الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

نتائج العلاج بفيتامين D_2 وD_3 على اضطرابات العظام والمعادن عند الأطفال المصابين بالداء الكلوي المزمن – دراسة مقارنة

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في أمراض الكلية عند الأطفال

إعداد

مجاهد قاسم الابرص

إشراف

الدكتورة هالة ونوس

الأستاذة المساعدة في كلية الطب البشري

جامعة دمشق

2021 م

شكر وتقدير

إلى من تصمت الكلمات أمامها وتغيب العبارات لتقدير عطائها.

إلى من نعجز عن إهدائها شكراً فهي الهدية التي حظيت بها المشفى وأطفالنا ونحن.

إلى من كانت على الدوام الإضافة المميزة في كلّ مكان جوهرةً متألقةً يتحدث عطاؤها عنها وإنجازاتها لنصمت متأملين طويلاً وطويلاً وقلوبنا تقول يكفينا فخراً أنّنا تتلمذنا على يديها وحظينا بها أستاذة ومعينة في سنوات تمنيناها أن تطول.

الدكتورة هالة ونوس

إلى أعضاء اللجنة الأفاضل وأساتذتي الكرام، منارات العلم المضيئة وركائزها المتينة، دمتم لنا منهلاً لا ينضب وقدوةً لا تُكرّر، وأمنياتٍ جميلة نقولها على الدوام بقلوبنا وألسنتنا شكراً وتقديراً

الإهداء

إلى أمي

إلى زوجتي.. إلى أخوتي

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية	12
الجزء التمهيدي (الإطار العام)	13
1- مقدمة	13
2- المشكلة البحثية	13
3- تساؤلات البحث	13
4- فرضيات ومسلّمات البحث	14
5- هدف البحث	14
6- أهمية البحث	15
7- حدود البحث	15
8- مناهج البحث وأدواته	16
9- الدراسات المرجعية	18
10- مكونات البحث	19
الجزء الأول: القسم النظري	21
الفصل الأول:	22
1-1- مقدمة	22
1-2- الوبائيات والتعاريف	22
الفصل الثاني:	25
الآلية الإمراضية	25

الفصل الثالث:	27
التظاهرات المرضية وتشخيص اضطرابات العظام والمعادن	27
3-1- اضطرابات المعادن	28
❖ الكلس	28
❖ الفوسفور	29
❖ هرمون جارات الدرق	29
❖ الفوسفاتاز القلوية	30
❖ فيتامين D	31
3-2- اضطرابات العظام	32
❖ أنماط الحثل العظمي الكلوي	34
❖ الكثافة العظمية	36
❖ النمو عند أطفال اضطرابات العظام والمعادن	36
3-3- التكلسات الوعائية	37
الفصل الرابع:	39
المقاربات العلاجية	39
4-1- فرط الفوسفور	39
4-2- فرط نشاط جارات الدرق الثانوي	41
4-3- العلاج بفيتامين D	43
❖ سمية فيتامين D	45

❖ إعطاء فيتامين D	45
❖ فيتامين D_2 وD_3	46
❖ استقلاب فيتامين D_2 وD_3	48
الفصل الخامس:	50
الدراسات المرجعية	50
دراسة: Cholecalciferol v. ergocalciferol for 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) repletion in chronic kidney disease: a randomized clinical trial	51
الجزء الثاني: القسم العملي	52
الفصل الأول:	53
أهداف البحث – التصميم – المواد والطرائق	53
1-1- خلفية البحث	53
1-2- سؤال البحث	53
1-3- هدف البحث	54
1-4- عينة الدراسة	54
1-5- مواد وطرائق الدراسة	55
1-6- التحليل الإحصائي	57
استمارة البحث	60
الفصل الثاني:	61
النتائج Results	61

2-1- تمهيد	61
2-2- السمات العامة للعينة	61
2-2-1- توزع العينة حسب الجنس	62
2-2-2- توزع العينة حسب العمر	63
2-2-3- التوزع الجغرافي للعينة	63
2-2-4- مرحلة القصور الكلوي	63
2-2-5- توزع العينة حسب التحال الدموي	65
2-2-6- الأعراض والعلامات السريرية	66
2-2-7- النتائج المخبرية	67
2-2-8- المظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي	68
2-2-9- الكثافة العظمية	69
النتائج السريرية والمخبرية والشعاعية بعد العلاج	70
3-2-1- الأعراض والعلامات السريرية	70
3-2-2- النتائج المخبرية	73
❖ الكلس	73
❖ الفوسفور	74
❖ الفوسفاتاز القلوية	75
❖ فيتامين D	77
❖ PTH	78

3-2-3- المظاهر الشعاعية	81
❖ الحثل العظمي الكلوي	81
❖ الكثافة العظمية	83
الفصل الثالث	84
المناقشة	84
المقارنة مع الدراسات المرجعية	88
موجز	90
سلبيات ومحددات الدراسة	91
التوصيات	92
المراجع	93
الملخص Abstract باللغة الإنكليزية	105

فهرس الجداول

رقم الجدول	رقم الصفحة
الجدول رقم (1): تواتر قياس الكلس والفوسفور وهرمون جارات الدرق والفوسفاتاز القلوية	31
الجدول رقم (2): أسماء ومرادفات فيتامين D	32
الجدول رقم (3): الحاجة اليومية من الفوسفور والكلس حسب العمر والقيم المرغوبة لكل منهما	40
الجدول رقم (4): مستوى PTH المرغوب في مراحل القصور الكلوي	41
الجدول رقم (5): توزع العينة حسب الجنس	62
الجدول رقم (6): التوزع الجغرافي للعينة	63

الجدول رقم (7): توزع العينة حسب مراحل القصور الكلوي	64
الجدول رقم (8): توزع الأعراض والعلامات السريرية في العينة قبل بدء العلاج	67
الجدول رقم (9): النتائج المخبرية قبل بدء العلاج	68
الجدول رقم (10): توزع المظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي في العينة قبل بدء العلاج	69
الجدول رقم (11): توزع نقص الكثافة العظمية في العينة	70
الجدول رقم (12): تحسن الأعراض والعلامات السريرية ضمن مجموعتي الدراسة بعد العلاج	72
الجدول رقم (13): متوسط قيم الكلس قبل وبعد العلاج	73
الجدول رقم (14): متوسط قيم الفوسفور قبل وبعد العلاج	75
الجدول رقم (15): متوسط قيم ALP قبل وبعد العلاج	76
الجدول رقم (16): متوسط قيم 25(OH)D قبل وبعد العلاج	78
الجدول رقم (17): متوسط قيم PTH قبل وبعد العلاج	79
الجدول رقم (18): مقارنة النتائج المخبرية قبل وبعد تطبيق كلٍ من العلاجين	80
الجدول رقم (19): المظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي قبل وبعد العلاج	82
الجدول رقم (20): الكثافة العظمية قبل وبعد العلاج	84
الجدول رقم (21): المقارنة بين دراستنا والدراسة الأمريكية	89

فهرس الأشكال

رقم الشكل	**رقم الصفحة**
الشكل رقم (1): الآليات المرضية في اضطرابات العظام والمعادن	26
الشكل رقم (2): شيوع أنماط الحثل العظمي الكلوي عند الأطفال	35

الشكل رقم (3): أشكال فيتامين D	46
الشكل رقم (4): التركيب الكيميائي لفيتامين D_2 وD_3	47
الشكل رقم (5): استقلاب فيتامين D	48
الشكل رقم (6): استمارة متابعة أطفال الدراسة	60
الشكل رقم (7–8): توزع العينة حسب الجنس	62
الشكل رقم (9–10): توزع العينة حسب مراحل القصور الكلوي	64
الشكل رقم (11–12): توزع العينة حسب التحال الدموي	66
الشكل رقم (13): متوسط قيم الكلس قبل وبعد العلاج	74
الشكل رقم (14): متوسط قيم الفوسفور قبل وبعد العلاج	75
الشكل رقم (15): متوسط قيم ALP قبل وبعد العلاج	77
الشكل رقم (16): متوسط قيم 25(OH)D قبل وبعد العلاج	78
الشكل رقم (17): متوسط قيم PTH قبل وبعد العلاج	80

قائمة الاختصارات

25(OH)D	25-Hydroxy Vitamin D
$1,25(OH)_2D$	1,25 Dihydroxy Vitamin D
AI	Adequate Intakes
ALP	Alkaline Phosphatase
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder

DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry
ESRD	End Stage Renal Disease
FGF 23	Fibroblast Growth Factor 23
GFR	Glomerular Filtration Rate
ISCD	International Society for Clinical Densitometry
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
PTH	Parathyroid Hormone
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
VDBP	Vitamin D Binding Protein

الملخّص

خلفية البحث: يعد الداء الكلوي المزمن مشكلة صحية شائعة الانتشار وهي بازدياد مستمر في العقدين الأخيرين، من أهم الاختلاطات الحاصلة فيه تأثيراً على نوعية الحياة وعلى المراضة والوفيات هي اضطرابات العظام والمعادن، ويُعدُّ العلاج بفيتامين D أهم ركائز العلاج فيها، الذي يتوافر منه مستحضران هما الإرغوكالسيفيرول (D_2) والكولي كالسيفيرول (D_3)، ولا يوجد حسم دقيق حول أفضلية أي من العلاجين، وهذا ما سنستعرضه في دراستنا مع نتائج كلّ منهما.

الهدف: تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة نتائج العلاج بفيتامين D_2 وD_3 على اضطرابات العظام والمعادن عند الأطفال المصابين بالداء الكلوي المزمن.

المواد والطرائق: دراسة تجريبية مضبوطة معشاة، شملت 50 طفلاً ممن لديهم داء كلوي مزمن مرحلة 3 أو 4 أو 5 ولديهم عدم كفاية أو عوز فيتامين D الذين راجعوا مشفى الأطفال الجامعي بدمشق/سوريا بين 1-5-2020 ولغاية 1-5-2021.

قُسّمت العينة عشوائياً وبالتساوي إلى مجموعتين A وB. تلقت المجموعة A الإرغوكالسيفيرول 4000 وحدة يومياً وتلقت المجموعة B الكولي كالسيفيرول 4000 وحدة يومياً، وكانت مدة العلاج 24 أسبوع مقسمة على مرحلتين كلّ مرحلة 12 أسبوعاً، تمت متابعة النتائج على اضطرابات العظام والمعادن في نهاية كلّ مرحلة ، وأجريت الدراسة الإحصائية على برنامج SSPS.

النتائج: حصل تحسن ذو دلالة إحصائية في كلا العلاجين في بعض الأعراض والعلامات السريرية فضلاً عن الكلس والفوسفور والفوسفاتاز القلوية وهرمون جارات الدرق ومستوى فيتامين D والعلامات الشعاعية للحثل العظمي الكلوي والكثافة العظمية، دون وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين العلاجين على كلّ ممّا سبق عدا الفوسفاتاز القلوية وهرمون جارات الدرق.

كان الإرغوكالسيفيرول في المجموعة A ذو تأثير أكبر على خفض قيم الفوسفاتاز القلوية، وكان الكولي كالسيفيرول في المجموعة B ذو تأثير أكبر على خفض قيم هرمون جارات الدرق.

الاستنتاج: كلّ من الإرغوكالسيفيرول والكولي كالسيفيرول أبدى نتائج جيدة على اضطرابات العظام والمعادن في الداء الكلوي المزمن ومن المهم العلاج بأحدهما.

النتائج النهائية للعلاجين جيدة على كلّ من الأعراض والعلامات السريرية فضلاً عن الكلس والفوسفور والفوسفاتاز القلوية وهرمون جارات الدرق ومستوى فيتامين D والعلامات الشعاعية للحثل العظمي الكلوي والكثافة العظمية.

أبدى الإرغوكالسيفيرول أفضلية في خفض قيم الفوسفاتاز القلوية، وأبدى الكولي كالسيفرول أفضلية في خفض قيم هرمون جارات الدرق، ولا يمكن اعتبار ذلك على أنّه أفضلية؛ إذ إنّ الانخفاض الشديد في قيم هرمون جارات الدرق غير مرغوب في كل مراحل القصور الكلوي.

الكلمات المفتاحية: اضطرابات العظام والمعادن، الحثل العظمي الكلوي، الإرغوكالسيفيرول، الكولي كالسيفيرول.

الجزء التمهيدي:

مقدّمة: يعد الداء الكلوي المزمن مشكلة صحية شائعة الانتشار وهي بازدياد مستمر في العقدين الأخيرين نظراً لازدياد الوعي الصحي وتطور وسائل التشخيص، وتُعَدُّ اضطرابات العظام والمعادن من أكثر الاضطرابات الحاصلة في الداء الكلوي المزمن ومن أكثرها تأثيراً على نوعية الحياة وعلى المراضة والوفيات، التي نطمح باستمرار إلى تحسين نتائجها؛ لذلك لا تزال العلاجات المستخدمة لتدبير هذه الاضطرابات قيد التطوير وقد بدأنا نرى بالفعل علاجاتٍ جديدةً واعدةً.

ويُعدُّ فيتامين D حجر الأساس في الآلية الإمراضية لهذه الاضطرابات وأهم ركائز العلاج فيها، الذي يتوافر منه مستحضران علاجيان هما الإرغوكالسيفيرول D_2 والكولي كالسيفيرول D_3.

ولا يوجد حسم دقيق حول أفضلية أي من العلاجين، وهذا ما يشجع على إجراء هذه الدراسة وغيرها من الدراسات التي تجعل المعالج أمام نتائج واضحة ودقيقة، وتتيح استخدام الخطوط العلاجية مع الحصول على أفضل النتائج يوماً بعد يوم.

المشكلة البحثية:

على اعتبار أنّ فيتامين D هو خط العلاج الأساسي في اضطرابات العظام والمعادن، وعلى اعتبار توافر أكثر من مستحضر علاجي منه (الإرغوكالسيفيرول D_2 والكولي كالسيفيرول D_3) كان لابدّ من تبيان أيهما أكثر أفضلية في العلاج.

تساؤلات البحث:

هل يوجد فرق في نتائج العلاج بين كل من الإرغوكالسيفيرول والكولي كالسيفيرول على اضطرابات العظام والمعادن عند الأطفال المصابين بالداء الكلوي المزمن؟

فرضيات البحث:

بما أنّه لا يوجد حسم حول مستحضر فيتامين D الأفضل في تحسين النتائج في اضطرابات العظام والمعادن، وبما أنّنا نسعى دائماً للحصول على أفضل النتائج، كان لابد من التفكير بفرضية تفوُّق أحد مستحضرات فيتامين D على الآخر، وهذا ما ستقوم هذه الدراسة بتوضيحه، إذ من الممكن أن يملك الإرغوكالسيفيرول D_2 التأثيرات العلاجية نفسها للكولي كالسيفيرول D_3، ومن الممكن أيضاً أن يتفوق أحدهما على الآخر، وهذا قد يغير من الكلفة الاقتصادية ومن المطاوعة العلاجية، ولأنّه غالباً ما يكون مستحضر فيتامين D هو علاج ترميمي ومصيري دائم لدى مرضى الداء الكلوي المزمن، فهذا يدفع أكثر إلى إيجاد أجوبة لهذه الفرضيات.

مسلمات البحث:

يُعدُّ الإرغوكالسيفيرول D_2 هو الدواء الموصى باستعماله في الولايات المتحدة، ويُعدُّ الكولي كالسيفيرول D_3 هو الدواء الموصى باستعماله في أوروبا، دون وجود إلزام باستعمال أي منهما من قبل الخطوط الإرشادية، ويُترَك اختيار أحدهما للمعالج وللمرضى بعد توضيح طرق وأساليب الإعطاء وتأثيرات كل منهما، وهذا ما يحدث في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق.

هدف البحث:

يهدف البحث إلى المقارنة بين نتائج علاج كل من الإرغوكالسيفيرول D_2 والكولي كالسيفيرول D_3 على اضطرابات العظام والمعادن عند الأطفال المصابين بالداء الكلوي المزمن والمتمثلة بالأعراض والعلامات السريرية فضلاً عن كل مما يلي:

- الكلس
- الفوسفور
- الفوسفاتاز القلوية

- هرمون جارات الدرق
- عيار 25 هيدروكسي فيتامين D
- المظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي
- الكثافة العظمية

أهمية البحث:

على اعتبار أنَّ فيتامين D أحد أهم العلاجات المستخدمة في الداء الكلوي المزمن، ولمّا كانت اضطرابات العظام والمعادن من أكثر المحاور المضطربة تأثيراً على نوعية حياة الطفل والمراضة والوفيات، ومع تداخل الآليات المرضية المعقدة وازدياد العجز الوظيفي والحركي تدريجياً مع تقدم القصور الكلوي وطول مدة التحال الدموي، ومع معرفتنا بتوافر مستحضرين علاجيين من فيتامين D، فكان من المهم معرفة الفرق بين نتائج العلاج بكلّ منهما أملاً بالحصول على النتيجة الأمثل.

حدود البحث:

أجريت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بالمدة الزمنية من 2020/5/1 وحتى 2021/5/1، وشملت 50 طفلاً من أطفال الداء الكلوي المزمن المراجعين بهذه المدة الزمنية والموافقين لمعايير اشتمال هذه الدراسة.

بهذه المدّة حدث انتشار لوباء كوفيد COVID19 في البلاد دون أن يكون هنالك تأثير كبير على دراستنا فأطفال الداء الكلوي المزمن هم مرضى حرجين مخبرياً وعلاجياً وهذا ساعد في دراستنا؛ إذ كان من الضرورة الحياتية مراجعة المشفى، من أجل التقييم ومن أجل المتابعة المخبرية والعلاجية في عيادة أمراض الكلية.

افتقرت المشفى أحياناً إلى بعض القياسات المخبرية والقياسات الشعاعية، لكن دون أن يؤثر ذلك على الدراسة.

مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: دراسة تجريبية مضبوطة معشاة "Experimental Randomized Controlled Trail" شملت الأطفال المصابين بالداء الكلوي المزمن الذين راجعوا مشفى الأطفال الجامعي بين المدّة 1/5/2020 ولغاية 1/5/2021 ممن حققوا معايير الدراسة وفق ما يلي:

معايير الاشتمال:

- العمر بين 1 و14 سنة
- داء كلوي مزمن مع معدل رشح كبي أقل من 60 ($ml/min/1,73m^2$) / (CKD Stage 3, 4, and 5)
- عيار فيتامين D أقل من 30 (ng/ml) (عدم كفاية أو عوز فيتامين D)

معايير الاستبعاد:

- المرضى المعالجين بفيتامين D خارجياً قبل القبول في مشفى الأطفال
- المرضى مع عيار فيتامين D أكثر من 30 (ng/ml) (عيار طبيعي)

طريقة البحث:

- قُسِّمت العينة المحققة لشروط الاشتمال تقسيماً عشوائياً إلى فئتين متساويتين:
  - الأولى عولجت بالإرغوكالسيفيرول D_2 بجرعة 4000 وحدة فموية يومياً
  - الثانية عولجت بالكولي كالسيفيرول D_3 بجرعة 4000 وحدة فموية يومياً

مدة العلاج 24 أسبوع قُسِّمت إلى مرحلتين كل مرحلة 12 أسبوع.

- تمت مراقبة النتائج في نهاية كل مرحلة من العلاج، إذ تم:
  - مراقبة الأعراض والعلامات السريرية

وقياس المستويات المصلية لكل من:

- الكلس
- الفوسفور
- الفوسفاتاز القلوية
- هرمون جارات الدرق
- عيار 25 هيدروكسي فيتامين D

كما تم:

- مراقبة المظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي
- قياس الكثافة العظمية

- تم إعلام الأهل وتثقيفهم حول البحث بشكل كامل فضلاً عن طريقة استعمال الدواء والموافقة على كل ما يلزم إجراءه في هذا البحث.
- المرضى المتابعين جميعهم بحاجة ماسة لتعويض فيتامين D وكلا العلاجين مرخصين للاستعمال.
- تمت مراقبة التحمل والمطاوعة ومراقبة النتائج قبل وبعد البدء بكلا العلاجين وذلك بالزيارات الاعتيادية للمرضى إلى قسم التحال الدموي وإلى عيادة أمراض الكلية في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق.
- وضعت المعلومات الخاصة بالبحث ضمن استمارة خاصة.
- بعد الانتهاء من جمع البيانات فُرِزت وأُدخِلت إلى الحاسوب ودُرِست إحصائياً باستخدام برنامج SPSS 25 الإحصائي واستخلِصت النتائج.

الدراسات المرجعية:

تعدُّ هذه الدراسة هي الدراسة الأولى من نوعها عربياً وعالمياً، ولا توجد حتى الآن دراسة عند الأطفال قيمت الفرق بين فيتامين D_2 وD_3 كما قامت به دراستنا، وهذا من دلائل جودة هذه الدراسة ولعلّها تضفي بعض النتائج الإيجابية البحثية والعملية التي من شأنها تحسين واقع أطفال الداء الكلوي المزمن والذين هم بأمس الحاجة للعديد من التحسينات وتقريبهم أكثر فأكثر نحو نوعية حياة طبيعية.

بعض الدراسات قيّمت جزئيات بسيطة كمستوى فيتامين D بعد العلاج بكلٍ من الدواءين D_2 وD_3، بعضها قيّم سرعة ارتفاع فيتامين D ومستوى الصيانة بعد إيقاف العلاج، بعضها قيّم مستوى الكلس والفوسفور بعد العلاج بكلّ منهما.

قد يرجع هذا إلى عدة أمور منها أنّ كلا العلاجين يملك نتائج إيجابية في تحسين اضطراب العظام والمعادن واختيار أي منهما يحقق النتائج المرجوّة، ولم تلزم الخطوط الإرشادية اختيار أي من العلاجين، كما أن التقدم العلاجي في مركبات فيتامين D ومشابهات الكلس (calcimimetics) وجه النظر نحو إيجاد وسائل علاجية جديدة وإجراء الدراسات عليها وقد بدأ هذا بالفعل، ولكن لا يزال فيتامين D حتى الآن هو حجر الأساس في علاج الحثل العظمي الكلوي.

يوجد دراسة وحيدة [60] مشابهة لدراستنا قامت بها جامعة كانساس في الولايات المتحدة الأمريكية ونُشرت في المجلة البريطانية للتغذية ولكنّها عند البالغين، وقد ذُكَر في توصيات KDIGO إلى أنّه لا توجد دلائل تشير إلى أنّ ما يخص فيتامين D عند البالغين هو مختلف عنه عند الأطفال.

وهي مشابهة لدراستنا في بعض النقاط، حيث لم تُظهر فروق إحصائية بين العلاجين في كلّ من الكلس والفوسفور ومستوى فيتامين D، وكان يوجد فرق ذو دلالة إحصائية في PTH ولم تدرس بقية بنود اضطرابات العظام والمعادن كما قامت به دراستنا، وسيتم التفصيل في هذه الدراسة لاحقاً.

مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أجزاء:

- **الجزء الأول:** وهو القسم النظري ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل ويتكون هذا الجزء من سبعة فصول:

الفصل الأول: مفاهيم وأسس نظرية: يتحدث عن الوبائيات والتعاريف.

الفصل الثاني: الآلية الإمراضية: يتحدث عن الآلية الإمراضية.

الفصل الثالث: التظاهرات المرضية وتشخيص اضطرابات العظام والمعادن: يتحدث عن مكونات هذا الاضطراب وهي اضطرابات المعادن واضطرابات العظام والتكلسات الوعائية.

الفصل الرابع: المقاربات العلاجية: يتحدث عن التدبير الدوائي لهذا الاضطراب، ويفصل في فيتامين D ونوعيه المستخدمين بالعلاج.

الفصل الخامس: الدراسات المرجعية.

- **الجزء الثاني:** ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكون هذا الجزء من ثلاثة فصول:

الفصل الأول: مواد وطرائق البحث: ويحوي خلفية البحث، سؤال البحث، هدف البحث، تصميم الدراسة، طريقة الدراسة، وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الاستمارة التي استخدمت في الدراسة.

الفصل الثاني: نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.

الفصل الثالث: المناقشة: ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا إليها في دراستنا وتفسيرها ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

❖ **الجزء الثالث: خاتمة conclusion: الاستنتاجات وصعوبات البحث والتوصيات:** ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات والتوصيات.

المراجع.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول:

1-1- مقدمة:

تؤدي الكلية أثراً مهماً في الاستقرار العظمي والمعدني، بتنظيم العديد من الشوارد والمعادن والهرمونات، وعند حصول تراجع في وظيفة الكلية لأي سبب كان، يبدأ هذا الاستقرار بالاضطراب مؤثراً على العظام ومسبباً لتغير في تشكيلها وإعادة تشكيلها ونموها.

ومع الترقي التدريجي للتراجع في وظيفة الكلية، تبدأ أعضاء الجسم جميعها بالتأثر مؤدّياً إلى العديد من التظاهرات المرضية، التي تكون في كثير من الأحيان من الصعب أن تتراجع.

لذلك يُعدُّ الداء الكلوي المزمن مشكلة صحية عالمية، قد ازدادت بالعقدين الأخيرين، محتاجةً إلى موارد أكثر وعناية تخصصية أكبر، خاصة عند الأطفال.

ولأنّ الأطفال في مرحلة نمو وتشكيل متجدد للعظام، أصبحت الاضطرابات التي تحصل في الداء الكلوي المزمن التي تصيب المحور العظمي، والمعادن التي تؤثر عليه، تستحوذ الكثير من الاهتمام، وتم شملها ضمن مصطلح واسع يسمى اضطرابات العظام والمعادن (Mineral and Bone Disorder).

1-2- الوبائيات والتعاريف:

لا يمكن وضع إحصاء دقيق للداء الكلوي المزمن والاضطرابات الحاصلة فيه، نظراً لأنّ العديد من هذه الاضطرابات غير عرضية في المراحل الباكرة، وتعتمد بيانات الإحصاء على العموم على نسب الأطفال المسجلين والمقبولين في المراكز الصحية والمستشفيات.

وتقترب نسبة الداء الكلوي المزمن من 10% من السكان، 2% منهم من الأطفال، وهذه النسبة في ازدياد مستمر بسبب ازدياد الوعي الصحي وازدياد الكشف المبكر عن الحالات المرضية [1].

ولأنّ الكلية هي أساس الاستقرار العظمي والمعدني، فإنّ اضطرابات العظام والمعادن تصيب غالبية أطفال الداء الكلوي المزمن، لاسيّما الموضوعين على التحال الدموي.

لم يعد التعريف التقليدي للحثل العظمي الكلوي (Renal osteodystrophy) شاملاً للصورة السريرية والاستقلابية والمخبرية الحاصلة في الداء الكلوي المزمن، ولذلك قُيِّد هذا المصطلح على اضطرابات العظم فقط، وأصبح مؤخراً مصطلح اضطرابات العظام والمعادن (Mineral and Bone Disorder) واختصاراً (CKD–MBD) هو المعتمد لوصف الصورة السريرية الواسعة الحاصلة في الداء الكلوي المزمن.

وقامت KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) بوضع تعاريف الاضطرابات السابقة كما يلي [2]:

- يُعرّف الداء الكلوي المزمن بأنّه:
  - انخفاض في الرشح الكبي (GFR) أقل من 60 ($ml/min/1,73m^2$) لمدة أكثر من ثلاثة شهور.
  - أو أذية تشريحية أو وظيفية في الكلية لمدة أكثر من 3 شهور مع أو دون تراجع في الرشح الكبي (سواء سببت اضطرابات دموية أو بولية أو شعاعية أو نسيجية).
- تُعرّف اضطرابات العظام والمعادن CKD–MBD:

اضطراب جهازي في استقلاب العظام والمعادن بسبب داء كلوي مزمن يتظاهر بواحد أو أكثر من مجموعة الاضطرابات التالية:

- اضطراب في الكلس، الفوسفور، هرمون جارات الدرق، فيتامين D.
- اضطراب في تمعدن العظام وتكوينها، حجمها، قوتها، ومعدل النمو.
- تكلسات وعائية أو نسيجية.

- تعريف الحثل العظمي الكلوي:

- تبدل في بنية العظام وتكوينها عند مرضى الداء الكلوي المزمن.
- يحدد بخزعة نسيجية ويعتبر أحد مركبات اضطراب العظام والمعادن عند مرضى CKD.

ولهذا بدأت الدراسات تصبح أكثر شمولية وأكثر تفصيلاً في هذا الاضطراب لإمكانية رفع مستوى النتائج، ولكن برزت الكثير من التحديات بالسنوات الماضية إذ:

- كان مصطلح اضطرابات العظام والمعادن جديداً على التجارب السريرية ولذلك كان يتم عنونة ودراسة الجزئيات المكونة لمصطلح CKD–MBD بصورة منفصلة.
- التعقيد في إمراضية CKD–MBD تجعل من الصعب التفريق بين نتائج المرض ونتائج العلاج.
- الاختلاف العالمي في طبيعة التغذية والتوافر الدوائي والممارسة السريرية.
- العديد من الخطوط الإرشادية المحلية تعتمد على آراء الخبراء أكثر من الدلائل المثبتة، ولذلك هدفت KDIGO إلى تحليل منهجي وشامل ودقيق للدلائل الموجودة.
- هذا الاضطراب هو اضطراب خاص لمرضى الداء الكلوي المزمن، ولا يمكن إجراء تجارب شاملة عشوائية عند مرضى غير مصابين بالداء الكلوي المزمن.
- بما أنّ تشخيص CKD–MBD يعتمد على كثير من المتغيرات والمخبريات، كان يفتقر الممارسين إلى وجود مرجع إرشادي يضبط هذه المتغيرات.
- على الرغم من أنّ الاضطرابات تبدأ غالباً في المرحلة الثالثة من الداء الكلوي المزمن CKD–Stage 3، إلا أنّ بعضها قد يكون غير عرضي، وهذا يحث على التقييم الباكر لأطفال CKD حتى في غياب الأعراض السريرية.

الفصل الثاني:

الآلية الإمراضية:

ترجع الآلية الإمراضية لاضطرابات العظام والمعادن في الداء الكلوي المزمن إلى تداخلات معقدة بين الكلية والعظام وجارات الدرق (الشكل 1)، إذ إنّه مع فقدان النفرونات الوظيفية وانخفاض معدل الرشح الكبي تتطور سلسلة من الأحداث غير القادرة على التكيف مؤدية إلى الاضطرابات المعدنية والعظمية، التكلسات خارج الهيكلية، والإصابات القلبية الوعائية.

العديد من العوامل تؤدي أثراً في هذه الآلية الإمراضية ولكن لا يزال تحديد المحفز الأساسي غير واضح بدقة، وعلى العموم فإنّ حدوث القصور الكلوي وتطوره التدريجي يحرض هذه الآليات المرضية، التي قد يكون احتباس الفوسفور من أوائل هذه المحفزات.

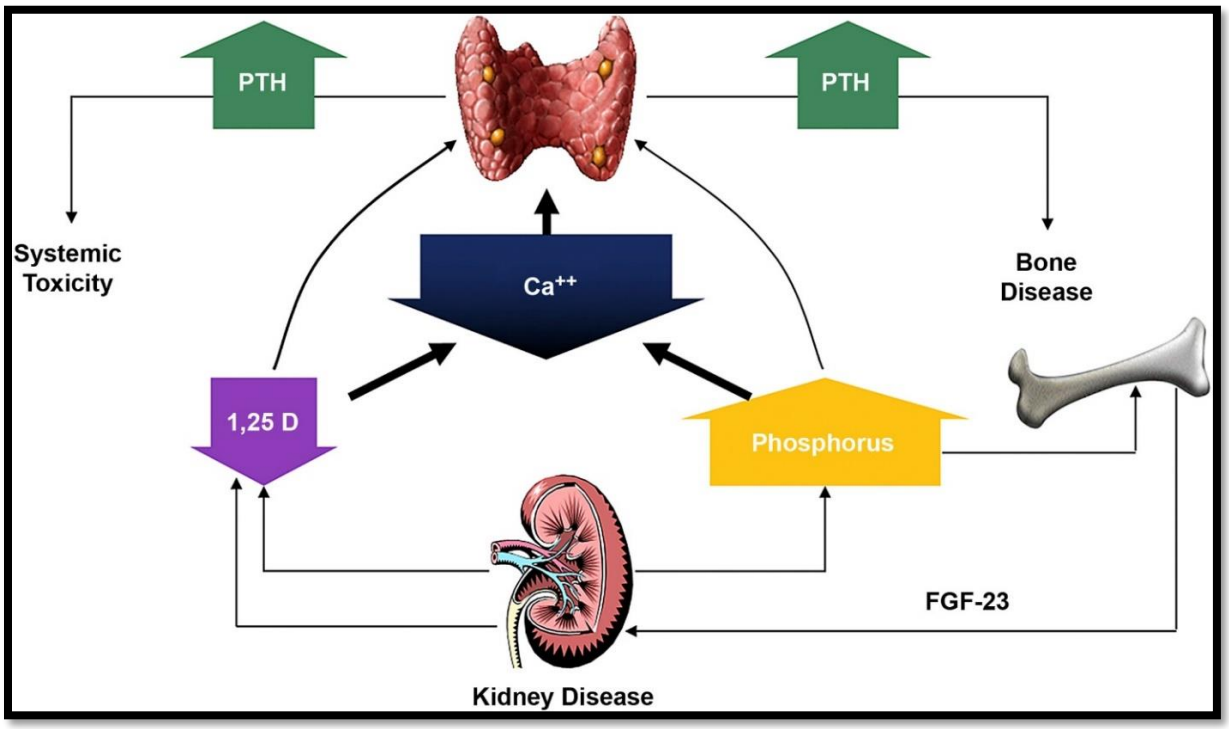
احتباس الفوسفور في CKD وارتفاع مستوياته المصلية يسبب ارتفاع FGF 23 وPTH (اللذان يحفزان طرح الفوسفور بالبول) في محاولة من الجسم لخفض مستوياته المصلية [3].

ويقل مستوى $1,25(OH)_2D$ بسبب نقص وظيفة الخميرة 1 α hydroxylase بسبب القصور الكلوي وارتفاع مستويات FGF 23 المثبطة لها [4].

مستوى $1,25(OH)_2D$ المنخفض يؤدي إلى تقليل امتصاص الكلس من الأمعاء وكلاً من انخفاض $1,25(OH)_2D$ والكلس الشاردي سيؤديان إلى ارتفاع أكثر لـ PTH مؤدياً إلى فرط جارات درق ثانوي (SHPT) [5].

مؤخراً، وجدت بعض الدراسات أن مستويات PTH تبدأ بالارتفاع أولاً في الداء الكلوي المزمن قبل ارتفاع FGF 23 [6]، ولكن مزيد من الأبحاث يجب أن تجرى لتحديد العلاقة المعقدة بين GFR وFGF 23 وPTH و$1,25(OH)_2D$.

الزيادة المترقية في FGF 23 وPTH يزيد من استهلاك العظام، ما يؤدي إلى ضعف العظام من جهة ومن جهة أخرى ارتفاع الكلس والفوسفور الذي يقود إلى التكلسات الوعائية [7].



الشكل 1: الآليات المرضية في اضطرابات العظام والمعادن

تصل نسبة انخفاض فيتامين D في الداء الكلوي المزمن إلى أكثر من 80%، ويزداد هذا الانخفاض مع ازدياد سوء وظيفة الكلية [8] متأثراً بالكثير من العوامل:

- سوء التصنيع الضوئي في الجلد
- الحالة التغذوية السيئة والحمية المقيّدة
- قلة الحركة والنشاط الفيزيائي
- سوء الوظيفة الكبدية
- البيلة البروتينية وانخفاض مستوى البروتين الرابط لفيتامين D

- ازدياد في نشاط الأنزيم CYP 24 A1 الذي يحول فيتامين D إلى الشكل غير الفعال
- انخفاض عود الامتصاص الأنبوبي
- ارتفاع البولة وما تسببه من تثبيط اصطناع فيتامين D
- سوء وظيفة البرانشيم الكلوي ونقص خميرة 1−α−hydroxylase
- استعمال بعض الأدوية منها: الستيروئيدات ومثبطات الكالسينورين

وقد أصبح من المعروف أنّ كثيراً من الأعضاء تتأثر بانخفاض فيتامين D، ولا يقتصر ذلك على اضطراب استقرار العظام والمعادن وحدوث فرط نشاط جارات درق ثانوي؛ بل أيضاً يزيد انخفاضه من الضعف العضلي [9]، الاضطرابات الاستقلابية والغدية والمعرفية [10]، ضخامة بطينية وتراجع وظيفة القلب [11]، ضعف الوظائف العصبية وزيادة الاكتئاب [12]، تراجع وظيفة الكلية حتى بعد الزرع [13]، السرطانات وضعف الآليات المقاومة للتنشؤ [14].

ومن ثم هي أسباب وآليات متعددة تشكل مجموعة من الحلقات المرتبطة ببعضها التي تؤدي كلّ منها إلى نتيجة معيبة تسهم جميعها في هذا الاضطراب، وتشكل هذه الصورة السريرية الجهازية التي من شأنها أن تكون مهمة لدرجة أنها تؤثر على نوعية الحياة عند الأطفال وتزيد من المراضة والوفيات.

الفصل الثالث:

التظاهرات المرضية وتشخيص اضطرابات العظام والمعادن:

لا تظهر كثير من أعراض الداء الكلوي المزمن عامة، واضطرابات العظام والمعادن خاصة، إلا عندما يتقدم القصور الكلوي، وتكون هذه الأعراض المتطورة ببطء غير موجهة في كثير من الأحيان بخلاف المخبريات التي من الممكن أن تضطرب مبكراً في الداء الكلوي المزمن، ولذلك أي اضطراب بأي قيمة مخبرية خاصة باضطرابات العظام والمعادن يجب أن يرفع الشك بوجوده، بالإضافة إلى أي اضطراب آخر من بنود التعريف الأساسية

(اضطرابات المعادن، واضطرابات العظام، والتكلسات الوعائية)، التي تبدأ بالظهور تدريجياً مع ترقي القصور الكلوي مسببة للعديد من التظاهرات كالتراجع في النمو، الضعف العضلي، الرخد، الكسور العظمية، والتشوهات العظمية ...

ولمزيد من التوضيح نفصل في بنود اضطرابات العظام والمعادن (CKD–MBD):

3–1– اضطرابات المعادن:

من الدلائل المهمة في CKD–MBD، التي لا تستخدم فقط للتشخيص بل للمراقبة أيضاً، سواء عند ازدياد سوء الاضطراب أو عند التحسن. وهي تشمل ما يلي:

❖ الكلس:

يُعدُّ من المخبريات المقاسة بدقة والمضبوطة بدقة ضمن مجال ضيق، فعندما يبدأ القصور الكلوي بالترقي، تبدأ مستويات الكلس بالانخفاض بسبب ضعف امتصاصه في الأمعاء، فضلاً عن تأثره بالمخبريات المضطربة الأخرى كارتفاع الفوسفور وانخفاض فيتامين D.

ولكن في الوقت نفسه يزداد إفراز هرمون جارات الدرق PTH، وتزداد فعالية أنزيم هدركسلة فيتامين D (1 α hydroxylase) ما يؤدي إلى تحرير الكلس والفوسفور من العظام، ولهذا يستمر الحفاظ على مستويات طبيعية من الكلس في المراحل الخفيفة من CKD.

يُعدُّ كلس المصل مؤشراً غير دقيقٍ عن الكلس الكلي في الجسم (1% فقط) والباقي يخزن في العظام، ويشكل الكلس الشاردي وهو الشكل الفعال حوالي 50% من كلس المصل، في حين الكلس الكلي مرتبط مع الألبومين وشوارد أخرى مثل السيترات والبيكربونات والفوسفور ولذلك يبقى غير فعال.

من المعروف أنّه عند انخفاض الألبومين تنخفض نسبة الكلس الكلي بصورة كاذبة، وتُستخدم المعادلة المعروفة بإضافة 0.8 (mg/dl) لكلّ 1 (g/dl) انخفاض في ألبومين المصل تحت 4 (g/dl).

تُستخدم هذه المعادلة بشكل روتيني في كثير من المخابر وعند معظم الممارسين، ولكن أظهرت الدراسات الأخيرة أنّ هذه المعادلة أقل دقة من قياس الكلس الشاردي، وأنّها لم تقدم معلومات أكثر من قياس الكلس بمفرده [15].

ولكن نظراً لارتفاع تكلفة قياس الكلس الشاردي وعدم توافره بكثير من المخابر بصورة روتينية، وغياب المعلومات التي تدل على اختلاف نتائج العلاج عند استخدام المعادلة المُصحَّحة، فإنّ معظم المرجعيات لا تزال تستخدم هذه المعادلة ولا توصي حالياً بإبعادها عن الاستخدام.

❖ **الفوسفور:**

يبدأ احتباس الفوسفور كما ذكرنا سابقاً مع بدء انخفاض GFR ولكن بسبب ازدياد PTH و23 FGF وآليات المعاوضة المساهمين فيها، يبقى الفوسفور في المراحل الخفيفة من القصور الكلوي ضمن المجال الطبيعي، ولا يضطرب إلا عند تجاوز انخفاض GFR أكثر من 25%، عندها تصبح آليات المعاوضة غير كافية.

على الرغم من أنّ الفوسفور مهم جداً للكثير من الوظائف في الجسم متضمنة الجهاز العظمي، الجهاز العصبي، القلب، استقلاب المعادن، الغشاء الخلوي، الإشارة الخلوية، وظيفة الصفيحات، وظيفة المتقدرات، وغيرها، ولكن على العكس من ذلك فإنّ ازدياده في CKD يعتبر عامل خطر مهم للكثير من الإمراضيات، ويُعدُّ ضبطه من أهم أسس العلاج في CKD–MBD، نظراً لما يسبب ارتفاعه من فرط نشاط جارات درق ثانوي، انخفاض الكلس، تكلسات وعائية، تثبيط تصنيع فيتامين D، فضلاً عن أذيات مباشرة وغير مباشرة على الأعضاء الأخرى.

يوجد تغير يومي في الفوسفور لاسيما بوجود تحال دموي، وهو يختلف عن الكلس بأن بعض العوامل يمكن أن تحرك الفوسفور داخل أو خارج الخلايا، وكذلك بعض العلاجات تغير من المستوى المصلي للفوسفور دون أن تغير المحتوى الكامل للجسم منه [16]، وهذا يمثل تحدٍ عند أطفال الداء الكلوي المزمن الواصلين إلى قيم فوسفور مرتفعة.

❖ هرمون جارات الدرق PTH:

يمتلك نصف عمر قصير نسبياً (3–5 دقائق)، ويتحرض إنتاجه وإفرازه استجابة لعوامل عدّة، وهذه العوامل تضطرب في الداء الكلوي المزمن مسببة إفرازاً مستمراً لـ PTH [17].

يُعدُّ تركيز الكلس الشاردي هو الأكثر أهمية في التأثير اللحظي على إفراز PTH، وهو في العادة متذبذب، ولكن عند مرضى CKD هذا التذبذب ضعيف مؤدياً إلى إفرازٍ مستمرٍ لـ PTH [18]. كما أنّه في المراحل الباكرة من CKD يكون الكلس مضبوطاً في المجال الطبيعي، وعلى الرغم من ذلك نشاهد ارتفاع في قيم PTH، وهذا يدل على تأثره بعوامل أخرى على رأسها انخفاض الشكل الفعال من فيتامين D وارتفاع الفوسفور.

وهذا الإفراز المستمر لـ PTH يؤدي إلى فرط تصنع جارات الدرق، الذي يُعدُّ من أكثر الآليات المرضية تأثيراً على العظام في CKD، وعلى الرغم من ذلك لا يعتبر خفض PTH إلى القيم الطبيعية مرغوباً في كل مراحل CKD، ولا يمكن تعريف القيمة المرغوبة من PTH أو حصرها في مجال ضيق، ولكن مع تقدم القصور الكلوي تزداد قيم PTH المرغوبة واصلة إلى عدة أضعاف القيم الطبيعية.

❖ الفوسفاتاز القلوية ALP:

هي أنزيمات تزيل الفوسفات من بروتين النكليوتيدات وتعمل عملاً مثالياً في الوسط القلوي، الأنزيم موجود في العديد من الأنسجة خاصة في الكبد والعظام ولا يُحدّد بالعادة الأنزيم النوعي لكلّ عضو بسبب الكلفة الباهظة غير المجدية، وعلى العموم فإن الأجهزة المخبرية تقوم بقياس الأنزيم الخاص بالعظام b–ALP.

ارتفاع ALP يدل على نشاط كبدي غير طبيعي أو نشاط عظمي مزداد (كسور، نقائل....)، ويُقترح أن يُقاس بوصفه إجراءً مساعداً في تشخيص CKD–MBD ولكن في حال كانت القيم مرتفعة يجب أن تُقاس وظائف الكبد أيضاً.

وأصبح حالياً يُعدُّ من المخبريات المهمة لمتابعة الاستجابة على العلاج، كما رُبّط مع عوامل خطر أخرى في الداء الكلوي كالتكلسات الوعائية والإصابات القلبية وحتى الوفيات.

ولزيادة الكشف المبكر عن أي اضطراب مخبري يحدث في CKD وضعت KDIGO توصيات لتواتر إجراء هذه القياسات المخبرية يظهرها (الجدول 1).

الجدول 1: تواتر قياس CA,P,PTH,ALP

	CKD Stage 3	CKD Stage 4	CKD Stage 5
Ca/P	6–12 شهر	3–6 شهر	1–3 شهور
PTH/ALP	قيمة قاعدية	6–12 شهر	3–6 شهور

❖ فيتامين D:

يُعدُّ قياس 25(OH)D أفضل قياس لتحديد حالة فيتامين D في الجسم بسبب عمره الطويل حوالي 3 أسابيع، ولأنّه يدل على قيمة فيتامين D بغض النظر عن المصدر سواء كان من التغذية أو من التزويد الخارجي أو من التصنيع في الجلد.

وهذا الشكل المقاس مخبرياً 25(OH)D ناتج عن هدركسلة كل من فيتامين D_2 وD_3 في الكبد، وهذا يحتاج أيضاً إلى هدركسلة ثانية للتحول إلى الشكل الفعال $1,25(OH)_2D$.

يستعمل $1,25(OH)_2D$ لوصف كل من ثنائي هيدروكسي D_2 وD_3 (إركالسيتريول) (كالسيتريول)، وكلاهما يملك نصف عمر قصير (1–4 ساعات)، والقياسات المتوافرة لا تميز بين الاثنين كما لا يتم قياس $1,25(OH)_2D$ قياساً روتينياً نظراً لأنّ الأجهزة التي تقيسه في الممارسة العملية محدودةٌ، ونصف عمره قصير، ولا يوجد معلومات تدل على أنّ قياسه مفيد في تعديل العلاج، ويوضح (الجدول 2) أسماء ومصطلحات فيتامين D_2 وD_3.

الجدول 2: أسماء ومرادفات فيتامين D

	فيتامين D_2	فيتامين D_3	فيتامين D
الاختصار	D_2	D_3	D
الاسم الكامل	Vitamin D_2	Vitamin D_3	Vitamin D
المرادف	Ergocalciferol	Cholecalciferol	
	إرغوكالسيفيرول	كولي كالسيفيرول	
بعد الهدركسلة الأولى			
الاختصار	$25(OH)D_2$	$25(OH)D_3$	25(OH)D
الاسم الكامل	25-Hydroxyvitamin D_2	25-Hydroxyvitamin D_3	25-Hydroxyvitamin D
المرادف	Ercalcidiol	Calcidiol	
	إركالسيديول	كالسيديول	
بعد الهدركسلة الثانية			
الاختصار	$1,25(OH)_2D_2$	$1,25(OH)_2D_3$	$1,25(OH)_2D$
الاسم الكامل	1,25-Dihydroxyvitamin D_2	1,25-Dihydroxyvitamin D_3	1,25-Dihydroxyvitamin D
المرادف	Ercalcitriol	Calcitriol	
	إركالسيتريول	كالسيتريول	

3-2- اضطرابات العظام:

تؤدي الكلية أثراً أساسياً في استقرار العظام التي تُعدُّ نسيجاً ديناميكياً في تجدد وإعادة تشكيل مستمر. وما إن يحصل تراجع في وظيفة الكلية حتى تبدأ متانة العظام بالتراجع، حتى مع وجود كمية معادن عظمية طبيعية أو مرتفعة.

ومع استمرار هذا التراجع نصل إلى الاضطراب العظمي المسمى حثل عظمي كلوي، الذي لا يمكن وصفه بـ هشاشة عظام Osteoporosis، مع أنّ كلا الاضطرابين قد يؤديان إلى النتائج نفسها ولكن مع آلية إمراضية مختلفة، وكل منهما له تدبير مختلف.

يبقى المرضى المصابين بالحثل العظمي الكلوي عادة غير عرضيين حتى مراحل متقدمة من CKD أو حتى تطور أحد الأعراض الحادة كالكسور مثلاً والتي تتضاعف نسبتها في CKD [19]، مع أنّ بعض المرضى قد يتطور لديهم ألم عظمي أو ضعف عضلي أو تشوهات عظمية، ولكنّها قد لا تشير بدقة إلى الحثل العظمي الكلوي عند العموم، ولذلك يجب أن يُشك بوجود حثل عظمي عند أي مريض لديه داء كلوي مزمن بعد تجاوز المرحلة الثانية CKD-Stage 2.

وتبقى وسيلة التشخيص الذهبية هي خزعة العظم، التي لا تُجرى بصورة روتينية في الممارسة السريرية ولا يوصى حالياً بإجرائها إلا عندما يجب أن يُبنى عليها قرار علاجي، وتُلخَص استطبابات إجرائها بما يلي:

- المرضى مع آلام عظمية أو كسور غير مفسرة
- المرضى مع فرط كلس غير مفسر أو معند على العلاج
- المرضى ممن لديهم شك بتلين العظام حسب التاريخ المرضي لهم (عوز P، انخفاض Ca، حماض)
- المرضى مع استجابة غير نموذجية للعلاجات المستخدمة في ارتفاع PTH
- مرضى ESRD ممن يخططون لاستئصال جارات الدرق

ولذلك ولتجنب إجراء الخزعة، يتم غالباً الاعتماد على التصوير الشعاعي وعلى المخبريات للاستدلال على الاستهلاك العظمي وعلى رأسها PTH وALP، وليست القيم المرتفعة فقط، بل أحياناً المنخفضة منها تدل أيضاً على الاستهلاك العظمي، ولكن في أغلب الدراسات لم توجد علاقة بين قيمهما وبين الحجم العظمي [20].

تصل نسبة الحثل العظمي الكلوي 20-80% عند أطفال CKD حسب درجة القصور الكلوي، ويُعدُ خلل التمعدن العظمي هو أولى تظاهراته الذي قد يستمر رغم العلاج بفيتامين D [21].

عادةً ما يظهر خلل التمعدن مع المرحلة الثانية من CKD، والاستهلاك العظمي مع المرحلة الثالثة، وقد وُجد أن نسب هذه الاضطرابات تزداد عند وضع الأطفال على التحال الدموي، كما أظهرت دراسة (Bakkaloglu) [22] على شيوع الحثل العظمي عند أطفال CKD الموضوعين على تحال دموي:

- 57% لديهم استهلاك عظمي مرتفع
- 48% لديهم تمعدن معيب
- 73% لديهم حجم عظام طبيعي

وفي دراسة أخرى عند الأطفال غير الموضوعين على التحال [23]:

- الاستهلاك العظمي كان طبيعي حتى CKD–Stage 2.
- بدأ الاستهلاك بالزيادة مع CKD–Stage 3.
- وصل الاستهلاك العظمي إلى نسبة 29% في CKD–Stage 5.
- التمعدن العظمي كان معيباً عند 30% في CKD–Stage 2 وصولاً إلى 80% مع CKD–Stage 5.
- حجم العظام كان طبيعياً عند 96%.

❖ **أنماط الحثل العظمي الكلوي:**

يقسم الحثل العظمي الكلوي إلى أربعة أنماط (الشكل 2)، تمثل هذه الأنماط اختلاف في الاستهلاك أو إعادة التشكيل (Turnover)، أو التمعدن (Mineralization)، أو الحجم (Volume).

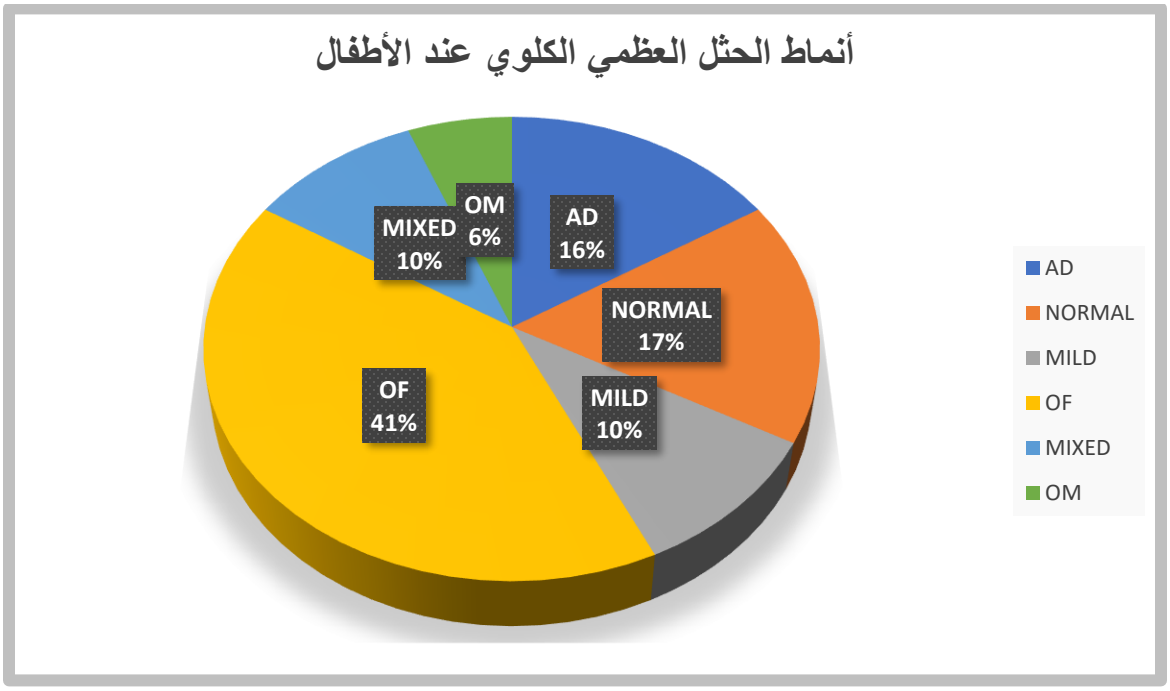
التي اعتمدت مؤخراً تصنيفاً لـ(TMV) [24]، الذي يُعدُّ بديلاً مساعداً في تصنيف أنماط الحثل المشخصة بالخزعة، وعلى الرغم الاستخدام الواسع له إلا أنّه لا يدل على سبب الداء العظمي، ولا يقدم معلومات عن المنظر النسيجي العظمي. وتقسم أنماط الحثل العظمي الكلوي كما يلي:

- التهاب العظم الليفي Osteitisfibrosa: زيادة في استهلاك العظم مع تمعدن طبيعي.

- تلين العظام Osteomalacia: انخفاض في استهلاك العظم مع تمعدن غير طبيعي.
- داء العظم اللاديناميكي Adynamic bone disease: انخفاض في استهلاك العظم مع انعدام الخلوية.
- مختلط Mixed: زيادة في استهلاك العظام مع تمعدن غير طبيعي.

فضلاً عن نمط خفيف (Mild) تصنف فيه الحالات التي فيها فقط زيادة خفيفة في استهلاك العظم مع تمعدن طبيعي.

وقد لوحظ في العقدين الأخيرين اختلاف في نسب الحثل العظمي الكلوي، وبدأت تزداد الحالات المصنفة تحت بند الإصابة الخفيفة على حساب بقية الأنماط، وقد يرجع هذا إلى تقدم أساليب التشخيص والعلاج.



الشكل 2: شيوع أنماط الحثل العظمي الكلوي عند الأطفال (AD: داء العظم اللاديناميكي -OF: التهاب العظم الليفي – OM: تلين العظام).

المصدر: Andrade MC, Carvalhaes JT, Carvalho AB et al. **Bone mineral density and bone histomorphometry in children on long-term dialysis**. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1767–1772.

❖ **الكثافة العظمية:**

على الرغم من أنّ الخزعة هي أساس تشخيص الحثل العظمي الكلوي كما ذكرنا، إلا أنّه في كثير من الأحيان يتم تقييم العظام بواسطة قياس الكثافة العظمية لتجنب الكلفة والإجراء الراض.

تقاس الكثافة العظمية بواسطة (قياس امتصاص الأشعة السينية DXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry)، ويعبر عن القيمة بواسطة T-score في مجال (+1 إلى -4)، وتعتبر الكثافة العظمية طبيعية في حال القيمة أكبر من (-1)، وضعف بالكثافة أو تلين عظام في حال القيمة بين (-1 إلى -2,5)، نقص شديد في الكثافة أو هشاشة عظام في حال القيمة تحت (-2,5).

وتعدُّ اليد هي أكثر منطقة حساسة لهذا القياس [25]، ولكن لا يزال إجراؤها يملك بعض القيود عن الأطفال، **يوصي فريق عمل الأطفال التابع للجمعية الدولية لقياس الكثافة العظمية (ISCD: International Society for Clinical Densitometry) بما يلي:**

" في المرضى الذين يعانون من داء عظمي بدئي أو في خطر لتطور داء عظمي ثانوي، يجب إجراء DXA عندما يكون من الممكن أن يستفيد المريض من التداخلات لتقليل خطر الكسور وعندما تؤثر نتائج DXA على هذه التداخلات [26] ".

يمكن أن تساعد في التشخيص بعض طرق التصوير الأخرى كالطبقي المحوري وإيكو جارات الدرق، لكنها صعبة التطبيق، ولا يمكن ربط النتائج بدقة مع الإصابات العظمية [27].

❖ **النمو عند أطفال اضطرابات العظام والمعادن:**

يعد النمو أحد أهم مؤشرات الصحة، كما أنّه أحد أهم مقاييس النتائج السريرية.

يبدأ النمو عموماً بالتأثر عند تجاوز المرحلة الأولى من القصور الكلوي، ويرتبط التراجع في النمو بازدياد المراضة، انخفاض نوعية الحياة، ازدياد القبول في المشفى، نقص التحصيل الدراسي، نقص الأداء الفيزيائي والاجتماعي، وحتى أنه يرتبط بازدياد الوفيات.

تختلف الشدة والنقص في معدل النمو حسب العوامل المؤثرة على ذلك التي تتنوع في CKD كالحماض، الحمية الغذائية المقيدة، الاضطرابات الهضمية الحاصلة كالقهم والإقياء والإسهال، الاضطرابات المعدنية، فقر الدم، التشوهات العظمية والحثل العظمي، بعض الأدوية المستخدمة كالستيروئيدات، القصور الغدي، والالتهاب المزمن.

أكثر من ثلث مرضى CKD لديهم نقص في النمو، وتزداد النسبة مع تقدم مراحل القصور الكلوي، وبدئه بأعمار باكرة [28].

ويوصى بأن يكون تقييم النمو عند أطفال CKD على الأقل ضعف تواتر تقييمه عند الأطفال العاديين، ورُخّص استخدام هرمون النمو عند أطفال CKD ممن لديهم نقص في النمو، ولكن لا يزال استخدامه غير شائع، قد يكون بسبب الكلفة المرتفعة وقلة المطاوعة بالاستمرار به، إذ وُجد في بعض الدراسات أن أقل من 15% من أطفال CKD يتلقون هرمون النمو [29].

3-3- التكلسات الوعائية:

بدأ التركيز مؤخراً على التكلسات الوعائية المشاهدة في مرضى CKD، التي تتراوح نسبتها بين 50-80%، وهي لا تقتصر على الأوعية فقط بل من الممكن أن تكون أيضاً شريانية، صمامية، نسيجية.

وبسبب القلق المتزايد من كون خلل الاستقرار العظمي والمعدني الحاصل في CKD يقود إلى تشكل التكلسات الوعائية، تم تصنيفها وشملها مع مصطلح اضطرابات العظام والمعادن (CKD-MBD) ليصبح هذا المصطلح كما ذكرنا مكوناً من ثلاثة بنود.

وهي تختلف عن التكلسات المشاهدة في التصلب العصيدي التي تحدث في الطبقة البطانية، فهي في CKD تحدث في الطبقة المتوسطة، ومن غير الواضح تماماً لماذا تحدث هذه التكلسات، ولكن يُقترح حالياً ثلاث آليات مرضية محتملة:

- المنشأ المشترك الميزانشيمي لخلايا العضلات الملساء في الأوعية وبانيات العظم osteoblasts
- زيادة عوامل التمعدن غير المضبوطة والمشاهدة في CKD
- تثبيط العوامل المانعة للتكلس

على الرغم من أنّ المنشأ غير واضح بدقة، ولكن وجود التكلسات مرتبط ارتباطاً وثيقاً بارتفاع الكلس والفوسفور، أو بارتفاع جداء الكلس بالفوسفور (PxCa) الذي أُثبت ببعض الدراسات ولكن مؤخراً لم تعتمد المعادلة اعتماداً رسمياً، كما أنّها لا تقدم معلومات إضافية عن قياس كل من Ca وP بشكل مفرد.

ولبيان تأثير توازن الكلس والفوسفور على التكلسات الوعائية، نذكر أنّ كلّ زيادة في مستوى الكلس بمقدار 1 (mg/dl) تملك تأثير وضع المريض نفسه على التحال الدموي أكثر من خمس سنوات، وكل زيادة في مستوى الفوسفور 1 (mg/dl) تملك تأثير وضع المريض نفسه على التحال الدموي أكثر من 2,5 سنة [30].

كما ترتبط التكلسات مع الاضطرابات الأخرى الحاصلة في CKD كارتفاع ALP وPTH، وجرعة خالبات الفوسفور الحاوية على الكلس [31]، وعند الوضع على التحال الدموي، وعند بدء الداء الكلوي بأعمار باكرة [32].

لا يوجد تأكيد حول نوعية وحساسية الاختبارات اللازمة لتحديد التكلسات الوعائية، وتعتمد الوسائل التشخيصية بشكل عام على الصورة البسيطة، الطبقي المحوري، التصوير بالأمواج فوق الصوتية، ووسائل أخرى أقل أهمية نسبياً.

كما يوجد جدل من أن التغيير في سير تطور التكلسات الوعائية سيغير من النتائج السريرية للمريض، فعلى الرغم من أنها عامل خطر مهم للمراضة والوفيات ولكن لا توجد دلائل واضحة تشير إلى أن تراجع التكلسات يغير من خطر الوفيات.

الفصل الرابع:

المقاربات العلاجية في CKD-MBD:

تعتمد المقاربات العلاجية الحالية عند الأطفال على تقليل المضاعفات المؤثرة على نمو العظام وتقليل التكلسات خارج الهيكلية، وتركز على علاج فرط الفوسفور وفرط جارات الدرق الثانوي.

4-1- فرط الفوسفور:

يختلف مستوى الفوسفور عند الأطفال مع العمر ففي حين أنّه يصل طبيعياً في الأشهر الأولى إلى 8.5 (mg/dl) يتراجع تدريجياً ليصل إلى 5.5 (mg/dl) بعمر 12 سنة [33]، كما أنّ مستوياته تتفاوت بصورة طبيعية يومياً تصل إلى أقل مستوياتها في الصباح وتزداد بعد الظهيرة [34].

- يكون التدبير الأولي عند ارتفاع مستوى الفوسفور عند أطفال CKD هو تقييده في الحمية الغذائية، الذي يجب أن يبدأ مع بدء ارتفاع مستوى الفوسفور، ومع الوصول إلى CKD-Stage 3 يجب تقييد الفوسفور أكثر من 80% من الحاجة الكافية Adequate Intakes (AI)، ويجب أن يُراقب كل 3 شهور وحتى شهرياً في CKD-Stage 5 [34].
- وفي حال استمرار ارتفاع الفوسفور رغم الحمية، يتطلب ذلك إضافة خالبات الفوسفور:
  - خالبات الفوسفور الحاوية على الكلس، وهي توصف بشكل واسع وتسهم في خفض الفوسفور ولكن يجب مقارنة الفائدة مع احتمال ارتفاع الكلس وخطر حدوث التكلسات الوعائية [35].
  - خالبات الفوسفور المعوية وهي غير حاوية على كلس، تقلل الامتصاص بالأمعاء عبر تثبيط النقل المنفعل.

في دراسات عديدة، وُجد أن المقدار العلاجي بالكلس عند مرضى CKD أدّى إلى ازدياد مستوى الكلس أكثر من الطبيعي، الذي أدّى بدوره إلى تكلسات نسيجية، ومن ثمّ يجب أن يُحَدَّد المقدار المثالي اللازم عند الأطفال من أجل نمو مثالي للعظام دون إحداث خطر لحصول التكلسات الوعائية.

حالياً لتجنب حصول تكلسات وعائية عند الأطفال يوصى بألا تتجاوز كمية الكلس العنصري المعطاة عن طريق خالبات الفوسفور ضعف الحاجة اليومية الكافية (AI) [36]، وعند تطور فرط كلس يجب تخفيض جرعة هذه الخالبات، ويوضح (الجدول 3) الحاجة اليومية الكافية من كلّ من الفوسفور والكلس حسب العمر، والقيم المرغوبة لكلّ منهما حسب مراحل القصور الكلوي.

الجدول 3: الحاجة اليومية الكافية من الفوسفور والكلس حسب العمر، والقيم المرغوبة لكل منهما حسب مراحل القصور الكلوي

العمر	الحاجة اليومية الكافية للفوسفور (mg)	الحاجة اليومية الكافية للكلس (mg)
0–6 شهر	100	210
7–12 شهر	275	275
1–3 سنة	460	500
4–8 سنة	500	800
9–18 سنة	1250	1300
	القيمة المرغوبة من الفوسفور (mg/dl)	القيمة المرغوبة من الكلس (mg/dl)
CKD–Stage 3	4.6–2.7	طبيعي
CKD–Stage 4	4.6–2.7	طبيعي
CKD–Stage 5	5.5–3.5	9.5–8.4 فرط كلس>10.2

المصدر: National Kidney Foundation K/DOQI Workgroup. **K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in children with chronic kidney disease**. Am J Kidney Dis. 2009; 53: S1–123

- وبسبب القلق من فرط الكلس وخطر التكلسات الوعائية طُوّرت خالبات فوسفور بديلة لا تحتوي على الكلس مثل Sevelamer و Lanthanum ومركبات Iron–based.

- أصبح السيفلامير يُستعمل استعمالاً واسعاً عند أطفال CKD، وهو يضبط الفوسفور ضبطاً فعالاً دون زيادة في مستوى الكلس، كما وُجد انخفاض في خطر الوفيات بصورة واضحة عند استخدامه مقارنة مع استخدام خالبات الفوسفور الحاوية على الكلس [37].
- خالبات الفوسفور الحاوية على الحديد لديها القدرة على ربط الفوسفور وزيادة الحديد ما يعطيها تأثيرين مرغوبين، وعند المقارنة بينها (سيترات الحديد Ferric citrate) وبين خالبات الفوسفور العادية، وُجدت الفعالية نفسها تقريباً في ضبط مستويات الفوسفور مع تأثيرات إضافية وهي تحسين مستويات الحديد، وتقليل الحاجة لكلّ من الحديد الوريدي والاريثروبيوتين الخارجي، فضلاً عن تقليل الحاجة لرفع الخضاب، وهو بحاجة إلى مزيد من الدراسات عند الأطفال ولكنّه واعد جداً [38].

4-2- فرط نشاط جارات الدرق الثانوي SHPT:

العلاج الأساسي لفرط نشاط جارات الدرق الثانوي هو مركبات فيتامين D، ويوصى بإعطاء مركبات فيتامين D عند أطفال CKD عند ارتفاع PTH لقيم أعلى من المجال المطلوب، وعادة ما يتم البدء بها في CKD- Stage 2، ولكن فقط في حال كان مستوى الفوسفور ضمن الطبيعي وفيتامين D تحت المستوى الطبيعي، ويوضح (الجدول 4) مستوى PTH المرغوب حسب مراحل القصور الكلوي.

الجدول 4: مستوى PTH المرغوب حسب مراحل القصور الكلوي

مرحلة القصور الكلوي	معدل الرشح الكبي ($ml/min/1,73m^2$)	المستوى المرغوب لـ PTH (pg/ml)
CKD-Stage 2	60-89	35-70
CKD-Stage 3	30-59	35-70
CKD-Stage 4	15-29	70-110
CKD-Stage 5	<15	150-300

المصدر: National Kidney Foundation K/DOQI Workgroup. **K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in children with chronic kidney disease**. Am J Kidney Dis. 2009; 53: S1–123

أي إنّه يفضّل الحفاظ على مستوى PTH من ضعف إلى تسعة أضعاف المستوى الطبيعي، ولكن يبقى المستوى المطلوب عند أطفال CKD محط جدل [39].

يرتبط الكالسيتريول (الشكل الفعال من فيتامين D) بزيادة في حدوث فرط الكلس وفرط الفوسفور، لذلك طُوّرت مركبات فيتامين D أقل تأثيراً على الكلس والفوسفور مثل (Paricalcitol–Dexercalciferol)، ولكن بغض النظر عن فيتامين D المستخدم فإنّه يجب قياس Ca, P, PTH وتعديل الجرعة حسب النتائج.

كما أنّ زيادة جرعة خالبات الفوسفور غير الحاوية على الكلس يمنع فرط الفوسفور ما يتيح إعطاء جرعات عالية من فيتامين D عند الحاجة إليها ودون قلق.

على الرغم من أنّ استخدام مركبات فيتامين D يساعد مساعدةً جيدةً في ضبط فرط نشاط جارات الدرق الثانوي، ولكن لا تزال اضطرابات العظام والمعادن تطغى عند أطفال CKD والبالغين؛ إذ تبين في دراسة أجريت مؤخراً أنّ 37% من أطفال CKD لديهم اضطرابات عظمية، و18% لديهم عجز حركي بالرغم من استعمال العديد من العلاجات الموصى بها [40].

يمكن لفيتامين D أن يزيد من FGF 23 والذي يؤثر سلباً على تمعدن العظام، إذ وُجد في دراسة [41] عند أطفال التحال الدموي أن التزود بفيتامين D قام بتخفيض مستوى PTH ولكنّه زاد من مستوى FGF 23 ما أدى إلى استمرار سوء التمعدن، لذلك وبسبب وجود بعض التأثيرات الجانبية غير المرغوبة يجب أن تجرى العديد من الدراسات على مركبات فيتامين D [42].

هناك مستحضر واعد هو السيناكالسيت Cinacalcet وهو مشابه كلس، يحرض مستقبلات الكلس ويخفض من PTH، كما يخفض أيضاً من FGF 23 وبدأ يشيع استعماله مؤخراً كما أنّه جيد التحمل عند أطفال CKD، إلا أنّه لا يزال يتطلب دراسات إضافية حول تأثيره على النمو عند الأطفال.

أما عند التعنيد والوصول إلى فرط نشاط جارات درق شديد PTH>1000 (pg/ml)، فإنه يستطب استئصال جارات الدرق.

4-3- العلاج بفيتامين D:

يشكل فيتامين D العلاج الأساسي في CKD-MBD، وبدأت تزداد أهميته زيادةً كبيرةً مؤخراً، ليس فقط في الداء الكلوي المزمن، بل بدأنا نشهد ازدياد النسب العالمية لعوز فيتامين D، وهذا يتطلب أبحاثاً إضافيةً لإيجاد مزيد من الأجوبة المفقودة حالياً.

يحصل الإنسان العادي على معظم فيتامين D من أشعة الشمس (80%) والباقي من التغذية، أو يحصل عليه بالتزود بمكملات فيتامين D.

من الصعب الحصول على كمية كافية من فيتامين D من الأطعمة، ولذلك دون التعرض للشمس أو دون تغذية مدعمة بمكملات فيتامين D، هنالك خطر لتطور عوز فيتامين D وهذا بدأ يحدث كثيراً في السنوات الأخيرة، إذ يُقترح حالياً أنّ أكثر من 50% من عموم الأطفال لديهم نقص في فيتامين D [43] حتى في البلدان المشمسة [44].

يوجد حالياً مركبين للعلاج بفيتامين D هما الإرغوكالسيفيرول D_2 والكولي كالسيفيرول D_3، تزود المصادر النباتية بالإرغوكالسيفيرول D_2 وتزود المصادر الحيوانية بالكولي كالسيفيرول D_3.

يقترح العديد من الخبراء أنّ المستوى المرغوب من فيتامين D هو أكثر من 30 (ng/ml)، إلا أنّ تحديد القيمة لا تزال مثار جدل [45]، ولكن من الثابت أنّ نقص مستوى 25(OH)D تحت هذا المستوى يسبب كثيراً من التأثيرات المرضية [46].

وكما ذُكر سابقاً فإنّ مرضى CKD يجب أن يبدؤوا بالعلاج بمركبات فيتامين D عندما تبدأ مستويات PTH بالارتفاع، ولكن عند تطور ارتفاع في الكلس يجب إيقاف مركبات فيتامين D، وعند تطور ارتفاع في الفوسفور ولكن التزود بفيتامين D لا يزال ضرورياً، فإنّه يجب ضبط الفوسفور بخالبات الفوسفور وهذا يتيح الاستمرار بفيتامين D.

في الداء الكلوي المزمن، يرتفع FGF 23 كاستجابة للفوسفور المرتفع، مثبطاً لـ 1−α−hydroxylase ومنتجاً لـ 24−hydroxylase الذي يؤدي إلى خفض مستويات $1,25(OH)_2D$، ولكن القبط المعيب من قبل الكلية والوظيفة المتراجعة للبرانشيم الكلوي يبقيان السبب الأساسي لعوز $1,25(OH)_2D$ [47].

فمع الوصول إلى End Stage Renal Disease (ESRD) فإنّ وظيفة البرانشيم الكلوي في تحويل 25 هيدروكسي فيتامين D إلى 25,1 دي هيدروكسي فيتامين D تنخفض انخفاضاً كبيراً، ومن ثمّ يوجد اعتماد كبير على فيتامين D الفعَّال الخارجي.

عند هذه المراحل يتردد المعالج في إضافة فيتامين D؛ إذ لا يزال هذا الأمر محط جدل، ولكن لا تزال التوصيات حتى الآن تقترح بإضافة فيتامين D حتى في مراحل CKD المتقدمة [48].

- **التوصيات المثبتة من قبل KDIGO وKDOQI:** (يجب تجنب عوز فيتامين D وتجنب عدم كفايته لتجنب حصول فرط نشاط جارات درق ثانوي).

قد يرجع أحد الأسباب إلى أنّه وُجد مواقع أخرى غير الكلية تقوم بتحويل الشكل غير الفعال إلى الشكل الفعال، ولا يبدو أنّها تتأثر بالعوامل المسؤولة عن ضبط استقرار الكلس، وهذا يقترح إنتاج خارجي لـ $1,25(OH)_2D$ غير مرتبط بحالة الاستقرار المعدني، وهذا ما يحصل عندما تتراجع وظيفة الكلية في CKD [49].

منذ حوالي عام 1980م اقتُرح وبدأ استخدام مركبات فيتامين D الفعالة كبديل في الداء الكلوي عوضاً عن المركبات الأساسية (الكولي كالسيفرول والإرغوكالسيفرول) [50] منطلقين بذلك من أن تحويل 25(OH)D إلى

$1,25(OH)_2D$ يكون معيباً في الداء الكلوي، ولكن لا يزال تعويض فيتامين D هو الخط العلاجي الأول في CKD–MBD، ولا تزال الدراسات تدعم تحسين وضبط مستوياته، ففي دراسة أجريت حول نسب الوفيات، وُجد أنّ ارتفاع مستوى فيتامين D بمقدار 10 (ng/ml) ارتبط مع تقليل الوفيات بنسبة 14% [51].

في دراسة أخرى وُجد أنّه ازدادت نسبة الوفيات بنسبة 30% عندما انخفض مستوى فيتامين D إلى أقل من 18 (ng/ml) [52].

❖ **سمية فيتامين D:**

من النادر أن يحدث تسمم بفيتامين D عند أطفال CKD لاسيما الموضوعين على تحال دموي، والتشخيص المبدئي لسمية فيتامين D يتم بوجود فرط كلس الدم، ثم يُعيّر فيتامين D مع بقية المخبريات التي قد تتأثر أيضاً.

ولأنّ البيلة الكلسية قليلة جداً عند مرضى CKD ولأنّ مركبات فيتامين D ذات عمر طويل، فإنّ علاج السمية قد يستمر لأسابيع.

لذلك من المهم المراقبة الدورية لـ Ca, P, PTH التي من شأنها أن تمنع الوصول إلى سمية فيتامين D.

❖ **إعطاء فيتامين D:**

يتفوق الإعطاء اليومي على الإعطاء الشهري والأسبوعي ببعض الفوائد، ويبدو أنّ زيادة الجرعات الشهرية لا تحسن من النتائج، فالجرعة الشهرية على سبيل المثال 60000 وحدة ترتبط مع نتائج إعطاء 800 وحدة يومياً نفسها التي تساوي بجمع الجرعات اليومية 24000 وحدة؛ أي تقريباً ثلث الجرعة الشهرية الواحدة [53].

ولكن الجرعات الشهرية ترتبط مع مطاوعة أفضل وتحمل أفضل وهذا في مجتمعاتنا يُعدُّ مهماً جداً ففي ظل انخفاض الثقافة الطبية والوعي الصحي والرغبة الكبيرة بنظام الجرعة الواحدة حتى على حساب تدني الفائدة تجعل

منها غير مستبعدة من قبل المعالجين، ولكن لا تزال التوصيات الحالية تقترح أفضلية إعطاء الجرعات اليومية وزيادة الوعي حولها ودعم بروتوكولاتها.

❖ فيتامين D_2 وفيتامين D_3:

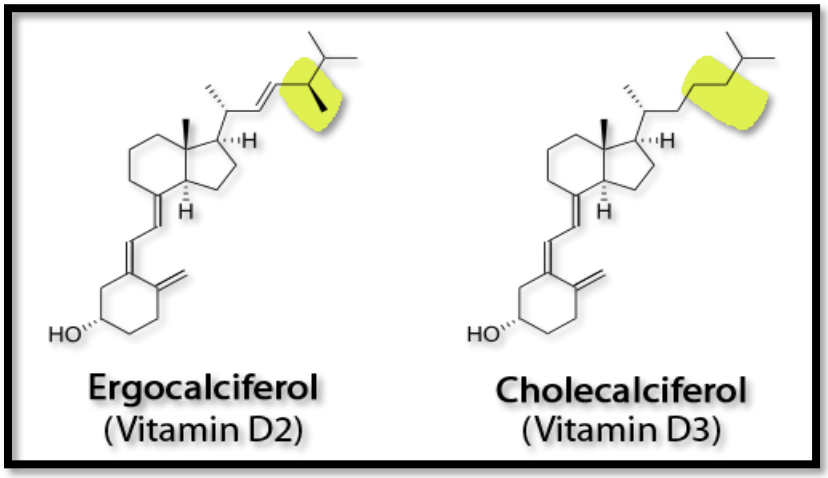
يُعدُّ فيتامين D فيتامين منحل بالدسم وله مصدرين أساسيين كما ذكرنا الإرغوكالسيفيرول D_2 والكولي كالسيفيرول D_3، ولا يزال حتى الآن لا يوجد جزم باستعمال أحدهما على الآخر.

كما يوجد أشكال أخرى لفيتامين D هي D_1–D_4–D_5 بعضها غير مستعمل، وبعضها قيد الدراسة للاستعمال في أمراض أخرى يوضحها (الشكل 3).

Name	Notes
Vitamin D_1 (1:1 mixture of lumisterol and ergocalciferol)	• Precursor of vitamin D_2 • No longer used as a vitamin D supplement
Vitamin D_2 (ergocalciferol)	• Plant-derived or synthetically made
Vitamin D_3 (cholecalciferol)	• Produced in sun-exposed skin or found in animal sources such as egg yolk, oily fish, and liver
Vitamin D_4 (22-dihydroergocalciferol)	• Produced in mushrooms upon UV irradiation • Used to raise serum calcium levels
Vitamin D_5 (sitocalciferol)	• Studied for its effectiveness as an antitumor agent in prostate cancer

الشكل 3: أشكال فيتامين D

والفرق بين D_2 وD_3 من ناحية التركيب هو سلسلة جانبية قصيرة يوضحها (الشكل 4).



الشكل 4: التركيب الكيميائي لفيتامين D_2 وD_3

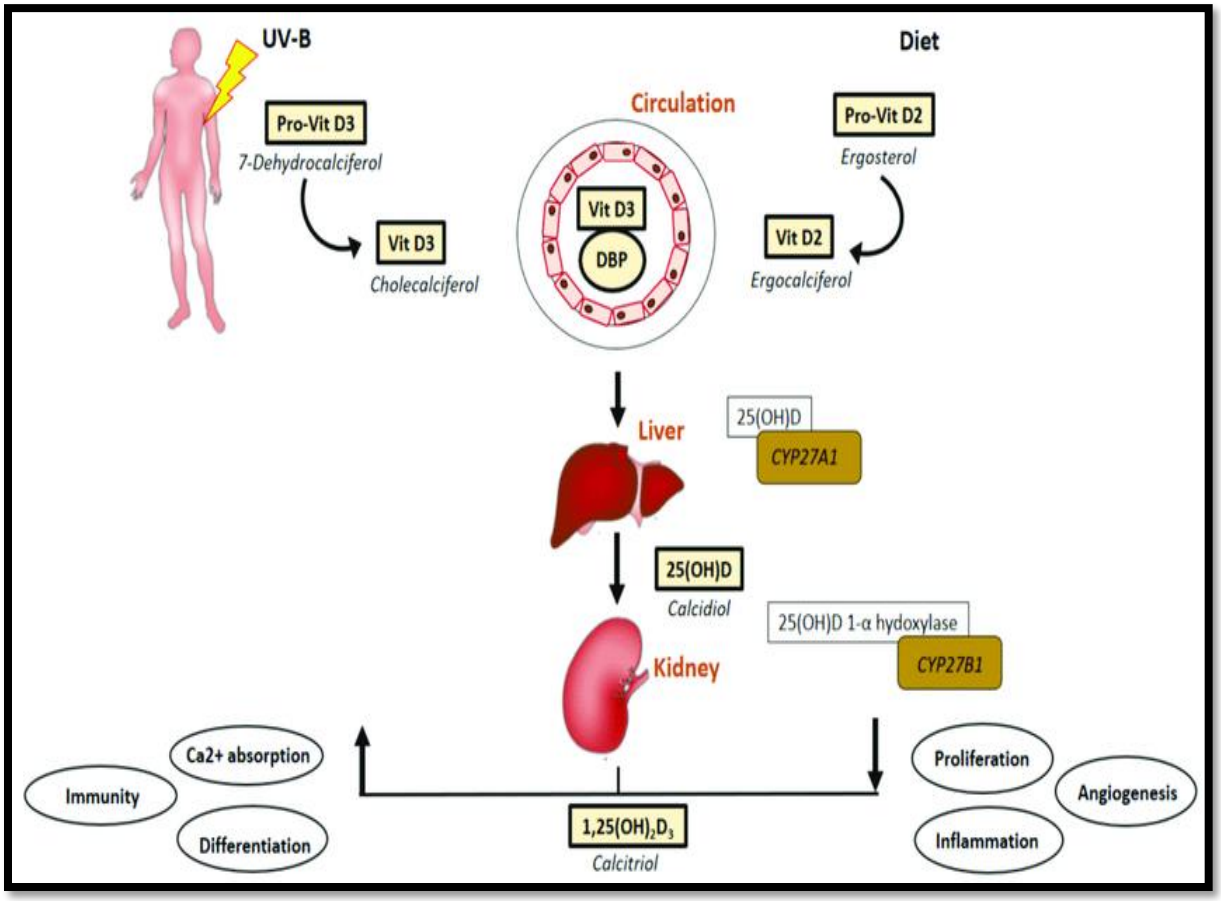
على الرغم من أنّ التكوين الكيميائي متقارب لهما إلا أنّه يوجد بعض نقاط الاختلاف:

- مصدر الإرغوكالسيفيرول D_2 مصدر نباتي في حين مصدر الكولي كالسيفيرول D_3 مصدر حيواني.
- في الحالة الطبيعية تشكل التغذية المصدر الأساسي للإرغوكالسيفيرول D_2، لكنّها تزود بجزء قليل من الكولي كالسيفيرول D_3 الذي يرجع المصدر الأساسي له إلى أشعة الشمس والتصنيع الجلدي.
- يلائم الإرغوكالسيفيرول D_2 المرضى النباتيين وهم بنسبة متزايدة، وعلى المعالج أن يأخذ رغباتهم بعين الاعتبار.
- يلائم الإرغوكالسيفيرول D_2 الأعراق جميعها والثقافات بصورة بشكل أكبر من الكولي كالسيفيرول D_3 ذي المصدر الحيواني، كما أنّ الإرغوكالسيفيرول D_2 ذو تكلفة اقتصادية أقل نسبياً.
- لم تظهر كثير من الدراسات فرقاً بين D_2 وD_3 في تحسين مستويات 25(OH)D بعد إكمال العلاج بكل منهما [54][55][56][57][58].
- في الولايات المتحدة الأمريكية الدواء المعتمد هو الإرغوكالسيفيرول D_2، في حين في الدول الأوروبية هو الكولي كالسيفيرول D_3، ولم تلزم توصيات KDIGO باستعمال أي منهما [59].

❖ استقلاب فيتامين D_2 وD_3:

يوضح (الشكل 5) طريق استقلاب فيتامين D ونلاحظ تأثيراته المختلفة في الجسم.

- يحتاج كلا الشكلين D_2 وD_3 إلى الأشعة فوق البنفسجية لتحويل طلائعهم في المصادر النباتية أو في جلد الإنسان (الإرغوستيرول ergosterol و7 ديهيدروكوليسترول 7–dehydrocholesterol) إلى الشكلين المعروفين (الإرغوكالسيفيرول D_2 والكولي كالسيفيرول D_3).
- يملك كلا الشكلين D_2 وD_3 الامتصاص نفسه تقريباً في الأمعاء مع نصف عمر قصير نسبياً في الدوران.



الشكل 5: استقلاب فيتامين D

المصدر: vitamin D as a protector of arterial health: potential role in peripheral arterial disease formation. **Int. J. Mol. Sci.** 2019,20(19), 407

- يُنقل كلا الشكلين إلى الكبد بواسطة بروتين خاص (VDBP).
- كلا الشكلين D_2 وD_3 يتم تحويلهم إلى 25(OH)D في الكبد عن طريق هدركسلتهم بواسطة أنزيم 25− hydroxylase أو يُعرف بـ (CYP27A1−CYP2R1)، ويعتبر هذا الشكل 25(OH)D هو المقياس الدال على حالة فيتامين D في الجسم.
- ينتقل 25(OH)D إلى الكلية بواسطة بروتين خاص؛ إذ يُحول بواسطة أنزيم 1−α−hyroxylase أو يُعرف بـ (CYP27B1) إلى $1,25(OH)_2D$ وهو الشكل الفعال لفيتامين D.
- بعد تشكيل الشكل الفعال $1,25(OH)_2D$ ينتقل إلى الدوران ويرتبط بالبروتين الناقل (VDBP) ليوصل إلى مختلف الأنسجة والأعضاء ليقوم بتأثيراته المختلفة عليها
- تُضبط الكمية المتبقية من الشكل الفعال وغير المحتاج إليها بواسطة أنزيم 24−hyroxylase أو يُعرف بـ (CYP24A1) وتحويلها إلى صورة غير فعالة $1\alpha,24,25(OH)_3D$ والذي يطرح عبر الصفراء.

على الرغم من أنّ بعض الدراسات أظهرت أن قدرة الكولي كالسيفيرول أعلى بالمحافظة على مستوى فيتامين D مدة أطول ومن ثمّ ارتفاع الكلس الشاردي لفترة أطول وضبط أطول للاستقرار المعدني، ولكن بعد حوالي 16 أسبوع من إيقاف العلاج في كلا المستحضرين يرجع مستوى فيتامين D إلى القيمة نفسها تقريباً.

ويمكن القول إنّ مريض الداء الكلوي المزمن قد يكون بحاجة دائمة لفيتامين D، وقد لا يكون من الممكن إيقافه ولذلك فكرة تراجع مستوى فيتامين D بعد إيقاف العلاج قد لا تكون مطروحة دائماً.

- لا يزال يوصى أن يكون الخط الأول في علاج اضطرابات العظام والمعدان هو فيتامين D، ولكن لا تزال بعض الأسئلة لا تملك أجوبة دقيقة:

- ما هو عيار فيتامين D الأمثل مع وجود درجات مختلفة من القصور الكلوي ودرجات مختلفة من فرط نشاط جارات الدرق؟

- هل يجب أن نزود المرضى مع مستوى PTH منخفض بفيتامين D؟
- ما هو عيار فيتامين D الأمثل حسب الأعراض الأخرى الموجودة "بيلة بروتينية، ونقص مناعة، وإصابة قلبية، وسرطانات، وسكري..."؟
- هل من الضروري الاستمرار بتزويد فيتامين D عندما تُعطى مركبات فيتامين D الفعالة؟
- هل يوجد تأثيرات سمية على المدى الطويل من إعطاء جرعات مرتفعة من فيتامين D عدا ارتفاع كلس الدم؟
- هل الجرعات اليومية أفضل من الجرعات الأسبوعية أو الشهرية؟

وهذا يدفع إلى إجراء المزيد من الأبحاث لإمكانية وضع ضوابط دقيقة للمقاربات العلاجية التي من شأنها أن تحيّد الآراء الشخصية وتوحد البروتوكول العلاجي وتؤكد على استخدامه، حتى نسهل الطريق لكي تأخذ الجوانب الأخرى في الداء الكلوي المزمن عند الأطفال الاهتمام الذي تستحقه؛ إذ أصبح من الضروري مع هذا التقدم الطبي والعلاجي أن نصل إلى النتائج المقنعة التي من شأنها أن تحسن نوعية الحياة عند الأطفال وتقربهم قدر الإمكان من عيش حياة طبيعية يستحقونها.

الفصل الخامس:

الدراسات المرجعية:

لا يوجد حتى الآن أي دراسة شملت مقارنة بين تأثير فيتامين D_2 وD_3 على مكونات اضطرابات العظام والمعادن جميعها عند أطفال الداء الكلوي، قد يرجع هذا إلى أن العلاج بفيتامين D هو علاج ضروري في CKD، وكلٍ من العلاجين يعطي نتائج جيدة.

يوجد بعض الدراسات شملت بند واحد أو جزئيات بسيطة في اضطرابات العظام والمعادن نذكر منها أكثرها شمولية:

- ❖ دراسة **Wetmore** التي قام بها مع عدة باحثين في جامعة كانساس في أمريكيا عند البالغين ونُشِرت في المجلة البريطانية للتغذية [60].

(Cholecalciferol v. ergocalciferol for 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) repletion in chronic kidney disease: a randomized clinical trial)

كانت شروط اشتمال الدراسة الأمريكية مشابهة لدراستنا:

- معدل رشح كلوي <60 ($ml/min/1,73m^2$)
- عيار فيتامين D <30 (ng/ml)

واحتوت عينة الدراسة على عدد متقارب من عينة دراستنا حوالي 40 مريضاً وقُسمت إلى مجموعتين الأولى تلقت إرغوكالسيفيرول والثانية كولي كالسيفيرول وكانت مدة العلاج 12 أسبوع.

وقامت بدراسة تأثير العلاجين على كل من الكلس والفوسفور ومستوى فيتامين D وPTH وكان ملخص النتائج:

- كانت النتائج جيدة في كلا العلاجين.
- لا يوجد أي فرق ذو دلالة إحصائية بين العلاجين على كل من الكلس والفوسفور ومستوى فيتامينD.
- يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين العلاجين على PTH؛ إذ كان الكولي كالسيفيرول أكثر فعالية في خفض قيم PTH.
- كان تحسن مستوى فيتامين D في مجموعة الكولي كالسيفيرول أسرع ولكن النتيجة النهائية للعلاجين كانت متقاربة إحصائياً.

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهداف البحث – التصميم – المواد والطرائق Methods & Materials:

يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدراسة، من حيث الأهداف وطريقة تصميم الدراسة والمواد والطرائق المستخدمة والمنهج الإحصائي المتبع.

1-1- خلفية البحث:

من أهم الاضطرابات التي تصيب أطفال الداء الكلوي المزمن هي اضطرابات العظام والمعادن، والعلاج الأولي لها هو مركبات فيتامين D.

يوجد حالياً شكلين من فيتامين D يمكن استخدامهما لعلاج اضطرابات العظام والمعادن، الإرغوكالسيفيرول – D_2 "وهو مستحضر نباتي"، والكولي كالسيفيرول – D_3 "وهو مستحضر حيواني". كان يُعتقد سابقاً أن العلاج التعويضي لعوز فيتامين D بإحدى هذه المركبات هو متماثل النتيجة، وقد أشارت توصيات الدلائل الإرشادية إلى أنّه لا يوجد حسم حول المستحضر الأكثر فعالية في تعويض فيتامين D، إذ إنّ العلاج المتبع الذي توصي به الدلائل الإرشادية في الولايات المتحدة الأمريكية هو الإرغوكالسيفيرول، على العكس من ذلك في أوروبا إذ إنّ العلاج المتبع هو الكولي كالسيفيرول.

كثير من الدلائل الحديثة أثبتت اختلاف بنتائج التعويض بعوز فيتامين D باختلاف المستحضر المستخدم عند أطفال الداء الكلوي المزمن، ولأنه لا يوجد حسم واضح في بروتوكول العلاج ولأنّ فيتامين D مهم جداً في اضطرابات العظام والمعادن عند مرضى الداء الكلوي المزمن، تزداد أهمية إجراء الدراسات لتوحيد الخطة العلاجية وتبيان أفضلية كل منها.

1-2- سؤال البحث:

هل يوجد فرق بين نتائج العلاج باستخدام فيتامين D_2 أو D_3 على اضطرابات العظام والمعادن عند الأطفال المصابين بالداء الكلوي المزمن؟

1-3- هدف البحث:

يهدف البحث إلى مقارنة نتائج العلاج بين فيتامين D_2 و D_3 على اضطرابات العظام والمعادن عند الأطفال المصابين بالداء الكلوي المزمن وذلك بالأعراض والعلامات والسريرية وبنتائج:

- الكلس
- الفوسفور
- الفوسفاتاز القلوية
- هرمون جارات الدرق
- عيار 25 هيدروكسي فيتامين D
- المظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي
- الكثافة العظمية

1-4- عينة الدراسة:

الأطفال المراجعين والمقبولين في شعبة أمراض الكلية وقسم التحال الدموي في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، والذين يعانون من داء كلوي مزمن مع مرحلة ثالثة أو رابعة أو خامسة من القصور الكلوي ابتداءً من **بداية أيار 2020** ولغاية **بداية أيار 2021** وفق معايير اشتمال واستبعاد محددة.

<u>معايير الاشتمال:</u>

- العمر بين 1 و14 سنة
- داء كلوي مزمن مع معدل رشح كبي أقل من 60 ($ml/min/1,73m^2$)
- عيار فيتامين D أقل من 30 (ng/ml)

معايير الاستبعاد:

- المرضى المعالجين بفيتامين D خارجياً قبل القبول في مشفى الأطفال
- المرضى مع عيار فيتامين D أكثر من 30 (ng/ml)

كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 50 مريضاً.

1-5- مواد وطرق الدراسة:

نمط الدراسة: دراسة تجريبية مضبوطة معشاة "Experimental Randomized controlled trail"

مكان الدراسة: مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، سوريا.

زمان الدراسة: الفترة الممتدة من 2020/5/1 إلى 2021/5/1.

طريقة الدراسة:

اعتمدت الدراسة على:

- أضابير المرضى المقبولين والمراجعين في شعبة الكلية وقسم التحال الدموي.
- الوسائل التشخيصية المتممة: كالنتائج المخبرية والصور الشعاعية.
- المتابعة الشخصية للمرضى من قبلنا.

قُسِّمت العينة بشكل عشوائي إلى فئتين متساويتين:

- الأولى عولجت بالإرغوكالسيفيرول – D_2 وذلك بـ 4000 وحدة فموية يومياً
- الثانية عولجت بالكولي كالسيفيرول– D_3 وذلك بـ 4000 وحدة فموية يومياً

مدة العلاج 24 أسبوع قُسِّمت إلى مرحلتين كل مرحلة 12 أسبوع ومراقبة النتائج في كل مرحلة.

النتائج تتضمن مراقبة الأعراض والعلامات السريرية، وقياس المستويات المصلية لكل من:

- الكلس
- الفوسفور
- الفوسفاتاز القلوية
- هرمون جارات الدرق
- عيار 25 هيدروكسي فيتامين D

ومراقبة المظاهر الشعاعية لكل من:

- الحثل العظمي الكلوي
- الكثافة العظمية

وُضِعت المعلومات الخاصة بالبحث ضمن استمارة خاصة، أُعلِمَ الأهل وثُقِّفوا حول البحث بصورة كاملة، المرضى المتابعين جميعهم بحاجة ماسة لتعويض فيتامين D وكلا العلاجين مرخصين للاستعمال.

تم البدء بالعلاج للمرضى المراجعين المحققين لمعايير الاشتمال، ومراقبة التحمل والمطاوعة ومراقبة النتائج قبل وبعد البدء بكلا العلاجين وذلك بالزيارات الاعتيادية للمرضى إلى قسم التحال الدموي وإلى عيادة أمراض الكلية في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق.

كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 50 مريضاً، قُسِّمت بالتساوي إلى مجموعة (A): تلقت العلاج بالإرغوكالسيفيرول D_2 بجرعة 4000 وحدة يومياً، ومجموعة (B): تلقت العلاج بالكولي كالسيفيرول D_3 بجرعة 4000 وحدة يومياً.

سُجّلت النتائج قبل البدء بالعلاج وبعد البدء به على استمارة خاصة ومراقبة النتائج خلال 24 أسبوع من العلاج وذلك على مرحلتين كل منها خلال 12 أسبوع.

1-6- التحليل الإحصائي:

استُخدِم البرنامج الإحصائي حزمة SPSS 25 لـ:

- حساب التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات الاسمية والفئوية (التراتبية).
- حساب المتوسط والانحراف المعياري للمتغيرات الرقمية المقاسة والمستمرة.

كما استخدم البرنامج لتطبيق جميع الاختبارات الإحصائية عند مستوى ثقة $\alpha=0.05$

إذ نقبل الفرضية البديلة (التي تنص على أن الفروقات بين المتغيرات المدروسة ذات دلالة إحصائية) إذا كانت قيمة الاحتمال أقل من مستوى الدلالة أي $p-value \leq \alpha=0.05$ ونقبل الفرضية العدمية (التي تنص على أن الفروقات ليست ذات أهمية إحصائية) إذا كانت قيمة الاحتمال أكبر من $\alpha=0.05$.

طُبق اختبار Shapiro-Wilk بسبب انخفاض عدد عينات الدراسة؛ إذ الفرض الصفري للاختبار بيانات العينة المسحوبة من مجتمع البحث تتبع للتوزع الطبيعي والفرض البديل بيانات العينة المسحوبة من مجتمع البحث لا تتبع للتوزع الطبيعي، فإذا كان المتغير المدروس يتبع للتوزع الطبيعي ($p-value>0.05$) طُبقت الاختبارات المعلمية المناسبة للمقارنة المطلوبة، أمّا إذا لم يتبع للتوزع الطبيعي ($p-value\leq0.05$) طُبقت الاختبارات اللامعلمية المناسبة للمقارنة المطلوبة.

$$W = \frac{\left[\sum_{i=1}^{\left\lceil \frac{n}{2} \right\rceil} a_i \left(x_{n-i+1} - x_i\right)\right]^2}{\sum_{i=1}^{n} \left(x_i - \overline{x}\right)^2}$$

إذ:

(χ_i) هي قيم المتغير X مرتبة تصاعدياً.

$[\frac{n}{2}]$ هو الجزء الصحيح لـ $\frac{N}{2}$.

$(\bar{\chi})$ هو المتوسط الحسابي الملاحظ لـ X في العينة.

(a_i) هي قيم ثابتة مستنتجة من جداول خاصة بالاختبار، وهي بدلالة المتوسط ومصفوفة تغاير نقاط تجزيء عينة نظرية (حجمها n) وموزعة طبيعياً.

استُخدمت عدة اختبارات فروق إحصائية لاختبار فرضيات البحث وفقاً لنوع المتغير المدروس والمقارنة المطلوبة:

1. **المقارنة بين المتغيرات الاسمية:**

استخدم اختبار كاي مربع Chi-squared للدراسة الاستقلالية بين المتغيرات الإسمية؛ إذ تنص الفرضية الصفرية على أن المتغيرين الإسميين لا علاقة بينهما والفرضية البديلة هناك علاقة بين المتغيرات المدروسة، ونقبل الفرضية البديلة عندما تكون ($p\text{-value} \leq 0.05$)، واعتُمِد هذا الاختبار في دراسة علاقة تطبيق كلاً من العلاجين بالتحسن السريري والمخبري والمقارنة بينهما.

2. **المقارنة بين المتغيرات الرقمية:**

يمثل المرضى الذين خضعوا لنوعين مختلفين من المعالجة الدوائية مجموعتين مستقلتين لذلك استخدم اختبار T-test في حال خضوع المتغير للتوزع الطبيعي واختبار Mann – Whitney للمتغير الذي لا يخضع للتوزع الطبيعي؛ إذ تصاغ الفرضية الصفرية لهذه المقارنة:

متوسط المتغير عند المجموعة A يساوي متوسط قيمتها عند المجموعة B. أي ليس هناك فروق ذات أهمية إحصائية في متوسط المتغير المدروس تعزى لمجموعة المشارك، ونقبل الفرضية البديلة عندما تكون ($p\text{-value} \leq 0.05$).

3. **المقارنة بين قيم المتغير قبل المعالجة الدوائية وبعدها:**

استخدام اختبار (Wilcoxon Signed Ranks Test) لتقييم مدى اختلاف المتغير قبل وبعد المعالجة الدوائية للمتغيرات ذات التوزع غير الطبيعي، ويستخدم اختبار T للمجموعات المرتبطة T-test: Paired two sample

للمتغيرات ذات التوزع الطبيعي، ونقبل الفرضية البديلة التي تنص على أنّه هناك علاقة بين المتغير قبل المعالجة وبعدها عندما تكون ($p-value \leq 0.05$).

في نهاية هذا الفصل نكون قد ألقينا الضوء على تفاصيل الجزء العملي من الدراسة مع تعريف بآلية العمل والطرق الإحصائية المتبعة في البحث للوصول إلى إجابة على السؤال البحثي.

نعرض فيما يلي نموذجاً للاستمارة التي استخدمت في الدراسة **(الشكل 6)**:

جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم طب الأطفال
استمارة بحث علمي

مقارنة بين نتائج العلاج بفيتامين D_2 وD_3 على اضطرابات العظام والمعادن عند الأطفال المصابين بالداء الكلوي المزمن

الاستبيان:

الاسم: ..... العمر: ..... الجنس: .....

العنوان: ..... رقم الهاتف: ..... رقم الإضبارة: .....

الزيارة الأولى: ..... الزيارة الثانية: ..... الزيارة الثالثة: .....

الأعراض والعلامات السريرية عند الزيارة:

.....

مرحلة القصور الكلوي: .....

الوضع على التحال الدموي: .....

الفحوص المخبرية:

Ca: ..... P: ..... ALP: ..... PTH: ..... 25(OH)D: .....

الفحوص الشعاعية:

الصورة البسيطة: .....

الكثافة العظمية (قياس امتصاص الأشعة السينية DXA): .....

المظاهر الشعاعية للحثل العظمي: .....

نوع فيتامين D المطبق بالعلاج: .....

الشكل 6: استمارة متابعة أطفال الدراسة

الفصل الثاني:

النتائج Results:

2-1- تمهيد:

يستعرض هذا الفصل نتائج الدراسة بعد جمع العينات وتطبيق المنهج الإحصائي المناسب، ابتداءً من دراسة السمات العامة للعينة وحتى دراسة نتائج العلاجين بالإرغوكالسيفيرول والكولي كالسيفيرول على الأعراض والعلامات السريرية وعلى كل من:

- الكلس
- الفوسفور
- الفوسفاتاز القلوية
- هرمون جارات الدرق
- عيار 25 هيدروكسي فيتامين D
- المظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي
- الكثافة العظمية.

2-2- السمات العامة للعينة قبل العلاج:

شملت عينة الدراسة 50 مريضاً، فُرِز الأطفال حسب العلاج المطبق إلى مجموعتين متساويتين A و B.

- المجموعة A شملت 25 مريضاً تلقوا العلاج بالارغوكالسيفيرول 4000 وحدة يومياً
- المجموعة B شملت 25 مريضاً تلقوا العلاج بالكولي كالسيفيرول 4000 وحدة يومياً.

2-2-1- توزع العيّنة حسب الجنس:

شملت عينة الدراسة 50 مريضاً (28 ذكراً و22 أنثى)، تألفت المجموعة A من (13 ذكور و12 إناث)، وتألفت المجموعة B من (15 ذكراً و10 إناث).

لا توجد أيّة فروق ذات دلالة إحصائية في توزع الجنس بين المجموعتين.

الجدول 5: توزع العينة حسب الجنس

المجموعة	الجنس	العدد	النسبة المئوية	P-Value
A	ذكور	13	%52	0.57
	إناث	12	%48	
B	ذكور	15	%60	
	إناث	10	%40	
المجموع الكلي	ذكور	28	%56	
	إناث	22	%44	



الشكل 7: توزع المجموعة A حسب الجنس



الشكل 8: توزع المجموعة B حسب الجنس

2-2-2- توزع العينة حسب العمر:

تراوحت أعمار المشاركين بالدراسة بين 6 و12 سنة، بلغ متوسط العمر في المجموعة (A) 9±3 سنة، ومتوسط العمر في المجموعة (B) 10±2 سنة، ولم توجد أيّة فروق إحصائية بين المجموعتين (P-Value=0.1).

2-2-3- التوزع الجغرافي للعينة:

كان أكثر المراجعين من محافظتي دمشق وريفها، مع وجود مرضى من محافظات أخرى. لم توجد أيّة فروق إحصائية بين المجموعتين في التوزع الجغرافي (P-Value=0.8)، وكان التوزع وفق النسب التالية:

الجدول 6: التوزع الجغرافي للعينة

المحافظة	المجموعة A		المجموعة B		العينة كاملة	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
ريف دمشق	7	%28	8	%32	15	%30
دمشق	5	%20	6	%24	11	%22
دير الزور	3	%12	4	%16	7	%14
الرقة	3	%12	2	%8	5	%10
درعا	3	%12	2	%8	5	%10
حمص	2	%8	1	%4	3	%6
حماه	1	%4	1	%4	2	%4
القنيطرة	0	%0	1	%4	1	%2
السويداء	1	%4	0	%0	1	%1
P-Value	0.8					

2-2-4- مرحلة القصور الكلوي:

كانت عينة الدراسة تضم 50 طفلاً، توزعت النسب ضمن:

- المرحلة الثالثة CKD-Stage 3 %26 (13 طفل)

- المرحلة الرابعة CKD–Stage 4 58% (29 طفل)
- المرحلة الخامسة CKD–Stage 5 16% (8 أطفال)

وتوزعت النسب ضمن مجموعتي الدراسة على الشكل التالي:

- **المجموعة A:**

- المرحلة الثالثة CKD–Stage 3 20% (5 أطفال)
- المرحلة الرابعة CKD–Stage 4 60% (15 طفل)
- المرحلة الخامسة CKD–Stage 5 20% (5 أطفال)

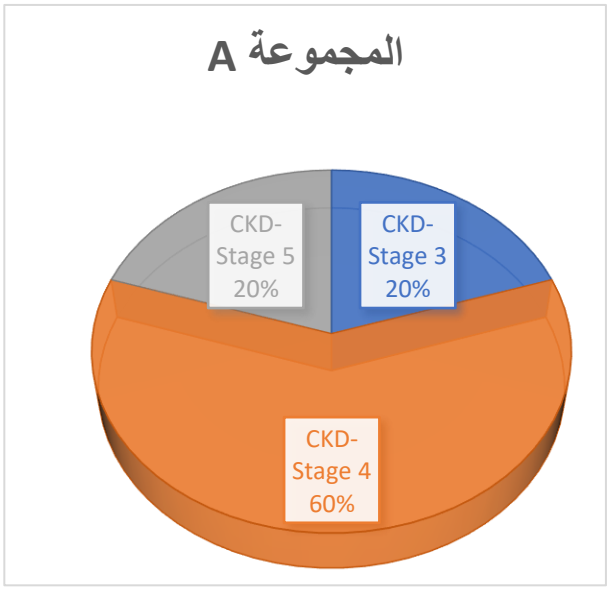
- **المجموعة B:**

- المرحلة الثالثة CKD–Stage 3 32% (8 طفل)
- المرحلة الرابعة CKD–Stage 4 56% (14 طفل)
- المرحلة الخامسة CKD–Stage 5 12% (3 أطفال)

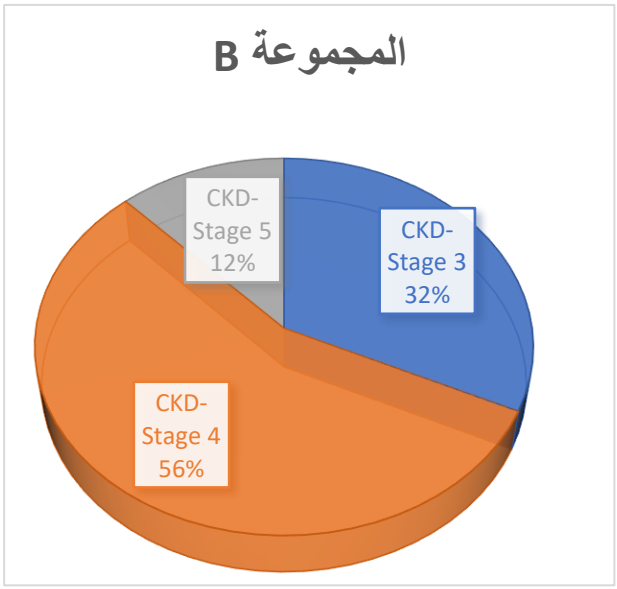
لا توجد أيّة فروقات ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين في نسب توزع مراحل القصور الكلوي (P–Value=0.27).

الجدول 7: توزع العينة حسب مراحل القصور الكلوي

	المجموعة A		المجموعة B		العينة كاملة	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
CKD–Stage 3	5	%20	8	%32	13	%26
CKD–Stage 4	15	%60	14	%56	29	%58
CKD–Stage 5	5	%20	3	%12	8	%16
p–value	0.27					



الشكل 9: توزع المجموعة A حسب مراحل القصور الكلوي



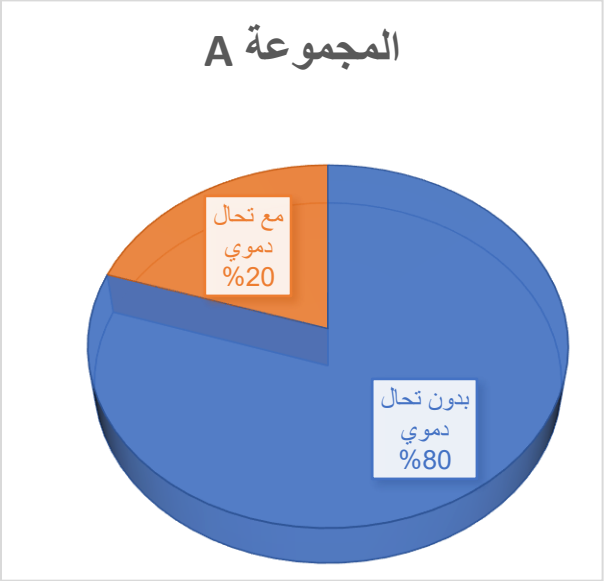
الشكل 10: توزع المجموعة B حسب مراحل القصور الكلوي

2-2-5- توزع العينة حسب التحال الدموي:

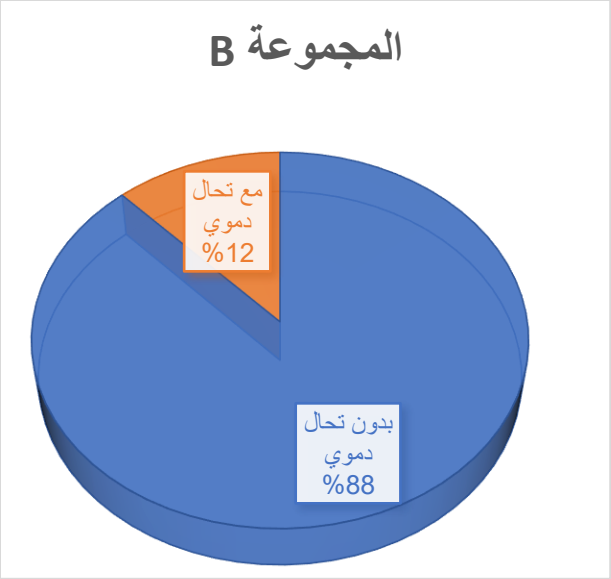
وُضِعَ 8 أطفال من عينة الدراسة على التحال الدموي بنسبة 16%، وتوزعت النسب ضمن مجموعتي الدراسة:

- المجموعة A: 5 أطفال وضِعوا على التحال الدموي بنسبة 20%.
- المجموعة B: 3 أطفال وضِعوا على التحال الدموي بنسبة 12%.

لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين من حيث نسب الوضع على التحال الدموي (P-Value=0.45).



الشكل 11: توزع المجموعة A حسب التحال الدموي



الشكل 12: توزع المجموعة A حسب التحال الدموي

2-2-6- الأعراض والعلامات السريرية:

كان عدد الأطفال ممن لديهم عرض سريري واحد على الأقل 39 طفلاً بنسبة 78%، وتوزعت النسب في عينة الدراسة:

- نقص في النمو 74% (37 طفل)
- ضعف عضلي 40% (20 طفل)
- ألم عظمي 38% (19 طفل)
- تشوهات عظمية 14% (7 أطفال)
- عجز حركي 2% (1 طفل)

وتوزعت الأعراض ضمن مجموعتي الدراسة وفق النسب:

- **المجموعة A:**

- نقص في النمو 72% (18 طفل)

- ضعف عضلي 44% (11 طفل)
- ألم عظمي 40% (10 طفل)
- تشوهات عظمية 12% (3أطفال)

- **المجموعة B:**

- نقص في النمو 76% (19 طفل)
- ضعف عضلي 36% (9 طفل)
- ألم عظمي 36% (9 طفل)
- تشوهات عظمية 16% (4 أطفال)
- عجز حركي 4% (1 طفل)

الجدول 8: توزع الأعراض والعلامات السريرية في العينة قبل بدء العلاج

	المجموعة A		المجموعة B		العينة كاملة	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
نقص في النمو	18	%72	19	%76	37	%74
ضعف عضلي	11	%44	9	%36	20	%40
ألم عظمي	10	%40	9	%36	19	%38
تشوهات عظمية	3	%12	4	%16	7	14
عجز حركي	0	%0	1	%4	1	%2

2-2-7- النتائج المخبرية:

تُعدُّ النتائج المخبرية المتمثلة بالكلس والفوسفور والفوسفاتاز القلوية و25 هيدروكسي فيتامين D وهرمون جارات الدرق من أهم البنود الخاصة باضطرابات العظام والمعادن.

النتائج المخبرية غالباً ما تبدأ بالاضطراب مع بداية المرحلة الثالثة من القصور الكلوي، وتزداد مع تقدم المرحلة، وتُعدُّ من الدلائل الهامة بمتابعة CKD–MBD ومتابعة نتائج العلاج.

وقد كانت النتائج المخبرية قبل بدء العلاج كما يلي:

الجدول 9: النتائج المخبرية قبل بدء العلاج

	المجموعة A	المجموعة B	العينة بشكل كامل
متوسط الكلس (mg/dl)	7.9	7.7	7.8
متوسط الفوسفور (mg/dl)	5.5	5.3	5.4
متوسط ALP (U/L)	295	290	292
متوسط 25(OH)D (ng\ml)	8	10	9
متوسط PTH (pg/ml)	205	215	210

2-2-8- المظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي:

اعتُمدت المظاهر الشعاعية في تقييم الحثل العظمي الكلوي لكونها أكثر موثوقية من المظاهر السريرية.

كان عدد الأطفال في عينة الدراسة ممن لديهم مظهر شعاعي واحد على الأقل من مظاهر الحثل العظمي الكلوي هو 28 طفلاً بنسبة 56%، كان منهم 13 طفلاً (53%) في المجموعة A، و15 طفلاً (60%) في المجموعة B.

وتوزعت المظاهر الشعاعية في العينة قبل بدء العلاج وفق النسب التالية:

الجدول 10: توزع المظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي في العينة قبل بدء العلاج

	المجموعة A		المجموعة B		العينة كاملة	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
تشكل عظمي جديد	10	%40	9	%36	19	%38
ارتشاف تحت سمحاقي	8	%32	7	%28	15	%30
تصلبات عظمية	5	%20	7	%28	12	%24
تكلسات نسيجية	6	%24	4	%16	10	%20
اتساع صفيحة النمو	5	%20	3	%12	8	%16
مظهر الملح والفلفل بالجمجمة	2	%8	6	%24	8	%16
ضخامة مشاشات	3	%12	4	%16	7	%14
كسور كاذبة	3	%12	1	%4	4	%8
أورام بنية	1	%4	1	%4	2	%4

2-2-9- الكثافة العظمية:

اعتُمِدَ قياس امتصاص الأشعة السينية DXA لتقييم الكثافة العظمية، وأي نقص في T-score الخاص بهذا القياس تحت -1 يدل على نقص في الكثافة العظمية، أُجري الاختبار لأطفال الدراسة جميعهم؛ إذ كان 37 طفلاً في عينة الدراسة لديهم نقص في الكثافة العظمية بنسبة 74%، وتوزعت النسب في الدراسة كما يلي:

- المجموعة A: كان 20 طفلاً من المجموعة A لديهم نقص في الكثافة العظمية بنسبة 80%.
- المجموعة B: كان 17 طفلاً من المجموعة B لديهم نقص في الكثافة العظمية بنسبة 68%.

لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية في توزع نقص الكثافة العظمية في مجموعتي الدراسة قبل البدء بالعلاج (P-Value=0.34).

الجدول 11: توزع نقص الكثافة العظمية في العينة قبل العلاج

	المجموعة A		المجموعة B		العينة بشكل كامل	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
نقص في الكثافة العظمية	20	%80	17	%68	37	%74
P-Value	0.34					

2-3- النتائج السريرية والمخبرية والشعاعية بعد العلاج:

2-3-1- الأعراض والعلامات السريرية:

❖ **نقص النمو:** كانت غالبية أطفال العينة تعاني من نقص في النمو (37 طفلاً) بنسبة 74%، تحسن بعد انتهاء المرحلة الثانية من العلاج 5 أطفالٍ فقط بنسبة 10%، كان التحسن بتغير معدل النمو بمدة العلاج، وكان التحسن في مجموعتي العلاج كما يلي:

- المجموعة A: لم يتحسن أي طفلٍ بعد نهاية المرحلة الأولى من العلاج، وتحسن 3 أطفالٍ بعد نهاية المرحلة الثانية من العلاج بنسبة 12%، ولم يكن التحسن ذو دلالة إحصائية (P-Value=0.5).
- المجموعة B: لم يتحسن أي طفلٍ بعد نهاية المرحلة الأولى من العلاج، وتحسن طفلين بعد نهاية المرحلة الثانية من العلاج بنسبة 8%، ولم يكن التحسن ذو دلالة إحصائية (P-Value=0.3).

وعند المقارنة بين العلاجين لم توجد أيّة فروق ذات دلالة إحصائية (P-Value=0.5)، ومن ثمّ لم يؤثر كلٌ من العلاجين على تحسن النمو عند أطفال الداء الكلوي المزمن خلال فترة العلاج.

❖ **الضعف العضلي:** كان 20 طفلاً من عينة الدراسة لديهم ضعف عضلي بنسبة 40%، تحسن بعد انتهاء المرحلة الثانية من العلاج 13 طفلاً بنسبة 26%، كان التحسن بتحسن أي درجة من درجات المقوية العضلية، وكان التحسن في مجموعتي العلاج كما يلي:

- المجموعة A: تحسن طفلين بعد نهاية المرحلة الأولى من العلاج بنسبة 8%، وبعد نهاية المرحلة الثانية من العلاج تحسن 7 أطفالٍ بنسبة 28%، وكان التحسن ذو دلالة إحصائية (P-Value=0.03).
- المجموعة B: تحسن طفلين بعد نهاية المرحلة الأولى من العلاج بنسبة 8%، وبعد نهاية المرحلة الثانية من العلاج تحسن 6 أطفالٍ بنسبة 24%، وكان التحسن ذو دلالة إحصائية (P-Value=0.04).

نلحظ أنّ كلّاً من العلاجين أدى إلى تحسن في الضعف العضلي، ولكن عند المقارنة بين العلاجين لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية بين العلاجين (P-Value=0.6).

❖ **الألم العظمي:** كان 19 طفلاً من عينة الدراسة لديهم ألم عظمي بنسبة 38%، تحسن 13 طفلاً بعد انتهاء المرحلة الثانية من العلاج بنسبة 26%، كان التحسن بتحسن أي درجة من درجات الألم العظمي، وكان التحسن في مجموعتي العلاج كما يلي:

- المجموعة A: تحسن 3 أطفالٍ بعد نهاية المرحلة الأولى من العلاج بنسبة 12%، وبعد نهاية المرحلة الثانية من العلاج تحسن 7 أطفالٍ بنسبة 28%، وكان التحسن ذو دلالة إحصائية (P-Value=0.02).
- المجموعة B: تحسن طفلين بعد نهاية المرحلة الأولى من العلاج بنسبة 8%، وبعد نهاية المرحلة الثانية من العلاج تحسن 6 أطفالٍ بنسبة 24%، وكان التحسن ذو دلالة إحصائية (P-Value=0.04).

نلحظ أنّ كلّاً من العلاجين أدى إلى تحسن في الألم العظمي، ولكن عند المقارنة بين العلاجين لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية بين العلاجين (P-Value=1).

❖ **التشوهات العظمية:** كان 7 أطفالٍ من عينة الدراسة لديهم تشوهات عظمية (علامات رخد) بنسبة 14%، كان منهم 3 أطفال من المجموعة A بنسبة 12% من المجموعة، و4 أطفال من المجموعة B بنسبة 16% من المجموعة، ولم يتحسن أي طفل بمدة العلاج، سواء في المجموعة A أو B.

❖ **العجز الحركي:** كان طفلاً واحداً من عينة الدراسة لديه عجز حركي بنسبة 2% (طفل في المجموعة B)، تحسنت درجة العجز الحركي عند هذا الطفل بعد انتهاء العلاج، ولم يكن التحسن ذو دلالة إحصائية (P-Value=0.3).

الجدول 12: تحسن الأعراض والعلامات السريرية ضمن مجموعتي الدراسة بعد العلاج

	المجموعة A				المجموعة B				المقارنة بين العلاجين
	المرحلة الأولى		المرحلة الثانية		المرحلة الأولى		المرحلة الثانية		
التحسن في	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
نقص النمو	0	%0	3	%16	0	%0	2	%10	
P-Value	0.5				0.3				0.5
الدلالة الإحصائية	لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده				لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده				لا يوجد فرق بين العلاجين
الضعف العضلي	2	%18	7	%63	2	%22	6	%66	
P-Value	0.03				0.04				0.6
الدلالة الإحصائية	يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده				يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده				لا يوجد فرق بين العلاجين
الألم العظمي	3	%30	7	%70	2	%22	6	%66	
P-Value	0.02				0.04				1
الدلالة الإحصائية	يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده				يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده				لا يوجد فرق بين العلاجين
التشوهات العظمية	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	
P-Value	–				–				–
الدلالة الإحصائية	لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده				لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده				لا يوجد فرق بين العلاجين
العجز الحركي	0	%0	0	%0	0	%0	1	%100	
P-Value	–				0.3				–
الدلالة الإحصائية	لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده				لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده				لا يوجد فرق بين العلاجين

2-3-2- النتائج المخبرية:

❖ الكلس:

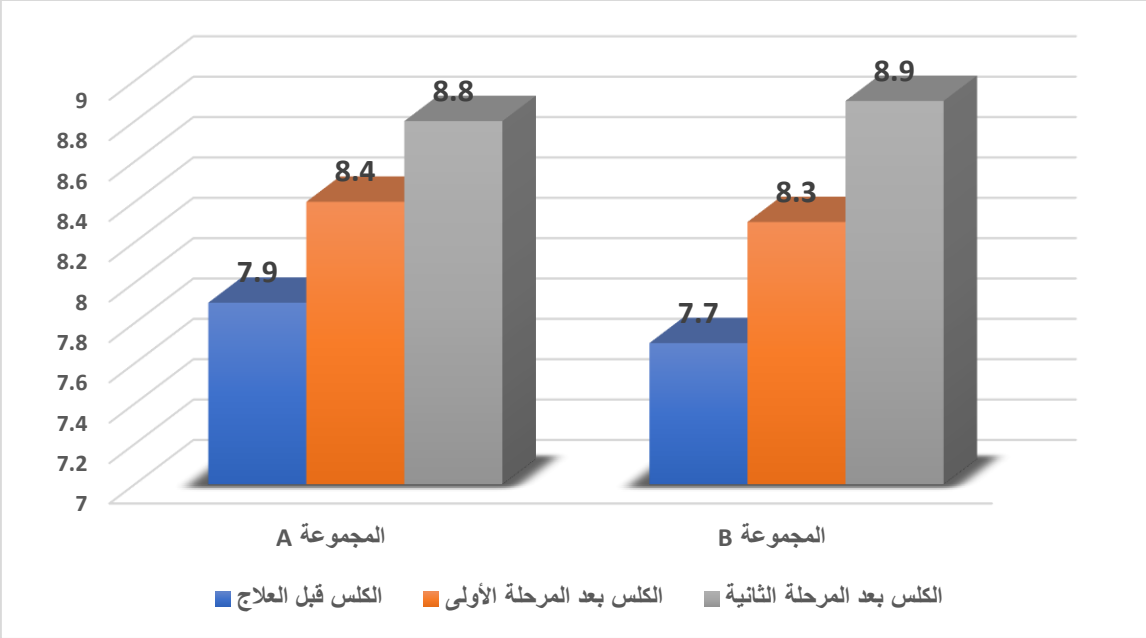
كانت قيم الكلس بعد تطبيق العلاج ضمن مجموعتي الدراسة كما يلي:

- المجموعة الأولى (A): كان متوسط مستوى الكلس قبل البدء بالعلاج 7.9 (mg/dl) تحسن في المرحلة الأولى من العلاج (بعد ثلاث شهور) إلى متوسط 8.4 (mg/dl) وتحسن في المرحلة الثانية (بعد ست شهور) إلى متوسط 8.8 (mg/dl) وكانت (P-Value<0.05) وهي ذات دلالة إحصائية.
- المجوعة الثانية (B): كان متوسط الكلس قبل البدء بالعلاج 7.7 (mg/dl) تحسن بالمرحلة الأولى من العلاج إلى متوسط 8.3 (mg/dl) وتحسن في المرحلة الثانية من العلاج إلى متوسط 8.9 (mg/dl) وكانت (P-Value<0.05) وهي ذات دلالة إحصائية.

التحسن في مستوى الكلس في كلا العلاجين كان ذو دلالة إحصائية، ولكن لم توجد أيّة فروق إحصائية بين العلاجين (P-Value=0.31).

الجدول 13: متوسط قيم الكلس قبل وبعد العلاج

	المجموعة A	المجموعة B	مقارنة العلاجين
متوسط الكلس قبل العلاج (mg/dl)	7.9	7.7	
متوسط الكلس بعد المرحلة الأولى للعلاج (mg/dl)	8.4	8.3	
متوسط الكلس بعد المرحلة الثانية للعلاج (mg/dl)	8.8	8.9	
P-Value	<0.05	<0.05	0.31
الدلالة الإحصائية	يوجد	يوجد	لا يوجد



الشكل 13: متوسط قيم الكلس قبل وبعد العلاج (mg/dl)

❖ **الفوسفور:**

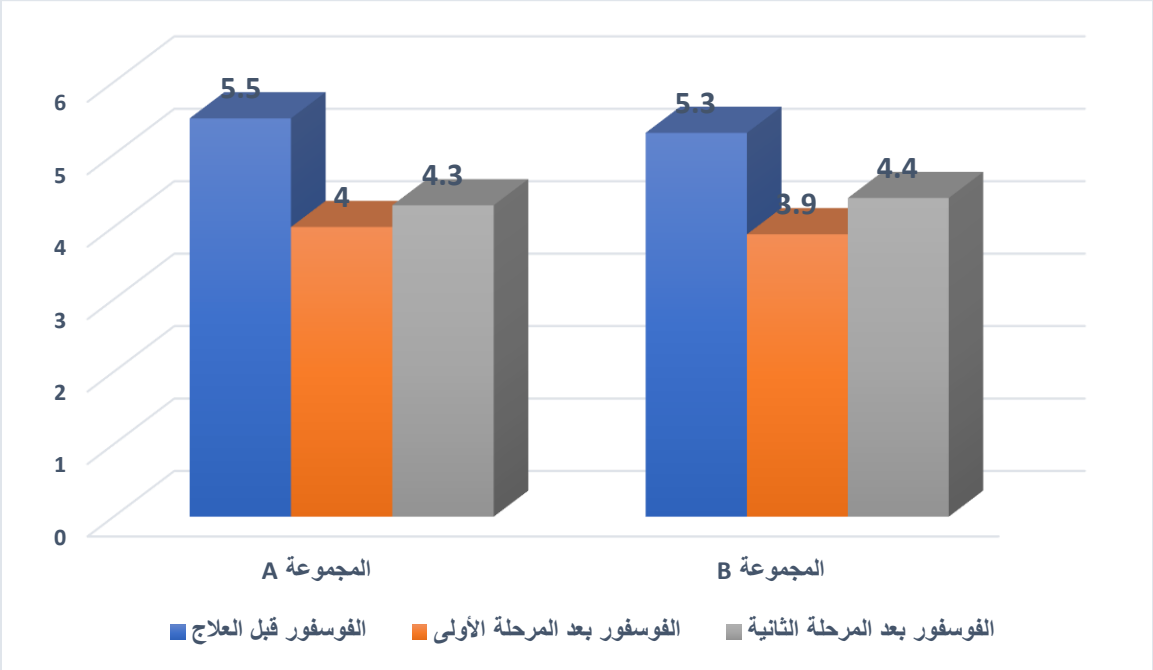
كانت قيم الفوسفور بعد تطبيق العلاج في كلا المجموعتين كما يلي:

- المجموعة A: متوسط قيم الفوسفور قبل البدء بالعلاج 5.5 (mg/dl)، في نهاية المرحلة الأولى من العلاج كانت 4 (mg/dl)، وفي نهاية المرحلة الثانية كانت 4.3 (mg/dl) وكانت (P-Value<0.05) أي أن التغير الحاصل بالفوسفور بالمجموعة الأولى ذو دلالة إحصائية.
- المجموعة B: متوسط قيم الفوسفور قبل البدء بالعلاج 5.3 (mg/dl)، في نهاية المرحلة الأولى من العلاج كانت 3.9 (mg/dl)، وفي نهاية المرحلة الثانية كانت 4.4 (mg/dl) وكانت (P-Value<0.05) أي أن التغير الحاصل بالفوسفور بالمجموعة الثانية ذو دلالة إحصائية.

لا توجد أيّة فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج حول التأثير على قيم الفوسفور (P-Value=0.37) ولكن يوجد فرق ذو دلالة إحصائية في كل مجموعة على حِدة بين قبل العلاج وبعده.

الجدول 14: متوسط قيم الفوسفور قبل وبعد العلاج

	المجموعة A	المجموعة B	مقارنة العلاجين
متوسط الفوسفور قبل العلاج (mg/dl)	5.5	5.3	
متوسط الفوسفور بعد المرحلة الأولى العلاج (mg/dl)	4	3.9	
متوسط الفوسفور بعد المرحلة الثانية العلاج (mg/dl)	4.3	4.4	
P-Value	<0.05	<0.05	0.37
الدلالة الإحصائية	يوجد	يوجد	لا يوجد



الشكل 14: متوسط قيم الفوسفور قبل وبعد العلاج (mg/dl)

❖ الفوسفاتاز القلوية ALP:

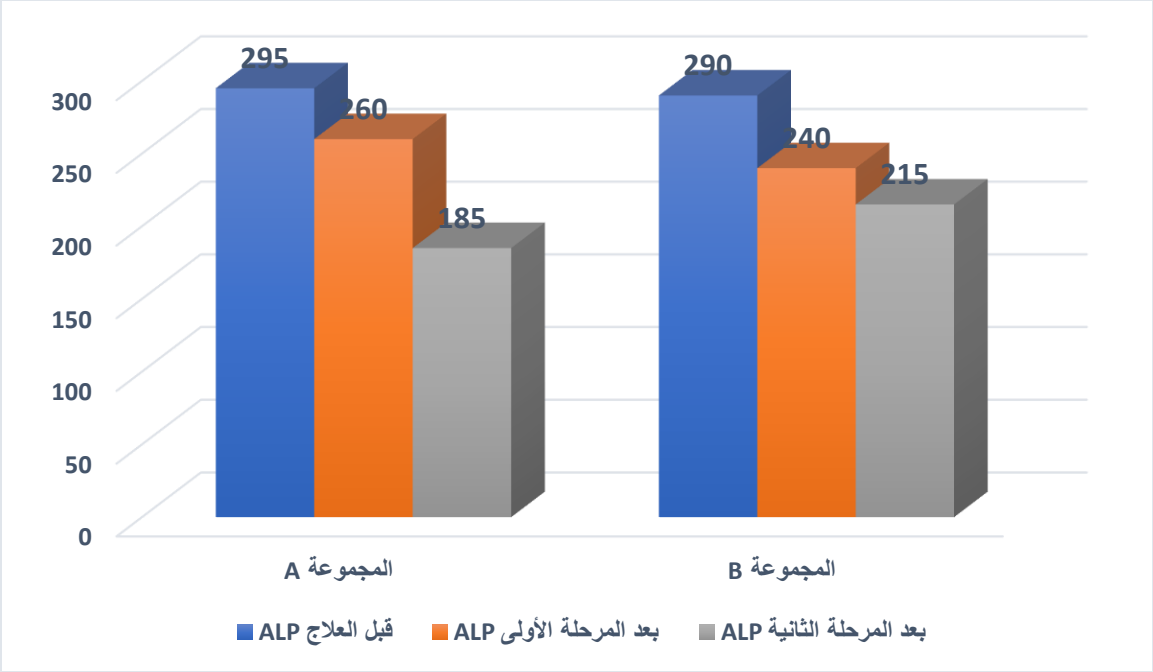
كانت قيم الفوسفاتاز القلوية بعد تطبيق العلاج في كلا المجموعتين كما يلي:

- المجموعة A: كان متوسط القيم قبل البدء بالعلاج 295 (U/L)، وتحسنت القيم بعد المرحلة الأولى من العلاج إلى متوسط 260 (U/L)، وبعد المرحلة الثانية إلى متوسط 185 (U/L)، وكانت (P-Value<0.05) والتحسن الحاصل ذو دلالة إحصائية.
- المجموعة B: كان متوسط القيم قبل البدء بالعلاج 290 (U/L)، وتحسنت القيم بعد المرحلة الأولى من العلاج إلى متوسط 240 (U/L)، وبعد المرحلة الثانية من العلاج إلى متوسط 215 (U/L)، وكانت (P-Value<0.05) والتحسن الحاصل ذو دلالة إحصائية.

والفرق بين العلاجين كان ذو دلالة إحصائية (P-Value<0.05)، إذ كان العلاج بالإرغوكالسيفيرول يملك أفضلية على العلاج بالكولي كالسيفيرول.

الجدول 15: متوسط قيم ALP قبل وبعد العلاج

	المجموعة A	المجموعة B	المقارنة بين العلاجين
متوسط ALP قبل العلاج (U/L)	295	290	
متوسط ALP بعد المرحلة الأولى العلاج (U/L)	260	240	
متوسط ALP بعد المرحلة الثانية العلاج (U/L)	185	215	
P-Value	<0.05	<0.05	<0.05
الدلالة الإحصائية	يوجد	يوجد	يوجد



الشكل 15: متوسط قيم ALP قبل وبعد العلاج (U/L)

❖ فيتامين D أو 25(OH)D:

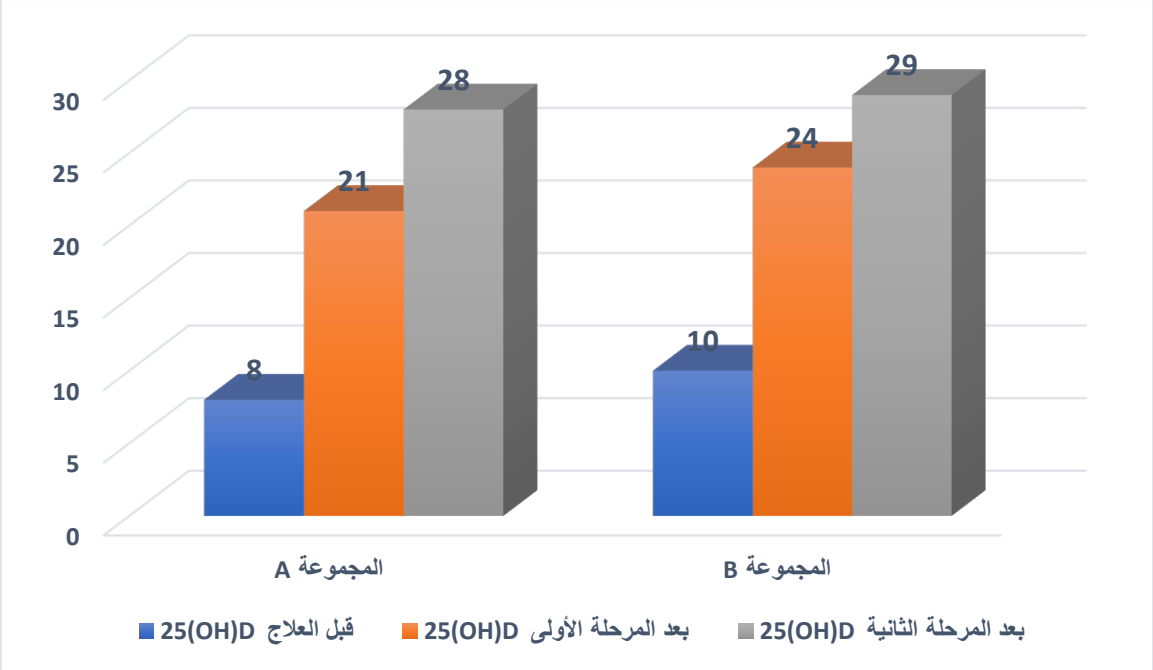
كانت قيم فيتامين D بعد تطبيق العلاج في كلا المجموعتين كما يلي:

- المجموعة A: كان متوسط قيم 25(OH)D قبل البدء بالعلاج 8 (ng/ml)، وبعد المرحلة الأولى من العلاج كان متوسط القيم 21 (ng/ml)، وبعد المرحلة الثانية كان متوسط القيم 28 (ng/ml)، وكانت (P-Value<0.05) وهي ذات دلالة إحصائية.
- المجموعة B: كان متوسط قيم 25(OH)D قبل البدء بالعلاج 10 (ng/ml)، وبعد المرحلة الأولى من العلاج كان متوسط القيم 24 (ng/ml)، وبعد المرحلة الثانية كان متوسط القيم 29 (ng/ml)، وكانت (P-Value<0.05) وهي ذات دلالة إحصائية.

وعند المقارنة بين العلاجين لم يوجد فرق إحصائي بينهما (P-Value=0.13).

الجدول 16: متوسط قيم 25(OH)D قبل وبعد العلاج

	المجموعة A	المجموعة B	مقارنة العلاجين
متوسط 25(OH)D قبل العلاج (ng/ml)	8	10	
متوسط 25(OH)D بعد المرحلة الأولى العلاج (ng/ml)	21	24	
متوسط 25(OH)D بعد المرحلة الثانية العلاج (ng/ml)	28	29	
P-Value	<0.05	<0.05	0.13
الدلالة الإحصائية	يوجد	يوجد	لا يوجد



الشكل 16: متوسط قيم 25(OH)D قبل وبعد العلاج (ng/ml)

❖ هرمون جارات الدرق PTH:

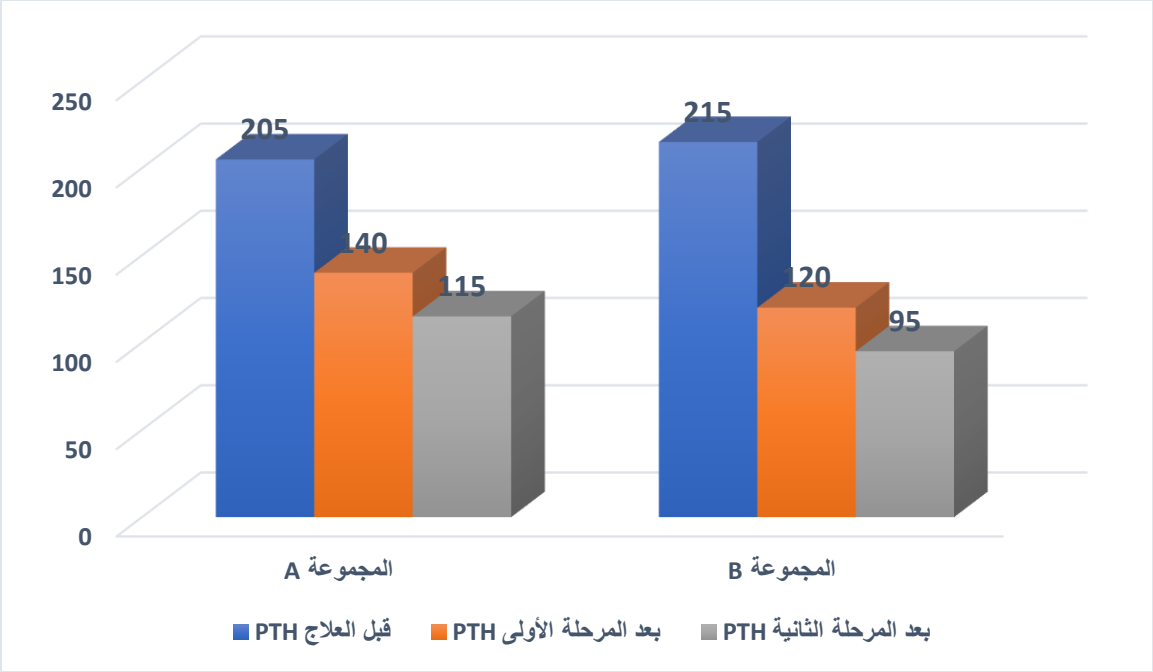
كانت قيم هرمون جارات الدرق بعد تطبيق العلاج في كلا المجموعتين كما يلي:

- المجموعة A: كان متوسط قيم PTH قبل البدء بالعلاج 205 (pg/ml)، وبعد المرحلة الأولى من العلاج كان متوسط القيم 140 (pg/ml)، وبعد المرحلة الثانية كان متوسط القيم 115 (pg/ml)، وكانت (P-Value<0.05) وهي ذات دلالة إحصائية.
- المجموعة B: كان متوسط قيم PTH قبل البدء بالعلاج 215 (pg/ml)، وبعد المرحلة الأولى من العلاج كان متوسط القيم 120 (pg/ml)، وبعد المرحلة الثانية كان متوسط القيم 95 (pg/ml)، وكانت (P-Value<0.05) وهي ذات دلالة إحصائية.

عند المقارنة بين العلاجين كان يوجد فرق ذو دلالة إحصائية (P-Value=0.008)، إذ كان الكولي كالسيفيرول لديه تأثير أكبر في خفض قيم PTH إلى مستويات أدنى إحصائياً.

الجدول 17: متوسط قيم PTH قبل وبعد العلاج

	المجموعة A	المجموعة B	مقارنة العلاجين
متوسط PTH قبل العلاج (pg/ml)	205	215	
متوسط PTH بعد المرحلة الأولى العلاج (pg/ml)	140	120	
متوسط PTH بعد المرحلة الثانية العلاج (pg/ml)	115	95	
P-Value	<0.05	<0.05	0.008
الدلالة الإحصائية	يوجد	يوجد	يوجد



الشكل 17: متوسط قيم PTH قبل وبعد العلاج (pg/ml)

نلخص النتائج المخبرية قبل وبعد العلاج في الجدول التالي مع مقارنة الفرق بينهما في كل علاج:

الجدول 18: مقارنة النتائج المخبرية قبل وبعد تطبيق كلٍ من العلاجين

	المجموعة A			المجموعة B			المقارنة بين العلاجين
	قبل العلاج	بعد العلاج		قبل العلاج	بعد العلاج		
		المرحلة الأولى	المرحلة الثانية		المرحلة الأولى	المرحلة الثانية	
متوسط الكلس (mg/dl)	7.9	8.4	8.8	7.7	8.3	8.9	
P-Value	<0.05			<0.05			0.31
الدلالة الإحصائية	يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين العلاجين
متوسط الفوسفور (mg/dl)	5.5	4	4.3	5.3	3.9	4.4	لا يوجد
P-Value	<0.05			<0.05			0.37
الدلالة الإحصائية	يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين العلاجين

متوسط ALP (U/L)	295	260	185	290	240	215	
P-Value	<0.05			<0.05			<0.05
الدلالة الإحصائية	يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			يوجد فرق بين العلاجين
متوسط 25(OH)D (ng\ml)	8	21	28	10	24	29	
P-Value	<0.05			<0.05			0.13
الدلالة الإحصائية	يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين العلاجين
متوسط PTH (pg/ml)	205	140	115	215	120	95	
P-Value	<0.05			<0.05			0.008
الدلالة الإحصائية	يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			يوجد فرق بين العلاجين

2-3-3- المظاهر الشعاعية:

قُيِّمت المظاهر الشعاعية في دراستنا في بندين: المظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي، والكثافة العظمية. وتم تقييم تأثر هذه المظاهر بعد تطبيق كلٍ من العلاجين.

❖ **الحثل العظمي الكلوي:**

في دراستنا كان 28 طفلاً يعانون من وجود حثل عظمي كلوي بنسبة 56%، وتحسن 15 طفلاً بنسبة 30%.

قُيِّم الحثل العظمي بوجود مظهر واحد على الأقل من مظاهر الحثل العظمي على الصور الشعاعية، كما قُيِّم التحسن بتحسن أي مظهر شعاعي، أو بتحسن أي درجة من درجاته:

- المجموعة A: كان 13 طفلاً لديهم حثل عظمي كلوي قبل العلاج، تحسن منهم 7 أطفال بعد العلاج بنسبة 28% من المجموعة.

- المجموعة B: كان 15 طفلاً لديهم حثل عظمي كلوي قبل العلاج، تحسن منهم 8 أطفال بعد العلاج بنسبة 32% من المجموعة.

ويوضح الجدول نسب التحسن للمظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي بعد تطبيق كلٍ من العلاجين.

الجدول 19: المظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي قبل وبعد العلاج

	المجموعة A			المجموعة B			المقارنة بين العلاجين
	العدد		نسبة التحسن	العدد		نسبة التحسن	
	قبل العلاج	التحسن بعد العلاج		قبل العلاج	التحسن بعد العلاج		
تشكل عظمي جديد	10	5	%50	9	4	%44	
P-Value	0.02			0.04			1
الدلالة الإحصائية	يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين العلاجين
ارتشاف تحت سمحاقي	8	4	%50	7	4	%57	
P-Value	0.04			0.04			0.69
الدلالة الإحصائية	يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين العلاجين
تصلبات عظمية	5	0	%0	7	0	%0	
P-Value	–			–			–
الدلالة الإحصائية	لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين العلاجين
تكلسات نسيجية	6	1	%16	4	1	%25	
P-Value	0.3			0.3			0.4
الدلالة الإحصائية	لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين العلاجين
اتساع صفيحة النمو	5	2	%40	3	1	%33	
P-Value	0.16			0.3			0.64
الدلالة الإحصائية	لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين العلاجين

مظهر الملح والفلفل بالجمجمة	2	1	%50	6	2	%33	
P-Value	0.3			0.16			0.16
الدلالة الإحصائية	لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين العلاجين
ضخامة مشاشات	3	1	%33	4	1	%25	
P-Value	0.3			0.3			0.64
الدلالة الإحصائية	لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين العلاجين
كسور كاذبة	3	3	%100	1	1	%100	
P-Value	0.08			0.3			–
الدلالة الإحصائية	لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين العلاجين
أورام بنية	1	0	%0	1	0	%0	
P-Value	–			–			–
الدلالة الإحصائية	لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين قبل العلاج وبعده			لا يوجد فرق بين العلاجين

❖ الكثافة العظمية:

كان 37 طفلاً من أطفال العينة لديهم نقص في الكثافة العظمية بنسبة 74%، تحسنت الكثافة بعد العلاج وفق التالي:

- المجموعة A: كان 20 طفلاً لديهم نقص في الكثافة العظمية قبل بدء العلاج، وبعد انتهاء العلاج تحسن 12 طفلاً بنسبة 48%، وكان التحسن ذو دلالة إحصائية (P-Value=0.00008).
- المجموعة B: كان 17 طفلاً لديهم نقص في الكثافة العظمية قبل بدء العلاج، وبعد انتهاء العلاج تحسن 10 أطفالٍ بنسبة 40%، وكان التحسن ذو دلالة إحصائية (P-Value=0.0005).

وعند المقارنة بين العلاجين لم يوجد فرق بين العلاجين ذو دلالة إحصائية (P-Value=0.76)

الجدول 20: الكثافة العظمية قبل وبعد العلاج

	المجموعة A		المجموعة B		المقارنة بين العلاجين
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
نقص الكثافة العظمية قبل العلاج	20	%80	17	%68	
تحسن الكثافة العظمية بعد المرحلة الأولى	4	%16	5	%20	
تحسن الكثافة العظمية بعد المرحلة الثانية	12	%48	10	%40	
P-Value	0.00008		0.0005		0.76
الدلالة الإحصائية	يوجد		يوجد		لا يوجد

الفصل الثالث:

المناقشة:

- **العمر والجنس:**

شملت عينة الدراسة 50 مريضاً، يوجد رجحان طفيف للذكور ولكن لم نجد أيّة فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي الدراسة من حيث توزع الجنس والمرحلة العمرية، وهذا مشابه للدراسة الأمريكية [60].

- **القصور الكلوي والتحال الدموي:**

أغلب الأطفال كانوا في المرحلة الرابعة من القصور الكلوي، وهي المرحلة التي تكون فيها الأعراض مهمّة لدرجة تتطلب مراجعة المشفى، ومن الصعوبة التعامل معها خارج المشفى، وهذا من الممكن حدوثه أيضاً في المرحلة الثالثة مع الحصول على نتائج أفضل كلما كانت المتابعة بمراحل أبكر من القصور الكلوي. الأمر الذي يتطلب وعي إضافي لتقليل مراجعة الأطفال في هذه المراحل المتأخرة.

لوحظ أنّ غالبية الأطفال لم يتم وضعها على التحال الدموي، إذ كان غالبية الأطفال المراجعين في CKD–Stage 4، وأقل من خمس الأطفال راجعوا في CKD–Stage 5، وهي المرحلة التي يوضع فيها الأطفال عادة على التحال الدموي، والتي يطمح المعالجين إلى تقليلها مع الأيام.

لم يوجد فروق إحصائية في توزع مراحل القصور الكلوي والتحال الدموي على مجموعتي الدراسة، وهذا مشابه للدارسة الأمريكية [60].

- **الأعراض والعلامات السريرية:**

لم تكن الأعراض الخاصة باضطرابات العظام والمعادن هي سبب المراجعة في كثير من الأحيان عند الأطفال في دراستنا، كانت هذه الأعراض مترافقة أحياناً مع أعراض أخرى أكثر حديةً وحرجاً جعلتها السبب الأساسي لمراجعة المشفى. يرجع هذا إلى إهمال بعض الأعراض الخاصة بمحور العظام والمعادن كفشل النمو أو نسبها لآليات إمراضية أخرى كالكسور أو أنّ التطور البطيء لها جعلها أعراضاً متحملة غير مسببة لإعاقة النشاط اليومي.

بتقييم الأعراض والعلامات السريرية وجدنا بعد تطبيق العلاجين أنّ التحسن اقتصر فقط على الألم العظمي والضعف العضلي، بالمقابل فإنّ بقية الأعراض والعلامات لم يكن تحسنها ذو دلالة إحصائية.

وهذا قد يرجع إلى أن مدّة العلاج قصيرة نسبياً للتأثير على الأعراض والعلامات السريرية التي تطورت على مدى شهور طويلة أو سنوات، إذ نلحظ أنّه كلما أثرت اضطرابات العظام والمعادن على الحالة الفيزيائية والجسدية للطفل أو كانت مشوهة له أو مسببة لنقص في النمو، كان من الصعوبة أن تتحسن هذه الأعراض على العلاج خلال هذه المدة.

بالمقابل فإنّ الأعراض غير المشوهة كالضعف العضلي والألم العظمي تحسنت على العلاج تحسناً واضحاً، التي قد تتأثر أيضاً تأثيراً أسرع بالاستقرار المعدني وتحسُّن المخبريات المرافق لإعطاء العلاجات.

كما نلحظ أنّه لا يوجد فرق بين العلاجين في التأثير على الأعراض والعلامات السريرية سواء التي تحسنت أو التي لم تتحسن، ولم تُقيَّم الأعراض والعلامات السريرية في الدراسة الأمريكية [60].

- **النتائج المخبرية:**

كان التحسن بعد العلاج ذو دلالة إحصائية في القيم المخبرية جميعها، وكلٌ من العلاجين (D_2 وD_3) أدّى إلى تحسن ملحوظ في هذه القيم بعد إنهاء العلاج.

- لم يوجد فروق إحصائية بين العلاجين في التأثير على الكلس والفوسفور و25(OH)D وهذا مشابه للدراسة الأمريكية [60]، ولكن لحظنا وجود فرق بين العلاجين في التأثير على كل من ALP وPTH.
- كان الإرغوكالسيفيرول أكفأ في خفض قيم ALP، وهذا لم يُقيّم في الدراسة الأمريكية.
- كان الكولي كالسيفيرول أكفأ في خفض قيم PTH، وهذا مشابه للدارسة الأمريكية التي أظهرت فيها مجموعة الكولي كالسيفرول تراجع أكبر بمستويات PTH مقارنة مع مجموعة الإرغوكالسيفرول.
- لوحظ أنّ العلاج بالكولي كالسيفيرول أسرع بصورة بسيطة في رفع مستوى فيتامين D في المرحلة الأولى من العلاج، ولكن بعد نهاية المرحلة الثانية من العلاج لم يكن هناك فرق إحصائي بين العلاجين، وهذا مشابه للدراسة الأمريكية [60].
- لوحظ انخفاض مستوى الفوسفور انخفاضاً واضحاً عند مجموعتي الدراسة، ولا يمكن نسب هذا التحسن الإحصائي إلى علاجنا المستخدم (الإرغوكالسيفيرول أو الكولي كالسيفيرول) ولكن يمكن القول إنّ علاجنا المستخدم لم يؤثر سلباً على قيم الفوسفور لدرجة نصل بها إلى قيم غير مرغوبة أو تجعل من متابعة العلاج أمراً غير ممكناً.

ويرجع الانخفاض الحاصل في قيم الفوسفور إلى أسباب أخرى أهمها وضع بعض الأطفال على التحال الدموي، البدء بحمية القصور الكلوي القليلة جداً بالفوسفور، واستخدام خالبات الفوسفور عند بعض الأطفال.

ولا يمكن الإجابة عن السؤال المطروح هنا حول تأثير العلاج تأثيراً مفرداً على الفوسفور، ولا يمكن النظر بهذه الجزئية للمرضى؛ إذ إنّه من الضرورة عند بعض الأطفال البدء بالتحال أو بالحمية المقيّدة أو بالخالبات.

ولكن من الدلائل الجيدة في دراستنا أن قيم الفوسفور لم ترتفع في كلٍ من المجموعتين.

- **المظاهر الشعاعية:**

❖ **الحثل العظمي الكلوي:**

- لحظنا انخفاض تأثير كلٍ من العلاجين على مظاهر الحثل العظمي، حتى إنّ بعض المظاهر لم تتأثر أبداً بعد تطبيق كلٍ من العلاجين.
- لحظنا أيضاً بطء في الاستجابة على العلاج؛ إذ أنّه لم يتحسن أي مظهر شعاعي بالمدة الأولى في كلٍ من العلاجين، والتحسن الذي حصل كان بالمرحلة الثانية من العلاج.
- التحسن ذو الدلالة الإحصائية الذي طرأ في كل من العلاجين كان على مظهرين شعاعين فقط من مظاهر الحثل العظمي الموجودة قبل بدء العلاج (تشكل عظمي جديد، وارتشاف تحت سمحاقي)، بالمقابل فإنّ بقية المظاهر الشعاعية تحسنت ولكن دون دلالة إحصائية (تكلسات نسيجية، اتساع صفيحة النمو، ضخامة مشاشات، كسور كاذبة)، وبعض المظاهر الشعاعية لم تتحسن أبداً (تصلبات عظمية، أورام بنية).
- لم يوجد أي فرق ذو دلالة إحصائية عند المقارنة بين العلاجين في بنود المظاهر الشعاعية جميعها، سواء التي تحسنت بشكل إحصائي أو غير إحصائي.
- أحد أطفال الدراسة راجع بمظاهر حثل عظمي مع إصلاح جراحي خارجي ناكس وغير متحسن، دون الانتباه إلى أنّ السبب الأساسي في هذا هو داء كلوي مزمن، ولربما من غير الصدفة أن كان هذا الطفل من الأطفال الذين أبدوا تحسن في المظهر الشعاعي في نهاية العلاج.
- لم يُقيّم الحثل العظمي الكلوي في الدراسة الأمريكية.

❖ **الكثافة العظمية:**

تحسنت الكثافة العظمية تحسناً واضحاً بعد العلاج، دون وجود فرق ذو دلالة إحصائية بين العلاجين، وهذا لم يُقيم في الدراسة الأمريكية.

- **المقارنة مع الدراسات المرجعية:**

❖ دراسة **Wetmore** التي قام بها مع عدة باحثين في جامعة كانساس في أمريكيا عند البالغين ونُشرت في المجلة البريطانية للتغذية [60].

(Cholecalciferol v. ergocalciferol for 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) repletion in chronic kidney disease: a randomized clinical trial)

كانت شروط اشتمال الدراسة مشابهة لدراستنا:

- معدل رشح كلوي <60 ($ml/min/1,73m^2$)
- عيار فيتامين D <30 (ng/ml)

شملت الدراسة 44 مريضاً، وقسمت إلى مجموعتين بالتساوي كل منها 22 مريضاً:

- المجموعة الأولى: تلقت العلاج بالإرغوكالسيفيرول بجرعة تعادل 50000 أسبوعياً وذلك لمدة 12 أسبوعاً، واستُبعد مريضٌ من الدراسة بسبب تطور مرض لا علاقة له بالدراسة، فكان العدد النهائي 21 مريضاً، منهم 11 ذكراً و10 إناثٍ، مع متوسط عمر 59.4±15 سنة، وكانت غالبية المرضى بمرحلة رابعة من القصور الكلوي بمتوسط GFR حوالي 37 ($ml/min/1.73m^2$).
- المجموعة الثانية: تلقت العلاج بالكولي كالسيفيرول بجرعة تعادل 50000 أسبوعياً وذلك لمدة 12 أسبوعاً، واستُبعد مريضان من الدراسة بسبب تطور مرض لا علاقة له بالدراسة، فكان العدد النهائي 20 مريضاً،

منهم 7 ذكورٍ و13 أنثى، مع متوسط عمر 13±56.7 سنة، وكانت غالبية المرضى بمرحلة رابعة من القصور الكلوي بمتوسط GFR حوالي 42 ($ml/min/1.73m^2$).

قورن تأثير كل من العلاجين D_2 وD_3 على الكلس والفوسفور وهرمون جارات الدرق و25(OH)D

- في هذه الدراسة لم يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين من حيث العمر (P-value=0.55) والجنس (P-value=0.26) وتوزع درجة القصور الكلوي (P-value=0.16).
- تحسنت النتائج في هذه الدراسة عند استخدام كل من العلاجين D_2 وD_3.
- لم يوجد فرق ذو دلالة إحصائية من حيث تأثير كل من العلاجين D_2 وD_3 على مستويات الكلس (P-value=0.51) ومستويات الفوسفور (P-value=0.35) ومستويات 25(OH)D (P-value=0.82).
- وُجد فرق ذو دلالة إحصائية بين العلاجين D_2 ,D_3 في التأثير على قيم PTH (P-value=0.02) حيث تحسنت قيم PTH بشكل أكبر في مجموعة فيتامين D_2.
- لم يُدرس تأثير العلاجين D_2 وD_3 على ALP وعلى الحثل العظمي الكلوي وعلى الكثافة العظمية.

ويوضح الجدول التالي الفرق بين دراستنا والدراسة الأمريكية.

الجدول 21: المقارنة بين دراستنا والدراسة الأمريكية

	دراستنا		الدراسة الأمريكية	
	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية
العدد	25	25	21	20
العمر	3±9	2±10	15±59.4	13±56.7
ذكور/إناث	12/13	10/15	10/11	13/7
معايير الاشتمال	CKD-3,4,5 25(OH)D<30 (ng/ml)		CKD-3,4,5 25(OH)D<30 (ng/ml)	
العلاج	إرغوكالسيفرول 4000 وحدة يومياً	كولي كالسيفيرول 4000 وحدة يومياً	إرغوكالسيفرول 50 ألف وحدة أسبوعياً	كولي كالسيفيرول 50 ألف وحدة أسبوعياً
المدة	12 أسبوعاً		12 أسبوعاً	

الكلس	**(P−value=0.31)**	**(P−value=0.51)**
الفرق الإحصائي	**لا يوجد فرق بين D_2 وD_3**	**لا يوجد فرق بين D_2 وD_3**
الفوسفور	**(P−value=0.37)**	**(P−value=0.35)**
الفرق الإحصائي	**لا يوجد فرق بين D_2 وD_3**	**لا يوجد فرق بين D_2 وD_3**
25(OH)D	**(P−value=0.13)**	**(P−value=0.82)**
الفرق الإحصائي	**لا يوجد فرق بين D_2 وD_3**	**لا يوجد فرق بين D_2 وD_3**
PTH	**(P−value=0.008)**	**(P−value=0.02)**
الفرق الإحصائي	**الكولي كالسيفيرول أكثر تأثيراً**	**الكولي كالسيفيرول أكثر تأثيراً**
ALP	**(P−value<0.05)**	–
الفرق الإحصائي	**الإرغوكالسيفيرول أكثر تأثيراً**	**لم يُدرس**
الحثل العظمي الكلوي	–	–
الفرق الإحصائي	**لا يوجد فرق بين D_2 وD_3**	**لم يُدرس**
الكثافة العظمية	**(P−value=0.76)**	–
الفرق الإحصائي	**لا يوجد فرق بين D_2 وD_3**	**لم تُدرس**

موجز:

بتحليل النتائج ومناقشتها ومقارنتها مع الدراسة المرجعية نجد أن كلا العلاجين الإرغوكالسيفيرول والكولي كالسيفيرول يفيدان في تحسين نتائج اضطرابات العظام والمعادن عند أطفال الداء الكلوي المزمن ومن المهم التزود بأحدهما، ولا يوجد جزم باستعمال أي منهما.

النتائج المخبرية جميعها المتمثلة بالكلس والفوسفور وعيار فيتامين D و ALP و PTH، كان التحسن فيها ذو دلالة إحصائية عند استعمال كلٍ من العلاجين.

تحسنت بعض الأعراض والعلامات السريرية عموماً، وبعض المظاهر الشعاعية للحثل العظمي الكلوي عند استعمال كلٍ من العلاجين، وكان التحسن ذو دلالة إحصائية، ولكن لم يشمل التحسن كلّ الأعراض السريرية وكلّ المظاهر الشعاعية.

تحسنت الكثافة العظمية عند استعمال كلٍ من العلاجين، وكان التحسن ذو دلالة إحصائية.

لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين العلاجين على كلّ من الكلس والفوسفور وعيار فيتامين D والحثل العظمي الكلوي والكثافة العظمية.

كان الفرق بين العلاجين فقط على قيم ALP وPTH؛ إذ تحسنت قيم ALP تحسناً أكبر عندما استُعمل الإرغوكالسيفيرول، وانخفضت قيم PTH انخفاضاً أكبر عندما استُعمل الكولي كالسيفيرول.

❖ سلبيات ومحددات الدراسة:

- لا نزال نحتاج إلى دراسات أوسع مع عينات أكبر للمقارنة بين نتائجها.
- لم نستطع تقييم الكلس الشاردي في دراستنا لعدم توافره في المشفى بصورة دائمة، وهو يُعدُّ الشكل الفعال من الكلس.
- على الرغم من أنّ التوصيات الحالية هي عدم إجراء خزعة العظم بصورة روتينية، ولكن إجراءها من الممكن أن يضيف بعض المعلومات المفيدة في الدراسة؛ إذ لم تجرَ الخزعة لأي مريض.
- أُجري قياس الكثافة العظمية في أحد مشافي الدراسات العليا (مشفى المواساة الجامعي) بصورة مجانية للمرضى، لعدم توافره في مشفانا.
- الداء الكلوي المزمن هو مجموعة واسعة ومتعددة من الآليات والاضطرابات المتداخلة فيما بينها والعوامل المؤثرة على المحور الواحد تتعدد، ولا نزال نحتاج دراسات أكثر شمولية مع محددات ومتغيرات أكثر.
- لم تُجرَ متابعة طويلة الأمد، فعلى الرغم من أنّها ليست من بنود الدراسة ولكن قد نحصل على بعض النتائج المفيدة في هذه الدراسة وفي دراسات أخرى، كما أنّ قصر مدة الدراسة نسبياً قد يكون سبباً في انخفاض التحسن في بعض النتائج.

❖ **التوصيات:**

- من المهم التزود بفيتامين D بأي شكل كان D_2 أو D_3 لمرضى CKD–MBD جميعهم.
- يمكن النظر للعلاج بصورة نسبية أي أنّه في حال الحاجة إلى خفض قيم ALP بصورة أكبر يمكن استعمال فيتامين D_2، وفي حال الحاجة إلى خفض قيم PTH بصورة أكبر يمكن استعمال فيتامين D_3، ولكنّنا لا نزال بحاجة إلى دراسات أوسع مع عينات أكبر ومتغيرات أكثر ومتابعة لمدة أطول.
- الوعي الصحي من أهم بنود العلاج ولا يمكن العمل مفرداً في خطوط العلاج دون إيلاء الأهمية للوعي الصحي والتثقيف المجتمعي للأهالي من جهة وللمعالجين من جهة أخرى، فكلما تم اكتشاف الداء الكلوي ومتابعته متابعةً أبكر كانت نتائج العلاج أفضل.
- المتابعة الصحيحة للأطفال والإحالة إلى أخصائي أمراض الكلية إحالة باكرة يملك أهمية علاجية ويحسن من النتائج تحسناً واضحاً.
- أي اضطراب من اضطرابات محور العظام والمعادن حتى لو كان مفرداً يجب أن يرفع الشك بالداء الكلوي ويؤكد أكثر على تقييمه.

المراجع:

1. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R et al. **The burden of kidney disease: improving global outcomes**. Kidney Int 2004; 66: 1310–1314.
2. Moe S, Drueke 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: 1945–1953.
3. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr. **Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency**. J Clin Invest. 1984 Jun; 73(6):1580–9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6547151/
4. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. **Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism**. J Clin Invest. 2004 Feb; 113(4):561–8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14966565/
5. Naveh-Many T, Marx R, Keshet E, Pike JW, Silver J. **Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid in vivo**. J Clin Invest. 1990 Dec; 86(6):1968–75. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2174913/

6. Dhayat NA, Ackermann D, Pruijm M, Ponte B, Ehret G, Guessous I, Leichtle AB, Paccaud F, Mohaupt M, Fiedler GM, Devuyst O, Pechère-Bertschi A, Burnier M, Martin PY, Bochud M, Vogt B, Fuster DG. **Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function**. Kidney Int. 2016 Sep; 90(3):648-57. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27370409/

7. Naveh-Many T, Silver J. **The Pas de Trois of Vitamin D, FGF23, and PTH**. J Am Soc Nephrol. 2016 Nov 2.

8. Ngai, M.; Lin, V.; Wong, H.C.; Vathsala, A.; How, P. **Vitamin D status and its association with mineral and bone disorder in a multi-ethnic chronic kidney disease population**. Clin. Nephrol. 2014, 82, 231-239. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25161115/

9. Boudville, N.; Inderjeeth, C.; Elder, G.J.; Glendenning, P. **Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure**. Clin. Endocrinol. 2010, 73, 299-304. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20507339/

10. Ahmadi, F.; Damghani, S.; Lessan-Pezeshki, M.; Razeghi, E.; Maziar, S.; Mahdavi-Mazdeh, M. **Association of low vitamin D levels with metabolic syndrome in hemodialysis patients**. Hemodial. Int. 2016, 20, 261-269. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25991066/

11. Lai, S.; Coppola, B.; Dimko, M.; Galani, A.; Innico, G.; Frassetti, N.; Mariotti, A. **Vitamin D deficiency, insulin resistance, and ventricular hypertrophy in the early stages of chronic kidney disease**. Ren. Fail. 2014, 36, 58–64. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24028070/

12. Plum, L.A.; DeLuca, H.F. **Vitamin D, disease and therapeutic opportunities**. Nat. Rev. Drug Discov. 2010, 9, 941–955. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21119732/

13. Obi, Y.; Hamano, T.; Ichimaru, N.; Tomida, K.; Matsui, I.; Fujii, N.; Okumi, M.; Kaimori, J.Y.; Yazawa, K.; Kokado, Y.; et al. **Vitamin D deficiency predicts decline in kidney allograft function: A prospective cohort study**. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014, 99, 527–535. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24285688/

14. Dusso, A.S.; Tokumoto, M. **Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: A downward spiral in kidney disease**. Kidney Int. 2011, 79, 715–729. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270766/

15. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B et al. **Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD**. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1592–1598.

16. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. **Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis**

Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2008; 52: 519–530.

17. 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: 4003–4008.

18. Schmitt CP, Huber D, Mehls O et al. **Altered instantaneous and calciummodulated oscillatory PTH secretion patterns in patients with secondary hyperparathyroidism**. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 1832–1844.

19. Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, Brooks ER, Skversky A, Portale AA, Salusky IB, Warady BA, Furth SL, Leonard MB. **Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD: Results from the CKiD Cohort Study**. J Am Soc Nephrol. 2016 Feb; 27(2):543–50. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26139439/

20. Coen G, Ballanti P, Bonucci E et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 2294–2302.

21. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Sahney S, Gales B, Wang HJ, Elashoff R, Jüppner H, Salusky IB. **Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism**. Kidney Int. 2011 Jan; 79(1):112–9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20861820/

22. Bakkaloglu SA, Wesseling-Perry K, Pereira RC, Gales B, Wang HJ, Elashoff RM, Salusky IB. **Value of the new bone classification system in pediatric renal osteodystrophy**. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Oct; 5(10):1860-6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20634327/

23. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Tseng CH, Elashoff R, Zaritsky JJ, Yadin O, Sahney S, Gales B, Jüppner H, Salusky IB. **Early skeletal and biochemical alterations in pediatric chronic kidney disease**. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Jan; 7(1):146-52. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22052943/

24. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G **Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)**. Kidney Int. 2006 Jun; 69(11):1945-53 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16641930/

25. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. **Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis**. Am J Kidney Dis 2007; 49: 674-681.

26. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. **International Society for Clinical Densitometry. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections**. J Clin Densitom. 2014 Apr-Jun;17(2):219-24. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24657108/

27. Gkogka C, Christoforidis A, Printza N, Kollios K, Kazantzidou E, Papachristou F. **Longitudinal assessment of bone quality in pediatric patients with chronic kidney disease in relation to treatment modality.** J Bone Miner Metab. 2015 May; 33(3):303–10. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859053/

28. Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. **Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database**. Pediatr Nephrol. 2006 Jun;21(6):793–9. [PubMed: 16583244] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16583244/

29. Talley L, Stablein DM. **North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies: NAPRTCS 2006 Annual Report. NAPRTCS: Boston**, MA, 2006, pp 1–270.

30. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. **Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis**. N Engl J Med. 2000 May 18; 342(20):1478–83. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10816185/

31. London GM, Marchais SJ, Guerin AP et al. **Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD**. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 1827–1835.

32. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP et al. **Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis**. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2996–3003.

33. National Kidney Foundation K/DOQI Workgroup. **K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in children with chronic kidney disease**. Am J Kidney Dis. 2009; 53: S1–123

34. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr. **Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency**. J Clin Invest. 1984 Jun; 73(6):1580–9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6547151/

35. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, Peacock M. **Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease.** Kidney Int. 2013 May; 83(5):959–66. [PubMed: 23254903] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23254903/

36. National Kidney Foundation K/DOQI Workgroup. **K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease**. Am J Kidney Dis. 2005; 46: S1– 121.

37. Sekercioglu N, Thabane L, Díaz Martínez JP, Nesrallah G, Longo CJ, Busse JW, Akhtar-Danesh N, Agarwal A, Al-Khalifah R, Iorio A, Guyatt GH. **Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis**. PLoS One. 2016 Jun 8.11(6): e0156891. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27276077/

38. Lewis JB, Sika M, Koury MJ, Chuang P, Schulman G, Smith MT, Whittier FC, Linfert DR, Galphin CM, Athreya BP, Nossuli AK, Chang IJ, Blumenthal SS, Manley J, Zeig S, Kant KS, Olivero JJ, Greene T, Dwyer JP. Collaborative Study Group. **Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis**. J Am Soc Nephrol. 2015 Feb; 26(2):493–503. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25060056/

39. Borzych D, Rees L, Ha IS, Chua A, Valles PG, Lipka M, Zambrano P, Ahlenstiel T, Bakkaloglu SA, Spizzirri AP, Lopez L, Ozaltin F, Printza N, Hari P, Klaus G, Bak M, Vogel A, Ariceta G, Yap HK, Warady BA, Schaefer F. **International Pediatric PD Network (IPPN). The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis**. Kidney Int. 2010 Dec; 78(12):1295– 304. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20811335/

40. Groothoff JW, Offringa M, Van Eck-Smit BL, Gruppen MP, Van De Kar NJ, Wolff ED, Lilien MR, Davin JC, Heymans HS, Dekker FW. **Severe bone disease and low bone mineral density after juvenile renal failure**. Kidney Int. 2003 Jan; 63(1):266–75. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12472792/

41. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Sahney S, Gales B, Wang HJ, Elashoff R, Jüppner H, Salusky IB. **Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing**

fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2011 Jan; 79(1):112–9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20861820/

42. Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, Minamizaki T, Kozai K, Tanne K, Aubin JE, Maeda N. **Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro**. J Bone Miner Res. 2008 Jun; 23(6):939–48. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18282132/

43. Kumar, J.; Muntner, P.; Kaskel, F.J.; Hailpern, S.M.; Melamed, M.L. **Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004**. Pediatrics 2009, 124, e362–e370. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19661054/

44. Henry, H.L.; Bouillon, R.; Norman, A.W.; Gallagher, J.C.; Lips, P.; Heaney, R.P.; Vieth, R.; Pettifor, J.M.; Dawson-Hughes, B.; Lamberg-Allardt, C.J.; et al. **14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines**. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2010, 121, 4–6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20561983/

45. Manson, J.E.; Brannon, P.M.; Rosen, C.J.; Taylor, C.L. **Vitamin D Deficiency—Is There Really a Pandemic?** N. Engl. J. Med. 2016, 375, 1817–1820. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959647

46. Holick, M.F. **Vitamin D deficiency**. N. Engl. J. Med. 2007, 357, 266–281. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28516265/

47. Kim, M.; Miki, T.; et al. **Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure**. Kidney Int. 1999, 55, 1019–1027. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10027939/

48. Zoccali C, Mallamaci F. **Moderator's view: Vitamin D deficiency treatment in advanced chronic kidney disease: a close look at the emperor's clothes**. Nephrol Dial Transplant. 2016 May; 31(5): 714–6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27190394/

49. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. **Vitamin D**. Am J Physiol 2005; 289: F8–28

50. Slatopolsky, E.; Weerts, C.; Thielan, J.; Horst, R.; Harter, H.; Martin, K.J. **Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients**. J. Clin. Investig. 1984, 74, 2136–2143. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6549016/

51. Pilz, S.; Iodice, S.; Zittermann, A.; Grant, W.B.; Gandini, S. **Vitamin D status and mortality risk in CKD: A meta-analysis of prospective studies**. Am. J. Kidney Dis. 2011, 58, 374–382. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21378153/

52. Jean, G.; Lataillade, D.; Genet, L.; Legrand, E.; Kuentz, F.; Moreau-Gaudry, X.; Fouque, D. **Impact of Hypovitaminosis D and Alfacalcidol Therapy on Survival**

of Hemodialysis Patients: Results from the French ARNOS Study. Nephron Clin. Pract. 2010, 118, c204–c210. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178377/

53. Bischoff-Ferrari, H.A.; Dawson-Hughes, B.; Platz, A.; Orav, E.J.; Stahelin, H.B.; Willett, W.C.; Can, U.; Egli, A.; Mueller, N.J.; Looser, S.; et al. **Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: A randomized controlled trial**. Arch. Intern. Med. 2010, 170, 813–820. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458090/

54. Cavalier, E.; Wallace, A.M.; Knox, S.; Mistretta, V.I.; Cormier, C.; Souberbielle, J.C. **Serum vitamin D measurement may not reflect what you give to your patients**. J. Bone Miner. Res. 2008, 23, 1864–1865. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18597640/

55. Armas, L.A.; Hollis, B.W.; Heaney, R.P. **Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans**. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004, 89, 5387–5391. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531486/

56. Holick, M.F.; Biancuzzo, R.M.; Chen, T.C.; Klein, E.K.; Young, A.; Bibuld, D.; Reitz, R.; Salameh, W.; Ameri, A.; Tannenbaum, A.D. **Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D**. J. Clini. Endocrinol. Metab. 2008, 93, 677–681. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18089691/

57. Oliveri, B.; Mastaglia, S.R.; Brito, G.M.; Seijo, M.; Keller, G.A.; Somoza, J.; Diez, R.A.; Di Girolamo, G. **Vitamin D3 seems more appropriate than D2 to sustain adequate levels of 25OHD: A pharmacokinetic approach**. Eur. J. Clin. Nutr. 2015, 69, 697–702. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25782422/

58. Lehmann, U.; Hirche, F.; Stangl, G.I.; Hinz, K.; Westphal, S.; Dierkes, J. **Bioavailability of vitamin D(2) and D(3) in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial**. J. Clini. Endocrinol. Metab. 2013, 98, 4339–4345. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24001747/

59. National Kidney Foundation. **K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease**. Am J Kidney Dis. 2003; 42: S1–S201. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14520607/

60. Wetmore, J.B.; Kimber, C.; Mahnken, J.D.; Stubbs, J.R. **Cholecalciferol v. ergocalciferol for 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) repletion in chronic kidney disease: A randomized clinical trial**. Br. J. Nutr. 2016, 116, 2074–2081. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28065190/

Abstract

Background: CKD is a common health problem, it has been increasing continuously in last two decades, one of its important complications that affecting quality of life, morbidity, and mortality is Mineral and Bone Disorder and the most important treatment is vitamin D.

The two available therapeutic medications are ergocalciferol D_2 and cholecalciferol D_3, and there is no accurate decision about the preference of any of the two treatments, and this is what we will review in our study with the results of each one.

Objective: The study aimed to compare the results of therapy of vit D_2/D_3 on CKD-MBD.

Methods: An Experimental Randomized Controlled Trail which included 50 patients with CKD-stage 3 or 4 or 5 with insufficiency or deficiency of vitamin D who attended at the Universal Children Hospital in Damascus/Syria between $1/5/2020-1/5/2021$.

The sample was divided randomly and equally into two groups A/B. Group A treated with ergocalciferol 4000 UI every day and group B treated with cholecalciferol 4000 every day, the duration of treatment was 24 weeks divided into two phases, each phase 12 weeks, and the results were followed up at the end of each phase. The analyses were performed using SSPS program.

Results: There was a statistically significant improvement in both treatments in some signs and symptoms, in addition to Ca, P, $25(OH)D$, ALP, PTH, radiographic signs of renal osteodystrophy, and bone density, without any statistically significant differences between the two treatments on all of the above except for ALP and PTH.

Ergocalciferol in group A had a greater effect on lowering ALP values, and cholecalciferol in group B had a greater effect on lowering PTH values.

Conclusion: Both ergocalciferol and cholecalciferol showed good results on CKD-MBD, and it is important to take one of them.

The final results of the two treatments were good on signs and symptoms, in addition to Ca, P, $25(OH)D$, ALP, PTH, radiographic signs of renal osteodystrophy, and bone density.

Ergocalciferol showed a preference in lowering ALP values, and cholecalciferol showed a preference in lowering PTH values, but that is not always considered an advantage since that a severe decrease in PTH is not desirable in all stages of renal disease.

Key words: chronic kidney disease, mineral and bone disorder, renal osteodystrophy, ergocalciferol, cholecalciferol.

Syrian Arab Republic

Ministry Of High Education

Damascus University

Faculty Of Medicine

Department Of Pediatrics

Treatment Outcomes with Vitamin D_2 and D_3 on Mineral and Bone Disorder in Children with Chronic Kidney Disease–Comparative study

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Pediatrics Nephrology

By:

Dr. Mujahid Qassem Al Abrass

Supervisor:

Dr. Hala Wannous

Assistant Professor in Faculty of Medicine

Damascus University

2021