



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

دراسة فشل النمو عند الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن

**The Study Of Failure to thrive in children with
chronic renal failure**

دراسة أعدت لنيل درجة الماجستير في أمراض الأطفال

إشراف :

م.د. هالة ونوس

رئاسة:

أ.د. سمير سرور

إعداد

د. محمود شاهين

2017

كلمة شكر

أتوجه بفائق الشكر والتقدير إلى كل من ساندني في عملي
المتواضع هذا وأخص منهم أستاذتي الكريمة

م.د. هالة ونوس

التي تفضلت بقبول الإشراف على هذا البحث وكان لفيض
خبرتها الطويلة أكبر الأثر في انجازه

القسم النظري

مقدمة: (1)

إن مشكلة فشل النمو عند مرضى الآفات المزمنة كانت ولا تزال من أصعب المشاكل الصحية التي تواجه الأطباء والباحثين في مختلف المستويات وخاصة في الدول النامية، ومن هذه الآفات القصور الكلوي المزمن والذي ثبت دوره الهام في إحداث فشل نمو عند الأطفال، وقد قام الباحثون بدراسة هذه الحالة بكل أبعادها بهدف إنقاص معدل حدوثها وإيجاد الحلول الممكنة على اختلاف أسبابها، وقد تفاوتت نسب النجاح بين مجتمع وآخر تبعاً لعوامل مختلفة ارتبطت بالواقع الصحي والاجتماعي والثقافي المتباين بين منطقة وأخرى.

تعريف:

فشل النمو: (1)

مصطلح يصف عدة تعاريف، ويتضمن الفشل في زيادة الوزن والطول ومحيط الرأس، ويتحدد (استناداً إلى مخططات النمو القياسية المعتمدة في المركز الوطني للإحصاءات الصحية (NCHS) بإحدى المعايير التالية:

- الوزن نسبة للعمر دون الخط المئوي الثالث.
- الوزن نسبة للطول دون الخط المئوي الخامس.
- الطول نسبة للعمر دون الخط المئوي الخامس.
- سرعة النمو أقل من الطبيعي نسبة للعمر.

القصور الكلوي المزمن عند الأطفال: (2)

هو انخفاض مترقي وغير عكوس في معدل الرشح الكبي "GFR" إلى ما دون 25% من قيمته الطبيعية لمدة 3 أشهر على الأقل، لكن التعريف الأحدث الذي اعتمدته المؤسسة الوطنية للكلية في الولايات المتحدة الأمريكية NKF بأنه شذوذ أو اضطراب كلوي بنيوي أو وظيفي مستمر لمدة 3 أشهر على الأقل و/أو انخفاض GFR إلى ما دون 60 مل/د/1.73 م².

التصنيف: (3)

تعتبر تصفية الكرياتينين مؤشراً جيداً لمعدل الرشح الكبي "Glomerular filtration rate" ومفيداً في مراقبة وظيفة الكلية في مختلف المجالات العمرية.

- تم تصنيف المرض الكلوي المزمن "chronic kidney disease" عند المرضى الأكبر من سنتين على أساس وظيفة الكلية "حسب تصنيف NKF":
- المرحلة الأولى: أذية كلوية مع معدل رشح كبي طبيعي (معدل الرشح الكبي أكثر من 90 مل/د/1.73 م²).
 - المرحلة الثانية: أذية كلوية مع انخفاض خفيف بمعدل الرشح الكبي (60-89 مل/د/1.73 م²).
 - المرحلة الثالثة: انخفاض متوسط بمعدل الرشح الكبي (30-59 مل/د/1.73 م²).
 - المرحلة الرابعة: انخفاض شديد بمعدل الرشح الكبي (15-29 مل/د/1.73 م²).
 - المرحلة الخامسة: القصور الكلوي، حيث يكون معدل الرشح الكبي أقل من 15 مل/د/1.73 م².

Stages of CKD

©2013 UpToDate®

Stages of chronic kidney disease based on 2002 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

Stage	Description	GFR (mL/min/1.73 m ²)
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60 to 89
3	Moderate ↓ GFR	30 to 59
4	Severe ↓ GFR	15 to 29
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)

Chronic kidney disease is defined as either kidney damage or glomerular filtration rate (GFR) <60 mL/min/1.73 m² for three months. Kidney damage is defined as pathologic abnormalities or markers of damage, including abnormalities in blood or urine tests or imaging studies.

Adapted from: 2002 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39:51.

الأذية الكلوية: تبدلات مرضية في الفحوص البولية أو الدموية أو الشعاعية أو النسيجية للكلية.

يهدف هذا التصنيف إلى الكشف والمعالجة المبكرة للقصور الكلوي المزمن.

ويستخدم مصطلح "End stage renal disease" ESRD للتعبير عن القصور الكلوي النهائي حين يكون معدل الرشح الكبي <10 مل/د/1.73 م².

وقد كان لهذا التصنيف دورا "كبيراً" في تقسيم هؤلاء المرضى إلى درجات في فشل النمو.

حيث لوحظ انخفاض في معدلات النمو سواءاً بالطول أو الوزن عند تراجع الوظيفة الكلوية.

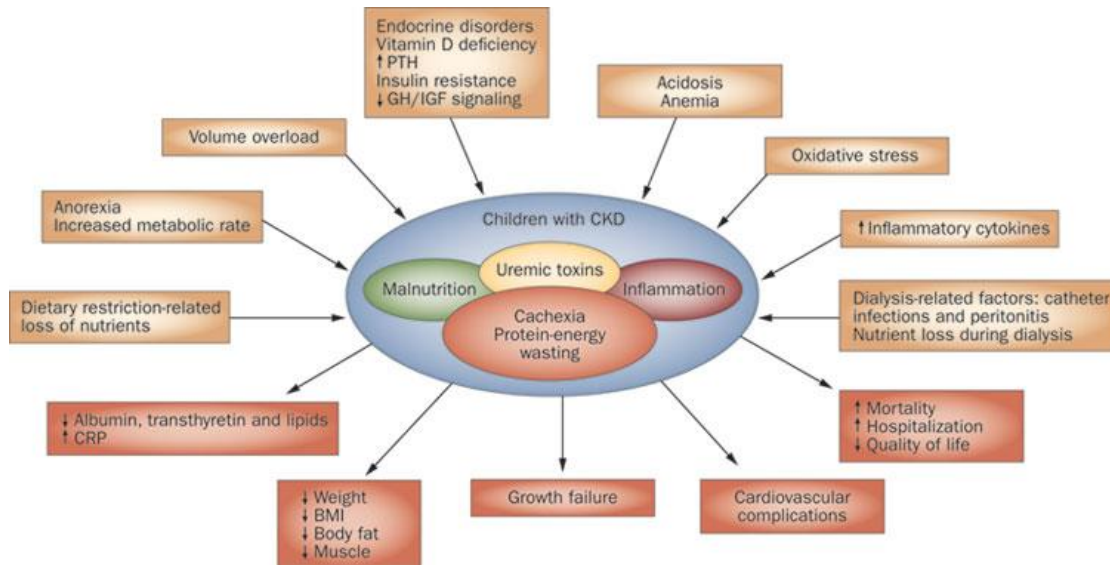
بالإضافة إلى صعوبة علاج فشل النمو عند انخفاض معدل الرشح الكبي إلى أقل من 25 مل/د/1.73 م².

التواتر: (4)

تتراوح نسبة حدوث القصور الكلوي المزمن بين 5-12 حالة لكل مليون طفل سنوياً للأطفال دون 15 سنة من العمر، من هنا تأتي أهمية معالجته وتدبير اختلالاته، كفشل النمو الذي يعتبر مشكلة شائعة عند هؤلاء المرضى وخاصة في مراحل القصور الكلوي المتقدمة.

كما يتضح من بيانات دراسة "NAPRTCS" حيث وجد أن أكثر من 35% من الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن يكون الطول لديهم دون الخط المنوي الثالث أو أعلى - 1.88 انحراف معياري ($Z \text{ score} > 1.88$).

توجد علاقة بين فشل النمو وتوقيت بدء المرض، ففي دراسة NAPRTCS وجد فشل النمو في 58% من الأطفال الذين أصيبوا بالقصور الكلوي قبل عمر السنة، بينما وجد عند 22% ممن أصيبوا به بعد عمر 12 سنة، كما بينت نفس الدراسة أن خطر فشل النمو يتفاقم مع تدهور وظيفة الكلية، حيث يكون فشل النمو أشد عند المرضى الموضوعين على التحال الدموي لمدة عامين على الأقل.



وقد اهتمت الكثير من الأبحاث بالعلاقة بين فشل النمو عند مرضى القصور الكلوي المزمن و معدل الوفاة، حيث أظهرت بيانات من دراسة USRDS (المجراة على الأطفال في وحدة التحال الدموي عام 1949) ارتفاع نسبة الوفيات بمعدل 14% مع كل انخفاض درجة في قيمة $Z \text{ score}$ ، كما أظهرت الدراسة ارتفاع نسبة الوفيات ثلاثة أضعاف عند المرضى الذين يعانون من نقص نمو شديد ($Z \text{ score} > -3$)، وارتفاع نسبة الوفيات ضعفين عند المرضى الذين يعانون من فشل نمو معتدل ($-2 > Z \text{ score} > -3$). من البديهي أن يؤثر القصور الكلوي في مرحلة الطفولة على الطول النهائي عند المرضى، فقبل استخدام هرمون النمو المأشوب "rh-GH" فإن 50% من الأطفال

المصابين بالقصور الكلوي المتقدم وصلوا إلى طول نهائي تحت الخط المئوي الثالث، حيث كان متوسط طول النساء 148-158سم، والرجال 160-168سم.

الآلية الامراضية: (5)

على الرغم من أن الآلية الإمراضية غير معروفة تماماً، إلا أن الأدلة والتجارب السريرية تشير إلى اضطراب استقلاب

GH "growth hormon"

I GF-1 "insulin-like growth factor1"

بالإضافة لاشتراك عدة عوامل متهمة بإحداث فشل النمو عند مرضى القصور الكلوي المزمن أهمها:

- سوء التغذية
 - الحمض الاستقلابي
 - اضطراب السوائل والشوارد
 - الحثل العظمي الكلوي
 - فقر الدم
- ومن الأدلة التي تثبت أن فشل النمو ينتج عن مقاومة النسيج لهرمون النمو وانخفاض التوافر الحيوي ل-IGF 1 في مرضى القصور الكلوي المزمن:

- مستويات هرمون النمو الطبيعية أو المرتفعة بالمصل لدى مرضى القصور الكلوي المزمن بشكل غير متناسب مع الطول توحى بوجود مقاومة له في النسيج.
- من المعروف أن "IGF-1" يتم تصنيعه في الكبد بتأثير GH، ولكن مستوياته تنخفض قليلاً عن المستويات الطبيعية عند مرضى stage 2-4، وتكون منخفضة بشكل واضح عند مرضى stage 5. إذاً هناك نقص في الإنتاج المتوقع ل-IGF-1 عند مرضى القصور الكلوي المزمن، سببه نقص في حساسية خلايا الكبد لهرمون النمو.
- كما يعاني هؤلاء المرضى من نقص المستويات الحرة من IGF-1 (الشكل الفعال)، وهذا النقص يترافق مع التراجع المترقي لـ GFR، كما لوحظ أن انخفاض مستويات IGF-1 الحر يعود لازدياد مستويات البروتين الرابط له "IGF-1 bp" حيث أن مستويات "IGF-1bp" تتناسب عكساً مع "GFR" في مرضى القصور الكلوي المزمن.
- إن ارتفاع "IGF-1bp" يحدث بسبب نقص التصفية الكلوية وزيادة تصنيعه في الكبد.

- إن تراكم "IGF-1bps" يثبط عمل IGF-1 في صفيحة النمو الغضروفية من خلال التنافس مع IGF-1 الحر على مستقبلاته في الغضروف.
- كما لوحظ وجود خلل في الإشارات التالية لمستقبل IGF-1، وبالتالي حدوث نقص في النمو.

عوامل الخطورة لحدوث فشل النمو عند مرضى القصور الكلوي المزمن:

1- درجة القصور الكلوي: (6)

يزداد فشل النمو بتدهور وظائف الكلية، فمرضى المرحلة الخامسة هم الأكثر خطورة للتعرض لمضاعفات القصور الكلوي، وبالتالي إحداث فشل النمو. حيث لوحظ أن اليوريميا تسبب اضطراباً في المحور GH/IGF-1.

2- التغذية غير الكافية: (7)

وتنجم عن:

نقص الشهية: بسبب

- نقص حاسة الذوق التي تزداد سوءاً مع تقدم مراحل المرض.
- ارتفاع السيتوكينات الالتهابية مثل: IL-1، LEPTIN، IL-6، TNF α .
- بسبب الوسط اليوريميائي، وهذه السيتوكينات تعطل مسار الإشارات في مستوى الوطاء وبالتالي حدوث نقص الشهية.
- الأدوية المتعددة التي يوضع عليها هؤلاء المرضى.
- كما يعاني بعض مرضى قصور الكلوي المزمن من البوال حيث يفضلون الماء على الطعام

الإقياء:

ويعود سبب الإقياءات في مرضى القصور الكلوي المزمن لخلل في حركية الأمعاء والقلس المعدي المريئي نتيجة الوسط اليوريميائي. يعاني مرضى التحال البريتواني من زيادة بالضغط داخل البطن قد تسبب الإقياءات الشديدة عندهم.

من الأسباب الأخرى التي تؤدي إلى نقص التغذية وبالتالي فشل نمو عند مرضى القصور الكلوي المزمن هي الإنتانات المتكررة التي تزيد من الفعالية الإستقلابية الهدمية عند مرضى لديهم أصلاً نقص في التغذية، بالإضافة لتكرار العمليات الجراحية لمن

لديهم تشوهات خلقية في الطرق البولية (تضييق الإحليل الخلفي – الجذر المثاني الحالبى- تضييق الوصل الحويضى الحالبى والتشوهات البولية الأخرى) التي تتطلب فترات طويلة من الصيام حول فترات العمل الجراحي.

3- اضطراب توازن الماء والشوارد: (8-9)

من الصعب تحديد إلى أي مدى تسهم اضطرابات السوائل والشوارد عند مرضى القصور الكلوي المزمن في فشل النمو، ولكن لوحظ أن نقص الصوديوم الحاصل عندهم يسبب نقص في تصنيع البروتين. كذلك نقص الكلور يفضي إلى نفس النتيجة وبالتالي حدوث حثل تغذوي ينتهي بفشل النمو.

4- الحمض الاستقلابي: (10-11)

يبدأ الحمض الاستقلابي بالتطور عندما ينخفض GFR دون 50 مل/د/1.73م2 وذلك بسبب خلل امتصاص البيكربونات ونقص تحميض البول بواسطة النفرونات البعيدة ويتفاقم الحمض بزيادة الوارد البروتيني وحالة التقويض الحاصلة في مرضى القصور الكلوي المزمن، كما أن الحمض الاستقلابي له دور في نقص تعبير مستقبلات ال GH (MRNA-IGF-1)، ويلعب دوراً في انخفاض مستويات هرمون النمو القاعدية.

يترافق الحمض الاستقلابي مع تراجع التنظيم العفوي لإفراز هرمون النمو، كما أنه يلعب دوراً هاماً في ارتفاع إنتاج القشرانيات السكرية وتقويض البروتين، والنتيجة النهائية هي حدوث فشل نمو يتناسب مع درجة الحمض ومدى ضبطه.

5- فقر الدم: (12)

يحدث فقر الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن بسبب:

- نقص إنتاج الإريثروبويتين.
- عوز الحديد.
- نقص عمر الكرية الحمراء في البيئة اليوريميائية في المراحل المتقدمة من القصور الكلوي المزمن.

يعتبر الأطفال المصابين بقصور كلوي مزمن على خطورة أعلى لحدوث عوز الحديد بسبب:

- نقص الشهية العائد لترقي المرض
- نقص الوارد من الحديد بسبب الحمية الصارمة

– نقص الجزء الممتص من الحديد عن طريق جهاز الهضم خاصة مع استعمال بعض الأدوية كخالبات الفوسفور التي تعطى مع الوجبات.

من الملاحظ أن هناك تناقص ملحوظ في مستويات الخضاب عندما يتناقص الـ GFR إلى ما دون 35 مل/د/1,73م².

أظهرت الدراسات المجراة على الأطفال المصابين بفقر الدم في سياق ESRD تطوراً ملحوظاً في القدرة على تحمل الجهد لدى تصحيح وسطي قيمة الرسابة الدموية من 21.7 إلى 33.4، كما أظهرت تأثيراً ملحوظاً على النمو عند مرضى القصور الكلوي المزمن بمقدار درجة واحدة على مقياس Z score.

من الناحية النظرية يحدث فشل النمو في سياق فقر الدم بآليات مختلفة مثل:

- نقص الشهية المرافق لفقر الدم.
- الاختلالات القلبية لفقر الدم.
- نقص الأكسجة الحاصل على مستوى الخلايا في غضروف النمو.

6- الحثل العظمي الكلوي: (13-14)

تلعب الكلية دوراً هاماً في إستتباب الكلس والفوسفور، وفيها يتم تحويل VIT D إلى شكله الفعال. يتظاهر الداء العظمي الإستقلابي في الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن بشكل أساسي بفرط فوسفور وأحياناً نقص كلس، وإذا لم تتخذ الإجراءات العلاجية المناسبة بشكل مبكر فإن التطور إلى الحثل العظمي هو شيء حتمي، وهذا يؤدي إلى حدوث الألم العظمي والكسور وإعاقة النمو.

مع تقدم الداء الكلوي تفشل الكلية في طرح الحمل اليومي من الفوسفور وهذا يسبب ارتفاعاً ارتكاسياً لهرمون جارات الدرق، إضافة لتأثير عوامل أخرى تشمل نقص تنظيم مستقبلات PTH في الخلايا العظمية والمقاومة لتأثيره ونقص تركيز الكالسيتونين في الدوران. إن نقص الكلس ونقص الـ VIT D الفعال يؤدي إلى خلل في تمعدن العظام وتفاقم فرط PTH وحدوث فرط نشاط جارات درق ثانوي.

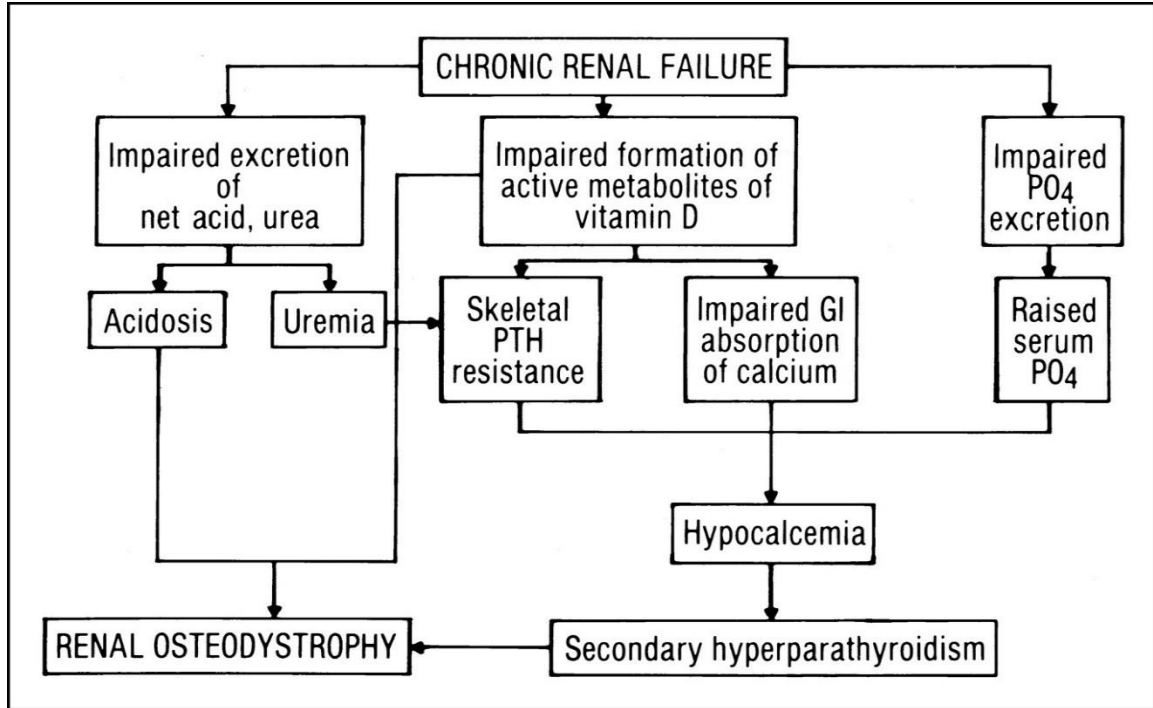
النتيجة مما سبق أن الحثل العظمي الكلوي يفضي إلى تشوهات هيكلية، نقص مقوية عضلية، انزلاق مشاش رأس الفخذ، وبالنهاية حدوث فشل النمو. يتراجع معدل النمو بشكل كبير عند حدوث فرط نشاط جارات الدرق الثانوي.

بينت الدراسات أن علاج الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن بـ فيتامين د لا يحفز النمو الطولي.

المخطط التالي يبين آلية حدوث فرط هرمون جارات الدرق الثانوي وبالتالي حدوث الحثل العظمي الكلوي:

حيث نلاحظ عند مرضى القصور الكلوي المزمن نقص في استقلاب الشكل الفعال بالفيتامين د وبالتالي حدوث نقص امتصاص الكلس من السبيل الهضمي بالإضافة إلى مقاومة هيكلية ل PTH.

نتيجة ما سبق حدوث نقص كلس يؤدي بالنتيجة فرط هرمون جارات الدرق الثانوي.



مخطط آلية حدوث الحثل العظمي الكلوي عند مرضى القصور الكلوي المزمن.

7- العمر عند بدء القصور الكلوي المزمن: (15)

لوحظ أن نسبة الأطفال الذين يعانون من فشل نمو ($Z \text{ score} < -1.88$) تزداد كلما كانت الإصابة أبكر، وكانت النسب كالتالي:

- قبل عمر سنة: 58%.
- قبل عمر خمس سنوات: 41%.
- قبل عمر 12 سنة: 33%.
- بعد عمر 12 سنة: 22%.

■ الطفولة: (15-16)

- ثلث النمو يحدث خلال أول سنتين من العمر، لذلك فإن مرضى القصور الكلوي المزمن يعانون غالباً من فشل نمو غير قابل للعكس إذا شخص المرض لديهم قبل

عمر سنتين، ففي دراسة أجريت على 73 طفلاً أصيبوا بالقصور الكلوي المزمن بعمر أقل من 6 أشهر كانت "Z score < -3"، والسبب غالباً يعود لنقص الشهية والإقياءات المتكررة والحماض الإستقلابي والإنانات المتكررة. وقد لوحظ أنه برغم معالجة الأسباب السابقة تحدث درجة من فشل النمو مما يدل على دور هرمون النمو في هذه المرحلة العمرية كعامل أساسي في تحسين فشل النمو.

- إن بعض الأمراض الخلقية المسببة للقصور الكلوي المزمن تترافق بنقص نمو حاد مثل داء السيستينوز.
- بعد عمر السنتين: في هذه الفئة العمرية تكون عوامل التغذية والحماض الإستقلابي أقل إحداثاً لفشل النمو مقارنة معها بعمر أقل من سنتين حيث يكون الدور الأساسي لهرمون النمو.

■ سن البلوغ: (17)

- يتأخر عادةً سن البلوغ في مرضى القصور الكلوي المزمن بمقدار (2 - 2,5) سنة، ولوحظ أن سن البلوغ يتعلق بشدة ومدة القصور الكلوي المزمن ، وعلى الرغم من النمو المتسارع في سن البلوغ إلا أن كسب الطول في قفزة البلوغ ينقص في الجنسين أكثر من 50% منه في الحالة الطبيعية لفترة البلوغ.

8- العلاج بالقشرانيات السكرية: (17)

وخاصة التالية لزراع الكلية أو لأسباب أخرى مثل النفروز البدئي.

بالنظر للأسباب المتهمة بإحداث فشل النمو عند مرضى القصور الكلوي المزمن يلاحظ أنه رغم الوارد الغذائي الجيد وضبط فرط الضغط الشرياني وعلاج فقر الدم والحماض وعوامل الخطر الأخرى فإن الحصول على نمو سليم يعتبر من أصعب التحديات لدى الطفل المصاب بالقصور الكلوي المزمن، كما تظهر الدراسة التي أجراها Schaefer وزملاؤه (17) حيث أظهرت نقصاً في النمو الطولي لدى الذكور والإناث المصابين بالقصور الكلوي المزمن مقارنة بالأطفال الطبيعيين.

الوقاية ومعالجة فشل النمو عند الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن: (18)

تتم إجمالاً بتجنب وتصحيح العوامل التالية:

- التغذية غير الملائمة.

- اضطراب توازن السوائل والشوارد بما فيها الحمض الاستقلابي.
- الحثل العظمي الكلوي.
- فقر الدم.
- اضطراب محور IGF-1/GH .

بشكل آخر، يتضمن تدبير فشل النمو ما يلي:

- معالجة داعمة تشمل التغذية الجيدة وتدبير الحمض الاستقلابي واضطراب الشوارد والحثل العظمي الكلوي وفقر الدم.
- معالجات كلوية بديلة في مرضى القصور الكلوي المزمن النهائي (تحال دموي أو زرع كلية)
- إعطاء هرمون النمو

أولاً: المعالجة الداعمة: (19)

التغذية:

يجب أن يكون المحتوى البروتيني (100-140)% من الوارد المرجعي (أي زيادة نسبية بالوارد البروتيني) عند مرضى المرحلة الثالثة من القصور الكلوي المزمن، وبين (100-120)% عند مرضى المرحلتين الرابعة والخامسة، وكذلك يجب أن تزداد كمية البروتين للمرضى الذين يخضعون لجلسات تحال.

يجب أن يتم إدخال التغذية الكافية عند كل مرضى القصور الكلوي المزمن حتى لو باستخدام الأنبوب الأنفي المعدي.

تدبير الحمض الاستقلابي:

يتم تدبيره باستخدام البيكربونات الفموية للحفاظ على تركيز البيكربونات (20-22) ممك/ل .

تدبير اضطراب توازن الماء والشوارد:

وذلك بتعويض الخسارة من الماء والكهارل.

تدبير الحثل العظمي الكلوي:

يجب إجراء تقييم مخبري ومراقبة العيارات المصلية للكالسيوم والفوسفور و PTH و Vit D 25(OH)، و التداخل علاجياً بحسب النتائج لتعويض الكالسيوم وفيتامين د.

تدبير فقر الدم: (12-13)

يساهم علاج فقر الدم في تأخير ترقي القصور الكلوي المزمن واضطرابات المرافقة، ومع ذلك لا يزال هناك قصور في علاجه، وطبقاً لبيانات NAPRTCS فإن (40-60)% من الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن لا يحققون الخضاب المطلوب، كما توضح الدراسة أن نسبة الأطفال المصابين بفقر الدم بعد ستة أشهر من المعالجة بلغت 40%، وهذه النسبة أعلى طبعاً في الدول النامية.

- الإريثروبويتين: يعتبر تأثيره مرتبطاً بالجرعة المطبقة، حيث أن الجرعة المطبقة تتراوح بين 50-200 وحدة/كغ وذلك بمعدل 2-3 مرات أسبوعياً، تطبق وريدياً أو تحت الجلد. يجب أن يزداد الهيماتوكريت بالمعالجة بمعدل 2% خلال 2-4 أسابيع، وإلا يجب رفع الجرعة البدئية بمقدار 50%، حيث يجب أن يزداد الخضاب بمعدل 1-2 غ/دل شهرياً.
- العلاج بالحديد.

ثانياً: المعالجة الكلوية البديلة: (20-21)

التحال الدموي:

في دراسة أجريت على 51 طفلاً مصاباً بالقصور الكلوي المزمن، والذين يخضعون لجلسات التحال الدموي ثلاث مرات أسبوعياً، فقد عانوا من مزيد من انكسار بخت النمو لديهم بالنسبة للطول والوزن معاً، وبزيادة عدد جلسات التحال الدموي إلى ست جلسات أسبوعياً مع تحسين التغذية فقد تحسن النمو بشكل ملحوظ، والسبب يعود غالباً لإزالة المواد المنحلة والجزئيات المتوسطة من الدوران ومعاكسة الشذوذات على محور GH1F-1

التحال البريتواني المستمر: (22-23)

لوحظ تحسن نسبي في النمو عند مرضى التحال البريتواني المستمر مقارنة مع مرضى التحال الدموي، وقد عزى السبب إلى ارتفاع امتصاص الغلوكوز عند مرضى التحال البريتواني، كما أن التحال البريتواني المستمر أكثر فعالية في إزالة السوائل والمواد المنحلة.

زراع الكلية: (24)

يعتبر العلاج الأمثل لمنع حدوث فشل النمو، لكن لوحظ أن معدلات تحسن النمو بعد زراع الكلية عند الأطفال تتفاوت بشكل كبير، وغالباً لا يلحق الطفل بأقرانه، حيث يحدث

ذلك عادة بحال تم إجراء الزرع بعمر أقل من خمس سنوات، إجمالاً فإن الطول النهائي عند المرضى الذين تم إجراء زرع الكلية لديهم يعتمد بشكل أساسي على العمر عند إجراء الزرع.

كما لوحظ أنّ العلاج بالقشرانيات السكرية بعد زرع الكلية يسهم بشكل هام باستمرار فشل النمو بعد زرع الكلية، ومن الإستراتيجيات التي وضعت للحد من تأثير الستيروئيدات على النمو عند مرضى الزرع هو الإعطاء المتناوب للستيروئيدات، وإعطاء كابتات مناعة جديدة للحد من استخدام الستيروئيدات، فقد لوحظ أن الإعطاء المتناوب للستيروئيدات له تأثير سلبي أقل على النمو من الإستخدام اليومي، ولا يؤثر سلباً على بقاء الطعم. في دراسة NAPRTCS عام 2001 تم دراسة الأطفال الذين أجري لهم زرع كلية خلال 12 شهراً، ووضع 17% منهم على النظام المتناوب للستيروئيدات، ف لوحظ تحسن في النمو لديهم مقارنة بالباقيين بارتفاع بمقدار نصف درجة في Z score دون تغير بقاء الطعم أو وظائفه.

ثالثاً: إعطاء هرمون النمو المأشوب: (25)

آلية التأثير:

أثبتت الدراسات أنه يمكن التغلب على المقاومة على هرمون النمو عند مرضى القصور الكلوي المزمن عن طريق إعطاء جرعات فوق فيزيولوجية من هرمون النمو و بالتالي زيادة مستويات IGF-1 .

الفعالية:

تتعلق الفعالية بـ

- مدة العلاج .
- طريقة تدبير القصور الكلوي التي قد تؤثر سلباً على فعالية هرمون النمو على المدى الطويل.
- شدة فشل النمو عند بدء المعالجة.

المعالجة:

البدء بالمعالجة: إن هدف المعالجة هو الوصول إلى الطول النهائي الطبيعي، أي الوصول إلى الخط المئوي 50%، أو إلى طول أعلى من الخط المئوي الثالث أو أكثر من Z score 1.88- قياساً للمجتمع.

- التنبؤ حول إمكانية الإستجابة للمعالجة: (26)

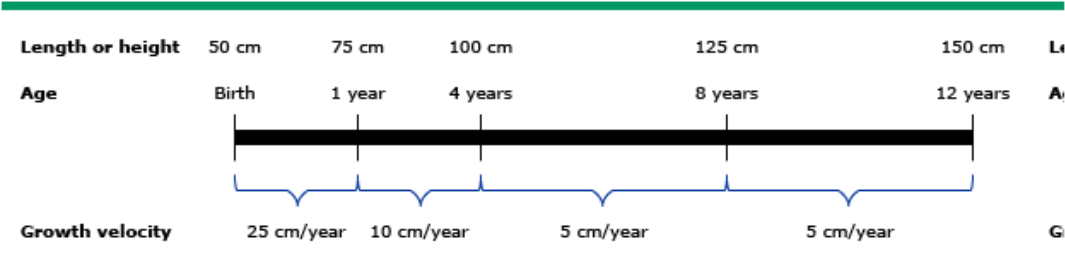
- (العمر عند بدء العلاج، GFR، الطول النهائي المتوقع) هي عوامل تنبئ وتحدد الإستجابة لهرمون النمو.
- حيث تتأثر سرعة النمو سلباً بزيادة العمر عند بدء العلاج، وإيجاباً إذا كانت وظائف الكلية طبيعية وإذا كانت قيمة Z score أقرب للطبيعي وإذا كانت مدة العلاج بهرمون النمو أطول.
- تشير الدراسات التجريبية إلى أن استعمال هرمون النمو بعمر أقل من 6 سنوات يؤدي إلى استجابة أكثر فاعلية في الوصول إلى الطول النهائي، واستعماله عند الرضع يؤدي إلى الوصول لطول الأقران.

استطبابت المعالجة بهرمون النمو: (27)

يعتمد قرار استخدامه على بيانات محددة وعلى الخبرة السريرية لذلك اقترح ما يلي:

- يجب معالجة كل العوامل الأخرى التي قد تسهم بفشل النمو عند مرضى القصور الكلوي المزمن قبل البدء باستخدام هرمون النمو.
- أن يكون GFR أقل من 75 مل/د/1.73م2 عند البدء باستخدامه.
- وجود دليل على تأخر النمو: أي $Z \text{ score} < -2$ لسرعة النمو، أو
- $Z \text{ score} < -1.88$ ، لقياس الطول نسبة للعمر.

"Rule of five" for estimating normal growth rates in children



Normal length or height at various ages during childhood, and the growth rate between those timepoints, are approximated by multiples of five, as shown above. Actual height and growth rate in a healthy child can vary substantially around these approximations.

- عدم تطبيقه عند الأطفال الذين يعانون من خباثة.
- يجب أن تجرى التقييمات الأساسية قبل البدء بالعلاج (إجراء تقييم مخبري: غازات الدم، خضاب، سكر، كالسيوم، فوسفور، PTH، فحص قعر العين، العمر العظمي، تحديد درجة البلوغ)

إن الجرعة الموصى بها هي: (0.045-0.05) مغ/كغ/يوم وهو ما يعادل جرعة يومية 4 وحدة دولية/م² من مساحة سطح الجسم، تعطى يومياً حقناً تحت الجلد. الجرعة التي تعطى للأطفال القصور الكلوي أكبر من تلك التي تعطى للأطفال المصابين بعوز هرمون النمو و السبب هو اختلاف الآلية حيث نجد مقاومة لهرمون النمو في القصور الكلوي وليس عوزاً. (28)

إنَّ الحقن اليومي أكثر فعالية في تحفيز النمو من إعطائه ثلاث مرات أسبوعياً. إنَّ الحقن اليومي تحت الجلد قد لا يكون مستحباً من قبل بعض الأطفال، يمكن عند مرضى القصور الكلوي المزمن الذين يخضعون للتحال البريتواني أن يعطوا هرمون النمو بسائل التحال، حيث أن امتصاصه عبر البريتوان جيد، إلا أن فعاليته المحرصة للنمو عند إعطائه حقناً داخل البريتوان تكون أقل مقارنة مع حقنه تحت الجلد، كما أنَّ حقنه ضمن البريتوان قد يسبب التهاب بريتوان، لذلك لا يزال يفضل حقنه تحت الجلد عند مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال البريتواني.

مراقبة الإستجابة للعلاج:

- تعرف الإستجابة الملائمة لهرمون النمو بتحقيق زيادة بمعدل النمو < 2 سم سنوياً قياساً للخط القاعدي قبل البدء بالمعالجة.
- يجب المراقبة كل 3-4 أشهر:
- قياس الطول والوزن ومحيط الرأس وحساب سرعة النمو، (تعديل الجرعة مع زيادة الوزن).
- مراقبة الحالة التغذوية وفحص قعر العين ومرحلة البلوغ.
- إجراء تحاليل مخبرية: سكر، كرياتينين، فوسفور، كالسيوم، PTH.
- مراقبة العمر العظمي سنوياً.

الآثار الجانبية: (29)

لا يظهر العلاج طويل الأمد آثاراً ضارة كبيرة، حيث أظهرت المراقبة المتتالية عند المرضى أنه لا فرق هام في معدل تدهور وظيفة الكلية أو اضطراب استقلاب الشحوم أو عدم تحمل السكر أو الرفض الحاد للكلية المزروعة عند مرضى الزرع بعد المعالجة بهرمون النمو.

في دراسة NAPRTCS على 2333 مريضاً وضعوا على العلاج الهرموني مقارنة بـ 8533 مريضاً لم يطبق لديهم هرمون النمو، فإن خطر حدوث ورم أو نخر رأس الفخذ أو التهاب بنكرياس حاد أو عدم تحمل سكر أو تدهور بوظائف الكلية كان ضعيفاً. إلا أنه قد يحدث ارتفاع الضغط داخل القحف مجهول السبب، انزلاق رأس الفخذ، تفاقم الجنف

- بحال وجوده. لكن لا يجب أن يحد هذا الخطر من استخدام هرمون النمو عند الفئة المستفيدة. رغم ذلك تقترح الرعاية والمتابعة من النواحي التالية:
- **استقلاب الغلوكوز:** قد يسبب هرمون النمو ارتفاعاً بقيم السكر، خاصة عند من يعالجون بالقشرانيات السكرية أو لديهم قصة عائلية للداء السكري، وهو عكوس عادة، حيث يتراجع بإيقاف العلاج.
 - **وظائف الكلية:** لا يسبب إعطاء هرمون النمو تدهوراً بوظيفة الكلية، لكن لوحظ في حالات فردية ارتفاع بأرقام الكرياتينين.
 - **ارتفاع الضغط السليم داخل القحف:** في دراسة على 167 طفلاً معالجين بهرمون النمو، أصيب 15 منهم بارتفاع الضغط داخل القحف (0.9%)، لذلك يجب إجراء فحص روتيني لقعر العين لنفي التبدلات على القرص البصري التي توحى بارتفاع ضغط داخل القحف.

فشل الإستجابة: (1)

أي سرعة نمو أقل من 2 سم سنوياً، وعندها يجب التأكد من:

- التزام المريض بالجرعات.
- التأكد من صحة الجرعة قياساً للوزن.
- نفي وجود عوامل أخرى تساهم بنقص النمو كسوء التغذية أو الحماض.

المرضى الذين يعانون من فشل الإستجابة رغم نفي العوامل السابقة يجب أن يحالوا إلى طبيب الغدد لنفي الأسباب الأخرى لفشل النمو. يمكن مضاعفة الجرعة للمرضى الذين فشلوا في الإستجابة خلال العام الأول لكن ذلك قد يزيد خطر حدوث الآثار الجانبية.

مدة العلاج: (1)

ما تزال غير مؤكدة، إلا أن الدراسات أظهرت استجابة خلال أول عامين من تطبيقه. في الممارسة السريرية يستمر العلاج طالما سرعة النمو < 2 سم سنوياً، ما عدا الحالات التالية:

- انغلاق المشاش (بمراقبة العمر العظمي).
- اضطراب ورمي حديث.
- فرط الحساسية.
- ارتفاع الضغط داخل القحف السليم.
- فرط نشاط جارات الدرق.

القسم العملي

الفهرس:

- خلفية البحث وأهميته
- أهداف البحث
- مواد وطرائق البحث
- ❖ تصميم الدراسة
- ❖ مكان الدراسة
- ❖ زمن الدراسة
- ❖ مجموعة الدراسة
- ❖ طريقة الدراسة
- نتائج الدراسة
- المناقشة والخلاصة
- التوصيات
- المراجع

خلفية البحث وأهميته:

تتبع أهمية هذا البحث من خلال دراسة مشكلة هامة وهي فشل النمو عند مرضى القصور الكلوي المزمن، التي لا تزال من أصعب المشاكل الصحية التي تواجه الأطباء والباحثين في مختلف المستويات وخاصة في الدول النامية. من خلال دراسة نسب فشل النمو عندهم، ودور ضبط اختلالات القصور الكلوي المزمن في تحسين فشل النمو، ونسبة فشل النمو عند وفيات القصور الكلوي المزمن، ودور العلاجات المعیضة (الديال الدموي-زرع الكلية) في تحسين النمو عندهم.

أهداف البحث:

1. دراسة علاقة القصور الكلوي المزمن عند الأطفال وفشل النمو (الطول والوزن) في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.
2. دراسة علاقة ضبط اختلالات القصور الكلوي المزمن: (الحماض-الحثل العظمي الكلوي - فقر الدم-سوء التغذية) وتأثيره على النمو عند الأطفال.
3. دراسة أثر فشل النمو على معدل وفيات مرضى القصور الكلوي المزمن.
4. دراسة دور المعالجات الكلوية المعیضة (التحال الدموي-زرع الكلية) في تحسين فشل النمو عند مرضى القصور الكلوي المزمن الكلوي المزمن عند الأطفال

مواد وطرائق البحث:

تصميم الدراسة: دراسة حشدية راجعة "Retrospective".

مكان الدراسة: مشفى الأطفال الجامعي في دمشق.

زمن الدراسة: الفترة الزمنية ما بين 2009/1/1 و 2014/7/1.

مجموعة الدراسة: جميع الأطفال المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي خلال الفترة الزمنية ما بين 2009/1/1 و 2014/7/1، من عمر السنتين وحتى عمر 13 سنة، وأثبت لديهم سريريا، مخبريا أو شعاعيا قصور كلوي مزمن درجة رابعة وخامسة.

معايير الإستبعاد:

1. مرضى القصور الكلوي المزمن تحت عمر السنتين.
2. المرضى غير الملتزمين بمراجعة المشفى.

طريقة الدراسة:

دراسة راجعة بالعودة إلى ملفات المرضى المقبولين بالدراسة في أرشيف مشفى الأطفال، بالإضافة إلى ملفات المرضى المراجعين لوحدة غسيل الكلية في مشفى الأطفال الجامعي في الفترة ما بين 2009/1/1 و 2014/7/1.

وبعدها قمنا بجمع البيانات التالية:

عمر المريض - درجة القصور الكلوي المزمن - قياس الطول والوزن واسقاطه على مخططات النمو (zs) (مرضى فقر الدم الذين تمت معالجتهم بالإريثروبويتين والحديد - الحماض - المرضى الملتزمين بحمية القصور الكلوي المزمن - مرضى الحثل العظمي الكلوي - مرضى التحال الدموي - المرضى الذين تم إجراء زرع كلية لهم) تم تحليل المعلومات وتنظيمها ضمن جداول وأشكال بيانية، للحصول على رؤية إحصائية حول علاقة إختلاطات الداء الكلوي المزمن ومعدل النمو، وضبط هذه الإختلاطات وعلاقتها بتحسّن معدل النمو، وعلاقة تحسّن فشل النمو بنوع المعالجة الكلوية المعیضة.

عولجت البيانات وجرى تحليل إحصائي باستخدام برنامج spss، حيث تم أيضا استخدام ch-square، واعتبرت P-VALUE ذات قيمة احصائية اذا كانت اقل من 0,05.

نتائج الدراسة:

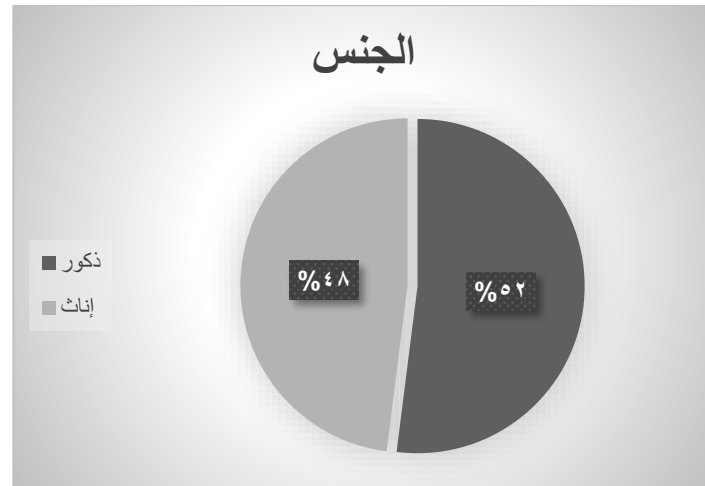
من خلال متابعة المرضى المقبولين بين عامي 2009 و 2014، كان العدد الكلي لحالات القصور الكلوي المزمن 400 مريضاً، بمعدل 80 حالة سنوياً.

كانت عينة الدراسة 100 حالة، بعد استبعاد الحالات تحت عمر السنتين، واستبعاد الحالات التي لم نستطع متابعتها لأسباب تتعلق بعدم الإلتزام بمراجعة المشفى.

تم تقسيم عينة الدراسة حسب الجنس كالتالي:

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	52	52%
إناث	48	48%
المجموع	100	100%

جدول (1): يبين توزيع العينة حسب الجنس.

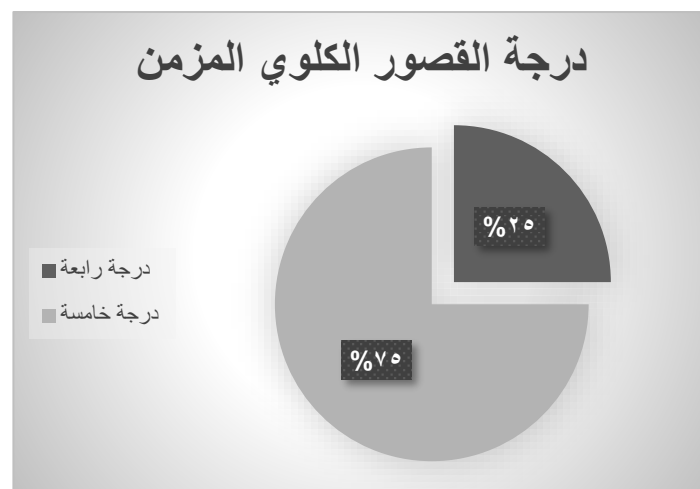


مخطط (1): يبين توزع العينة حسب الجنس

تم تقسيم المرضى حسب درجة القصور الكلوي المزمن بعد حساب معدل الرشح الكبي، فكانت جميع حالات معدل الرشح الكبي أقل من 30 مل/د/1،73م2. (جميع حالات الدراسة كانت قصور كلوي مزمن درجة رابعة وخامسة).

النسبة المئوية	العدد	درجة القصور الكلوي المزمن
25%	25	قصور كلوي مزمن درجة رابعة
75%	75	قصور كلوي مزمن درجة خامسة
100%	100	المجموع

جدول (2): يبين توزع العينة حسب درجة القصور الكلوي المزمن.

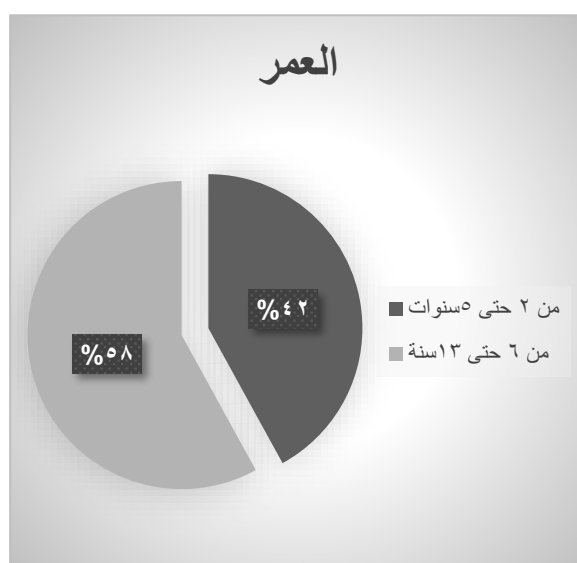


مخطط (2): يبين توزع العينة حسب درجة القصور الكلوي

قسمت العينة حسب المرحلة العمرية الى فئتين عمريتين بين سنتين وخمس سنوات، وبين ست سنوات وثلاث عشرة سنة.

العمر	العدد	النسبة المئوية
من 2 حتى 5 سنوات	42	42%
من 6 حتى 13 سنة	58	58%
المجموع	100	100%

جدول (3): يبين توزيع العينة حسب العمر.



مخطط (3): يبين توزيع العينة حسب العمر

أولاً: العلاقة بين القصور الكلوي وفشل النمو:

1- بين عمري 2 حتى 5 سنوات /42/ حالة:

توزعت العينة بين حالات القصور الكلوي المزمن درجة رابعة وعددهم 12 حالة ، والقصور الكلوي المزمن درجة خامسة عددهم 30 حالة. وبدراسة مخططات نمو المرضى حصلنا على النتائج الموضحة بالجدولين التاليين:

بالنسبة للوزن:

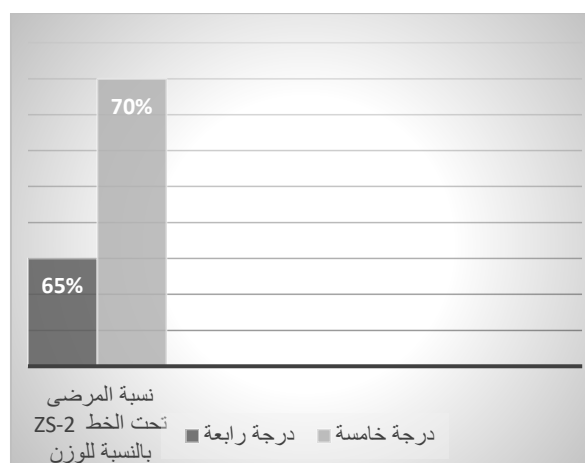
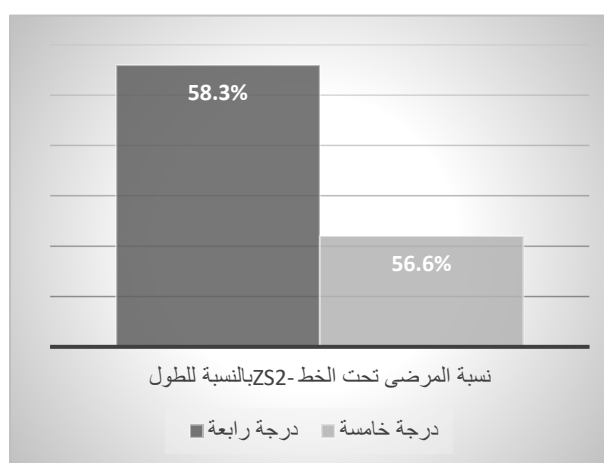
النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	عدد المرضى تحت الخط 2ZS- بالنسبة للوزن	النسبة المئوية	عدد المرضى بين خطي 1-2ZS-	النسبة المئوية	درجة القصور الكلوي المزمن
28.5%	12	65%	8	35%	4	35%	قصور كلوي مزمن درجة رابعة
71.5%	30	70%	21	30%	9	30%	قصور كلوي مزمن درجة خامسة
100%	42	69%	29	31%	13	31%	المجموع

جدول (4) يبين توزع المرضى حسب خط النمو بالنسبة للوزن بين عمري 2 الى 5 سنوات وحسب درجة القصور الكلوي المزمن

اما بالنسبة للطول:

النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	عدد المرضى تحت الخط 2ZS- بالنسبة للطول	النسبة المئوية	عدد المرضى بين خطي 1-2ZS-	النسبة المئوية	درجة القصور الكلوي المزمن
28.5%	12	58.3%	7	41.7%	5	41.7%	قصور كلوي مزمن درجة رابعة
71.5%	30	56.6%	17	43.4%	13	43.4%	قصور كلوي مزمن درجة خامسة
100%	42	57%	24	43%	18	43%	المجموع

جدول (5) يبين توزع المرضى حسب خط النمو بالنسبة للطول بين عمري 2 الى 5 سنوات وحسب درجة القصور الكلوي المزمن



مخطط (4). يبين توزع بين عمري 2 و 5 سنوات الذين هم تحت الخط 2zs- بالنسبة للوزن والطول حسب درجة القصور الكلوي المزمن.

2- بين عمري 6 حتى 13 سنوات /58/ حالة:

توزعت العينة بين حالات القصور الكلوي المزمن درجة رابعة وعددهم 13 حالة والقصور الكلوي المزمن درجة خامسة وعددهم 45 حالة. وبدراسة مخططات النمو حصلنا على النتائج الموضحة بالجدولين التاليين:

بالنسبة للوزن:

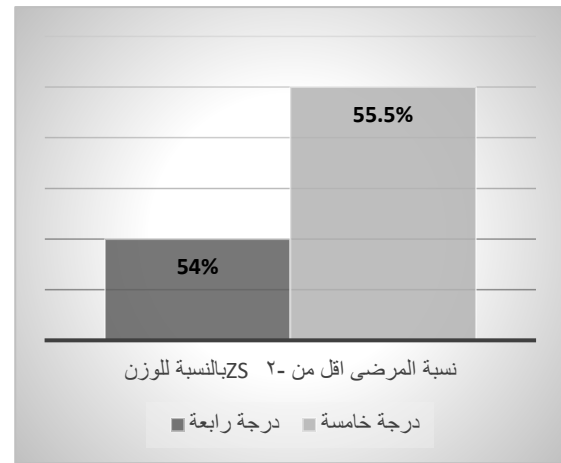
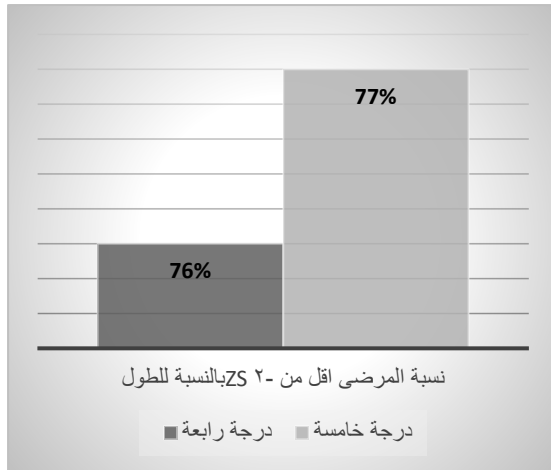
درجة القصور الكلوي المزمن	العدد	النسبة المئوية	عدد المرضى تحت الخط -2ZS	النسبة المئوية	عدد المرضى بين خطي -1 و-2zs	النسبة المئوية
قصور كلوي مزمن درجة رابعة	13	%22.4	7	%54.5	6	%46,5
قصور كلوي مزمن درجة خامسة	45	%77.6	25	%55.5	20	%44.5
المجموع	58	%100	32	%55	26	%45

جدول (6) يبين توزيع المرضى حسب خط النمو بالنسبة للوزن بين عمري 6 إلى 13 سنة وحسب درجة القصور الكلوي المزمن.

اما بالنسبة للطول:

درجة القصور الكلوي المزمن	العدد	النسبة المئوية	عدد المرضى تحت الخط -2zs	النسبة المئوية	عدد المرضى بين خطي -1 و-2zs	النسبة المئوية
قصور كلوي مزمن درجة رابعة	13	%22.4	10	%77	3	%23
قصور كلوي مزمن درجة خامسة	45	%77.6	35	%77.7	10	%22.3
المجموع	58	%100	45	%77.5	13	%22.5

جدول (7) يبين توزيع المرضى حسب خط النمو بالنسبة للطول بين عمري 6 إلى 13 سنة وحسب درجة القصور الكلوي المزمن.



مخطط (5) يبين توزيع المرضى بين عمري 6 و13 والذين هم تحت الخط - بالنسبة للوزن والطول وحسب درجة القصور الكلوي المزمن.

ثانياً: دراسة علاقة ضبط اختلالات القصور الكلوي المزمن مع النمو: حيث تمت دراسة (فقر الدم-الحماض-سوء التغذية-الحثل العظمي الكلوي) كاختلالات للقصور الكلوي المزمن ومدى تحسن النمو عندهم في حال ضبط هذه الاختلالات.

فقر دم:

بتحليل بيانات العينة المدروسة 100 حالة، لوحظ أنه في 76 حالة كانت قيمة الخضاب لديهم أقل من قيمة الخضاب المطلوب (11-13 غ/دل) عند القبولات المتتابعة، حيث تمت مراقبة الخضاب بشكل روتيني. 24 حالة كانت قيمة الخضاب تساوي أو أكثر من الخضاب المطلوب.

قيمة الخضاب	العدد	النسبة المئوية
أقل من 11 غ/دل	76	76%
تساوي أو أكثر من 11 غ/دل	24	24%
المجموع	100	100%

الجدول (10) يبين توزيع المرضى حسب قيمة الخضاب.

لدى متابعة المرضى المصابين بفقر دم ومعالجتهم بالإريتروبيوتين 2-3 مرات إسبوعياً + مركبات الحديد 6 ملغ/كغ مقسمة على جرعتين، فقط 27 حالة وصلت للخضاب المطلوب. حيث كان خط النمو لديهم جميعاً قبل الوصول للخضاب المطلوب أقل من $-2ZS$. فقط 15 حالة منهم ارتفع خط النمو إلى الخط بين (2- و $-1ZS$) من ناحية الوزن والطول، بينما 12 حالة بقيت أقل من الخط ($-2ZS$).

P value	النسبة المئوية	العدد	خط نمو حالات المضبوطين من ناحية فقر الدم
0,01	%55.5	15	-2ZS←-1-
	%44.5	12	أقل من -2ZS
	%100	27	المجموع

جدول(11) يبين توزع المرضى الذين حققوا الخصاب المطلوب حسب خط النمو.

الحماض:

بدراسة مخططات النمو في حالات الحمض التي تم إصلاحها، أي الوصول الى قيمة بيكربونات بين 18 و 20 ،وهي 30 حالة (كانت جميعها قيمة البيكربونات أقل من 18 قبل الإصلاح)، وكانوا جميعهم تحت -3ZS قبل الإصلاح، ثلثهم فقط ارتفع خط النمو لديهم بالنسبة للوزن والطول خط ZS واحد.

والجدول التالي يبين مايلي.

P value	النسبة المئوية	عدد الحالات قيمة البيكربونات بين 22-18	خط النمو
0,001	%33.3	10	-2 إلى -3zs
	%66.7	20	أقل من -3zs
	%100	30	المجموع

جدول(12) يبين توزع المرضى الذين تم اصلاح البيكربونات لديهم حسب خط النمو.

سوء التغذية

لدى متابعة الحالات من الناحية التغذوية حسب الوارد البروتيني، فإن خمس حالات حققت الوارد البروتيني المطلوب عند مرضى القصور الكلوي المزمن 100%،حالتان منهم تحسن خط النمو لديهم .

الحثل العظمي الكلوي:

من خلال تحليل البيانات للمرضى المشمولين بالدراسة ومتابعتهم اللاحقة، لوحظ أن 80 حالة مصابة بحثل عظمي كلوي مثبت شعاعيا ومخبريا ،بارتفاع قيم الفوسفور ونقص الكلس وارتفاع في قيم ال PTH حسب درجة القصور الكلوي المزمن.

الاصابة بالحنثل العظم الكلوي	العدد	النسبة المئوية
غير مصاب بالحنثل العظمي الكلوي	20	20%
المصابون بحنثل عظمي كلوي	80	80%
المجموع	100	100%

جدول (13) يبين توزع المرضى حسب الإصابة بالحنثل العظمي الكلوي.



مخطط (9). يبين توزع العينة حسب الإصابة بالحنثل العظمي الكلوي.

لدى متابعة المرضى وعلاج حالات الحنثل العظمي الكلوي، تبين أن 37 حالة وصلت لحالة استتباب مخبري، حيث أن المقصود بالإستتباب المخبري هو قيم فوسفور وكلس و PTH طبيعية.

علماً أن جميع الحالات كانت مخططات النمو لديهم تحت الخط 3ZS- قبل الوصول للإستتباب المخبري، وبدراسة مخططات النمو لديهم حصلنا على النتائج التالية.

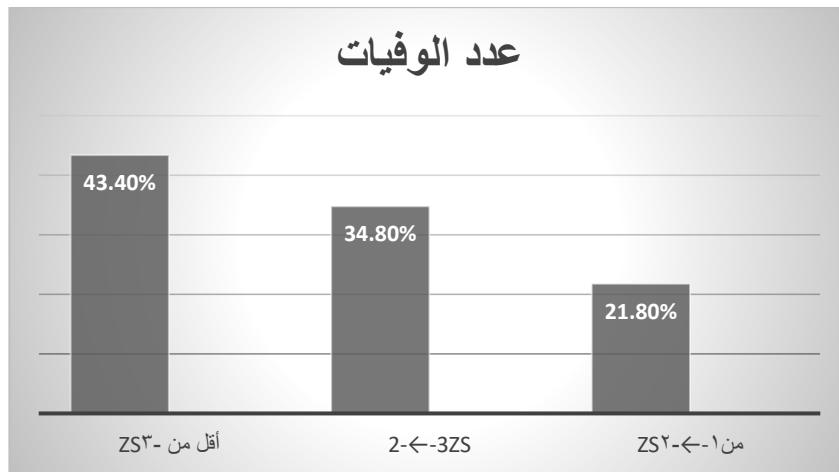
خط النمو	عدد الحالات	النسبة المئوية	P value
-1ZS←-2-	15	40.5%	0,002
-3ZS←-2-	22	59.5%	
المجموع	37	100	

جدول (14) يبين توزع المرضى الذين وصلوا لحالة الاستتباب المخبري حسب مخططات النمو

ثالثاً: دراسة أثر فشل النمو على معدل وفيات مرضى القصور الكلوي:
كان عدد الوفيات من عينة الدراسة 23 حالة ومن خلال دراسة أسباب الوفاة لديهم، كانت 20 حالة وفاة بسبب اعتلال عضلة قلبية و 3 حالات لأسباب انتانية.
لدى إسقاط مقاييس الوفيات من حيث الطول والوزن على مخططات النمو Z SCORE تبين مايلي:

خط نمو الوفيات بالنسبة للطول والوزن	العدد	النسبة المئوية (23)	P value
من 1- ← -2ZS	5	21.8%	0,003
من 2- ← -3ZS	8	34.8%	
أقل من -3ZS	10	43.4%	
المجموع	23	100%	

جدول (15). يبين نسب وفيات القصور الكلوي حسب مخططات النمو.



مخطط (12). يظهر توزع الوفيات حسب خط النمو بالنسبة للوزن والطول

رابعاً:

دراسة تأثير المعالجة المعيشية للقصور الكلوي المزمن في النمو:
تمت دراسة المرضى الموضوعين على جلسات غسيل الكلية والمرضى الذين تم إجراء زرع كلية لهم، وتم استبعاد مرضى التحال البيرتواني لعدم القدرة على متابعتهم بشكل جيد.

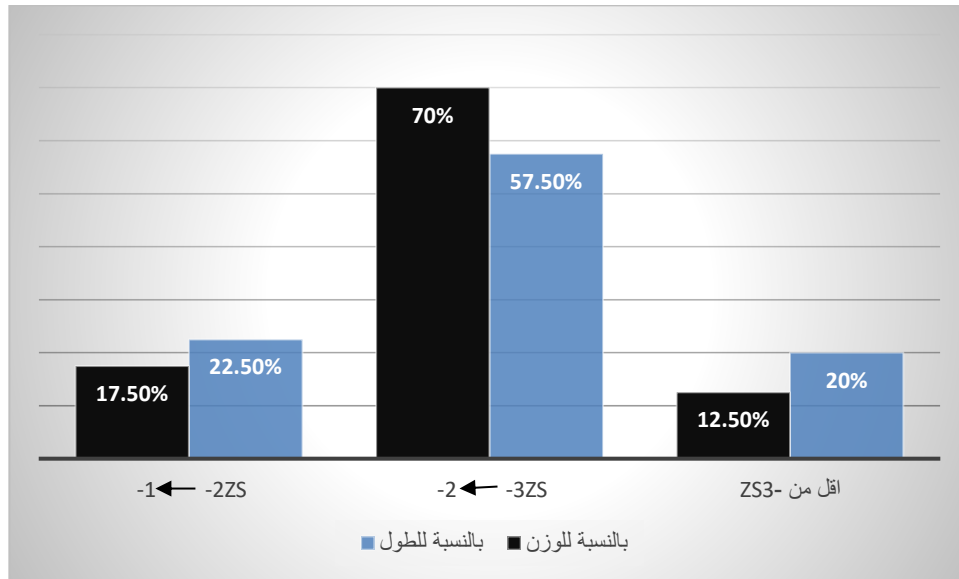
مرضى التحال الدموي:

1- تمت دراسة 40 حالة موضوعين على جلسات التحال الدموي بمعدل جلستين إسبوعياً ومتابعة المرضى من حيث الطول والوزن.

من خلال متابعة المرضى وإسقاط الوزن والطول على مخططات النمو لوحظ أن القسم الأعظم من المرضى (28) حالة بالنسبة للوزن و(23) حالة بالنسبة للطول كانت بين خطي (-2و-3zs)، أي حوالي ثلثي الحالات تقريباً" والجدول (16) يبين توزيع المرضى حسب خط النمو بالنسبة للوزن والطول..

بالنسبة للطول			بالنسبة للوزن		
النسبة المئوية	العدد	خط النمو	النسبة المئوية	العدد	خط النمو
22.5%	9	-1←-2zs	17.5%	7	-1←-2zs
57.5%	23	-2←-3zs	70%	28	-2←-3zs
20%	8	أقل من -3zs	12.5%	5	أقل من -3zs
100%	40	المجموع	100%	40	المجموع

جدول (16) يبين توزيع المرضى الموضوعين على جلستين تحال دموي إسبوعياً حسب مخططات النمو.



مخطط (13) يبين توزيع المرضى الموضوعين على جلستين غسيل كلوي إسبوعياً حسب مخططات النمو.

2- تمت دراسة 13 حالة من المرضى السابقين كانوا موضوعين على نظام جلستين إسبوعياً" ثم وضعوا على نظام 3 جلسات تحال دموي إسبوعياً، وتمت متابعة الوزن والطول لديهم، (11) حالة كانوا بين خطي (-2 و -3 zs) وحالتان كانت بين خطي (-1و-2zs) قبل البدء بالنظام الجديد، وبعد البدء بنظام الثلاث

جلسات تحال دموي إسبوعياً ،حالة واحدة فقط ارتفع خط النمو لديها من بين الخطين (2- و-3ZS) إلى بين الخطين (1- و -2 zS) .

P value	نظام ثلاث جلسات			نظام الجلستين		
	النسبة	العدد	خط النمو	النسبة	العدد	خط النمو
0.09	%100	2	-2ZS←-1	%15	2	-2ZS←-1
	%9	1	-2ZS←-1	%85	11	3ZS←-2
	%91	10	-3ZS←-2			
	%100	13	المجموع	%100	13	المجموع

جدول (17) يبين توزع المرضى حسب خط النمو قبل وبعد اتباع نظام ثلاث جلسات تحال دموي أسبوعياً".

دراسة تأثير زرع الكلية على فشل النمو:

تمت دراسة مخططات النمو عند 11 حالة زرع كلية جميعهم فوق 5 سنوات ،وتمت مراقبة الطول والوزن خلال سنتين بعد زرع الكلية، أسقطت المقاييس المتتابة على مخططات النمو ZS قبل إجراء زرع الكلية (8)حالات كانوا بين خطي (2- و -3zS) و(3)حالات بين خطي (1-و-2zS-)، بعد إجراء زرع الكلية، (8)حالات من مجمل العينة ارتفع خط النمو لديهم (0.5إلى1zS).

P value	بعد الزرع الكلية			قبل الزرع الكلية		
	النسبة المئوية	العدد	خط النمو	النسبة المئوية	العدد	خط النمو
0.02	%66،66	2حالة	ZS1.5←-1-	%27	3حالات	بين خطي -1←-2ZS
	%33،4	1حالة	-2 ZS.←-1.			
	%75	6حالات	-2ZS←-1-	%73	8حالات	بين خطي-2←-3ZS
	%25	2حالة	-2←-3ZS			
	%100	11	المجموع	%100	11	المجموع

جدول (18).يبين توزع المرضى حسب خط النمو قبل وبعد زرع الكلية.

المناقشة وتحليل النتائج:

تضمنت الدراسة 100 مريض قصور كلوي مزمن درجة رابعة وخامسة، (52)ذكور و(48)إناث .

أولاً:

قسمت العينة بين مرحلتين عمريتين بين 2 و 5 سنوات (42%) وبين 6 و 13 سنة (52%)، حيث لوحظ بالمقارنة بين نسب فشل النمو للمرضى حسب المرحلة العمرية بالنسبة للوزن أن مرضى الدرجة الرابعة من القصور الكلوي المزمن (65%) من المرضى هم أقل من 2ZS- (المرضى بين عمري 2 و 5 سنوات) بينما كانت النسبة (54,5 %) للمرضى (بين عمري 6 و 13 سنة)، أما مرضى الدرجة الخامسة (70%) تحت الخط 2ZS- (المرضى بين عمري 2 و 5 سنوات)، بينما كانت النسبة (55,5%) للمرضى (بين عمري 6 و 13 سنة). ولدى إجراء الاختبار الإحصائي كانت $P=0.02$ مما يدل أن العمر له دور في الفشل النمو بالنسبة للوزن عند مرضى القصور الكلوي المزمن، حيث أن نسب فشل النمو بالنسبة للوزن أكبر عند الأعمار الأصغر.

بالنسبة للطول فنلاحظ ارتفاع نسب المرضى الذين هم أقل من 2ZS- من (58,3%0) لمن هم بين عمري 2 و 5 سنوات الى (76%) لمن هم بين عمري 6 و 13 سنوات عند مرضى الدرجة الرابعة من القصور الكلوي المزمن .بينما ارتفعت من (56,6%) لمن هم بين عمري 2 و 5 سنوات ،الى (77%) لمن هم بين عمري 6 و 13 سنة عند مرضى الدرجة الخامسة للقصور الكلوي المزمن . عند إجراء الاختبار الإحصائي $p=0.001$ مما يدل أن العمر له دور في الفشل النمو بالنسبة للطول حيث يزداد فشل النمو بالنسبة للطول بازدياد عمر الطفل.

لم يلاحظ اختلاف كبير في نسب المرضى المصابين بفشل نمو مع انخفاض الرشح الكبي سواء بالنسبة للطول او الوزن ،ولدى إجراء الاختبار الاحصائي كانت قيمة $p=0.07$ مما يدل على أن درجة القصور الكلوي المزمن ليس له اي قيمة احصائية.

دراسة مقارنة إيطالية بين عامي 2000 و2004: (1)

عدد الحالات /42/ حالة بين عمر 2 و 14 سنة، تم قياس الطول والوزن بشكل متتابع خلال 4 سنوات كل 6 أشهر، بحيث تم أخذ الطول للمرضى بوضعية الوقوف.

جميع مرضى العينة الرشح الكبي لديهم أقل من 30 مل د/1،73م2.

من خلال المتابعة لوحظ أن 27/ حالة من الحالات المدروسة تحت الخط 2ZS- والباقي بين خطي 1- و-2ZS.

لدى تقسيم العينة حسب الرشح الكبي درجة رابعة وخامسة، لوحظ عدم تغير النسبة كثيرا من حيث نسبة المرضى الذين هم تحت الخط 2ZS-.

لم تتغير النسبة كثيرا بانخفاض الرشح الكبي.

بالمقارنة مع الدراسة المجراة في مشفى الأطفال نلاحظ عدم وجود اختلاف كبير في نسب فشل النمو بين الدراستين.

ثانياً:

بدراسة علاقة ضبط اختلاطات القصور الكلوي المزمن مع النمو تبين مايلي:

1- إن الوصول للخضاب المطلوب حسن النمو عند (55%) من المرضى ورفع خط النمو لديهم.

2- إن ضبط البيكربونات بين 18 و22 رفع خط النمو عند (33,3%) من المرضى بالمقارنة مع المرضى الذين بقيت لديهم البيكربونات أقل من 18.

3- عدد قليل التزم بحمية القصور الكلوي المزمن وتغذية جيدة (5) حالات فقط نصفهم تقريباً ارتفع خط النمو لديهم.

4- إن الوصول لحالة استتباب مخبري عند المرضى المصابين بالحثل العظمي الكلوي حسن فشل النمو عند (41%) من مرضى القصور الكلوي المزمن.

عند إجراء الاختبار الإحصائي كانت قيمة $p > 0.05$ عند جميع البنود السابقة مما يدل أن ضبط الاختلاطات له قيمة إحصائية.

ثالثاً:

من خلال دراسة مخططات النمو عند حالات الوفيات نلاحظ أن (34,8%) من الوفيات أقل من 2zs- و (43,4%) أقل من 3zs-، أي أن (78,2%) من الوفيات لديهم فشل نمو بالنسبة للطول والوزن. يمكن القول هنا أن تضاعف نسبة الوفيات عند كل هبوط بمقدار واحد في ZS، ولدى إجراء الاختبار الإحصائي لوحظ أن $P=0.003$ أي أن لفشل النمو قيمة إحصائية في زيادة وفيات مرضى القصور الكلوي المزمن.

بالمقارنة مع بيانات (USRDS (UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM (27) لوحظ ارتفاع نسبة الوفيات 14 بالمائة عند كل انخفاض درجة في ZS. وفي دراسة أخرى (27) لوحظ ارتفاع نسبه الوفيات 3 أضعاف عند المرضى الذين يعانون من فشل نمو شديد أقل من -3ZS، وزادت نسبة الوفيات ضعفين عند المرضى الذين خط النمو لديهم بين -2 و -3ZS. بالمقارنة مع دراسة بتاريخ 2005 ل د سليمان خطر (30)، كانت عينة الدراسة 100 حالة بين تاريخي 2000 و 2005 نسبة الوفيات 28 بالمائة، لدى دراسة فشل النمو لديهم تبين أن 21 حاله من الوفيات أقل من (-3ZS) أي ما يقارب 75 بالمائة من الوفيات.

رابعاً:

بدراسة مرضى التحال الدموي (40 حالة) الموضوعين على نظام الجلستين اسبوعيا لوحظ أن (80%) من المرضى تحت الخط -2zs بالنسبة للوزن، (75%) من المرضى تحت الخط -2zs بالنسبة للطول. تمت دراسة 13 حالة من المرضى السابقين كانوا موضوعين على نظام جلستين اسبوعيا ثم وضعوا على نظام 3 جلسات إسبوعيا"، وتمت متابعة الوزن والطول لديهم، 11 حالة كانوا بين خطي (-2 و -3zs) وحالتان كانت بين خطي (-1 و -2zs) قبل البدء بالنظام الجديد، حالة واحدة فقط ارتفع خط النمو لديهم من بين الخطيين (-2 و -3zs) إلى بين الخطيين (-1 و -2zs)، و (74%) بقوا تحت الخط (-2zs) بعد اتباع النظام 3 جلسات تحال دموي اسبوعيا". لم تختلف نسب فشل النمو بالنسبة للطول والوزن بين من هم موضوعين على نظام جلستين او 3 جلسات اسبوعيا" تحال دموي. قيمة $p=0.09$ مما يدل على أن تغيير نظام غسيل الكلية ل 3 جلسات ليس له اي قيمة إحصائية على معدلات فشل النمو.

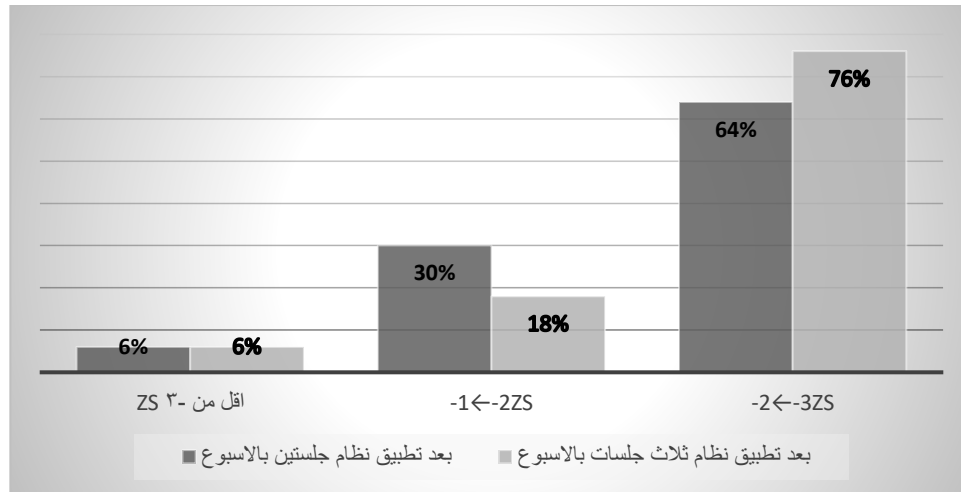
دراسة المقارنة مع بيانات NAPRTCS (15) مرضى التحال الدموي /50/ حالة:

مقارنة بين نظامي العلاج: جلستين تحال دموي وثلاث جلسات تحال دموي بالأسبوع، تمت الدراسة على 50 حالة وضعوا على نظام جلستين أسبوعيا"، لوحظ أن 38 حالة بين خطي -2 و -3zs بالنسبة للوزن والطول، و 9 حالات بين خطي (-1 و -2zs) و 3 حالات فقط أقل من خط (-3zs). لاحقا نفس المرضى وضعوا على نظام

3 جلسات أسبوعيا لوحظ 32 حالة بقيت بين خطي (2- و-3zs) و 15 حالة بين خطي - (1 و-2zs) و 3 حالات أقل من (-.3zs).

والجدول التالي يبين ما سبق ذكره:

نظام جلستين بالأسبوع			بعد تطبيق نظام ثلاث جلسات بالأسبوع		
الخط بين	العدد	النسبة المئوية (50)	الخط بين	العدد	النسبة المئوية (50)
-3ZS←2-	38	%76	-3ZS←2-	32	%64
-2ZS←1-	9	%18	-2ZS←2-	15	%30
أقل من -3ZS	3	%6	أقل من -3ZS	3	%6



نلاحظ حوالي 6 حالات فقط ارتفع خط النمو لديهم درجة ZS واحدة فقط. بالنسبة للطول والوزن. أي أن 12 بالمية فقط من مجمل عينة الدراسة ارتفع خط النمو لديهم بعد اعتماد

نظام 3 جلسات تحال دموي اسبوعيا"، بينما لم يتأثر خط النمو لدى بقية المرضى،

بالمقارنة مع دراستنا لم تختلف النتائج كثيرا" بين الدراستين.

مما سبق نلاحظ لم يكن هناك تأثير كبير في تحسين فشل النمو عند مرضى القصور

الكلوي المزمن عند اتباع نظام ال 3 جلسات تحال دموي إسبوعيا"، وبقي معظم المرضى ثابتين على خط النمو السابق لهم.

خامساً:

تمت دراسة مخططات النمو لدى (11) حالة زرع كلية جميعهم فوق 5 سنوات خلال سنتين بعد زرع الكلية.

8 حالات من مجمل العينة ارتفع خط النمو (0.5 إلى 1zs)، وكانت قيمة $p=0.02$ مما يدل أن زرع الكلية له قيمة إحصائية في تحسين النمو عند مرضى القصور الكلوي المزمن.

دراسة المقارنة ببيانات NAPRTCS (15)/50/ حالة فوق 5 سنوات لعام 2001:

لوحظ لدى متابعة المرضى وإسقاط الوزن والطول على مخططات النمو خلال سنتين بعد إجراء زرع الكلية، ارتفاع خط النمو (0.5zs) لدى جميع المرضى. الجدول التالي يبين خط النمو لدى المرضى قبل وبعد إجراء زرع الكلية.

بعد زرع الكلية			قبل زرع الكلية		
النسبة المئوية	العدد	خط النمو	النسبة المئوية	العدد	خط النمو
24%	10 حالات	-1.5ZS ← -2ZS	82%	41 حالة	بين خطي -1 ← -2ZS
76%	31 حالة	-1ZS ← -1.5.ZS			
22%	2 حالة	-2.5ZS ← -3ZS	18%	9 حالة	بين خطي -2 ← -3ZS
78%	7 حالات	-2ZS ← -2.5ZS			
100%	50	المجموع	100%	50	المجموع

بالمقارنة بين دراستنا مع هذه البيانات لوحظ أن زرع الكلية لدى مرضى القصور الكلوي المزمن رفع خط النمو بشكل ملحوظ لدى معظمهم.

بالتالي نستنتج أن لزرع الكلية دور كبير في تحسين النمو لمرضى القصور الكلوي المزمن وبالتالي تحسين نوعية الحياة.

الخلاصة:

- أكثر من ثلثي الأطفال المصابين بالقصور الكلوي المزمن يعانون من فشل نمو بالنسبة للوزن والطول، ونسبة فشل النمو بالنسبة للطول تزداد مع تقدم العمر.
- لم يؤثر انخفاض معدل الرشح الكبي على درجة فشل النمو بالنسبة للوزن والطول.

- إن ضبط الإختلاطات لمرضى القصور الكلوي المزمن حسن النمو لديهم.
- تغيير نظام التحال الدموي من جلستين الى ثلاث جلسات لم يحسن النمو لديهم.
- أثبت زرع الكلية دور كبير في تحسين النمو لديهم.
- لم يحقق أي مريض من مرضى القصور الكلوي استطباب تطبيق هرمون النمو حسب البروتوكول المتبع.

التوصيات:

- ضرورة التشخيص المبكر للقصور الكلوي المزمن وضبط الإختلاطات باكرا" ماأمكن لتحسين النمو لديهم.
- ضرورة البدء الباكر بإجراء زرع كلية لما له من دور مهم في تحسين النمو.
- نوصي بدراسة أكثر شمولية مع إمكانية تحقيق بروتوكول تطبيق هرمون النمو ودراسة أثره في تحسين فشل النمو عندهم.

- 1.Mahan JD, Warady BA, Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *PediatrNephrol* 2006; 21:917.
- 2-Foreman-Jw.chan-jcm.chronic.renal.failure.in.infant.and children.pediatrics: p793.799.
3. Seikaly mg-Hopl.Emmetic.finRN-Tejanin-chronic renal insufficiency in children-The 2001 Annual Report of the NAPRTCS-Pediatric-Nephrology-2003. Aug(1818): 790-804 Epup2003.
4. United States renal data system experts from the USRDS 2008 annual data report- Atlas of end-stage renal disease-the United States Amj kidney dis2000,36(supplz):5127.
5. Mehls O, Ritz E, Hunziker EB, et al. Improvement of growth and food utilization by human recombinant growth hormone in uremia. *Kidney Int* 1988; 33:45.
6. Mehls O, Wühl E, Tönshoff B, et al. Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *ActaPaediatr* 2008; 97:1159.
- 7.Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:615.
- 8.Challa A, Krieg RJ Jr, Thabet MA, et al. Metabolic acidosis inhibits growth hormone secretion in rats: mechanism of growth retardation. *Am J Physiol* 1993; 265:E547.
- 9.Wassner SJ. The effect of sodium repletion on growth and protein turnover in sodium-depleted rats.*PediatrNephrol* 1991; 5:501.
10. Mitch WE, May RC, Kelly RA, et al. Protein metabolism in uremia. In: *Nephrology*, Davison AM (Ed), BailliereTindall, London 1988. Vol II, p.1003.

11. Challa A, Krieg RJ Jr, Thabet MA, et al. Metabolic acidosis inhibits growth hormone secretion in rats: mechanism of growth retardation. *Am J Physiol* 1993; 265:E547.
12. Kattamis CA, Kattamis AC. Management of thalassemias: growth and development, hormone substitution, vitamin supplementation, and vaccination. *Semin Hematol* 1995; 32:269.
13. Waller S. Parathyroid hormone and growth in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:195.
14. Schmitt CP, Mehls O. Mineral and bone disorders in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:624.
15. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies 2008 Annual Report: Renal transplantation, dialysis, and chronic renal insufficiency.
<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf> (Accessed on April 12, 2012).
16. Mekahli D, Shaw V, Ledermann SE, Rees L. Long-term outcome of infants with severe chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:10.
17. Schaefer F, Seidel C, Binding A, et al. Pubertal growth in chronic renal failure. *Pediatr Res* 1990; 28:5.
18. Rees L, Azocar M, Borzych D, et al. Growth in very young children undergoing chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:2303.
19. Mekahli D, Shaw V, Ledermann SE, Rees L. Long-term outcome of infants with severe chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:10.
20. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. 2011 Annual dialysis report.
<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2011.pdf>.

21. □ Kleinknecht C, Broyer M, Gagnadoux MF, et al. Growth in children treated with long-term dialysis. A study of 76 patients. *AdvNephrol Necker Hosp* 1980; 9:133.

22. □ Schaefer F, Klaus G, Mehls O. Peritoneal transport properties and dialysis dose affect growth and nutritional status in children on chronic peritoneal dialysis. Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am SocNephrol* 1999; 10:1786.

23. □ Fine RN, Salusky IB. CAPD/CCPD in children: four years' experience. *Kidney IntSuppl* 1986; 19:S7.

24. Tejani A, Fine R, Alexander S, et al. Factors predictive of sustained growth in children after renal transplantation. The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *J Pediatr* 1993; 122:397.

25. Santos F, Moreno ML, Neto A, et al. Improvement in growth after 1 year of growth hormone therapy in well-nourished infants with growth retardation secondary to chronic renal failure: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *Clin J Am SocNephrol* 2010; 5:1190.

26. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, et al. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med* 2000; 343:923.

27. Mahan JD, Warady BA, Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *PediatrNephrol* 2006; 21:917.

28. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD003264.

29. Fine RN, Ho M, Tejani A, Blethen S. Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *J Pediatr* 2003; 142:539.

30-دراسة اعدت لنيل شهادة الماجستير في طب الأطفال (واقع القصور الكلوي المزمن في مشفى الأطفال د. سليمان خطار 2005).