الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

دراسة انتشار فرط نشاط جارات الدرق بعد سنة من زرع الكلية وتحديد عوامل خطورته

Incidence of Hyperparathyroidism After One Year of Kidney Transplantation and Determination of Its Risk Factors

بحث علمي أُعدَّ لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الكلية

إشراف

المدرس الدكتور

قصي حسن

رئاسة

الأستاذ المساعد الدكتور

رائد أبو حرب

إعداد طالبة الدراسات العليا

هبه موفق بركسيه

العام (1441 هـ / 2020 م)

قائمة المحتويات

أولًا - الدراسة النظرية

تنظيم توازن الكالسيوم والفوسفور 5

مقدمة عن الكالسيوم..... 5
تداول الكالسيوم 7
في الجهاز الهضمي..... 7
في العظم 7
في الكلية..... 7
تنظيم مستويات الكالسيوم في البلازما..... 8
هرمون جارات الدرق 8
فيتامين د..... 9
التأثيرات المباشرة لكالسيوم البلازما..... 9
مقدمة عن الفوسفور..... 10
تنظيم تركيز الفوسفات..... 10
عامل نمو الأرومة الليفية 12

الغدد جارات الدرق 13

الوظيفة..... 13
الحجم والشكل 13
العدد والتوضع والمنشأ الجنيني..... 13
البنية النسيجية..... 14

هرمون جارات الدرق..... 15

مقدمة..... 15
إفراز هرمون جارات الدرق..... 15
اصطناع هرمون جارات الدرق وتدركه 15
تنظيم إفراز الهرمون..... 16
تفعيل مستقبلPTH..... 19
التاثيرات الحيوية لهرمون جارات الدرق..... 20
التأثيرات الهيكلية..... 20
التأثيرات الكلوية 22
التأثيرات الأخرى..... 22
طرق قياس هرمون جارات الدرق 23
المقايسة المناعية الشعاعية 23
المقايسات المناعية..... 24

الداء الكلوي المزمن..... 25

التعريف..... 25
الأذية الكلوية 25
تدهور وظيفة الكلية..... 25

التصنيف..... 26
الاضطرابات العظمية والمعدنية..... 28
المقدمة والتعاريف..... 28
اضطرابات هرمون جارات الدرق، الفوسفور، الكالسيوم، استقلاب فيتامين د..... 29
نظرة عامة..... 29
احتباس الفوسفات وفرط فوسفات الدم..... 30
انخفاض فعالية الكالسيتريول..... 31
اضطراب توازن الكالسيوم..... 32
عامل نمو الأرومة الليفية..... 33
مقاومة الهيكل العظمي لـ*PTH*..... 33
اضطرابات تقلب العظم وتمعدنه ونموه الخطيّ و قوته..... 34
التكلسات خارج الهيكلية..... 35
زرع الكلية والتغيرات الحاصلة بعده..... 36
مقدمة..... 36
الفيزيولوجيا المرضية..... 37
عامل نمو الأرومة الليفية..... 38
الفيتامين د..... 38
نقص فوسفات الدم بعد الزرع..... 38
فرط كالسيوم الدم بعد الزرع..... 39
استمرار فرط نشاط جارات الدرق..... 39
فرط نشاط جارات الدرق المستمر بعد زرع الكلية..... 41
مقدمة..... 41
التعريف..... 41
عوامل الخطورة..... 41
التظاهرات السريرية..... 42
فرط نشاط جارات الدرق..... 42
فرط كالسيوم الدم..... 42
نقص فوسفات الدم..... 42
عواقب استمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد الزرع..... 43
الوفيات..... 43
فقدان الطعم..... 43
الداء العظمي والكسور..... 43
الوقاية..... 43
المراقبة بعد الزرع..... 45
التقييم..... 46
العلاج..... 46
وجود فرط كالسيوم دم مرافق..... 46
نقص فوسفات الدم..... 48
ارتفاع هرمون جارات الدرق دون فرط كالسيوم الدم..... 49

ثانيًا - الدراسة العملية
خلفية البحث وأهميته 51
هدف البحث 53
المواد والطرائق 53
تصميم الدراسة 53
معايير الاشتمال 53
معايير الاستبعاد 53
حجم العينة 54
مراحل العمل 54
الاستبيان 56
الدراسة الإحصائية 57
النتائج 58
أولًا - الإحصاء الوصفي 58
خصائص مجموعة الدراسة 58
نتائج التحاليل المخبرية قبل وبعد الزرع 62
ثانيًا - التحليل الإحصائي 64
المقارنة بين المجموعات 64
المناقشة 74
الخلاصة 77
محدودية الدراسة والصعوبات 77
التوصيات 78
المراجع 79

الدراسة النظرية

تنظيم توازن الكالسيوم والفوسفور

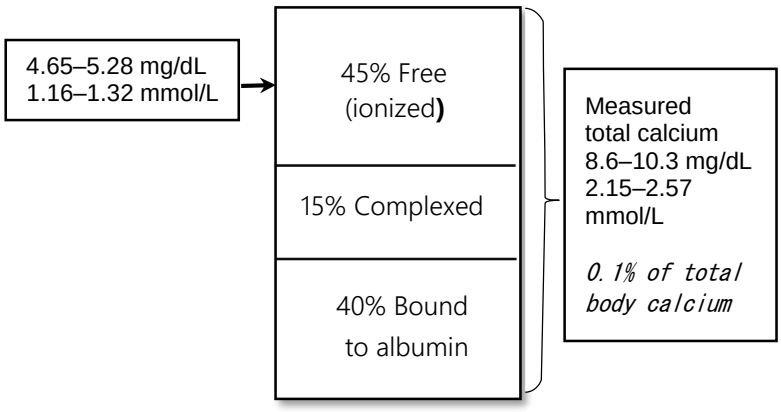
مقدمة عن الكالسيوم

يعدُّ الكالسيوم المعدن الأساسي المكوِّن للعظام، لكنَّه أيضًا يلعب دورًا هامًا في وظائف الخلايا ونقل الإشارة، وتنظيم العمليات الفزيولوجية المختلفة مثل النقل العصبي العضلي، وقلوصية العضلة القلبية والعضلات الهيكلية والملساء، والإفراز الهرموني، وتخثر الدم.

النسبة العظمى من كالسيوم الجسم (>99%) موجودة في العظام على شكل هيدروكسي الأباتيت ($Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2$)، بينما يتواجد قسم صغير فقط (<0.1%) في البلازما [1]. هذا الجزء هو الذي يخضع للتنظيم الهرموني، ويتم ضبط تركيزه بإحكام ضمن مجال ضيق عبر تأثيرات هرمون جارات الدرق Parathyroid hormone (PTH) و(25,1 ديهيدروكسي الفيتامين د).

يجول الكالسيوم في البلازما بعدة أشكال [2,3] "الشكل 1"

- 45% يتواجد بشكل شاردي حر وهو الشكل الأهم فيزيولوجيًّا
- 15% يُشكِّل معقدات مع السيترات أوالسلفات أو الفوسفات
- 40% مرتبطًا بالألبومين



الشكل 1 - يوضح توزع وتركيز الأشكال المختلفة للكالسيوم في البلازما

يشمل تركيز الكالسيوم الذي يتم قياسه بشكل روتيني في المخابر الكالسيوم الكلي في المصل (الحر والمرتبط). بشكل عام، يكون قياس تركيز الكالسيوم الكلي كافٍ لأن التغيرات في تركيزه تترافق عادةً مع تغيرات موازية في تركيز الكالسيوم الشاردي، يستثنى من ذلك المرضى الذين لديهم نقص ألبومين الدم واضطرابات حمض-أساس والقصور الكلوي المزمن.

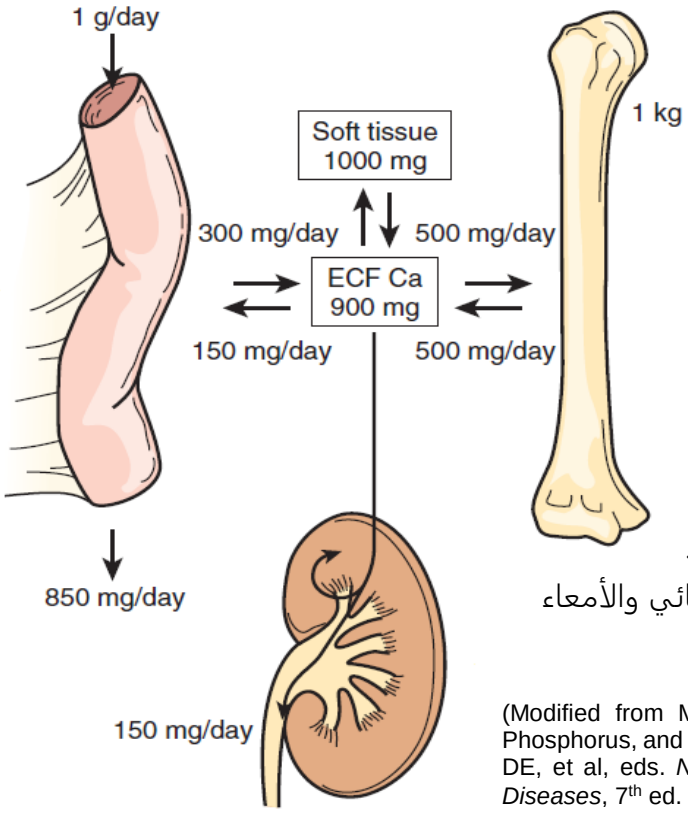
المجال الطبيعي لتركيز كالسيوم المصل الكلي من 8.6 إلى 10.3 ملغ/دل يعادل 2.15 إلى 2.57 ممول/ل [4,5].

يتغير تركيز كالسيوم المصل الكلي بالتوازي مع تركيز الألبومين. بشكل عام، ينخفض تركيز كالسيوم المصل بمقدار 0.8 ملغ/دل (0.2 ممول/ل) لكل انخفاض 1.0 غ/دل (10 غ/ل) في تركيز ألبومين المصل عن قيمة 4.0 غ/دل.

وبالتالي، يمكن تصحيح تركيز كالسيوم المصل المقاس بوجود نقص ألبومين الدم من المعادلة التالية:

الكالسيوم المصحَّح(ملغ/دل) = الكالسيوم الكلي المقاس(ملغ/دل) + (0.8 × [4.0 – الألبومين(غ/دل)])

يكون التوازن الصافي للكالسيوم (بين الوارد والصادر) إيجابيًا عند الأطفال أثناء نمو الهيكل العظمي، ومتعادلًا عند البالغين، وسلبيًا في كبار السن. يتحقق ذلك في البالغين حيث يكافئ الامتصاص المعوي للكالسيوم الاطراح الكلوي. على سبيل المثال، عند تناول 1000 ملغ من الكالسيوم في اليوم، قد يتم امتصاص 400 إلى 500 ملغ منها تقريبًا. بالإضافة إلى الكمية غير الممتصة، يتم فقدان 300 ملغ من الكالسيوم في البراز عبر مفرزات الجهاز الهضمي، وبالتالي الامتصاص الصافي هو فقط 100-200 ملغ. في حالة الاستقرار، يتم اطراح هذه الكمية من الكالسيوم في البول [6]. "الشكل 2"



الشكل 2 -
يوضح التوازن اليومي الطبيعي للكالسيوم.
حيث يظهر تدفق الكالسيوم بين الحيز الوعائي والأمعاء والعظم بالإضافة إلى الاطراح الكلوي

(Modified from Moe SM, Kulkarni DP. Disorders of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Homeostasis. In: Gilbert SJ, Weiner DE, et al, eds. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases*, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018:107-119.)

تداول الكالسيوم Calcium Handling

<u>في الجهاز الهضمي</u> – يمتص الكالسيوم الغذائي بآليتين [7]:

- نقل فاعل عبر الخلايا transcellular عبر قناة transient receptor potential vanilloid 6 (TRPV6) على الغشاء القمي للعفج والصائم القريب [7]
- نقل الكالسيوم بين الخلايا paracellular الذي يحدث على طول الامعاء [8]

على عكس الامتصاص الكامل للصوديوم والبوتاسيوم والكلور في الجهاز الهضمي، فإن امتصاص الكالسيوم والفوسفور غير كامل لسببين: ضرورة وجود فيتامين د الفعَّال (أي الكالسيتريول) لامتصاص الكالسيوم المعوي، واتحاد الكالسيوم مع بعض الشوارد في لمعة الأمعاء لتشكيل أملاح غير ذوّابة (مثل فوسفات الكالسيوم وأوكزالات الكالسيوم) لا يتم امتصاصها.

<u>في العظم</u> –

تشارك العظام، باعتبارها مخزن للكالسيوم، في الحفاظ على التركيز الطبيعي للكالسيوم الشاردي في البلازما، يعتمد هذا الدور على نشاط كاسرات وبانيات العظم، والتي يتم تنظيم عملها بواسطة العديد من الهرمونات تتضمن هرمون جارات الدرق والكالسيتريول.

<u>في الكلية</u> –

يرشح من الكبب الكالسيوم الشاردي فقط (الحر، غيرالمرتبط بالبروتين)، ويعاد امتصاص 97 - 99 بالمئة تقريبًا من الكالسيوم الراشح في الأجزاء اللاحقة من النفرون [9].

- يعاد امتصاص حوالي 70% بشكل منفعل بالترافق مع عود امتصاص الصوديوم في الأنبوب القريب [10]
- يعاد امتصاص حوالي 20% في القسم الصاعد الثخين من عروة هانله من خلال آلية نقل منفعل بين الخلايا بتواسط بروتين (claudin-16) [10]
- يعاد امتصاص ما تبقى من الكالسيوم (10 - 15 %) في النفرون البعيد من خلال آلية نقل فاعل عبر الخلايا عبر قناة transient receptor potential vanilloid 5 (TRPV5)، والتي يتم التعبير عنها على الغشاء القمي لكل من خلايا الأنبوب المعوج البعيد والأنبوب الواصل. هذا الجزء من النفرون مسؤول عن التنظيم الفيزيولوجي للكالسيوم [11]

تنظيم مستويات الكالسيوم في البلازما

تتفاعل عدة هرمونات لتنظيم تركيز الكالسيوم، أهمها هرمون جارات الدرق PTH ، فيتامين د، عامل نمو الأرومة الليفية Fibroblast growth factor 23 (FGF23).

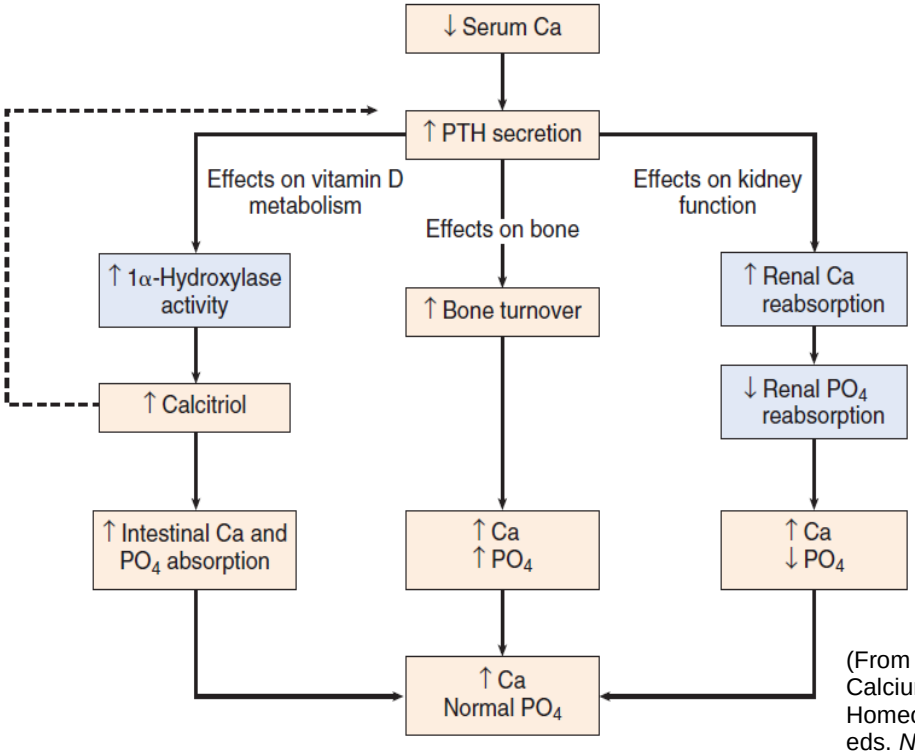
هرمون جارات الدرق –

هو عديد ببتيد يفرز من الغدد جارات الدرق استجابةً لانخفاض كالسيوم المصل الشاردي. يعمل PTH على زيادة الكالسيوم في البلازما بثلاث آليات:

- زيادة الامتصاص المعوي بشكل غير مباشر عن طريق تعزيز اصطناع الكلية للكالسيتريول (25,1 ديهيدروكسي الفيتامين د)، وهو المستقلب الفعَّال الأساسي للفيتامين د، الذي يحفِّز بدوره الامتصاص المعوي للكالسيوم والفوسفور.
- ارتشاف العظم
- زيادة عود امتصاص الكالسيوم في الأنبوب البعيد

يؤدي الارتفاع البسيط في تركيز الكالسيوم من خلال الارتباط بالمستقبلات الحساسة للكالسيوم calcium sensing receptor (CaSR) على الغدد جارات الدرق، إلى انخفاض إفراز PTH بتلقيم راجع سلبي. بالإضافة إلى ذلك، فإن ارتفاع الكالسيتريول يثبط إنتاج PTH من الغدد جارات الدرق. "الشكل 3"

سيتم شرح هرمون جارات الدرق بالتفصيل لاحقًا.



الشكل 3 - يوضح الاستجابة الطبيعية لنقص الكالسيوم وتأثيرات هرمون جارات الدرق على العظم والكلية والأمعاء.

لاحظ أنَّ محصلة تأثيرات PTH والكالسيتريول تؤدي إلى ارتفاع في تركيز كالسيوم المصل دون التأثير على تركيز فوسفات المصل.

(From Moe SM, Kulkarni DP. Disorders of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Homeostasis. In: Gilbert SJ, Weiner DE, et al, eds. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases*, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018:107-119.)

فيتامين د

فيتامين D3 (كولي كالسيفيرول) هو ستيرويد منحل بالدسم، يبدأ اصطناعه في الجلد بدءًا من 7 ديهيدروكوليستيرول في وجود الأشعة فوق البنفسجية. يتم إضافة جذر الهيدروكسيل في الموضع 25 بواسطة إنزيم كبدي، 25 هيدروكسيلاز، مما يؤدي إلى تشكيل 25-هيدروكسي الفيتامين د، والذي يعرف أيضًا باسم كالسيديول.

يدخل الكالسيديول بعد ذلك الدوران (مرتبطًا بالبروتين الرابط للفيتامين د)، ثم يرشح من الكبب، ويعاد امتصاصه في الأنابيب. يسلك الكالسيديول أحد سبيلين: سبيل 1-ألفا هيدروكسيلاز الذي يُنتِج أكثر أشكال الفيتامين د فعالية (الكالسيتريول [25,1 ديهيدروكسي الفيتامين د]) أو سبيل 24-ألفا هيدروكسيلاز لتشكيل المستقلب غير الفعَّال (25,24 ديهيدروكسي الفيتامين د) [12]

يمكن أيضًا تصنيع الكالسيتريول في البالعات المفعَّلة واللمفاويات المشتقة من التيموس[13]. يكون هذا الإنتاج خارج الكلوي للكالسيتريول مهمًا في الأمراض الحبيبومية (مثل الساركوئيد الرئوي والسل) وفي اللمفومات، حيث يمكن للإنتاج الزائد من الكالسيتريول أن يؤدي إلى فرط كالسيوم الدم وفرط كالسيوم البول عبر زيادة امتصاص الكالسيوم المعوي.

تأثير الفيتامين (د) على الكالسيوم - يزيد الكالسيتريول من تركيز كالسيوم البلازما من خلال التأثيرات على الجهاز الهضمي والعظم والكلية:

- زيادة الامتصاص المعوي - إن التأثير الرئيسي للكالسيتريول هو تعزيز امتصاص الكالسيوم المعوي عن طريق زيادة التعبيرعن TRPV6 [7]
- ارتشاف العظم – بآلية غير واضحة
- عود الامتصاص الكلوي - يزيد الكالسيتريول من عود امتصاص الكالسيوم في الأنبوب المعوج البعيد والأنبوب الجامع

التأثيرات المباشرة لكالسيوم البلازما

بالإضافة إلى PTH والكالسيتريول، يمكن لشوارد الكالسيوم أن تؤثر مباشرة على تنظيم الكالسيوم الكلوي (وكذلك تنظيم الصوديوم والبوتاسيوم) عبر الإشارة من خلال CaSR [14,15]. يتم التعبير عن CaSR في جميع أقسام النفرون:

- في القسم الصاعد الثخين من عروة هانله، تفعيل CaSR في الغشاء القاعدي الجانبي يقلل من نفوذية الكالسيوم عبر السبيل بين الخلايا paracellular pathway ، بالتالي ينقص من عود امتصاص الكالسيوم [16]
- في النفرون البعيد، يثبط تفعيل CaSR عمل TRPV5 وبالتالي يعزز إطراح الكالسيوم ويقلل من عود امتصاصه [17]

مقدمة عن الفوسفور

يعد الفسفور ضروريًا للعديد من الوظائف الفيزيولوجية الطبيعية، بما في ذلك تطور الهيكل العظمي، تركيب ووظيفة فسفوليبيد الغشاء الخلوي، نقل الإشارة الخلوية، تجمع الصفيحات، وتبادل الطاقة.

معظم فوسفورالجسم يتواجد في العظام والأسنان (85%) وداخل الخلايا (14%)، بينما يجول أقل من 1% في المصل، وهذا هو الجزء الذي يتم معايرته. لذلك، كما هو الحال مع الكالسيوم، لا تعكس قياسات المصل إلا جزءًا قليلًا من إجمالي فوسفور الجسم.

يتم الحفاظ على تركيز الفوسفور في الدم ضمن مجال ضيق تحت إشراف هرمونات FGF23 ، PTH ، والكالسيتريول، حيث يتراوح مستوى فوسفات المصل الطبيعي من 2.8 إلى 4.5 ملغ/دل في البالغين (0.9 إلى 1.5 ممول/ل)

يتواجد الفسفور في البلازما بشكلين عضوي (يشكل الثلثين) وغير عضوي (يشكل الثلث)، القسم الأكبر من الفوسفور غير العضوي شاردي ويجول على شكل HPO_4^{2-} أو $H_2PO_4^-$ بنسبة 1:4 عند قيمة pH البلازما 7.40 .

تنظيم تركيز الفوسفات

يدخل الفوسفات الخلايا عن طريق النقل الفاعل من خلال مجموعة متنوعة من النواقل المشتركة للصوديوم-فوسفات sodium-phosphate (Na-Pi) cotransporters.

في الأمعاء الدقيقة، يتم امتصاص الفوسفات عبر كل من

- النقل عبر الظهارة من خلال الناقل type 2b Na-Pi cotransporter (NPT2b) الذي يعد الكالسيتريول المنظم الهرموني الرئيسي له.

- والنقل بين الخلايا paracellular ، وهذا السبيل غير خاضع للتنظيم مما يفسر الامتصاص الجيد للفوسفات الغذائي في حالات عوز الفيتامين د أو القصور الكلوي المزمن المتقدم [18]

يعتمد الامتصاص على كمية الفوسفور في الغذاء، وهو أكثر تساهلًا بكثير من امتصاص الكالسيوم. حيث يُمتص حوالي 60% إلى 75% من إجمالي وارد الفوسفات. ترتبط الكاتيونات، مثل الكالسيوم والمغنيزيوم أو الألومنيوم بالفوسفات في الجهاز الهضمي، مما يحد من امتصاصه.

النسبة الأكبر من محتوى الجسم من الفوسفور في العظام، لذلك يستخدم هذا المخزن كمصدر لزيادة تركيز فوسفات البلازما بشكل مشابه لاستخدامه في زيادة كالسيوم البلازما.

تلعب الكلية دورًا رئيسيًا في التحكم باستتباب الفوسفات خارج الخلوي وبالتالي تحديد تركيز فوسفات المصل في حالة الاستقرار steady state [19,20]

- يرشح الفوسفات بحرية عبر الكبب، لأنَّه يرتبط بالبروتين بشكل قليل
- ويعاد امتصاصه بشكل أساسي في الأنابيب القريبة من خلال النواقل type 2a, type 2c Na-Pi cotransporters (NPT2a, NPT2c)

عادةً، تطرح الكليتان 5% إلى 20% من مقدار الفوسفات الراشح للحفاظ على توازن الفوسفات، بحيث تكون الكمية اليومية من الفوسفات المطروحة في البول مساوية لتلك الممتصة في الأمعاء.

في القصور الكلوي المزمن، يتطلب إطراح كمية أكبر من الفوسفات الراشح عددًا أقل من النفرونات الوظيفية للحفاظ على التوازن وقد يتجاوز الإطراح القسمي للفوسفات urinary fractional excretion of phosphate (FE_{PO4}) 50٪ في المراحل المتأخرة من الداء الكلوي المزمن.

يعتمد عود امتصاص الفوسفات على الوارد الغذائي من الفوسفور، وتركيز فوسفات المصل، وفعالية هرمون جارات الدرق، و FGF-23 ، والكالسيتريول [21]

- انخفاض الوارد الغذائي أو انخفاض مستويات فوسفات المصل يزيد كل من تصنيع نواقل NPT2a وإدخال هذه الناقلات في الغشاء اللمعي لخلايا الأنبوب القريب، مما يؤدي إلى زيادة عود الامتصاص في الأنبوب القريب.

- الهرمونات الطارحة للفوسفور FGF-23 و PTH تقوم بانقاص عدد النواقل NPT2a في الكلية، ما يزيد من إطراح الفوسفات في البول [22].

عامل نمو الأرومة الليفية - Fibroblast growth factor- 23

من الهرمونات المدرة للفوسفور، ويعد هرمونًا أساسيًا في توازن الفوسفور. يفرز من الخلايا العظمية وبانيات العظم كاستجابة للكالسيتريول، وزيادة الوارد الغذائي من الفوسفور، وهرمون جارات الدرق، والكالسيوم.

يحتاج FGF-23 إلى عامل مساعد (klotho) من أجل الارتباط الأمثل بالمستقبلات والقيام بعمله في الكلية [23].

في خلايا الأنبوب القريب، يؤدي ارتباط FGF23 بمستقبله Fibroblast growth factor receptor (FGFR) بوجود الكلوثو إلى تنظيم أدنى للناقل المشترك NPT2a، والنتيجة هي خفض عود امتصاص الفوسفات وزيادة إطراحه في البول.

بالإضافة إلى تعزيز إطراح الفوسفات، فإن FGF-23 يثبّط بشدة الكالسيتريول عن طريق تثبيط CYP27B1 (الجين المرمز لـ 1-ألفا-هيدروكسيلاز) وتحفيز CYP24A1 (الجين المرمز لـ 24-ألفا هيدروكسيلاز)[24] .

تزداد مستويات FGF-23 في المراحل المبكرة من القصور الكلوي المزمن وترتفع بشكل كبير في مرضى غسيل الكلية بسبب انخفاض تصفية الفوسفور.

الغدد جارات الدرق

الوظيفة

تنتج الغدد جارات الدرق هرمون جارات الدرق PTH ، الذي يعد أحد الهرمونات الأساسية المنظّمة لاستتباب الكالسيوم والفوسفور. يحفز هرمون جارات الدرق أيضًا تحويل الكالسيديول إلى كالسيتريول في خلايا الأنبوب الكلوي، محفزًا بذلك امتصاص الكالسيوم المعوي.

الحجم والشكل

جارات الدرق الطبيعية بحجم حبة الرز أو العدس تقيس تقريبًا 5×4×2 ملم وتزن حوالي 35 لـ 50 ملغ. في حين قد تزن جارات الدرق المتضخمة من 50 ملغ إلى 20 غ، غالبًا بوزن 1 غ و حجم 1 سم.

يتنوع مظهر جارات الدرق بشكل كبير. أغلب جارات الدرق بيضوية الشكل أو كروية، لكن قد تكون متطاولة. أحيانا قد تكون بفصين أو عدة فصوص. يتفاوت اللون من أصفر فاتح إلى بني محمر [25].

العدد والتوضع والمنشأ الجنيني

أغلب المرضى لديهم أربع جارات درق، اثنتان علويتان واثنتان سفليتان. يمكن أن توجد غدد إضافية في حوالي 13% من المرضى، وثلاث غدد فقط في عدد قليل من المرضى (≥ 3%) [26]. مصطلح "العلوية" و"السفلية" يشير إلى المنشأ الجنيني للغدة أكثر من موقع الغدة في العنق

تنشأ جارات الدرق العلوية من الجيب الغلصمي الرابع وتتوضع غالبًا على الوجه الجانبي الخلفي للفص الدرقي العلوي، بينما تنشأ جارات الدرق السفلية من الجيب الغلصمي الثالث وترتبط ارتباطًا وثيقًا بالتيموس ولها مسار أطول من المنشأ الجنيني، مما يؤدي إلى مزيد من التباين في موضعها التشريحي[27]. لذلك، يمكن العثور عليها في أعلى الرقبة عند غمد السباتي أو في المنصف الأمامي أو حتى التامور. ومع ذلك، فإنها غالبًا ما تتوضع قرب القطب السفلي للغدة الدرقية.

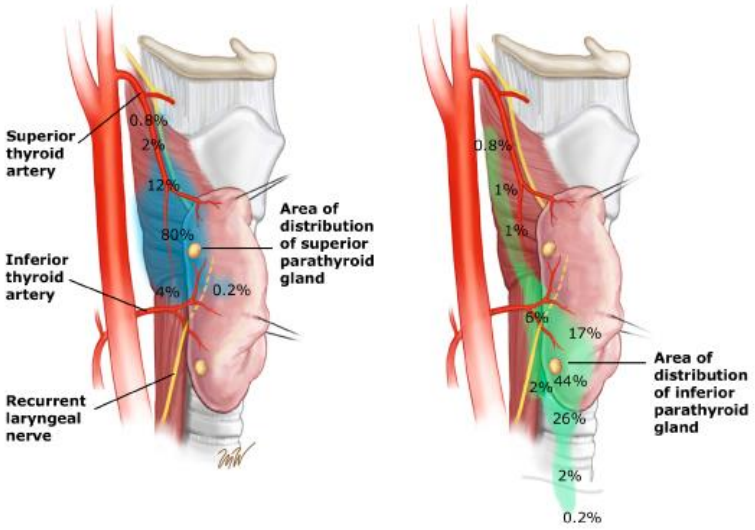
عادة جارات الدرق على اتصال وثيق بالدرق. وبالرغم من التنوع الكبير في مكان الغدد، إلا أنها غالبًا متناظرة. الغدد العلوية متناظرة في 80% من الحالات، الغدد السفلية متناظرة في 70% من الحالات [26].

معرفة الخبراء بالمواقع التشـريحية غير الاعتيادية للغدد جارات الدرق المتضـخمة أمر بالغ الأهمية لنجاح العمل الجراحي خلال كل من الاسـتكشـاف الجراحي الأولي وإعادة التداخل الجراحي.

وجود طيف واسـع من الاختلافات التشـريحية في توضـع جارات الدرق "الشـكل 4"، قد يجعل من الصـعب التنبؤ بتشـريح المريض قبل الجراحة. لذلك، يجب أن تجرى جراحة جارات الدرق من قبل جراحين لديهم الخبرة والمهارة. بعض المراجع توصـي بأن يتم اسـتئصـال جارات الدرق من قبل جراحين يقومون بما لا يقل عن 10 عمليات وبشـكل مثالي أكثرمن 50 عملية جراحية سنويًّا.

البنية النسيجية

تتألف الغدد جارات الدرق من نوعين من الخلايا. الخلايا المسـيطرة في الغدد جارات الدرق هي الخلايا الرئيسة chief cells تحتوي حبيبات إفرازية لهرمون جارات الدرق، والخلايا الحمضـة oxyphil cells أقل عددًا، وأكبر حجمًا ذات سـيتوبلازما محبة للحمض غنية بالمتقدرات.



الشكل 4 - شكل ترسيمي يوضح توضع الغدد جارات الدرق العلوية والسفلية

(From *UpToDate 2018*. Surgical anatomy of the parathyroid glands)

هرمون جارات الدرق

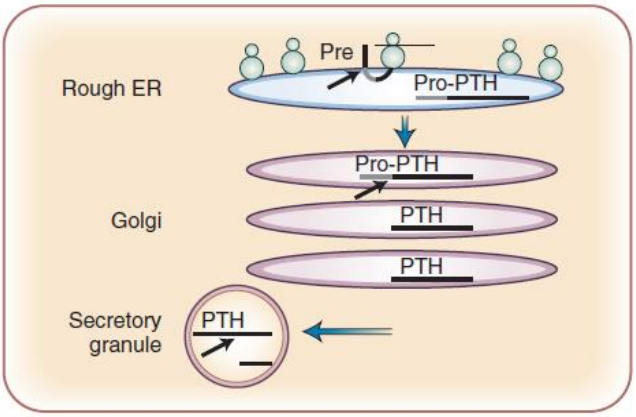
مقدمة

هرمون جارات الدرق واحد من ثلاث هرمونات رئيسية تؤثر على استتباب الكالسيوم والفوسفور؛ الهرمونان الآخران هما الكالسيتريول (25,1 ديهيدروكسي الفيتامين د) وعامل نمو الأرومة الليفية 23 (FGF23) [28]. إنَّ تنظيم مستويات الكالسيوم الشاردي دقيقة بدقيقة يتم بواسطة هرمون جارات الدرق حصرًا، للمحافظة على تركيز هذه الشاردة الموجبة ثنائية التكافؤ ضمن مجال ضيق من خلال تحريض عود الامتصاص الأنبوبي للكالسيوم في الكلية وارتشاف العظم [29,30].

هرمون جارات الدرق يحرّض تحويل الكالسيديول إلى كالسيتريول في خلايا الأنبوب الكلوي، ليحرض بذلك امتصاص الكالسيوم المعوي إضافة إلى تقلب العظم. يثبط الكالسيتريول بتلقيم راجع سلبي إفراز هرمون جارات الدرق بشكل غير مباشر من خلال تأثيره على كالسيوم الدم، بالإضافة إلى فعل مثبط مباشر على الاصطناع الحيوي لهرمون جارات الدرق وتكاثر الخلايا جارات الدرق [31].

إفراز هرمون جارات الدرق

<u>اصطناع هرمون جارات الدرق وتدركه</u> - يُصنَّع هرمون جارات الدرق كعديد ببتيد مكوَّن من 115 حمضًا أمينيًّا يدعى (ما قبل طليعة الهرمون) pre-pro-PTH، الذي يُشطَر ضمن خلايا جارات الدرق من طرف النهاية الأمينية أولاً إلى pro-PTH (90 حمضًا أمينيًا)، ثم إلى هرمون جارات الدرق (84 حمضًا أمينيًّا). يعد الأخير الشكل الأساسي المخزَّن والمفرَز والفعَّال حيويًّا للهرمون [32] "الشكل 5". تستغرق عملية التصنيع الحيوي تقديريًّا أقل من ساعة واحدة. يفرز PTH 1-84 بآلية الالتفاظ الخلوي exocytosis خلال ثوانٍ من التحريض بنقص كالسيوم الدم [32].



الشكل 5 –
يوضح عملية تصنيع هرمون جارات الدرق، حيث يشطر أولًا إلى pro-PTH في الشبكة السيتوبلازمية الخشنة، ثم إلى PTH في جهاز غولجي، والذي يخزن ضمن حبيبات إفرازية.

(from Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:1254-1322.)

بعد الإفراز، يتم تصفية هرمون جارات الدرق بشكل سريع من البلازما من خلال قَبطِه بشكل أساسي من الكبد والكلية، حيث يشطر إلى أجزاء فعَّالة ذات النهاية الأمينية وغير فعَّالة ذات النهاية الكربوكسيلية تتم تصفيتها عن طريق الكلية. لهرمون جارات الدرق الكامل عمر نصفي 2-4 دقائق. بالمقارنة، أجزاء النهاية الكربوكسيلية ذات عمر نصفي أطول بـ 5-10 أضعاف.

يتضمن هرمون جارات الدرق الجائل في الدوران في الأشخاص الطبيعيين

- intact PTH (iPTH) الكامل 5 - 30%
- أجزاء ذات النهاية الكربوكسيلية 70 - 95%
- أجزاء ذات النهاية الأمينية نسبة قليلة

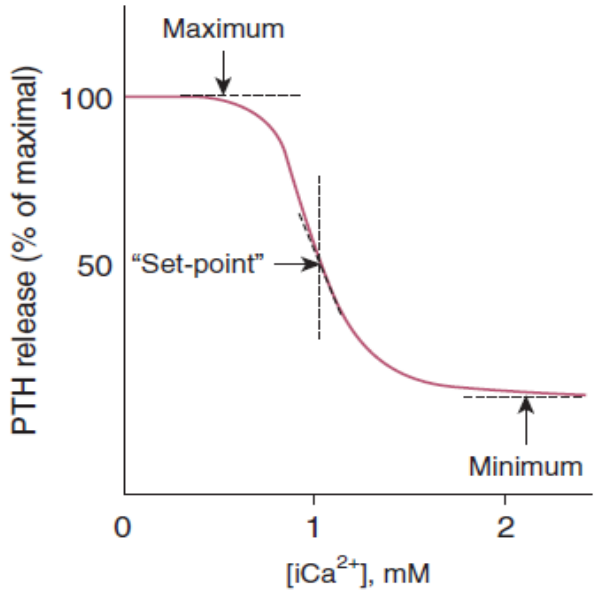
لا ينظم الكالسيوم إفراز هرمون جارات الدرق فقط وإنما ينظم التصنيع والتدرك أيضًا. أثناء نقص كالسيوم الدم، ينقص التدرك داخل الخلوي لهرمون جارات الدرق، ويُفرَز قسم أكبر من هرمون جارات الدرق الكامل PTH 1-84 نسبةً للأشكال الجزيئية الأخرى للهرمون. بالمقارنة، خلال فرط كالسيوم الدم، يزيد التدرك داخل الخلوي للهرمون وينقص التوافر الحيوي للشكل الفعَّال للإفراز؛ بالنتيجة معظم الأجزاء ذات النهاية الكربوكسيلية غير الفعَّالة حيويًّا تفرز خلال فرط كالسيوم الدم [33].

خلال فترات سواء كالسيوم الدم، يشكِّل PTH 1-84 20% من جزيئات هرمون جارات الدرق الجوالة. هذا الجزء يزداد إلى 33% في حالات نقص الكالسيوم وينقص إلى 4% في حالات فرط الكالسيوم [33].

تنظيم إفراز الهرمون

يتم تنظيم إفراز هرمون جارات الدرق بشكل أساسي بالكالسيوم خارج الخلوي، إلى جانب الفوسفات خارج الخلوي، الكالسيتريول، عامل نمو الأرومة الليفية 23 (FGF23).

- الكالسيوم خارج الخلوي – توصف العلاقة بين تركيز كالسيوم المصل وإفراز PTH بواسطة منحنى سيني عكسي [29]. في الأشخاص الطبيعيين، ينتج عن انخفاض تركيز كالسيوم المصل الشاردي بمقدار 0.1 ملغ/دل (0.025 ممول/ل) زيادة كبيرة في تركيز PTH في المصل خلال دقائق؛ على العكس من ذلك، فإن زيادة صغيرة في كالسيوم المصل الشاردي تخفِض بسرعة تركيز PTH في المصل. "الشكل 6"



الشكل 6 - منحنى استجابة PTH-كالسيوم
توجد علاقة سينية عكسية بين تركيز الكالسيوم الشاردي وإطلاق PTH من جارات الدرق، فأي تغير بسيط في تركيز الكالسيوم الشاردي يقابله تغيرٌ كبيرٌ في إفراز PTH.
تمثل نقطة set-point تركيز الكالسيوم الشاردي الذي يتم عنده تثبيط إفراز PTH بنسبة 50٪.
يوضح سهم الحد الأدنى وجود مستوٍ قاعدي من إفراز PTH حتى عند تركيز الكالسيوم المرتفع.

(From Jain N, Reilly RF. Disorders of Calcium Homeostasis-Hypo and Hypercalcemia. In: Reilly RF, Perazella MA, eds. *Nephrology in 30 Days*, 2nd ed. US: McGraw-Hill; 2014:133-148.)

يُستشعَر التغير في تركيز الكالسيوم بشكل دقيق عن طريق مستقبل حساس للكالسيوم CaSR موجود على سطح خلايا الغدد جارات الدرق(34).

يحتوي هذا المستقبل على نهاية أمينية طويلة، وسبعة قطع تعبر الغشاء، ونهاية كربوكسيلية داخل خلوية أقصر، وينتمي إلى عائلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G G protein–linked receptor family.

عند تفعيل المستقبل بزيادة بسيطة في كالسيوم المصل الشاردي، يعمل معقد الكالسيوم-CaSR عبر بروتين واحد أو أكثر من البروتينات G ، على تفعيل الإشارة الثانية كزيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلوي وفوسفات الإينوزيتول أو تثبيط تراكم الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي، لمنع إفراز PTH وتقليل عود الامتصاص الأنبوبي للكالسيوم في الكلية من خلال التأثيرات على الغدد جارات الدرق والكلية، على التوالي. وعلى العكس من ذلك، فإنَّ إلغاء تفعيل المستقبلات من خلال انخفاض طفيف في تركيز كالسيوم المصل الشاردي يحفِّز إفراز PTH ويعزّز عود الامتصاص الأنبوبي للكلسيوم في الكلية.

إنَّ استجابة PTH لنقص كالسيوم الدم لها التسلسل الزمني التالي [28,30]

- ثوانٍ إلى دقائق – إفراز PTH بالالتفاظ الخلوي من الحويصـــلات الإفرازية إلى السائل خارج الخلوي
- دقائق إلى ساعة واحدة – انخفاض التدرُّك داخل الخلوي لـ PTH
- ساعات إلى أيام – زيادة التعبير الجيني لـــ PTH كنتيجة لثبات RNA الرسول المرمز لاصطناع PTH [35] (يتعزز هذا الفعل بالمستوى المصلي المنخفض من الكالســـتريول، مما يزيد من نســـخ جين PTH بســـبب الفعل المثبط الطبيعي للكالسيتريول على النسخ الجيني لـ PTH)
- أيام إلى أســـابيع – تكاثر خلايا الغدد جارت الدرق (يتعزز ذلك أيضًـــا بانخفاض تركيز الكالسيتريول في المصل).

- الفوسفات خارج الخلوي – يعمل الفوسفات، مثل الكالسيوم، كمرسال خارج خلوي. يحفِّز فرط فوسفات الدم إفراز PTH، على الأرجح من خلال زيادة استقرار RNA الرسول المرمز لـــ PTH وتعزيز نمو خلايا الغدد جارات الدرق [36-38]. يمكن أن تكون هذه الاستجابة متواسطة جزئيًّا، بتحريض نقص كالسيوم الدم بسبب زيادة تركيز فوسفات المصل.

ومع ذلك، فالزيادة البسيطة في تركيز فوسفات المصل قد لا تكون كافية لخفض تركيز كالسيوم المصل إلى الحد الذي يحرِّض إفراز PTH [39]. بالإضافة إلى ذلك، هناك أدلة متزايدة على أن فرط فوسفات الدم (بشكل مستقل عن تراكيز الكالسيوم والكالسيتريول) يحفز بشكل مباشر اصطناع PTH وكذلك تكاثر خلايا الغدد جارات الدرق في مرضى القصور الكلوي المتقدم، والذي يعتبر السبب الأكثر شيوعًا لفرط فوسفات الدم [36-38]. آليات ذلك التأثير لم تعرف حتى الآن.

- الكالســـيتريول – تحتوي خلايا الغدد جارات الدرق على مســـتقبلات للفيتامين (د)، ويحتوي جين PTH على منطقة استجابة للفيتامين (د). يمنع الكالسيتريول عن طريق الارتباط بمستقبلات الفيتامين (د) التعبير الجيني لـــ PTH ، وبالتالي تصنيع PTH [35]. كما يمنع الكالســـيتريول تكاثر خلايا الغدد جارات الدرق. بعض تأثيرات الكالســـيتريول على وظيفة الغدد جارات الدرق قد تنجم عن قدرته على زيادة التعبير عن المستقبلات الحساسة للكالسيوم CaSR [40].

- FGF23 – بالإضـــافة إلى تأثيره الطارح للفوســـفور، يمارس FGF23 تأثيرات مباشرة على الغدد جارات الدرق، حيث يثبط تصنيع وإفراز PTH [41,42]

تفعيل مستقبل PTH

يمارس PTH ، بأشــكاله الجزيئية المختلفة، تأثيراته عبر الارتباط وتفعيل واحد من عدة مستقبلات معروفة حتى الآن [43]

- PTH1R – المستقبل الكلاسيكي لـ PTH/PTH-related protein (PTHrP)، والمعروف باســـم PTH1R ، يرتبط بالأجزاء ذات النهاية الأمينية الفعّالة حيويًّا من PTH ، مثل PTH 1-34 [44]. يتعرَّف كل من PTH و PTHrP بســبب الدرجة الكبيرة من التماثل في الأجزاء ذات النهاية الأمينية لهذين الببتيدين. يتم التعبير عن هذا المستقبل بشكل غزير في العظام والكلية وهو موجود أيضًا في أنسجة إضافية مثل الثدي والجلد والقلب والأوعية الدموية والبنكرياس وغيرها التي لا تعتبر أنسجة هدفية تقليدية لـ PTH [43].
- PTH2R – مســـتقبل PTH2R يرتبط بشـــكل انتقائي بـــــــ PTH ولكن ليس PTHrP. يتم التعبير عنه بشـــدة في الجهاز العصـــبي المركزي، والأوعية الدموية، والجهاز الهضـمي، وكذلك في الرئة والخصـيتين، ويمكن أن يشـارك في إدراك الألم [43].
- مســتقبلات جديدة – تشــير دلائل متزايدة إلى وجود مســتقبلات PTH جديدة نوعية لمنطقة النهاية الكربوكســيلية من PTH (C-PTHRs) ، وهي منطقة من الهرمون كان يعتقد ســابقًا أنها خاملة حيويًّا ولكن وجد الآن أنها تمتلك فعالية خافضــة لكالســيوم الدم. توجد C-PTHRs في الأنسجة المختلفة ولكن يتم التعبير عنها بشكل غزير في العظام[45].

يؤدي تفعيل PTH1R إلى إطلاق سـبل الإشـارات الخلوية المعتمدة وغير المعتمدة على البروتين G ، بما في ذلك الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي، وسـبيل الفوسـفوليبازC ، والبروتين كيناز C ، وإطلاق مخازن الكالســـيوم داخل الخلوي، وغيرها [43,46]. ولكن كيفية قيام هذه الإشارات في النهاية على تحفيز ارتشاف العظم وعود الامتصاص الأنبوبي للكالسيوم وهدركسلة الكالسيديول والتأثيرات الحيوية الأخرى لـ PTH 1-84 لا يزال قيد البحث والدراسة.

تكمن الفعالية الحيوية لـPTH(على الأقل التأثير الرافع لكالسيوم الدم) في النهاية الأمينية، تم استنتاج ذلك من ملاحظة أنَّ الفعّالية الحيوية لـ PTH 1-34 و PTH 1-84 متشابهة على المستوى الجزيئي. ومع ذلك، ليست كل الأجزاء ذات النهاية الأمينية متماثلة من حيث القدرة الحيوية [47]. على العكس من ذلك، هناك مجموعة متزايدة من الأدلة تدعم التأثير الخافض لكالسيوم الدم للأجزاء ذات النهاية الكربوكسيلية، PTH 7-84 ، وهذا التأثير يُعاكَس من قبل PTH 1-34 و PTH 1-84 [48]. النهاية الأمينية لـــ PTHrP تشبه بنيويًا النهاية الأمينية لـــ PTH ؛ هذا يفسر حدوث فرط كالسيوم الدم في المرضى الذين يعانون من أورام مفرزة لـ PTHrP عن طريق تفعيل نفس المستقبلات.

التاثيرات الحيوية لهرمون جارات الدرق

زيادة إفراز PTH ، والناتجة عن انخفاض كالسيوم المصل الشاردي، ترفع تركيز كالسيوم المصل نحو الطبيعي من خلال

- زيادة ارتشاف العظم ، والذي يحدث في غضون دقائق بعد زيادة إفراز PTH
- زيادة امتصاص الكالسيوم المعوي بوساطة زيادة إنتاج الكالسيتريول، وهو أكثر أشكال الفيتامين (د) فعالية، والذي يحدث بعد يوم أو أكثر من زيادة إفراز PTH
- انخفاض إطراح الكالسيوم في البول بسبب تحفيز عود امتصاص الكالسيوم في الأنابيب البعيدة، والذي يحدث في غضون دقائق بعد زيادة إفراز PTH

<u>التأثيرات الهيكلية لهرمون جارات الدرق</u> –

يمارس هرمون جارات الدرق فعله على العظم، المستودع الرئيسي للكالسيوم، لتحرير الكالسيوم على مرحلتين [49]:

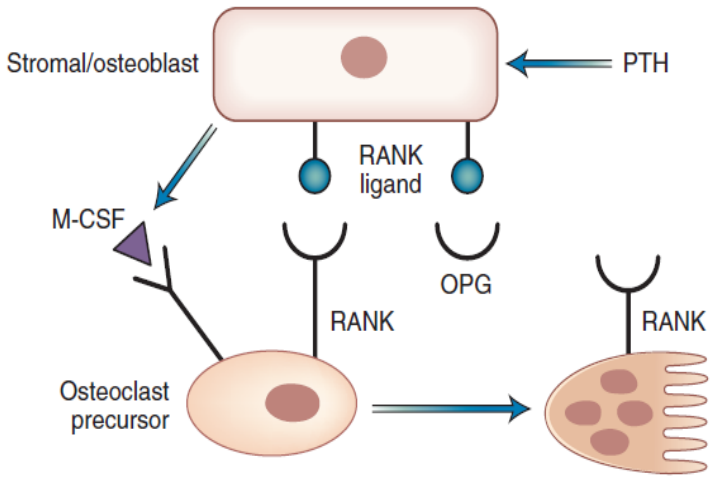
- التأثير الفوري لـــ PTH هو تحريك الكالسيوم من المخازن العظمية المتوفرة بسهولة وفي حالة توازن مع السائل خارج الخلوي
- في وقت لاحق، يحفز PTH تحرير الكالسيوم (وكذلك الفوسفات) بتفعيل ارتشاف العظم، عن طريق الارتباط بمستقبلاته على بانيات العظم والتي بدورها تزيد من عدد وفعالية كاسرات العظم

كان الرأي السائد أنَّ بانيات العظم، وليس كاسرات العظم، تعبّر عن مستقبلات PTH [43]. يستهدف PTH بانيات العظم لتعزيز إعادة الصياغة العظميّة bone remodeling، حيث يحفِّز نضج طلائع بانيات العظم لتصبح بانيات عظم osteoblasts مشكِّلة للعظم تضع الكولاجين وفيما بعد تُمعدِن المطرق Matrix [50].

ونظرًا لأن وحدة إعادة الصـــياغة مقترنة دائمًا (أي أن تكوين العظم يترافق بارتشـــاف العظم)، بمجرد تحفيز طلائع باذيات العظم، فإنها تطلق ســـيتوكينات تعمل على تفعيل كاســرات العظم osteoclasts مســببة ارتشــاف العظم. من منظمات كاســرات العظم the receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK) و RANK ligand (RANKL) و osteoprotegerin [51]. "الشكل 7"

تشـــير دلائل متزايدة إلى وجود ارتباط لكاســـرات العظم مع PTH الكامل ، ولكن ليس PTH 1-34، ربما من خلال مســـتقبلات PTH الجديدة ذات النوعية لمنطقة النهاية الكربوكسيلية (C-PTHRs) [43]

يختلف التأثير الفعلي لــ PTH على العظم وفقًا لشدة ومدة ارتفاع PTH. يؤدي التعرض المديد أو المستمر لمستويات عالية من الهرمون (كما في فرط نشاط جارات الدرق البدئي أو الثانوي) إلى ارتشاف العظم، في حين أنَّ الاعطاء المتقطع لــ PTH البشري المأشوب (سواء الكامل 1-84 أو الجزء 1-34) يحفز بناء العظم أكثر من ارتشافه.



الشكل 7 - تأثيرات الـ PTH على الخلايا العظمية
تنظّم بانيات العظم تشـــكيل كاســـرات العظم وعملها. يعمل هرمون جارات الدرق على مســـتقبلات PTH/PTH-related protein (PTHrP) موجودة على ســـلائف بانيات العظم لزيادة إنتاج macrophage colony stimulating factor (M-CSF) وligand receptor activator for nuclear factor κB (RANK) و خـفـض إنـتـاج osteoprotegerin (OPG) العامل المثبط لتشكيل كاسرات العظم.
يحفّز M-CSF و RANK ligand إنتاج كاسـرات العظم ويزيد نشـاط كاسـرات العظم الناضجة من خلال الارتباط بمستقبل RANK.
يعيق الـ OPG الارتباط بين RANK ligand و RANK.

(from Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:1254-1322.)

التأثيرات الكلوية لهرمون جارات الدرق –

تلعب الكلية دورًا أساسيًا في توازن الشوارد المعدنية وذلك من خلال تأثيرات PTH وشوارد الكالسيوم خارج الخلوية على مستقبلات كل منهما.

عود امتصاص الكالسيوم – يعاد امتصاص الكالسيوم الراشح على طول النفرون. تختلف آليات عود الامتصاص وتنظيمها تبعًا للموقع على طول النفرون. يعاد امتصاص معظم الكالسيوم الراشح بشكل منفعل في الأنابيب القريبة باتجاه مدروج التركيز الكيميائي الكهربائي المساعد الناتج عن امتصاص الصوديوم والماء. في المقابل، يعاد امتصاص الكالسيوم في النفرون البعيد وفقًا لحاجة العضوية، وذلك في القسم الصاعد الثخين لعروة هانله القشرية، وكذلك في الأنبوب المعوج البعيد [52,53].

يؤثر PTH في الأنبوب البعيد لتحفيز عود امتصاص الكالسيوم [54]. وبالتالي، إذا انخفض إفراز PTH بشكل ملائم بعد زيادة كالسيوم المصل الشاردي، فإنَّ الانخفاض الذي يتلو ذلك في عود امتصاص الكالسيوم الأنبوبي وزيادة إطراح الكالسيوم سوف يساهم في استعادة سواء الكلس normocalcemia. يساهم ارتفاع كالسيوم المصل أيضًا في حدوث بيلة كلسية، عبر تأثيره على CaSR [55,56].

عود امتصاص الفوسفات – يعد PTH ، إلى جانب عامل نمو الأرومة الليفية 23 (FGF23) ، أحد المحددات الهرمونية الرئيسية لتركيز فوسفات المصل. فهو يثبط عود امتصاص الفوسفات في الأنبوب القريب وحتى البعيد أيضًا. يُتواسط هذا التأثير بشكل أساسي من خلال انخفاض فعَّالية، وتدرك NPT2a وNPT2c ، وهي نواقل مشتركة للفوسفات والصوديوم في الغشاء اللمعي للأنابيب القريبة التي تتوسط عود الامتصاص الأنبوبي للفوسفات [57,58]

تصنيع الكالسيتريول – يحفز PTH تصنيع 1 ألفا هيدروكسيلاز في الأنابيب القريبة، وبالتالي تحويل الكالسيديول إلى الكالسيتريول. إضافةً لذلك، يخفض PTH من فعّالية 24 هيدروكسيلاز الذي يعطل الكالسيتريول. وهو تأثير مهم لـ PTH في الحفاظ على توازن الكالسيوم في حالات عوز الفيتامين (د).

التأثيرات الأخرى لـ PTH – طرح احتمال وجود تأثيرات لـ PTH على أنسجة أخرى في محاولة لشرح بعض التظاهرات السريرية لفرط نشاط جارات الدرق ، حيث وجدت بعض الدراسات التجريبية آثار PTH على الأمعاء والكبد والأنسجة الدهنية والجهاز القلبي الوعائي والوظيفة العصبية العضلية.

على سبيل المثال، وُصِف اضطراب تحمل السكر وتبدلات في استقلاب الدسم كإشارة للمتلازمة الاستقلابية في فرط نشاط جارات الدرق. وبالمثل، فإن المرضى الذين يعانون من فرط نشاط جارات الدرق البدئي لديهم زيادة في حدوث ارتفاع ضغط الدم، وتضخم البطين الأيسر، والاضطرابات العصبية العضلية.

بالإضافة إلى ذلك، فإنَّ الارتفاع المزمن لـ PTH ، إلى جانب الارتفاع المرافق في مستويات FGF23 ، متورط في التسبب بالتكلسات الوعائية وارتفاع ضغط الدم في المرضى الذين يعانون من الداء الكلوي المزمن [59,60]. ومع ذلك، يختلف مدى تحسن هذه الاضطرابات بعد استئصال جارات الدرق إلى حد كبير، ومن غير المؤكد بعد فيما إذا كانت ناجمة مباشرة عن ارتفاع PTH.

طرق قياس هرمون جارات الدرق

يشار إلى المقايسات المناعية الشعاعية لمعايرة PTH باسم فحوصات الجيل الأول؛ بينما يشار إلى المقايسات المناعية immunometric (IMAs) باسم فحوصات الجيل الثاني والثالث. تقيس فحوصات الجيل الثاني التقليدية (المعروفة باسم فحوصات PTH الكامل) PTH (1-84) وأجزاء PTH ذات النهاية الكربوكسيلية (C)، في حين أن فحوصات الجيل الثالث (فحوصات PTH الفعَّال حيوياً أو biointact) تكشف PTH (1-84) فقط وليس أجزاء النهاية (C). لاحقًا تم تطوير اختبار آخر يمكن من خلاله التفريق بين PTH المؤكسَد (غير الفعَّال حيويًّا) وغير المؤكسَد (الفعَّال حيويًّا) [61].

<u>المقايسة المناعية الشعاعية Radioimmunoassays</u> –

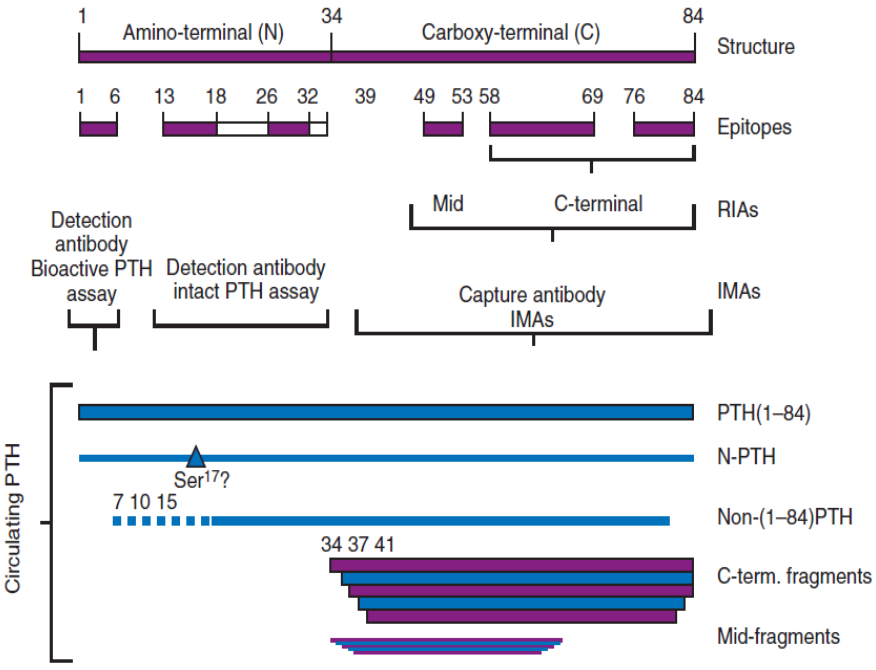
تم قياس PTH أولاً بواسطة المقايسة المناعية الشعاعية باستخدام أضداد مختلفة عديدة النسيلة موجهة ضد حَواتِم epitopes غالبًا ضمن الجزء الأوسط أو النهاية الكربوكسيلية من جزيء PTH [62,63]. لذلك مقايسات الجيل الأول لـ PTH تكشف أجزاء PTH التي تفتقر للنهاية الأمينية السليمة (N)، والتي لا تقوم بتفعيل مستقبلات PTH/PTHrP، وبالتالي لا تتواسط تأثيرات الهرمون على كالسيوم الدم. بسبب التفاعل المتصالب مع الأجزاء الهرمونية والحساسية غير الكافية، فقد تم الآن استبدال هذه المقايسات إلى حد كبير بـ two-site IMAs [64].

المقايسات المناعية لكشف PTH –

تَستخدِم IMAs اثنين من الأضداد المختلفة التي يتم توجيهها ضد حواتم مميزة داخل جزيء PTH [64]. أحد هذه الأضداد "Capture antibody" موجه ضد منطقة ضمن النهاية الكربوكسيلية أما الضد الثاني "Detection antibody" موجه ضد حاتِمة في النهاية الأمينية. فحوصات IMAs أكثر حساسية ونوعية من المقايسات الشعاعية [65].

مقايسة PTH الكامل Intact PTH assay – أولى الفحوصات التي تم استخدامها على نطاق واسع هي المقايسة المناعية ثنائية الموقع two-site IMA ، وتدعى أيضًا بفحوصات "PTH الكامل"، تستخدم ضدًّا موجهًا ضد جزء النهاية (C) من جزيء PTH (epitopes 39-84) وضدًّا موسومًا باليود المشع موجهًا نحو جزء النهاية الأمينية N من PTH (epitopes 13-34)، وبالتالي فهي تكشف الجزيء الكامل بالإضافة إلى أجزاء النهاية الكربوكسيلية التي تفتقر إلى أجزاء النهاية الأمينية (أي أول 12 حمضًا أمينيًا) والتي تسمى non-PTH(1-84) [66]. هذه الاختبارات هي الأكثر استخدامًا في الممارسة السريرية. "الشكل 8"

اختبار PTH الفعَّال حيويًّا Bioactive PTH(1-84) assay – تستخدم المقايسات اللاحقة ذات الموقعين IMA أضدادًا مشابهة مثل مقايسات PTH الكامل ولكن تستخدم أضدادًا للكشف موجهة ضد حواتم في النهاية الأمينية الأبعد (epitopes 1-4) من الجزيء. ولذلك، يُعتقد أنها تكشف حصريًا PTH الفعَّال حيويًّا (1-84) (PTH الكامل)، ولكن ليس الأجزاء non-PTH(1-84) [67]



الشكل 8 - مظهر تخطيطي لـ PTH(1-84) يوضح الموقع التقريبي للمناطق البيتيدية التي تتعرف عليها الأضداد المستخدمة في فحوصات RIAs و "two-site" IMAs ، بالإضافة للأشكال الجزيئية لـ PTH في الدوران.

(From Henrich LM, Rogol AD, et al. Persistent hypercalcemia after parathyroidectomy in an adolescent and effect of treatment with cinacalcet HCl. *Clin Chem.* 2006; 52:2286-2293.)

الداء الكلوي المزمن Chronic kidney disease

التعريف

يضم الداء الكلوي المزمن (CKD) طيفًا من الاضطرابات المختلفة التي تتصف بتبدلات في بنية الكلية ووظيفتها [68]، ويعرَّف بوجود أذية كلوية kidney damage أو تدهور وظيفة الكلية لمدة ثلاثة أشهر أو أكثر، بغض النظر عن السبب [69].

الأذية الكلوية – وتحدَّد من خلال وجود أحد المشعرات التالية

1. بيلة ألبومينية: نسبة الألبومين إلى الكرياتينين albumin-to-creatinine ratio (ACR) ≥ 30 مغ/غ في عينة بول عشوائية أو معدَّل طرح الألبومين ≥ 30 مغ/بول 24 ساعة
2. راسب بولي غير طبيعي (أسطوانات كريات حمراء كدليل على التهاب كبب وكلية أو أسطوانات كريات بيضاء كدليل على التهاب حويضة وكلية مزمن أو التهاب كلية خلالي مزمن)
3. اضطرابات شاردية أو بالتوازن الحمضي القلوي ناجمة عن اضطرابات أنبوبية
4. موجودات غير طبيعية بالخزعة النسيجية
5. شذوذات بنيوية تكشف بالتصوير الشعاعي (كلية عديدة الكيسات أو استسقاء كلوي، صغر بحجم الكلية)
6. قصة زرع كلية

تدهور وظيفة الكلية –

يعتبر معدّل الرشح الكبي Glomerular filtration rate (GFR) بشكل عام أفضل مشعر لتقييم وظيفة الكلية [70]. يحدَّد تدهور وظيفة الكلية بانخفاض معدل الرشح الكبي إلى ما دون 60 مل/ دقيقة لكل 1.73 م^2 ؛ ويعرَّف الفشل الكلوي Kidney failure على أنه GFR < 15 مل/دقيقة لكل 1.73 م^2 أو العلاج بغسيل الكلية، بينما يطلق مصطلح الداء الكلوي الانتهائي End stage renal disease (ESRD) بشكل عام على الفشل الكلوي المزمن الذي يعالج إما بغسيل الكلية أو الزرع.

في الممارسة السريرية، يتم تقدير معدل الرشح الكبي estimated glomerular filtration rate (eGFR) عادةً باستخدام كرياتينين المصل وواحدة من العديد من المعادلات المتاحة.

تعتبر معادلة The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) المعادلة الأكثر اســـتخدامًا لتقدير GFR في الولايات المتحدة. في حين المعادلة الأحدث Chronic kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) أكثر دقة من معادلة دراســة MDRD ، خاصــة عند GFR > 60 مل/دقيقة لكل 1.73 م^2 [71]. تَستخدِم كلتا المعادلتين العمر والجنس والعرق بالإضـافة إلى كرياتينين المصـل، يحدَّد العرق إما أسود (على سبيل المثال، أمريكي من أصل أفريقي) أوغير أسود [72,73].

التصنيف

يتم تصـــنيف الداء الكلوي المزمن حســـب توصـــيات The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) وفقًا لـ [69]

- سبب القصور الكلوي
- معدل الرشح الكبي المقّدر (ست مجموعات G stages)
- البيلة الألبومينية (ثلاث مجموعات A stages) "الجدول 1 و الشكل 9"

الجدول 1 – تصنيف الداء الكلوي المزمن بناءً على معدل الرشح الكبي و البيلة الألبومينية

GFR stages	GFR (mL/min/1.73 m^2)	Terms
G1	≥90	Normal or high
G2	60 to 89	Mildly decreased
G3a	45 to 59	Mildly to moderately decreased
G3b	30 to 44	Moderately to severely decreased
G4	15 to 29	Severely decreased
G5	<15	Kidney failure (add D if treated by dialysis)
Albuminuria stages	**ACR (mg/g)**	**Terms**
A1	<30	Normal to mildly increased (may be subdivided for risk prediction)
A2	30 to 300	Moderately increased
A3	>300	Severely increased (may be subdivided into nephrotic and nonnephrotic for differential diagnosis, management, and risk prediction)

(From *UpToDate 2018*. Definition and staging of chronic kidney disease in adults)

الغرض من تصـــنيف CKD هو توجيه التدبير، بما في ذلك تقييم خطورة تقدّم الداء الكلوي المزمن والاختلاطات الناجمة عنه [68] " الشكل 9 "

GFR categories (mL/min/1.73 m²) description and range				Persistent albuminuria categories description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60-89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15-29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

الشكل 9 – تصنيف مرضى الداء الكلوي المزمن
تقاطع GFR و albuminuria يعكس خطورة تقدُّم الداء الكلوي المزمن
موضَّح حسب درجات اللون (أخضر، أصفر؛ برتقالي، أحمر، أحمر داكن)
الأرقام ضمن المربعات توجّه تكرار المراقبة (عدد المرات بالسنة)

From Macmillan Publishers Ltd: Kidney International. KDIGO. Summary of recommendation statements. *Kidney Int 2013*; 3(Suppl):5.

تشـمل اختلاطات الداء الكلوي المزمن اضـطرابات توازن السـوائل والشـوارد، الحماض الاســتقلابي، ارتفاع التوتر الشــرياني، فقر الدم، اضــطراب شــحوم الدم، الاضــطراب العظمية والمعدنية Mineral and bone disorders ، وغيرها

ســيتم التحدث بالتفصــيل عن الاضــطرابات العظمية والمعدنية نظرًا لتعلقها بموضــوع البحث.

الاضطرابات العظمية والمعدنية في سياق الداء الكلوي المزمن

Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)

المقدمة والتعاريف

أوصت KDIGO عام 2006 باستخدام مصطلح الاضطرابات العظمية والمعدنية في سياق الداء الكلوي المزمن CKD–MBD لوصف الاضطراب الجهازي الذي يضم واحد أو أكثر من المكونات التالية [74]

- اضطرابات الكالسيوم والفوسفور وهرمون جارات الدرق PTH وعامل نمو الأرومة الليفية 23 (FGF23) واستقلاب الفيتامين د
- اضطرابات تقلب العظم أو تمعدنه أو نموه الخطي أو قوته
- التكلسات خارج الهيكل العظمي

يرتبط كل من هذه الاضطرابات بمعدَّل وفيات عالٍ، بشكل أساسي بسبب الاختلاطات القلبية الوعائية. لذلك وبعد إدخال هذا المصطلح، تم وضع توصيات للأهداف المخبرية والطرق العلاجية لتحسين اختلاطات هذا الاضطراب الجهازي.

أما المصطلح التقليدي "الحثل العظمي الكلوي" renal osteodystrophy فقد تقرر حصر استخدامه لوصف التبدلات في مورفولوجيا العظام المرتبطة بالداء الكلوي المزمن والمشخصة بناءً على خزعة العظم [74,75]

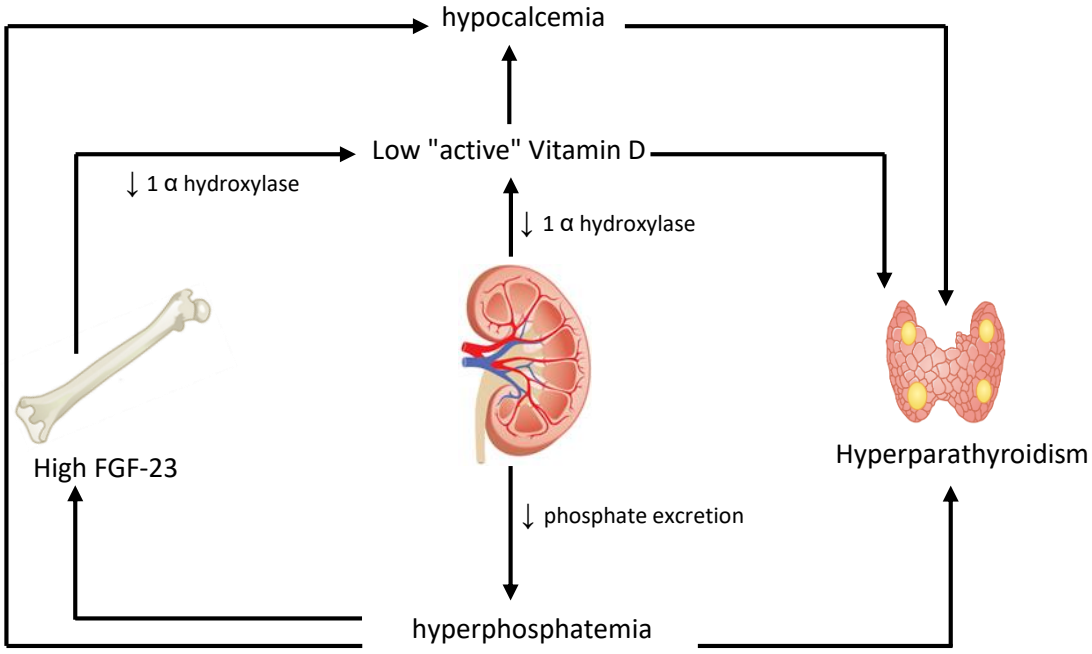
في حين أنَّ معظم عناصر CKD–MBD تظهر عادةً عندما ينخفض معدل الرشح الكبي إلى ما دون 40 مل/د، يمكن ملاحظة بعض المكونات في وقت باكر أثناء تقدّم الداء الكلوي المزمن وتسبق ظهور الاضطرابات التي يمكن ملاحظتها سريريًا في القيم المصلية للفسفات والكالسيوم وهرمون جارات الدرق والفيتامين د [76]. تشمل هذه الاضطرابات الباكرة فقدان الكلوثو klotho ، زيادة إفراز FGF23 ، انخفاض معدلات البناء العظمي والتكلسات الوعائية.

اضطرابات هرمون جارات الدرق، الفوسفور، الكالسيوم، استقلاب فيتامين د، FGF23

نظرة عامة –

فرط نشاط جارات الدرق الثانوي هو سمة رئيسية لـ CKD–MBD، حيث يبدأ في وقت مبكر في سير CKD، ويزداد انتشاره مع تدهور وظيفة الكلية (بالأخص مع معدل رشح كبي < 60 مل/د/1.73 م^2). يحدث فرط نشاط جارات الدرق الثانوي استجابةً لسلسلة من الاضطرابات التي تبدأ وتحافظ على زيادة إفراز هرمون جارات الدرق وتشمل [77]

- احتباس الفوسفات
- انخفاض تركيز الكالسيوم الشاردي الحر.
- انخفاض تركيز 25,1 ديهيدروكسي الفيتامين د (الكالسيتريول)
- ارتفاع تركيز عامل نمو الأرومة الليفية 23 (FGF23)
- انخفاض التعبير عن مستقبلات الفيتامين د vitamin D receptors (VDRs) والمستقبلات الحساسة للكالسيوم CaSRs ، ومستقبلات عامل نمو الأرومة الليفية 23، والكلوثو في جارات الدرق " الشكل 10 "



الشكل 10 – الاضطرابات العظمية والمعدنية في سياق الداء الكلوي المزمن يؤدي الخلل المترقي في وظيفة الكلية إلى عوز الكالسيتريول وفرط فوسفات الدم، وكلاهما يؤدي إلى نقص كالسيوم الدم. هذه الاضطرابات تحرّض تصنيع وإفراز PTH وحدوث فرط نشاط جارات الدرق الثانوي

Modified from Vangala C, Pan J, Cotton RT and Ramanathan V. Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Front. Med*. (2018); 5:211.

احتباس الفوسفات وفرط فوسفات الدم –

يُعتقد أنَّ الميل لاحتباس الفوسفات هو المطلق البدئي للعديد من مكونات CKD–MBD، حيث يبدأ باكرًا في CKD ويلعب دورًا رئيسيًا في تطور فرط نشاط جارات الدرق الثانوي [78]. تم اقتراح ثلاث نظريات رئيسية لتفسير ذلك [79]

- تحريض نقص كالسيوم الدم
- خفض تصنيع أو فعالية الكالسيتريول، الشكل الفعّال للفيتامين د الذي تنتجه الكلية
- زيادة التعبير الجيني لـ PTH

ومع ذلك، يعتبر فرط فوسفات الدم ظاهرة متأخرة نسبيًا في CKD، حيث لا يحدث ارتفاع مستويات فوسفات المصل في المراحل المبكرة من CKD عند أغلب المرضى، ربما بسبب انخفاض عود امتصاص الفوسفات في الأنبوب القريب للنفرونات المتبقية والمتواسط بارتفاع مستويات PTH و FGF23 [80].

قد يتقلص دور FGF23 في إطراح الفوسفات بسبب نقص الكلوثو، الذي يحدث في وقت مبكر من CKD. في هذه المرحلة، يصبح PTH هو العامل الأساسي للحفاظ على مستوى فوسفات المصل.

في المراحل المبكرة للداء الكلوي المزمن، يكون الارتفاع في إفراز PTH ملائمًا لأن الزيادة الناتجة في إطراح الفوسفات تُخفِض تركيز فوسفات المصل نحو الطبيعي [77]. يميل فرط نشاط جارات الدرق أيضًا إلى تصحيح كل من نقص كالسيوم الدم (بزيادة ارتشاف العظم) ونقص الكالسيتريول (عن طريق تحفيز 1- ألفا هيدروكسيلاز في الأنبوب القريب).

على المدى الطويل يصبح فرط نشاط جارات الدرق غير قادر على التكيُّف، حيث يتغير تأثير PTH على توازن الفوسفات مع انخفاض GFR [79]. في المراحل المتقدمة لـ CKD (عندما ينخفض GFR عن 30 مل/ د) تصبح الزيادة التعويضية في مستويات PTH وFGF23 غير كافية، ويتطور فرط فوسفات الدم [81].

علاوة على ذلك، نظرًا لأن عود امتصاص الفوسفات في الأنابيب الكلوية لا يمكن خفضه إلى أقل من عتبة دنيا، يمكن أن تفاقم عوامل أخرى فرط فوسفات الدم بما في ذلك استمرار عود الامتصاص الأنبوبي للفوسفات، وانخفاض ترسب الفوسفات في العظام، واستمرار تحرر الفوسفات من العظم المحدث بـ PTH.

قد يكون لفرط فوسفات الدم أيضًا تأثير مباشر على تصنيع PTH وإفرازه بشكل مستقل عن تركيز الكالسيوم والكالسيتريول في الداء الكلوي المزمن المتقدم [82].

فرط فوسفات الدم يحفّز أيضًا إفراز FGF23، والذي يثبط بدوره إفراز PTH [83].

ولعل أهم نتيجة لفرط فوسفات الدم هي على الجهاز القلبي الوعائي حيث يساهم بشكل مباشر في التكلسات القلبية الوعائية وتصلب الشرايين [84].

انخفاض فعالية الكالسيتريول –

تقل تراكيز الكالسيتريول في البلازما عن الحد الطبيعي عادةً عندما ينخفض GFR عن 60 مل/د/1.73 م^2، أحيانًا حتى مع معدل رشح كبي أعلى (< 80 مل/د/1.73 م^2) [85].

في البداية، يكون انخفاض تركيز الكالسيتريول غالبًا بسبب ارتفاع تركيز FGF23 أكثر من فقدان وظيفة الكلية [80]. يبدأ النقص الناجم عن FGF23 في وقت مبكر، عندما ينخفض GFR إلى أقل من 70 مل/د/1.73 م^2. أما في المراحل المتقدمة لـ CKD، يساهم فرط فوسفات الدم وفقدان وظيفة الكلية بالإضافة إلى زيادة مستويات FGF23 في انخفاض تصنيع الكالسيتريول.

يُخفِض FGF23 من تصنيع الكالسيتريول عن طريق تثبيط فعالية 1-ألفا هيدروكسيلاز، الذي يحول 25 هيدروكسي الفيتامين د إلى الكالسيتريول، وعن طريق تحفيز إنزيم 24-ألفا هيدروكسيلاز، الذي يحول الكالسيتريول إلى مستقلبات غير فعّالة في الأنبوب القريب [80]. زيادة FGF23، على الرغم من أهميتها في الحفاظ على توازن الفوسفات في بداية CKD، تكون على حساب انخفاض تركيز الكالسيتريول، والذي قد يكون بمثابة المطلق لزيادة إنتاج PTH.

يمكن لاحتباس الفوسفات (أوربما زيادة تركيز الفوسفات في الأنبوب القريب) أن يثبط بشكل مباشر تصنيع الكالسيتريول عن طريق تثبيط فعالية 1-ألفا هيدروكسيلاز [79].

انخفاض تركيز الكالسيتريول يزيد من إفراز PTH بآليات مباشرة وغير مباشرة [86]. تتحقق التأثيرات غير المباشرة من خلال خفض كل من امتصاص الكالسيوم في الأمعاء وتحرير الكالسيوم من العظام، وكلاهما يعزز نقص كالسيوم الدم، مما يحفز إفراز PTH.

يعمل الكالسيتريول على مستقبلات VDRs في الغدد جارات الدرق لتثبيط نسخ PTH وليس إفرازه [87]. بالتالي، انخفاض تركيز الكالسيتريول يزيل هذا التأثير المثبط له ويقلل من عدد VDRs في خلايا الغدد جارات الدرق [88].

يمكن لإعطاء الكالسيتريول، من ناحية أخرى، أن يعاكس جزئيًا فرط نشاط جارات الدرق في المراحل المبكرة [89] والمتقدمة لـ CKD [90].

هناك أيضًا أدلة على أن نقص الاستجابة للكالسيتريول يساهم في تطور فرط نشاط جارات الدرق. بشكل أدق، قد تصبح التراكيز الفيزيولوجية للكالسيتريول عاجزة عن تثبيط إفراز PTH بشكل طبيعي، ربما بسبب انخفاض عدد VDRs في الغدد جارات الدرق [88].

كشفت الدراسات التي أجريت على مرضى غسيل الكلية أن الانخفاض في كثافة المستقبلات هو الأبرز في مناطق فرط التنسج العقيدي، وليس المنتشر [91]. وبالتالي، قد يساهم انخفاض عدد VDRs في تطور فرط نشاط جارات الدرق وتكاثر خلايا الغدد جارات الدرق مسببًا تشكل عقيدات.

اضطراب توازن الكالسيوم –

اقترحت الدراسات أنَّ اضطراب توازن الكالسيوم بسبب CKD–MBD قد يلعب دورًا في ارتفاع معدَّل الوفيات القلبية الوعائية في مرضى الداء الكلوي المزمن. يترافق كل من نقص كالسيوم الدم وفرط كالسيوم الدم مع زيادة معدل الوفيات على حدٍ سواء [92].

ينخفض تركيز كالسيوم المصل الكلي مع تقدم CKD بسبب احتباس الفوسفات، وانخفاض تركيز الكالسيتريول، ومقاومة تأثيرات PTH على العظم. نقص كالسيوم الدم شائع في مرضى CKD ويساهم في زيادة إفراز PTH واضطراب إعادة الصياغة العظمية.

من ناحية أخرى، يتورط فرط كالسيوم الدم في التسبب بالتكلسات خارج الهيكلية، إضافة إلى أنَّ توازن الكالسيوم الإيجابي قد يكون عاملًا هامًا في ترقي هذه التكلسات.

الكالسيوم هو المنظم الرئيسي لإفراز PTH. يُستشعَر التغير في تركيز كالسيوم المصل الشاردي بشكل دقيق عن طريق مستقبل غشائي نوعي حساس للكالسيوم CaSR يتم التعبير عنه بشكل كبير على سطح الخلايا الرئيسية لجارات الدرق [93]. يتم تنظيم إفراز PTH استجابةً لكالسيوم المصل بشكل محكم بواسطة CaSR.

لذلك، يعد انخفاض تركيز كالسيوم المصل في CKD، المستشعر به من قبل CaSR، بمثابة محفز قوي لإطلاق PTH.

في الداء الكلوي المزمن، قد ينقص عدد CaSRs في جارات الدرق المتضخمة، وخاصة في مناطق التضخم العقيدي [94]. يمكن أن يؤدي انخفاض كثافة المستقبلات إلى تثبيط

غير كافٍ لإفراز PTH بالكالسيوم، مما يؤدي إلى تركيز PTH مرتفع بشكل غير ملائم مع تركيز الكالسيوم الطبيعي أو حتى المرتفع.

لدور CaSR في تنظيم وظيفة جارات الدرق تطبيقات علاجية مباشرة. إعطاء محاكيات الكالسيوم calcimimetics يزيد من حساسية المستقبلات للكالسيوم خارج الخلوي ويمكن أن يقلل إفراز PTH من الغدد جارات الدرق [93,95]. تتوسط محاكيات الكالسيوم أيضًا انقاص تركيز PTH المصل عن طريق خفض التعبير الجيني لـ PTH [96] وزيادة التعبير عن VDRs في الغدد جارات الدرق [97].

عامل نمو الأرومة الليفية 23 –

تتمثل وظيفة FGF23 الأساسية في الحفاظ على تركيز فوسفات المصل الطبيعي عن طريق انقاص كل من عود امتصاص الفوسفات في الكلية بشكل مباشر وامتصاص الفوسفات المعوي بشكل غير مباشر من خلال خفض إنتاج الكالسيتريول. المحصلة النهائية لهذه التأثيرات هو خفض تركيز فوسفات المصل.

قد تكون زيادة مستويات FGF23 واحدة من أبكر الواسمات الحيوية الملاحظة في CKD–MBD [81,98]. في مرضى الداء الكلوي المزمن، تزداد مستويات FGF23 قبل التغيرات في مستويات الكالسيوم أو الفوسفور أو PTH.

يثبط FGF23 أيضًا إفراز PTH من جارات الدرق [99]. ومع ذلك، يشير وجود تراكيز عالية من PTH في مرضى CKD، على الرغم من ارتفاع تركيز FGF23، إلى أن الغدد جارات الدرق تصبح مقاومة نسبيًا للتراكيز المرتفعة من FGF23 والذي قد يكون بسبب انخفاض التعبير عن FGFR1 وبروتين الكلوثو في الغدد جارات الدرق مفرطة التنسج [100].

مقاومة الهيكل العظمي لـ PTH –

يبدو أن مقاومة الهيكل العظمي لهرمون جارات الدرق تساهم في نشوء فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في CKD [101]. آليات ذلك عديدة تتضمن فرط فوسفات الدم وانخفاض فعالية الكالسيتريول ونقص عدد مستقبلات PTH [102].

اضـطرابات تقلب العظم وتمعدنه ونموه الخطيّ و قوته Abnormalities in bone turnover, mineralization, volume linear growth, or strength

المعيار الذهبي لتشخيص وتصنيف الداء العظمي في سياق CKD هو خزعة العظم[103]. مع ذلك، ونظرًا لأنَّ خزعة العظم إجراء غازٍ ومكلف، فقد تم استخدام العديد من الواسمات الحيوية biomarkers لتشـخيص ومراقبة معدل تقلب العظم. لسـوء الحظ، فجميع هذه الطرق لها محددات في تقييم الداء العظمي الكلوي.

يمكن أن يُنظَر إلى تقلب العظام باعتباره التناسـب بين بناء العظم وارتشـافه، وبالتالي فهو يَتبَع لدرجة فرط نشـاط جارات الدرق. على الرغم من أنَّ PTH قد يكون مشـعرًا أفضـل لنشاط جارات الدرق أكثر من تقلب العظم، لكنَّه يبقى مقبولًا كدليل على تقلب العظم.

ومع ذلك، فإن مستويات PTH ضمن الأهداف العلاجية الموصى بها من قبل KDIGO ليسـت مفيدة دائمًا في التنبؤ بطبيعة تقلب العظم. اقترحت إحدى الدراسـات الجمع بين الفوسفاتاز القلوية النوعية للعظام وPTH لتحسين القدرة التشخيصية لهذه الواسمات في التنبؤ بنمط الداء العظمي في CKD [104].

أوصـت KDIGO باسـتخدام ثلاث متغيرات parameters لتقييم أمراض العظام، تتضمن تقلب العظم والتمعدن والحجم (نظام TMV) [75].

بناء على خصائص نظام TMV توصف أمراض العظام المرتبطة بـ CKD كما يلي

1. التهاب العظم الليفي الكيسي - يتميز بتقلب عظمي مرتفع high bone turnover بسبب فرط نشاط جارات الدرق الثانوي.
2. الداء العظمي اللاحركي (الخامل) - يتميز بانخفاض معدل تقلب العظم. قد يسـبب ترسب الألومنيوم هذا الاضطراب، إلا أنه في الوقت الحالي غالبًا ما ينجم عن الثبيط المفرط لجارات الدرق. ويمثل الآفة العظمية الرئيسية في مرضـى التحال البريتواني والدموي.
3. تلين العظـام - يتميَّز تلين العظـام بتقلـب عظمي منخفض مترافق مع تمعـدن غير طبيعي [105]. انخفض معدَّل حدوث تلين العظام بعد التخلي عن خالبات الفوسـفور الحاوية على الألومنيوم وإدخال تقنيات أكثر كفاءة لمعالجة المياه المسـتخدمة في إعداد سائل التحال dialysate [106].
4. الحثل العظمي الكلوي المختلط - يتميز إما بتقلب عظمي مرتفع أو منخفض وبتمعدن غير طبيعي.

تبدأ التغيرات تحت السـريرية في إعادة الصـياغة العظمية في وقت مبكر من CKD. وبالرغم من ترقي الآفات، فإن الأعراض و/أو العلامات الناتجة عن اضـطرابات العظم المختلفة، مثل الكسـور والآلام العظمية، لا تحدث بشـكل عام حتى يصـبح المريض على التحال المبرمج [105].

انخفض معدل انتشـار الداء العظمي مرتفع التقلب (التهاب العظم الليفي الكيسـي) بين مرضـى غسـيل الكلية بشـكل ملحوظ، في حين ازداد الداء العظمي منخفض التقلب غير المحدث بالألمونيوم (الداء العظمي اللاحركي) [107].

قد يعكس هذا الانتشـار المتزايد للداء العظمي منخفض التقلب عوامل متعددة، بما في ذلك التغيرات في التركيبة السـكانية للمرضـى (زيادة عدد كبار السـن ومرضـى السـكري) واختلاف الاسـتراتيجيات العلاجية، مثل الاسـتخدام المتزايد والمبكر لمشـتقات الفيتامين د وخالبات الفوسفور الحاوية على الكالسيوم، والاختلاف في تقنيات التحال [108].

التكلسات خارج الهيكلية

تعد التكلسـات خارج الهيكلية شـائعة في مرضـى الداء الكلوي المزمن، وخاصـةً في المرضـى المعالجين بالتحال [109]. تتطور التكلسـات الوعائية مبكراً، وتسـاهم في زيادة معدَّل الوفيات.

زرع الكلية والتغيرات الحاصلة بعده

مقدمة

على الرغم من التطورات الطبية والتقانية العديدة، لا يتمتع مرضى الداء الكلوي المزمن الذي يعالجون بغسيل الكلية غالبًا بصحة جيدة. تستمر أعراض التعب والإرهاق، كما أنَّ الأمراض القلبية الوعائية واعتلال الأعصاب المحيطية والذاتية والداء العظمي واضطراب الوظيفة الجنسية تبقى شائعة، حتى في المرضى الذين يُعتقد أنهم يعالجون بشكل كافٍ بغسيل الكلية. لذلك قد يصبح المرضى معتمدين على أفراد الأسرة أو غيرهم للحصول على مساعدة جسدية ونفسية ومالية. هذه النتائج متوقعة، فأنظمة التحال الدموي الفعَّالة توفر إزالة أقل من 15% من الذوائب الصغيرة التي تطرحها الكليتان الطبيعيتان، في حين تكون إزالة الذوائب ذات الوزن الجزيئي الأعلى أقل كفاءة.

لذلك يعتبر زرع الكلية الخيارَ العلاجيَّ الأمثل لمعظم مرضى الداء الكلوي المزمن الانتهائي ESRD من حيث إمكانية استعادة حياة صحيَّة ومنتجة مقارنة بالبقاء على التحال.

أدَّت التطورات العلاجية وإدخال مثبطات المناعة الحديثة، إلى تحسُّنٍ ملحوظٍ في بقيا الطعم ونوعية الحياة بالنسبة لمرضى زرع الكلية. في الوقت الحاضر، وصلت بقيا الطعم لمدة عام واحد إلى أكثر من 93% ، ولمدة خمس سنوات أكثر من 72% بالنسبة لزرع الكلية للمرة الأولى [110].

على الرغم من ذلك، يعاني بعض المرضى من بقاء اختلاطات الداء الكلوي المزمن بعد الزرع. لذلك يجب الانتباه إلى العواقب طويلة الأمد المحتملة للداء الكلوي المزمن السابق والحاليِّ من خلال المتابعة السريرية المستمرة بعد زرع الكلية الناجح.

إحدى هذه المشاكل هي الاضطرابات العظمية والمعدنية Mineral and bone disorders، التي تشمل في مرضى زرع الكلية اضطرابات الكالسيوم والفوسفات وعوز الفيتامين د وفرط نشاط جارات الدرق الثانوي والثالثي وهشاشة العظام والنخرة العظمية. "الجدول 2"

سنفصِّل فقط في الاضطرابات المرافقة لاستمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد زرع الكلية وآليات حدوثها.

TABLE 2 | Mineral and bone disorders after kidney transplantation

Calcium Disorders
Hypercalcemia
Hyperparathyroidism
Exogenous intake of vitamin D and Calcium
Hypocalcemia
Parathyroidectomy: Hungry Bone disease
Phosphorus Disorders
Hypophosphatemia
High FGF-23 and PTH
Drugs: Steroids, Sirolimus
Hyperphosphatemia
Delayed graft function or CKD in allograft
Vitamin D Disorders
Hypovitaminosis D
PTH Disorders
Hyperparathyroidism
Polyclonal or monoclonal hyperplasia
CKD in allograft
Osteopenia and Osteoporosis
Aging
Residual MBD
Hyperparathyroidism
Hypogonadism
Medications
Glucocorticoids, proton pump inhibitors, calcineurin inhibitors
Osteonecrosis
Glucocorticoids

الجدول 2 - الاضطرابات العظمية والمعدنية بعد زرع الكلية
يتظاهر استمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد الزرع بفرط كالسيوم الدم ونقص فوسفات الدم، ويعد من العوامل المؤهبة لهشاشة ونقص تمعدن العظام.

(Modified from Vangala C, Pan J, Cotton RT and Ramanathan V. Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Front. Med*. (2018); 5:211.)

الفيزيولوجيا المرضية

في الوقت الذي يُجرى فيه زرع الكلية، يكون لدى المرضى عادةً فرط نشاط جارات درق ثانوي وتضخم في الغدد جارات الدرق، فرط فوسفات الدم، انخفاض مستويات 25,1 ديهيدروكسي الفيتامين د، وارتفاع FGF23. "الشكل 10"

وعندما يصبح الطعم الكلوي الجديد وظيفيًّا، فإن الاستجابة النموذجية هي تراجع أو تحسُّن هذه الاضطرابات. "الشكل 11"

عامل نمو الأرومة الليفية FGF-23

تنخفض مستويات FGF-23 بشكل كبير خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد الزرع [111]، لتشابه في نهاية السنة المستويات المشاهدة في مرضى الداء الكلوي المزمن مع معدل رشح كبي مماثل [112].

الفيتامين د

تعمل الكلية المزروعة الوظيفية بالتزامن مع انخفاض مستويات FGF-23 على زيادة تدريجية في هدركسلة 25 هيدروكسي الفيتامين د إلى الشكل الفعال 25,1 ديهيدروكسي الفيتامين د، مما يؤدي إلى ازدياد الامتصاص المعوي للكالسيوم والفوسفور.

على الرغم من ذلك، يعاني أغلب مرضى زرع الكلية من عوز الفيتامين د [113](أي انخفاض مستويات 25 هيدروكسي الفيتامين د (25(OH)-Vit D))

نقص فوسفات الدم بعد الزرع

يصادف نقص فوسفات الدم بشكل شائع في الأشهر الأولى بعد الزرع (حوالي 50% من المرضى)، وبشكل أقل عادةً مع مرور الوقت [114].

- في الفترة الباكرة بعد الزرع، يمكن أن يعزى نقص فوسفات الدم لفرط الإدرار خاصةً بعد زرع الكلية من متبرع حي، أو خلل في عود الامتصاص الأنبوبي للفوسفات الناجم عن الأذية الإقفارية
- بعد الزرع ومع ارتفاع معدل الرشح الكبي، تؤدي المستويات المرتفعة لـ PTH و FGF-23 إلى ضياع هام للفوسفات في البول [115]
- استخدام الستيروئيدات يثبّط عود امتصاص الفوسفات في الأنبوب القريب [116]
- قد تسهم مثبطات Mammalian target of rapamycin (mTOR) في نقص فوسفات الدم [117]
- خلافًا لنقص فوسفات الدم الذي يحدث في الفترة الباكرة بعد الزرع، استمرار نقص فوسفات الدم بعد سنة من الزرع يعود بشكل أساسي إلى فرط نشاط جارات الدرق المستمر وليس إلى ارتفاع مستويات FGF-23 [115]. ترافُق نقص فوسفات الدم مع فرط كالسيوم الدم بعد الزرع يقترح استمرار فرط نشاط جارات الدرق.

فرط كالسيوم الدم بعد الزرع

فرط كالسيوم الدم شائع بعد الزرع، خاصةً خلال الأشهر الثلاثة الأولى، حيث يصادف بنسبة 11-31% في مرضى الزرع خلال السنة الأولى [114,118]

يعزى فرط كالسيوم الدم بعد الزرع لعدة عوامل

- استمرار فرط نشاط جارات الدرق الثانوي وهو العامل الأهم
- زيادة إنتاج الكالسيتريول من قبل الكلية
- ارتشاف التكلسات (ترسبات فوسفات الكالسيوم) في الأنسجة الرخوة [119]
- زيادة ألبومين المصل (نتيجة تحسُّن التغذية بعد الزرع) تزيد من تركيز كالسيوم المصل الكلي عن طريق زيادة القسم المرتبط بالألبومين دون التأثير على تركيز الكالسيوم الحر أو الشاردي الأهم فيزيولوجيًّا. ومع ذلك، فإن الزيادة في الكالسيوم الكلي بسبب الزيادة في الألبومين طفيفة بشكل عام وليس لها أهمية سريرية.
- الجرعات العالية من الستيروئيدات قد تخفي فرط كالسيوم الدم بسبب خفضها لامتصاص الكالسيوم الهضمي، حيث يتظاهر فرط كالسيوم الدم أثناء تخفيض جرعة الستيروئيدات.
- تناول مركبات الكالسيوم والفيتامين د
- يمكن أن تترافق متلازمة العظم اللاحركي أو منخفض التقلب بفرط كالسيوم الدم بعد الزرع [120]

استمرار فرط نشاط جارات الدرق

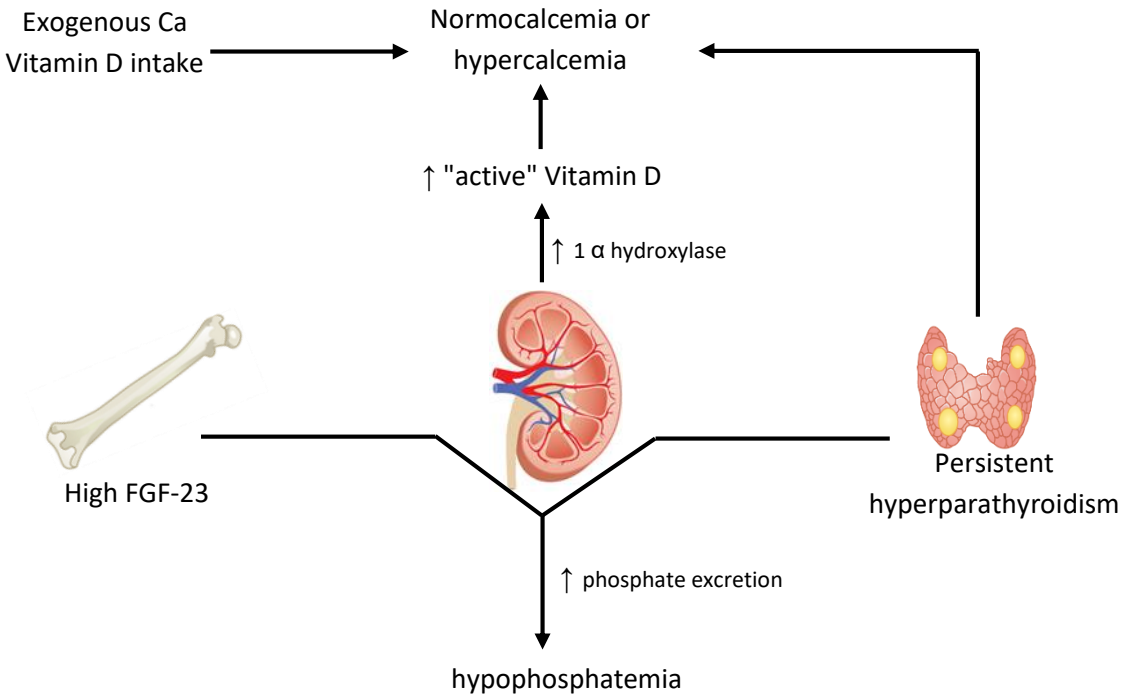
كما ذكرنا سابقًا، ينتج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي في الداء الكلوي المزمن المتقدم عن محرضات عديدة، بما في ذلك فرط فوسفات الدم، ونقص كالسيوم الدم، وانخفاض مستويات 25,1 ديهيدروكسي الفيتامين د ، ومقاومة الهيكل العظمي لـ PTH. تؤدي هذه العوامل إلى التحفيز المستمر لتصنيع وإفراز PTH. "الشكل 10"

ينتج عن ذلك فرط تنسُّج في الغدد جارات الدرق ويكون في البداية منتشر diffuse وعديد النسيلة polyclonal. ولكن مع مرور الوقت، ينخفض التعبير عن مستقبلات الفيتامين د VDRs والمستقبلات الحساسة للكالسيوم CaSRs في خلايا الغدد جارات الدرق، وهنا يمكن أن يصبح فرط التنسُّج أحادي النسيلة monoclonal أو عقيديّ nodular [121].

في مثل هؤلاء المرضى، يصبح تصنيع وإفراز PTH ذاتيًا autonomous ، مستقلًا عن المحرضات الفيزيولوجية ويستجيب بالحد الأدنى للعوامل العلاجية وغالبًا ما يترافق بفرط كالسيوم الدم [120]، وهنا يطلق على فرط نشاط جارات الدرق المطرِّد بالثالثي Tertiary hyperparathyroidism (THPT)

بعد الزرع الناجح وتحسن معدل الرشح الكبيّ، فإنَّ معظم هذه المحرِّضات لتضخم جارات الدرق تتضاءل مما يؤدي غالبًا إلى انخفاض تدريجي في مستويات PTH. على عكس مستويات FGF-23 التي تنخفض بشدة بعد الزرع، يكون الانخفاض في PTH تدريجيًا أكثر [120]. "الشكل 11"

هذا التراجع في فرط التنسج عديد النسيلة بعد الزرع بسبب اصلاح الاضطرابات الاستقلابية والغدية لا يحدث في حال النمو الورمي أحادي النسيلة، حيث تكون الاستجابة للآليات المنظمة الفيزيولوجية لإفراز وتكاثر جارات الدرق منخفضة أو معدومة [122].



الشكل 11 –
التبدلات الحاصلة في الاضطرابات العظمية والمعدنية بعد زرع الكلية مع وظيفة طعم جيدة

Modified from Vangala C, Pan J, Cotton RT and Ramanathan V. Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Front. Med*. (2018); 5:211.

فرط نشاط جارات الدرق المستمر بعد زرع الكلية

Persistent hyperparathyroidism after renal transplantation (PT-HPT)

مقدمة

مرضـــى زرع الكلية معرَّضـــون لاســـتمرار فرط نشـــاط جارات الدرق وغيرها من الاضطرابات العظمية والمعدنية المرافقة للداء الكلوي المزمن CKD-MBD.

عادةً ما يتراجع فرط نشاط جارات الدرق الثانوي بعد زرع الكلية، حيث يتم استعادة معدَّل الرشح الكبي الطبيعي. ومع ذلك، يُقدَّر انتشار استمرار فرط نشاط جارات الدرق بحوالي 15 إلى 50 بالمئة من المرضى بعد الزرع [114].

يُعزى ذلك، كما أسلفنا، إلى استمرار الإنتاج الذاتي لـــ PTH بسبب فرط التنسُّج وتشكل الورم الغدي adenoma على الرغم من إزالة المحرضـات الأولية لفرط نشـاط جارات الدرق.

التعريف Definition

لا يوجد إتفاق على مستوى PTH الذي يعرِّف بدقة استمرار فرط نشـاط جارات الدرق بعد زرع الكلية [123].

ولأنَّ التراجع العفوي لفرط نشـاط جارات الدرق قد لا يحدث بسـرعة، ينتظر أغلب أطباء الزرع مدة 12 شـــهرًا بعد الزرع حتى عودة PTH للقيم الطبيعية. بعد هذه المدة، يعتبر مستوى PTH الذي يتجاوز ضعفي الحد الأعلى الطبيعي (> 130 بيكوغرام/مل) متوافقًا مع فرط نشاط جارات الدرق المستمر بعد الزرع PT-HPT [123].

عوامل الخطورة Risk Factors

يرتبط حدوث فرط نشاط جارات الدرق المستمر بعدة عوامل أهمها [120,124]

- اضطراب وظيفة الطعم بعد الزرع
- شدة فرط نشاط جارات الدرق قبل الزرع
- حدوث فرط تنسج عقيدي في الغدد جارات الدرق قبل الزرع
- طول مدة غسيل الكلية قبل الزرع
- استخدام cinacalcet قبل الزرع

التظاهرات السريرية Clinical Manifestation

لسوء الحظ، لا توجد تظاهرات سريرية واضحة لفرط نشاط جارات الدرق المستمر بعد الزرع. لذلك يكتشف بشكل أساسي من خلال الفحوص المخبرية [123].

تختلف التظاهرات السريرية لفرط نشاط جارات الدرق المستمر بعد زرع الكلية عن تلك المرافقة لفرط نشاط جارات الدرق الثانوي في مرضى الداء الكلوي المزمن، وذلك بسبب عودة معدَّل الرشح الكبي للطبيعي أو قرب الطبيعي بعد الزرع.

في مرضى زرع الكلية، تشبه التظاهرات السريرية تلك المرافقة لفرط نشاط جارات الدرق البدئي وتتميز بفرط كالسيوم الدم ونقص فوسفات الدم [118].

ومع ذلك، قد لا يكون لدى بعض المرضى سوى ارتفاع في تركيز هرمون جارات الدرق، دون أي اضطرابات مخبرية أخرى.

<u>فرط نشاط جارات الدرق</u>

لا تلاحظ أعراض فرط نشاط جارات الدرق الشديد الثانوي للداء الكلوي المزمن (التي تتضمن آلام عظمية، حكة، حصيات كلوية، واعتلال عضلي) عادةً بين مرضى زرع الكلية، لأنَّ فرط نشاط جارات الدرق يكون أقل حدة بكثير.

ومع ذلك، يمكن لفرط نشاط جارات الدرق الشديد المستمر بعد الزرع أن يتظاهر ويترافق مع نتائج سلبية.

<u>فرط كالسيوم الدم</u>

يؤدي فرط كالسيوم الدم إلى تقبض وعائي مباشر للطعم ونقص حجم محرَّض بالادرار. يمكن أن يسبب فرط كالسيوم الدم الشديد (تركيز كالسيوم المصل > 12.5 ملغ/دل) أذية كلوية حادة، وبشكل نادر، التَّأَقُ التَّكَلُّسِيّ calciphylaxis ، حيث يؤدي التكلس الوعائي إلى نخرموضعي إقفاري [125,126].

<u>نقص فوسفات الدم</u> -

يمكن أن يسبب نقص فوسفات الدم الشديد (فوسفات المصل < 1 إلى 1.5 ملغ/ دل) ضعفًا عضليًا، كما قد يساهم نقص الفوسفات المطوَّل في نقص تمعدن العظام.

عواقب استمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد الزرع Outcomes

الوفيات

ارتبط فرط نشـاط جارات الدرق المسـتمر بزيادة معدَّل الوفيات [127]، الآلية الكامنة وراء ذلك غير معروفة.

تعزز المسـتويات العالية من PTH وفرط كالسـيوم الدم التكلسـات الوعائية، والتي ترتبط مع زيادة معدلات المراضة والوفيات بعد زرع الكلية [128].

فقدان الطعم Allograft loss

ترتبط زيادة PTH بزيادة فقدان الطعم [127]، آلية ذلك غير معروفة.

الداء العظمي والكسور Bone disease and fractures

يعتبر فرط نشـاط جارات الدرق وفرط كالسـيوم الدم غير المضـبوطان من عوامل خطر الداء العظمي بعد الزرع، ويرتبط اسـتمرار فرط نشـاط جارات الدرق بزيادة خطر الإصابة بالكسور [129].

الوقاية Prevention

العلاج الملائم لفرط نشـاط جارات الدرق قبل الزرع قد يمنع اسـتمراره بعد الزرع. ومع ذلك، يحدث أحيانًا فرط نشـاط جارات درق معنِّد على العلاجات الطبية المعتادة في المرضى الذين يعانون من الداء الكلوي المزمن الانتهائي ESRD لفترة طويلة.

هناك اختلاف بين مراكز الزرع في المقاربة الموصـى بها لمرشـحي زرع الكلية الذين لديهم فرط نشـاط جارات الدرق معنِّد قبل الزرع. يقترح جميع الخبراء تقريبًا اسـتئصـال جارات الدرق لمرشـحي زرع الكلية الذين يعانون من فرط نشـاط جارات درق معنِّد مع أعراض متوسـطة إلى شـديدة، خاصـةً إذا لم تكن عملية الزرع قريبة. هذه المقاربة هي ذاتها في مرضى ESRD غير المرشحين لزرع كلية. "المخطط 1"

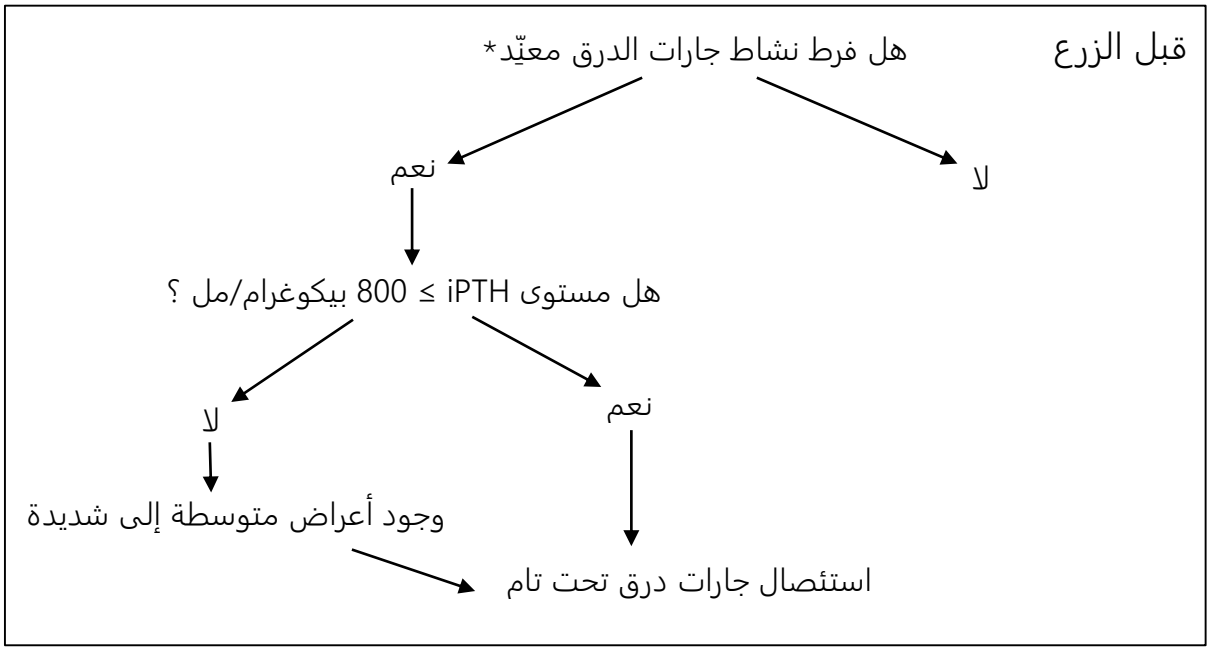
يعتمد أطباء الكلية المختصون بالزرع توصيات مختلفة لمرشحي زرع الكلية اللاعرضيين أو الذين لديهم أعراض خفيفة. قبل الزرع، بغض النظر عن وجود أو غياب الأعراض، يُحال جميع مرشـحي زرع الكلية الذين لديهم قيم intact PTH ≥ 800 بيكوغرام/مل على الرغم من العلاج الدوائي إلى اسـتئصـال جارات درق تحت تام. من غير المرجح أن تستجيب قيم iPTH فوق هذه العتبة للعلاج بالفيتامين د أو مشتقات فيتامين د الفعالة [130].

قد يكون استئصال جارات الدرق أكثر أمانًا إذا تم إجراؤه قبل الزرع. تَرافَق استئصال جارات الدرق بعد الزرع بتدهور مفاجئ في وظيفة الطعم الكلوي في بعض الدراسات [131]، بينما أظهرت دراسات أخرى تحسُّن معدل الرشح الكبي على المدى الطويل [132].

يُستخدم cinacalcet بشكل شائع بين مرضى ESRD غير المرشحين للزرع الذين يعانون من فرط نشاط جارات درق معنِّد. يعتبر cinacalcet من محاكيات الكالسيوم calcimimetics، يعمل على تفعيل المستقبلات الحساسة للكالسيوم CaSR على سطح الخلايا الرئيسية لجارات الدرق مما يؤدي إلى تثبيط إفراز PTH وانخفاض كالسيوم الدم.

ومع ذلك، لا يُفضَّل استخدام cinacalcet في المرشحين لزرع الكلية، ما لم يوجد مضاد استطباب لاستئصال جارات الدرق لأنه قد يخفي فرط نشاط جارات الدرق الثالثي. إضافة لذلك، تَرافَق استخدام cinacalcet قبل زرع الكلية مع ارتداد rebound لفرط كالسيوم الدم ونقص فوسفات الدم عندما يتم إيقاف cinacalcet في وقت الزرع [133].

في حال استخدام cinacalcet ، يجب أن يوقف قبل الزرع، على الأقل مؤقتًا، من أجل تقييم شدة فرط نشاط جارات الدرق. تحدد هذه المقاربة المرضى الذين قد يستفيدون من استئصال جارات الدرق قبل الزرع وتقلل من عدد المرضى المعالجين بـ cinacalcet الذين سيحدث لديهم فرط كالسيوم مرتد بعد الزرع .



المخطط 1 - يظهر تدبير فرط نشاط جارات الدرق الثانوي قبل الزرع

* يعرَّف بأنَّه ارتفاع شديد، مستمر، ومترقٍ في هرمون جارات الدرق لم يتم التمكن من تخفيضه إلى قيم مقبولة بالمعالجة الدوائية (بمشتقات الفيتامين د أو cinacalcet) دون التسبب بارتفاع هام في فوسفات أو كالسيوم الدم

المراقبة بعد الزرع Monitoring After Transplant

بناءً على توصيات KDIGO ، تراقب مستويات الكالسيوم والفوسفات وهرمون جارات الدرق بشكل روتيني في جميع مرضى زرع الكلية [134].

يجب قياس مستويات كالسيوم وفوسفات المصل في كل زيارة خلال السنة الأولى.

يقاس PTH كل ثلاثة أشهر، أو بشكل أكثر تواترًا عند وجود فرط كالسيوم الدم أو نقص فوسفات الدم.

لا توجد توصية بشأن قيم PTH المقبولة بعد الزرع ومتى يجب التدخّل. بالإضافة إلى ذلك، يجب أن تكون القيم التي تُعتَبر مناسبة، فردية وفقًا لدرجة وظيفة الطعم.

يجب قياس مستوى (25 هيدروكسي الفيتامين د) بعد الزرع، ويكرَّر القياس بناءً على القيم القاعدية والتداخلات. "الجدول 3"

	Immediate post-transplant	CKD: GFR category					
		G1T	G2T	G3aT	G3bT	G4T	G5T
Serum calcium	At least weekly	Every 6-12 months				3–6 months	1–3 months
Serum phosphate	At least weekly	Every 6–12 months				3–6 months	1–3 months
Serum intact PTH	Once	Once*				6–12 months	1–3 months
Serum 25(OH)D	Once	Once#–correct deficiency and insufficiency					

الجدول 3 - المراقبات المخبرية في مرضى زرع الكلية

* فاصل إعادة التحليل يُحدَّد بناءً على القيمة القاعدية، وتقدُّم الداء الكلوي المزمن

تكرار التحليل تحدده القيم القاعدية والتداخلات العلاجية

Modified from Vangala C, Pan J, Cotton RT and Ramanathan V. Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Front. Med*. (2018); 5:211.

التقييم Evaluation

بالإضافة للتقييم المخبري، تجرى الدراسة الشعاعية لتحديد ما إذا كان فرط نشاط جارات الدرق الملاحظ سريريًا ناتج عن ورم غدي، فرط تنسُّج في الغدد جارات الدرق، أو فرط تنسج عقيدي.

يمكن للأمواج فوق الصوتية تسهيل اتخاذ القرار بشأن استئصال جارات الدرق لأن الغدد التي يزيد قطرها عن 1 سم أو حجمها عن 500 مم^3 تشير بقوة إلى تحول عقيدي، والذي عادة ما يكون معنّدًا على العلاج الطبي [135]. يمكن أيضًا أن يساعد التصوير بالأمواج فوق الصوتية للعنق في التخطيط قبل الجراحة.

يستخدم التصوير الإضافي للعنق باستخدام Tc-MIBI-scintigraphy و SPECT/CT في الكشف عن النسيج مفرط الوظيفة [123].

العلاج Treatment

تعتمد المقاربة العلاجية لاستمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد الزرع على التظاهرات السريرية. "المخطط 2"

<u>وجود فرط كالسيوم دم مرافق</u> –

بالنسبة لعلاج فرط كالسيوم الدم بسبب ارتفاع هرمون جارات الدرق، تختلف المقاربة المتبعة بين المراكز، وتحدَّد حسب شدة فرط كالسيوم الدم وارتفاع PTH.

فرط كالسيوم الدم الخفيف إلى المتوسط –

فرط نشاط جارات الدرق المترافق مع فرط كالسيوم دم خفيف إلى متوسط (مستوى كالسيوم المصل > 0.5 إلى 1 ملغ/دل من الحد الأعلى الطبيعي) بعد الزرع، يعالج عادةً باستخدام cinacalcet (30 ملغ يوميًا) في البداية لمنع اختلاطات ارتفاع الكالسيوم و PTH. تراقب مستويات كالسيوم المصل كل أسبوعين وتعدَّل الجرعة بفواصل شهرية حسب الحاجة. إذا لم يستجب المريض على cinacalcet خلال 6 إلى 12 شهرًا، يُحال عادةً لاستئصال جارات الدرق تحت التام.

أشارت بعض الدراسات أنَّ cinacalcet خفَّض مستويات PTH وكالسيوم المصل دون أن يؤثر سلبًا على وظيفة الطعم على المدى القصير [136]. ولكنَّ فعاليته تقتصر على مدة الاستخدام في حال وجود فرط التنسج العقيدي.

لم يدرس بعد التأثير طويل الأمد لـــ cinacalcet على المرضى أو بقيا الطعم، ولم تتم الموافقة على اســتخدامه في مرضـــى زرع الكلية من قبل FDA. على الرغم من أنه يتم استخدامه بدون ترخيص off-label في محاولة لعلاج ارتفاع PTH وفرط كالسيوم الدم وتجنب استئصال جارات الدرق [123].

يمكن أن ينقص cinacalcet تركيز tacrolimus في الـدم. تم تقييم التـداخـل بين cinacalcet ومثبطات المناعة في 14 مريضًـا بعد زرع الكلية. لوحظ انخفاض معتدل ولكن هام في التعرض الجهازي لـــــ tacrolimus بعد أســبوع واحد من العلاج بـ cinacalcet ، في حين لم تتـأثر الحرائـك الـدوائيـة لـــــ cyclosporine و mycophenolate [137].

فرط كالسيوم الدم الشديد -

اســتئصـــال جارات الدرق parathyroidectomy (PTx) هو العلاج المفضّـــل لاستمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد زرع الكلية المترافق مع [138]

1. فرط كالسيوم شديد (كالسيوم المصل > 12 ملغ/دل) بعد الزرع
2. فرط كالسيوم مستمر (كالسيوم المصل > 11 ملغ/دل مستمر لأكثر من 6-12 شهرًا بعد الزرع)
3. وجود أعراض (حكة، آلام عظمية أو مفصلية، ضعف عضلي)
4. فشل التدبير الطبي
5. اضطراب في وظيفة الطعم مرتبط بفرط نشاط جارات الدرق
6. حصيات كلوية و/أو كلاس كلوي
7. نقص تمعدن عظام شديد أو حدوث كسر

في أغلب المراكز، يعتبر اســتئصـــال جارات الدرق تحت التام، وليس التام، هو الإجراء الجراحي المفضَّـــل، لأنَّ فرط نشـــاط جارات الدرق الثانوي في مرضـــى الداء الكلوي المزمن يؤدي إلى تضـخم أربع (أو أكثر) من جارات الدرق. من جهة أخرى، اسـتئصـال جارات الدرق التام قد يعرِّض المريض لقصـــور جارات درق دائم مع الحاجة لتعويض الكالسيوم مدى الحياة [139].

لا تخلو جراحة اسـتئصـال جارات الدرق من الاختلاطات، خاصـةً عندما تجرى من قبل جراح ذي خبرة محدودة. أشيع هذه الاختلاطات نقص كالسيوم الدم بسبب متلازمة العظم

الجائع hungrey bone syndrome ويعرَّف على أنه تركيز كالسيوم المصل الكلي < 8.4 ملغ/دل و/أو نقص كالسيوم الدم > 4 أيام بعد استئصال جارات الدرق، ويتطلب علاجًا مكثفًا بالكالسيوم وفيتامين د [140].

الاختلاطات الأخرى هي تشكل ورم دموي، أذية العصب الحنجري الراجع، وفشل تحقيق الشفاء التام والحاجة لإعادة التداخل [123].

بالمقارنة مع cinacalcet ، فإنَّ استئصال جارات الدرق تحت التام أدى بعد سنة من المتابعة إلى عودة كالسيوم الدم ومستويات PTH للطبيعي وزيادة الكثافة العظمية لعنق الفخذ في نسبة أكبر من مرضى الزرع [141].

يمكن أن يعالج فرط كالسيوم الدم بغياب فرط نشاط جارات الدرق بنفس الطريقة الذي يعالج بها في غير مرضى الزرع. تحديدًا، يجب على المرضى التأكد من تناول كمية كافية من السوائل وتجنب الأدوية التي يمكن أن تسبب فرط كالسيوم الدم. مثل المدرات التيازيدية ومركبات الكالسيوم والفيتامين د

<u>نقص فوسفات الدم</u> –

يعتمد العلاج على شدة نقص فوسفات الدم، وتركيز PTH ، ووجود أو غياب فرط كالسيوم الدم [142]

نقص فوسفات الدم الخفيف أو المعتدل (1.0 - 2.3 ملغ/دل) - يعتمد علاج نقص فوسفات الدم الخفيف أو المعتدل على مستوى PTH.

في المرضى الذين لديهم ارتفاع تركيز PTH ، نعالج أولاً فرط نشاط جارات الدرق. إذا استمر نقص الفوسفات، فإننا نزيد من تناول الأطعمة الغنية بالفوسفور.

نقص فوسفات الدم الشديد (< 1 ملغ/دل) - يعطي معظم الأطباء متممات الفوسفور الفموية بغض النظر عن تركيز PTH أو الكالسيوم. يمكن أيضًا استخدام مشتقات الفيتامين (د) لرفع الفسفور في هذه الحالة في غياب فرط كالسيوم الدم.

تتم إحالة المرضى الذين يعانون من نقص فوسفات الدم الشديد وفرط نشاط جارات الدرق إلى استئصال جارات الدرق.

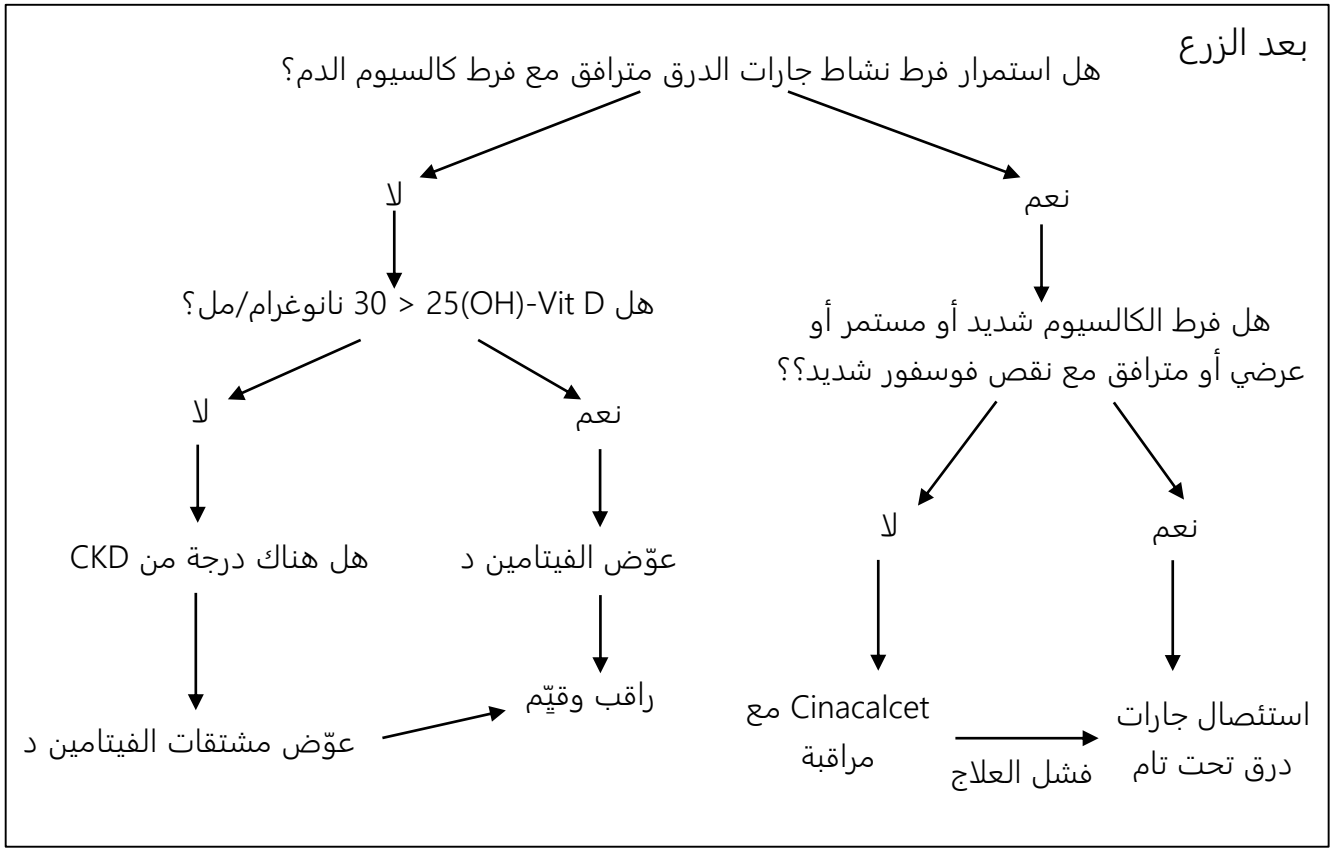
ارتفاع هرمون جارات الدرق دون فرط كالسيوم الدم –

يعتمد العلاج على تركيز الفيتامين د (25(OH)-Vit D)، مع ضرورة النظر في العوامل المساهمة الأخرى، مثل العلاج بجرعات عالية من الستيروئيدات، أو مدرات العروة، أو cinacalcet التي قد يخفض الكالسيوم ولكن لا يثبط PTH ، أو تثبيت العظام للكالسيوم بسبب شفاء الحثل العظمي الكلوي.

إذا كان تركيز فيتامين د (25(OH)-Vit D) أقل من الحد الطبيعي، يعوَّض فيتامين د (كوليكالسيفيرول) للحفاظ على مستوى المصل > 30 نانوغرام/مل.

إذا استمر ارتفاع PTH على الرغم من تعويض الفيتامين د ، والذي قد يحدث بوجود درجة هامة من CKD ، فإننا نعالج بمشتقات فيتامين د الفعّالة، مثل الكالسيتريول. نبدأ بجرعة منخفضة (0.25 ميكروغرام يوميًا) ترفع إلى 0.5 ميكروغرام كحد أقصى يوميًا. يجب مراقبة كالسيوم المصل شهريًا أثناء رفع جرعة المشتق الفعَّال للفيتامين د.

لا يستطب استئصال جارات الدرق تحت التام أو إضافة cinacalcet لعلاج ارتفاع PTH في حال غياب فرط كالسيوم الدم



المخطط 2 - يظهر تدبير فرط نشاط جارات الدرق المستمر قبل زرع الكلية

الدراسة العملية

خلفية البحث وأهميته

- يحدث لدى أغلب مرضـــى الداء الكلوي المزمن درجة من فرط نشـــاط جارات الدرق الثانوي كاســتجابة لعدة اضــطرابات تنجم عن انخفاض معدل الرشــح الكبيّ (احتباس الفوسفات، انخفاض تركيز الكالسيوم الشاردي، وعوز الشكل الفعَّال للفيتامين د).

- عندما يُعالَج فرط نشـــاط جارات الدرق الثانوي بشـــكل ناقص أو يُترَك دون معالجة سـيؤدي إلى فرط تنسُّـج في الغدد جارات الدرق لدى العديد من مرضـــى الداء الكلوي المزمن الانتهائي، مؤدياً في النهاية إلى نمو ورمي وحيد النسيلة [143].

- يتراجع فرط التنسُّج عادةً بشكل بطيء عندما يُجرى لمثل هؤلاء المرضى زرع كلية، بسبب استعادة الوظيفة الكلوية وإصلاح الاضطرابات الاستقلابية والغدية، وذلك خلافًا لمـا يحصـــــل في حـال النمو الورمي، حيث تكون الاســـتجـابـة للآليـات المنظّمـة الفيزيولوجية لإفراز وتكاثر الغدد جارات الدرق منخفضـــة أو معدومة [122]. والنتيجة هي استمرار فرط نشاط جارات الدرق، والذي قد يترافق مع فرط كالسيوم الدم، نقص فوسفات الدم، وتقلب عظمي عالٍ مع زيادة بالارتشاف العظمي.

- يترافق فرط نشـــاط جارات الدرق المســـتمر بعد زرع الكلية بزيادة الوفيات وفقدان الطعم [127]. كما يعتبر فرط نشـاط جارات الدرق غير المسـيطر عليه وفرط كالسـيوم الدم عوامل خطورة لحدوث الداء العظمي بعد الزرع مما يؤدي لزيادة خطر حدوث الكسور [129].

- قد لا يحدث التراجع العفوي لفرط نشـــاط جارات الدرق بســـرعة، لذلك ينتظر أغلب أطباء الزرع مدة 12 شـــهرًا بعد الزرع حتى عودة PTH للقيم الطبيعية. بعد هذه المدة، يعتبر مســـتوى PTH الذي يتجاوز ضـــعفي الحد الأعلى الطبيعي (> 130 بيكوغرام/مل) متوافقًا مع فرط نشاط جارات الدرق المستمر بعد الزرع [123].

- لا توجد تظاهرات سـريرية واضـحة لفرط نشـاط جارات الدرق المسـتمر بعد الزرع. لذلك يكتشف بشكل أساسي من خلال الفحوص المخبرية [123] ، حيث يمكن أن يترافق بفرط كالسـيوم الدم ونقص فوسـفات الدم. ومع ذلك، قد لا يكون لدى بعض المرضـى سوى ارتفاع في هرمون جارات الدرق، دون أي اضطرابات مخبرية أخرى.

- ولذلك، تراقب المستويات المصلية لكل من الكالسيوم والفوسفات عند جميع مرضى زرع الكلية بكل زيارة خلال السنة الأولى من الزرع ويراقب هرمون جارات الدرق كل ثلاثة أشهر، أو بشكل أكثر تواترًا عند وجود فرط كالسيوم الدم أو نقص فوسفات الدم. إضافةً لذلك، يجب قياس مستوى (25 هيدروكسي الفيتامين د) بعد الزرع، ويكرَّر القياس بناءً على القيم القاعدية والعلاج.

- تكمن المشكلة في أنَّ تدبير فرط نشاط جارات الدرق المستمر بعد زرع الكلية ليس دائماً بالأمر السهل [144]. ولذلك، وفي العديد من مراكز زرع الكلية، يفضل تصحيح فرط نشاط جارات الدرق الشديد بالجراحة قبل إجراء زرع الكلية.

- يقدَّر انتشار فرط نشاط جارات الدرق المستمر بعد زرع الكلية في الدراسات العالمية بحوالي 15 إلى 50 بالمئة من مرضى زرع الكلية حتى مع وظيفة طعم جيدة [114]. في هذه الدراسة تمَّ تقدير انتشاره في عينة من مرضى زرع الكلية في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين.

- يتعلق فرط نشاط جارات الدرق المستمر بعد زرع الكلية بشكل أساسي بوظيفة الطعم، لكنه مرتبط أيضًا بعوامل خطورة أخرى قبل الزرع.

- تتضمن عوامل الخطورة لفرط نشاط جارات الدرق المستمر بعد زرع الكلية: طول مدة التحال قبل الزرع، ارتفاع مستويات الكالسيوم ومستوى هرمون جارات الدرق قبل الزرع، وجود فرط تصنع عقيدي بالغدد جارات الدرق، استخدام cinacalcet قبل الزرع [120,124].

- يمكن من خلال تحديد هذه العوامل التنبؤ بالمرضى الذين لديهم فرط نشاط جارات الدرق الثالثي المستبعد أن يتراجع بعد إجراء زرع الكلية، وهؤلاء قد يستفيدون من استئصال جارات الدرق قبل الزرع. وهنا تكمن أهمية هذه الدراسة.

هدف البحث

1. تقدير نسبة انتشار استمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد سنة من زرع الكلية عند المرضى المراجعين لمشفيي الأسد والمواساة الجامعيين
2. دراسة عوامل خطورة استمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد الزرع

المواد والطرائق

تصميم الدراسة

- نمط الدراسة : دراسة حشدية راجعة retrospective cohort study
- مدة الدراسة : تمتد من تشرين الثاني 2018 وحتى آذار 2020
- مكان الدراسة : مشفى الأسد ومشفى المواساة الجامعيان

معايير الاشتمال

كل المرضـى الذين أُجريَ لهم زرع كلية في المشـفيين المذكورين ويراجعون عيادة زرع الكلية بعد سنة من الزرع

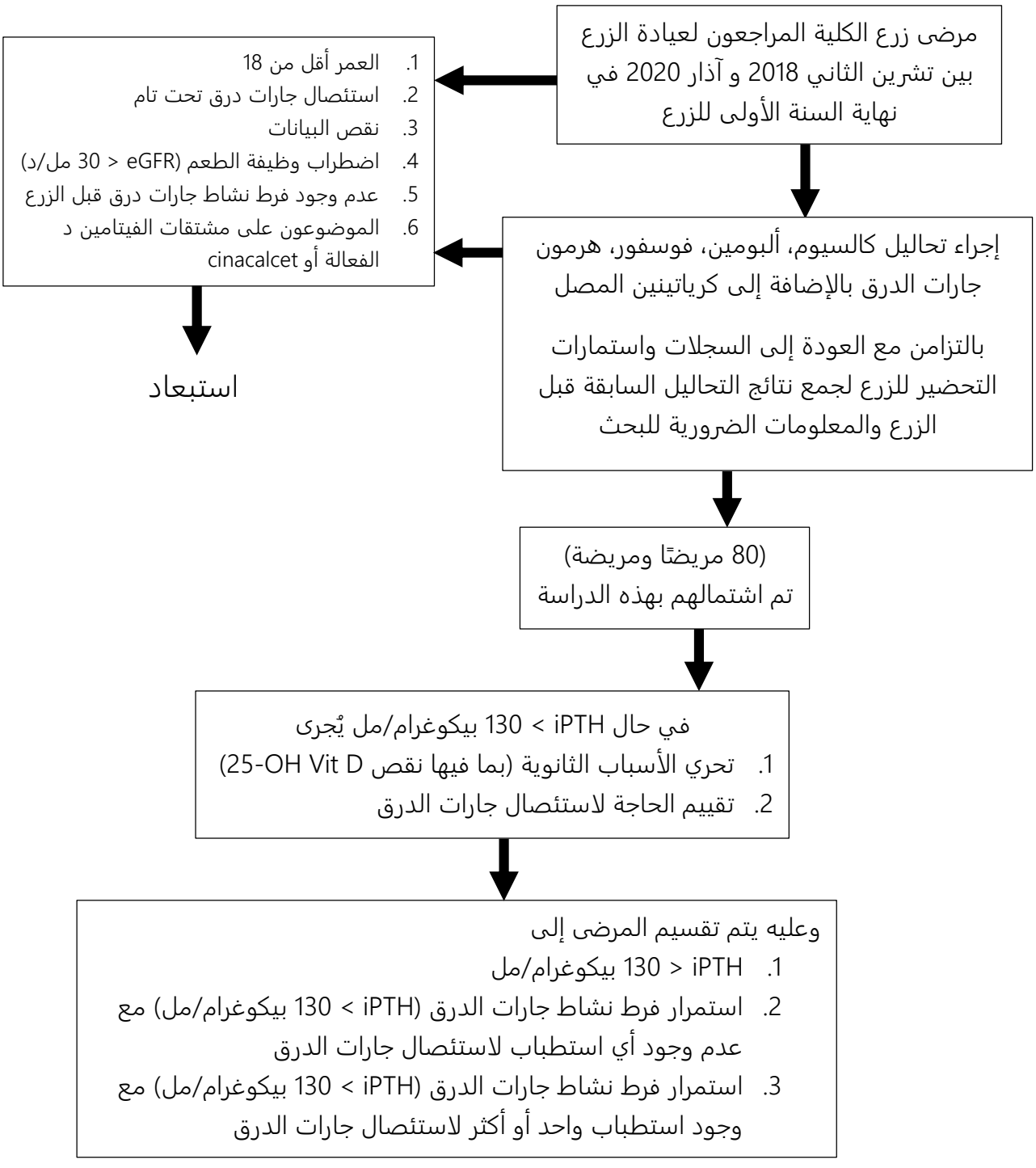
معايير الاستبعاد

1. عدم موافقة المريض على المشاركة في الدراسة
2. المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 سنة
3. مرضى الزرع الذين يقل معدل الرشح الكبي المقدَّر لديهم عن 30 مل/د
4. نقص البيانات الضرورية للبحث في سجلات المريض
5. المرضى الذين خضعوا لاستئصال جارات درق تحت تام
6. المرضى الموضوعون على مشتقات الفيتامين د الفعالة أو cinacalcet
7. المرضى الذين لم يكن لديهم فرط نشاط جارات درق قبل الزرع

حجم العينة

بعد تطبيق معايير الاشـــتمال والاســـتبعاد على مجموعة الدراســـة، بلغ حجم العينة 80 (مريضًا ومريضة) ، أُجرِيَ لهم زرع كلية من معطٍ حي منذ سنة

مراحل العمل "المخطط 3"



المخطط 3 – تلخيص لمراحل العمل

- تم تصحيح جميع قيم الكالسيوم نسبة لألبومين المصل الموافق حسب معادلة التصحيح المذكورة سابقًا (أينما ذكر الكالسيوم فهو الكالسيوم المصحَّح)
- المجال الطبيعي لتركيز كالسيوم المصل الكلي من 8.6 إلى 10.3 ملغ/دل
- المجال الطبيعي لتركيز فوسفات المصل من 2.6 إلى 4.5 ملغ/دل
- تم تقدير معدَّل الرشح الكبي (eGFR) بناءً على معادلة (CKD-EPI) Chronic kidney Disease Epidemiology Collaboration ، وبناءً عليه تم تصنيف درجة الداء الكلوي المزمن لدى المرضى.
- قيم هرمون جارات الدرق مقاسة بالطريقة المناعية Intact PTH assay ، وهي الطريقة الأكثر استخدامًا في الممارسة السريرية. المجال الطبيعي لـــ iPTH المقاس بهذه الطريقة من 15 إلى 65 بيكوغرام/مل.
- يُعرَّف فرط نشاط جارات الدرق المستمر بعد زرع الكلية persistent hyperparathyroidism بقيمة iPTH > 130 بيكوغرام/مل [123].
- يستطب استئصال جارات الدرق في استمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد زرع الكلية المترافق مع [138]
  1. فرط كالسيوم شديد (كالسيوم المصل > 12 ملغ/دل) بعد الزرع
  2. فرط كالسيوم مستمر (كالسيوم المصل > 11 ملغ/دل المستمر لأكثر من 6-12 شهرًا بعد الزرع)
  3. وجود أعراض (حكة، آلام عظمية أو مفصلية، ضعف عضلي)
  4. فشل التدبير الطبي
  5. اضطراب في وظيفة الطعم مرتبط بفرط نشاط جارات الدرق
  6. حصيات كلوية و/أو كلاس كلوي
  7. نقص تمعدن عظام شديد أو حدوث كسر
- يُحال المرضى الذين لديهم واحد أو أكثر من الاستطبابات السابقة إلى استئصال جارات درق تحت تام، بعد إجراء الدراسة الشعاعية (بالأمواج فوق الصوتية للعنق والومضان technetium-99m sestamibi) للتخطيط قبل العمل الجراحي.

الاستبيان

اسم المريض		الجنس	
العمر		سبب القصور الكلوي	
الوزن		الطول	
تاريخ البدء بالتحال		تاريخ الزرع	
السوابق المرضية		ملاحظات أخرى	
العلاج المثبط للمناعة			
الكرياتينين بعد الزرع		معدل الرشح الكبي المقدر	

التحليل	بعد سنة من الزرع	قبل الزرع
الكالسيوم المصحَّح		
الفوسفور		
PTH		
25-OH vit D*		
تقييم الحاجة لاستئصال جارات الدرق*		

* تجرى في حال PTH > 130 بيكوغرام/مل

الدراسة الإحصائية

تم تحليل البيانات وإجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS النسخة 25.

- توصيف البيانات باستخدام الجداول التكرارية مع حساب النسب المئوية.
- تلخيص البيانات العددية من خلال حســـاب المتوســـط والانحراف المعياري والقيمة العليا والدنيا
- عرض البيانات باستخدام المخططات البيانية المختلفة
- حساب الاختلافات في المتغيرات العددية المستمرة بين المجموعات المستقلة بمقارنة المتوسط باستخدام اختبار independent T test (عندما يكون التوزع طبيعيًا) واختبار Mann-Whitney U Test (عندما يكون التوزع غير طبيعي)
- دراسة العلاقة بين المتغيرات الاسمية باستخدام اختبار Chi-square أو Fisher exact test
- تم اعتبار قيم P value الأقل من 0.05 ذات أهمية إحصائية.

النتائج

أولًا - الإحصاء الوصفي Descriptive Statistics

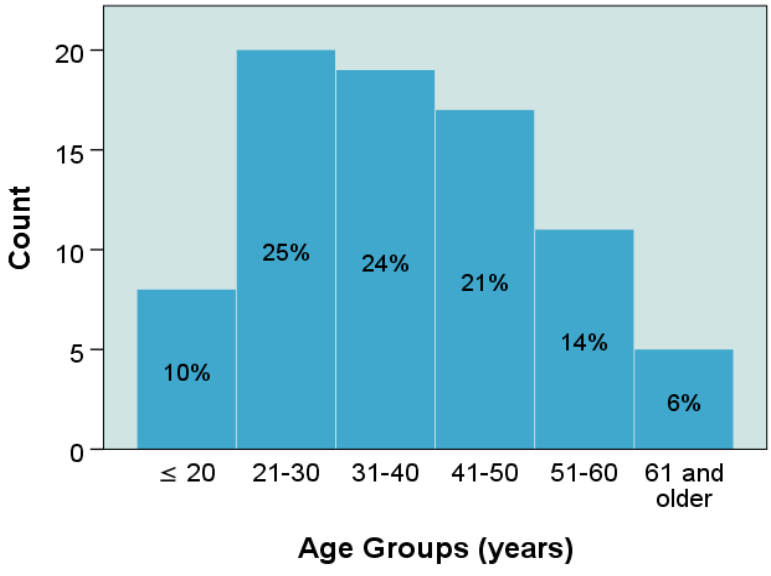
خصائص مجموعة الدراسة

- شـملت الدراسـة 80 مريضًـا، 58 ذكرًا (72.5%) و 22 أنثى (27.5%)، حيث نسبة الذكور للإناث 2.6 : 1

- متوسط أعمار المرضـى في عينة الدراسة (38 ± 13.6) سنة. تم تقسيم المرضـى إلى ست فئات عمرية مع حساب عدد المرضـى والنسبة المئوية لكل فئة، حيث كانت النسبة الأعلى للفئة العمرية بين 21-30 سنة (25%). "الجدول 4 والشكل 12"

الجدول 4 - جدول تكراري للفئات العمرية للعينة

الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
≤ 20 سنة	8	% 10
بين 21 – 30	20	% 25
بين 31 – 40	19	% 23.75
بين 41 – 50	17	% 21.25
بين 51 – 60	11	% 13.75
> 60 سنة	5	% 6.25



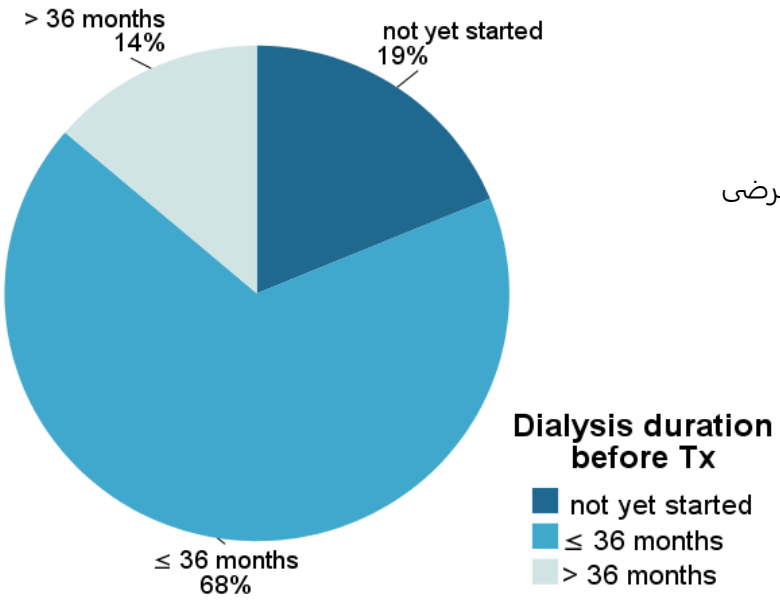
الشكل 12 - تمثيل بياني بالأعمدة يوضح توزع المرضى حسب الفئات العمرية

- بالنسبة لسبب الداء الكلوي المزمن الانتهائي، كان مجهولًا في جزء هام من المرضى (23 مريضًا بنسبة 28.7%)، بينما تصدَّر ارتفاع التوتر الشرياني الأسباب المعروفة (15%). بلغت نسبة الكلية عديدة الكيسات (11.3%) كسبب شائع للداء الكلوي المزمن في بلادنا. جُمعت الأسباب الأقل شيوعًا كالداء الوعائي الكلوي والأمراض الوراثية النادرة في أسباب أخرى. "الجدول 5"

الجدول 5 - جدول تكراري لأسباب الداء الكلوي المزمن للعينة

أسباب الداء الكلوي المزمن	عدد المرضى	النسبة المئوية
الداء السكري	8	% 10
ارتفاع التوتر الشرياني	12	% 15
التهاب كبب وكلية	10	% 12.5
الكلية عديدة الكيسات	9	% 11.3
التهاب كلية خلالي	2	% 2.5
أسباب خلقية	4	% 5
جذر مثاني حالبي	4	% 5
أسباب أخرى	8	% 10
مجهول السبب	23	% 28.7
المجموع	80	% 100

- بلغ متوسط مدة البقاء على التحال قبل الزرع (15 ± 17.6) شهرًا. تم إجراء Preemptive transplantation (زرع استباقي قبل الحاجة للتحال) عند 15 مريضًا (18.8%)، بينما <بلغ عدد المرضى الذين استمروا بالتحال مدة ≥ 36 شهرًا 54 مريضًا (67.5%)، والذين تجاوزوا 36 شهرًا 11 مريضًا (13.8%). "الشكل 13"
- من أصل 80 مريضًا، ثلاثة مرضى فقط (3.8%) كانوا موضوعين على cincalcet قبل الزرع



الشكل 13 -
مخطط دائري يوضح توزع المرضى
حسب مدة التحال قبل الزرع

- تم إجراء زرع الكلية لكل المرضى من معطٍ حي، وأجري الزرع للمرة الثانية لـتسعة مرضى منهم (11.3%)

- بالنسـبة للتثبيط المناعي بعد الزرع، وُضِـع أغلب المرضـى على بروتوكول صـيانة Tacrolimus+Mycophenolic acid (MPA)+Prednisone (73 مريضًا بنسـبة 91.25%)، تم إيقاف السـتيروئيدات في أربعة مرضـى بعد سـتة أشـهر من الزرع.

يوضح الجدول رقم (6) البروتوكولات المستخدمة مع عدد المرضى والنسب المئوية

الجدول 6 - جدول تكراري لبروتوكول الصيانة المستخدم في التثبيط المناعي بعد الزرع

بروتوكول التثبيط المناعي	عدد المرضى	النسبة المئوية
Tacrolimus+MPA+Prednisone	73	% 91.25
Cyclosporine+MPA+Prednisone	1	% 1.25
Tacrolimus+Everolimus +Prednisone	1	% 1.25
Everolimus +MPA+Prednisone	1	% 1.25
Tacrolimus+MPA	4	% 5

في الجدول (7) تلخيص لجميع معطيات مرضى العينة –

الجدول 7 - تلخيص خصائص وبيانات عينة الدراسة

المتغير	عدد المرضى (العدد الكلي 80)
الجنس (ذكر/أنثى)	22/58
العمر (سنة)	38.1 ± 13.6 (18-69)
BMI (كغ/م^2)	27.4 ± 5.3
سبب الداء الكلوي المزمن	
الداء السكري	8
ارتفاع التوتر الشرياني	12
التهاب كبب وكلية	10
الكلية عديدة الكيسات	9
التهاب كلية خلالي	2
أسباب خلقية	4
جذر مثاني حالبي	4
أسباب أخرى	8
مجهول السبب	23
مدة التحال قبل الزرع (شهر)	15 ± 17.6 (0 - 96)
زرع سابق، (نعم/لا)	71/9
العلاج المثبط للمناعة	
Tacrolimus+MPA+Prednisone	73
Cyclosporine+MPA+Prednisone	1
Tacrolimus+Everolimus +Prednisone	1
Everolimus +MPA+Prednisone	1
Tacrolimus+MPA	4
العلاج بالستيروئيدات (نعم/لا)	4/76

تم عرض البيانات العددية على شكل المتوسط ± الانحراف المعياري
أما المتغيرات الإسمية تم التعبير عنها بعدد الحالات

نتائج التحاليل المخبرية قبل وبعد الزرع

في الجدول (8) تلخيص لكامل التحاليل المخبرية قبل وبعد الزرع باســـتخدام كل من المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والقيمة الدنيا والقيمة العليا

الجدول 8 - تلخيص للتحاليل المخبرية لمجموعة الدراسة

المتغير	القيم
الكالسيوم قبل الزرع (مغ/دل)	0.71 ± 8.8 (11.2 – 6.7)
الفوسفور قبل الزرع (مغ/دل)	1.9 ± 6.6 (14.1 – 3.4)
iPTH قبل الزرع (بيكوغرام/مل)	335 ± 450 (2265 - 164)
الكرياتينين بعد سنة من الزرع (مغ/دل)	0.35 ± 1.27 (2.5 – 0.69)
معدل الرشح الكبي المقدر (مل/د)	20.4 ± 76.7 (125 – 31)
الكالسيوم بعد الزرع (مغ/دل)	0.56 ± 9.2 (11.4 – 8.3)
الفوسفور بعد الزرع (مغ/دل)	0.73 ± 3.4 (4.8 – 1.7)
iPTH بعد الزرع (مغ/دل)	200.4 ± 150.7 (1443 – 21.8)

تم عرض النتائج على شكل المتوسط ± الانحراف المعياري
بين قوسين (القيمة الدنيا – القيمة العليا)

تم تقسيم المرضى بناءً على قيمة iPTH بعد الزرع إلى

المجموعة الأولى

1. تراجع فرط نشـــاط جـارات الـدرق non PT-HPT (iPTH ≥ 130 بيكوغرام/مل)، بلغ عددهم 62 مريضًا (77.5%)
2. استمرار فرط نشاط جارات الدرقPT-HPT (iPTH < 130 بيكوغرام/مل)، بلغ عددهم 18 مريضًـا (22.5%)، وهؤلاء تم تحري الأسـباب الثانوية لفرط نشـــاط جارات الدرق (بما فيها نقص 25(OH)-Vit D) مع تقييم الحـاجة لاستئصال جارات الدرق

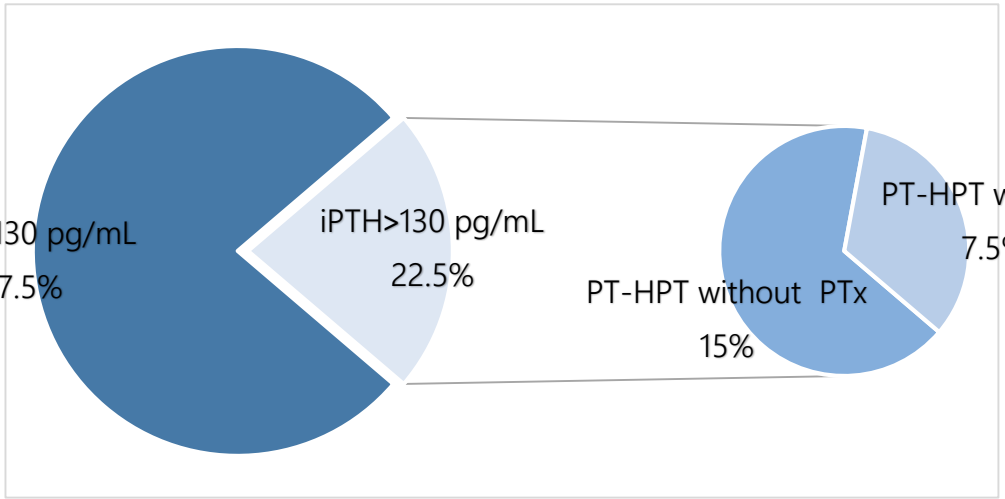
المجموعة الثانية

a. 12 من أصـل 18 مريضًـا لم يكن لديهم أي اسـتطباب لاسـتئصـال جارات الدرق، تم معاكسة الأسباب الثانوية إن وجدت ووضعهم على مراقبة دورية.

المجموعة الثالثة

b. سـتة من أصـل 18 مريضًـا كان لديهم اسـتطباب واحد أو أكثر لاسـتئصـال جارات الدرق، تم إحالتهم إلى استئصال جارات درق تحت تام PTx.

بالمحصـلة، تكون نسـبة PT-HPT دون وجود اسـتطباب لاسـتئصـال جارات الدرق من العدد الكلي للمرضـى 15% ونسـبة PT-HPT مع وجود اسـتطباب لاسـتئصـال جارات الدرق 7.5%. "الشكل 14"



الشكل 14 - مخطط دائري من مخطط دائري
يوضح تقسيم المرضى حسب قيمة هرمون جارات الدرق بعد الزرع، ثم بناءً على تقييم الحاجة لاستئصال جارات الدرق

ثانيًا - التحليل الإحصائي Statistical Analysis

المقارنة بين المجموعات

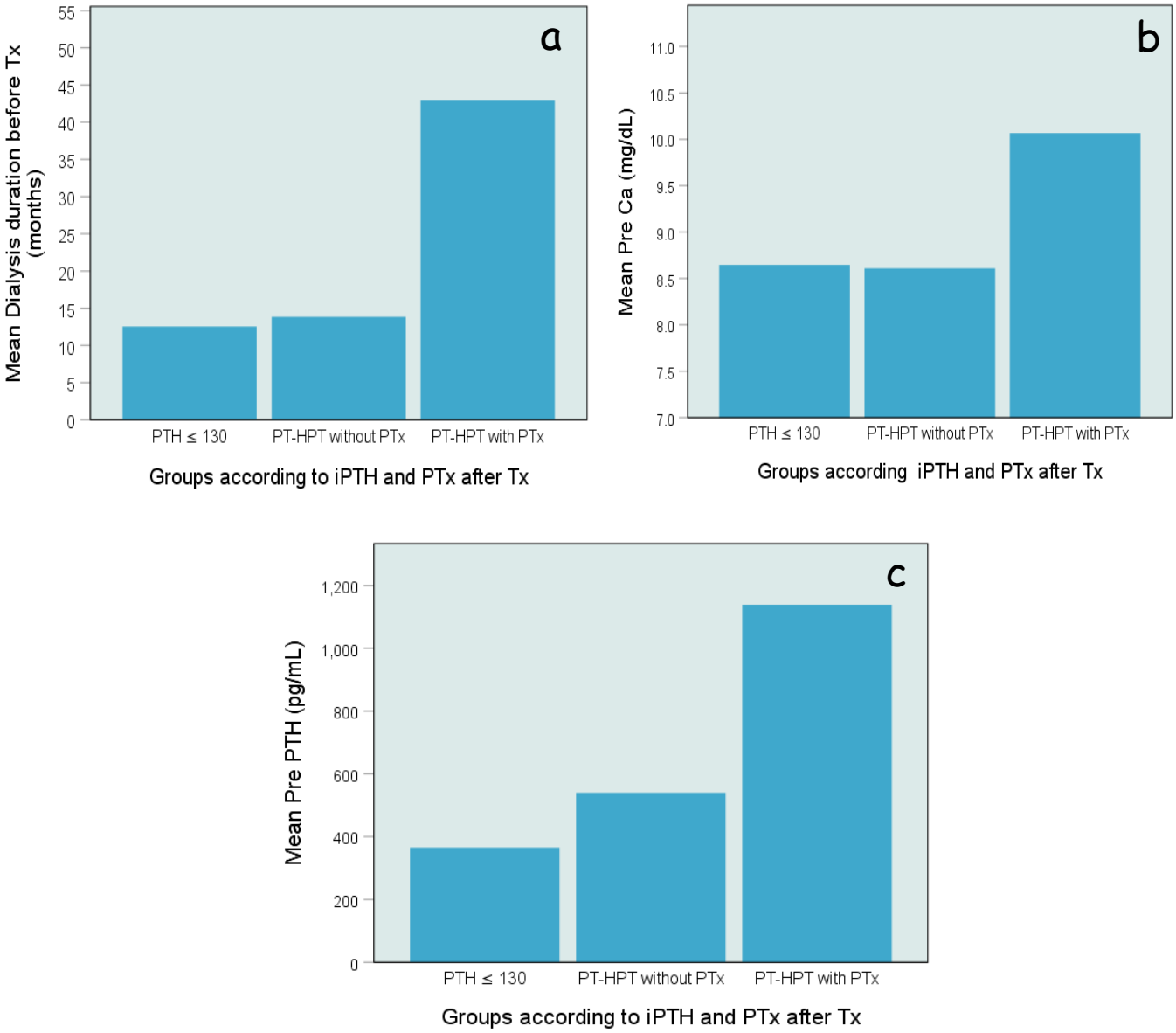
1. تم انشـــاء جدول مقارنة بين المجموعات الثلاثة من حيث مدة التحال، وقيم كل من كالســـيوم وفوســـفات المصـــل وهرمون جارات الدرق قبل وبعد الزرع، وكرياتينين المصـــل ومعدل الرشـــح الكبي المقدر والفيتامين د بعد الزرع. اســـتخدمنا للمقارنة قيم المتوسط والانحراف المعياري والقيمة الدنيا والعليا.

الجدول 9 - المقارنة بين المجموعات

المتغير	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	المجموعة الثالثة	P value
عدد المرضى	62	12	6	
مدة التحال قبل الزرع (شهر)	13.9 ± 12.6 (60 - 0)	14.5 ± 13.8 (42 - 0)	32.6 ± 43 (96 - 0)	0.04
الكالسيوم قبل الزرع (مغ/دل)	0.60 ± 8.6 (9.7 - 6.7)	0.67 ± 8.6 (9.3 – 7.6)	0.61 ± 10.1 (11.2 – 9.6)	0.000324
الفوسفور قبل الزرع (مغ/دل)	1.96 ± 6.8 (14.1 – 3.6)	1.4 ± 5.8 (7.8 – 3.4)	2.03 ± 6.3 (8.3 – 4)	0.263
iPTH قبل الزرع (بيكوغرام/مل)	178.6 ± 365.5 (932 - 164)	340.7 ± 540 (1329 - 185)	669.8 ± 1138.7 (2265 - 341)	0.003
الكرياتينين بعد سنة من الزرع (مغ/دل)	0.28 ± 1.23 (2 – 0.77)	0.48 ± 1.34 (2.1 – 0.69)	0.53 ± 1.57 (2.5 – 0.96)	0.195
معدل الرشح الكبي المقدَّر (مل/د)	19 ± 78.5 (123 - 31)	26.1 ± 74 (125 - 40)	19 ± 63 (82 - 31)	0.216
الكالسيوم بعد الزرع	0.42 ± 9.2 (9.9 – 8.3)	0.34 ± 8.9 (9.5 – 8.4)	0.68 ± 10.4 (11.4 – 9.6)	0.000054
الفوسفور بعد الزرع	0.65 ± 3.5 (4.8 - 2)	0.69 ± 3.5 (4.4 – 2.4)	1 ± 2.4 (4.3 – 1.7)	0.034
iPTH بعد الزرع	28.6 ± 74.5 (129 – 21.8)	170 ± 332.8 (778 - 145)	441.7 ± 573.6 (1443 - 283)	0.000
25-OH vit D بعد الزرع	13.7 ± 21.5 (60 – 5.3)	8.3 ± 16.1 (37 - 4)	15.3 ± 28.1 (51 – 12.2)	0.234

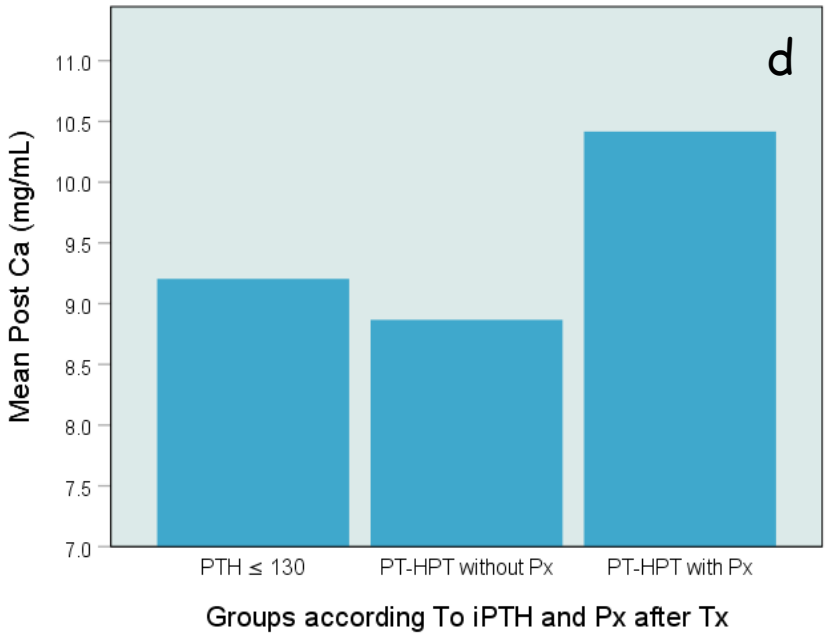
تم عرض البيانات على شكل المتوسط ± الانحراف المعياري
بين قوسين (القيمة الدنيا – القيمة العليا)

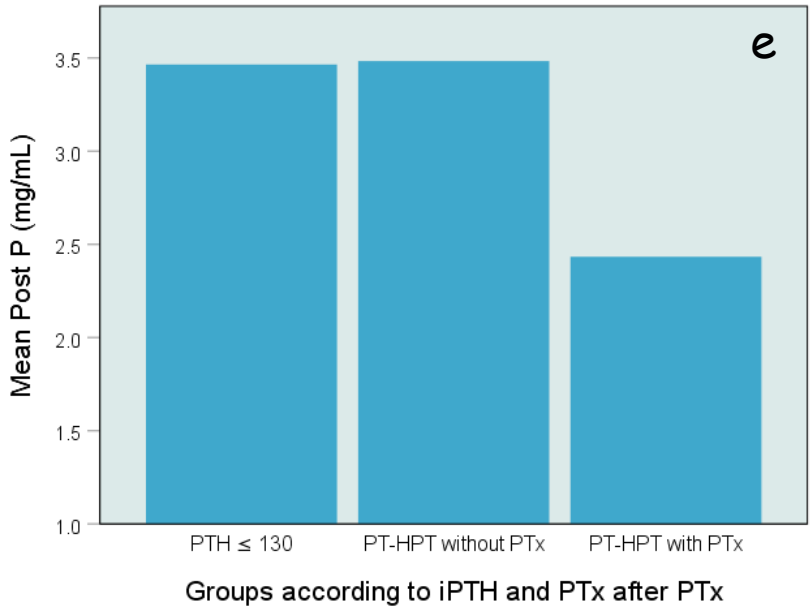
يظهر الشكل البياني (15) مقارنة بين المجموعات الثلاثة بالنسبة لمتوسط كل من مدة التحال قبل الزرع ومستويات كل من الكالسيوم وهرمون جارات الدرق قبل الزرع.



الشكل 15 -
مخطط بياني بالأعمدة لمقارنة المجموعات بالنسبة لمتوسط كل من مدة التحال (الشكل a) والكالسيوم قبل الزرع (الشكل b) ومستوى هرمون جارات الدرق قبل الزرع (الشكل c)

يظهر الشكل البياني (16) مقارنة بين المجموعات الثلاثة بالنسبة لمتوسط كل من الكالسيوم والفوسفور بعد الزرع.





الشكل 16 -
مخطط بياني بالأعمدة لمقارنة المجموعات بالنسبة لمتوسط كل من الكالسيوم بعد الزرع (الشكل d) والفوسفور بعد الزرع (الشكل e)

2. بعد ذلك، تمَّ دراســـة الاختلاف بين كل مجموعتين على حدة، لإثبات وجود أو عدم وجود اختلافات هامة إحصائيًا

a. المجموعة الأولى والثانية

الجدول 10 - دراسة الاختلاف بين مجموعتي المقارنة الأولى والثانية

المتغير	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	P value
الجنس (ذكر/أنثى)	16/46	5/7	0.30
العمر	14.6 ± 38.1	9.2 ± 36.3	0.901
مدة التحال قبل الزرع	13.9 ± 12.6	14.5 ± 13.8	0.785
الكالسيوم قبل الزرع	0.60 ± 8.6	0.67 ± 8.6	0.85
الفوسفور قبل الزرع	1.96 ± 6.8	1.4 ± 5.8	0.12
iPTH قبل الزرع	178.6 ± 365.5	340.7 ± 540	0.12
الكرياتينين بعد سنة من الزرع	0.28 ± 1.23	0.48 ± 1.34	0.65
معدل الرشح الكبي المقدَّر	19 ± 78.5	26.1 ± 74	0.516
الكالسيوم بعد الزرع	0.42 ± 9.2	0.34 ± 8.9	0.012
الفوسفور بعد الزرع	0.65 ± 3.5	0.69 ± 3.5	0.928
iPTH بعد الزرع	28.6 ± 74.5	170 ± 332.8	4.8×10^{-8}
25-OH vit D بعد الزرع	13.7 ± 21.5	8.3 ± 16.1	0.235

- يظهر الجدول (10) عدم وجود فروق إحصائية هامة بين المجموعتين الأولى والثانية من حيث كل من العمر، مدة التحال، الكالســـيوم قبل الزرع، الفوســـفور قبل وبعد الزرع، مســـتوى iPTH قبل الزرع، الكرياتينين ومعدَّل الرشـــح الكبي بعد الزرع (P value أكبر من 0.05)
- هناك فرق إحصـائي هام بين المجموعتين الأولى والثانية من حيث قيمة الكالسيوم بعد الزرع (P value تســاوي 0.012 أقل من 0.05)، حيث كان متوســط كالســيوم المصل بعد الزرع أقل في مرضى المجموعة الثانية (8.9 مقابل 9.2 مغ/دل).

- لوحظ أيضًـا أنَّ متوسـط الفوسـفور بعد الزرع في مرضـى المجموعة الثانية يسـاوي 3.5 مغ/دل مع قيمة دنيا 2.4 مغ/دل
- متوسط مستوى 25-OH vit D في المجموعة الثانية أقل منه في المجموعة الأولى (16.1 مقابل 21.5 نانوغرام/مل)، لكن دون فارق إحصـــائي هام بين المجموعتين (P value تساوي 0.235 أكبر من 0.05)

b. المجموعة الأولى والثالثة

الجدول 11 - دراسة الاختلاف بين مجموعتي المقارنة الأولى والثالثة

المتغير	المجموعة الأولى	المجموعة الثالثة	P value
الجنس (ذكر/أنثى)	16/46	1/5	0.5
العمر	14.6 ± 38.1	10.6 ± 41.2	0.455
مدة التحال قبل الزرع	13.9 ± 12.6	32.6 ± 43	0.013
الكالسيوم قبل الزرع	0.60 ± 8.6	0.61 ± 10.1	6.48×10^{-7}
الفوسفور قبل الزرع	1.96 ± 6.8	2.03 ± 6.3	0.537
iPTH قبل الزرع	178.6 ± 365.5	669.8 ± 1138.7	0.001
الكرياتينين بعد سنة من الزرع	0.28 ± 1.23	0.53 ± 1.57	0.063
معدل الرشح الكبي المقدَّر	19 ± 78.5	19 ± 63	0.062
الكالسيوم بعد الزرع	0.42 ± 9.2	0.68 ± 10.4	0.00024
الفوسفور بعد الزرع	0.65 ± 3.5	1 ± 2.4	0.001
iPTH بعد الزرع	28.6 ± 74.5	441.7 ± 573.6	0.000058
25-OH vit D بعد الزرع	13.7 ± 21.5	15.3 ± 28.1	0.256

- يظهر الجدول (11) عدم وجود فروق إحصائية هامة بين المجموعتين الأولى والثالثة من حيث العمر، الفوسـفور قبل الزرع، الكرياتينين، معدَّل الرشـح الكبي والفيتامين د (P value أكبر من 0.05)
- بلغ متوسـط معدَّل الرشـح الكبي المقدَّر في مرضـى المجموعة الثالثة 63 مل/د، وهو أقل منه في مرضـــى المجموعة الأولى والثانية (78.5 و74 مل/د على التوالي) لكن دون فارق احصائي هام (P value تساوي 0.062 أكبر من 0.05)
- هناك فرق إحصائي هام بين المجموعتين الأولى والثالثة من حيث

1. مدة التحال قبل الزرع، حيث كانت أعلى في مرضـــى المجموعة الثالثة بفارق إحصائي هام (P value تساوي 0.013 أقل من 0.05). [بلغ المتوسط في المجموعة الثالثة 43 شهرًا مع قيمة عليا 96 شهرًا]
2. الكالســـيوم قبل الزرع، حيث كان أعلى في مرضـــى المجموعة الثالثة بفارق إحصائي هام (P value أقل من 0.05). [بلغ متوسط الكالسيوم قبل الزرع في المجموعة الثالثة 10.1 مغ/دل مع قيمة عليا 11.2 مغ/دل]
3. الكالســـيوم بعد الزرع، حيث كان أعلى في مرضـــى المجموعة الثالثة بفارق إحصائي هام (قيمة P أقل من 0.05). [بلغ متوسط الكالسيوم بعد الزرع في المجموعة الثالثة 10.4 مغ/دل مع قيمة عليا 11.4 مغ/دل]
4. الفوســـفور بعد الزرع، حيث كان أقل في مرضـــى المجموعة الثالثة بفارق إحصائي هام (قيمة P 0.001 أقل من 0.05). [بلغ المتوسط في المجموعة الثالثة 2.4 مغ/دل مع قيمة دنيا 1.7 مغ/دل]
5. iPTH قبل الزرع، حيث كان أعلى في مرضـــى المجموعة الثالثة بفارق إحصائي هام (قيمة P 0.001 أقل من 0.05). [بلغ المتوسط في المجموعة الثالثة 1138.7 بيكوغرام/مل مع قيمة عليا 2265 بيكوغرام/دل]

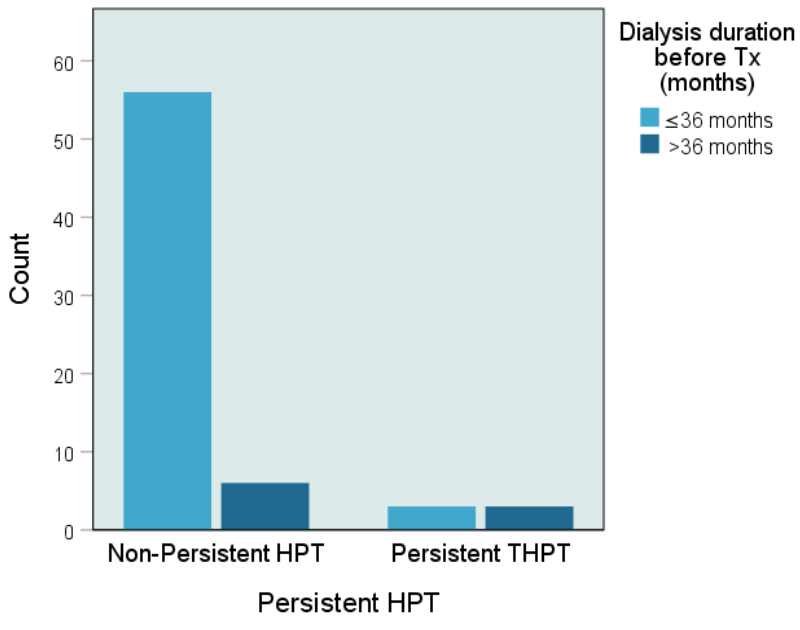
3. دراسة عوامل خطورة استمرار فرط نشاط جارات الدرق مع الحاجة لاستئصال جارات الدرق (الثالثي). لإجراء ذلك، تم مقارنة المجموعتين الأولى والثالثة من حيث عوامل الخطورة لتحري وجود اختلافات هامة إحصائيًا، بالإضافة لحساب الخطر النسبي relative risk (الوقوع بين المعرضين / الوقوع بين غير المعرضين).

a. مدة التحال قبل الزرع (< 36 شهرًا أو ≥ 36 شهرًا)

	استمرار فرط نشاط جارات الدرق مع الحاجة لاستئصال جارات الدرق		
مدة التحال قبل الزرع	نعم	لا	المجموع
< 36 شهرًا	3	6	9
≥ 36 شهرًا	3	56	59
المجموع	6	62	68

P value تساوي 0.027 وهي أقل من 0.05 أي هناك فرق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث مدة التحال قبل الزرع

يمكن من خلال الجدول حساب الخطر النسبي ويساوي 6.56

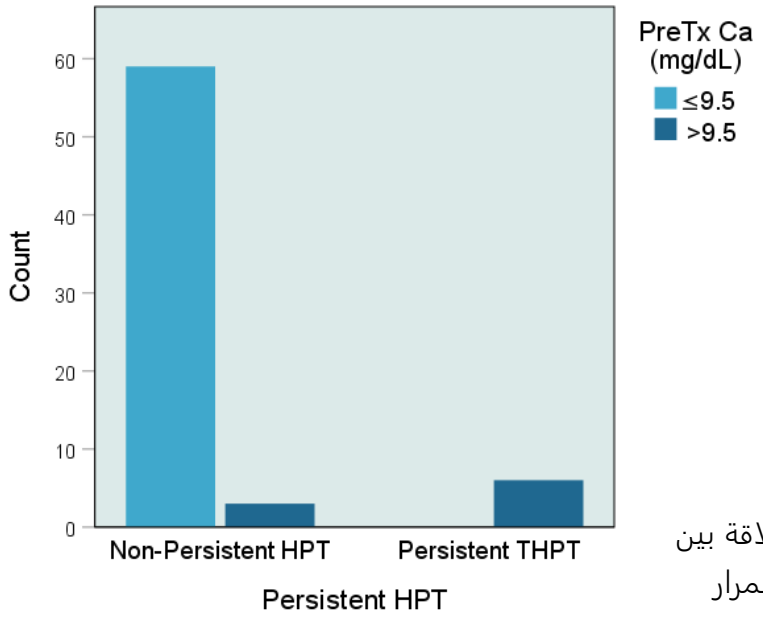


الشكل 17 - مخطط بياني بالأعمدة يوضح العلاقة بين مدة التحال واستمرار فرط نشاط جارات الدرق الثالثي.

a. قيمة كالسيوم المصل قبل الزرع (< 9.5 مغ/دل أو ≥ 9.5 ملغ/دل)

	استمرار فرط نشاط جارات الدرق مع الحاجة لاستئصال جارات الدرق		
الكالسيوم قبل الزرع	نعم	لا	المجموع
< 9.5 مغ/دل	6	3	9
≥ 9.5 مغ/دل	0	59	59
المجموع	6	62	68

P value أقل 0.0001 وهي أقل من 0.05 أي هناك فرق إحصـــــائي هـام بين المجموعتين من حيث قيمة الكالسيوم قبل الزرع.



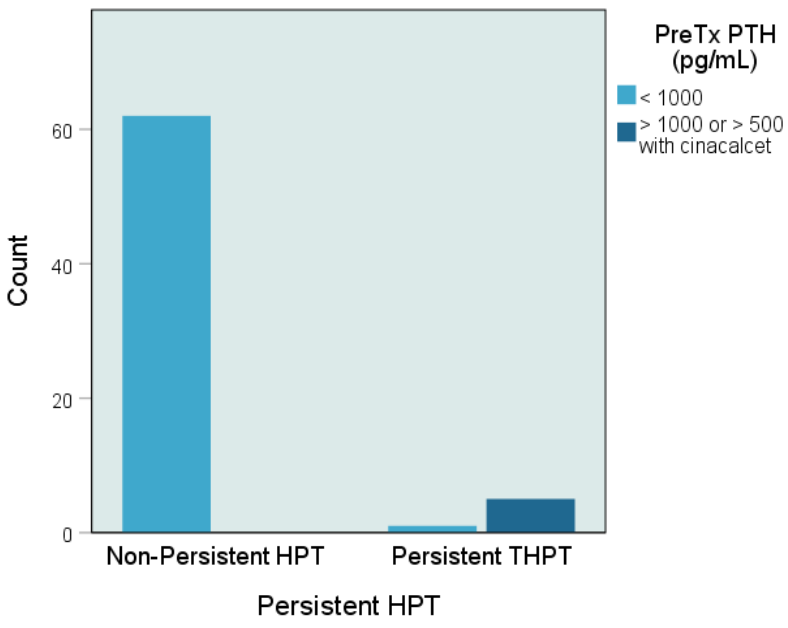
الشكل 18 -
مخطط بياني بالأعمدة يوضح العلاقة بين مستوى الكالسيوم قبل الزرع واستمرار فرط نشاط جارات الدرق الثالثي.

b. قيمة iPTH قبل الزرع (أكبر من 1000 + أكبر من 500 مع cinacalcet أو أقل من ذلك)

	استمرار فرط نشاط جارات الدرق مع الحاجة لاستصال جارات الدرق		
iPTH قبل الزرع بيكوغرام/دل	نعم	لا	المجموع
> 1000 أو > 500 مع cinacalcet	5	0	5
أقل من ذلك	1	62	63
المجموع	6	62	68

P value أقل 0.0001 وهي أقل من 0.05 أي هناك فرق إحصـــائي هام بين المجموعتين من حيث قيمة iPTH قبل الزرع.

الخطر النسبي relative risk يساوي 63



الشكل 19 -
مخطط بياني بالأعمدة يوضح العلاقة بين مستوى iPTH قبل الزرع واستمرار فرط نشاط جارات الدرق الثالثي.

c. اضطراب وظيفة الطعم (eGFR < 60 مل/د أو ≤ 60 مل/د)

	اضطراب وظيفة الطعم		
استمرار فرط نشاط جارات الدرق الثالثي	نعم	لا	المجموع
نعم	3	3	6
لا	9	53	62
المجموع	12	56	68

P value تســـاوي 0.063 وهي أكبر من 0.05 أي لا يوجد فرق إحصـــائي هام بين المجموعتين من حيث اضطراب وظيفة الطعم.

الخطر النسبي relative risk يساوي 3.45

المناقشة

- في الداء الكلوي المزمن الانتهائي، يؤدي انخفاض تركيز الكالسيوم الشاردي واحتباس الفوسفات ونقص تصنيع الكالسيتريول إلى تحريض قوي ومستمر لجارات الدرق، مسببًا حدوث فرط نشاط جارات درق ثانوي.

- يصحِّح زرع الكلية الناجح الاضطرابات الاستقلابية والغدية المسؤولة عن حدوث فرط نشاط جارات الدرق الثانوي، وتعود قيم الكالسيوم وهرمون جارات الدرق إلى الطبيعي في أغلب المرضى بعد سنة من زرع الكلية الناجح.

- يعاني 17 إلى 25% من مرضى الزرع من استمرار ارتفاع مستويات iPTH بعد السنة الأولى من الزرع وإن كانت وظيفة الطعم جيدة. بينما يُحال 5 إلى 7% من مرضى الزرع إلى استئصال جارات الدرق، كما أشار Evenepoel في دراسة أجراها عام 2013 [145]. يُعزى ذلك، إلى استمرار الإنتاج الذاتي لـ PTH بسبب فرط التنسُّج أحادي النسيلة أو العقيدي والذي ينتج عن فرط نشاط جارات الدرق المطوّل أو الشديد أو غير المعالج.

- وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا حيث كانت نسبة انتشار استمرار فرط نشاط جارات الدرق (والذي تم تعريفه بقيمة iPTH > 130 بيكوغرام/مل) في نهاية السنة الأولى للزرع 22.5% (18 من بين 80 مريضًا)، تم إحالة ستة منهم إلى استئصال جارات درق تحت تام PTx (نسبة 7.5% من كامل العينة) بسبب وجود استطباب واحد أو أكثر لاستئصال جارات الدرق.

- في دراسة يابانية [124] نشرت عام 2015 على المرضى الذين أُجرِيَ لهم زرع كلية بين كانون الثاني 2001 وآذار 2011 (10 سنوات) بلغ حجم العينة 520 مريضًا، وبلغت نسبة انتشار استمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد الزرع مع وجود استطباب لاستئصال جارات الدرق 10.4% (وهي أعلى من النسبة في دراستنا 7.5%). بلغ متوسط مدة التحال 46.7 شهرًا (متوسط مدة التحال في دراستنا 15 شهرًا)

- وفي دراسة تركية [146] على المرضى الذين أُجرِيَ لهم زرع كلية بين كانون الثاني 2001 وأيار 2019 (20 سنة)، بلغت نسبة انتشار فرط نشاط جارات الدرق بعد الزرع 14%. حيث بلغ حجم العينة 640 مريضًا واستمر فرط نشاط جارات الدرق بعد الزرع لدى 90 مريضًا، وتم إحالة 44 مريضًا منهم (نسبة 6.9%) لاستئصال جارات الدرق (وهي نتيجة مشابهة للنسبة في دراستنا).

- يمكن أن يعزى الاختلاف بين الدراسات في نسبة انتشار استمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد زرع الكلية إلى اعتماد تعاريف مختلفة، أو ربما إلى اختلاف حجم العينة، أو مدة التحال قبل الزرع.

- من الجدير بالذكر، أنَّه على الرغم من قصر مدة التحال في دراستنا مقارنة بالدراسات العالمية فإنَّ نسبة PT-HPT مع الحاجة لاستئصال جارات الدرق كانت قريبة من النسب في الدراسات العالمية. يمكن تفسير ذلك بفرط نشاط جارات الدرق الثانوي غير المعالج بشكل كافٍ قبل الزرع إما بسبب عدم مطاوعة المرضى أو عدم توافر بعض الخيارات العلاجية وغلاء بعضها الآخر في بلدنا.

- يترافق استمرار فرط نشاط جارات الدرق في مرضى زرع الكلية بفرط كالسيوم الدم ونقص فوسفات الدم [118]، وذلك خلافًا لفرط نشاط جارات الدرق الثانوي المرافق للداء الكلوي المزمن الذي يتظاهر بنقص كالسيوم الدم وفرط فوسفات الدم. تم ملاحظة ذلك في دراستنا، أثناء مقارنة مجموعة PT-HPT مع استئصال جارات الدرق ومجموعة non PT-HPT ، حيث كان مستوى الكالسيوم أعلى والفوسفور أقل بفارق إحصائي مهم في مرضى PT-HPT مع استئصال جارات الدرق.

- خلافًا لذلك كان لدى مرضى PT-HPT دون استئصال جارات الدرق (المجموعة الثانية) ارتفاع في مستوى هرمون جارات الدرق غير مترافق مع فرط كالسيوم الدم أو نقص فوسفات الدم. إضافة لذلك، لم نجد فروقًا إحصائيةً هامة أثناء مقارنة هؤلاء المرضى مع مجموعة non PT-HPT (باستثناء مستوى كالسيوم الدم بعد الزرع الذي كان منخفضًا في مرضى PT-HPT دون استئصال جارات الدرق). يمكن أن يشير ذلك لوجود أسباب ثانوية في هذه المجموعة كعوز الفيتامين د (حيث كان

متوسط مستوى 25(OH)-vit D في هذه المجموعة أقل دون وجود فارق إحصائي مهم) أو نقص كالسيوم الدم، حيث يمكن أن يتراجع فرط نشاط جارات الدرق في حال علاجها. وللتأكد من ذلك نحتاج إلى متابعة هذه المجموعة من المرضى بعد معاكسة الأسباب الثانوية.

- كان الهدف الثاني لدراستنا هو دراسة عوامل خطورة استمرار فرط نشاط جارات الدرق مع الحاجة لاستئصال جارات الدرق. يمكن من خلال تحديد هذه العوامل التنبؤ بالمرضى الذين لديهم فرط نشاط جارات الدرق الثالثي المستبعد أن يتراجع بعد إجراء زرع الكلية، وهؤلاء قد يستفيدون من استئصال جارات الدرق قبل الزرع.
- يعتبر طول مدة التحال قبل الزرع وشدة ارتفاع مستوى iPTH من أهم عوامل الخطورة المرتبطة بحدوث استمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد الزرع [118].
- وجدنا في دراستنا أنَّ كلّاً من مدة التحال ومستويات iPTH والكالسيوم قبل الزرع كانت أعلى بفارق أحصائي مهم عند مرضى PT-HPT مع استئصال جارات الدرق مقارنة مع مرضى non PT-HPT.
- كما وجدنا ارتباطًا (مهمًا إحصائيًا) بين حدوث استمرار فرط نشاط جارات الدرق مع الحاجة لاستئصال جارات الدرق (الثالثي) وعوامل الخطورة التالية:

1. مدة التحال أكثر من 36 شهرًا
2. ارتفاع كالسيوم المصل > 9.5 مغ/دل قبل الزرع
3. ارتفاع مستوى iPTH قبل الزرع > 1000 بيكوغرام/مل أو > 500 عند استخدام cinacalcet

وهذه النتائج متوافقة مع ما ذكر في المقالات [120,123] والدراسات العالمية. حيث كانت عوامل الخطر الأهم لاستمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد الزرع هي طول مدة التحال وارتفاع مستوى iPTH قبل الزرع في الدراسة التركية، بينما أضافت الدراسة اليابانية [124] ارتفاع الكالسيوم والفوسفاتاز القلوية بعد الزرع وزيادة الحجم الأعظمي لجارات الدرق قبل الزرع مقاسًا باستخدام الأمواج فوق الصوتية، كعوامل خطورة إضافية.

- ركزنا في دراســـتنا على عوامل الخطورة قبل الزرع، لأهميتها في الوقاية وتجنب جراحة جارات الدرق بعد الزرع.
- يترافق فرط نشــاط جارات الدرق المســتمر بعد زرع الكلية مع زيادة الوفيات وفقدان الطعم [127]. لم تتمكن دراســتنا من إثبات ارتباط بين اســتمرار فرط نشـــاط جارات الدرق (الثالثي) واضـــطراب وظيفة الطعم، ربما بســـبب صـــغر حجم العينة أو عدم متابعة المرضى لفترة أطول.

الخلاصة

- يعتبر استمرار فرط نشاط جارات الدرق اختلاطًا هامًا بعد زرع الكلية، وهو حالة يجب أن يتم تدبيرها قبل الزرع لتجنب الحاجة للجراحة بعد الزرع وما تحمله من اختلاطات.
- أهم العوامل التي يمكن أن تشير لإمكانية حدوث استمرار فرط نشاط جارات درق عند مرشح الزرع هي طول مدة التحال، ارتفاع مستويات كالسيوم الدم وiPTH قبل الزرع
- يتم وضـع المقاربة العلاجية لاسـتمرار فرط نشـاط جارات الدرق بعد الزرع لكل مريض على حدة، مع مراعاة التظاهرات السـريرية والمرافقات المخبرية والخيارات العلاجية.

محدودية الدراسة والصعوبات

- قصر مدة الدراسة وعدم القدرة على استكمال متابعة المرضى
- نقص البيانات الذي أدى إلى استبعاد جزء هام من مرضى الزرع
- رفض بعض المرضـى إجراء المتابعات الدورية الضـرورية بسـبب غلاء تكلفة التحاليل

التوصيات

- التدبير الجيد والملائم لفرط نشاط جارات الدرق الثانوي قبل الزرع لمنع استمراره بعد الزرع
- ضرورة تضمين تحليل iPTH إلى استمارة التحضير للزرع.
- قبل الزرع، يجب تقييم المرضى عالي الخطورة لفرط نشاط جارات الدرق الثالثي، لتحديد الحاجة لاستئصال جارات الدرق قبل زرع الكلية.
- مراقبة المستويات المصلية لكل من الكالسيوم والفوسفات وهرمون جارات الدرق بشكل دوري في مرضى زرع الكلية.
- التشخيص الصحيح والعلاج الملائم لاستمرار فرط نشاط جارات الدرق بعد الزرع لتجنب الاختلاطات.
- نوصي باستكمال هذه الدراسة بعد متابعة مرضى استمرار فرط نشاط جارات الدرق الذين لم يحالوا لاستئصال جارات الدرق، بالإضافة لدراسة فعالية استئصال جارات الدرق.
- إجراء دراسات على عدد أكبر من المرضى ولمدة أطول
- نوصي بإجراء دراسة أوسع تتضمن تقييم الداء العظمي بعد زرع الكلية.

المراجع

1. Nordin BE. Nutritional considerations. In: Nordin BE, ed. *Calcium, phosphate, and magnesium metabolism*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1976: p 1-112.

2. Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J Clin Invest* 1970; 49:318.

3. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: Calcium. *Lancet* 1998; 352:306.

4. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem* 2012; 45:954– 963,.

5. Elin RJ: Laboratory reference intervals and values. In Goldman L, Ausiello D, editors: *Cecil textbook of medicine*, ed 23, Philadelphia, Elsevier, 2008: p 2983–2996.

6. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney Int* 1991; 40:1177.

7. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85:373.

8. Bronner F, Pansu D, Stein WD. An analysis of intestinal calcium transport across the rat intestine. *Am J Physiol* 1986; 250:G561.

9. Moor MB, Bonny O. Ways of calcium reabsorption in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 310:F1337.

10. Yu AS. Claudins and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:11.

11. Lambers TT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Coordinated control of renal Ca2+ handling. *Kidney Int* 2006; 69:650.

12. Kumar R, Tebben PJ, Thompson JR. Vitamin D and the kidney. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523:77.

13. Dusso AS, Kamimura S, Gallieni M, et al. gamma-Interferon-induced resistance to 1,25-(OH)2 D3 in human monocytes and macrophages: a mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2222.

14. Boros S, Bindels RJ, Hoenderop JG. Active Ca(2+) reabsorption in the connecting tubule. *Pflugers Arch* 2009; 458:99.

15. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Roles of calcium-sensing receptor (CaSR) in renal mineral ion transport. *Curr Pharm Biotechnol* 2009; 10:302.

16. Puschett JB. Renal handling of calcium. In: Massry SG, Glassock RJ, eds. *Textbook of Nephrology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989:293–299.

17. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298:F485.

18. Marks J, Debnam ES, Unwin RJ. The role of the gastrointestinal tract in phosphate homeostasis in health and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22:481.

19. Murer H, Hernando N, Forster L, Biber J. Molecular mechanisms in proximal tubular and small intestinal phosphate reabsorption (plenary lecture). *Mol Membr Biol*. 2001;18:3–11.

20. Friedlander G. Autocrine/paracrine control of renal phosphate transport. *Kidney Int Suppl*. 1998;65:S18–S23.

21. Wagner CA, Hernando N, Forster IC, Biber J. The SLC34 family of sodium-dependent phosphate transporters. *Pflugers Arch* 2014; 466:139.

22. Sneddon WB, Ruiz GW, Gallo LI, et al. Convergent Signaling Pathways Regulate Parathyroid Hormone and Fibroblast Growth Factor-23 Action on NPT2A-mediated Phosphate Transport. *J Biol Chem* 2016; 291:18632.

23. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;82:737–747.

24. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012; 92:131.

25. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976; 183:271.

26. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 95:14.

27. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 2000; 24:891.

28. Potts JT, Juppner H. Parathyroid hormone: Molecular biology and regulation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (Eds): *Principles of Bone Biology*, Academic Press, San Diego 1996. p.325.

29. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:572.

30. Diaz R, El-Hajj Fuleihan G, Brown EM. Regulation of parathyroid function. In: *Handbook of Physiology*, Section 7: The Endocrine System, Fray GGS (Ed), Oxford University Press, New York 1999.

31. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:216.

32. Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. *Recent Prog Horm Res* 1976; 33:249.

33. D'Amour P, Räkel A, Brossard JH, et al. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:283.

34. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 1995; 333:234.

35. Naveh-Many T, Friedlaender MM, Mayer H, Silver J. Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. Endocrinology 1989; 125:275.

36. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96:1786.

37. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97:2534.

38. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1947.

39. Adler AJ, Ferran N, Berlyne GM. Effect of inorganic phosphate on serum ionized calcium concentration in vitro: a reassessment of the "trade-off hypothesis". *Kidney Int* 1985; 28:932.

40. Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Biol Chem* 2002; 277:30337.

41. Silver J, Naveh-Many T. FGF23 and the parathyroid glands. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:2241.

42. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007; 69:341.

43. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl- terminal ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:78.

44. Jüppner H, Abou-Samra AB, Freeman M, et al. A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science* 1991; 254:1024.

45. D'Amour P. Acute and chronic regulation of circulating PTH: significance in health and in disease. *Clin Biochem* 2012; 45:964.

46. Dunlay R, Hruska K. PTH receptor coupling to phospholipase C is an alternate pathway of signal transduction in bone and kidney. *Am J Physiol* 1990; 258:F223.

47. Murrills RJ, Matteo JJ, Samuel RL, et al. In vitro and in vivo activities of C-terminally truncated PTH peptides reveal a disconnect between cAMP signaling and functional activity. *Bone* 2004; 35:1263.

48. Jüppner H, Potts JT Jr. Immunoassays for the detection of parathyroid hormone. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2:N81.

49. Talmage RV, Mobley HT. Calcium homeostasis: reassessment of the actions of parathyroid hormone. *Gen Comp Endocrinol* 2008; 156:1.

50. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1207.

51. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95:3597.

52. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. *Am J Physiol* 1993; 264:F181.

53. van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, et al. Coordinated control of renal Ca(2+) transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney Int* 2005; 68:1708.

54. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 1992; 90:749.

55. Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 1996; 50:2129.

56. el-Hajj Fuleihan G, Seifter J, Scott J, Brown EM. Calcium-regulated renal calcium handling in healthy men: relationship to sodium handling. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2366.

57. Murer H, Lötscher M, Kaissling B, et al. Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. Kidney Int 1996; 49:1769.

58. Pfister MF, Lederer E, Forgo J, et al. Parathyroid hormone-dependent degradation of type II Na+/Pi cotransporters. J Biol Chem 1997; 272:20125.

59. Neves KR, Graciolli FG, dos Reis LM, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. Kidney Int 2007; 71:1262.

60. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. Kidney Int 1999; 56:383.

61. Hocher B, Armbruster FP, Stoeva S, et al. Measuring parathyroid hormone (PTH) in patients with oxidative stress--do we need a fourth generation parathyroid hormone assay? PLoS One 2012; 7:e40242.

62. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1963; 49:613.

63. Segre GV, Potts JT Jr. Differential diagnosis of hypercalcemia. In: *Endocrinology*, DeGroot LJ (Ed), WB Saunders, Philadelphia 1995. p.1075.

64. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987; 33:1364.

65. Ekins R. More sensitive immunoassays. *Nature* 1980; 284:14.

66. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, et al. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3923.

67. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, et al. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001; 16:605.

68. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1.

69. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013; 3:19.

70. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241:F85.

71. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156:785.

72. Rule AD, Teo BW. GFR estimation in Japan and China: what accounts for the difference? *Am J Kidney Dis* 2009; 53:932.

73. Teo BW, Xu H, Wang D, et al. GFR estimating equations in a multiethnic Asian population. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:56.

74. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945.

75. Chapter 1: Introduction and definition of CKD-MBD and the development of the guideline statements. *Kidney Int* 2009; 76113:S3.

76. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, et al. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 2014; 85:142.

77. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:913.

78. Martin KJ, González EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:875.

79. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:663.

80. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2205.

81. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79:1370.

82. Silver J, Levi R. Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2005; 63:119.

83. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, et al. Circulating FGF-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem* 2005; 280:2543.

84. Paloian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307:F891.

85. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71:31.

86. Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ. Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 62:367.

87. Brumbaugh PF, Hughes MR, Haussler MR. Cytoplasmic and nuclear binding components for 1alpha25-dihydroxyvitamin D3 in chick parathyroid glands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72:4871.

88. Denda M, Finch J, Brown AJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int* 1996; 50:34.

89. Wilson L, Felsenfeld A, Drezner MK, Llach F. Altered divalent ion metabolism in early renal failure: role of 1,25(OH)2D. *Kidney Int* 1985; 27:565.

90. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74:2136.

91. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92:1436.

92. Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1948.

93. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288:F253.

94. Cañadillas S, Canalejo A, Santamaría R, et al. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2190.

95. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 2006; 109:339.

96. Levi R, Ben-Dov IZ, Lavi-Moshayoff V, et al. Increased parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism of experimental uremia is reversed by

calcimimetics: correlation with posttranslational modification of the trans acting factor AUF1. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:107.

97. Rodriguez ME, Almaden Y, Cañadillas S, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:F1390.

98. Isakova T, Cai X, Lee J, et al. Longitudinal Evolution of Markers of Mineral Metabolism in Patients With CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2020; 75:235.

99. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117:4003.

100. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1125.

101. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96:1786.

102. Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Llach F. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy. *Kidney Int* 1991; 40:1063.

103. Moorthi RN, Moe SM. CKD-mineral and bone disorder: core curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:1022.

104. Delanaye P, Dubois BE, Jouret F, et al. Parathormone and bone-specific alkaline phosphatase for the follow-up of bone turnover in hemodialysis patients: is it so simple? *Clin Chim Acta* 2013; 417:35.

105. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333:166.

106. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:S1.

107. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:558.

108. Moe SM, Drüeke TB. A bridge to improving healthcare outcomes and quality of life. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:552.

109. Qunibi WY. Cardiovascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007; 20:134.

110. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current status of kidney transplant outcomes: dying to survive. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(5):281–6.

111. Economidou D, Dovas S, Papagianni A, Pateinakis P, Memmos D. FGF-23 Levels before and after Renal Transplantation. *J Transpl*. (2009) 2009:379082.

112. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, Naesens M, Bammens B, Claes K, et al. Recovery of hyperphosphatoninism and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. (2008) 3:1829–36.

113. Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD. Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transplant* (2007) 7:2546–52.

114. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, et al. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2016; 100:184.

115. Sirilak S, Chatsrisak K, Ingsathit A, et al. Renal phosphate loss in long-term kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:323.

116. Turner ST, Kiebzak GM, Dousa TP. Mechanism of glucocorticoid effect on renal transport of phosphate*. Am J Physiol*. (1982) 243:C227–36.

117. Tataranni T, Biondi G, Cariello M, et al. Rapamycin-induced hypophosphatemia and insulin resistance are associated with mTORC2 activation and Klotho expression. *Am J Transplant* 2011; 11:1656.

118. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1281.

119. Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, et al. Low-turnover bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7:2515.

120. Vangala C, Pan J, Cotton RT and Ramanathan V. Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Front. Med* 2018; 5:211.

121. TokumotoM, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. (2002) 62:1196–207.

122. Hirukawa T, Kakuta T, Nakamura M, Fukagawa M: Mineral and bone disorders in kidney transplant recipients: Reversible, irreversible, and de novo abnormalities. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19: 543–555

123. Delos Santos R, Rossi A, Coyne D, Maw TT. Management of post‐transplant hyperparathyroidism and bone disease: *Drugs*. 2019 Apr;79(5):501-513

124. Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, Hiramitsu T, Tsujita M, Goto N, et al. Characteristics of Persistent Hyperparathyroidism After Renal Transplantation. *World J Surg*. 2016;40:600-6.

125. Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, et al. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 2006; 38:480.

126. Çeltik A, Şen S, Yılmaz M, et al. The effect of hypercalcemia on allograft calcification after kidney transplantation. *Int Urol Nephrol* 2016; 48:1919.

127. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, et al. Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation* 2015; 99:351.

128. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 2005; 67:2015.

129. Perrin P, Caillard S, Javier RM, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13:2653.

130. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 88:350.

131. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1714.

132. Tseng PY, Yang WC, Yang CY, Tarng DC. Long-term Outcomes of Parathyroidectomy in Kidney Transplant Recipients with Persistent Hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res* 2015; 40:386.

133. Evenepoel P, Sprangers B, Lerut E, et al. Mineral metabolism in renal transplant recipients discontinuing cinacalcet at the time of transplantation: a prospective observational study. *Clin Transplant* 2012; 26:393.

134. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutierrez OM, et al. KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*. (2017) 70:737–51.

135. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(6):952–61.

136. Srinivas TR, Schold JD, Womer KL, et al. Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:323.

137. Falck P, Vethe NT, Asberg A, et al. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1048.

138. Triponez F, Clark OH, Vanrenthergem Y et al. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg* 2008; 248:18–30

139. Fukagawa M, Drüeke TB. Parathyroidectomy or Calcimimetic to Treat Hypercalcemia after Kidney Transplantation?. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Aug;27(8):2221-4.

140. Mittendorf EA, Merlino JI, McHenry CR. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am Surg*. 2004;70(2):114–9

141. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:2487.

142. Ambühl PM, Meier D, Wolf B, et al. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:875.

143. Arnold A, Brown MF, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Drüeke TB: Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; 95: 2047–2053

144. Messa P, Regalia A, Alfieri CM, Cresseri D, Forzenigo L, GandolfoMT, Rastaldi MP: Current indications to parathyroidectomy in CKD patients before and after renal transplantation. *J Nephrol* 2013; 26: 1025– 1032

145. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol* 2013;33:191-203.

146. Kirnap NG, Kirnap M, Sayin B, Akdur A, Bascil Tutuncu N, Haberal M. Risk Factors and Treatment Options for Persistent Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2020;52(1):157-161.