الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأطفال الجامعي

دور الصادات الحيوية الوقائية في منع حدوث التهاب الحويضة و الكلية الحاد و منع الأذية الكلوية اللاحقة عند مرضى الجزر المثاني الحالبي

A study of the effect of Antibiotic Prophylaxis in Children with Vesico-Ureteral Reflux in preventing acute pyelonephritis and renal damage

بحث علميّ أُعدَّ لنيل شهادة الدراسات العليا الماجستير في أمراض الكلية عند الأطفال

برئاسة
أ.د.سمير سرور

بإشراف
م.د. هالة ونّوس

إعداد الطالب
د.محمد عبد الناصر عبيد

القسم النظري

الفهرس

القسم النظري 3

المقدمة 3

الأسباب 3

معدّل الحدوث والتظاهرات 5

التشخيص 8

تصنيف الجزر المثاني الحالبي 9

الوراثة و الجزر 10

قابلية تراجع (تحسّن) الجزر المثاني الحالبي 10

قابلية الأذية الكلوية 11

تدبير الجزر المثاني الحالبي 11

العلاج الجراحي 13

الاعتلال الكلوي بالجزر المثاني الحالبي 14

الاختلافات و الاتجاهات المستقبلية 16

مراجعة الأدب الطبي و تطور الدراسات و التوصيات 19

القسم النظري

المقدمة:

إنّ الجزر المثاني الحالبي هوعودة جريان البول بالطريق الراجع من المثانة إلى الكلى.

وهو حالة مرضية تؤدي إلى أَذْية كلوية قبل الولادة، كما تسبب بعد الولادة إنتانات في الطرق البولية ولاحقاً تؤدي إلى قصور كلوي.

رغم المعرفة الواسعة بتشخيص الجزر المثاني الحالبي وتدبيره دوائياً وجراحياً، تبقى العديد من الأسئلة المتعلقة بدوره كمسبب للإنتان والقصور الكلوي بدون إجابات واضحة.

الأسباب:

العوامل التشريحية:

دُرس تطور الحالبين عند الولدان كوسيلة لفهم العوامل التشريحية التي تؤدي إلى جزر مثاني حالبي، حيث دُرس دور كلٍّ من الأغماد حول الحالبية والعضلات الحالبية داخل المثانية وعضلات المثلث المثاني في تطور الجزر المثاني الحالبي.

بمراقبة تطور الأجنّة من عمر 11 وحتى 27 أسبوع حملي تمّ تحديد منشأ المثلث المثاني السطحي من العضلات الحالبية داخل المثانية، ومنشأ المثلث المثاني العميق من الغمد حول الحالبي العميق.

إنّ تثبيت الحالبين في الموقع المناسب هام جداً في تطور مثلث مثاني طبيعي وحالبين غير قالسَين.

إنّ الدراسة المجهرية للوصل الحالبي المثاني عند الأطفال مع وبدون جزر مثاني حالبي أشارت أنه لا فرق في التندّب بين هاتين المجموعتين من المرضى، لكنّ العوامل التشريحية تلعب دوراً في درجة الأذْيّة الكلوية التي يُحدثها قلس البول في الجزر المثاني الحالبي عالي الدرجة الذي يحدث بضغط مثاني منخفض، ويرتبط بخطورة أعلى لاعتلال الكلية.

إنّ وجود رتوج حول الحالب يزيد أيضاً خطورة الأذية الكلوية، ويزيد احتمال استطباب العمل الجراحي.

- **العوامل غير التشريحية:**

يعتمد التطور الجنيني للبرعم الحالبي من قناة الكلية المَوسَّطة على عدة عوامل.

اكتُشف دور العامل (GDNF) واختصاراً لـ (Glial-cell-line-derived neutrophic factor) في تحريض تشكّل البرعم الحالبي في نماذج الحيوانات، وظهر أنّ سوء تعبيرية هذا العامل له علاقة بتطور براعم حالبية متعددة، كما أنّ مكان تعبيره محدد جداً بمكان تطور البرعم الحالبي، فإذا أُحدِث تأثير هذا العامل في موقع منتبذ سيظهر البرعم الحالبي ويتطور في هذا الموقع المنتبذ، ما سيؤدي إلى تموضع أنسي أو وحشي للحالب في المثانة مؤهباً لحدوث الجزر المثاني الحالبي أو الإنسداد.

إضافةً إلى أنّ تطور المثلث المثاني يعتمد على الموت الخلوي المبرمج المتواسَط عبر سبيل ترميز الفيتامين (A).

إنّ التطور الطبيعي للمثلث المثاني ضروري أيضاً لتأمين الدعم المناسب للقسم القاصي للحالب.

أظهرت الدراسات الأخيرة أنّ التقلصات العضلية المتناظرة والحركات الحوية وحيدة الاتجاه تلعب أيضاً دوراً هاماً في كفاءة الوصل المثاني الحالبي، إذ تحتوي الحوالب الطبيعية السليمة على أعداد كبيرة من الخلايا الخلالية تدعى خلايا كاجال (Cajal cells) في الوصل المثاني الحالبي وهي نمط من الخلايا الناظمة للخطى [1].

- **عوامل أخرى:**

ترتبط عدة عوامل تشريحية و وراثية بوجود الجزر المثاني الحالبي عند الأطفال.

إنّ أكثر العوامل التشريحية ملاحظةً هي :عسر تصنع الكلية متعددة الكيسات، وعدم تصنع الكليتين، والحالب المنتبذ والكلية المنتبذة.

- **عسر تصنع الكلية متعددة الكيسات Multicystic Dysplastic Kidney (MDK):**

يعتبر الجزر المثاني الحالبي في الجانب المقابل أشيع شذوذ عند الأطفال الذين لديهم كلية متعددة الكيسات، حيث لوحظ في 12% إلى 28%من الكلى المقابلة عند الأطفال الذين لديهم هذه الحالة، ولايزال تأثير هذا الجزر المثاني الحالبي في الجانب المقابل قيد المناقشة، فقد أشارت إحدى الدراسات إلى أنّ نمو الكلية في الجانب المقابل للكلية متعددة الكيسات يتراجع بوجود هذا الجزر، إلا أنّ دراسات أخرى أظهرت أنّ هذا الجزر عادةً ما يكون ذا درجة منخفضة ولا يؤدي إلى تأثر الكلية.

إنّ التطور المعتاد للجزر المثاني الحالبي في حالة الكلية متعددة الكيسات يشير إلى أن التراجع العفوي للجزر يحدث عند أغلب الذكور وعند 40% من الإناث [1].

- **عدم تصنع الكليتين Renal Agenesis :**

كما هو الحال بالنسبة للكلية متعددة الكيسات، يعتبر الجزر المثاني الحالبي الشذوذ الأشيع في الكلية في الجانب المقابل عند الأطفال الذين لديهم عدم تصنع كلوي أحادي الجانب.

إنّ تدبير الجزر المثاني الحالبي في سياق الكلية الوحيدة لا يختلف عنه فيمن لديهم كليتان.

- **الانتباذ :Ectopia**

يحدث الجزر المثاني الحالبي في 26% من الأطفال الذين لديهم انتباذ كلوي، وهو أشيع شذوذ يحدث عند الأطفال الذين لديهم انتباذ كلوي، ولا يبدو أنّ وجود انتباذ كلوي يخفض إمكانية التراجع العفوي للجزر المثاني الحالبي.

- **التضاعف الحالبي :**

يرتبط التضاعف الحالبي أيضاً بوجود الجزر المثاني الحالبي على القطب السفلي للجهاز المتضاعف عادةً، حيث تنزاح فوهة الحالب أنسياً أو وحشياً وتلعب دوراً في تطور الجزر المثاني الحالبي نحو جزء القطب السفلي.

بعد تدبير القيلات الحالبية في سياق تضاعف الجهاز المفرغ قد يكشف ذلك الجزر المثاني الحالبي على القطب السفلي بشكل أحادي أو ثنائي الجانب، وقد يحدث الجزر أيضاً على القطب العلوي نتيجة الإجراء الطبي.

إنّ وجود الانتباذ الحالبي يقلّل احتمالية التراجع العفوي للجزر المثاني الحالبي.

تستطب الجراحة لتدبير الجزر المثاني الحالبي للعديد من مرضى التضاعف الحالبي، إذ تستطب الجراحة عند هؤلاء المرضى للحالات المرافقة مثل القيلات الحالبية والحالب المنتبذ.

يمكن أن يحدث الانتباذ الحالبي على عنق المثانة وعلى الإحليل، مما يؤدي لحدوث الجزر المثاني الحالبي أثناء التبول.

يترافق الانتباذ الحالبي ثنائي الجانب بانخفاض سعة المثانة ونموها، ويستطب تدبيره جراحياً بإعادة زرع الحالب ولاحقاً إعادة تصنيع عنق المثانة لتأمين الاستمساك البولي.

يعتمد الإنذار الفعلي لهذه الحالة على تطور سعة مثانية كافية.

- يترافق الجزر المثاني الحالبي مع عدد من المتلازمات الوراثية مثل :

متلازمة VATER / VACTERL ، و متلازمة Townes – Brocks (طفرة SALLI) ، و متلازمة عين القطة (رُباع الصبغي 22) ، و متلازمة Casamassina – Moton – Nance ، و متلازمة Renal – Coloboma (طفرة PAX2) ، و المتلازمة الكلوية الأذنية الغلصمية (طفرة EYE1) ، و متلازمة Fraiser (طفرة WT1).

معدّل الحدوث والتظاهرات :

- **التشخيص قبل الولادة:**

لقد مكّن انتشار استخدام الموجات فوق الصوتية (الإيكو) أثناء الحمل من التشخيص المبكّر للاستسقاء الكلوي و ما يليه من تشخيص محتمَل للجزر المثاني الحالبي قبل حدوث أيّ إنتان بولي.

يعرّف الاستسقاء الكلوي عند الجنين بأنّه قطر حويضة أكثر من 5 ملم بعمر 28 أسبوع حملي أو أكثر، وسيتطور الجزر المثاني الحالبي عند 10% من هؤلاء المرضى المشخَّصين بالإيكو قبل الولادة.

إنّ جمهرة الرضع الذين لديهم جزر مثاني حالبي مشخَّص عن طريق تحرّي الاستسقاء الكلوي بالإيكو قبل الولادة تتضمن أعداداً أكبر من الذكور.
إضافةً إلى أنّ أغلب المرضى الذين لديهم جزر مثاني حالبي منخفض الدرجة يكون لديهم مَيل أكبر للتراجع العفوي، حتى أنّ الذكور الذين لديهم درجات عالية من الجزر المثاني الحالبي (IV - V) يكون معدل التراجع العفوي للجزر لديهم بين 29% إلى 37% خلال السنة الأولى من العمر، حيث يُعزى هذا الميل للتراجع إلى وجود نمط مختلف من التبوّل يحدث فيه تناسق الضغط العالي للتبويل مع زيادة نشاط المعصرة.

- **إنتان الطرق البولية:**

لا يزال يشخَّص الجزر المثاني الحالبي عند أغلب الأطفال بعد حدوث أول إنتان بولي، وهو يُشخّص بتواتر أكبرعند الأطفال منه عند الولدان.

فعند الولدان، رغم أنّ الإنتان البولي يُشخّص أكثر بست مرات عند الذكور، فإنّ معدل حدوث الجزر المثاني الحالبي متساوٍ بين الجنسين بمعدل يتراوح بين 15% إلى 20%.

إضافةً إلى أنّ معدل حدوث الجزر المثاني الحالبي أعلى عند الولدان الذين لديهم إنتان بولي بجراثيم الكليبسيلا مقارنةً مع أولئك الذين تكون إنتاناتهم البولية محدَثةً بالعصيات الكولونية [1].

- **تأثيرات الجنس:**

كما هو ملاحظ سابقاً، فإنّ علاقة الجنس بوجود الجزر المثاني الحالبي تختلف بين المرضى المشخصين (بعد تحديد وجود استسقاء كلوي) بالإيكو قبل الولادة وبين المرضى المشخصين بعد حدوث إنتان بولي.

معدل حدوث الجزر المثاني الحالبي عند الرضع الذكور المشخصين بالإيكو قبل الولادة مساوٍ لمعدل حدوثه عند الإناث، كما لوحظ أنّ معدل حدوث عسر التصنع أكبرعند الرضع الذكور الذين لديهم جزر مثاني حالبي، وأنّ معدل تراجع الجزر المثاني الحالبي أكبر عند الرضع الذكور.

تشكل الإناث الأغلبية العظمى من المرضى الذين يكون لديهم الجزر المثاني الحالبي مشخصَاً بعد الإنتان البولي.

- **المسح الإحصائي لتحرّي الجزر المثاني الحالبي:**

إنّ أكثرية مرضى الجزر المثاني الحالبي يُشخّصون بعد إنتان بولي حروريّ، حيث بلغ عدد المرضى الذين وجد لديهم جزر مثاني حالبي في ذلك الوقت بين 8% إلى 50%.

إنّ الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال American Academy of Pediatrics (AAP) أوصت في بعض إرشاداتها بإجراء صورة ظليلة للمثانة والإحليل أثناء التبول لجميع الأطفال بعمر بين شهرين وسنتين بعد أول إنتان بولي حروري.

يُستطب التحري أيضاً للأطفال الآخرين الذين لديهم **خطورة حدوث الجزر المثاني الحالبي**، ومنهم:

- ❖ أقارب الدرجة الأولى لأطفال لديهم جزر مثاني حالبي.
- ❖ وجميع نسل الوالدَين اللذين لديهما جزر مثاني حالبي.
- ❖ والأطفال الذين لديهم سوء وظيفة المثانة.
- ❖ والأطفال الذين لديهم استسقاء كلوي أو حالبي مُشخص قبل الولادة.
- ❖ والأطفال الذين لديهم كلية متعددة الكيسات وحيدة الجانب [1].

- **العلاقة بالإنتان البولي:**

يُعتقد أنّ الجزر المثاني الحالبي هو عامل الخطورة البدئي لالتهاب الحويضة والكلية، رغم أنّ بعض الدراسات لا تدعم هذه النظرية.

ذكرت مجموعة الدراسة العالمية للجزر (International Reflux Study) أنّ الإنتان البولي المتكرر موجود عند حوالي 28% من الأطفال الذين لديهم جزر مثاني حالبي شديد معالج دوائياً.

إنّ العضويات التي تسبب عادةً الإنتان البولي تنشأ من النبيت الجرثومي البرازي الذي يستعمر العجان، والعضويات التي تسبب الإنتان البولي المتكرر يمكن أن توجد بالزروعات من العجان قبل حدوث الإنتان البولي.

تعتبر العصيات الكولونية (E.coli) أشيع العضويات المعزولة، وهي مسؤولة عن حوالي 80% من الإنتانات البولية، والبقية تسببها جراثيم أخرى مثل (Klebsiella، Enterobacter، Proteus، Providenica، Serratia، Morganella).

يوجد دليل على أنّ عدة عوامل للفوعة الجرثومية تزيد قدرة العصيات الكولونية على التسبب بالإنتان البولي، فوجود الأهداب المميزة للمستضد (P) يسمح للعصيات الكولونية بالالتصاق على الخلايا الظهارية للطرق البولية، بينما تزيد عوامل الفوعة الأخرى الأذية النسيجية وتحمي العصيات الكولونية من الفعالية القاتلة للجراثيم في المصل [1].

- **فوائد و توصيات عملية [2]:**

1. يجب أن يشتبه بالإنتان البولي في المرضى الذين لديهم إستراز الكريات البيض والنتريت على اختبار الشرائط السريع (dipstick) إيجابياً، أو لديهم بيلة قيحية لا تقل عن 10 كريات بيضاء في الساحة تحت المجهر وبيلة جرثومية بالفحص المجهري للبول.
2. في الأطفال الصغار، عينات البول التي يتم جمعها بالكيس لا يمكن الاعتماد عليها في تقييم الإنتانات البولية.
3. الصادات الحيوية الموصى بالبدء بها بالنسبة لمعظم الأطفال الذين يعانون من إنتانات بولية هي تريميثوبريم / سلفاميثوكسازول (باكتريم، Septra)، وتشمل الصادات الحيوية البديلة أموكسيسيلين / كلافولينيك أسيد (أوجمنتين) أو السيفالوسبورين مثل السيفيكسيم (Suprax) وسيفبودوكسيم و سيفبروزيل (Cefzil) و سيفالكسين (Keflex).
4. استخدام الصادات الحيوية الفموية لمدة 2 - 4 أيام يعطي الفعالية ذاتها كما لو استخدمت مدة 7 - 14 يوماً عند الأطفال الذين يعانون من إنتان بولي سفلي، و لا ينصح بنظام الجرعة الواحدة أو اليوم الواحد.
5. الأطفال الذين يعانون من التهاب الحويضة والكلية الحاد يمكن علاجهم على نحو فعال بالصادات الحيوية الفموية (على سبيل المثال أموكسيسيلين / كلافولينيك أسيد أو السيفيكسيم أو سيفتيبيوتين (Cedax) لمدة 10 - 14 يوماً أو بنظام العلاج الوريدي لفترة قصيرة (2-4 أيام) متبوعاً بالعلاج عن طريق الفم [2].

Table 1. Antibiotics Commonly Used to Treat Urinary Tract Infections in Children

Antibiotic	*Dosing*	*Common adverse effects*
Amoxicillin/clavulanate (Augmentin)	25 to 45 mg per kg per day, divided every 12 hours	Diarrhea, nausea/vomiting, rash
Cefixime (Suprax)	8 mg per kg every 24 hours or divided every 12 hours	Abdominal pain, diarrhea, flatulence, rash
Cefpodoxime	10 mg per kg per day, divided every 12 hours	Abdominal pain, diarrhea, nausea, rash
Cefprozil (Cefzil)	30 mg per kg per day, divided every 12 hours	Abdominal pain, diarrhea, elevated results on liver function tests, nausea
Cephalexin (Keflex)	25 to 50 mg per kg per day, divided every 6 to 12 hours	Diarrhea, headache, nausea/vomiting, rash
Trimethoprim/ sulfamethoxazole (Bactrim, Septra)	8 to 10 mg per kg per day, divided every 12 hours	Diarrhea, nausea/vomiting, photosensitivity, rash

جدول رقم (1) يبين أشيع الصادات الحيوية المستخدمة في علاج الإنتانات البولية عند الأطفال

التشخيص:

إنّ المعيار الذهبي لشخيص الجزر المثاني الحالبي هو الصورة الظليلة للمثانة والإحليل بالطريق الراجع أثناء التبول Voiding Cystourethrogram (VCU) [1].

تتطلب صورة الـ (VCU) إجراء قثطرة بولية وتنظير شعاعي، وهي أيضاً الطريقة التي تحدد درجة الجزر، حيث يتمّ تصنيف الدرجات وفقاً لمجموعة الدراسة العالمية للجزر.

إنّ الانزعاج المرافق لإجراء القثطرة البولية قاد الجهود لإيجاد طرق تشخيص أخرى للجزر المثاني الحالبي.

أظهرت الدراسات الحالية أنّه يمكن استخدام التسكين بأمان لتحسين تحمّل هذا الإجراء، كما تستخدم الصور الشعاعية المتقطعة لتخفيض التعرّض للأشعة خلال صورة الـ (VCU).

تستخدم صورة الـ (VCU) أيضاً في متابعة تقييم الجزر المثاني الحالبي لتحديد استمرار وجوده أو ترقّيه، أمّا توقيت إجراء صور الـ (VCU) فلا يزال محطّ خلاف، إذ لا يزال أغلب المرضى يُتابعون بالدراسة كل 12 إلى 18 شهراً.

كما يُشخّص الجزر المثاني الحالبي أيضاً باستخدام العناصر المشعة (النوكليد المشع) لتخفيض التعرض للأشعة السينية، و يلاحظ توافق جيد بالنتائج عند استخدام صورة الـ (VCU) النووية بالمقارنة مع صورة الـ (VCU) الشعاعية التداخلية، لكن مايحدّ من استخدام هذا الإجراء هو عدم إمكانيته تحديد درجة الجزر كما تُحَدَّد بصورة الـ (VCU) الشعاعية، فبهذه الطريقة تُحدَّد درجات الجزر المثاني الحالبي كخفيف ومعتدل وشديد، ومع ذلك يمكن استخدامها في المتابعة لتحديد تراجع الجزر المثاني الحالبي، كما تستخدم صورة الـ (VCU) النووية لتقييم نجاح الإصلاح الجراحي للجزر.

يمكن استخدام صورة الـ (VCU) النووية كطريقة أخرى لتقييم الجزر المثاني منخفض الدرجة عند الأطفال الذين لديهم إنتان بولي ناكس مع كون صورة الـ (VCU) الشعاعية البدئية سلبية، حيث أنّها حساسة جداً وتعطي المعلومات بشكل مستمر أثناء الدراسة.

إنّ التصوير بالإيكو هو الفحص المبدئي الذي يجرى لأغلب الأطفال الذين يتظاهرون بإنتان بولي، وهذا يسمح بتقييم الطرق العلوية لتحديد وجود أو غياب تشوهات أخرى مثل التضاعف أو انسداد الوصل الحويضي الحالبي.

يساعد تقييم المثانة أيضاً في تحديد وجود قيلات حالبية أو رتوج أو أية شذوذات قد تؤدي إلى إنتان بولي ناكس.

أجريت محاولات عديدة لإستخدام الإيكو في تشخيص الجزر المثاني الحالبي، إلا أن نقص الخبرة في استخدامه حدّ من ذلك.

من الطرق المستخدمة أيضاً لتقليل التعرض للأشعة في تشخيص الجزر هو الرنين المغناطيسي، حيث يظهر أنّ مستوى الدقة في التشخيص يماثل دقة صورة الـ (VCU)، إلا أنّه بحاجة أيضاً إلى إجراء القثطرة البولية لذا بقي هذا الإجراء محدوداً في بعض المراكز.

إنّ أكثر ما يقلق في وجود الجزر المثاني الحالبي هو تطور الإنتانات البولية والتندب الكلوي الناتج.

تعتبر أفضل طريقة مستخدمة حالياً لتحديد وجود تندب في الكليتين هي المسح الكلوي بالنظائر المشعة باستخدام نظير التكنيسيوم المشع 99 في حمض ثنائي مركابتو السكسينيك dimercaptosuccinic acid (DMSA).

تكمن الصعوبة هنا في تحديد فيما إذا كانت الندبات الكلوية المحددة بهذ الإجراء هي نتيجة عسر تصنع كلوي قبل الولادة أم نتيجة إنتان بولي ناكس.

تستخدم صورة الـ (DMSA) أيضاً كدراسة مبدئية لتحديد وجود أو غياب الجزر.

إنّ معدل حدوث التندب الكلوي أعلى عند المرضى الذين لديهم درجات أعلى من الجزر.

إنّ الأطفال الذين لديهم إنتان بولي ناكس ولديهم تندب كلوي لكن ليس لديهم جزر مثاني حالبي مثبت بصورة الـ (VCU) الشعاعية البسيطة أو النووية يمكن أن يقيّم وضعهم بإجراء تنظير مثاني تحت التخدير العام وحقن مادة ظليلة داخل المثانة باتجاه فوهة مدخل الحالب وتحرّي وجود جزر منخفض الدرجة بالتصوير بالأشعة السينية، فإذا تم إثبات وجود الجزر يمكن إجراء التصحيح أثناء التداخل نفسه وذلك بحقن المواد المالئة للحجم فيها.

تصنيف الجزر المثاني الحالبي:

صُنّف الجزر المثاني الحالبي إلى خمس درجات منذ عام 1982 باستخدام صورة الـ (VCU) البسيطة، حيث ترتبط درجات الجزر المثاني الحالبي بدرجة التندّب الكلوي و بقابلية حدوث التراجع العفوي، فالدرجات الأخفض للجزر هي الأكثر قابلية للتراجع العفوي بغضّ النظر عن عمر المريض عند التشخيص.

تعتبر درجة الجزر أيضاً عاملاً هامّاً في اتخاذ الخيار المناسب في التدبير الجراحي المستطَب (أي جراحة مفتوحة أو تنظيرية).

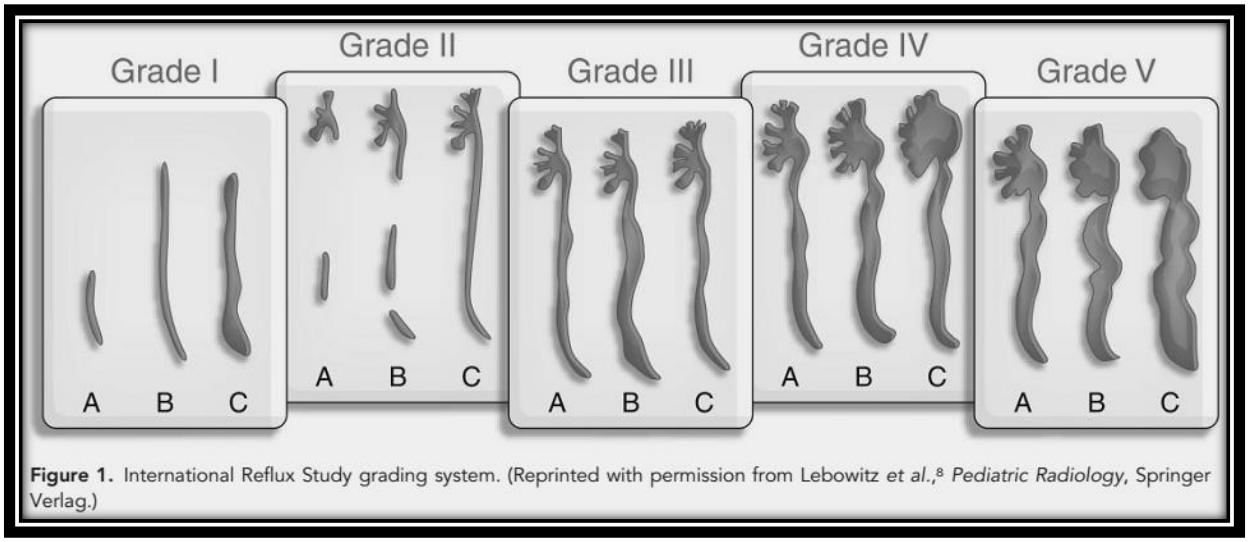


Figure 1. International Reflux Study grading system. (Reprinted with permission from Lebowitz *et al.*,[8] *Pediatric Radiology*, Springer Verlag.)

الشكل رقم (1) يبين تصنيف الجزر المثاني الحالبي

الوراثة و الجزر:

تتزايد الأدلّة على وجود أساس وراثي للجزر المثاني الحالبي البدئي، كما يدعم هذا الرأي الحدوث العائلي لحالات الجزر المثاني الحالبي.

إنّ معدّل الحدوث المذكور عن حالات الجزر المثاني الحالبي عند أشقّاء المريض يتراوح بين 27% و 45%، كما ذُكر معدّل حدوث أعلى بين الأطفال الذين توجد قصة جزر عند والديهم [1].

لا تزال وراثة الجزر المثاني الحالبي غير محدّدة، لكن يُعتَقد بمسؤولية الوراثة الجسمية القاهرة مع درجات مختلفة من التعبيرية أو الوراثة متعددة العوامل.

قابلية تراجع (تحسّن) الجزر المثاني الحالبي:

إنّ قابلية الجزر للتراجع العفوي هي أساس العلاج المحافظ غير الجراحي.

إنّ جميع درجات الجزر قابلة للتراجع، على الرغم من أنّ احتمال التراجع يعتمد على درجة الجزر و على تظاهره.

بشكل إجمالي سوف يتراجع الجزر عفوياً بنسبة 39% من الحوالب القالسة، حتى أنّ مرضى تضاعف الجهاز المفرغ لديهم قابلية للتراجع العفوي للجزر.

قامت دراسات متعددة بتقييم معدّل التحسّن العفوي لدرجات الجزر المختلفة، و وفق إحدى الدراسات كان معدّل التراجع العفوي للجزر درجة (I) حوالي 82%، بينما للدرجة (II) بلَغ حوالي 80%، و للدرجة (III) حوالي 46%، أما معدّل تراجع الدرجة (IV) بلَغ حوالي 30%، و الدرجة (V) كانت 11%، و ذلك خلال خمس سنوات [1].

إنّ الدراسات الأخرى التي قيّمَت تراجع مختلَف درجات الجزر بالعلاج الدوائي وجدت معدّلات مشابهة لما ذُكر.

في مرضى الاستسقاء الكلوي قبل الولادة و الذين شُخِّص لديهم جزر مثاني حالبي كانت لديهم قابلية أعلى لتراجع الجزر حتى بوجود درجات عالية من الجزر.

قابلية الأذية الكلوية:

تؤثر عوامل متعددة في احتمال التندّب الكلوي عند الأطفال الذين لديهم جزر و إنتان بولي، فقد أظهرت دراسات عدّة دور درجة الجزر المثاني الحالبي، فالأطفال الذين لديهم درجات أعلى لديهم قابلية أعلى لتطور الندبات الكلوية.

إنّ الأذية الكلوية أشيع عند الرضّع الذين لديهم إنتان بولي و جزر مثاني حالبي بسبب البنية الفريدة للحليمات الكلوية.

إنّ احتمال التندّب الكلوي أعلى عند الأطفال الذين لديهم جزر بعمر أقلّ من سنتين، رغم أنّ بعض الدراسات لم تؤكّد زيادة خطورة التندّب الكلوي عند الأطفال الأصغر بعد التهاب الحويضة و الكلية الحاد.

تؤثّر عوامل أخرى على احتمال التندّب الكلوي عند الأطفال الذين لديهم جزر و إنتان بولي مثل التأخير في علاج الإنتان البولي الناكس و فوعة الجرثوم المسبّب.

أخيراً أظهرت الدراسات أنّ هناك دليل على أنّ العوامل الوراثية تؤهّب للتندّب الكلوي عند مرضى الجزر المثاني الحالبي.

لوحظ أيضاً في بعض الدراسات دور الجزر داخل الكلوي في تطوّر التندّب الكلوي.

تدبير الجزر المثاني الحالبي:

إنّ القاعدة في تدبير الجزر المثاني الحالبي هي الوقاية من الإنتانات البولية على أمل أنّ هذا سيؤدي إلى الوقاية من التندّب الكلوي و الحفاظ على الوظيفة الكلوية.

إنّ قابلية الجزر للشفاء العفوي في العديد من المرضى قد غيّرت بروتوكولات المعالجة من التدبير المباشر بالجراحة إلى العلاج الدوائي البدئي مع الوقاية بالصادات الحيوية و المتابعة اللاحقة.

- **الوقاية بالصادات الحيوية :**

إنّ الهدف الأساسي لعلاج الجزر عند الأطفال هو الوقاية من الإنتان البولي الناكس و منع أذية البرانشيم الكلوي، وغالباً ما نسعى لهذا عبر الصادات الحيوية الوقائية طويلة الأمد أو عبر الإصلاح الجراحي.

طُرِح موضوع الصادّات الحيوية الوقائية منذ عام 1975، و قد أظهرت الدراسات التجريبية فعالية الجرعات المنخفضة الوقائية لصادّ النتروفورانتوئين أو السلفاميثوكسازول – تريميثوبريم في الوقاية من الإنتانات البولية عند مرضى الجزر المثاني الحالبي.

إنّ الصادات الحيوية الوقائية ليست فعّالة دائماً بالمطلق، مع معدّلات نكس للإنتان البولي تتراوح بين 25% و 38%.

لا تزال توجد شكوك عميقة حول تأثير الصادات الحيوية الوقائية طويلة الأمد على الجزر المثاني الحالبي.

- **السلبيات والقيود المفروضة على الوقاية بالصادات الحيوية [3]:**

إنّ الوقاية بالصادات على المدى الطويل لها حدودها، فهي ليست فعالة دائما، و معدلات الإنتانات البولية الحاصلة ضمنها عند الأطفال الذين لديهم جزر تراوحت من 25% إلى 38% كما ذكرنا.

إنّ المقاومة للصادات الحيوية هي مصدر قلق كبير عند الوقاية بالصادات الحيوية على المدى الطويل، ففي إحدى الدراسات كان الأطفال الذين تلقوا أدوية لأكثر من 4 أسابيع خلال الـ 6 أشهر السابقة لديهم عصيات قولونية أكثر مقاومة للصادات مقارنة مع أولئك الذين لم يوضعوا على مثل تلك الأدوية.

وفي دراسة أخرى على الإنتانات البولية في الطفولة، شهد العام 1999 انخفاضاً معمماً في حساسية الجراثيم للصادات الحيوية الشائعة بالمقارنة مع تلك التي ظهرت سابقاً في العام 1991.

إنّ ما يقارب الـ 10% من الأطفال الموضوعين على الوقاية طويلة الأمد تحصل لديهم آثار جانبية للأدوية، ومعظمها تحدث في أول 6 أشهر، وتشمل هذه الاختلاطات الأعراض المعدية المعوية والطفح الجلدي و السمية الكبدية واختلاطات دموية مع استخدام سلفاميثوكسازول - تريميثوبريم وأعراض هضمية غالباً مع استخدام نتروفورانتوين.

قد تحدث أيضاً العديد من الآثارالجانبية مثل تثبط نقي العظام ونادراً متلازمة ستيفنز جونسون مع استخدام سلفاميثوكسازول - تريميثوبريم، كما أنّ المطاوعة لإعطاء الدواء بشكل يومي على مدى فترة طويلة من الزمن أمر مشكوك فيه.

TABLE 1 Commonly used oral antibiotics and suggested dosing in prophylactic regimens for vesicoureteral reflux[1,4,6]

Antibiotic	Suggested dose, mg/kg	Frequency
Amoxicillin	10	Once daily
Amoxicillin-clavulanic acid	15	Once daily
Cefadroxil	5	Once daily
Cephalexin	10	Once daily
Nitrofurantoin	1–2	Once daily
Trimethoprim-sulfamethoxazole	0.5–3.0*	Once daily
	5*	Twice weekly
Trimethoprim	0.5–2.0	Once daily

*Based on trimethoprim.

الجدول رقم (2) يبين أشيع الصادات الحيوية الفموية و جرعاتها الوقائية في الجزر المثاني الحالبي

ذكرت إحدى الدراسات عن المطاوعة لإعطاء جرعة منخفضة من العلاج الوقائي بالصادات بشكل يومي أنّه تمّ العثور على الدواء في البول فقط عند 31٪ من هؤلاء الأطفال [3].

- **الخلاصة :**

استخدام الصادات الحيوية الوقائية التالي للإنتانات البولية وخاصة عند الأطفال الصغار الذين لديهم جزر كان ممارسة شائعة لعدة عقود.

هذه التوصية - التي تستند في معظمها إلى الرأي - قد استمدت من الدراسات التي لم تكن عشوائية وأجريت قبل أن تصبح طرائق تصوير الكلى الحالية متاحة، وقد أثارت المعرفة الأخيرة عن وجود ندبات كلوية موجودة مسبقاً دون إنتان بولي في بعض المرضى، ودور الإمساك وسوء وظيفة التبول في الإنتانات البولية إضافةً إلى التجارب السريرية الأخيرة والمراجعات المنهجية شكوكاً جدية عن دور الوقاية باستخدام الصادات الحيوية، ومع ذلك فقد كشفت المعارف الجديدة أيضا أنه إلى جانب التدبير الجيد للمرضى كل على حدة، هناك حاجة ماسّة لدراسات مصممة بشكل أفضل للمساعدة في الإجابة على الأسئلة حول الوقاية باستخدام الصادات الحيوية في مختلف أنواع الإنتانات البولية في حالات سريرية مختلفة.

العلاج الجراحي :

لقد تم تحديد ثمانية دراساتٍ شملت (859) طفلاً لمقارنة التدبير بالصادات الحيوية الوقائية على المدى الطويل مع الإصلاح الجراحي للجزر (سبع دراسات)، و التدبير بالصادات الحيوية الوقائية مقارنة بعدم العلاج (دراسة واحدة) [4].

كانت خطورة الإنتانات البولية بأعمار 1-2 و 5 سنوات لا تختلف كثيرا بين مجموعات التدبير الجراحي و الدوائي.

أدت نتائج العلاج مجتمعة إلى تخفيض 60٪ في الإنتانات البولية الحرورية بعمر 5 سنوات، ولكن دون أي انخفاض هام مرافق في خطر الأذية الكلوية الحديثة أو المترقية بعمر 5 سنوات.

دراسة واحدة صغيرة ذكرت أنه لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في خطورة الإنتان البولي أو الأذية الكلوية بين الوقاية باستخدام الصادات الحيوية وبين عدم العلاج.

أظهرت أيضاً عدّة دراسات متعدّدة المراكز أنّه لا يوجد اختلاف مهم في النتائج بين العلاج الدوائي و الجراحي.

قامت المجموعة العالمية لدراسة الجزر في أوربا بدراسة حوالي (287) طفلاً لديهم جزر مثاني حالبي شديد، قُسِّموا بشكل عشوائي إلى مجموعتين حسب العلاج، (147) حالة عولجت دوائياً و (140) حالة عولجت جراحيّاً، حيث أظهرت المتابعة خلال خمس سنوات بتصوير الكليتين بالومضان (DMSA) أنّه لا فرق في النتائج بين المجموعتين بما فيها التندّبات الكلوية [4].

حتّى أنّ دراسة أخرى للمجموعة العالمية لدراسة الجزر شملت (306) أطفال أظهرت أنّه لا يوجد فرق هام في النتائج بين التدبير الدوائي أو الجراحي من حيث تطوّر ندبات كلوية جديدة أو ترقّي ندبات كلوية مثبتة سابقاً.

كما ذكرت دراسة بيرمينغهام (Birmingham) نتائج مماثلة [4].

أخيراً يبدو أنّ العلاج الدوائي مناسب أكثر للجزر ذي الدرجات (I و II و III) ما لم يكن لدى المريض مشاكل في المطاوعة على العلاج أو إنتان بولي ناكس رغم المعالجة أو تحسّس على الصادات الحيوية الوقائية المستخدمة، أما بالنسبة للجزر ذي الدرجة (IV) فهناك خلاف على العلاج الدوائي مقارنةً بالجراحي لأنّ معدّل التراجع العفوي أقلّ من 40% بعد 5 سنوات من المتابعة.

- **استطبابات العلاج الجراحي:**

إنّ أهمّ **استطبابات التداخل الجراحي عند أطفال الجزر المثاني الحالبي** تتضمّن:

- الإنتان البولي الناكس رغم الصادّات الحيوية الوقائية المناسبة.
- زيادة التندّب الكلوي خلال فترة المتابعة.
- وجود فرصة منخفضة للشفاء (مثل وجود جزر درجة V).
- هناك استطباب مهم جداً لتصحيح الجزر بالجراحة عند أولئك المرضى الذين لديهم جزر مثاني حالبي على كليةٍ وحيدة.

- **الخلاصة:**

من غير المؤكد ما إذا كان تحديد ومعالجة الأطفال الذين يعانون من الجزر يمنح فائدةً هامةً سريرياً.

الفائدة الإضافية للعمل الجراحي على الصادات الحيوية لوحدها صغيرةٌ في أحسن الأحوال.

وإذا افترضنا أنّ معدل الإنتانات البولية (20٪) عند الأطفال الذين لديهم جزرٌ و موضوعين على الصادات الحيوية لمدة خمس سنوات، سوف تكون هناك حاجةٌ لإجراء تسع عمليات إعادة زرع حالبين (Reimplantation) لمنع إنتانٍ بوليٍّ حروريٍّ واحد، مع عدم وجود أي انخفاض في عدد الأطفال الذين سيطوّرون إنتاناً بولياً أو أذيةً كلويةً [4].

إنّ المخاوف الأخرى لاستخدام العلاج الوقائي طويل الأمد بالصادات الحيوية هي إزعاج الأطفال بتكرار صورة الـ (VCU) أثناء المتابعة لمراقبة تراجع الجزر وتكلفة هذا الإجراء.

الاعتلال الكلوي بالجزر المثاني الحالبي:

الاعتلال الكلوي بالجزر هو المصطلح الذي اقترح في عام 1973 من قبل بيلي (Bailey) لوصف التندبات الكلوية الخشنة لإحدى أو كلتا الكليتين المرتبطة بالجزر المثاني الحالبي الأساسي والإنتان البولي [5].

وكان القصد أنّ هذا من شأنه أن يحلّ محلّ المصطلح القديم "التهاب الحويضة والكلية الضموري المزمن" الذي استخدم لسنواتٍ عديدةٍ، والذي تضمّن بالخطأ أنّ هناك إنتاناً خفيف الدرجة مستمراً في الكلى المصابة.

يبدو أنّ وجود الجزر البدئي وإنتان الطرق البولية بدون انسداد هما الشرطان الأساسيان لهذا التعريف، ولكن الوضع ليس بهذه البساطة.

ذُكرَت حالات عن التهاب الحويضة والكلية الحاد و ما يليها من تندبٍ كلويٍّ في حالة عدم وجود جزرٍ واضح، مع التأكيد على دور الفوعة الجرثومية وعوامل دفاع المضيف المحتملة في تطوره.

بالإضافة إلى ذلك هناك أدلةٌ تدعم الرأي القائل بأنّ التندب الكلوي مع الجزر يمكن أن يحدث في حالة عدم وجود إنتان، خاصةً عند الرضع الذين لديهم استسقاء كلوي قبل الولادة و جزر و شخّصت عندهم ندباتٌ كلويةٌ بعد الولادة، وعلاوةً على ذلك فالتندب الكلوي مع الجزر معروفٌ جيداً في الحالات المعرضة لانسداد مخرج المثانة تشريحياً أو وظيفياً، ما يضيف مكوناً آخر إلى الإرباك في المصطلحات الذي يحيط بهذا الموضوع والذي أعاق محاولات فهم الآليات المرضية المعنية و تفسير بيانات المتابعة على المدى الطويل.

ما يبدو واضحاً هو أنّ هناك ارتباطٌ بين الاعتلال الكلوي بالجزر والجزر المثاني الحالبي البدئي في معظم الحالات، ولكن هناك حاجةٌ للتمييز بين التندب الكلوي المكتسب بعد الولادة والتندب الكلوي الخلقي قبل الولادة، وإلى النظر بشكل منفصل لعلاقة التندب الكلوي بالانسداد البولي.

يحدث التندب الكلوي بعد التهاب الحويضة و الكلية الحاد و يأخذ حوالي 1 إلى 2 سنة حتى يتطور، فقد ذكر شيندو (Shindo) و زملاؤه أنّ متوسط الزمن من اكتشاف الجزر المثاني الحالبي إلى ظهور أول ندبةٍ كلويةٍ في دراستهم كان حوالي 6.1 سنة، و قد أظهرت عدة دراساتٍ أنّ التندب يتطوّر في موقع الإنتان السابق نفسه [1].

لا تزال الآلية الإمراضية للتندب الكلوي بعد التهاب الحويضة و الكلية الحاد غير مفهومة بشكل مفصّل، لكنها تشمل الاستجابة الالتهابية بالانجذاب الكيماوي و البلعمة و تحرير الأنزيمات الحالّة و فوق الأكسيد و إنتاج الجذور الحرة للهيدروكسيد و البيروكسيد و نقص التروية للأنابيب الكلوية و الأذية بإعادة التروية، و التليف اللاحق الذي تبدؤه البالعات بإنتاج سيتوكينات - مثل عامل النمو المحوّل (1- ß) و عامل النمو المشتق من الصفيحات و عامل نمو الأورمات الليفية - تجذب و تحرّض تكاثر الأورمات الليفية المسؤولة بشكل أساسي عن إنتاج الكولاجين و التندّب.

أما عن أذية النسيج الكلوي المترقية حتى بعد شفاء الجزر المثاني الحالبي فقد ذكرت عدة نظريات تضمّنت وجود مستضدات أنبوبية ذاتية المنشأ و فرط التنقية المعاوض في النفرونات السليمة و تفاعل بروتين (Tam – Horsfall) و إنتاج فوق الأكسيد و فرط الضغط الشرياني المستمر.

إضافةً إلى الاختلاطات الحادة كإنتان الدم و التفاعلات الدوائية و تقيّح الكلية خلال التهاب الحويضة و الكلية الحاد، تحدث أيضاً اختلاطات طويلة الأمد و فترة مراضة هامة نتيجة الاعتلال الكلوي بالجزر.

يعدّ الاعتلال الكلوي بالجزر مسؤولاً عن حوالي 12% إلى 21% من مجمل حالات القصور الكلوي المزمن عند الأطفال، كما يحدث فرط الضغط الشرياني عند حوالي 10% إلى 30% من الأطفال و صغار البالغين الذين لديهم تندب كلوي.

الاختلافات و الاتجاهات المستقبلية:

من المعلوم أنّ الندبات الكلوية في سياق الإنتان البولي الحروري تحدث عند المرضى حتى بدون جزرٍ مثانيٍّ حالبيٍّ، و أنّه حتى نصف مرضى الجزر المثاني الحالبي الشديد لا يبدون أثراً لأية أذيةٍ كلويةٍ.

إنّ وجود الندبات الكلوية بالتحرّي بالمسح بالـ (DMSA) عند حوالي 30% من الأطفال الذين لديهم جزرٌ مثانيٌّ حالبيٌّ قبل الولادة حتى قبل تطور إنتان بولي، زاد الشكوك أيضاً بدور الإنتان البولي في إحداث الأذية الكلوية عند هؤلاء المرضى، و هذا يرفع من احتمال أنّ أذية النسيج الكلوي بالجزر خلقيةٌ و موجودةٌ مسبقاً (و بشكل خاصٍّ عند الذكور الذين لديهم جزر)، و هو ما كان يُعزى في الماضي و بشكلٍ مغلوطٍ إلى العملية الالتهابية، و يضع شكوكاً حول الأدب الطبي المنشور في زمنٍ لم يكن فيه التشخيص بالإيكو قبل الولادة و لا الومضان بالـ (DMSA) متوَفّرَين.

- **هل تستطب الصادات الحيوية الوقائية بعد الإنتان البولي**

إنّ استخدام الصادات الحيوية الوقائية بعد الإنتان البولي عند الأطفال يعتمد على عوامل متعددة مثل عمر المريض، و هل الإنتان البولي لأول مرة أم متكرر، و وجود شذوذ في الطرق البولية مثل الجزر أو المثانة العصبية أو وجود اضطرابات تبويل.

إنّ الكثير من الأطفال المصابين بالبيلة الجرثومية اللاعرضية توصف لهم خطأً جرعاتٌ متكررةٌ من الصادات الحيوية لعلاج إنتانٍ بوليٍّ مشتبهٍ، وحتى أنّهم يتلقون العلاج الوقائي بالصادات.

إنه – و خارج نطاق هذا الاستعراض لمناقشة الوقاية باستخدام الصادات الحيوية التالية للإنتانات البولية - في جميع الحالات السريرية المحتملة تصل نسبة من لديهم إنتانٌ بولي عرضي مثبتٌ بالزرع حتى عمر 6 سنوات إلى 7% من الإناث و 2% من الذكور [3].

الإنتان البولي يتكرر في حوالي 75% من الأطفال الذين يعانون من الإنتان البولي الأول في مرحلة الرضاعة وفي حوالي 40% من الإناث و 30% من الذكور الذين يكون لديهم الإنتان البولي الأول بعد سن 1 سنة.

تستخدم الصادات الحيوية الوقائية في الغالب عند الأطفال الذين يعانون من تشوهات الجهاز البولي مثل الجزر، لمنع تكرار الإنتان البولي وأذية البرانشيم الكلوي، والذي ينطوي على مخاطر ارتفاع ضغط الدم اللاحق و القصور الكلوي النهائي.

عند بعض الأطفال الذين تكون لديهم البنية الكلوية طبيعيةٌ مع خطورةٍ منخفضةٍ جداً للأذية الكلوية، توصف الصادات الحيوية الوقائية لخفض تواتر الإنتانات البولية العرضية المتكررة التي تزعج المريض و تتداخل سلباً مع حياة الأسرة.

نالت العديد من الدراسات في الماضي دعماً كبيراً للصادات الحيوية الوقائية بعد الإنتان البولي، ومع ذلك فقد أثارت الدراسات التي أجريت مؤخراً شكوكاً كبيرةً حول هذه الممارسات.

- **الإنتانات البولية من دون جزر:**

في مراجعة منهجية لستة دراساتٍ عشوائيةٍ على الوقاية باستخدام الصادات الحيوية بعد الإنتان البولي، والتي شملت ثلاث دراساتٍ على الأطفال الذين لديهم طرقٌ بوليةٌ طبيعيةٌ تشريحياً، تراوح معدل الإنتانات البولية عند الأطفال ذوي الطرق البولية الطبيعية من 0 - 4 لكل 10 مرضى- سنوات بالنسبة لمجموعات العلاج، و0.4 – 7.16 لمجموعات المراقبة [3].

خلصت الدراسة إلى أن الأدلة المتاحة لاستخدام العلاج الوقائي بالصادات للوقاية من الإنتانات البولية عند الأطفال الذين لديهم طرق بولية طبيعية هي من نوعية منخفضة، وأكدت على الحاجة إلى إجراء دراسات مصممة بشكل جيد لوضع الاستخدام الأمثل للصادات عند الأطفال الذين يعانون من إنتانات بولية متكررة.

وقدمت استنتاجات مماثلة من قبل مراجعة كوكرين (Cochrane) 2006 [3]، والتي حددت ثماني دراسات، خمسٌ (406 مريضاً) منها مقارنة الصادات الحيوية بالدواء الغفل / عدم المعالجة، وتراوحت مدة العلاج الوقائي بالصادات الحيوية من 10 أسابيع إلى 12 شهراً، و على الرغم من أن المراجعة كشفت أنه بالمقارنة مع الغفل / عدم العلاج، خفضت الصادات الحيوية خطر تكرار إيجابية زرع البول، فإن الأدلة لدعم استخدام الصادات الحيوية على نطاق واسع للوقاية من الإنتان البولي العرضي المتكرر كانت ضعيفة جداً [3].

في توصية للعاملين في مجال الرعاية الصحية في المملكة المتحدة، والمعهد الوطني للصحة National Institute of Health and Care Exellence (NICE) أوصى أنّ الوقاية باستخدام الصادات الحيوية غير مستطبة بشكل روتيني عند الرضع والأطفال بعد الإنتان البولي لأول مرة.

ذكر تحليل بطريقة راجعة عبر استعراض السجلات الطبية لجمهرةٍ كبيرةٍ شملت (74974) طفلاً بعمر 6 سنوات أو أصغر، بعض الملاحظات المثيرة للاهتمام، حيث شوهد هؤلاء الأطفال في الرعاية الصحية الأولية على مدى 5 سنوات [3].

من الأطفال الذين شملتهم الدراسة، كان (666) لديهم إنتان بولي لأول مرة، ومن هؤلاء كان 83 لديهم إنتانات بولية متكررة (83/20 مريضاً لم يكن لديهم جزر).

وتضمنت القيم التنبؤية الهامة لتكرار الإنتان البولي في هذه الفئة كلاً من العرق الأبيض، و العمر بين 3 - 5 سنوات، والجزر بدرجات (IV - V)، بينما لم يكن كلٌّ من جنس الطفل، والجزر منخفض الدرجة، والتعرض للصادات من ضمن عوامل الخطورة.

إنّ استخدام الوقاية بالصادات الحيوية لم يؤخر كثيراً الفترة بين أول إصابة بالإنتان البولي والنكس الأول، وكشفت أن هناك زيادة 7.5 أضعاف في احتمال وجود عامل ممرض مقاوم يسبب النكس.

خلصت الدراسة إلى أنه من بين الأطفال في هذه الدراسة، لم يترافق العلاج الوقائي بالصادات الحيوية مع انخفاض خطورة الإنتان البولي المتكرر، بل كان مرتبطاً مع زيادة خطورة الإنتانات المقاومة.

- **الإنتانات البولية مع جزر مثاني حالبي:**

السير المعتاد للجزر هو إما التحسن أو التراجع التام مع مرور الوقت في معظم المرضى.

تكون التدابير التقليدية هي معالجة عاجلة للإنتان البولي والوقاية طويلة الأمد بالصادات الحيوية لحين تراجع الجزر، أو التدخل الجراحي عند أولئك الذين لديهم جزر عالي الدرجة مستمر،أو إنتانات بولية متكررة على الرغم من الوقاية بالصادات، أوالحساسية على الصاد الحيوي المستخدم، أوعدم مطاوعة الطفل / الأهل على العلاج الدوائي.

وقد أُيِّد استخدام العلاج الوقائي بالصادات الحيوية في الوقاية من الأذية الكلوية عند الأطفال الصغار الذين لديهم جزر من قبل العديد من الجمعيات المختصة مثل الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال (AAP) ومجلس الأبحاث الطبية السويدية والجمعية الأمريكية لأمراض الجهاز البولي (AUA)، وتستند هذه التوصيات إلى شدة الجزر، وكونه أحادي أو ثنائي الجانب، و وجود أو عدم وجود تندب كلوي بالتقييم الأولي أو خلال فترة المتابعة، والسير السريري للجزر.

بعض التوصيات متناقضة، فعلى الرغم من أن الـ (AUA) أوصت بالصادات الحيوية الوقائية للجزر ذي الدرجة المنخفضة، فإنّ مجلس الأبحاث الطبية السويدية عارض استخدام الوقاية بالصادات الحيوية عند هؤلاء المرضى، ومع ذلك فقد أكد كل منهما على أهمية التندب الكلوي في عملية صنع القرار.

توصي المبادئ التوجيهية للـ (AAP) باستمرار العلاج الوقائي بالصادات بعد علاج الإنتان البولي الحاد حتى تتم مراجعة الدراسات الشعاعية ويتخذ القرار المناسب بشأن التدبير اللاحق.

- **الجدل حول الوقاية بالصادات الحيوية في الجزر المثاني الحالبي:**

في تحليل منهجي قارن الصادات الحيوية و الدواء الغفل مع عدم العلاج للوقاية من الإنتان البولي عند الأطفال المؤهبين، خلص وليامز(Williams) وزملاؤه إلى أنّ معظم الدراسات التي نشرت حتى العام 2001 قد تم تصميمها بشكل سيئ مع تحيّز واضح للمبالغة في تقدير التأثير الحقيقي للعلاج.

كشف تحليلٌ منهجيٌّ آخر قيّمَ التنبؤ بأذية البرانشيم الكلوي عبر تشخيص الجزر عند الأطفال المقبولين في المشفى بقصة إنتان بولي حروري، أنّ الجزر ذو قيمة تنبؤية ضعيفة للأذية الكلوية عند هؤلاء الأطفال.

- **الوقاية باستخدام الصادات الحيوية مقابل المراقبة فقط:**

في الآونة الأخيرة، قارنت بضعة دراسات الوقاية باستخدام الصادات الحيوية مع المراقبة فقط في الأطفال الذين لديهم جزر بدئي.

درس غارين (Garin) وزملاؤه (236) طفلاً تتراوح أعمارهم بين 3 أشهر إلى 18 سنة لديهم التهاب حويضة وكلية حاد، من هؤلاء أكمل (218) طفلاً المتابعة لمدة سنة واحدة.

تمّ تقسيم المرضى عشوائيا إلى مجموعة الوقاية بالصادات الحيوية و مجموعة بدون وقاية، وفي نهاية السنة كان فقط 13 (5.9%) من (218) طفلاً قد طوروا تندباً كلوياً، ولوحظ أنّه لا فرق في معدل حدوث الإنتان البولي و التهاب الحويضة والكلية و التندب الكلوي بين مجموعتي الوقاية وعدم الوقاية.

وفي دراسة أخرى، قسّم روسي- كيسلر(Roussey-Kesler) وزملاؤه بطريقة عشوائية (225) طفلاً لديهم جزر بدرجات (I - III) إلى مجموعة تأخذ وقاية يومية بالصادات الحيوية و مجموعة بدون وقاية، و بعد فترة متابعة استمرت لمدة 18 شهراً، لم يكن هناك فرق هام في معدل حدوث الإنتان البولي بين المجموعتين (17% في مجموعة العلاج الوقائي و 26% في مجموعة المراقبة غير المعالجة، P = 0.2)، ولم يلاحظ أي اختلاف على أساس درجة الجزر، حيث تم العثورعلى ارتباط هام بين العلاج وجنس الطفل (P = 0.017)، مع انخفاض هام في نسبة الإنتان البولي عند الذكور الموضوعين على الوقاية، لا سيّما عند أولئك الذين لديهم الجزر من الدرجة (III).

في دراسة عشوائية ثالثة، قام بينيسي (Pennesi) وزملاؤه بدراسة (100) طفل لديهم جزر بدرجات (II-IV) مشخصين بعد الإصابة الأولى بالتهاب الحويضة والكلية الحاد، تم تقسيم الأطفال عشوائياً إلى مجموعة تتلقى العلاج الوقائي بالصادات الحيوية و مجموعة بلا وقاية، و في نهاية 2 سنة أوقف العلاج الوقائي ثم تمّت متابعة المرضى لفترة 2 سنة أخرى، ليصبح مجموع فترة المتابعات 4 سنوات.

لم يكن هناك اختلاف في معدل تكرار التهاب الحويضة والكلية الحاد بعد 2 سنة (36% للوقاية مقابل 30% لمجموعة اللاوقاية) أو بعد 4 سنوات، و كانت نتيجة المسح الكلوي بالـ (DMSA) غير طبيعية في 0% و 30% و 67% من الأطفال الذين لديهم جزر من الدرجات II و III و IV على التوالي، ولم يلاحظ وجود اختلاف هام في التندب الكلوي بعد 2 سنة، و لم يلاحظ أي مريض لديه ندبات كلوية جديدة خلال فترة الـ 4 سنوات.

إن هذه الدراسات الهامة من جهة لم تدعم أي دور للصادات الحيوية الوقائية في الوقاية من الإنتانات البولية المتكررة وتطوير ندبات كلوية أو من كليهما بعد التهاب الحويضة والكلية الحاد لدى بعض الأطفال مع أو بدون جزر، ولكن من جهة أخرى، لم تبطل دور الوقاية عند جميع الأطفال الذين لديهم جزر.

مراجعة الأدب الطبي و تطور الدراسات و التوصيات:

لقد بدأت – كما ذكرنا - دراسة إعطاء الصادات الحيوية الوقائية المستمرة لمرضى الجزر المثاني الحالبي في السبعينيات و تعمّقت في الثمانينيّات من القرن الماضي [6].

في عام 1997 أوصت الجمعية الأمريكية للأمراض البولية (AUA) بإعطاء الصادات الحيوية الوقائية للأطفال بعمر تحت 10 سنوات و لديهم جزر من الدرجة (I إلى IV)، حيث اعتمدت هذه التوصية على ملاحظة أن الأطفال الذين أُعطوا صادات حيوية وقائية كانت لديهم الإنتانات البولية أقل و بالنتيجة تندّب كلوي أقل [6].

يبقى المرضى على الصادات الحيوية الوقائية حتى يتراجع الجزر لديهم عفوياً أو حتى تنخفض خطورة الجزر، و قد تراوحت فترة إعطاء الصادات الحيوية الوقائية في الدراسات العالمية المجراة بين عدة أشهر و 5 سنوات – بحسب تحليل تجميعي للدراسات [7].

تنامت مخاوف الأطباء الممارسين حول العالم تجاه الاستخدام طويل الأمد للصادات الحيوية الوقائية عند مرضى الجزر.

ذكرت دراسة (Allen) و زملاؤه أنّ الأطفال الذين أُعطوا صادات حيوية لأكثر من 4 أسابيع خلال الأشهر الستة السابقة كانت لديهم سلالات أكثر مقاومة من العصيات القولونية مقارنةً مع من لم يعطَوا مثل تلك المعالجة (P<0.001) [8].

تحدث التأثيرات الجانبية للأدوية عند حوالي 10% من الأطفال الموضوعين على صادات حيوية وقائية طويلة الأمد.

ضعف المطاوعة على العلاج شائع أيضاً – كما ذكرنا - ففي إحدى الدراسات كشف المسح الاستقصائي بفحص البول أنّ فقط 31% من الأطفال تناولوا أدويتهم [3].

قاد هذا الجدل حول الصادات الحيوية الوقائية طويلة الأمد إلى إعادة النظر في هذه التوصية.

أصبح استخدام الصادات الحيوية المستمرة للوقاية من الإنتانات البولية عند مرضى الجزر ممارسة شائعة، إلا أنّ التحليلات التجميعية الثلاثة الأخيرة للدراسات حول الصادات الحيوية الوقائية و التي تضمّنت مرضى من جميع درجات الجزر قادت إلى مراجعة توصيات الـ (AUA).

قام (Mori) و زملاؤه بمراجعة منهجية حلّلت 8 دراسات عشوائية الضبط شملت (677) طفلاً لديهم إنتان بولي سابق أو جزر مثاني حالبي، قارنت ثلاثة من تلك الدراسات بين الصادات الحيوية الوقائية و بين عدم المعالجة عند الأطفال الذين لديهم جزر مثاني حالبي تالٍ لإنتان بولي عرضي، شملت الدراسات أطفالاً بأعمار من يوم حتى 12 سنة بدرجات من (I حتى V) [9].

عندما جُمعَت تلك الدراسات الثلاث تبيّن أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً بين أولئك الذين أخذوا و الذين لم يأخذوا صادات حيوية وقائية بالنسبة لتطور ندبات كلوية جديدة أو ترقّي ندبات كلوية قديمة، و بالنسبة لنكس الإنتان البولي العَرَضي أو معدّل انتشار البيلة الجرثومية في نهاية مدّة الوقاية.

دراسة واحدة فقط من بين 8 دراسات قيّمت الأطفال من جميع الأعمار و بأي درجة من درجات الجزر بغضّ النظر عن قصة سابقة لإنتان بولي عرضي، قارنت هذه الدراسة بين إعطاء الصادات الحيوية بشكل يومي و بين إعطائها 3 مرات بالأسبوع، و عدم إعطاء الصادات الحيوية، و ذلك لمدة سنة كاملة.

لم يكن هناك فرق هام إحصائياً بين أنظمة العلاج الثلاثة السابقة بالنسبة لتطور ندبات كلوية جديدة أو ترقّي ندبات كلوية قديمة، أو بالنسبة لمعدل انتشار البيلة الجرثومية [9].

قام (Mattoo) بتحليل تجميعي لـ 5 دراسات شملت (809) مرضى من عمر يوم واحد إلى عمر 18 سنة لديهم جزر بدرجات من (I إلى V)، حيث قارنت بين إعطاء الصادات الحيوية الوقائية مع الترصد و بين الدواء الغفل (Placebo)، فتبيّن أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً للإفادة من الصادات الحيوية الوقائية للوقاية من الإنتانات البولية أو التندّب الكلوي [10].

كما قام (Nagler) و زملاؤه بتحليل تجميعي لعشرين دراسة عشوائية مضبوطة قيّمت التداخلات الدوائية على الجزر البدئي و شملت المرضى من عمر 6 أيام إلى عمر 18 سنة و لديهم جزر من جميع الدرجات، و تبيّن أنه لا يوجد فارق هام إحصائياً بين الصادات الحيوية الوقائية و الدواء الغفل بالنسبة لنتائج الإنتان البولي العرَضي (5 دراسات، n=846 ؛الخطر النسبي RR ،0.68 ؛95%، مجال الثقة

CI، 0.39 - 1.17)، أو بالنسبة للإنتان البولي الحروري (6 دراسات، n=946 ؛الخطر النسبي RR ،0.77 ؛95%، مجال الثقة CI، 0.47 – 1.24) على مدى سنتين من المتابعة، أو بالنسبة لزرع البول الإيجابي المتكرر (6 دراسات، n=636 ؛الخطر النسبي RR ،0.84 ؛95%، مجال الثقة CI، 0.57 – 1.25) [7].

بالإضافة لذلك لا يوجد فرق هام إحصائياً بين نظامَي المعالجة السابقَين بالنسبة لتطور ندبات كلوية جديدة أو ترقّي ندبات قديمة.

إنّ استخدام الصادات الحيوية زاد خطورة المقاومة الجرثومية للصادات ثلاثة أضعاف (4 دراسات، n=132 زرع بول؛ الخطر النسبي RR ،2.94 ؛95%، مجال الثقة CI، 1.39 – 6.25) على الرغم من أنه لم يذكر تعريف واضح للمقاومة.

بالمحصلة، إنّ استخدام الصادات الحيوية الوقائية لم يخفض معدل حدوث الإنتانات البولية العرَضية أو الحرورية، إلا أنّ الأذية الكلوية كانت أقلّ مع استخدام الصادات الحيوية الوقائية.

و بناءً على ما سبق فقد عُدِّلَت **توصيات الـ (AUA) حول تدبير الجزر المثاني الحالبي البدئي عند الأطفال و نُشِر التعديل في أيلول عام 2010** [11]:

- ❖ تستطب الصادات الحيوية الوقائية للأطفال تحت عمر سنة و لديهم جزر من أيّ درجة مع قصة إنتان بولي حروري، و ذلك بسبب الخطورة الأعلى للمراضة عند هذه الفئة.
- ❖ إذا كان الطفل بعمرأقل من سنة و شخِّص له جزر بدرجة من (III إلى V) تستطب الصادات الحيوية الوقائية حتى بدون وجود قصة إنتان بولي سابق، أما بجزر من الدرجة (I أو II) فالصادات الحيوية الوقائية تكون اختيارية و ليست إجبارية.
- ❖ بالنسبة للأطفال بعمر أكبر من سنة يمكن المراقبة عندهم بدون صادات حيوية وقائية للجزر بدرجة من (I و حتى IV) بغياب اضطرابات حركية المثانة أو الأمعاء، و الإنتانات البولية الحرورية المتكررة، و الشذوذات الكلوية القشرية.

إنّ إضافة المراقبة لتلك التوصيات يعكس الجدل حول فائدة الصادات الحيوية الوقائية في الجزر منخفض الدرجة، كما لا توجد توصيات خاصة بتدبير الجزر من الدرجة (V).

TABLE 3 Summary of AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children[12]

Age	Grade	History, signs and symptoms	2010 AUA guideline recommendations and options
Less than 1 year old	All grades	History of febrile UTI	CAP is recommended
	III–V	No history of febrile UTI	CAP is recommended
	I–II	No history of febrile UTI	CAP may be offered
Older than 1 year	All grades	Presence of bladder/bowel dysfunction	CAP is recommended
	All grades	History of UTIs without bladder/bowel dysfunction	CAP may be considered
	I–IV	Absence of bladder/bowel dysfunction, recurrent febrile UTI, renal cortical abnormalities	Observational management may be considered
	V	No specific recommendations	

AUA, American Urological Association; CAP, continuous antibiotic prophylaxis; UTI, urinary tract infection.

الجدول رقم (3)

- **الأكاديمية الأميركية لطب الأطفال (AAP):**

- **إرشادات الوقاية بالصادات الحيوية للأطفال الذين لديهم جزر مثاني حالبي [12] :**

وفقا للمبادئ التوجيهية المنصوص عليها في عام 1997 من قبل لوحة إرشادات الجزرالمثاني الحالبي عند الأطفال للجمعية الأمريكية للجهاز البولي، والتي كانت أيدت وقبلت من قبل الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال، ينبغي للمرضى التالين تلقّي الوقاية باستخدام الصادات الحيوية للجزر المثاني الحالبي:

الأطفال بدون تندب كلوي عند التشخيص :

- الرضع (أي <1 سنة من العمر) مع جزر بدرجات (I-V).

- الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 1- 5 سنوات مع جزر أحادي أو ثنائي الجانب بدرجات (I–IV)، أو الجزر أحادي الجانب بدرجات (III–V).

- الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 6 - 10 سنوات مع جزر أحادي أو ثنائي الجانب بدرجات (I - II).

لاحظ أن البعض يدعو لعدم علاج المرضى في هذه المجموعة كونهم على خطر منخفض لتطور إنتانات بولية و التهاب حويضة وكلية (بشرط عدم وجود اضطرابات وظيفة التبويل أو إمساك).

الأطفال الذين لديهم تندب كلوي عند التشخيص :

- الرضع (أي <1 سنة من العمر) مع جزر بدرجات (I-V).

- الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 1- 5 سنوات مع جزر أحادي أو ثنائي الجانب بدرجات (I - II)، الجزر أحادي الجانب بدرجات (III–IV)، أو الجزرثنائي الجانب بدرجات (III - IV).

- الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 6 - 10 سنوات مع جزر أحادي أو ثنائي الجانب بدرجات (I - II). المرضى ذوو الدرجات الأعلى من الجزر في هذه الفئة العمرية يجب أن يعالجوا قبل التصحيح الجراحي.

- **المبادئ التوجيهية للمعهد الوطني البريطاني للصحة والرعاية (NICE) [13]:**

إنّ هيئة الخدمات الصحية الوطنية في المملكة المتحدة، و من خلال المعهد الوطني للصحة و الرعاية، نشرت مجموعة من المبادئ التوجيهية التي تهدف إلى تقييم وتدبير الطفل المصاب بإنتان الطرق البولية.

هذه المبادئ التوجيهية لها عدة عناصر مشتركة مع المبادئ التوجيهية للأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال (AAP) حول الإنتانات البولية، وتركزعلى تقسيمها لشدة الإنتان إلى فئات والتقييم اللاحق لتلك الفئات.

إنّ شدة المرض والعمر و وجود سوابق إنتانات بولية هي العوامل الهامة في هذا القرار.

فقط الأطفال الأصغر الذين يوجد لديهم دليل على إنتان بولي علوي هم من يستطب لهم إجراء تصوير مبدئي، ويقتصر على إيكو الجهاز البولي.

يستطب إجراء الـ (VCU) فقط في الأطفال بعمر دون 6 أشهر الذين لديهم إنتانات بولية غير نمطية، والتي تتضمن موجودات عن إنتان الدم أوالكتل البطنية أوالكرياتينين المرتفع أوضعف رشق البول أو عدم الاستجابة للصادات الحيوية المناسبة في غضون 48 ساعة أو الإنتان البولي الناكس أو الإنتان بغير العصيات القولونية (E.Coli).

يستطب إجراء الـ (DMSA) لتقييم البرانشيم الكلوي قبل الـ (VCU) في كثير من الحالات عند الأطفال الأكبر سناً.

هذه المبادئ التوجيهية منطقية في نواح كثيرة، ولكن لا بد من الاعتراف أن عددا معينا من الأطفال سيحدث لديهم إنتانات بولية حرورية وتندبات كلوية يمكن الوقاية منها.

لقد أظهرت الاستجابة للمبادئ التوجيهية انخفاضاً في عدد الـ (VCU) المجرى، ومع ذلك فقد ازداد استخدام الـ (DMSA) [14]، وقد أظهرت العديد من الدراسات معدلاً هاماً من المرضى الذين لم يكن لديهم جزر عالي الدرجة مع توسع طرق بولية وكثير منهم كان يحوّل إلى الجراحة [15].

إنّ العامل الحاسم في تحقيق مستوى مقبول من الأمان هو في تحقيق التوازن بين كل من التكاليف والتعرّض للإشعاع وشدة الإجراءات الغازية، و بين الفائدة المرجوة لوقاية الأطفال من الإنتانات البولية المتكررة.

- **دراسات حديثة :**

نذكر هنا اثنتين من الدراسات الهامة هما دراسة Careful Urinary Tract Infection Evaluation (CUTIE) و دراسة (RIVUR)، فقد سعتا لتحديد عوامل الخطر لتندب الكلى وإنتانات الطرق البولية المتكررة ولتحديد فعالية الصادات الحيوية الوقائية للوقاية من إنتان الطرق البولية المتكرر.

سعت الدراسة (CUTIE) لتحديد عوامل الخطر للإنتانات البولية المتكررة عند الأطفال، بغض النظر عما إذا كان لديهم VUR، ووجد أن الجزر المثاني الحالبي عالي الدرجة (III-IV) واضطرابات وظيفة المثانة والامعاء كانت أقوى العوامل التنبؤية للإنتانات البولية لدى الأطفال [17].

استُعرِضت البيانات بطريقة راجعة للأطفال الذين لديهم جزر مثاني حالبي موثق في مشفيين خلال فترة المتابعة لمدة 5 سنوات، المرضى الذين كانوا يتلقون الوقاية بكوتريموكسازول أو سيفالكسين أو سيفاكلور أو الوقاية بسلسلة من الصادات الحيوية المختلفة (علاج وحيد بديل)، تم تسجيل البيانات الديموغرافية، ودرجة الجزر، والصادات الوقائية الموصوفة، ونتائج الحساسية للصادات الحيوية من أول إنتان بولي والإنتانات البولية خلال فترة المتابعة.

خضع (324) من المرضى للعلاج الوقائي بالصادات الحيوية (109 بالكوتريموكسازول، 100 مع سيفالكسين، 44 مع سيفاكلور، و 71 مع علاج وحيد بديل) في مشفى واحد، وخضع 96 طفلا للوقاية بكوتريموكسازول في المشفى الآخر، حدث إنتان الطرق البولية عند المرضى من كلا المشفيين (20.4% و 25% على التوالي)، و كان الإنتان بالعصيات القولونية (E.Coli) بشكل ملحوظ أقل شيوعا عند الأطفال الذين يتلقون العلاج الوقائي بالصادات الحيوية، مقارنة مع الإصابات البدئية (عند بدء الدراسة) بإنتانات الطرق البولية ، في كلا المشفيين، وكان الأطفال الذين يتلقون العلاج الوقائي

بالسيفالوسبورين أكثر عرضة للإصابة بالجراثيم المنتجة لل β -لاكتاماز واسعة الطيف المسببة لإنتانات الطرق البولية خلال فترة المتابعة، مقارنة مع الأطفال الذين يتلقون الوقاية بالكوتريموكسازول. انخفضت حساسية معظم الصادات الحيوية - كلها تقريبا – في مجموعة الوقاية بالسيفالوسبورين عندما تطورت إنتانات بولية متكررة.

كان مدى انخفاض الحساسية حاداً أيضاً بالنسبة للوقاية باستخدام سلسلة من الصادات الحيوية المختلفة أيضا، ومع ذلك، انخفضت حساسية الصاد الحيوي بصورة طفيفة في مجموعة العلاج الوقائي بالكوتريموكسازول.

الأطفال الذين يتلقون العلاج الوقائي بالسيفالوسبورين هم أكثر عرضة للإصابة بالبكتيريا المنتجة لل β - لاكتاماز الواسعة الطيف أوالعضيات الممرضة للجهازالبولي المقاومة للأدوية المتعددة أكثر من إصابتهم بالعصيات القولونية (E.Coli) خلال فترة المتابعة، وبالتالي فإن هذه الصادات الحيوية ليست مناسبة للاستخدام الوقائي عند المرضى الذين لديهم جزر مثاني حالبي.

يبقى كوتريموكسازول الصاد الوقائي المفضل في الجزر المثاني الحالبي [18].

لتقييم دور الجزر المثاني الحالبي البدئي في زيادة وتيرة وشدة إنتانات الطرق البولية وأذية البرانشيم الكلوي بين المرضى الذين لديهم التهاب حويضة وكلية حاد، وتحديد ما إذا كان العلاج الوقائي بالصادات الحيوية يقلل من تواتر و / أو شدة إنتانات الطرق البولية و/ أو يمنع أذية البرانشيم الكلوي بين المرضى الذين لديهم جزر خفيف / متوسط الدرجة؛ المرضى بعمر من 3 أشهر إلى 18 سنة و لديهم التهاب حويضة وكلية حاد، مع أو بدون جزر مثاني حالبي، تم تقسيمهم عشوائيا لتلقي أو عدم تلقي العلاج الوقائي بالصادات الحيوية، و تمت مراقبة المرضى كل 3 شهور لمدة سنة واحدة، و تمّ إعادة الـ (DMSA) بعد 6 أشهر أو بعد تكرار الإنتان البولي الحروري، وأجري تحليل البول وزرع البول في كل زيارة للعيادة، أعيد التصوير بالموجات فوق الصوتية للكلى والـ (VCU) في نهاية السنة من المتابعة.

من أصل (236) من المرضى المسجلين في الدراسة، أكمل (218) فترة المتابعة لمدة سنة، وكانت المجموعات مماثلة في التوزيع فيما يتعلق بالعمر والجنس و درجة الجزر لأولئك الذين لديهم جزر. بينت النتائج عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعات فيما يتعلق بمعدل إنتان الطرق البولية المتكرر، و نمط التكرار، ومعدل التهاب الحويضة والكلية الناتج، وتطوير ندبات برانشيمية كلوية.

بعد 1 سنة من المتابعة، كان الجزر خفيف / متوسط الدرجة لا يزيد من معدل حدوث إنتانات الطرق البولية، و لا التهاب الحويضة والكلية، أو التندب الكلوي بعد التهاب الحويضة والكلية الحاد، وعلاوة على ذلك، لم يتم دعم دور الوقاية باستخدام الصادات الحيوية في منع تكرار الإنتان وتطور ندبات كلوية في هذه الدراسة [19].

كان هناك مناقشات مكثفة حول فعالية العلاج الوقائي المستمر بالصادات الحيوية للأطفال الذين لديهم جزر مثاني حالبي، ولا تزال هناك حاجة للدراسات المضبوطة لتحديد مدى فعالية الصادات الحيوية طويلة الأمد للوقاية من التهاب الحويضة والكلية الحاد.

- **الدراسة (PRIVENT)**

Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts

- **طريقة الدراسة:**

قُسم عشوائياً الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 18 عاماً والذين كان لديهم واحد أو أكثر من الإنتانات البولية المثبتة ليوضعوا إما على شراب تريميثوبريم - سلفاميثوكسازول (بجرعة 2 ملغ من تريميثوبريم بالإضافة إلى 10 ملغ من سلفاميثوكسازول لكل كيلوغرام من وزن الجسم) أو على دواء غفل لمدة 12 شهراً.

كانت النتيجة الأولية هي الإنتان البولي العرضي المثبت، و قد أجريت التحليلات (intention-to-treat) باستخدام البيانات (time-to-event).

- **النتائج:**

في الفترة من ديسمبر 1998 إلى مارس 2007، خضع ما مجموعه (576) طفلاً (من أصل المخطط 780) للتقسيم بعشوائية، وكان متوسط العمرعند الدخول 14 شهراً، وكان 64% من المرضى هم من الإناث، وكان 42% لديهم جزر مثاني حالبي معروف (على الأقل درجة III في 53% من هؤلاء المرضى)، وأدرج 71% بعد التشخيص الأول للإنتان البولي.

وخلال الدراسة تطور الإنتان البولي عند 36 من أصل (288) مريضاً (13%) في المجموعة التي تلقت تريميثوبريم- سلفاميثوكسازول (مجموعة الصادات الحيوية) وفي 55 من أصل (288) مريضاً (19%) في المجموعة الثانية (نسبة الخطر في مجموعة الصادات الحيوية، 0.61، 95% مجال الثقة، 0.40 – 0.93 ، P = 0.02 من اختبار log-rank)، و في مجموعة الصادات الحيوية ظهر انخفاض في الخطر المطلق للإنتانات البولية (6 نقاط مئوية) لتكون متسقة في جميع المجموعات الفرعية للمرضى (P≥0.20 لجميع التداخلات).

- **الخلاصة:**

ارتبط إعطاء جرعة منخفضة من تريميثوبريم- سلفاميثوكسازول على المدى الطويل مع انخفاض عدد حالات الإنتانات البولية في الأطفال المؤهبين، و يبدو أن تأثير العلاج بدا منسجماً ولكن متواضعاً في المجموعات الفرعية [20].

- **الدراسة (RIVUR)**

Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux

- **طريقة الدراسة:**

في هذه الدراسة متعددة المواقع والعشوائية والتي مدتها 2 سنة و شملت (607) أطفال لديهم جزرمثاني حالبي تم تشخيصه بعد الإصابة الأولى أو الثانية العرضية للإنتان البولي، جرى تقييم فعالية تريميثوبريم- سلفاميثوكسازول في العلاج الوقائي لمنع النكس (النتائج الأولية).

وكانت النتائج الثانوية هي التندب الكلوي و فشل العلاج (مركب من النكس والتندب) والمقاومة على الصادات.

- **النتائج:**

تطورالإنتان البولي المتكرر في 39 من أصل (302) من الأطفال الذين تلقوا العلاج الوقائي مقارنة مع 72 من أصل (305) من الأطفال الذين تلقوا العلاج الوهمي بالدواء الغفل.
خفضت الوقاية من خطر النكس بنسبة 50%، وكانت فعالة بشكل خاص عند الأطفال الذين كان لديهم مؤشر الإنتان حروري، وفي أولئك الذين لديهم بالأساس اضطراب وظيفة المثانة و الأمعاء.
إنّ حدوث التندب الكلوي لم يختلف اختلافا هاماً بين مجموعتي الوقاية والدواء الغفل (11.9% و 10.2% على التوالي).
من بين 87 طفلا لديهم النكس الأول بالعصيات القولونية كانت نسبة الزروعات المقاومة للتريميثوبريم-سلفاميثوكسازول 63% في مجموعة العلاج الوقائي و 19% في المجموعة الثانية (الدواء الغفل).

- **الخلاصة:**

من بين الأطفال الذين يعانون من جزر مثاني حالبي بعد إنتان بولي، ارتبط العلاج الوقائي بالصادات مع انخفاض كبير في خطر النكس دون انخفاض خطر التندب الكلوي [21].

الدراسة العملية

الفهرس

الفهرس..... 27

خلفية البحث و أهميته 28

عيّنة الدراسة 28

مكان و زمان الدراسة..... 29

تصميم الدراسة 29

المواد و طرق الدراسة..... 29

نتائج الدراسة 31

مناقشة النتائج 61

الخلاصة.....64

التوصيات..... 65

المراجع.....66

الدراسة العملية

خلفية البحث و أهميته :

إنّ إنتانات الطرق البولية الجرثومية شائعة عند الأطفال الصغار، و يُعتَبَر وجود الحمّى (الحرارة) مشعراً لإصابة البرانشيم الكلوي، وقد تؤدّي الأذية الكلوية خلال الطور الحاد للإنتان البولي إلى التندّب، و لا يزال الدور الذي يلعبه التندّب في ظهور القصور الكلوي المزمن غير معروف.

يؤهّب الجزر المثاني الحالبي لحدوث التهاب الحويضة و الكلية الحاد عبر تسهيل نقل الجراثيم من المثانة إلى السبيل البولي العلوي، حيث تؤدّي التفاعلات المناعية و الالتهابية التي يسبّبها التهاب الحويضة و الكلية إلى حدوث الأذية الكلوية أو ما يدعى التندب الكلوي.

نوقشت خلال السنوات الماضية فعالية الوقاية المستمرة بالصادات الحيوية عند الأطفال الذين لديهم جزر مثاني حالبي.

إنّ السؤال المطروح ليس فقط فيما إذا كانت الصادات الحيوية فعالة في منع الإنتانات البولية المتكررة، بل أيضاً إذا كانت تغيّر من السير المعتاد للمرض و تفيد في منع ظهور ندبات كلوية جديدة.

إنّ الأدلة على فعالية الوقاية بالصادات الحيوية قليلة و غير كافية، كما أنّ الدراسات العشوائية المنشورة حتى الآن ذات تصميم ضعيف، و قد أُنجزَت على عينات متغايرة جداً من الأطفال، حيث تراوحت أعمارهم بين 6 أشهر و 14 – 18 سنة، و ضمّت مرضى مع أو بدون جزر مثاني حالبي.

لسنوات عديدة كان يُعتَقد أيضاً بضرورة إعطاء صادّات حيوية وقائية لمدّة زمنيّة طويلة لجميع الأطفال الذين لديهم جزر مثاني حالبي، وقد أُسّسَت هذه الاستراتيجيّات العلاجيّة اعتماداً على آراء و أفكار الخبراء أكثر من اعتمادها على أدلّة علميّة قويّة، إذ لم يثبت بشكل أكيد أنّ وجود الجزر المثاني الحالبي هو عامل خطورة في تكرر التهاب الحويضة و الكلية، كما أنّ الارتباط المباشر بين الجزر المثاني الحالبي و وجود الندبات أو ظهور ندبات جديدة لم يظهر بشكل واضح.

لذلك فإنّه من الضروري إجراء دراسات عشوائيّة لتقييم فيما إذا كانت الوقاية بالصادّات الحيويّة تُنقِص خطورة الإنتانات البوليّة العَرَضيّة و الأذيّة الكلويّة اللّاحقة، حيث أشار آخر تحديث من مراجعات (Cochrane) إلى الحاجة إلى دراسات عشوائية تقيِّم فعالية الوقاية طويلة الأمد بالصادات الحيوية في منع تطور الإنتانات البولية عند الأطفال المؤهبين.

عيّنة الدراسة :

شملت الدراسة جميع الأطفال المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بين عامَي (2013 - 2014) بحالة جزر مثاني حالبي و الذين حققوا الشروط التالية للدخول في الدراسة.

- **شروط الدخول في الدراسة:**

1. وجود جزر مثاني حالبي درجة (II - III – IV) أحادي أو ثنائي الجانب مشخص بعمر بين يوم و 5 سنوات بعد الهجمة الأولى لالتهاب الحويضة و الكلية الحاد، أو بعد الولادة من خلال الاستقصاءات التشخيصية المجراة أثناء الحمل (مثل توسع الحويضة الظاهر بالإيكو قبل الولادة).

2. العمر بين يوم واحد و 5 سنوات.
3. العمر الحمليّ أكثر من 35 أسبوعاً حمليّاً.
4. معدّل الرشح الكبّيّ (حسب شوارتز) > 15 مل / د / 1.73 م2.
5. موافقة الوالدين.

- **شروط الاستبعاد من الدراسة :**

1. جزر مثاني حالبي درجة (I) بسبب الاحتمالية العالية لحدوث تراجع عفوي سريع.
2. جزر مثاني حالبي درجة (V) بسب ترافقه مع وجود عسر تصنع كلوي.
3. عمر حملي أقل من 35 أسبوعاً حمليّاً.
4. حدوث مظاهر تحسسية على جميع الصادات الحيوية المقتَرَحة.
5. معدّل الرّشح الكبّيّ (حسب شوارتز) > 15 مل / د / 1.73 م2.
6. المرضى الذين لديهم تشوهات أو اضطرابات وظيفية تؤدي لاضطرابات التبويل (مثل القيلات النخاعية السحائية أو انسداد الوصل الحويضي الحالبي / الحالبي المثاني).
7. مرضى لديهم حالات حرجة سريريّاً و خطيرة تمنع - حسب الباحث - من ضمِّها إلى جمهرة الدراسة.
8. الأطفال غير القادرين على متابعة الاستقصاءات المقرَّرة بالبروتوكول أو الذين لم يوافق ذويهم على استمارة الدراسة.

مكان و زمان الدراسة:

تمّت هذه الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق على المرضى المقبولين بين عامَي (2013 - 2014) بحالة جزر مثاني حالبي من الدرجات (II - III – IV).

تصميم الدراسة:

دراسة مستقبلية تداخلية (Interventional prospective study).

المواد و طرق الدراسة:

قمنا بدراسة مستقبلية تداخلية على جمهرة المرضى الذين حققوا شروط الدخول في الدراسة وفق المراحل التالية:

- **المرحلة الأولى :**

الفحوصات الماسحة عند بدء الدراسة، و ذلك بإجراء ما يلي :

1) قياس طول و وزن الطفل وحساب مشعر كتلة الجسم (BMI).
2) قياس الضغط الشرياني (BP).
3) معايرة كرياتينين المصل (Crea).
4) إجراء فحص بول و راسب لتحري الكريات البيض و الحمر والبروتين، و زرع بول و تحسس.
5) إجراء ومضان كلية بالـ (DMSA).
6) إجراء إيكو للجهاز البولي.

- **المرحلة الثانية :**

العلاج الفعال؛ ويكون بتطبيق ثلاثة صادات حيوية مقترحة كلّ على حدة بجرعة وقائية (مسائية وحيدة) و بالتتالي وفق نظام تراتبي، بحيث نطبق أحد الصادات الحيوية لمدة شهر كامل، يليه الصاد الثاني لمدة شهر، ثم الصاد الثالث لمدة شهر أيضاً، ثم يعاد تطبيق الصاد الأول وهكذا دواليك لمدة 12 شهراً، وهذه الصادات هي :

1) سيفيكسيم **2** ملغ/كغ/اليوم.
2) تريميثوبريم/سلفاميثوكسازول **2.5** ملغ/كغ/اليوم (الجرعة محسوبة من التريميثوبريم).
3) نتروفورانتوئين **1.5 – 2** ملغ / كغ / اليوم.

على أن يتمّ علاج أيّ إنتان بولي يتطوّر خلال فترة الدراسة (Breakthrough) بالجرعة العلاجية من أيّ صادّ حيويّ يقترحه الباحث ثمّ يعدّل حسب نتيجة الزّرع و التّحسّس، و يوثّق ذلك في نتائج الدّراسة.

- **المرحلة الثالثة :**

المتابعة؛ و تمتد 12 شهراً من بدء الدراسة، و تشمل التقييم السريري و المخبري للوظيفة الكلوية و مراقبة تطوّر أيّ إنتان بولي علوي أو سفلي، و مراقبة تطوّر ندبات كلوية خلال فترة المتابعة، حسب جدول الزيارات التالي:

1) كل 3 شهور: قياس الضغط الشرياني – فحص بول و راسب مع زرع بول – كرياتينين المصل – إيكو للجهاز البولي.

2) بعد 12 شهراً: ومضان كلية(DMSA) – مشعر كتلة الجسم (BMI) – صورة ظليلة (VCU).

تمّ جمع البيانات وتحليلها باستخدام البرنامج المختص لذلك وهو الحزمة الإحصائية للعلوم (SPSS) ومن ثمّ تم شرح البيانات وتوصيفها وتوضيحها باستخدام خيارات Frequencies وDescriptive، وذلك من خلال توزّع الجنس والفئات العمريّة والقصة السريريّة والقصة الدوائيّة والقصة العائلية وقصة الحمل و الولادة والسوابق المرضيّة، بحيث يحتوي كل جدول من الجداول على الأعداد والنسب المئويّة الناتجة.

تمّ تحليل بيانات العيّنة باستخدام برنامج (SPSS.v22)، واستخدمنا ضمنه الاختبارات التالية:

1. Normality Tests
2. Frequencies
3. Descriptive
4. Independent Samples T Test

- **الحكم الإحصائي:**

كانت النتائج (القيم الإحصائيّة) تقارن بالقيمة المعنويّة (0.05) حتّى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها، و وجود الفروق أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الإحصائيّة أكبر من /0.05/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائيّة معنويّة هامّة)، أما في حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة ومعنويّة.

نتائج الدراسة:

- **النتائج الأولية:**

1) معدّل حدوث الإنتانات البوليّة ونكسها عند المرضى المدرجين في الدراسة.

2) تطور الندبات الكلوية بعد 12 شهراً من بدء الدراسة.

- **النتائج الثانوية:**

1) استمرار الجزر المثاني الحالبي بعد 12 شهراً من بدء الدراسة.
2) تطور ارتفاع التوتّر الشرياني بعد بدء الدراسة.
3) ظهور البيلة البروتينيّة بعد بدء الدراسة.
4) تدهور الوظيفة الكلوية (ارتفاع كرياتينين المصل) بعد بدء الدراسة.
5) مشعر كتلة الجسم (BMI) بعد 12 شهراً من بدء الدراسة.
6) أنواع الجراثيم المسببة للإنتانات البولية (حسب زرع البول) لدى المرضى المدرجين في الدراسة ، وحساسيتها / مقاومتها للصادات المقترحة.

بلغ عدد حالات الجزر المثاني الحالبي عند الأطفال المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق عامَي 2013 و 2014؛ 170 حالة (سواء مشخَّصة مسبقاً أو تمّ تشخيصها في المشفى)، حيث كانت 58 حالة في 2013 و 112 حالة في 2014 ، بلغ منها عدد الذكور 90 حالة (53%) و عدد الإناث 80 حالة (47%).

تمّ استبعاد 35 حالة بسبب وجود تشوهات تشريحية في الجهاز البولي، و 18 حالة بسبب القصور الكلوي الشديد، و 23 حالة بسبب تشخيص اضطرابات حركية المثانة (مثانة عصبية) لديهم كسبب للجزر المثاني الحالبي، و 14 حالة كانت لديهم حالات مرضية مرافقة تعيق البدء أو الاستمرار بالدراسة، كما تمّ استبعاد 20 حالة لعدم موافقة ذوي الطفل على الدخول في الدراسة، و بالتالي حقق شروط البدء بالدراسة 60 حالة (23 حالة في 2013 و 37 حالة في 2014).

من خلال متابعة الحالات الستين السابقة تمّ استبعاد الأطفال الذين لم يلتزموا بالصادات الحيوية الوقائية الموصوفة و بلغوا 13 حالة، و استبعِد الذين لم يجروا الاستقصاءات المطلوبة و لم يراجعوا في المواعيد المتفق عليها و انقطعوا عن المتابعة و بلغوا 17 حالة.

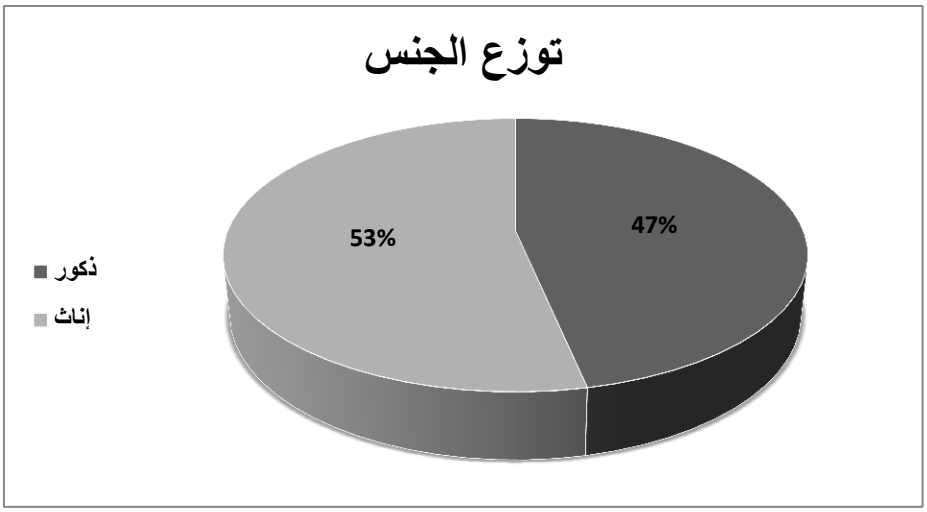
بلغ عدد الأطفال الذين التزموا بالصادات الحيوية الوقائية حسب ذكر أهلهم و أجروا الاستقصاءات المطلوبة و قاموا بالمراجعات المقررة حسب استمارة البحث 30 حالة، بمتوسط أعمار 30.73 شهراً، حيث بلغت المدة النظامية للمتابعات لهؤلاء الأطفال حوالي 12 شهراً فقط، و كانت نسبة توزع درجات الجزر هي 17.4% و 17.4% و 65.2% للدرجات II و III و IV على الترتيب.

- **توزّع العينة حسب الجنس:**

بلغت نسبة الذكور (46.7%) بينما الإناث كانت نسبتهم (53.3%)، موضّحةً بالجدول الآتي:

الجنس	العدد	النسبة المئويّة
ذكور	14	%46.7
إناث	16	%53.3
المجموع	30	%100

جدول (1) يبيّن توزّع الجنس في العيّنة



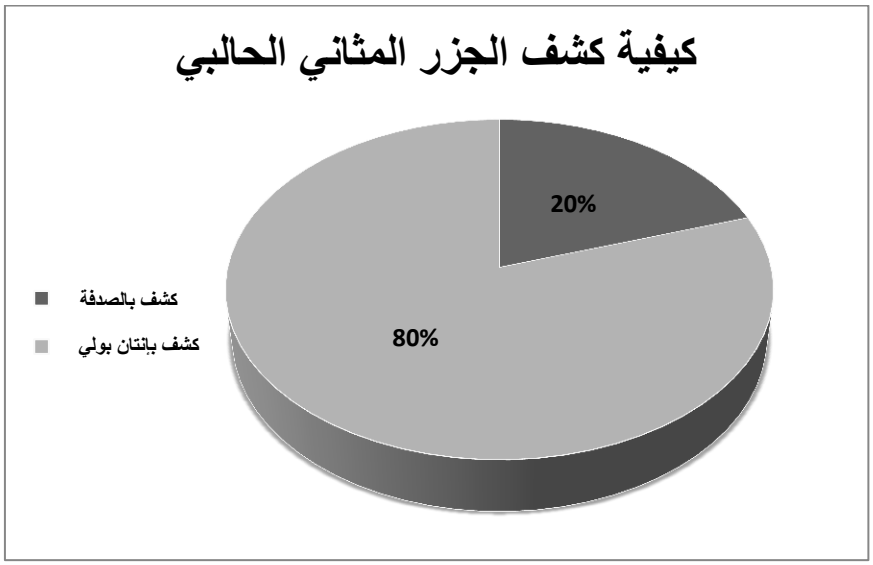
مخطط (1) يبين توزع الجنس في العينة

- **توزع العينة حسب كيفية كشف الجزر المثاني الحالبي:**

تمّ كشف الجزر بالصدفة عند 20% من المرضى (إذ كانوا مقبولين لأسباب أخرى)، بينما كشف الجزر بإنتان بولي لدى 80% من المرضى حسب الجدول التالي:

وجود الجزر	العدد	النسبة المئويّة
كشف بالصدفة	6	%20
كشف بإنتان بولي	24	%80
المجموع	30	%100

جدول (2) يبين كيفية كشف الجزر المثاني الحالبي



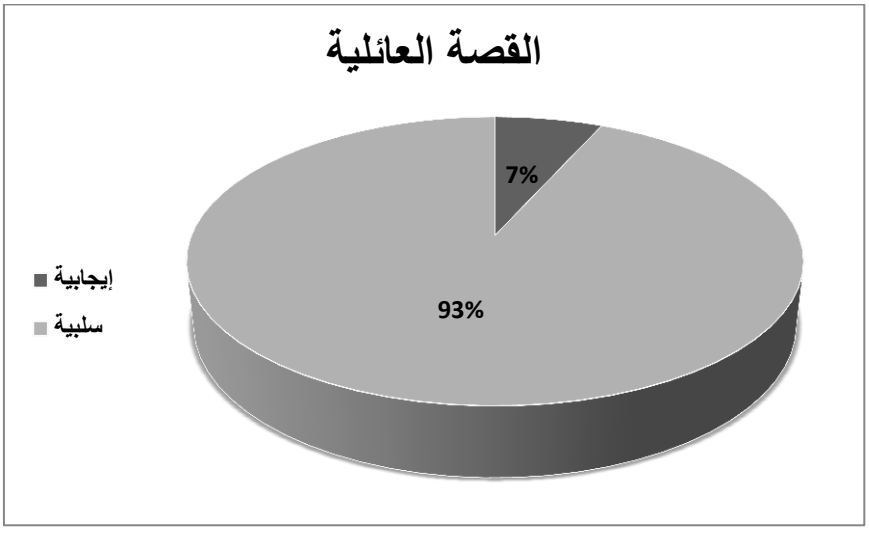
مخطط (2) يبين كيفية كشف الجزر المثاني الحالبي

- **توزع العينة حسب وجود قصة عائلية لجزر مثاني حالبي:**

كانت نسبة الأطفال الذين لديهم – باستجواب الأهل – قصة عائلية إيجابية لجزر مثاني حالبي (عند أحد الأخوة أو الأقارب دون أن نتمكن من تحديد درجة الجزر) حوالي 6.7% فقط، بينما كانت سلبية عند الأغلبية 93.3%، كما وضّحنا بالجدول التالي:

القصة العائلية	العدد	النسبة المئويّة
إيجابية	2	%6.7
سلبية	28	%93.3
المجموع	30	%100

جدول (3) يبيّن القصّة العائليّة للمرضى



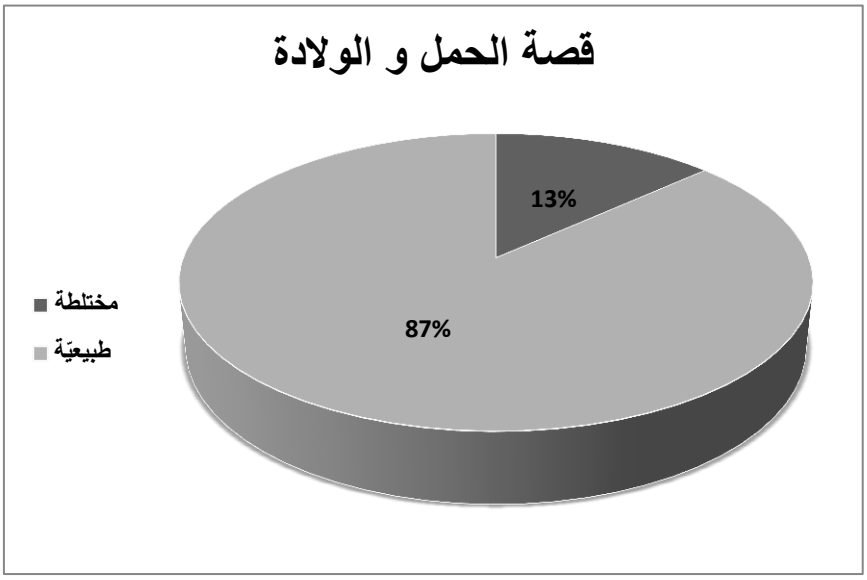
مخطط (3) يبين توزع القصّة العائليّة للمرضى

- **توزع العينة حسب قصة الحمل و الولادة:**

كانت نسبة الأطفال الذين كان لديهم – بالاستجواب – اختلاطات خلال فترة الحمل أو حول الولادة 13.3% فقط، بينما كانت سلبية عند الأغلبية 86.7%، و تضمّنت أغلب الاختلاطات وجود خداج أو نقص النمو داخل الرحم أو نقص الأكسجة حول الولادة بمختلف أسبابها.

قصة الحمل	العدد	النسبة المئويّة
طبيعية	26	%86.7
مختلطة	4	%13.3
المجموع	30	%100

جدول (4) يبيّن قصة الحمل و الولادة لدى المرضى



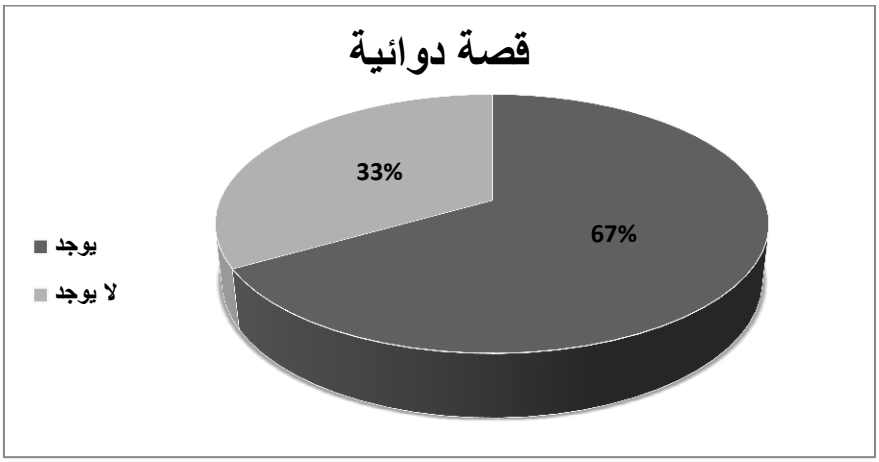
مخطط (4) يبيّن توزع قصة الحمل و الولادة لدى المرضى

- **توزع العينة حسب القصة الدوائية:**

بلغت نسبة الأطفال الذين تلقَّوا علاجاً بالصادات الحيوية (بغضّ النظر عن السبب) في أية فترة تمتد قبل القبول في المشفى بشهر واحد 66.7%، بينما فقط 33.3% منهم لم يكونوا قد تلقّوا صادات خلال هذه الفترة حسب الجدول التالي:

قصة دوائية	العدد	النسبة المئويّة
يوجد	20	%66.7
لا يوجد	10	%33.3
المجموع	30	%100

جدول (5) يبيّن وجود قصة دوائيّة سابقة للمريض



مخطط (5) يبيّن وجود قصة دوائيّة سابقة للمريض

1) في بداية الدراسة كانت بيانات المرضى موضّحة من خلال الجداول التالية:

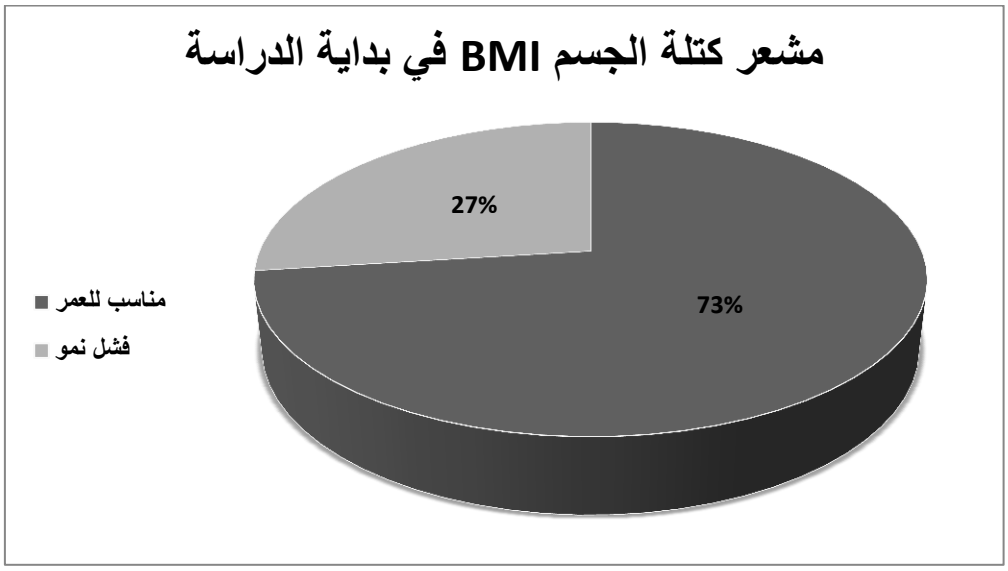
تمّ في بداية الدراسة توثيق كل من مشعر كتلة الجسم BMI لكل طفل، إضافة إلى الضغط الشرياني و قيم كرياتينين الدم و موجودات فحص البول (البيلة الدموية و القيحية و البروتينية) و زرع البول و نتائج ومضان الكلية و إيكو الجهاز البولي وفق ما يلي:

- **مشعر كتلة الجسم BMI في بداية الدراسة:**

كان مشعر كتلة الجسم BMI مناسباً لعمر الطفل عند 73% من المرضى، بينما كان 27% من المرضى تحت الخط 3 مئوي (أي لديهم فشل نمو) حسب مخططات منظمة الصحة العالمية موضحاً بالجدول التالي:

BMI	العدد	النسبة المئويّة
مناسب للعمر	22	%73
فشل نمو	8	%27
المجموع	30	%100

جدول (6) يبين نسب و توزع مشعر كتلة الجسم BMI في بداية الدراسة



مخطط (6) يبين نسب و توزع مشعر كتلة الجسم BMI في بداية الدراسة

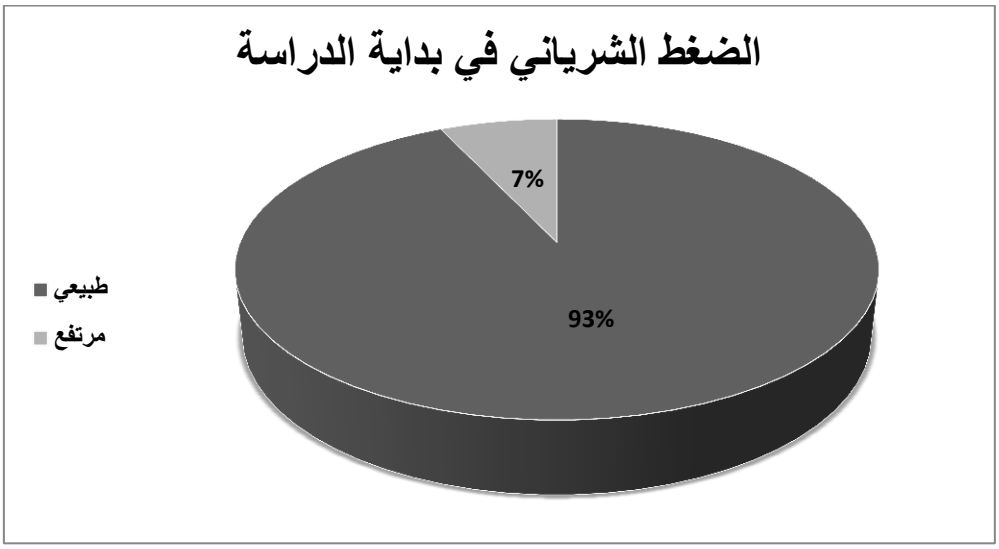
- **الضغط الشرياني في بداية الدراسة:**

كانت نسبة المرضى الذين لديهم ارتفاع في الضغط الشرياني 7%، بينما كان الضغط طبيعياً عند 93% منهم، اعتماداً على مخططات* قيم الضغط الشرياني للذكور و الإناث حسب الطول، وفق ما يبين الجدول التالي:

الضغط الشرياني	العدد	النسبة المئويّة
طبيعي	28	%93
مرتفع	2	%7
المجموع	30	%100

جدول (7) يبين نسب و توزع الضغط الشرياني عند بداية الدراسة

*National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents, Pediatrics 114:555–76, 2004.



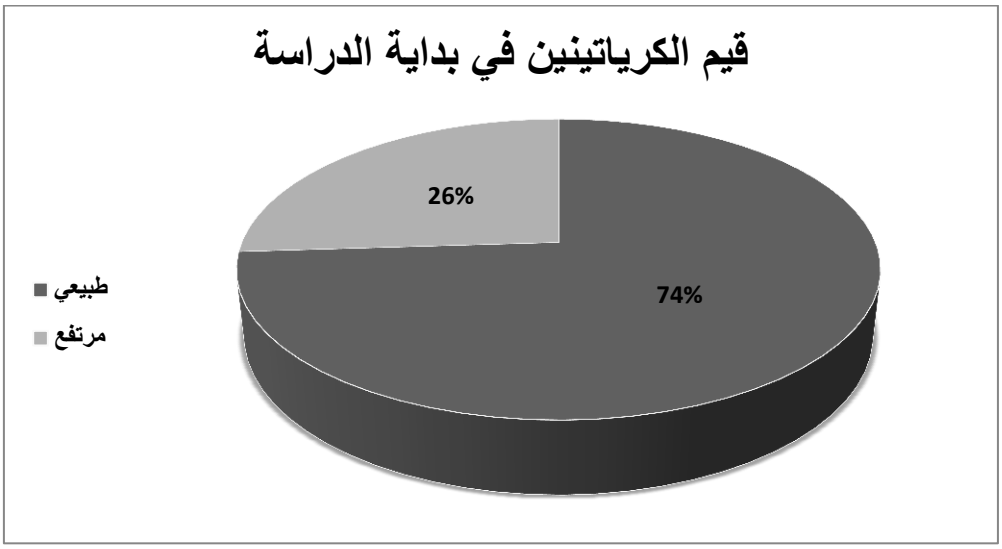
مخطط (7) يبين نسب و توزع الضغط الشرياني عند بداية الدراسة

- **قيم الكرياتينين في بداية الدراسة :**

كانت قيم كرياتينين الدم مرتفعة حسب العمر و الجنس عند 26% من المرضى، بينما كانت ضمن المجال الطبيعي عند 74% منهم، حيث اعتبرنا المجال الطبيعي لكرياتينين الدم عند الذكور 0.9 ± 0.2 ملغ/ دل و عند الإناث 0.7 ± 0.2 ملغ/ دل، حسب الجدول التالي:

الكرياتينين	العدد	النسبة المئويّة
طبيعي	22	%74
مرتفع	8	%26
المجموع	30	%100

جدول (8) يبين نسب و توزع قيم الكرياتينين في بداية الدراسة



مخطط (8) يبين نسب و توزع قيم الكرياتينين في بداية الدراسة

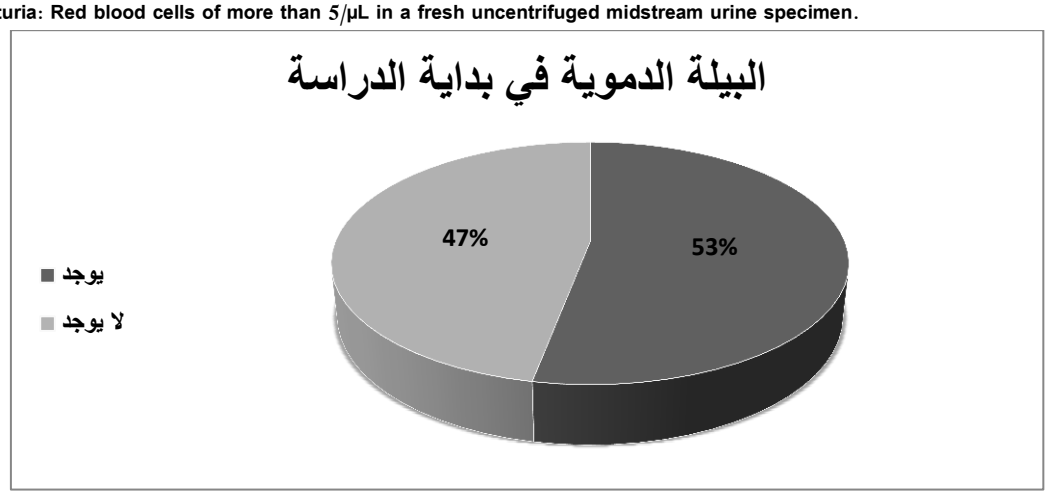
- **الكريات الحمر في البول (البيلة الدموية) في بداية الدراسة:**

كانت البيلة الدموية موجودة في فحص البول عند 53% من المرضى، بينما كانت غير موجودة عند 47% منهم حسب الجدول التالي :

البيلة الدموية◊	العدد	النسبة المئويّة
يوجد	16	%53
لا يوجد	14	%47
المجموع	30	%100

جدول (9) يبين نسب و توزع البيلة الدموية في بداية الدراسة

◊ **Hematuria: Red blood cells of more than 5/µL in a fresh uncentrifuged midstream urine specimen.**



مخطط (9) يبين نسب و توزع البيلة الدموية في بداية الدراسة

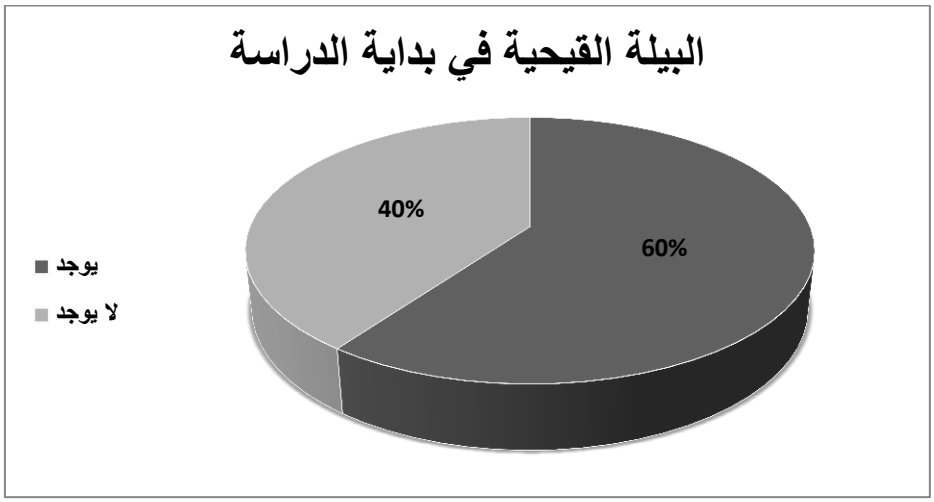
- **الكريات البيض في البول (البيلة القيحية) في بداية الدراسة:**

كانت البيلة القيحية موجودة في فحص البول عند 60% من المرضى، بينما كانت غير موجودة عند 40% منهم حسب الجدول التالي:

البيلة القيحية**	العدد	النسبة المئويّة
يوجد	18	%60
لا يوجد	12	%40
المجموع	30	%100

جدول (10) يبين نسب و توزع البيلة القيحية في بداية الدراسة

****Pyuria: white blood cells (WBCs) per high-power field >10 /µL.**



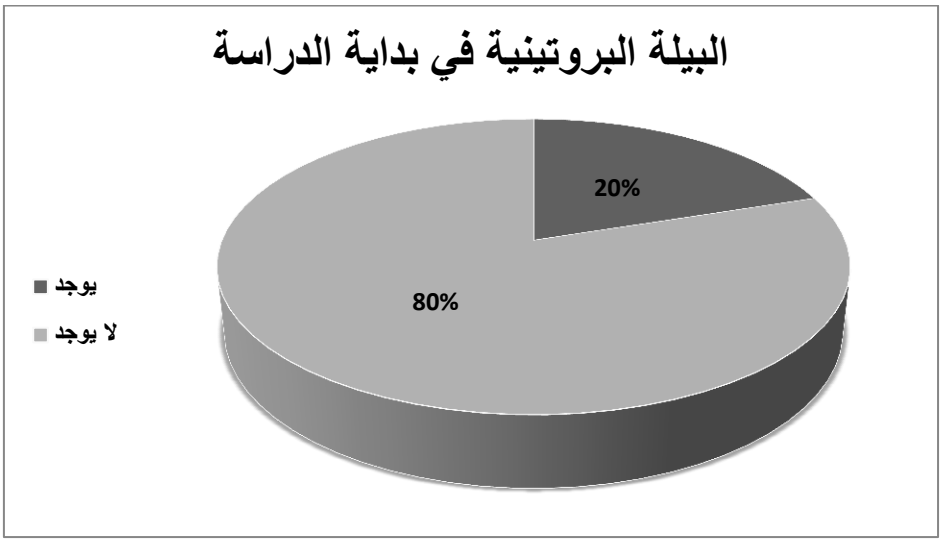
مخطط (10) يبين نسب و توزع البيلة القيحية في بداية الدراسة

- **البروتين في البول (البيلة البروتينية) في بداية الدراسة:**

كانت البيلة البروتينية (+1 أو أكثر باستخدام اختبار الشرائط السريع Dipstick) موجودة في فحص البول عند 20% من المرضى، بينما كانت غير موجودة عند 80% منهم حسب الجدول التالي:

البيلة البروتينية	العدد	النسبة المئويّة
يوجد	6	%20
لا يوجد	24	%80
المجموع	30	%100

جدول (11) يبين نسب و توزع البيلة البروتينية في بداية الدراسة



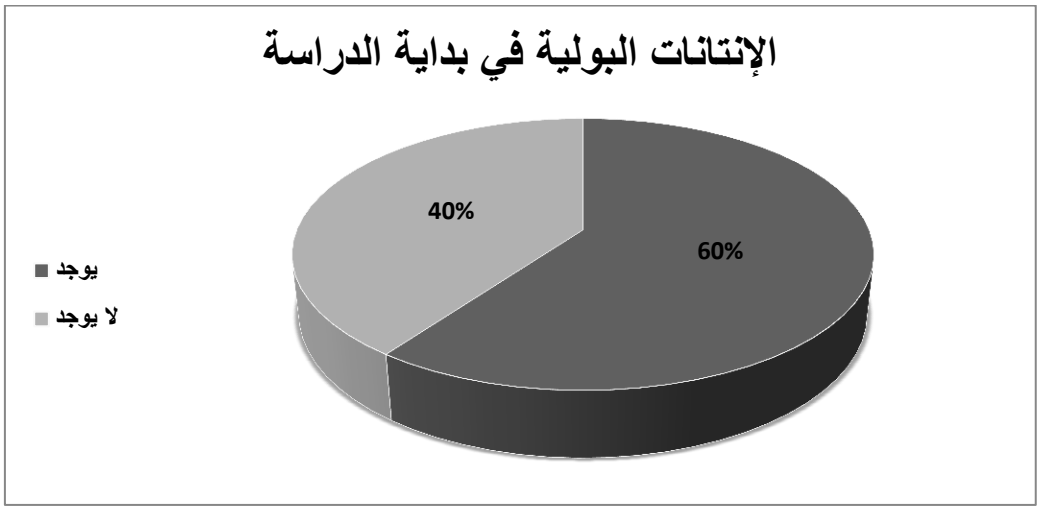
مخطط (11) يبين نسب و توزع البيلة البروتينية في بداية الدراسة

- **الإنتانات البولية في بداية الدراسة:**

بلغت نسبة الإنتانات البولية عند المرضى 60% في بداية الدراسة، بينما كان 40% منهم ليس لديهم إنتان بولي، و قد اعتمدنا في تعريف الإنتان البولي على معايير الجمعية الأوروبية للأمراض البولية European Association of Urology (EAU) لعام 2015 مع مراعاة طريقة أخذ عينة البول (وجود بيلة قيحية ≤ 10^4 cfu/ مل مع أعراض، أو بيلة قيحية ≤ 10^5 cfu/ مل بدون أعراض) حسب الجدول التالي:

الإنتانات البولية	العدد	النسبة المئويّة
يوجد	18	%60
لا يوجد	12	%40
المجموع	30	%100

جدول (12) يبين نسب و توزع الإنتانات البولية في بداية الدراسة



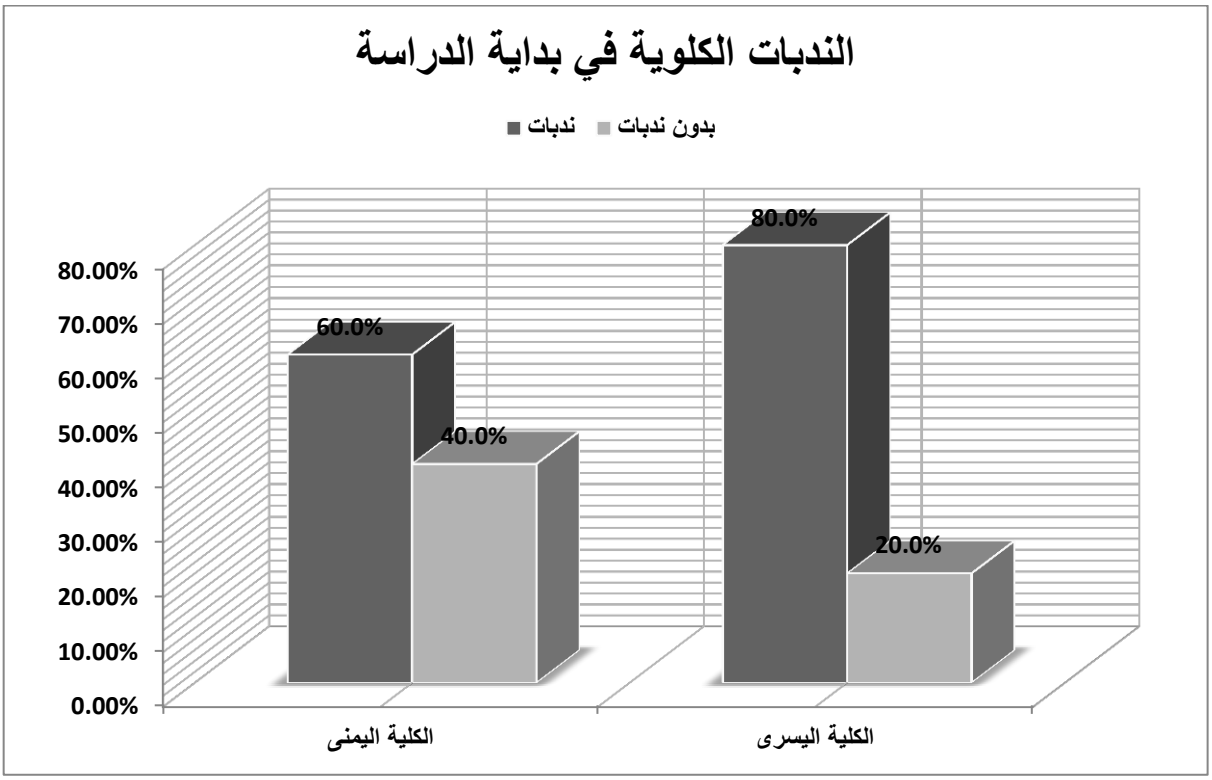
مخطط (12) يبين نسب و توزع الإنتانات البولية في بداية الدراسة

- **الندبات الكلوية في بداية الدراسة:**

تمّ توثيق الندبات الكلوية عند المرضى اعتماداً على تقرير و صورة ومضان الكلية بالـ (DMSA) و تصنيف تلك الندبات حسب عددها و انتشارها في كل كلية على حدة إلى خفيفة و متوسطة و شديدة كما يبين الجدول التالي:

الندبات الكلوية						
Right Kidney				Left Kidney		
لا ندبات	12	%40		لا ندبات	6	%20
ندبات	18	%60		ندبات	24	%80
المجموع	30	%100		المجموع	30	%100
توزع الندبات	خفيفة	4	%22.2	توزع الندبات	خفيفة	12	%50
	متوسطة	8	%44.4		متوسطة	8	%33.4
	شديدة	6	%33.4		شديدة	4	%16.6

جدول (13) يبين نسبة و توزع الندبات الكلوية عند بدء الدراسة



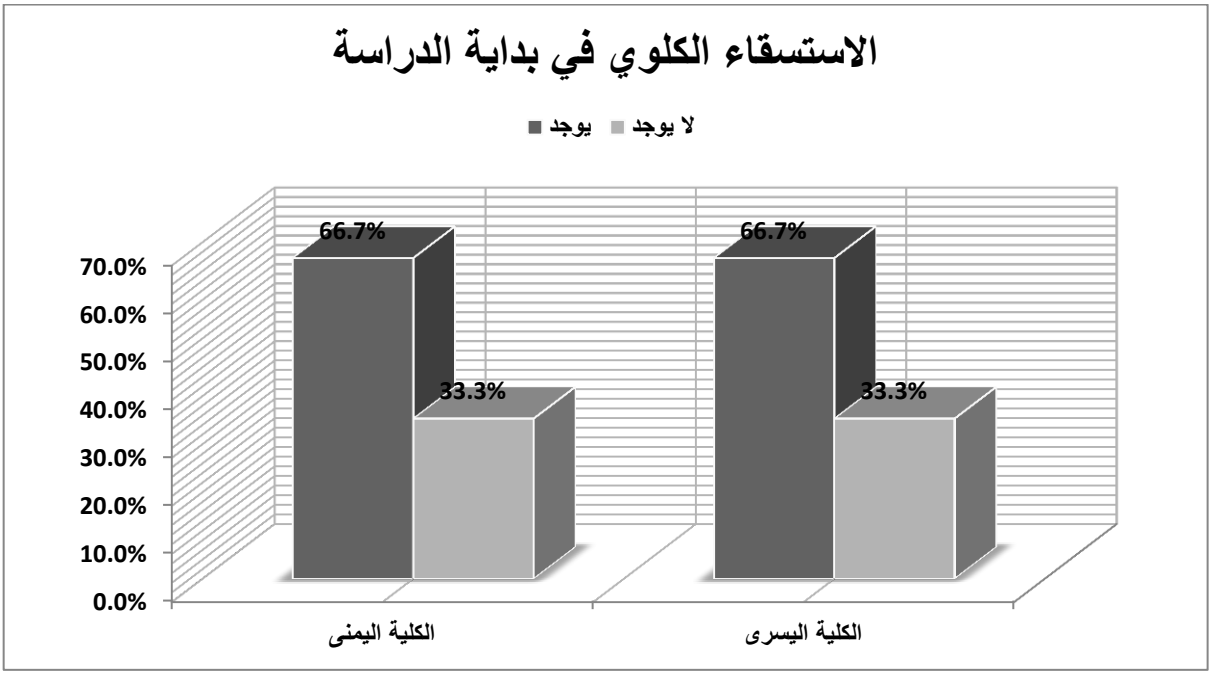
مخطط (13) يبين نسبة و توزع النذبات الكلوية عند بدء الدراسة

- **الاستسقاء الكلوي في بداية الدراسة:**

تمّ توثيق درجات الاستسقاء الكلوي عند المرضى اعتماداً على تقرير إيكو الجهاز البولي المجرى، وقد صنّفناه حسب شدته إلى خفيف و متوسط و شديد لكل كلية على حدة حسب الجدول التالي:

الاستسقاء الكلوي						
Right Kidney			Left Kidney			
لا يوجد	10	%33.3	لا يوجد	10	%33.3	
يوجد	20	%66.7	يوجد	20	%66.7	
المجموع	30	%100	المجموع	30	%100	
توزع شدة الاستسقاء	خفيف	10	%50	توزع شدة الاستسقاء	خفيف	6	%30
	متوسط	6	%30		متوسط	8	%40
	شديد	4	%20		شديد	6	%30

جدول (14) يبين نسبة و توزع الاستسقاء الكلوي عند بدء الدراسة



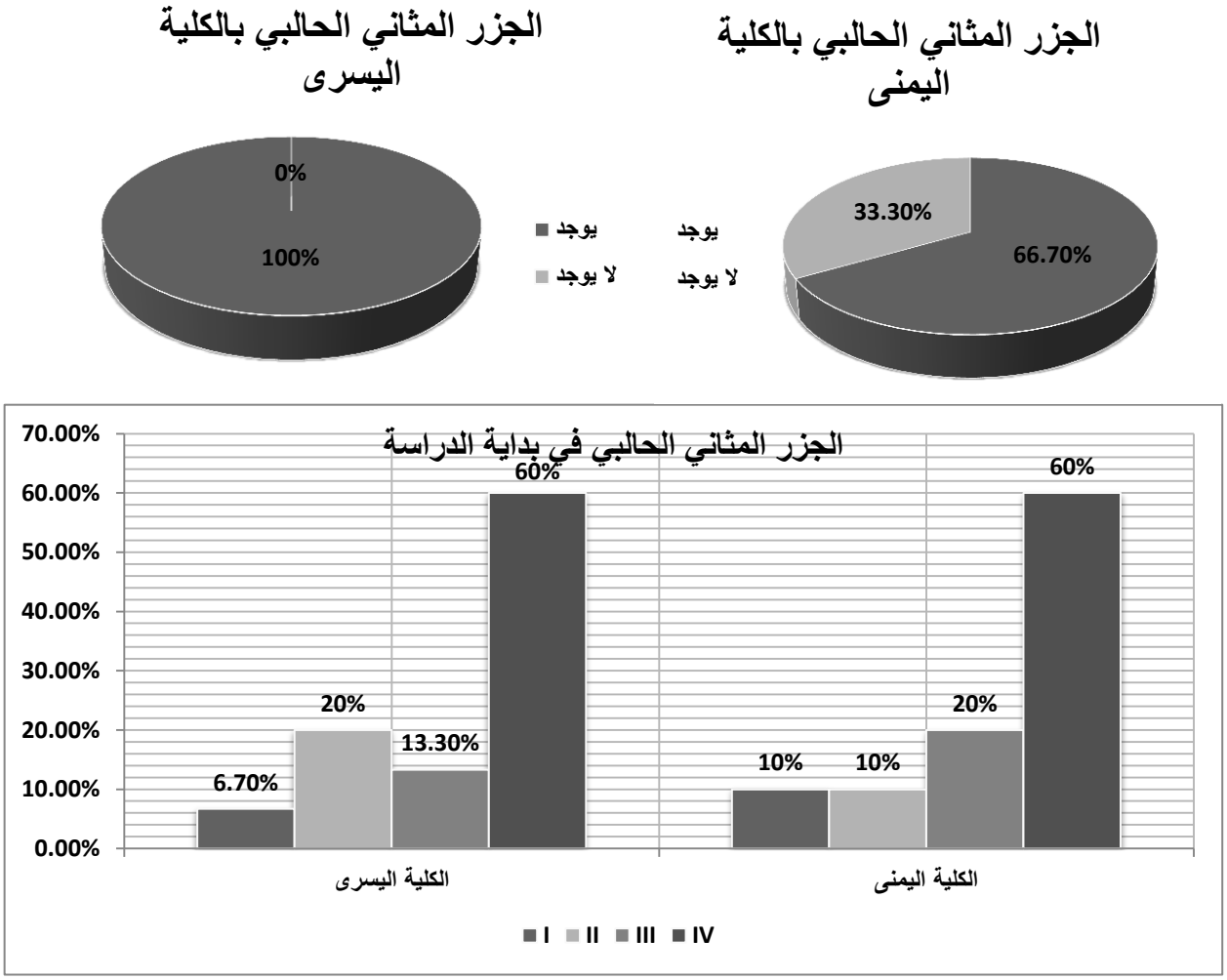
مخطط (14) يبين نسبة و توزع الاستسقاء الكلوي عند بدء الدراسة

- **الجزر المثاني الحالبي في بداية الدراسة:**

تمّ توثيق درجة الجزر المثاني الحالبي لكل مريض اعتماداً على تقرير و صورة الـ (VCU) حسب التصنيف العالمي للجزر المثاني الحالبي المعتمد في هذه الدراسة حسب الجدول التالي:

الجزر المثاني الحالبي (الدرجات)						
Left Kidney				Right Kidney		
%0	0	لا يوجد جزر		%33.3	10	لا يوجد جزر
%100	30	يوجد جزر		%66.7	20	يوجد جزر
%6.7	2	I	توزع درجات الجزر	%10	2	I
%20	6	II		%10	2	II
%13.3	4	III		%20	4	III
%60	18	IV		%60	12	IV

جدول (15) يبين نسبة و توزع درجات الجزر عند بدء الدراسة



مخطط (15) يبين نسبة و توزع درجات الجزر عند بدء الدراسة

2) مراحل المتابعة:

لقد تمّ تطبيق الصادات الحيوية لكل المرضى وفق الجرعات و النظام التراتبي المذكور سابقاً، ثمّ راجعنا المرضى على مدى سنة كاملة وفق أربع زيارات وهي كالتالي:

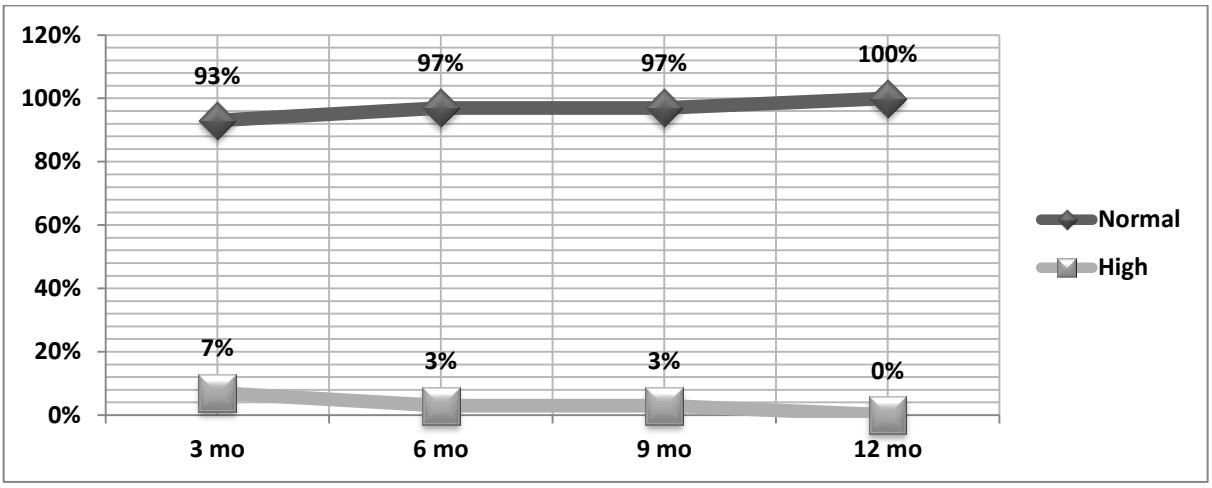
1. ثلاثة أشهر
2. ستة أشهر
3. تسعة أشهر
4. سنة

- **مراقبة الضغط الشرياني:**

تمّ توثيق مراقبات الضغط الشرياني في كل زيارة، و تقسيمها حسب قيم الضغط الشرياني إلى طبيعي و مرتفع حسب الجدول التالي:

الضغط الشرياني				
	طبيعي		مرتفع	
بعد 3 أشهر	28	%93	2	%7
بعد 6 أشهر	29	%97	1	%3
بعد 9 أشهر	29	%97	1	%3
بعد 12 شهراً	30	%100	0	%0

جدول (16) يبين نسب و توزع الضغط الشرياني خلال فترة المتابعة



مخطط (16) يبين نسب و توزع الضغط الشرياني خلال فترة المتابعة

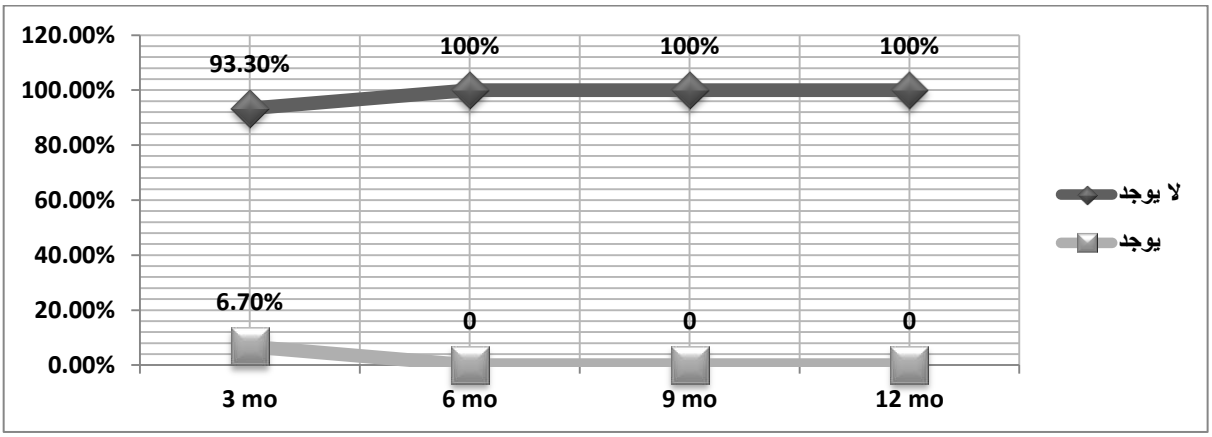
- **مراقبات فحص البول:**

i. **البيلة الدموية:**

تمّ توثيق وجود البيلة الدموية خلال فترة المتابعة حسب فحص البول المجرى في كل زيارة حسب الجدول التالي:

البيلة الدموية				
	لا يوجد بيلة دموية		يوجد بيلة دموية	
بعد 3 أشهر	28	%93.3	2	%6.7
بعد 6 أشهر	30	%100	0	%0
بعد 9 أشهر	30	%100	0	%0
بعد 12 شهر	30	%100	0	%0

جدول (17) يبين نسب و توزع البيلة الدموية خلال فترة المتابعة



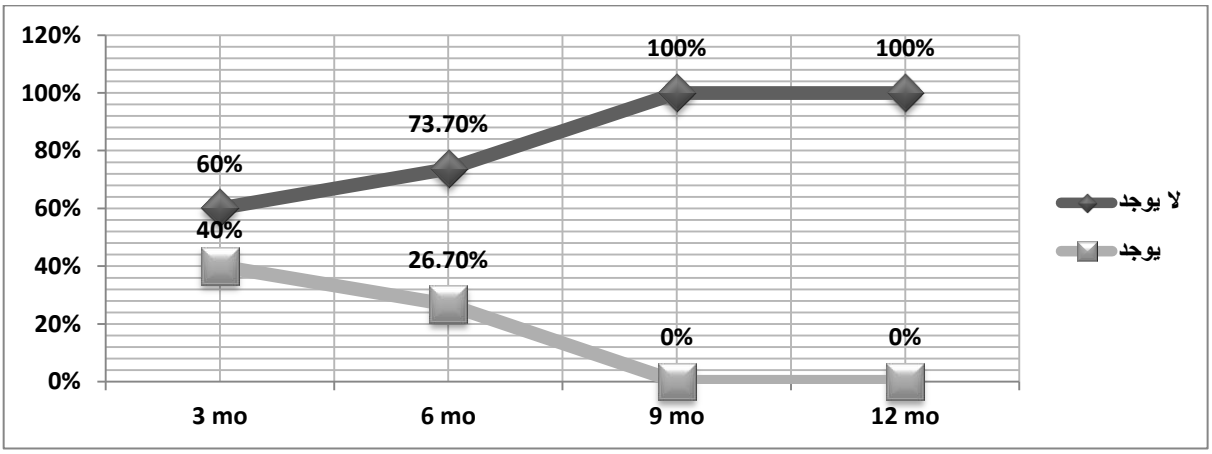
مخطط (17) يبين نسب و توزع البيلة الدموية خلال فترة المتابعة

ii. البيلة القيحية:

تمّ توثيق وجود البيلة القيحية خلال فترة المتابعة حسب فحص البول المجرى في كل زيارة حسب الجدول التالي:

البيلة القيحية				
	لا يوجد بيلة قيحية		يوجد بيلة قيحية	
بعد 3 أشهر	18	%60	12	%40
بعد 6 أشهر	22	%73.7	8	%26.7
بعد 9 أشهر	30	%100	0	%0
بعد 12 شهر	30	%100	0	%0

جدول (18) يبين نسب و توزع البيلة القيحية خلال فترة المتابعة



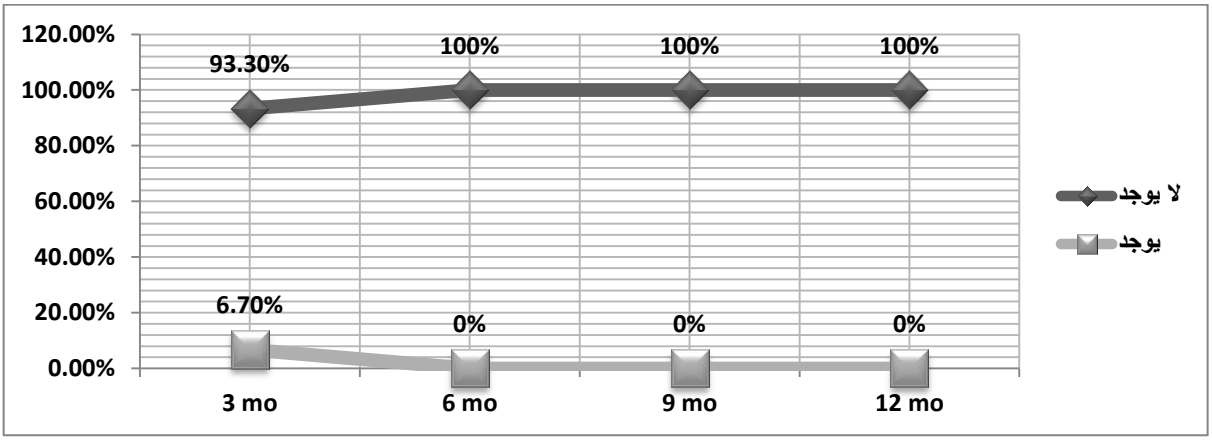
مخطط (18) يبين نسب و توزع البيلة القيحية خلال فترة المتابعة

iii. البيلة البروتينية:

تمّ توثيق وجود البيلة البروتينية خلال فترة المتابعة حسب فحص البول المجرى في كل زيارة حسب الجدول التالي:

البيلة البروتينية				
	لا يوجد		يوجد	
بعد 3 أشهر	28	%93.3	2	%6.7
بعد 6 أشهر	30	%100	0	%0
بعد 9 أشهر	30	%100	0	%0
بعد 12 شهر	30	%100	0	%0

جدول (19) يبين نسب و توزع البيلة البروتينية خلال فترة المتابعة



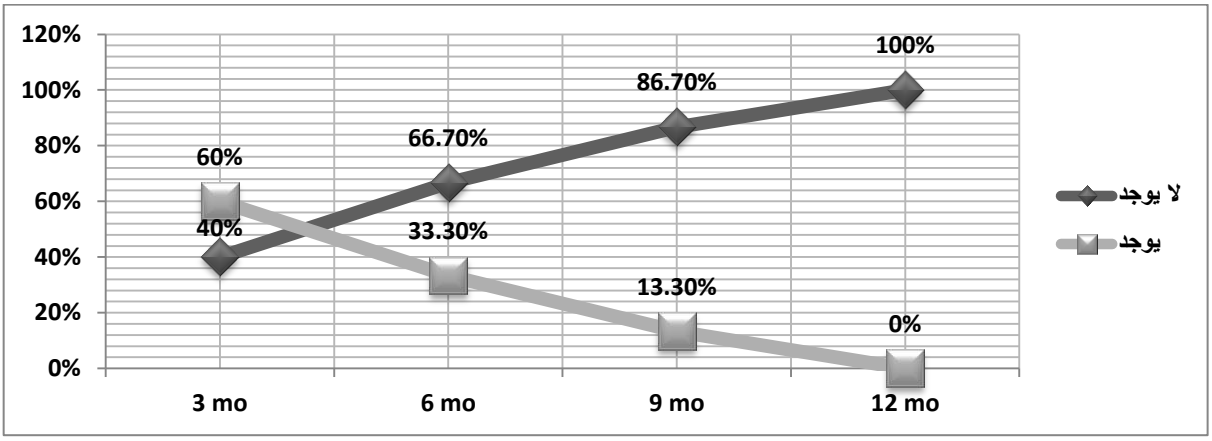
مخطط (19) يبين نسب و توزع البيلة البروتينية خلال فترة المتابعة

iv. الإنتانات البولية:

تمّ توثيق وجود إنتان بولي (حسب معايير الـ EAU) خلال فترة المتابعة حسب موجودات فحص البول و الأعراض السريرية في كل زيارة وفق ما يوضح الجدول التالي:

الإنتانات البولية				
	لا يوجد		يوجد	
بعد 3 أشهر	12	%40	18	%60
بعد 6 أشهر	20	%66.7	10	%33.3
بعد 9 أشهر	26	%86.7	4	%13.3
بعد 12 شهر	30	%100	0	%0

جدول (20) يبين نسب و توزع الإنتانات البولية خلال فترة المتابعة



مخطط (20) يبين نسب و توزع الإنتانات البولية خلال فترة المتابعة

- **مراقبة زرع البول:**

i. كانت نتائج زرع البول إيجابية عند 16.6% من المرضى بعد 3 شهور، و عقيمة عند الأغلبية 83.4%، و كانت العصيات القولونية E.Coli مسؤولة عن 3 من أصل 5 حالات للإنتانات البولية (و هي تشكل نسبة 60% منها تقريباً) حسب الجدول التالي:

نتيجة زرع البول بعد 3 شهور		العدد	النسبة المئويّة
عقيم		25	%83.4
إيجابي	E.Coli	3	%10
	Enterococcus	1	%3.3
	Kleibsella	1	%3.3
	مجموع الزروع الإيجابية	5	%16.6
المجموع		30	%100

جدول (21) يبين نتائج زرع البول بعد 3 شهور

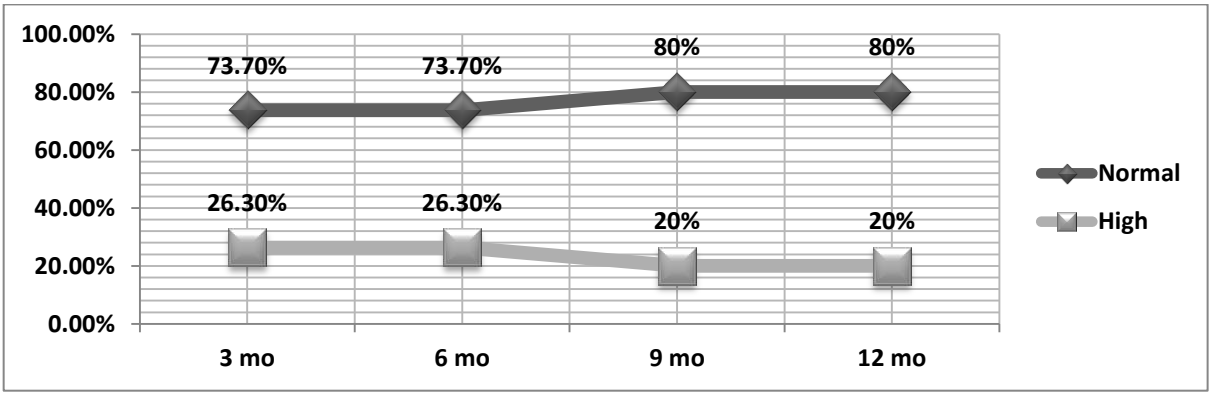
ii. كانت نتائج جميع زروعات البول عقيمة لكل المرضى خلال فترة المتابعة بعد 6 شهور، و بعد 9 شهور، و بعد سنة.

- **مراقبة كرياتينين الدم:**

تمّ توثيق مراقبات كرياتينين الدم المجرى في كل زيارة خلال فترة المراقبة حسب الجدول التالي:

كرياتينين الدم				
	طبيعي		مرتفع	
بعد 3 أشهر	22	%73.7	8	%26.7
بعد 6 أشهر	22	%73.7	8	%26.7
بعد 9 أشهر	24	%80	6	%20
بعد 12 شهر	24	%80	6	%20

جدول (22) يبين نسب و توزع كرياتينين الدم خلال فترة المتابعة



مخطط (21) يبين نسب و توزع كرياتينين الدم خلال فترة المتابعة

- **الاستسقاء الكلوي:**

i. الاستسقاء الكلوي بعد 3 شهور:

كانت أول زيارة من زيارات المتابعة هي بعد 3 أشهر، و قد وثّقنا تطوّر الاستسقاء الكلوي الموجود حسب الإيكو البولي وفق الجدول التالي:

الاستسقاء الكلوي بعد 3 شهور					
Left Kidney			Right Kidney		
%33.3	10	لا يوجد	%33.3	10	لا يوجد
%20	6	خفيف	%33.3	10	خفيف
%26.7	8	متوسط	%13.3	4	متوسط
%20	6	شديد	%20	6	شديد
%100	30	المجموع	%100	30	المجموع

جدول (23) يبين نسبة و توزع الاستسقاء الكلوي بعد 3 شهور

ii. الاستسقاء الكلوي بعد 6 شهور:

تمّ توثيق وجود الاستسقاء الكلوي و شدته في هذه المرحلة بالجدول التالي:

الاستسقاء الكلوي بعد 6 شهور					
Left Kidney			Right Kidney		
%33.3	10	لا يوجد	%33.3	10	لا يوجد
20%	6	خفيف	%40	12	خفيف
40%	12	متوسط	%20	6	متوسط
%6.7	2	شديد	%6.7	2	شديد
%100	30	المجموع	%100	30	المجموع

جدول (24) يبين نسب و توزع الاستسقاء الكلوي بعد 6 شهور

iii. الاستسقاء الكلوي بعد 9 شهور :

تمّ توثيق الاستسقاء الكلوي في هذه المرحلة بالجدول التالي:

الاستسقاء الكلوي بعد 9 شهور					
Right Kidney			Left Kidney		
لا يوجد	12	%40	لا يوجد	12	%40
خفيف	10	%33.3	خفيف	4	%13.3
متوسط	4	%13.3	متوسط	10	%33.3
شديد	4	%13.3	شديد	4	%13.3
المجموع	30	%100	المجموع	30	%100

جدول (25) يبين نسب و توزع الاستسقاء الكلوي بعد 9 شهور

iv. الاستسقاء الكلوي بعد سنة :

تمّ توثيق الاستسقاء الكلوي في هذه المرحلة بالجدول التالي:

الاستسقاء الكلوي بعد سنة واحدة					
Right Kidney			Left Kidney		
لا يوجد	12	%40	لا يوجد	12	%40
خفيف	8	%26.7	خفيف	10	%33.3
متوسط	6	%20	متوسط	4	%13.3
شديد	4	%13.3	شديد	4	%13.3
المجموع	30	%100	المجموع	30	%100

جدول (26) يبين نسب و توزع الاستسقاء الكلوي بعد سنة

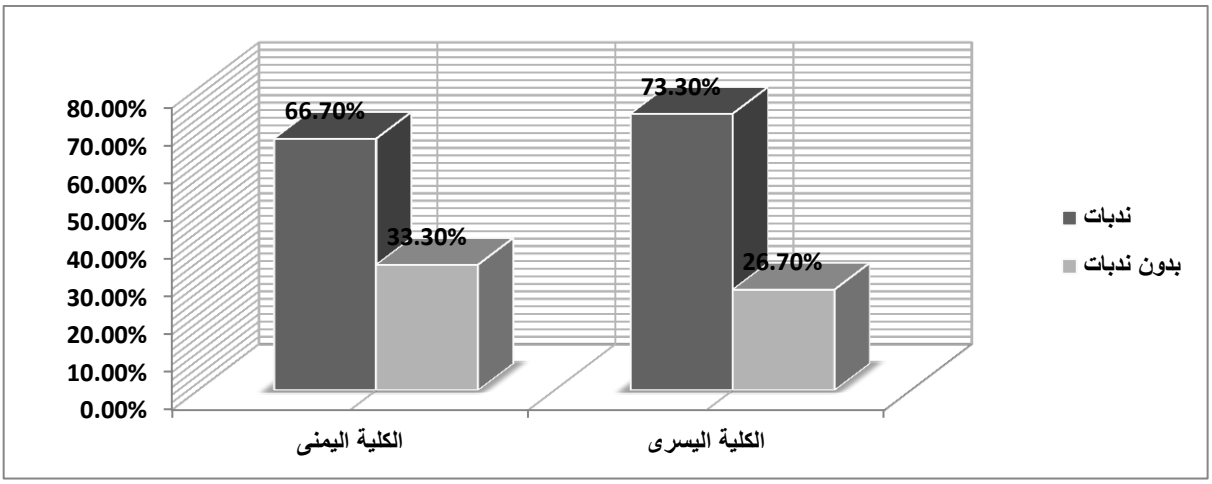
- لم يكن هناك قبول مشفوي لأي مريض خلال فترة المتابعة بعد 3 شهور، و بعد 6 شهور، و بعد 9 شهور أيضاً.
- تمّ توثيق حدوث التهاب حويضة وكلية حاد عند 6 مرضى (20%) أدّى إلى قبولهم في المشفى خلال فترة الثلاثة أشهر الأخيرة من المتابعة (مرحلة 9 – 12 شهراً)، و هو ما يمثّل خرقاً (Breakthrough) لنظام الوقاية بالصادات الحيوية المطبق.

- **الندبات الكلوية بعد سنة واحدة:**

تمّ توثيق الندبات الكلوية في هذه المرحلة اعتماداً على تقرير و صورة ومضان الكلية بالـ (DMSA) حسب الجدول التالي:

الندبات الكلوية بعد سنة واحدة					
Left Kidney			Right Kidney		
%26.7	8	لا ندبات	%33.3	10	لا ندبات
%33.3	10	خفيفة	%20	6	خفيفة
%26.7	8	متوسطة	%26.7	8	متوسطة
%13.3	4	شديدة	%20	6	شديدة
%100	30	المجموع	%100	30	المجموع

جدول (27) يبين نسب و توزع الندبات الكلوية بعد سنة



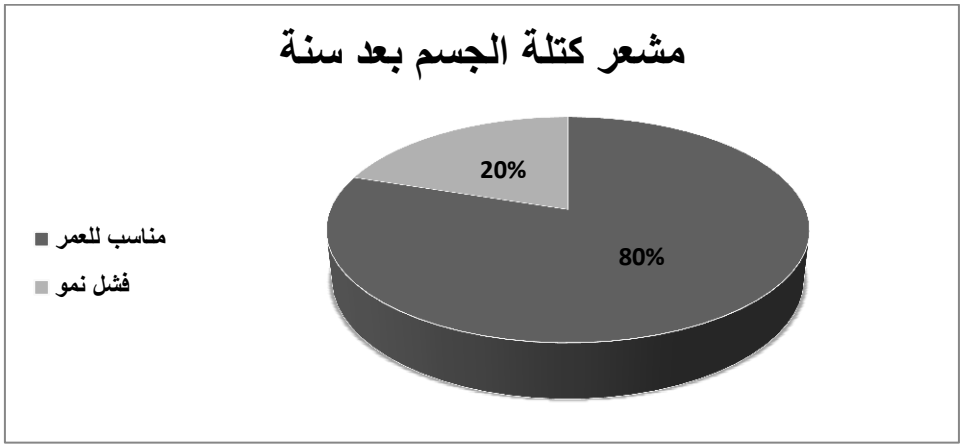
مخطط (22) يبين نسب و توزع الندبات الكلوية بعد سنة

- **مشعر كتلة الجسم BMI بعد سنة:**

كان مشعر كتلة الجسم BMI بعد سنة مناسباً لعمر الطفل عند 80% من المرضى، بينما كان 20% من المرضى تحت الخط 3 مئوي (أي لديهم فشل نمو) حسب الجدول التالي:

BMI	العدد	النسبة المئويّة
مناسب للعمر	24	%80
فشل نمو	6	%20
المجموع	30	%100

جدول (28) يبين نسب و توزع مشعر كتلة الجسم BMI بعد سنة



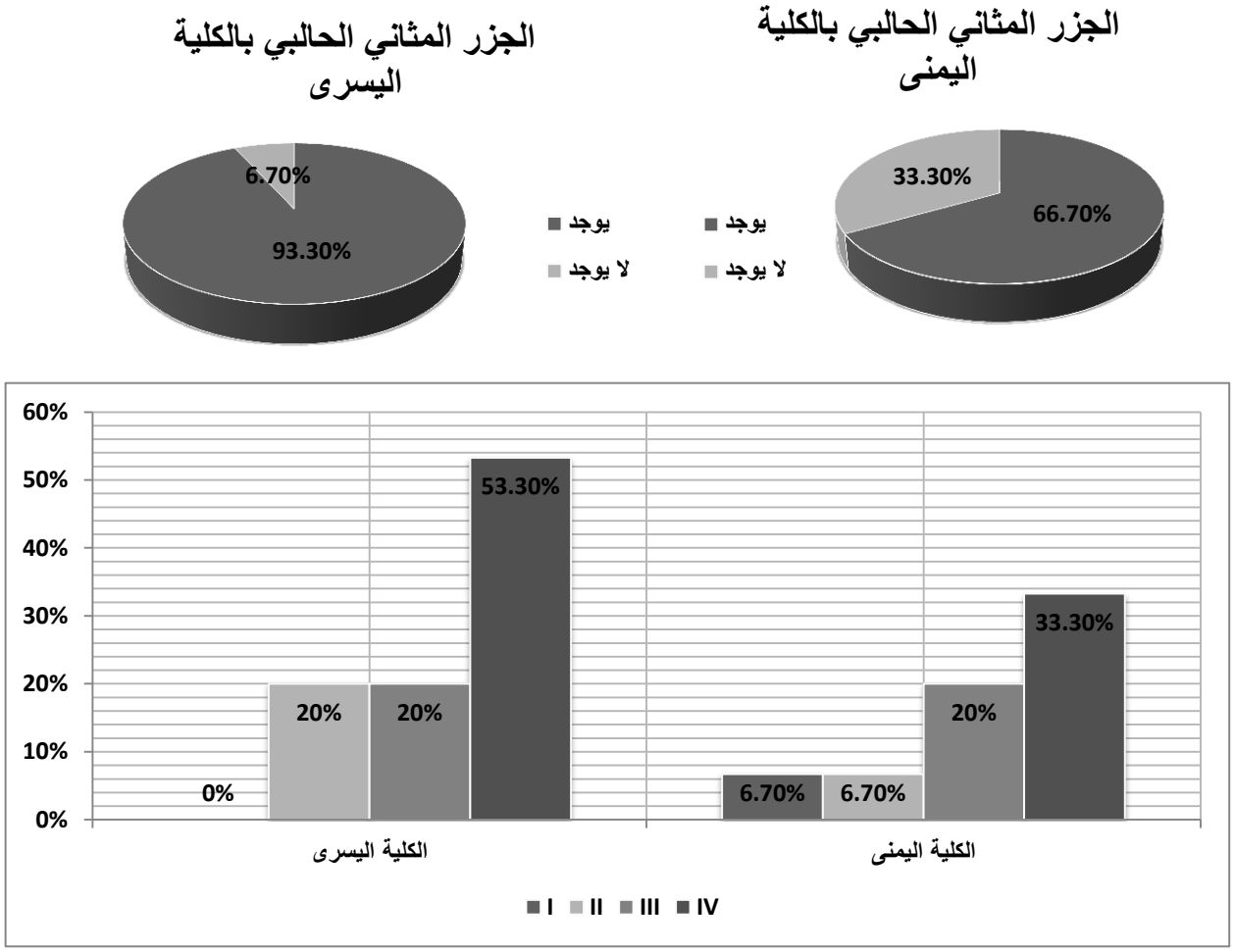
مخطط (23) يبين نسب و توزع مشعر كتلة الجسم BMI بعد سنة

- **الجزر المثاني الحالبي بعد سنة واحدة:**

تمّ توثيق وجود الجزر المثاني الحالبي و درجته عن طريق إجراء الـ (VCU) في هذه المرحلة بالجدول التالي:

الجزر المثاني الحالبي بعد سنة واحدة					
Left Kidney			Right Kidney		
%6.7	2	لا جزر	%33.3	10	لا جزر
%0	0	I	%6.7	2	I
%20	6	II	%6.7	2	II
%20	6	III	%20	6	III
%53.3	16	IV	%33.3	10	IV
%100	30	المجموع	%100	30	المجموع

جدول (29) يبين نسب و توزع الجزر المثاني الحالبي بعد سنة



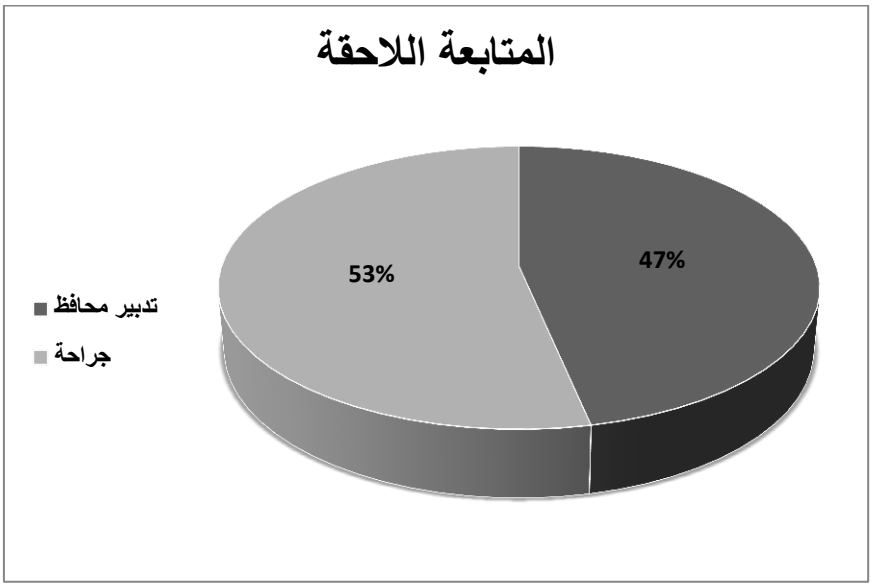
مخطط (24) يبين نسب و توزع الجزر المثاني الحالبي بعد سنة

3) المتابعة اللاحقة:

إنّ متابعتنا للمرضى (عينة الدراسة) بعد آخر زيارة (مرحلة سنة واحدة) اقتصرت على معرفة التدابير المتخذة لاحقاً لهؤلاء المرضى (للأسباب التي أوردناها سابقاً)، و قد كانت نسبة المرضى الذين أجروا جراحة لتدبير الجزر 53.3%، بينما استمر ما نسبتهم 46.7% على التدبير المحافظ حسب ما يبين الجدول التالي:

التدابير المتخذة	العدد	النسبة المئويّة
تدبير محافظ	14	%46.7
جراحة	16	%53.3
المجموع	30	%100

جدول (30) يبين التدابير المتخذة للمرضى في نهاية المتابعة



مخطط (25) يبين التدابير المتخذة للمرضى في نهاية المتابعة

- لقد تمّ إجراء الجراحة المناسبة لكل حالة حسب ما ارتآه الجرّاح لحوالي 16 مريضاً شكّلوا ما نسبته 53.3% من المرضى المتابعين، و كانت أنواع الجراحات و نسبة كل منها مبينةً بالجدول التالي:

نوع الجراحة	العدد	النسبة المئويّة
تفميم حالبين	3	%18.7
إعادة زرع حالبين	8	%50
إعادة زرع حالب أيسر	2	%12.5
إعادة زرع حالب أيمن	3	%18.7
المجموع	16	%100

جدول (31) يبيّن أنواع الجراحة المجراة في العيّنة المدروسة.

- **المقارنة بين بدء المعالجة وبين المتابعة بعد سنة**

باستخدام الاختبارات الإحصائيّة المناسبة لبيانات العيّنة وجدنا النتائج التالية:

1. وجدنا فروقاً هامّة إحصائياً في قيم الـ **BMI** بين المرحلتين وذلك بقيمة إحصائيّة بلغت (P-Value=0.000005)، أي كانت قيم الـ **BMI** بعد سنة أفضل منها عند البدء، و قد بيّنّا الدراسة الإحصائية لذلك بالجدول التالي:

	العدد	الخطأالمعياري	قيمة t	درجةالحريّة	القيمة المعنويّة(P-Value)
BMI	30	0.047	5.59-	29	**0.000005**

جدول (32) يبين الدراسة الإحصائية لقيم الـ BMI

2. وجدنا فروقاً هامّة إحصائياً بقيم الكرياتينين بين المرحلتين، بحيث تناقصت قيم الكرياتينين وذلك بقيمة إحصائيّة (P-Value=0.046)، كانت قيم الكرياتينين للمرضى عند قبولهم في المشفى أعلى منها بعد المتابعة لمدة سنة، و قد بيّنّا الدراسة الإحصائية لذلك بالجدول التالي :

	العدد	الخطأ المعياري	قيمة t	درجة الحريّة	القيمة المعنويّة(P-Value)
الكرياتينين	30	0.038	1.89	29	**0.046**

جدول (33) يبين الدراسة الإحصائية لقيم الكرياتينين

3. وجدنا فروقاً هامّة إحصائياً بأعداد الكريات الحمراء في البول (البيلة الدموية) بين المرحلتين بحيث تناقصت هذه الأعداد وذلك بقيمة إحصائيّة بلغت (P-Value=0.000058)، كما وجدت فروق هامّة إحصائياً بأعداد الكريات البيضاء في البول (البيلة القيحية) أيضاً بين المرحلتين بحيث تناقصت هذه الأعداد وذلك بقيمة إحصائيّة بلغت (P-Value=0.028)، و قد بيّنّا الدراسة الإحصائية لذلك بالجدول التالي:

	العدد	الخطأ المعياري	قيمة t	درجة الحريّة	القيمة المعنويّة(P-Value)
البيلة الدموية	30	8.98	2.31	29	**0.000058**

جدول (34) يبين الدراسة الإحصائية للبيلة الدموية

	العدد	الخطأ المعياري	قيمة t	درجة الحريّة	القيمة المعنويّة(P-Value)
البيلة القيحية	30	14.38	4.70	29	**0.028**

جدول (35) يبين الدراسة الإحصائية للبيلة القيحية

4. تناقصت قيم البروتين في البول (البيلة البروتينية) بين المرحلتين وذلك بقيمة إحصائيّة (P-0.021 =Value)، و قد بيّنّا الدراسة الإحصائية لذلك بالجدول التالي:

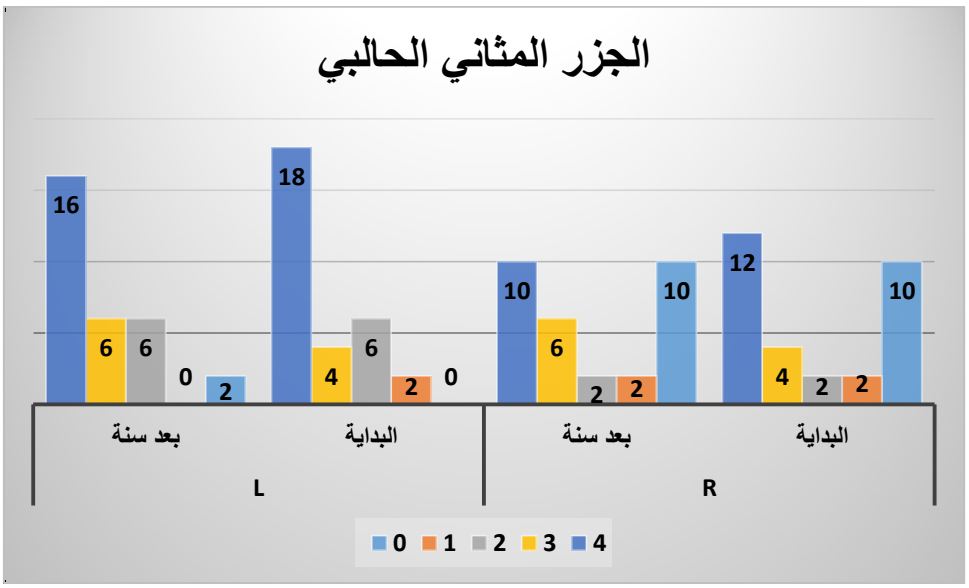
	العدد	الخطأ المعياري	قيمة t	درجة الحريّة	القيمة المعنويّة(P-Value)
البيلة البروتينية	30	6.31	2.43	29	**0.021**

جدول (36) يبين الدراسة الإحصائية للبيلة البروتينية

5. بالنسبة لدرجات الجزر المثاني الحالبي المبينة بصور الـ (**VCU**)، فقد أثبت لدينا من خلال المتابعة تناقص القيم وذلك بقيم إحصائيّة بلغت للجهة اليسرى (P-Value=0.043)، كما بلغت للجهة اليمنى (P-Value=0.016) أي تراجع الجزر المثاني الحالبي خلال فترة المتابعة، و قد بيّنّا ذلك بالجدول التالي:

الجزر المثاني الحالبي					
Right Kidney			Left Kidney		
الحالة	البداية	بعد سنة	الحالة	البداية	بعد سنة
لا جزر	10	10	لا جزر	0	2
I	2	2	I	2	0
II	2	2	II	6	6
III	4	6	III	4	6
IV	12	10	IV	18	16
المجموع	30	30	المجموع	30	30
الفرق	P-Value=0.016		الفرق	P-Value=0.043	

جدول (37) يبين مقارنة درجات الجزر بين مرحلة البدء و بعد سنة من المتابعة



مخطط رقم (26) يبين مقارنة درجات الجزر بين مرحلة البدء و بعد سنة من المتابعة

6. تناقصت نسبة الإنتانات البولية عند المرضى بين بداية الدراسة و بعد سنة من المتابعة، و قد وجدنا فروقاً إحصائية هامة (P – Value=0.00318)، و قد وضّحنا الدراسة الإحصائية بالجدول التالي:

	العدد	درجة الحريّة	القيمة المعنويّة(P–Value)
الإنتانات البولية	30	29	0.00318

جدول (38) يبين الدراسة الإحصائية للإنتانات البولية

7. بالنسبة لقيم الضغط الشرياني لم نجد فروقاً إحصائية هامة بين بداية الدراسة و بعد سنة من المتابعة (P – Value=0.411)، و قد بينا الدراسة الإحصائية بالجدول التالي:

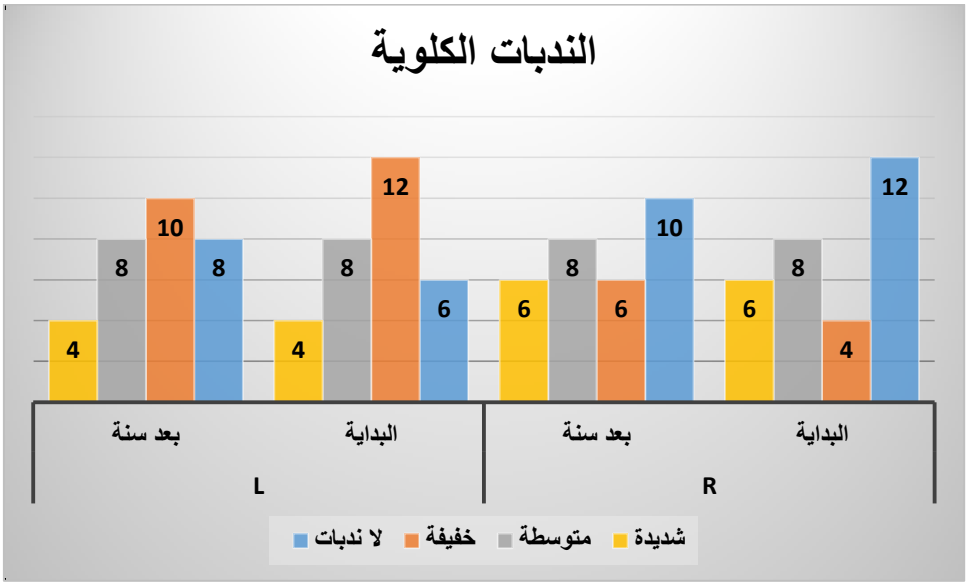
	العدد	الخطأ المعياري	قيمة t	درجة الحريّة	القيمة المعنويّة(P–Value)
الضغط الشرياني	30	0.32	3.24	29	0.411

جدول (39) يبين الدراسة الإحصائية لقيم الضغط الشرياني

8. أما بالنسبة للندبات الكلوية فلم نجد فروقاً إحصائية هامة لحالة الندبات الكلوية بين بداية الدراسة و بعد سنة من المتابعة لجهة ترقّي الندبات القديمة أو ظهور ندبات جديدة، فقد كانت للجهة اليمنى (P-Value=0.901) و للجهة اليسرى (P-Value=0.926) و هي قيم غير هامة إحصائياً موضحة بالجدول التالي:

الندبات الكلوية					
Right Kidney			Left Kidney		
الحالة	البداية	بعد سنة	الحالة	البداية	بعد سنة
لا ندبات	12	10	لا ندبات	6	8
خفيفة	4	6	خفيفة	12	10
متوسطة	8	8	متوسطة	8	8
شديدة	6	6	شديدة	4	4
المجموع	30	30	المجموع	30	30
الفرق	P–Value=0.901		الفرق	P–Value=0.926	

جدول (40) يبين مقارنة الندبات الكلوية بين مرحلة البدء و بعد سنة من المتابعة

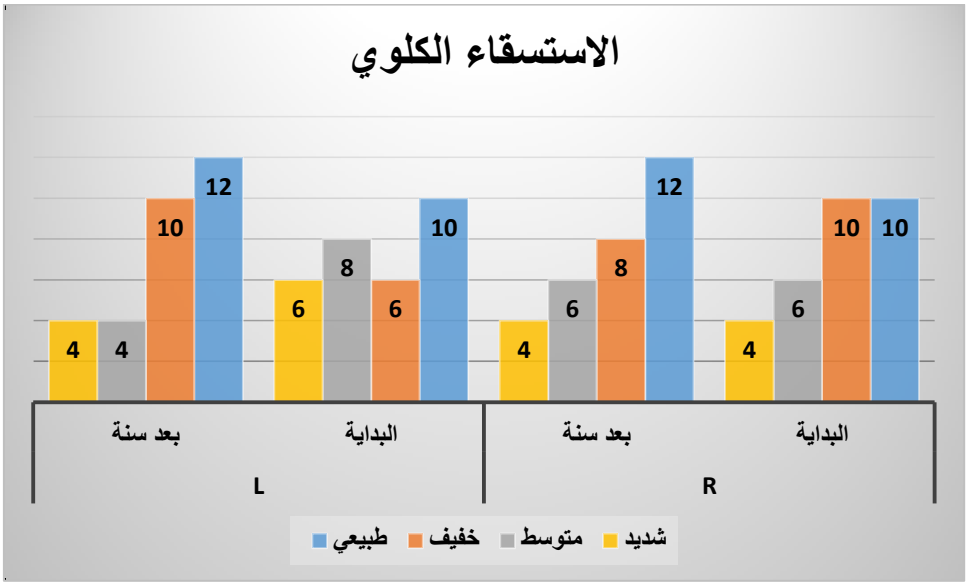


مخطط رقم (27) يبين مقارنة الندبات الكلوية بين مرحلة البدء و بعد سنة من المتابعة

9. لم نجد أيضاً فروقاً ذات دلالة إحصائية من حيث الاستسقاء الكلوي عند بداية الدراسة و بعد سنة من المتابعة لجهة ترقّي أو تراجع الاستسقاء الكلوي، و كانت للجهة اليمنى (P-Value=0.939) وللجهة اليسرى (P-Value=0.405) كما يبين الجدول التالي:

الاستسقاء الكلوي					
Right Kidney			Left Kidney		
الحالة	البداية	بعد سنة	الحالة	البداية	بعد سنة
طبيعي	10	12	طبيعي	10	12
خفيف	10	8	خفيف	6	10
متوسط	6	6	متوسط	8	4
شديد	4	4	شديد	6	4
المجموع	30	30	المجموع	30	30
الفرق	P-Value=0.939		الفرق	P-Value=0.405	

جدول (41) يبين مقارنة الاستسقاء الكلوي بين مرحلة البدء و بعد سنة من المتابعة



مخطط رقم (28) يبين مقارنة الاستسقاء الكلوي بين مرحلة البدء و بعد سنة من المتابعة

- **معيقات الدراسة:**

1. تمّ تحديد مدى الالتزام بالأدوية الموصوفة اعتماداً على استجواب الأهل فقط دون الاستعانة بالوسائل المخبرية للتأكيد مثل القيام بمعايرة المستوى المصلي أو البولي للأدوية، بسبب عدم توفّر و أحياناً تكلفة هذه الإجراءات.
2. تعذّر بعض أهالي الأطفال (الذين استبعِدوا من الدراسة) ممن لم يجروا ومضان الكلية بانقطاع المواد اللازمة للتصوير أحياناً، و بارتفاع تكلفة هذا الاستقصاء نسبةً لدخلهم، علماً أنّ هذه الدراسة غير مموّلة من الجامعة أو أية جهة أخرى، و غير متوفّرة في أغلب المحافظات.
3. لم نتلقّ أي تبليغ عن حالات تحسّس دوائي على الصادات الحيوية الموصوفة رغم تواترها بنسب مختلفة تصل حتى 10% خلال الستة أشهر الأولى في دراسات أخرى مشابهة، مما يثير تساؤلات عن مدى التزام الأطفال بالأدوية الموصوفة أو مدى فعالية هذه الأدوية، أو أنّ حجم العينة المتابعة لم يتضمّن حالات تحسّس على الصادات فعلاً.
4. ذكر معظم أهالي الأطفال تنوّع مصادر الأدوية من شركات مختلفة دون الاعتماد على شركة محددة لكل نوع، بسبب انقطاع أدوية بعض الشركات أحياناً أو عدم توفّرها في بعض مناطق سكنهم، و بالتالي يوجد اختلاف في الفعالية الحيوية للأدوية الموصوفة نفسها بين حالات الدراسة و عند الحالة نفسها خلال فترات المتابعة، رغم أنّ هذا يُحسَب لعدم دعم نوع تجاري بعينه.
5. كان يفضَّل وجود تمويل مناسب للأدوية الموصوفة و الاستقصاءات المطلوبة لتشجيع و مساعدة الأهالي على الالتزام بالأدوية و إنجاز الاستقصاءات و المتابعات في موعدها.

6. إنّ العدد القليل لنتائج زرع البول الإيجابي النوعي عند الأطفال الذين لديهم إنتان بولي بغضّ النظر عن تناولهم الصادات الحيوية يثير الشكوك حول نجاعة التقنيات المخبرية المتبعة، و بخاصة كون النتائج واردة من مخابر مختلفة تعتمد مواد مختلفة من شركات مختلفة، كوننا لم نعتمد مخبراً مرجعياً موحَّداً لتعذّر ذلك في حالة تنوّع جغرافية الحالات إلى حدّ بعيد.
7. تمّ التواصل مع بعض الأهالي ذوي الأماكن البعيدة خلال المتابعات عن طريق وسائل التواصل الاجتماعي، و بالتالي تمّ الاعتماد على خبرة بعض الأطباء و المخبريّين الزملاء و أحياناً الصيادلة و الأهالي في قياسات الطول و الوزن و قياس الضغط الشرياني و الجزم بحدوث تحسّس دوائي أو لا، دون إمكانية التأكّد من قبلنا.
8. تمّ الاعتماد في مراقبة استسقاء الكلية و الحالب خلال المتابعات على تقارير إيكو الجهاز البولي لأطباء الأشعة من مراكز عدة، و هو إجراء شخصي يعتمد على خبرة الفاحص، مع عدم تحديدهم درجة الاستسقاء بالأرقام أحياناً.
9. إنّ موضوع إعطاء الطفل صادات حيوية أخرى لعلاج إنتان تنفسي علوي أو إنتان معوي حاد أو ترفع حروري دون بؤرة محدَّدة، و دون إعلام الباحث في حينها و دون إجراء فحص و زرع بول مرافق أدى لاستبعاد عدد كبير من الحالات بسبب تداخل الصادات و بالتالي الإخلال بأهداف البحث، و بالتالي تقليص حجم العينة.

مناقشة النتائج:

1) إنّ عدد الأطفال الذين التزموا بتطبيق الصادات الوقائية و مثّلوا عينة الدراسة بلغ 30 مريضاً من أصل 60 مريضاً حققوا الشروط، فكانت نسبة الالتزام 50% (Adherence Rate)، بينما وصلت النسبة في دراسة PRIVENT إلى 90% و في دراسة RIVUR إلى 76%.
2) بلغت فترة المتابعة 12 شهراً و هي فترة قصيرة نسبياً رغم أنها مشابهة لعدد من الدراسات أهمها دراسة PRIVENT، بينما كانت 24 شهراً في دراسة RIVUR و وصلت إلى 5 سنوات في دراسات أخرى.
3) كان متوسط أعمار المرضى في دراستنا 30.73 شهراً (2.5 سنة تقريباً)، بينما كان في دراسةPRIVENT حوالي 14 شهراً و في دراسة RIVUR حوالي 12 شهراً.
4) بلغ معدل وجود الإنتان البولي عند مرضى الجزر المثاني الحالبي في بداية الدراسة نسبة 60% في دراستنا، أما في دراسة PRIVENT فكان 71% من المرضى المدروسين عشوائياً لديهم إنتان بولي عند البدء و حوالي 91% في دراسة RIVUR، بينما تذكر بعض الدراسات العالمية أنّ الإنتان البولي موجود عند 28% من الأطفال الذين لديهم جزر شديد، و يذكر البعض أنّ معدل الإنتانات البولية كان 20% عند الأطفال الذين لديهم جزر و موضوعين على الصادات الوقائية لمدة 5 سنوات.
5) بلغت نسبة الذكور في دراستنا 46.7% و نسبة الإناث 53.3%، أي كانت نسبة الإناث أكبر وهو يماثل أغلب الدراسات، حيث ذكرت بعض الدراسات أنّ الإناث يشكلون الأغلبية العظمى من المرضى الذين يكون لديهم الجزر مشخَّصاً بعد الإنتان، و كانت نسبة الإناث 64% في دراسة PRIVENT و حوالي 92% في دراسة RIVUR.

6) إنّ نسبة الأعراض البولية عند تظاهر الإنتان كانت 86.7% في دراستنا، و هي أعراض إنتان بولي سفلي، رغم أنّ الجزر متهم بإحداث الإنتانات العلوية، بينما تراوحت النسبة بين 12% و 16% من المرضى في دراسة RIVUR.
7) تمّ كشف الجزر المثاني الحالبي صدفةً عند 20% فقط من المرضى في بداية الدراسة، و كان 80% منهم لديهم جزر معروف، و الأمر نفسه في دراسة RIVUR؛ حيث كان 80.4% من المرضى لديهم جزر معروف، أما في دراسة PRIVENT فكان 42% فقط لديهم جزر معروف، بينما تذكر بعض الدراسات أنّ الجزر موجود عند 8% إلى 50% من المرضى بعد إنتان بولي حروري.
8) إنّ القصة العائلية للجزر موجودة عند 6.7% فقط من المرضى في دراستنا، بينما في بعض الدراسات كان معدل حدوث الجزر عند أشقاء المريض يتراوح بين 27% إلى 45%.
9) يتم الربط غالباً بين اختلاطات الحمل والولادة عند الأطفال و تأثيرها على الوظيفة الكلوية اللاحقة، أما في دراستنا فإنّ نسبة الاختلاطات حول الولادة كانت عند 13.3% من المرضى، ما قد يثير الشك مستقبلاً للتوسع في دراسة ذلك كعامل خطورة محتمل لتطوّر الجزر عند هؤلاء الأطفال.
10) إنّ حالة الفوضى في موضوع التعاطي مع الصادات الحيوية في المجتمع تمثّلَ في وجود قصة إيجابية لتلقي المريض صاداً حيوياً أو أكثر أثناء القبول أو قبله بفترة تمتد حتى شهر واحد عند 66.7% من المرضى في دراستنا، و هي نسبة كبيرة و غير مبرّرة.
11) إنّ النمو الطبيعي تقريباً للأطفال حسب ما وجدنا بالمقارنة بين قيم الـ BMI عند بداية الدراسة و بعدها بسنة، يدل على سلامة تطبيق الصادات الوقائية على نمو الأطفال، دون أن نزعم تعميم ذلك بسبب قصر فترة المتابعة نسبياً و صغر حجم العينة.
12) لقد بيّنت الدراسة الإحصائية المقارنة لقيم كرياتينين الدم و موجودات فحص البول (البيلة الدموية و البيلة القيحية و البيلة البروتينية)، أنّ تطبيق الصادات الحيوية الوقائية عند مرضى الجزر أدى إلى تراجع الأذية الكلوية و تحسّن وظيفة الكلية بشكل واضح، كما أنه أدى إلى انخفاض هام في نسبة الإنتانات البولية (ربطاً مع الأعراض السريرية)عند هؤلاء المرضى.
13) بلغت نسبة الندبات الكلوية عند مرضى الجزر المثاني الحالبي في دراستنا 70% عند البدء بينما كان 30% بدون ندبات، مقارنة بالدراسات العالمية حيث كانت فقط عند 3.6% من مرضى دراسة RIVUR و عند 25% من مرضى دراسة PRIVENT، و توزعت النسب في دراستنا حسب شدة الندبات إلى 38% خفيفة و 38% متوسطة و 24% شديدة، و قد يعود هذا التباين في النسب إلى كون المرضى في دراستنا بأعمار أكبر منها في الدراسات الأخرى، فقد يساهم عامل الزمن في زيادة تشكل الندبات عند هؤلاء المرضى.

14) كانت نسبة الاستسقاء الكلوي في بداية الدراسة 66.6% من المرضى بينما كان 33.3% بدون استسقاء، و توزعت النسب حسب شدة الاستسقاء إلى 40% خفيفة و 35% متوسطة و 25% شديدة، بينما في دراسة RIVUR كان الاستسقاء الكلوي عند 5.3% من المرضى فقط، و هنا نجد تبايناً كبيراً في النسب، كما نلاحظ أنها تعاكس منطقياً نمط توزّع درجات الجزر في دراستنا، حيث كانت نسب توزع الجزر حسب الدرجة هي 17.4% للدرجة II و 17.4% للدرجة III و 65.2% للدرجة IV، بمعنى آخر كان ثلثا المرضى تقريباً لديهم استسقاء كلوي و أغلبه من الدرجة الخفيفة (40%) بينما أكثر من ثلثي المرضى كان الجزر لديهم من الدرجة الشديدة (درجة IV عند 65.2% من المرضى)، و قد يكون سبب ذلك وجود تباين في نتائج إيكو الجهاز البولي عند المرضى، و بخاصة أنه إجراء شخصي يعتمد على خبرة الفاحص إضافة إلى صعوبة إجرائه عند طفل قد لا يكون محضّراً للفحص بشكل جيد أو غير متعاون.

15) بلغت نسبة إيجابية زروع البول بعد 3 أشهر فقط من تطبيق الصادات الوقائية 16.6% فقط بينما كانت أغلب الزروع الباقية عقيمة، و قد يعزى ذلك إلى البدء بتطبيق الصادات الوقائية، خاصة أنّ نتائج زروع البول في مراحل المتابعة اللاحقة كانت جميعها سلبية حتى عند الذين طوروا التهاب حويضة وكلية حاد، و كانت النسبة الأكبر للمسبب هي للعصيات الكولونية التي مثّلت نسبة 60% من أنماط الزرع الإيجابي، و هي المتهم الأساسي و الأكثر شيوعاً للإنتان البولي عند الأطفال في الدراسات العالمية، حيث تذكر أنها مسؤولة عن 80% من الإنتانات البولية، و هنا نعترف بسبب صغر حجم العينة و قلة البيانات أننا لم ننجح في تحري أنواع الجراثيم المسببة للإنتانات البولية و حساسيتها أو حتى مقاومتها للصادات المطبقة في الدراسة، و بالتالي لم نتمكن من تقييم نجاعة تطبيق النظام التراتبي الذي اتبعناه في تطبيق الصادات الوقائية في دراستنا لتلافي خطورة تطور المقاومة الجرثومية للصادات، رغم أنّ هذه النتائج المتواضعة تشير إلى عدم تطور مقاومة جرثومية للصادات المطبقة، و على العكس تماماً كانت نسبة زروعات البول المقاومة للـ (Trimethoprim – Sulfamethoxazole) 63% عند مرضى الصادات الوقائية في دراسة RIVUR.

16)إنّ نسبة المرضى الذين نكس لديهم الإنتان و طوّروا التهاب حويضة و كلية حاد و مثّلوا خرقاً (Breakthrough) لنظام الحماية بالصادات الوقائية بلغت 20% من المرضى، بينما كانت نسبتهم 13% في دراسة PRIVENT و 10% في دراسة RIVUR، و لم نجد تفسيراً لتأخر حدوث ذلك إلى نهاية فترة المتابعة (بعد 9 – 12 شهراً من المتابعة) سوى إمكانية بدء تطوير مقاومة جرثومية للصادات أو تعنيد على الجرعات الوقائية المعطاة للمرضى، أو ضعف مطاوعة المرضى على الدواء بعد فترة من الزمن، نذكر هنا أنّ حدوث أول نكس للإنتان البولي في دراسة RIVUR كان بعد 11.2 شهراً (336 يوماً) في مجموعة الصادات الوقائية و بعد 3.5 شهراً (106 أيام) في مجموعة الدواء الغفل.

17) كانت النتيجة المفاجئة في هذه الدراسة هي تراجع درجات الجزر المثاني الحالبي خلال فترة المتابعة و بخاصة الجزر من الدرجة IV بفروق معنوية ذات دلالة إحصائية هامة بلغت للجهة اليمنى (P-Value=0.016) و للجهة اليسرى (P-Value=0.043)، علماً أنّ نسبة التراجع العفوي للجزر عالمياً هي 39% من الحوالب القالسة بشكل إجمالي، و قد ذكرت دراسات أخرى أنّ معدل التراجع العفوي للدرجة II حوالي 80% و للدرجة III حوالي 46% و للدرجة IV حوالي 30%، و لكن ذلك خلال فترة 5 سنوات، ما يبرز هنا أهمية و دور الدراسات المقارنة لأثر تطبيق الصادات الوقائية على تراجع الجزر مع المراقبة فقط للخروج من هذا الالتباس.

18) لم يؤثر تطبيق الصادات الوقائية في دراستنا على تراجع الندبات الكلوية أو الاستسقاء الكلوي لدى مرضى الجزر المثاني الحالبي، و هو ما يتماشى مع الدراسات المشابهة مثل دراسة RIVUR بينما لم تكن دراسة PRIVENT مصممة لدراسة تأثير الصادات الوقائية على الندبات الكلوية.

الخلاصة :

إنّ تطبيق الصادات الحيوية الوقائية بجرعة مسائية وحيدة لمدة سنة واحدة عند مرضى الجزر المثاني الحالبي من الدرجات (II – III – IV) أدى إلى الوقاية من الإنتانات البولية المتكررة، كما أدى إلى تراجع الأذية الكلوية و تحسّن وظيفة الكلية بشكل ملحوظ، بينما لم يؤثر على حدوث أو ترقي الندبات الكلوية.

التوصيات:

- تشيرالأدلة إلى أنه ليس كل المرضى الذين شخصت إصابتهم بالجزر المثاني الحالبي تجب وقايتهم روتينيّاً باستخدام الصادات الحيوية.
- معظم المرضى الذين لديهم جزرعالي الدرجة (III-V) واضطرابات وظائف المثانة / الأمعاء وإنتانات بولية متكررة حرورية أو تشوهات بالقشر الكلوي يجب أن يتلقوا العلاج الوقائي بالصادات الحيوية.
- يستطب العلاج الوقائي عند الأطفال الأكثر عرضةً لحدوث الاعتلال الكلوي بالجزر المثاني الحالبي (أي أولئك الأصغر من 1 – 2 سنة من العمر).
- بالإضافة إلى ذلك، يعتبر تقييم اضطرابات وظيفة المثانة والأمعاء جزءاً أساسياً من التقييم المبدئي والمستمر للأطفال الذين يعانون من جزر مثاني حالبي، لأن مرضى الجزر الذين يعانون من اضطرابات وظيفة المثانة والأمعاء هم الأكثر عرضة للإنتانات البولية المتكررة والتندب الكلوي، فمن المستحسن العلاج الوقائي لهؤلاء الأطفال (مع أنّ دراستنا لم تكن مصمّمة لدراسة عامل الخطورة هذا).
- في الأطفال الذين يعانون من جزر مثاني حالبي و الموضوعين على المراقبة، تستطب الصادات الحيوية الوقائية في حالة حدوث إنتان بولي حروري.
- ويستند القرار فيما إذا كان هو المراقبة أوالعلاج الدوائي أو الجراحي على خطورة الجزر على المريض وإمكانية التراجع العفوي وتفضيلات المريض و والديه، و يجب على الأسرة فهم المخاطر والفوائد من كل نمط تدبير مقترح.
- من المعروف أن الجزر هو اضطراب عائلي ذو وراثة جسمية قاهرة مع نفاذ متغير، و تكون ميزة الكشف المبكر عن الجزر هي بدء العلاج قبل حدوث الأضرار المحتملة سريرياً من التهاب الحويضة والكلية، لذلك يشمل التدبير الاختياري عند أشقاء مريض لديه جزر مشخّص تحرّي الأشقاء أو الذرية غير العرضيين بالإيكو البولي أو بالـ (VCU)، و نؤكد هنا على توصيات الـ (AUA) أنه ينبغي إجراء الـ (VCU) إذا أظهر التحري بالإيكو البولي أيّ شذوذ كلوي أو إذا حدث إنتان بولي.
- المرضى الذين لديهم جزر منخفض الدرجة (I-II) وليس لديهم سوابق إنتان بولي حروري لا يجب بدء العلاج الوقائي بالصادات الحيوية لديهم، بل يمكن مراقبتهم حتى حدوث التراجع العفوي.
- هناك حاجة إلى مزيد من الأدلة لوضع معايير صارمة للمرضى الذين يحتاجون العلاج الوقائي بالصادات الحيوية، و إلى أن يتم ذلك نوصي بتشكيل فريق عمل مشترك يضم كلاً من طبيب الأطفال و طبيب الكلية وطبيب الجراحة البولية لأخذ القرار المناسب لكل حالة جزر مثاني حالبي على حدة.
- نوصي بإكمال تسجيل بيانات المرضى وفق تصميم هذه الدراسة للحصول على حجم عينة أكبر و فترة متابعات أطول للخروج بنتائج أكثر أهمية لمقارنتها بدراسة (PREDICT) التي تجرى حالياً في إيطاليا وفق تصميم دراستنا نفسه و يتوقّع أن تصدر نتائجها عام 2020.

References المراجع

1. Comprehensive pediatric nephrology 1st ed. Geary D F, Schaefer F. Vesicoureteral Reflux. Ranjiv M, Mattoo T K; 2008 (36): 549 –56.
2. WHITE B, MD. Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections in Children. Am Fam Physician; 2011 Feb 15; 83(4): 409-15.
3. Mattoo T K, MD. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection?. Curr Opin Pediatr. 2009 April; 21(2): 203–06.
4. Wheeler D, Vimalachandra D, Craig J C et al. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. Arch Dis Child 2003 (88): 688–94.
5. Dillon M J, Goonasekera C D. Reflux nephropathy. J Am Soc Nephrol; 1998 (9): 2377-83.
6. Robinson J. Antibiotic prophylaxis in vesicoureteral reflux. Can Pharm J (Ott); Mar 2013; 146(2): 84–87.
7. Nagler E V, Williams G, Craig J C et al. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Cochrane Database Syst Rev 2011 (6): CD001532.
8. Allen U D, MacDonald N, Fuite L et al. Risk factors for resistance to "first-line" antimicrobials among urinary tract isolates of Escherichia coli in children. CMA J 1999 (160): 1436-40.
9. Mori R, Fitzgerald A, Williams C et al. Antibiotic prophylaxis for children at risk of developing urinary tract infection: a systematic review. Acta Paediatr 2009 (98): 1781-6.
10. Mattoo T K. Evidence for and against urinary prophylaxis in vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 2010 (25): 2379-82.
11. American Urological Association. Management and screening of primary vesicoureteral reflux in children: AUA guideline. Linthicum ,MD. American Urological Association; 2010.
12. Gargollo P C, Diamond D A. Therapy Insight: what nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. Nature Clinical Practice Nephrology; 2007 (3): 551-63.
13. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment and long-term management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Aug 2007. www.nice.org.uk/guidance/CG54/chapter/1-Guidance.
14. Judkins A, Pascoe E, Payne D. Management of urinary tract infection in a tertiary children's hospital before and after publication of the NICE guidelines. Arch Dis Child; 2013 (98): 521-5.
15. Lytzen R, Thorup J, Cortes D. Experience with the NICE guidelines for imaging studies in children with first pyelonephritis. Eur J Pediatr Surg; 2011 (21): 283-6.
16. Hoberman A, Greenfield S P, Carpenter M A et al. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. N Engl J Med; 2014; 370(25): 2367-76.
17. Keren R, Shaikh N, Hoberman A et al. Risk Factors or Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. Pediatrics; 2015; 136(1): 13-21.
18. Cheng C H, Tsai M H, Lin T Y et al. Antibiotic Resistance Patterns of Community-Acquired Urinary Tract Infections in Children With Vesicoureteral Reflux Receiving Prophylactic Antibiotic Therapy. Pediatrics Dec 2008; 122 (6): 1212-7.
19. Garin E H, Olavarria F, Young L et al. Clinical Significance of Primary Vesicoureteral Reflux and Urinary Antibiotic Prophylaxis After Acute Pyelonephritis: A Multicenter, Randomized, Controlled Study. Pediatrics Mar 2006; 117 (3): 626-32.
20. Craig J C, Simpson J M, Williams G J. Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux. N Engl J Med 2009; (361): 1748-59.
21. Hoberman A, Greenfield S P, Mattoo T K et al. Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux. N Engl J Med 2014; (370): 2367-76.