أشهر من الزرع5(2.3%)، وبعد سنة 23(10.3%)، وبعد سنتين 13 (6.2%).

الشكل 23 حدوث البيلة البروتينية بعد 6 أشهر، 12 شهراً و24 شهراً



- بدراسة علاقة **الاختلاف في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة** بعد 6 أشهر من الزرع بحسب عمر المتبرع والمتلقي، لم يكن هناك اختلاف فيما بينهم،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05، إذ إنّ جميع المرضى أعمارهم متقاربة بين المجموعات الثلاث بعد **12 شهراً من الزرع** لا يوجد دلالة مهمة إحصائياً،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05، ولم توجد قيمة مهمة إحصائياً بين تركيز البروتين في جمع بول **بعد 24 شهراً** من الزرع بحسب عمر المتبرع والمتلقي،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05 **الشكل 25 26 الجدول25**

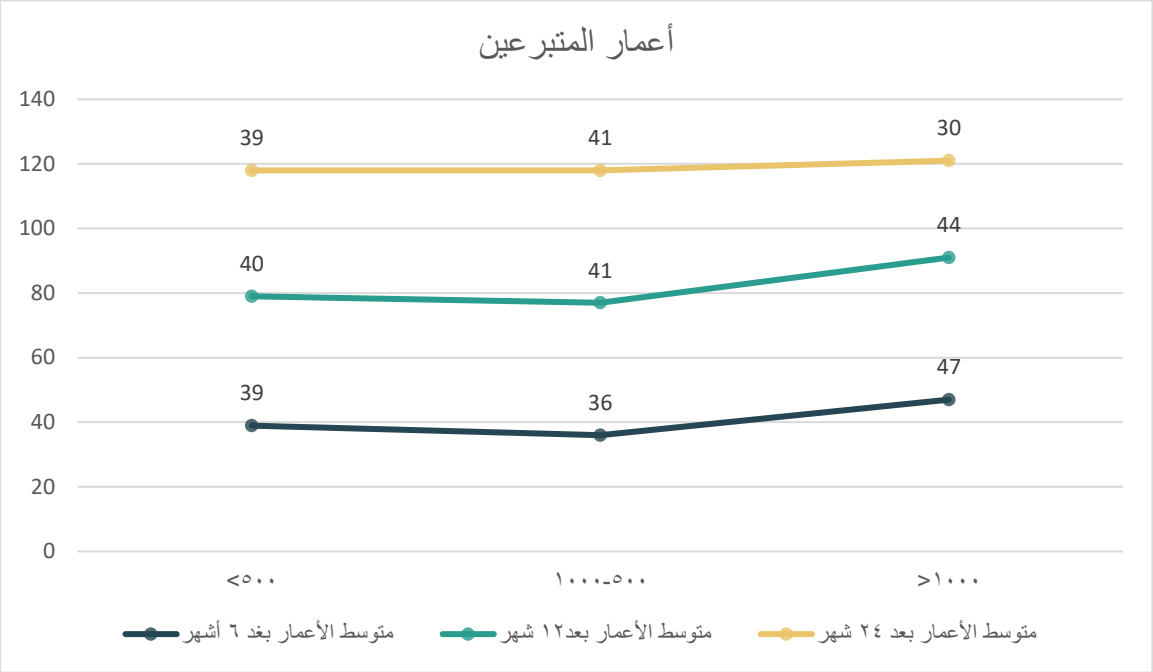


الشكل 24 متوسط أعمار المتلقين في الفترات الثلاث

	تركيز البروتين في بول 24 ساعة بعد 6 أشهر من الزرع						
	500>		500-1000		1000<		قيمة p
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
عمر المتلقي	39	13	34	12	42	10	0.826367
عمر المتبرع	40	8	36	9	47	2	0.905706
	تركيز البروتين في بول 24 ساعة بعد 12 شهراً من الزرع						
عمر المتلقي	39	13	38	10	37	13	0.146259
عمر المتبرع	40	7	41	9	44	9	0.292164
	تركيز البروتين في بول 24 ساعة بعد 24 شهراً من الزرع						
عمر المتلقي	39	13	41	14	30	8	0.353898
عمر المتبرع	40	8	41	8	43	9	0.951083

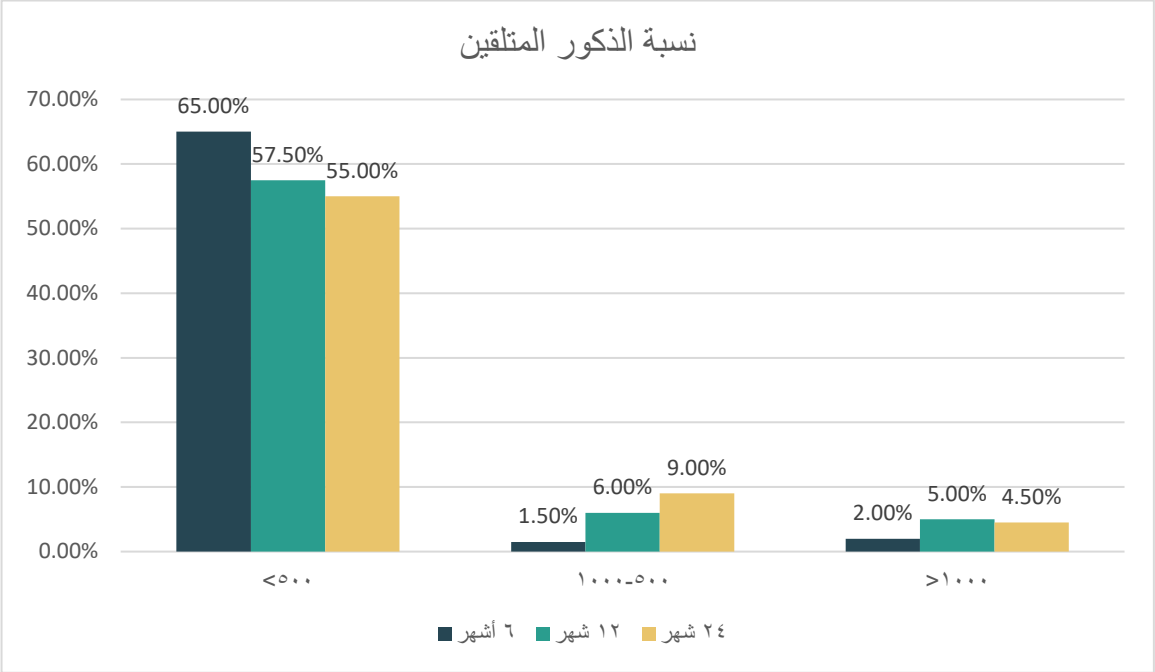
جدول 21 متوسط أعمار المتلقين والمتبرعين بحسب تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 6، 12، 24 شهراً

الشكل 25 متوسط أعمار المتبرعين في الفترات الثلاث

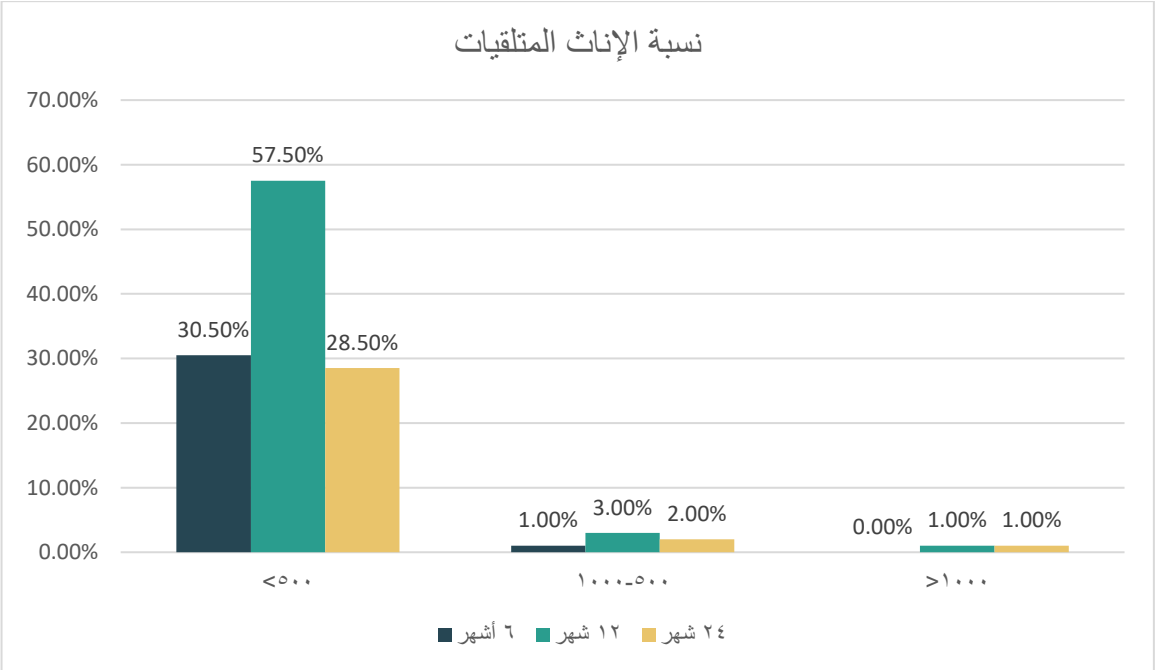


- بعدها درسنا علاقة **الاختلاف في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة** بعد 6 أشهر من الزرع بحسب جنس المتبرع والمتلقي، لم يكن هناك اختلاف فيما بينهم،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05، وبعد 12 شهراً لم يكن هناك اختلاف فيما بينهم،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05، **وأيضاً** بعد 24 شهراً من الزرع لم يكن هناك دلالة مهمة إحصائياً بين تركيز البروتين في جمع بول 24 ساعة وجنس المتبرع والمتلقي،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05 **الشكل** [27،28،29،30].

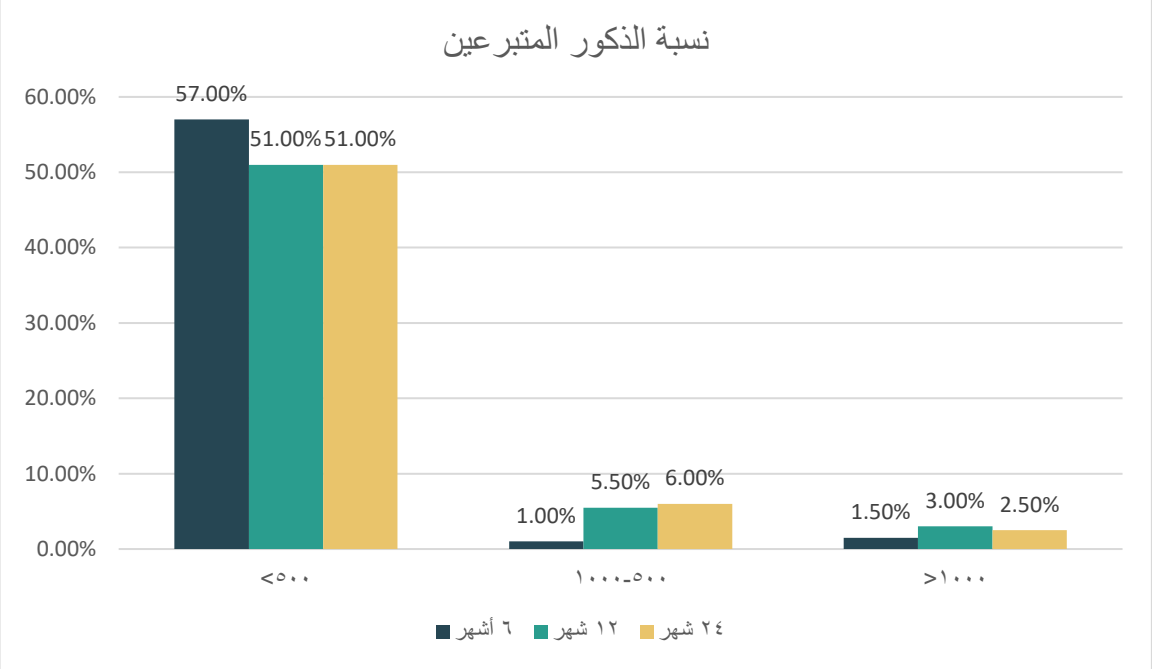
الشكل 26 نسبة الذكور المتلقين في الفترات الثلاث



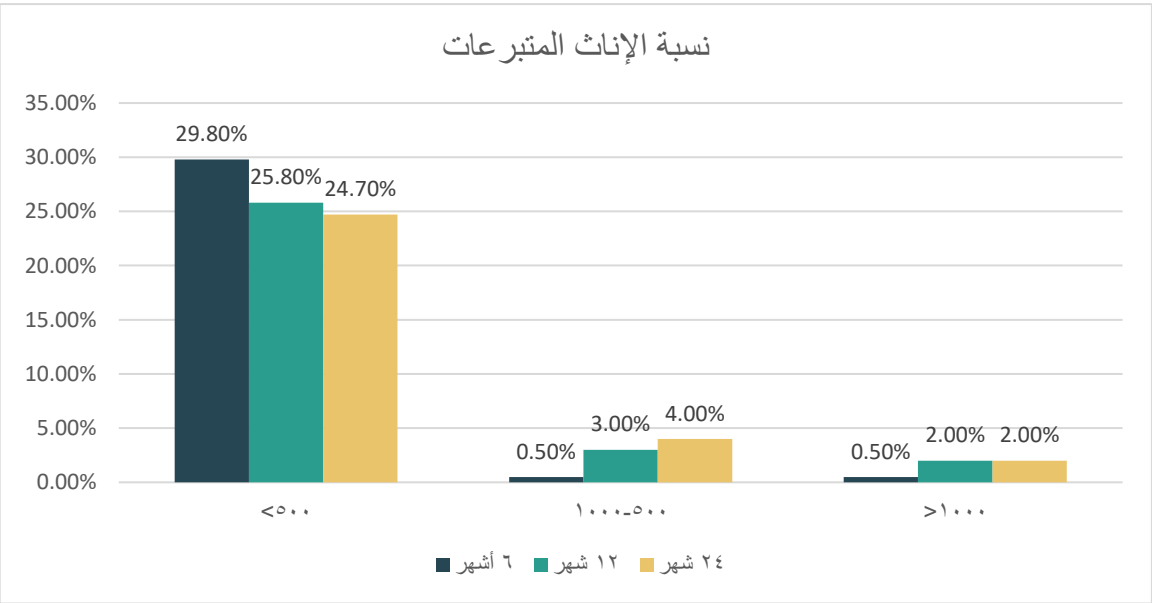
الشكل 27 نسبة الإناث المتلقيات في الفترات الثلاث



الشكل 28 نسبة الذكور المتبرعين في الفترات الثلاث

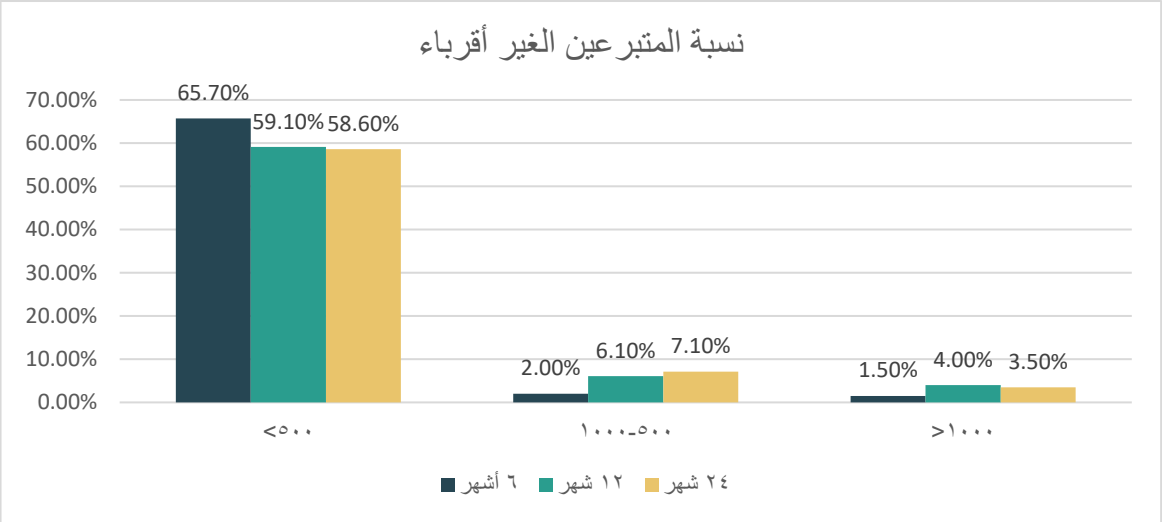


الشكل 29 نسبة الإناث المتبرعات في الفترات الثلاث

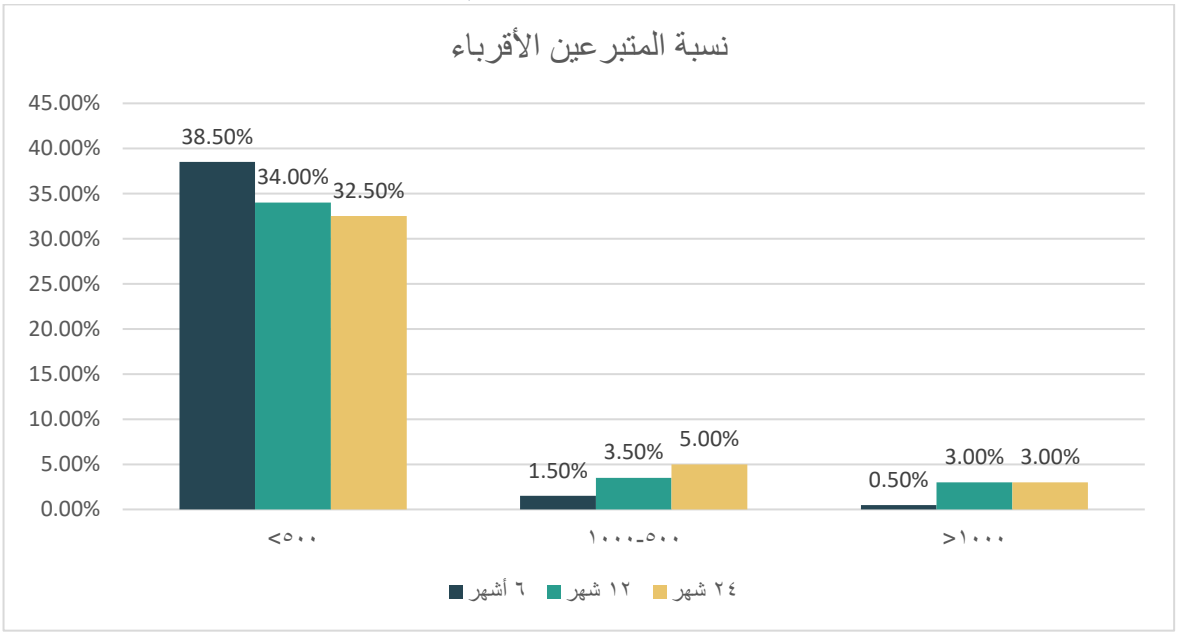


- درسنا علاقة **الاختلاف في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة** بعد 6 أشهر من الزرع بحسب **درجة القرابة** بين المتبرع والمتلقي، لم يكن هناك اختلاف فيما بينهم،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05، **و**بعد 12 شهراً من الزرع، أيضاً لم يكن هناك اختلاف مهم إحصائياً،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05، وكذلك بعد 24 شهراً من الزرع لم يكن هناك اختلاف مهم إحصائياً،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05 **الشكل** [30،31].

الشكل 30 نسبة المتبرعين الغير أقرباء في الفترات الثلاث

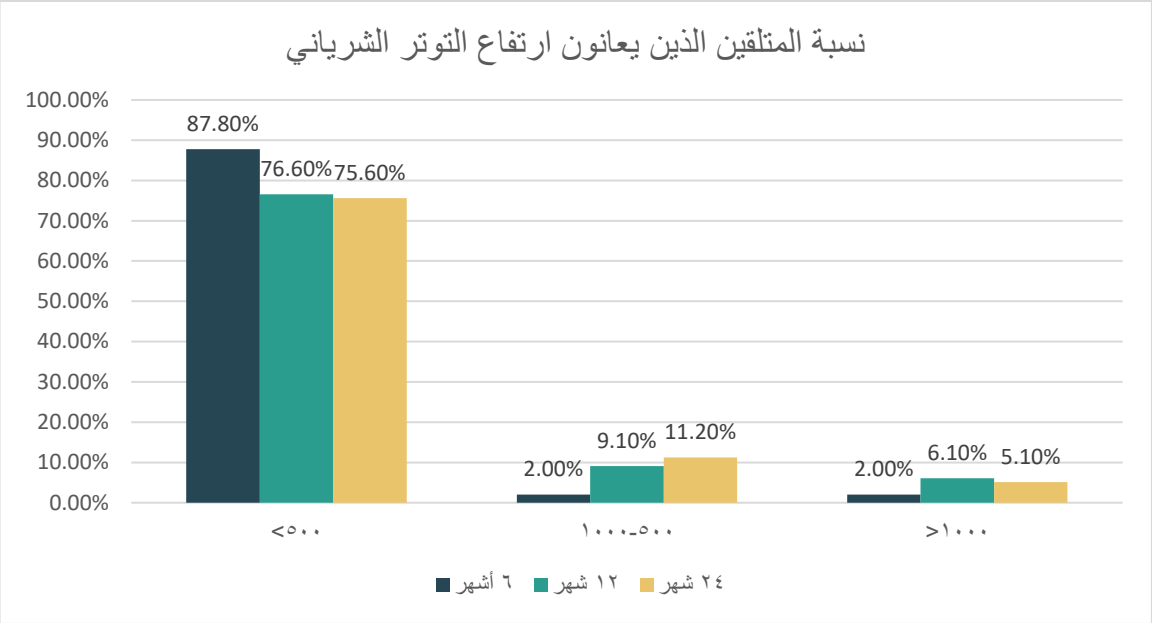


الشكل 31 نسبة المتبرعين الأقرباء في الفترات الثلاث

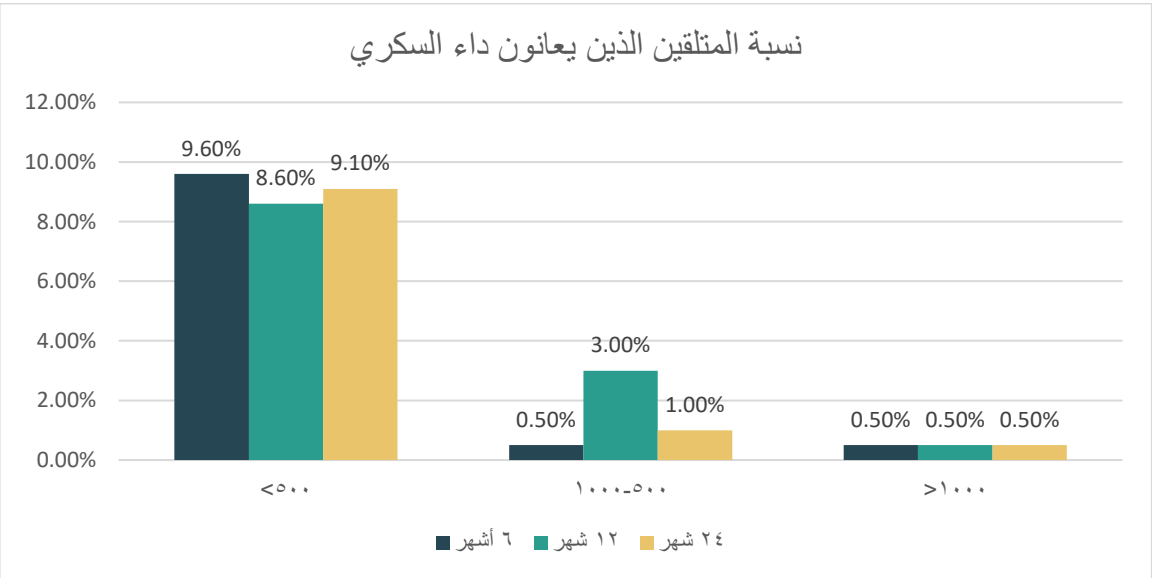


- **الاختلاف في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة** بعد 6 أشهر من الزرع بحسب **وجود الداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني**، وبعد 12 شهراً من الزرع، وبعد 24 شهراً من الزرع لا يوجد هناك اختلاف مهم إحصائياً،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05 **الشكل** [32،33].

الشكل 32 نسبة المتلقين الذين يعانون ارتفاع التوتر الشرياني في الفترات الثلاث

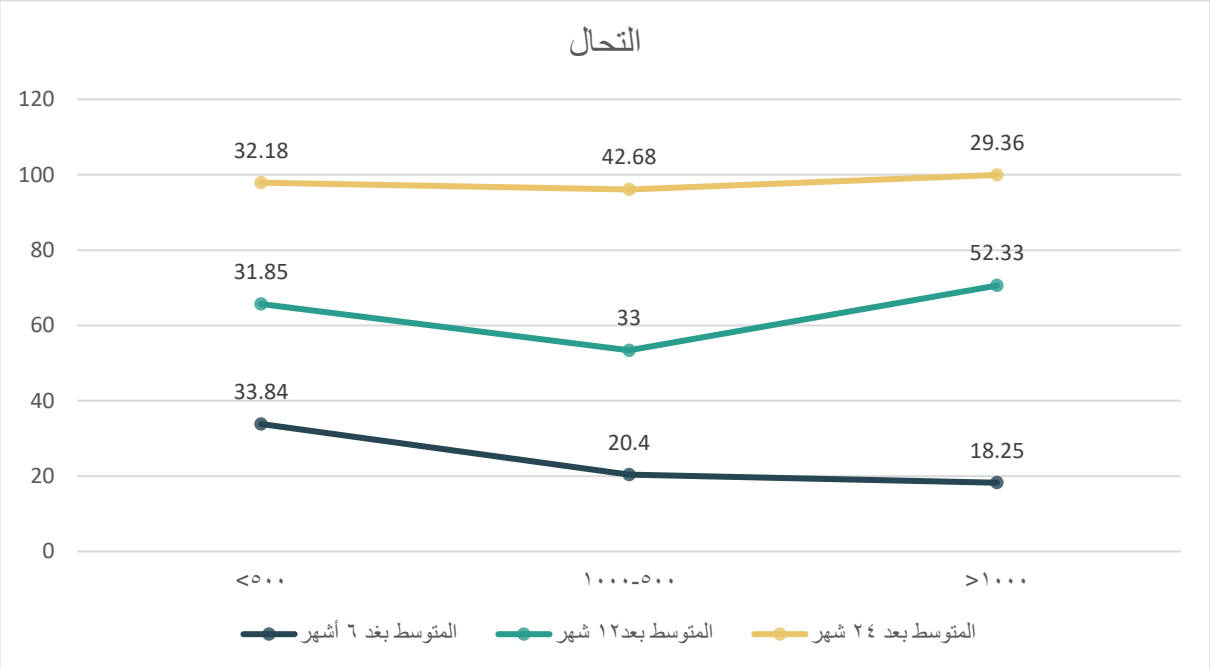


الشكل 33 نسبة المتلقين الذين يعانون داء السكري في الفترات الثلاث



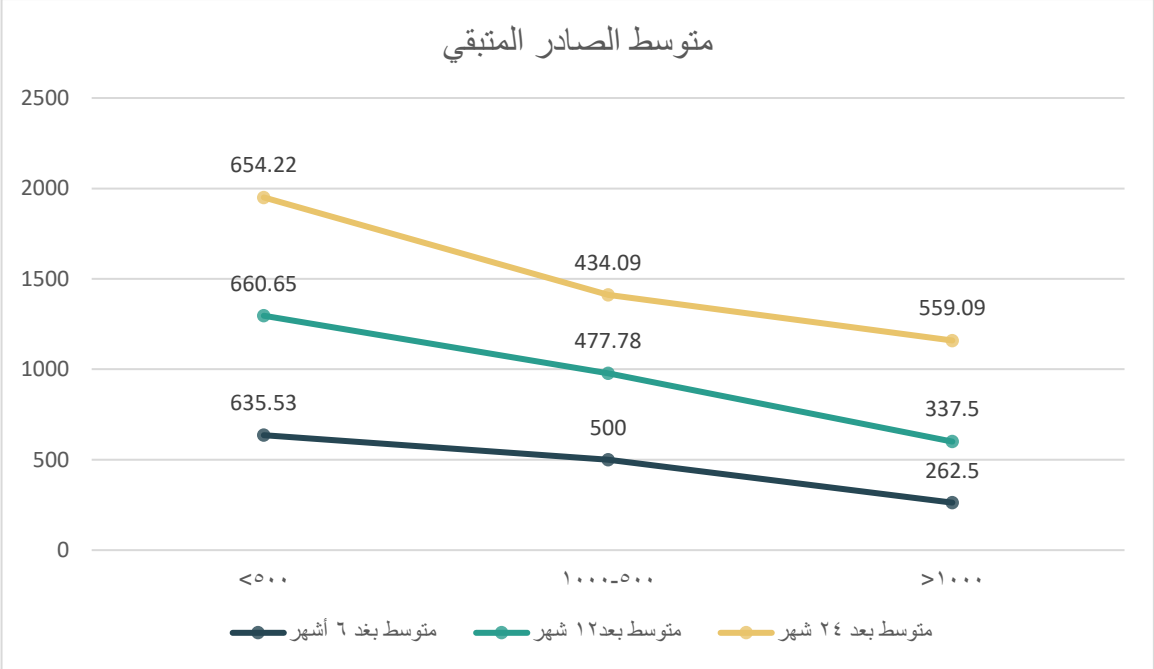
- **الاختلاف في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة** بعد 6 أشهر من الزرع بحسب متوسطات مدة التحال، لم يكن هناك اختلاف مهم إحصائياً،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05 بعد 12 شهراً من الزرع لم يكن هناك اختلاف مهم إحصائياً،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05 بعد 24 شهراً من الزرع، لم يكن هناك اختلاف فيما بينهم، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05 **الشكل** [34].

الشكل 34 متوسط مدة التحال في الفترات الثلاث



- درسنا بعدها **الاختلاف في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة** بعد 6 أشهر من الزرع بحسب متوسط الصادر المتبقي، لم يكن هناك اختلاف مهم إحصائياً، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05، وبعد 12 شهراً من الزرع، لم يكن هناك اختلاف مهم إحصائياً،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05، وبعد 24 شهراً من الزرع، لم يكن هناك اختلاف مهم إحصائياً،، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05 **الشكل** [35].

الشكل 35 متوسط الصادر المتبقي في الفترات الثلاث



- ودرسنا بعدها **الاختلاف في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة** بعد 6 أشهر من الزرع بحسب نوع الأدوية التحريضية، لم يكن هناك اختلاف مهم إحصائياً، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05 **الجدول** [22].

تركيز البروتين في بول 24 ساعة بعد 6 أشهر من الزرع

		500>		500-1000		1000<		قيمة p
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
Induction		2	1.0%	0	0.0%	0	0.0%	0.999139
	ATG+SOL+SIM	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	
	RIT+ATG+SOL	3	1.5%	0	0.0%	0	0.0%	
	RIT+TPE+SOL	4	2.0%	0	0.0%	0	0.0%	
	SIM+SOL+RIT+PTE	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	
	SOL	26	13.0%	1	0.5%	0	0.0%	
	SOL+ATG	97	48.5%	2	1.0%	4	2.0%	
	SOL+ATG+RIT+PTE	33	16.5%	1	0.5%	0	0.0%	
	SOL+ATG+TPE	7	3.5%	0	0.0%	0	0.0%	
	SOL+SIM	17	8.5%	1	0.5%	0	0.0%	

جدول 22 نوع الأدوية التحريضية بحسب تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 6 أشهر

درسنا بعدها **الاختلاف في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة** بعد 12 شهراً من الزرع بحسب نوع الأدوية التحريضية، لم يكن هناك اختلاف فيما بينهم، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05 **الجدول** [23].

		تركيز البروتين في بول 24 ساعة بعد 12 شهراً من الزرع						قيمة p
		500>		500-1000		1000<		
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
Induction		2	1.0%	0	0.0%	0	0.0%	0.798432
	ATG+SOL+SIM	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	
	RIT+ATG+SOL	3	1.5%	0	0.0%	0	0.0%	
	RIT+TPE+SOL	3	1.5%	1	0.5%	0	0.0%	
	SIM+SOL+RIT+PTE	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	
	SOL	23	11.5%	4	2.0%	0	0.0%	
	SOL+ATG	88	44.0%	8	4.0%	7	3.5%	
	SOL+ATG+RIT+PTE	26	13.0%	3	1.5%	5	2.5%	
	SOL+ATG+TPE	6	3.0%	1	0.5%	0	0.0%	
	SOL+SIM	17	8.5%	1	0.5%	0	0.0%	

جدول 23 نوع الأدوية التحريضية بحسب تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 12 شهراً

- درسنا بعدها **الاختلاف في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة** بعد 24 شهراً من الزرع بحسب نوع الأدوية التحريضية، لم يكن هناك اختلاف فيما بينهم، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05 **الجدول** [24].

		تركيز البروتين في بول 24 ساعة بعد 24 شهراً من الزرع						قيمة p
		500>		500-1000		1000<		
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
Induction		2	1.0%	0	0.0%	0	0.0%	0.185898
	ATG+SOL+SIM	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	
	RIT+ATG+SOL	3	1.5%	0	0.0%	0	0.0%	
	RIT+TPE+SOL	1	0.50.%	3	1.5%	0	0.0%	
	SIM+SOL+RIT+PTE	1	0.5%	0	0.0%	0	0.0%	
	SOL	21	10.5%	4	2.0%	2	1.0%	
	SOL+ATG	89	44.5%	9	4.5%	5	2.5%	

	2.0%	4	2.0%	4	13.0%	26	SOL+ATG+RIT+PTE	
	0.0%	0	0.5%	1	3.0%	6	SOL+ATG+TPE	
	0.0%	0	0.5%	1	8.5%	17	SOL+SIM	

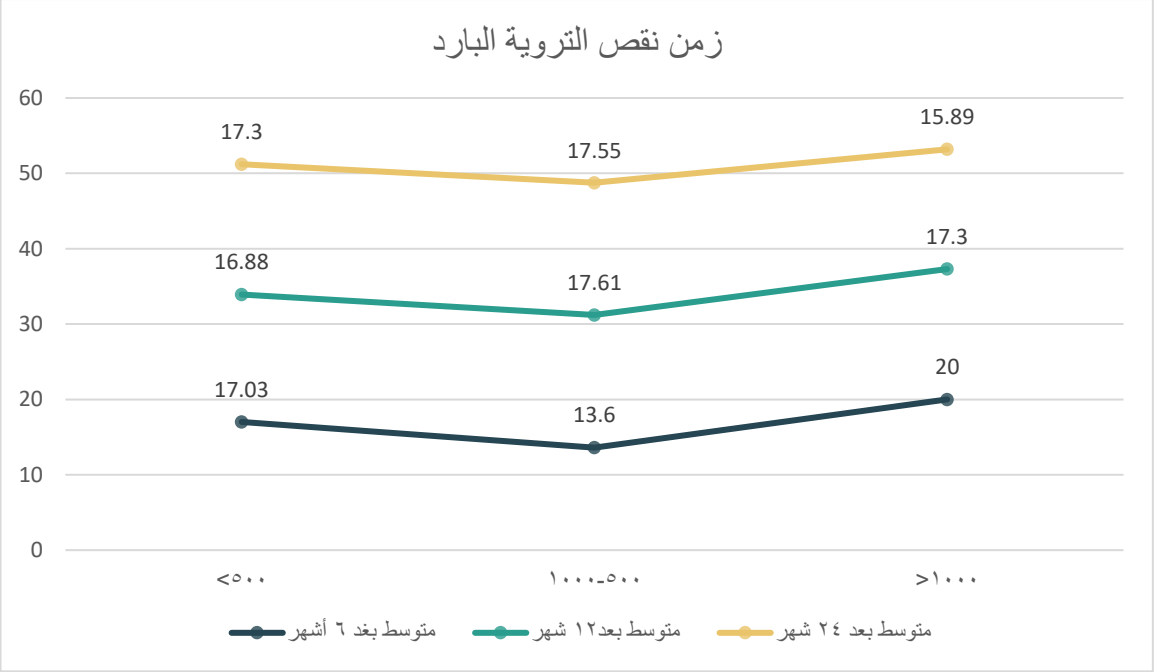
جدول 24 نوع الأدوية التحريضية بحسب تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 24 شهراً

- درسنا **الاختلاف في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة** بعد 6 أشهر من الزرع بحسب زمن نقص التروية، وكان هناك اختلاف فيما بينهم دال إحصائياً، إذ كانت قيمة p أصغر من 0.05. إذ إن متوسط زمن نقص التروية في المجموعة التي كان تركيز البروتين أقل من 500 كان 17.03 مع انحراف 5.8 وكان في المجموعة التي تركيز البروتين بين (500–1000) 13.6 مع انحراف 4.04، أما المجموعة > 1000 كان متوسط زمن نقص التروية 20 مع انحراف 9.9.

وبعد 12 شهراً من الزرع لم يكن هناك اختلاف فيما بينهم دال إحصائياً، إذ كانت قيمة p أكبر من 0.05.

أما بعد 24 شهراً من الزرع فكان هناك اختلاف فيما بينهم دال إحصائياً، إذ كانت قيمة p أصغر من 0.05. إذ إنّ متوسط زمن نقص التروية في المجموعة التي كان تركيز البروتين أقل من 500 كان 16.9 مع انحراف 5.9 ، وكان في المجموعة التي تركيز البروتين بين 500–1000 17.6 مع انحراف 4.8، أما المجموعة > 1000 فكان متوسط زمن نقص التروية 15.9 مع انحراف 6.5 **الشكل 36**.

الشكل 36 متوسط زمن نقص التروية البارد في الفترات الثلاث



- درسنا بعدها **الاختلاف في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة** بعد 6 أشهر من الزرع بحسب تركيز الكرياتينين بعد الزرع، وكان هناك اختلاف فيما بينهم دال إحصائياً، إذ كانت قيمة p أصغر من 0.05. إذ كان متوسط الكرياتينين عند الأشخاص الذين لديهم تركيز بروتين 24 ساعة<500 1.1 مع انحراف 0.6. أما الأشخاص الذين لديهم تركيز البروتين 500–1000 فكان متوسط تركيز الكرياتينين 1.1 مع انحراف 0.6. وأخيراً كان متوسط تركيز الكرياتينين عند الأشخاص الذين لديهم تركيز البروتين أكثر من 1000 1.4 مع انحراف 0.2 ا.

وبعد 12 شهراً من الزرع كان هناك اختلاف فيما بينهم دال إحصائياً، إذ كانت قيمة p أصغر من 0.05. إذ كان متوسط الكرياتينين عند الأشخاص الذين لديهم تركيز بروتين 24 ساعة<500 1 مع انحراف 0.2. أما الأشخاص الذين لديهم تركيز البروتين 500–1000 فكان متوسط تركيز الكرياتينين 1.7 مع انحراف 0.5. وأخيراً كان متوسط تركيز الكرياتينين عند الأشخاص الذين لديهم تركيز البروتين أكثر من 1000 1.7 مع انحراف 0.4.

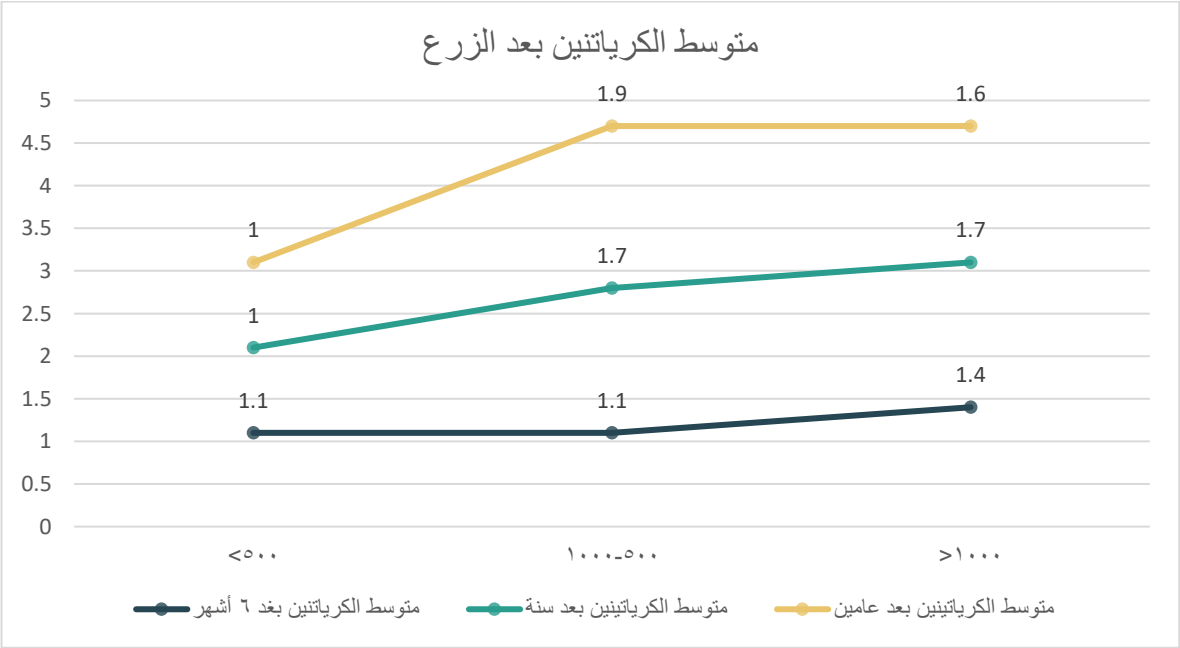
أما بعد 24 شهراً من الزرع كان هناك اختلاف فيما بينهم دال إحصائياً، إذ كانت قيمة p أصغر من 0.05. إذ كان متوسط الكرياتينين عند الأشخاص الذين لديهم تركيز بروتين في بول 24 ساعة<500 1

مع انحراف 0.2. أما الأشخاص الذين لديهم تركيز البروتين 500–1000 فكان متوسط تركيز الكرياتينين 1.9 مع انحراف 0.6. وأخيراً كان متوسط تركيز الكرياتينين عند الأشخاص الذين لديهم تركيز البروتين > 1000 1.6 مع انحراف 0.4 **الجدول** [25].

	تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 6 أشهر من الزرع						
	500>		500–1000		1000<		قيمة p
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
Cr بعد الزرع	1.1	0.6	1.1	0.5	1.4	0.2	.0000120
	تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 12 شهراً من الزرع						
Cr بعد سنة	1.0	0.2	1.7	0.5	1.7	0.4	0.00009
	تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 24 شهراً من الزرع						
Cr بعد سنتين	1.0	0.2	1.9	0.6	1.6	0.4	0.00008

جدول 25 متوسط تركيز الكرياتينين بعد الزرع بحسب تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد 6، 12، 24 شهراً

الشكل 37 متوسط الكرياتينين بعد 6 أشهر، عام، عامين



سابعاً: الخاتمة

أولاً: مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية

أُجريَت دراستنا بأثر رجعي على 200 فردٍ من مرضى زرع الكلية ومتابعتهم لمدة سنتين، بينهم 63 أنثى بنسبة (31.5%) و137 ذكراً بنسبة (68.5%)، وكان متوسط عمر المرضى 39 عاماً مع انحراف معياري 13، وقسمت البيلة البروتينية لثلاث مجموعات ومتابعتهم لمدة سنتين.

قُسم المرضى إلى ثلاث مجموعات: المجموعة أ: <500ملغ/يوم، المجموعة ب: (500–1000) ملغ/يوم والمجموعة ج: >1000ملغ/يوم، وقُيم انتشار البيلة البروتينية وفقاً للتعريف >500ملغ/يوم.

أظهرت الدراسة أن نسبة انتشار البيلة البروتينية في العينة المدروسة في المجموعة ب (500–1000) ملغ/يوم: بعد ستة أشهر من الزرع 9(4.1%)، وبعد سنة 21(9.4%)، وبعد سنتين 24 (11.5%)، بينما بلغت نسبة انتشار البيلة البروتينية في العينة في المجموعة ج(>1000ملغ/يوم): بعد ستة أشهر من الزرع5(2.3%)، وبعد سنة 23(10.3%)، وبعد سنتين 13 (6.2%)، وهذه النسب توافقت مع عدد من الدراسات العالمية .

وتبيّن وجود علاقة إيجابية مهمة إحصائياً بين تركيز البروتين في جمع بول 24 ساعة بعد سنة وسنتين مع تركيز الكرياتينين، كذلك مع زمن نقص التروية البارد $(p.value = 0.000 < 0.05)$.

أمّا بالنسبة إلى بقية المتغيرات من عمر كلٍّ من المتبرع والمتلقي وجنسهما، ودرجة قرابة المتبرع، فضلاً عن الأدوية التحريضية المُستخدمة في أثناء العمل الجراحي، ومدة التحال، ووجود ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري لدى المتلقين لم تكن هناك دلالة مهمة إحصائياً بينهم وبين زيادة تركيز البروتين في جمع بول 24 ساعة.

في الدراسة السعودية التي أجراها Khedr بدراسة البيلة البروتينية لدى مرضى مصريين خضعوا لزرع كلية، تضمنت 435 مريضاً في عام 2015. وقد قاموا بتقسيم المرضى ثلاث مجموعات، المجموعة الأولى مرضى لا يعانون بيلة بروتينية، والمجموعة الثانية مرضى يعانون بيلة أصغرية، أما المجموعة الثالثة فكانوا يعانون بيلة

بروتينية، إذ بلغت نسبة انتشار البيلة البروتينية بعد عام من الزرع 28%، وهي مماثلة تقريباً لنتائج دراستنا، وكان متوسط أعمار المرضى 40.8 سنة مع انحراف معياري 11.9 سنة 310(71.3%) منهم ذكور و125(28.7%) منهم إناث، أما بالنسبة إلى المتبرعين، فكان متوسط أعمارهم 30.1 سنة مع انحراف معياري 5.24 سنة وكان 330(75.9%) منهم ذكور، والباقي إناث، و48(11%) منهم كانوا أقرباء للمريض، وهي نسب متقاربة لنتائج دراستنا.

وكان متوسط الضغط الشرياني في العينة 104 ميلي متر زئبقي مع انحراف معياري 15.1 ميلي متر زئبقي. وقد قاموا بمتابعة المرضى لمدة 42.9 شهراً مع انحراف 37.9 شهراً. وكان متوسط مدة التحال 17.6 شهراً مع انحراف معياري 20.5 شهراً. ودرسوا بعدها وجود اختلاف في هذه المجموعات بحسب العمر والجنس ومتغيرات أخرى. وكان هناك اختلاف مهم إحصائياً بالنسبة إلى كل من الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي والوسطي ومشعر كتلة الجسم لدى المريض المتلقي، ومستوى الكرياتينين بعد الزرع، أما باقي المتغيرات كجنس المتلقي والمتبرع وأعمارهم ودرجة القرابة فتوافقت مع دراستنا، ولم يكن هناك أي اختلاف مهم إحصائياً أو وجود الداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني قبل الزرع لدى المتلقي أو مدة التحال.

وتشابهت **دراسة أُخرى أجراها Hinojosaa وآخرون** بنسبة انتشار البيلة البروتينية بعد عام من الزرع إذ بلغت 24% المجراة في البرازيل في عام 2015 أيضاً بدراسة 1747 مريضاً، وكان متوسط عمر المتبرعين 47.4 سنة مع انحراف معياري 16.2 سنة، وكان 61.2% منهم ذكوراً. أما بالنسبة إلى المتلقين، كان متوسط عمرهم 47.2 سنة مع انحراف معياري 14 سنة. وكان 61.1% منهم ذكوراً، وكان متوسط PRA لديهم 11.5 مع انحراف معياري 23.5. وقد عاش 88% من المرضى حتى نهاية مدة المتابعة، وكان متوسط تركيز الكرياتينين بعد الزرع 1.50 ميلي غرام مع انحراف معياري 0.7، وبعد عام أصبح 1.5 مع انحراف 0.65 ميلي غرام.

وكان متوسط تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد الزرع ب 3 أشهر 332.5، وبعد عام 308.4 ميلي غرام. أما بالنسبة إلى ارتفاع التوتر الشرياني كان 73.9% منهم يعانون ارتفاع التوتر الشرياني، وكان 31.5% منهم يتناولون ACEI\ARBS. وبعدها درسوا وجود اختلاف في المجموعات الثلاث بحسب عمر المتلقي وجنسه

وكذلك بالنسبة إلى المتبرع. واختلفت دراستهم في الارتباط بين تركيز البروتين والمتغيرات المؤثرة، إذ كان هناك اختلاف مهم إحصائياً في مجموعات تركيز البروتين في بول 24 ساعة الثلاث بحسب عمر المتبرع، وجنس المتلقي ومستوى الكرياتينين بعد الزرع مباشرة، وبعد عام من الزرع. ولم يكن هناك اختلاف مهم إحصائياً بالنسبة إلى جنس المتبرع، عمر المتلقي، ووجود داء السكري لدى المتلقي، وارتفاع التوتر الشرياني لدى المتلقي، أو استخدام الأدوية الخافضة للضغط.

وفي **دراسة أُخرى أجراها Jun**، والتي أُجريت على 353 مريضاً في عام 2021، إذ كان متوسط أعمار المرضى 51 سنة مع انحراف 8 أعوام، وهي نسبة مختلفة عما ظهر في دراستنا، وكان 222(62.9%) منهم ذكوراً، وكان متوسط عمر المتبرع 50 سنة، وكان 205(58.1%) منهم ذكوراً. بالنسبة إلى الأدوية التحريضية، كان 218(61.8%) يستخدمون الATG علاجاً تحريضياً، و73(20.7%) يستخدمون الATG والريتوكسيماب، و60(17%) يستخدمون Basiliximab، ودرسوا بعدها وجود اختلاف في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بحسب متغيرات عدة. إذ وُجد اختلاف مهم إحصائياً بالنسبة إلى كل من عمر المتلقي، ووجود الداء السكري، وعمر المتبرع، ومستوى الكرياتينين لدى المتبرع، وحالة المتبرع، ونوع الأدوية التحريضية، وهذه المتغيرات لم تكن ذات علاقة مهمة إحصائياً في دراستنا. ولم يكن هناك اختلاف مهم إحصائياً بالنسبة إلى جنس المتلقي والمتبرع ، ومدة التحال وسبب الزرع وهذا ما وافق دراستنا.

أما في **دراسة المجراة من قبلِ Amer وآخرين في عام** 2007، على 613 مريضاً. كان متوسط أعمار المرضى المتلقين 51.1 مع انحراف معياري 14.2، أما متوسط أعمار المرضى المتبرعين فكان 41.4 مع انحراف معياري 13.2 سنة. وكانت نسبة الذكور 55.3% والإناث 44.7%، وكان هناك اختلاف مهم إحصائياً في نوع الأدوية التحريضية ومستوى الكرياتينين. ولم يكن هناك علاقة بين البيلة البروتينية بعد عام والمرض الأساسي ولا مع عمر المتبرع والمتلقي وعرقهما ووجود الداء السكري والـ PRA.

وكبقية الدراسات السابقة تشابهت دراستنا مع **الدراسة الإسبانية التي نُشرت في عام 2015** بنسبة انتشار البيلة البروتينية بعد عام من الزرع بنسبة 12%، إذ قُسمت البيلة البروتينية ثلاث مجموعات، وقورنت بمتغيرات مماثلة

للمتغيرات الموجودة في دراستنا مع اختلاف وجود متبرعين متوفين، وهذا أثر في العلاقات الإحصائية إذ وُجد علاقة مهمة إحصائياً بين البيلة البروتينية مع عمر المتبرع وانخفاض معدلات بقيا الطعم، وهي غير موجودة في دراستنا، وكذلك وجود علاقة مهمة إحصائياً مع أرقام الكرياتينين المتوافقة مع دراستنا.

وأظهرت مراجعة منهجية للأبحاث الطبية شملت مقالات عدة تقارباً في معدل انتشار البيلة البروتينية بعد سنة وسنتين من الزرع، واختلفت هذه النسبة تبعاً للعتبة المستخدمة لتعريف البيلة البروتينية، وتعدد عوامل الخطر المتعلقة بزيادة البيلة البروتينية.

جدول مقارنة دراستنا مع النتائج العالمية

الدراسة		دراستنا	Khedr	Hinojosaa	Jun	Amer
السنة		2023	2015	2015	2021	2007
عدد المرضى		200	435	1747	353	613
متوسط عمر المتلقي		39	41	47	51	51
متوسط عمر المتبرع		40	30	47	50	41
الذكور المتلقين		%68.5	%71.3	%61.1	%62.9	%55.3
الذكور المتبرعين		%69.2	%75.9	%61.2	%58.1	-
متوسط مدة التحال(شهر)		33.2	16.6			
الداء السكري		%10.7	%30.4		%32.3	
ارتفاع التوتر الشرياني		%91.9	%92.4	%73.9	%9.3	
PRA		0.12		11.5		
الأدوية التحريضية ATG		%55.5			%61.8	
ATG+RIT		%18.5			%20.7	
SOL		%78			%17	
SOL+RIT		%21			%0.3	
الكرياتينين بعد الزرع		1.1		1.6		
الكرياتينين بعد الزرع بعام		1.1		1.5		
متوسط تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد الزرع ب 3 أو 6 أشهر		129.5		332.5		
متوسط تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد الزرع بعام		213.6		308.4		
أسباب الزرع	داء السكري	%6.5		%11	%31.7	%14
	ارتفاع توتر شرياني	%18.5			%9.3	
وجود اختلاف في البيلة البروتينية بحسب		زمن نقص التروية البارد. مستوى الكرياتينين بعد الزرع ب 6 أشهر وعام	الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي والوسطي ومشعر كتلة الجسم لدى المتلقي.	عمر المتبرع. جنس المتلقي. مستوى الكرياتينين بعد الزرع وبعد عام منه.	عمر المتلقي. وجود داء السكري. عمر المتبرع. مستوى الكرياتينين حالة المتبرع ونوع الأدوية التحريضية	نوع الأدوية التحريضية ومستوى الكرياتينين

نتيجة المقارنة:

بناءً على نتيجة دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات الأُخرى، تُظهر هذه الدراسة انتشاراً في البيلة البروتينية بعد زرع الكلية (2.3 –11.5)% . توافقت مع الدراسات العالمية، لكنها كانت أخفض من بعض الدراسات، ويُفسر ذلك أن مصدر الكلى المزروعة لدينا كلها من المتبرعين الأحياء، ووُجد اختلاف مهم إحصائياً في تركيز البروتين في جمع بول24 ساعة بعد الزرع بسنة وسنتين تبعاً لاختلاف مستوى الكرياتينين، وزمن نقص التروية البارد، وهو ما يتوافق مع معظم الدراسات العالمية، بينما ظهرت اختلافات مهمة إحصائياً في دراسات عدة، ولم تكن ذات دلالة مهمة إحصائياً في دراستنا منها عمر المتبرع ونوع الأدوية التحريضية، ووجود ارتفاع الضغط الشرياني، والداء السكري عند المتلقين، ولكن لتوثيق هذا الأمر نحتاج لدراسة أكبر أو دراسة Meta–analysis لتأكيد هذه الأمور.

ثانياً: الخلاصة

تتلخص نتائج دراستنا بما يأتي:

1. وجود نسبة في انتشار البيلة البروتينية بعد سنة وسنتين من زرع الكلية مماثلة للدراسات العالمية.
2. وجود علاقة مهمة إحصائيا بين البيلة البروتينية ومستوى الكرياتينين بعد الزرع بستة أشهر وبعد سنة وسنتين من زرع الكلية.
3. وجود علاقة مهمة إحصائياً بين مستوى البيلة البروتينية وزمن نقص التروية البارد.
4. لا علاقة مهمة إحصائياً في بلادنا بين ازدياد مستوى البيلة البروتينية مع عمر المتلقي وجنسه ودرجة قرابته.
5. لا توجد علاقة مهمة إحصائياً في بلادنا بين ازدياد مستوى البيلة البروتينية مع عمر المتلقي وجنسه، فضلاً عن الأمراض المرافقة ولاسيّما ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري، ونوع الأدوية التحريضية، ومدة التحال.

ثالثاً: محددات الدراسة

1. ارتفاع تكلفة التحاليل المخبرية والخزعات الذي أعاق قياسه عند جمهرة من المرضى ومن ثَمَّ فُقد جزء كبير من البيانات لعدم التزامهم بالتحاليل السنوية المطلوبة.

2. المدة القصيرة لمتابعة المرضى الخاضعين للدراسة، لذلك لا يمكن تقويم البيلة البروتينية بوصفها مشعراً إنذارياً لبقيا الطعم وبقيا المريض على المدى الطويل.

رابعاً: <u>التوصيات والمقترحات</u>

- المتابعة الدورية لتحري البيلة البروتينية سنوياً بالتحاليل المخبرية والاستمرار في متابعتهم لسنوات عدة.
- إجراء دراسات مشابهة تشمل عدداً أكبر من المرضى لتحري دقة النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا الحالية، واستخدام متغيرات أخرى لمعرفة تأثيرها في بقيا الطعم وبقيا المريض.
- إنقاص زمن نقص التروية البارد قدر الإمكان في أثناء العمل الجراحي بما لا يتعارض مع نجاح عملية الزرع.
- العلاج المناسب والسريع للأذية الكلوية الحادة تفادياً لحدوث أذية مزمنة وارتفاع كرياتينين الدم.

المراجع (References)

1. Hernández D, Sánchez Fructuoso A, Serón D, et al. [Chronic transplant nephropathy]. Nefrologia 2006;26 Suppl 1:1–38.
2. Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found 2009;54(6):1131–44.
3. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG: Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. Am J Transplant 7: 2748 –2756, 2007
4. Amer H, Fidler ME, Myslak M, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg 2007;7(12):2748–2756.
5. Letavernier E, Legendre C. mToR inhibitors-induced proteinuria: mechanisms, significance, and management. Transplant Rev (Orlando) 2008;22(2):125–30.
6. Oliveira CM, Pereira Ide S, Souza LC, Cruz TA, Pinheiro Júnior FM, Esmeraldo RM. Proteinúria after kidney transplantation - prevalence and risk factors. J Bras Nefrol. 2015 Oct-Dec;37(4):481-9. English, Portuguese. doi: 10.5935/0101-2800.20150076. PMID: 26648498.
7. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. Am J Transplant. 2007 Dec;7(12):2748-56. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02006.x. Epub 2007 Oct 17. PMID: 17941956.
8. Borrego Hinojosa J, Gentil Govantes MA, Cabello Díaz M, Rodriguez Benot A, Mazuecos Blanca A, Osuna Ortega A, Bedoya Pérez R, Castro De La Nuez P, Alonso Gil M. Progression of urinary protein excretion after kidney transplantation: A marker for poor long-term prognosis. Nefrologia. 2015;35(4):374-84. doi: 10.1016/j.nefro.2015.06.012. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26306973.
9. Khedr E, El Sharkawy M, El Shahawy Y, Sany D, Sayed H. Proteinuria in Egyptian renal transplant recipients. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2015 Jan;26(1):161-7. doi: 10.4103/1319-2442.148770. PMID: 25579742.

10. Jun J, Park K, Lee HS, Lee KW, Lee JE, Park JB, Kim K, Huh W, Kim YG, Kim DJ, Jang HR. Clinical relevance of postoperative proteinuria for prediction of early renal outcomes after kidney transplantation. Kidney Res Clin Pract. 2022 Nov;41(6):707-716. doi: 10.23876/j.krcp.21.246. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35977905; PMCID: PMC9731780.

11. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. In: National Institutes of Health National Institute of Diabetes and Kidney Diseases. Bethesda, MD 2016.

12. Youssef M.K. Farag a Jameela A. Kari b Ajay K. Singh Chronic Kidney Disease in the Arab World:A Call for Action Nephron Clin Pract 2012;121:c120–c123

13. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388: 1459–1544

14. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. Lancet. 2015;385: 1975–1982.

15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013; 31–150

16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3:1–150.

17. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375:2073–2081.

18. Padala S, Tighiouart H, Inker LA, et al. Accuracy of a GFR estimating equation over time in people with a wide range of kidney function. Am J Kidney Dis. 2012;60:217-224.

19. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin Chem. 2006;52:5–18.

20. Lim D, Lee D-Y, Cho SH, et al. Diagnostic accuracy of urine dipstick for proteinuria in older outpatients. Kidney Res Clin Pract. 2014;33: 199–203.

21. nker LA, Coresh J, Levey AS, et al. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2011;22: 2322–2331.

22. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex With Acute Kidney Injury. Am J Kidney Dis. 2015.

23. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388:1545–1602.

24. Parikh SVHN, Haddad NJ, Hebert LA. Retarding progression of kidney disease. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 5th ed. Elsevier; 2014:11.

25. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. Kidney Int. 2003;63:2254–2261.

26. Gagliardini E, Conti S, Benigni A, et al. Imaging of the porous ultrastructure of the glomerular epithelial filtration slit. J Am Soc Nephrol. 2010;21:2081–2089.

27. Benigni A, Gagliardini E, Remuzzi G. Changes in glomerular permselectivity induced by angiotensin II imply podocyte dysfunction and slit diaphragm protein rearrangement. Semin Nephrol. 2004;24:131–140.

28. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Am J Kidney Dis 2005;45:281.

29. Gagliardini E, Corna D, Zoja C, et al. Unlike each drug alone, lisinopril if combined with avosentan promotes regression of renal lesions in experimental diabetes. Am J Physiol Renal Physiol. 2009;297:F1448–F1456.

30. Carney EF: The impact of chronic kidney disease on global health. Nat Rev Nephrol 16:251, 2020.

31. Gagliardini E, Conti S, Benigni A, et al. Imaging of the porous ultrastructure of the glomerular epithelial filtration slit. J Am Soc Nephrol. 2010;21:2081–2089.

32. Gagliardini E, Perico N, Rizzo P, et al. Angiotensin II contributes to diabetic renal dysfunction in rodents and humans via Notch1/Snail pathway. Am J Pathol. 2013;183:119–130.

33. Buelli S, Rosano L, Gagliardini E, et al. beta-arrestin-1 drives endothelin-1-mediated podocyte activation and sustains renal injury. J Am Soc Nephrol. 2014;25:523–533.

34. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? J Am Soc Nephrol. 2006;17:2974–2984.

35. Trionfini P, Benigni A, Remuzzi G. MicroRNAs in kidney physiology and disease. Nat Rev Nephrol. 2015;11:23–33.

36. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular fi ltration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int. 2011;79:1341-1352.

37. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? J Am Soc Nephrol. 2006;17:2974–2984.

38. Abbate M, Zoja C, Morigi M, et al. Transforming growth factor-beta1 is up-regulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. Am J Pathol. 2002;161:2179–2193.

39. Collino F, Bussolati B, Gerbaudo E, et al. Preeclamptic sera induce nephrin shedding from podocytes through endothelin-1 release by endothelial glomerular cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2008;294:F1185–F1194.

40. Sangalli F, Carrara F, Gaspari F, et al. Effect of ACE inhibition on glomerular permselectivity and tubular albumin concentration in the renal ablation model. Am J Physiol Renal Physiol. 2011;300:F1291–F1300.

41. Peralta CA, Norris KC, Suying L, et al; for the KEEP Investigators. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Arch Intern Med. 2012;172(1):41-47.

42.. Kurella Tamura M, Li S, Chen SC, et al. Educational programs improve the preparation for dialysis and survival of patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2014;85(3):686–692.

43. Salomon D. A CRISPR way to block PERVs—engineering organs for transplantation. N Engl J Med 2016;374:1089–1091.

44. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. Nephrol Dial Transplant 2015;11:1790–1797.

45. Kucirka L, Tanjala P, Segev D. Improving access to kidney transplantation: referral is not enough. JAMA 2015;314:565–567.

46. Reese PP, Shults J, Bloom RD, et al. Functional status, time to transplantation, and survival benefit of kidney transplantation among wait-listed candidates. Am J Kidney Dis 2015;5:837–845.

47. Campbell S, Pilmore H, Gracey D, et al. KHA-CARI guideline: recipient assessment for transplantation. Nephrology (Carlton). 2013;18(6):455–462.

48. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR Annual Data Report 2014: Kidney. Am J Transplant. 2016;16(suppl 2):11–46.

49. Namasivayam S, Small WC, Kalra MK, et al. Multidetector-row CT angiography for preoperative evaluation of potential laparoscopic renal donors: how accurate are we? Clin Imaging. 2006;30:120–126.

50. Nicholson ML, Hosgood SA. Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study. Am J Transplant. 2013;13:1246–1252.

51. Samaniego M, Becker BN, Djamali A. Drug insight: Maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. Nat Clin Pract Nephrol. 2006;2:688–699.

52. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:374–384.

53. Campbell SB, Walker R, Tai SS, et al. Randomized controlled trial of SRL for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. Am J Transplant. 2012;12(5):1146–1156.

54. Jeong H, Kaplan B. Therapeutic monitoring of mycophenolate mofetil. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:184–191.

55. Halloran P, Bromberg J, Kaplan B, et al. Tolerance versus immunosuppression: a perspective. Am J Transplant 2008;8:1365–1366.

56. Hellemans R, Bosmans J, Abramowicz D. Induction therapy for kidney transplant recipients: do we still need Anti-IL2 receptor monoclonal antibodies. Am J Transplant 2017;17:22-27.

57. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008;359:242-251.

58. Axelrod D, Naik A, Schnitzler M, et al. National variation in use of immunosuppression for kidney transplantation: a call for evidence-based regimen selection. Am J Transplant 2016;16:2453-2462.

59. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? Ann Clin Biochem. 2009;46:205-217.

60. Hermida FJ, Soto S, Benitez AJ. Evaluation of the urine/protein/creatinine ratio measured with the dipstick Clinitek Atlas PRO 12. Clin Lab. 2016;62:735-738.

61. Hildebrandt F, Heeringa SF. Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. Kidney Int. 2009;75:669-671.

62. Machuca E, Hummel A, Nevo F, et al. Clinical and epidemiological assessment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with the NPHS2 R229Q variant. Kidney Int. 2009;75:727-735.

63. Floege J. The pathogenesis of IgA nephropathy: What is new and how does it change therapeutic approaches? Am J Kidney Dis. 2011;58:992-1004.

64. Grams ME, Garg AX, Lentine KL. Kidney-Failure Risk Projection for the Living Kidney-Donor Candidate. N Engl J Med. 2016;374(21):2094-2095.

65. Birmingham DJ, Shidham G, Perna A, et al. Spot PC ratio estimates of 24-hour proteinuria are more unreliable in lupus nephritis than in other forms of chronic glomerular disease. Ann Rheum Dis. 2014;73(2): 475-476.

66. Perazella MA. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. Am J Kidney Dis. 2015;66:748-755.

67. Birmingham DJ, Shidham G, Perna A, et al. Spot PC ratio estimates of 24-hour proteinuria are more unreliable in lupus nephritis than in other forms of chronic glomerular disease. Ann Rheum Dis. 2014;73:475-476.

68. Saritas T, Kuppe C, Moeller MJ. Progress and controversies in unraveling the glomerular filtration mechanism. Curr Opin Nephrol Hypertension. 2015;24:208–216.

69. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network: Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. JAMA 303: 423– 429, 2010.

70. Ibis A, Altunoglu A, Akgul A, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M: Early onset proteinuria after renal transplantation: A marker for allograft dysfunction. Transplant Proc 39: 938 –940, 2007.

71. D'Cunha PT, Parasuraman R, Venkat KK: Rapid resolution of proteinuria of native kidney origin following live donor renal transplantation. Am J Transplant 5: 351–355, 2005.

72. Ponticelli C, Graziani G (2012) Proteinuria after kidney transplantation. Transpl Int 25: 909–917.

73. Shamseddin MK, Knoll GA (2011) Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management. Clin J Am Soc Nephrol 6: 1786–1793.

74. Mundel P, Reiser J. Proteinuria:an enzymatic disease of podocyte? Kidney Int 2012; 77: 571.

75. Akbari A, Hussain N, Karpinski J, Knoll GA: Chronic kidney disease management: Comparison between renal transplant recipients and nontransplant patients with chronic kidney disease. Nephron 107: c7– c13, 2007.

76. López Jiménez V, Fuentes L, Jiménez T, León M, Garcia I, et al. (2012) Transplant glomerulopathy: clinical course and factors relating to graft survival. Transplant Proc 44: 2599–2600.

77. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Nasr SH, Leung N, Vrana J, et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:1009–17.

78.. Cosio FG, Gloor JM, Sethi S, Stegall MD. Transplant glomerulopathy. Am J Transplant 2008;8:492–692.

79. Dabade TS, Grande JP, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. Am J Transplant 2008;8(6):1318.

80.. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. Am J Transplant 2009;9:527-35.

81. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant 2008;8:753-60.

82. Biancone L, Bussolati B, Mazzucco G, Barreca A, Gallo E, Rossetti M, et al. Loss of nephrin expression in glomeruli of kidney-transplanted patients under m-TOR inhibitor therapy. Am J Transplant 2010;10(10):2270.

83. Amer H, Cosio FG. Significance and management of proteinuria in kidney transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2009;20:2490-2.

84. Halimi JM, Buchler M, Al Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marliere JF, et al. Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. Am J Transplant 2007:618-725.

85. IJpelaar DH, Farris AB, Goemaere N, Amann K, Goldschmeding R, Nguyen TQ, et al. Fidelity and evolution of recurrent FSGS in renal allografts. Am Soc Nephrol 2008:2219-2419.

86. A double-blind, randomized placebo-controlled study to evaluate the renal protective effects of losartan in patients with renal transplants. Available at: www.clinicalstudyresults.org/home/. Accessed January 22, 2015.

87. Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ. Recurrence of secondary glomerular disease after renal transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2011.1214.

88. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Atorvastatin reduces proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease patients partly via lowering serum levels of advanced glycation end products (AGEs). Oxid Med Cell Longev 2010; 3: 304.

89. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans 2010 (16 December 2013, date last accessed).

90. Soler MJ, Riera M, Gutierrez A, Pascual J. New options and perspectives for proteinuria management after kidney transplantation. Transplant Rev (Orlando) 2012; 26: 44.

91. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC, Jr., et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2011;364:818-28

Prevalence of Proteinuria after Kidney Transplantation and Related Risk Factors

Abstract:

BACKGROUND: Proteinuria after kidney transplantation is associated with an increased incidence of transplant failure, especially chronic allograft Nephropathy and cardiovascular events, which are the main cause of morbidity and mortality in kidney transplantation. Here lies the importance of studying the prevalence of proteinuria after kidney transplantation and the factors associated with its occurrence.

OBJECTIVE: Determining the prevalence of proteinuria after one and two years of kidney transplantation, and studying the relationship between the amount of proteinuria, the gender and age of both the donor and the recipient, the presence of hypertension and diabetes in recipients, the duration of dialysis, the cold ischemia time, and the induction therapy used.

METHODS: 200 samples were taken in a cohort retrospective study between 2018 and 2020 and followed up for two years. Patients were divided into three groups: Group A: >500mg/day, Group B: (500−1000) mg/day, and Group C: <1000mg/day. The prevalence of proteinuria was defined as >500 mg/day.

We tested the association between proteinuria (PTN) and the age/sex of donor and recipient, hypertension, diabetes, inflammatory medications before transplantation, cold ischemia time, original disease before transplantation, as well as other variables.

RESULTS: The prevalence of proteinuria in the sample studied in group B was (500−1000) mg/day, after six months of transplantation it was 9 (4.1%), after a year 21 (9.4%), and after two years 24 (11.5%), while the prevalence of proteinuria in the sample in group C (<1000 mg/day): after six months of transplantation was 5 (2.3%), after one year 23 (10.3%), and after two years 13 (6.2%).

A significant association was found between the prevalence of proteinuria, creatinine concentration, and cold ischemia time, neither sex nor age affects proteinuria.

CONCLUSION: The prevalence of proteinuria increased after kidney transplantation in those with high creatinine numbers and increased cold ischemia time compared with other patients.

KEYWORDS: kidney transplantation, prevalence, proteinuria, risk factor, graft survival.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus university

Faculty of Human Medicine

Internal Medicine Department

Prevalence of Proteinuria after Kidney Transplantation and Related Risk Factors

Scientific research prepared to obtain master degree in Internal Medicine – Nephrology.

By

Dr. Omaya AL Salkini

Supervisor

Prof. Dr. Qussai Hasan

2023AD – 1444H