الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

مقارنة العلاج بالـ Alfacalcidol فموياً بشكل نبضي مع إعطائه بشكل يومي لمرضى التحال الدموي المشخص لديهم فرط نشاط جارات درق ثانوي .

Comparison between oral pulse Alfacalcidol therapy and daily therapy in maintenance hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism .

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا ((الماجستير)) في أمراض الكلية

إعداد طالبة الدراسات العليا

شذى عبدالله شمس الدين

إشراف

الأستاذ الدكتور

قصي حسن

رئاسة

الأستاذة الدكتورة

ميسون قدسي

العام الدراسي 2015 - 2016

فهرس المحتويات

الدراسة النظرية :.....1

تعريف القصور الكلوي المزمن.....2

الإمراضيات 6

اختلاطات القصور المزمن 9

الاضطرابات العظمية واستقلاب الكلس والفوسفور 10

استقلاب فيتامين د 19

هرمون جارات الدرق 22

العلاج 32

الدراسة العملية :.....46

مخطط البحث 48

النتائج 56

المناقشة 81

المقارنة مع الدراسات العالمية 83

التوصيات 85

المراجع :.....86

القسم النظري

القصور الكلوي المزمن

<u>تعريف القصور الكلوي المزمن وتصنيفه:</u>

يعرف القصور الكلوي المزمن بأنه أذية غير عكوسة بالكلية، أوتراجع معدل الرشح الكبي لأقل من 60 مل /دقيقة لكل 1.73متر مربع غير عكوس لمدة ثلاثة أشهر أو أكثر.[1]

ويعتبر القصور الكلوي المزمن حدثية مرضية بآليات متعددة تقود بالنهاية إلى تخرب مترقي في أعداد ووظائف النفرونات التي تؤدي الى القصور الكلوي النهائي ،وهو بدوره مسؤول عن الحالة السريرية التي تعود إلى فقد غير منتظم ومترقي في الوظيفة الغدية للكلية.[1]

في مراحل القصور الكلوي المتقدمة يوضع المريض على خطط المعالجة المعيضة إما التحال الدموي، أو البريتواني، أو زرع الكلية لتجنب حدوث اليوريميا وهي متلازمة سريرية ومخبرية تعكس خلل في أنظمة الجسم إذا لم يحدث علاج للقصور الكلوي الحاد أو المزمن. [1]

في عام 2002 وضعت جمعية NFK(National Kidney Foundation) مشروع لتعريف القصور الكلوي المزمن وأصبح الأكثر انتشارا في الولايات المتحدة الأمريكية والعالم هو KDOQI (**The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative**)، وقد عرفت هذا البرنامج القصور الكلوي المزمن على أساس الأذية الكلوية، أو النقص في الوظائف الكلوية حيث يتم تقييم الأذية الكلوية من خلال التشريح المرضي والاضطرابات المخبرية في فحص البول والدم. [1]

تعد البيلة البروتينية أبكر مشعر للأذية الكلوية وليس مستغربا أن استخدام عيار الكرياتنين في الدم كمسح مبكر للقصور الكلوي المزمن ليس دقيقا ويؤدي الى أخطاء ويعود سبب ذلك الى اختلاف تركيز الكرياتنين من شخص لآخر حسب العمر والجنس والكتلة العضلية، كما يتأثر الإفراز الأنبوبي له بعدة عوامل، وكذلك لا تعتبر اليوريا مشعراً دقيقاً لتأثرها بعدة عوامل، ولذلك تم اعتماد التصفية الكلوية علما أن الأذية يجب أن تستمر لمدة ثلاثة أشهر أو أكثر.[2]

يبين الجدول رقم 1 أهم العوامل التي تؤثر بتركيز كرياتينين المصل :

Factors Affecting Serum Creatinine Concentration		
	Effect on Serum Creatinine	Mechanism/Comment
Age	Decrease	Reduced creatinine generation due to age-related decline in muscle mass
Female sex	Decrease	Reduced creatinine generation due to reduced muscle mass
Race		
African American	Increase	Higher creatinine generation due to higher average muscle mass in African Americans; not known how muscle mass in other races compares with that of African Americans or Caucasians
Diet		
Vegetarian diet	Decrease	Decrease in creatinine generation
Ingestion of cooked meats and creatinine supplements	Increase	Transient increase in creatinine generation; however, this may be blunted by transient increase in GFR
Body habitus		
Muscular	Increase	Increased muscle generation due to increased muscle mass ± increased protein intake
Malnutrition, muscle wasting, amputation	Decrease	Reduced creatinine generation due to reduced muscle mass ± reduced protein intake
Obesity	No change	Excess mass is fat, not muscle mass, and does not contribute to increased creatinine generation
Medications		
Trimethoprim, cimetidine, fibric acid derivatives other than gemfibrozil	Increase	Reduced tubular secretion of creatinine
Keto acids, some cephalosporins	Increase	Interference with alkaline picrate assay for creatinine

جدول رقم (1) أهم العوامل التي تؤثر بتركيز كرياتينين المصل

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

ويقسم القصور الكلوي المزمن الى خمسة مراحل حسب KDOQI مبينة بالجدول رقم 2 :

Classification of CKD Based on GFR	
CKD Stage	**Definition**
1	Normal or increased GFR; some evidence of kidney damage reflected by microalbuminuria, proteinuria, and hematuria as well as radiologic or histologic changes
2	Mild decrease in GFR (89–60 ml/min per 1.73 m^2) with some evidence of kidney damage reflected by microalbuminuria, proteinuria and hematuria as well as radiologic or histologic changes
3 3A 3B	GFR 59-30 ml/min per 1.73 m^2 GFR 59 to 45 ml/min per 1.73 m^2 GFR 44 to 30 ml/min per 1.73 m^2
4	GFR 29-15 ml/min per 1.73 m^2
5	GFR <15 ml/min per 1.73 m^2; when renal replacement therapy in the form of dialysis or transplantation has to be considered to sustain life
The suffix p to be added to the stage in proteinuric patients (proteinuria >0.5 g/24h)	

جدول رقم (2) مراحل القصور الكلوي المزمن حسب KDOQI

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

ولحساب التصفية الكلوية يوجد عدة طرق مستخدمة مبينة بالجدول رقم 3 :

Equations for Estimating GFR

Cockroft-Gault formula [5]

Male C_{cr} (ml/min) = $\frac{(140 - age) \times weight}{72 \times S_{cr}(mg/dl)}$ or C_{cr} (ml/min) = $\frac{(140 - age) \times weight}{0.814 \times S_{cr}(\mu mol/l)}$

Female C_{cr} (ml/min) = $\frac{(140 - age) \times weight \times 0.85}{72 \times S_{cr}(mg/dl)}$ or C_{cr} (ml/min) = $\frac{(140 - age) \times weight \times 0.85}{0.814 \times S_{cr}(\mu mol/l)}$

MDRD study equation (four-variable equation) [7]

$$GFR\ (ml/min/1.73\ m^2) = 186 \times S_{cr}(mg/dl)^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 0.742\ (\text{if female}) \times 1.210\ (\text{if black})$$

or

$$GFR\ (ml/min/1.73\ m^2) = 32,788 \times S_{cr}(\mu mol/l)^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 0.742\ (\text{if female}) \times 1.210\ (\text{if black})$$

MDRD Study Equation for Use with Standardized Serum Creatinine (Four-variable equation) [7]

$$GFR\ (ml/min/1.73\ m^2) = 175 \times \text{Standardized } S_{cr}(mg/dl)^{-1.154} \times age^{-0.203} \times 0.742\ (\text{if female}) \times 1.210\ (\text{if black})$$

or

$$GFR\ (ml/min/1.73\ m^2) = 30,849 \times \text{Standardized } S_{cr}(\mu mol/l)^{-1.154} \times age^{-0.203} \times 0.742\ (\text{if female}) \times 1.210\ (\text{if black})$$

CKD-EPI Equation for Use with Standardized Serum Creatinine [12]

$$GFR\ (ml/min/1.73\ m^2) = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018\ (\text{if female}) \times 1.157\ (\text{if black})$$

where κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is –0.329 for females and –0.411 for males, min indicates the minimum of S_{cr}/κ or 1, and max indicates the maximum of S_{cr}/κ or 1.

Female
- $\leq 0.7 \rightarrow GFR = 144 \times (S_{cr}/0.7)^{-0.329}$
- $> 0.7 \rightarrow GFR = 144 \times (S_{cr}/0.7)^{-1.209}$

Male
- $\leq 0.9 \rightarrow GFR = 141 \times (S_{cr}/0.9)^{-0.411}$
- $> 0.9 \rightarrow GFR = 141 \times (S_{cr}/0.9)^{-1.209}$

$\times (0.993)^{Age}$ $\times 1.157$ (if black)

*Age in years, weight in kg, S_{cr}, serum creatinine

جدول رقم (3) الطرق المستخدمة لحساب التصفية الكلوية

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

الإمراضيات:

الحدثية الإمراضية للقصور الكلوي المزمن تصيب الآليات الأساسية لعمل الكلية، وهي نوعية للسبب المحدث وتكون نقطة انطلاق لحدثيات مستمرة تقود لنقص كتلة الكلية مما يؤدي إلى زيادة معاوضة بحجم ووظيفة النفرونات الأخرى، هذه الضخامة المعاوضة تكون متواسطة بالسايتوكينات وعوامل النمو التي تزيد من ضغط الشعيرات الكبية والجريان، مما يؤدي إلى تصلب الكبب السليمة نتيجة لزيادة الضغط والجريان .[2]

هنالك عوامل خطر تزيد حدوث القصور الكلوي حتى عندما تكون التصفية الكلوية طبيعية منها:

القصة العائلية لمرض كلوي وراثي، وضغط الدم المرتفع، والداء السكري بالإضافة لأمراض المناعة الذاتية والعمر المتقدم.[2]

بدراسة مراحل القصور الكلوي المزمن لوحظ أنه بالمرحلة الأولى والثانية تكاد تكون الأعراض معدومة، ولكن مع إزمان الإصابة ونقص الرشح الكبي في المرحلة الثالثة والرابعة تكون الأعراض أكثر وضوحا، حيث يتطور فقر الدم ويحدث نقص بالشهية وتحدث اضطرابات الكالسيوم والفوسفور .[2]

التظاهرات السريرية والمخبرية للقصور الكلوي المزمن :

نعرف هنا مصطلحين azotemia وهي تعكس إعادة امتصاص النتروجين في المراحل الأولى للقصور الكلوي المزمن، أما اليوريميا uremia وهي تعكس المرحلة الأكثر تقدما في سير المرض حيث يؤدي المرض إلى إصابة كافة أجهزة الجسم، ويكون هنا التحال الدموي أو البريتواني ضروريا، وقد أطلق هذا المصطلح اليوريميا على التأثيرات المرضية للقصور الكلوي المزمن والتي تحدث رغم بقاء الحجم خارج

الخلايا طبيعياً وتركيز الشوارد طبيعياً، حيث تكون مظاهر اليوريميا بسبب النقص في بعض المواد التي كانت تفرزها الكلية الطبيعية، وكذلك بسبب تراكم مخلفات المنتجات التي كانت تطرح طبيعيا عبر الكلية وقد تم تحديد مئات من هذه المواد التي اعتبرت سامة للجسم وذلك بناء على معايير:

1. أن يكون تركيز هذه المواد بالبلازما والخلايا أعلى عند الشخص المصاب باليوريميا .[3]

2. أن يكون التركيز العالي لهذه المواد يؤدي لظهور الأعراض وعند تصحيح هذه المادة تتراجع الأعراض.[3]

ومن هذه المواد d-amino acid غوانيدين-الفينون ومركبات الاروماتاز الأخرى الأندول ومستقلبات التريبتوفان.[3]

<u>الأعراض:</u>

الأعراض الهضمية: [4]

- رائحة النفس الكريهة
- التهاب المعدة
- الداء القرحي
- الغثيان والإقياء
- الفواق

الأعراض العصبية: [4]

- التعب
- نقص التركيز
- اضطراب النوم
- اضطراب الذوق والشم
- الاختلاجات العضلية والتشنجات
- اعتلال الأعصاب المحيطية

الأعراض الغدية: [4]

- انقطاع الطمث
- نقص درجة حرارة الجسم
- زيادة المقاومة للأنسولين

أعراض أخرى: [4]

- التهاب مصليات
- فواق
- حكة
- اضطراب وظيفة الصفيحات

إن اضطراب الوظائف العصبية هو أسرع وأبكر الأعراض لدى مريض اليوريميا والتي تشير بقوة الى وجود المتلازمة اليوريميائية، ويمكن كشف وتأكيد الإصابة عبر دراسة ناقلية الأعصاب حيث أن أكثر الاضطرابات العصبية هي اعتلالات الأعصاب المحيطية، وتعود إلى وجود بعض المواد بالدم بتراكيز زائدة وهي هرمون جارات الدرق PTH (parathyroid hormone) وشاردة البوتاسيوم، بالإضافة لاعتلالات

الأعصاب المحيطية تضطرب الوظائف المعرفية والادراكية في مريض اليوريميا غير المعالج وقد تتطور لمرحلة السبات .[4]

الاختلاطات التي تترافق مع القصور الكلوي المزمن:

يترافق القصور الكلوي مع اختلاطات على مستوى عدة أجهزة بالجسم :

اضطرابات السوائل والشوارد: الصوديوم والماء-البوتاسيوم-الحماض الاستقلابي-اضطراب استقلاب الكالسيوم والفوسفور .[5]

الاختلاطات القلبية الوعائية: نقص التروية- قصور القلب الاحتقاني –فرط الضغط الشرياني وضخامة البطين الأيسر-التهاب التأمور.[5]

الاختلاطات العصبية: اعتلالات الأعصاب المحيطية والمركزية والودية –متلازمة الساق غير المريحة –التشنجات العضلية.[5]

الاختلاطات العظمية: متلازمة العظم اللادينميكي – التهاب العظم الليفي.[5]

الاختلاطات الهضمية: رائحة النفس الكريهة- التهاب المعدة – الداء القرحي . [5]

الاختلاطات الدموية: فقر الدم -اضطراب وظيفة الصفيحات.[5]

الاختلاطات الجلدية: اللون الترابي -الشحوب- الحكة –الاورام الدموية التالية للنزوف.[5]

الاختلاطات الغدية: اضطراب وظيفة الهرمونات الجنسية –اضطرابات الغدة الدرقية والغدد جارات الدرق –اضطراب استقلاب السكر.[5]

و تزداد هذه الاختلاطات ونسبة حدوثها وشدتها مع تقدم درجة القصورالكلوي، وسنتحدث بالتفصيل عن الاضطرابات العظمية واضطراب استقلاب الكلس والفوسفور مع فرط نشاط جارات الدرق الثانوي نظرا لتعلقها بموضوع دراستنا.[5]

الاضطرابات العظمية واضطراب استقلاب الكالسيوم والفوسفور:

وتعتبر الاضطرابات العظمية واستقلاب المعادن من أهم الاختلاطات المشاهدة في القصور الكلوي المزمن، والتي تتظاهر سريريا عند المريض بدءا من المرحلة الرابعة رغم أنها تبدأ من المراحل الباكرة للقصور وتؤدي الى مشاكل خطيرة لدى المريض في حال عدم علاجها.[6]

وتشمل هذه الاضطرابات طيفاً واسعاً من المشاكل بدءا من الخلل في تراكيز الكالسيوم والفوسفور والمغنزيوم واضطرابات في الهرمون المفرز من الغدد جارات الدرق PTH واستقلاب فيتامين D.[6]

وتعرف هذه الاضطرابات باسم الداء العظمي الاستقلابي التالي للقصور الكلوي المزمن

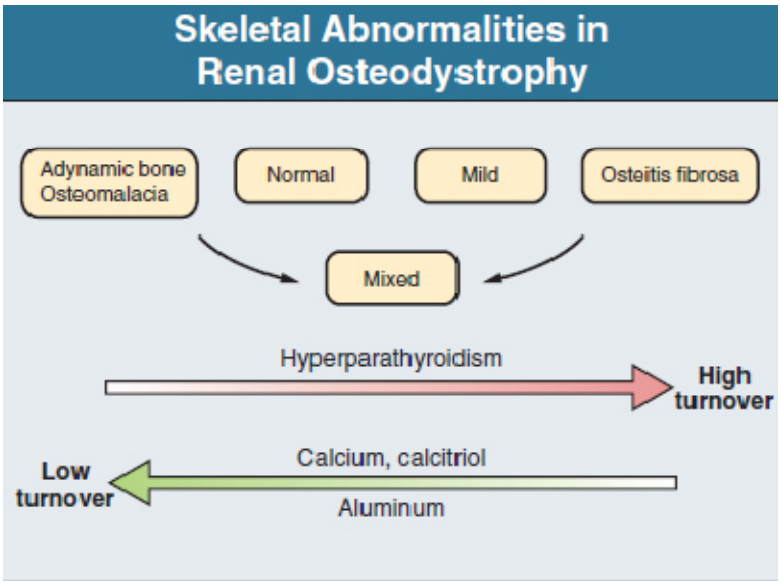
(chronic kidney disease – metabolism bone disease) CKD –MBD

وتشمل طيفاً من الاضطرابات العظمية وهي:

1. التهاب العظم الليفي : وهو ينجم عن فرط نشاط جارات الدرق الثانوي ويحدث فيه زيادة بالخلايا الكاسرة للعظم والخلايا البانية للعظم اي يحدث فيه زيادة استقلاب العظم .[6]
2. تلين العظام : سوء تمعدن العظم المتشكل حديثا وغالبا يحدث بسبب ترسب الألمنيوم ويحدث فيه نقص استقلاب العظم.[6]
3. العظم اللاحركي : يحدث بسبب تثبيط الغدد جارات الدرق ويؤدي الى نقص استقلاب العظم.[6]
4. الحثل العظمي الكلوي المختلط : وهو عبارة عن مشاركة لعدة اضطرابات خاصة النمط الأول والثاني.[6]

5. اضطرابات أخرى للجهاز العظمي مثل الحماض المزمن والنشواني .[6]

ويوضح الشكل رقم 1 الاضطرابات العظمية التي تحدث في القصور الكلوي المزمن



شكل رقم (1) اضطرابات العظام والمعادن

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

الوبائيات:

تبدأ الشذوذات العظمية باكراً خلال مراحل القصور الكلوي المزمن منذ المرحلة الثالثة، ونلاحظ عند مرضى التحال الدموي أن نسبة حدوث التهاب العظم الليفي مساوية تقريبا لنسبة حدوث متلازمة العظم اللاحركي.[7]

الآلية الامراضية.

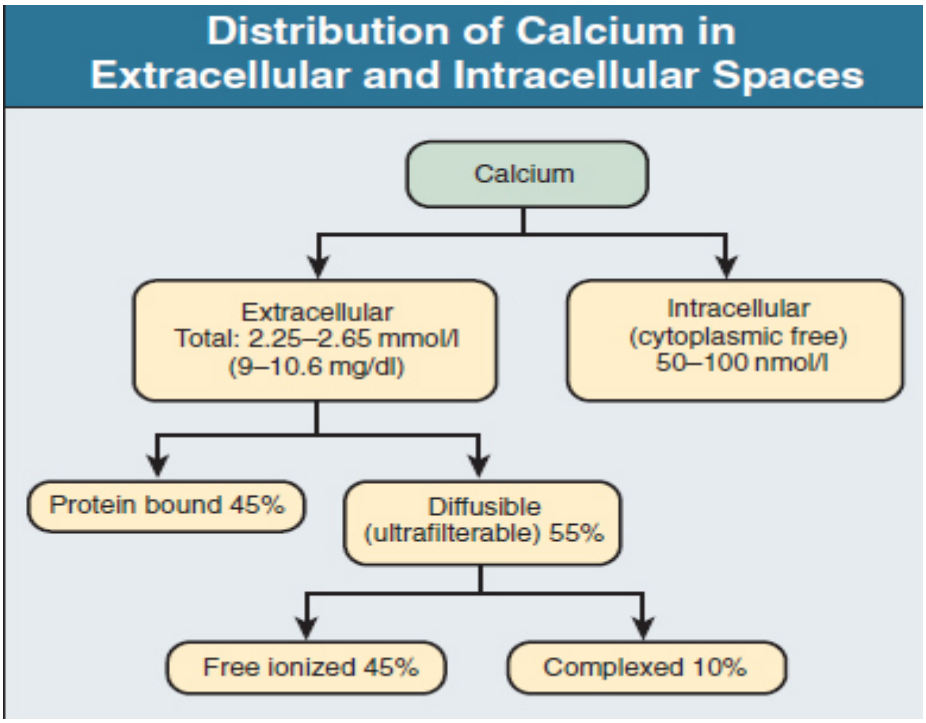
الخلل يكون على مستوى عدة هرمونات واضطرابات شاردية تؤدي بالنهاية الى زيادة استقلاب العظم أو نقص استقلاب العظم.

سنتحدث أولا عن استقلاب الشوارد ،ثم ننتقل الى الهرمونات.[7]

أولا: استقلاب الكالسيوم :

يوجد في جسم الانسان ثلاثة مصادر رئيسية للكالسيوم وهي الكلس في الجهاز العظمي، والكلس داخل الخلايا، والكلس خارج الخلايا ،ويتم تبادل الكالسيوم خارج الخلايا بشكل مستمر مع الكالسيوم داخل الخلايا والكالسيوم بالجهاز العظمي كما يرتبط مع الحمية والنشاط الفيزيائي .[8]

والشكل رقم 2 يبين توزع الكالسيوم في الحيز داخل وخارج الخلوي



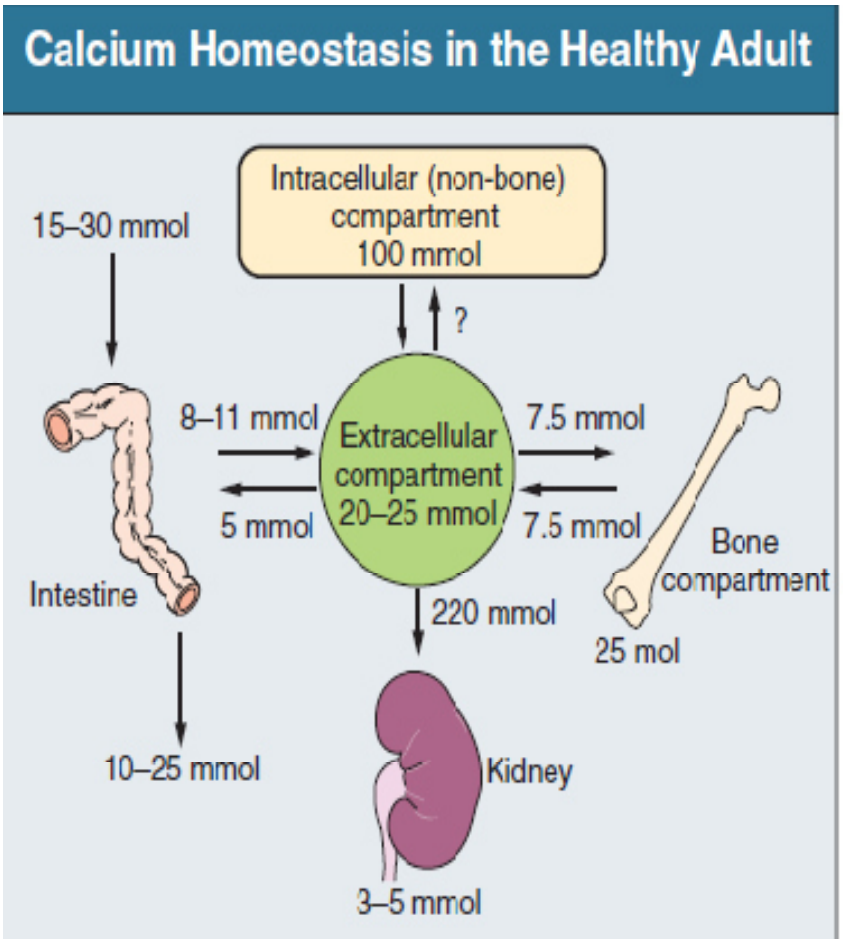
شكل رقم (2) توزع الكالسيوم في الحيز داخل وخارج الخلوي

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

يتم تنظيم تراكيز الكالسيوم بالمصل عن طريق هرمون جارات الدرق والكالسيترول (1,25 ثنائي هيدروكسي الكولي كالسيفيرول) بشكل أساسي، كما تساهم بشكل أقل هرمونات أخرى مثل البرولاكتين والاستروجين والكالسيتونين .[8]

كما يتأثر الكالسيوم بالمصل بالحماض والقلاء، حيث ينقص الكالسيوم المشرد بالقلاء ويزداد بالحماض.[8]

ويعتمد الاستتباب طويل الأمد للكالسيوم على التوازن بين الامتصاص المعوي للكلس والطرح الكلوي له وتثبيته أو ارتشافه العظمي.[8]



الشكل رقم (3) استتباب الكالسيوم الطبيعي

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

تؤدي زيادة تركيز الكالسيوم بالمصل عند الشخص الطبيعي إلى تفعيل المستقبلات الحساسة للكلس الموجودة على الغدد جارات الدرق، مما يؤدي الى نقص افراز PTH وزيادة افراز الكالسيتونين، وهذا بدوره يزيد طرح الكالسيوم عن طريق الكلية وينقص من اصطناع فيتامين د بالكلية ،وبالتالي نقص الامتصاص المعوي للكالسيوم ونقص تحرر الكالسيوم من العظام وهذا يؤدي الى عودة تركيز الكالسيوم بالمصل للطبيعي.[8]

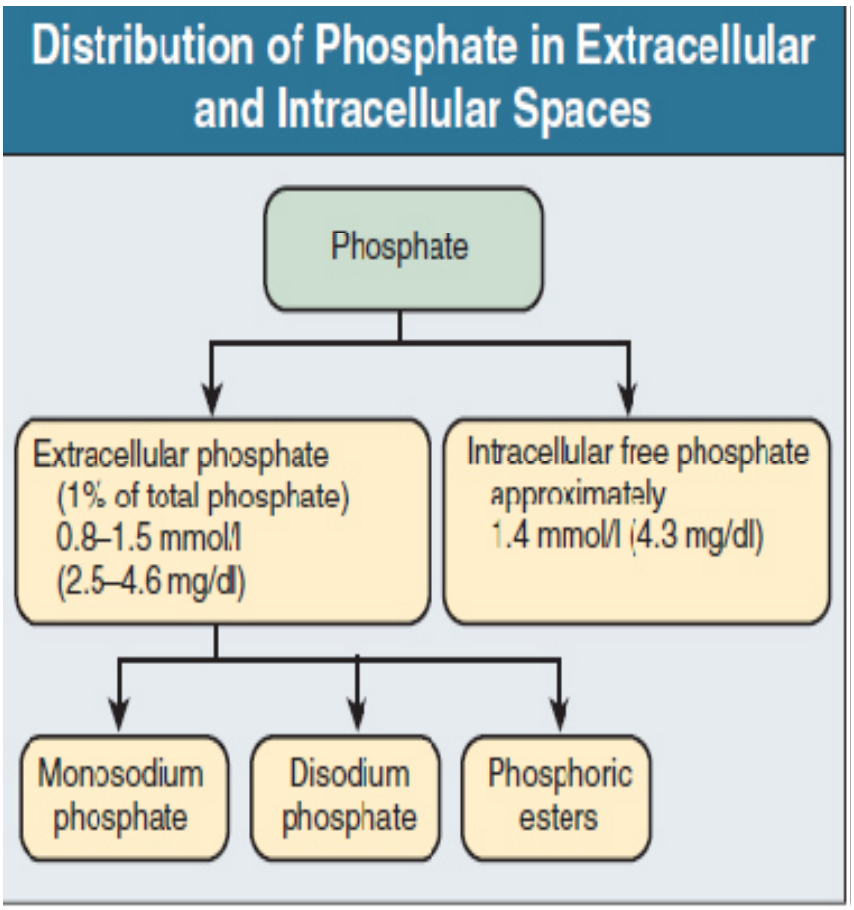
أما عندما نقصان تركيز الكالسيوم بالمصل فينقص تفعيل المستقبلات الحساسة للكالسيوم الموجودة على الغدد جارات الدرق، مما يؤدي الى زيادة إفراز PTH وبالتالي نقص إطراح الكالسيوم عن طريق الكلية وزيادة اصطناع فيتامين د بالكلية وبالتالي زيادة الامتصاص المعوي للكالسيوم وزيادة الارتشاف العظمي، وهذا يؤدي الى عودة تركيز الكالسيوم بالمصل للطبيعي.[9]

عند الشخص المصاب بالقصور الكلوي المزمن يميل تركيز الكالسيوم بالمصل للانخفاض وذلك بسبب نقص اطراح الفوسفور الكلوي ونقص اصطناع فيتامين د (الكالسيترول) في الكلية، وبالتالي نقص الامتصاص المعوي للكالسيوم كما تنقص حساسية العظام للاستجابة ل PTH ولكن تبقى قيم الكالسيوم قريبة من الطبيعي بسبب المعاوضة الناجمة عن فرط نشاط جارات الدرق الثانوي .[9]

يعتبر الكالسيوم المنظم الأساسي لإفراز هرمون جارات الدرق وبالتالي استمرار نقص الكالسيوم عند المريض سيؤدي إلى حدوث فرط نشاط جارات درق وفرط نمو بالغدد جارات الدرق.[9]

<u>ثانيا استقلاب الفوسفور :</u>

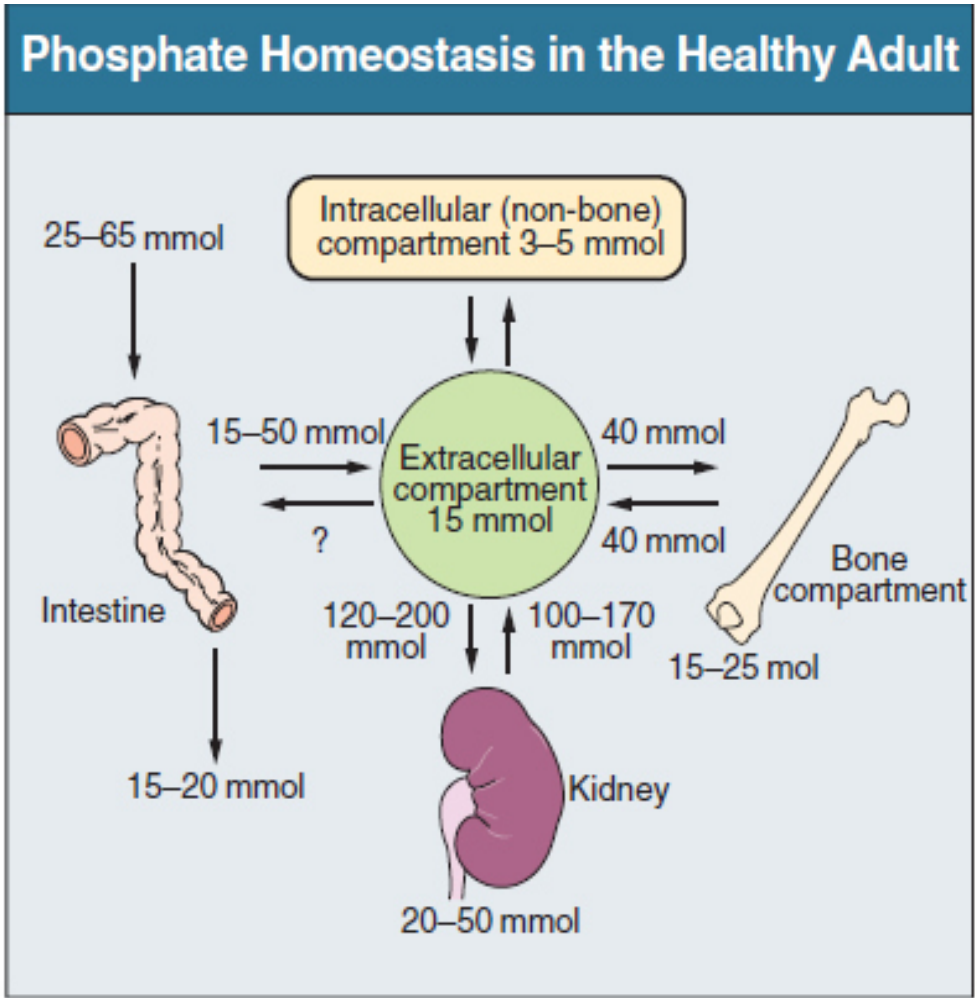
يعتبر الفوسفور مكوناً أساسياً في بناء الخلية وعمليات الاستقلاب، ويوجد داخل الخلايا وخارجها على شكل فوسفات معدني وفوسفات عضوي، والنسبة الأكبر من التركيز تكون على شكل فوسفور حر داخل الخلايا، أما الفوسفور خارج الخلايا فيشكل نسبة 1%من الفوسفور الكلي بالجسم ويكون على شكل فوسفات أحادي الصوديوم أو فوسفات ثنائي الصوديوم أو فوسفوريك استيرازوهذا يوضحه الشكل رقم 4 و الشكل رقم 5.[10]



شكل رقم (4) توزع الفوسفور في الحيز داخل وخارج الخلوي

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

يتم الحفاظ على استقرار تركيز الفوسفور عن طريق عدة هرمونات أهمها الكالسيترول وهرمون النمو وهرمون النمو الشبيه بالأنسولين 1 والأنسولين والهرمون الدرقي ويعتبر هرمون جارات الدرق والعامل FGF 23 الأكثر أهمية في التأثير على استقلاب الفوسفور.[10]



الشكل رقم (5) استتباب الفوسفور الطبيعي

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

عند حدوث القصور الكلوي المزمن يحدث نقص باطراح الفوسفور عبر الكلية، ولكن لا يحدث فرط فوسفور الدم عادة إلا بعد وصول القصور الكلوي المزمن للمرحلة الرابعة بسبب المعاوضة عن طريق فرط نشاط جارات الدرق، وزيادة تركيز FGF23

بالمصل الذي يؤدي لزيادة طرح الفوسفور عبر الكلية والحفاظ على تركيز الفوسفور بالمصل ضمن الحدود الطبيعية .[10]

يؤدي نقص اطراح الفوسفور لحدوث فرط نشاط جارات الدرق بعدة آليات :

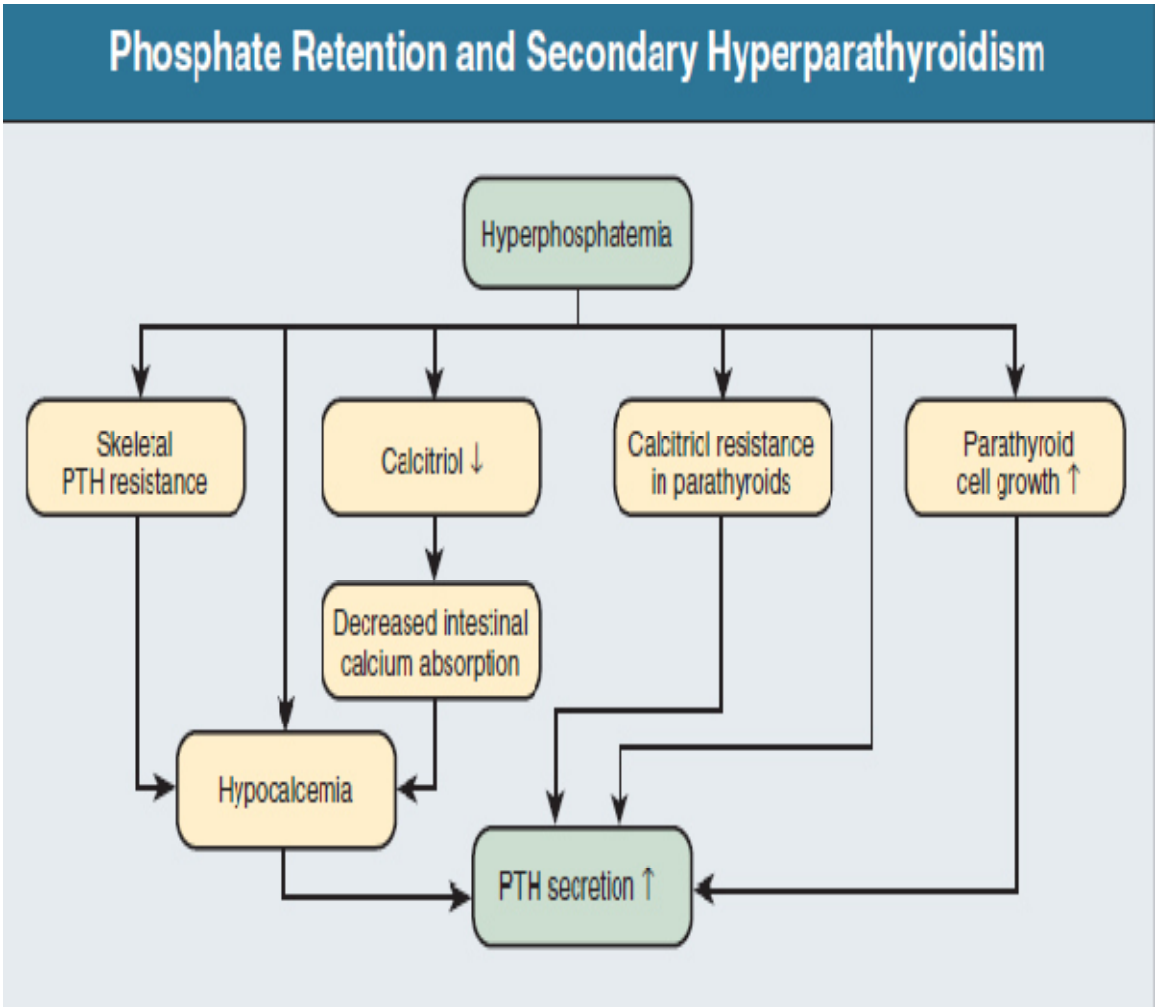
1. نقص الكلس يؤدي إلى افراز PTH .[10]

2. يؤدي فرط الفوسفور إلى تثبيط اصطناع الكالسيترول بالكلية بآلية مباشرة، وعن طريق زيادة تركيز FGF23 المصلي وبالتالي يؤدي هذا لنقص امتصاص الكالسيوم من الأمعاء، وبالتالي يؤدي إلى زيادة افراز PTH كما يؤثر نقص الكالسيترول بشكل مباشر على الغدد جارات الدرق ويؤدي إلى تفعيل الجين المسؤول عن إفراز PTH .[11]

3. فرط الفوسفور يؤدي إلى زيادة المقاومة لتأثير الكالسيترول على الغدد جارات الدرق بالتلقيم الراجع السلبي لإفراز PTH كما يزيد من المقاومة العظمية ل PTH.[12]

4. يؤثر فرط الفوسفور على إفراز ال PTH بطريقة مستقلة عن الكالسيوم والكالسيترول .[12]

5. يؤثر FGF23 على الغدد جارات الدرق بشكل مباشر وتؤدي إلى نقص إفراز PTH ولكنه بنفس الوقت يؤدي إلى نقص إنتاج الكالسيترول.[12]



الشكل رقم (6) فرط نشاط جارات الدرق الثانوي

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

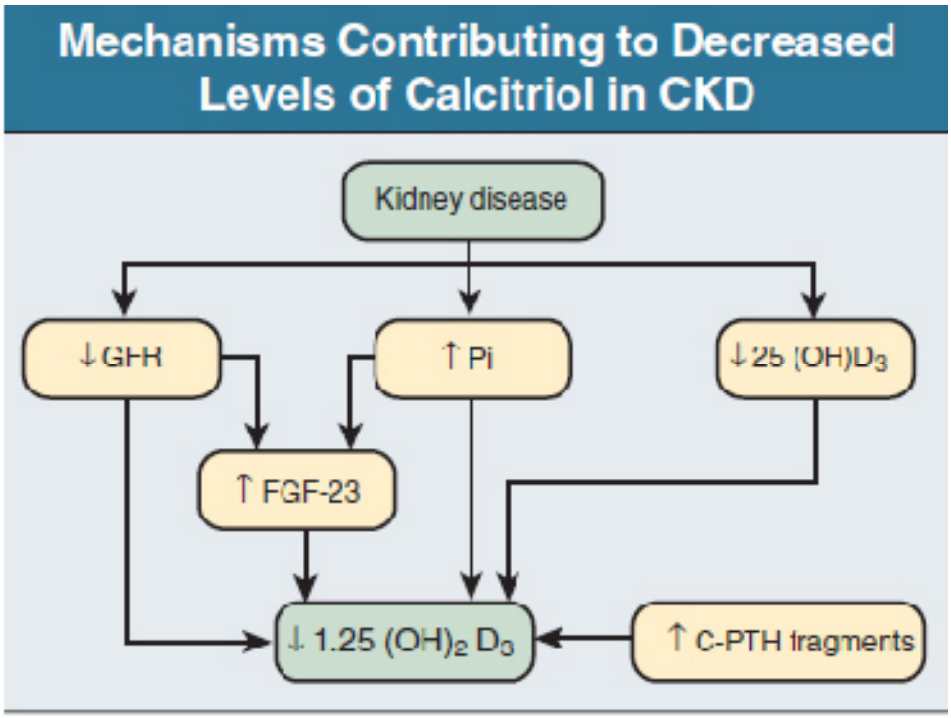
<u>ثالثا استقلاب فيتامين D :</u>

يتم تشكيل فيتامين د3 (كولي كالسيفرول) من مركب 7- ديهيدروكوليسترول المشتق من الكوليسترول عند التعرض للأشعة فوق البنفسجية الموجودة بالأشعة الشمسية وذلك في الطبقتين العميقتين من الجلد (الشائكة والقاعدية) .[13]

يتم ربط الكولي كالسيفرول في الكبد بزمرة OH في الموقع 25 ليتشكل الكالسيديول (D OH 25)، ثم يتم نقله إلى الأنابيب القريبة في الكلية حيث يتم ربطه بزمرة OH على الموقع 1 بواسطة أنزيم a1 هيدروكسيلاز حيث يتشكل عندها 1-25 ثنائي هيدروكسي كولي كالسيفيرول والمسمى ب كالسيترول.[13]

يوجد تصنيع خارج كلوي للكالسيترول ولكن بكميات قليلة ويساهم في تشكيل المستوى المصلي للكالسيترول.[13]

مع تقدم درجة القصور الكلوي يتناقص الإنتاج الكلوي للكالسيترول، حيث ينقص كميات 25 هيدروكسي فيتامين د التي تصل للأنابيب القريبة بالكلية نتيجة نقص معدل الرشح الكبي، كما يسبب حبس الفوسفور تثبيطاً لخميرة a1 هيدروكسيلاز وذلك بآلية مباشرة وعن طريق زيادة مستويات FGF23 بالمصل، كما تسبب جزيئات cPTH بالمصل تثبيطاً مباشراً لتصنيع الكالسيترول.[13]



الشكل رقم (7) العوامل المساهمة بانقاص الكالسيتريول في القصور المزمن

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

يؤدي نقص مستويات الكالسيترول الحاصل قي القصور الكلوي المزمن لحدوث فرط نشاط جارات الدرق وذلك بعدة آليات مباشرة وهي :

1. نقص الكالسيترول يؤدي إلى إزالة التثبيط عن الجين المسؤول عن إنتاج PTH المثبطة سابقا بفيتامين د وبالتالي تؤدي إلى زيادة إنتاج PTH.[14]

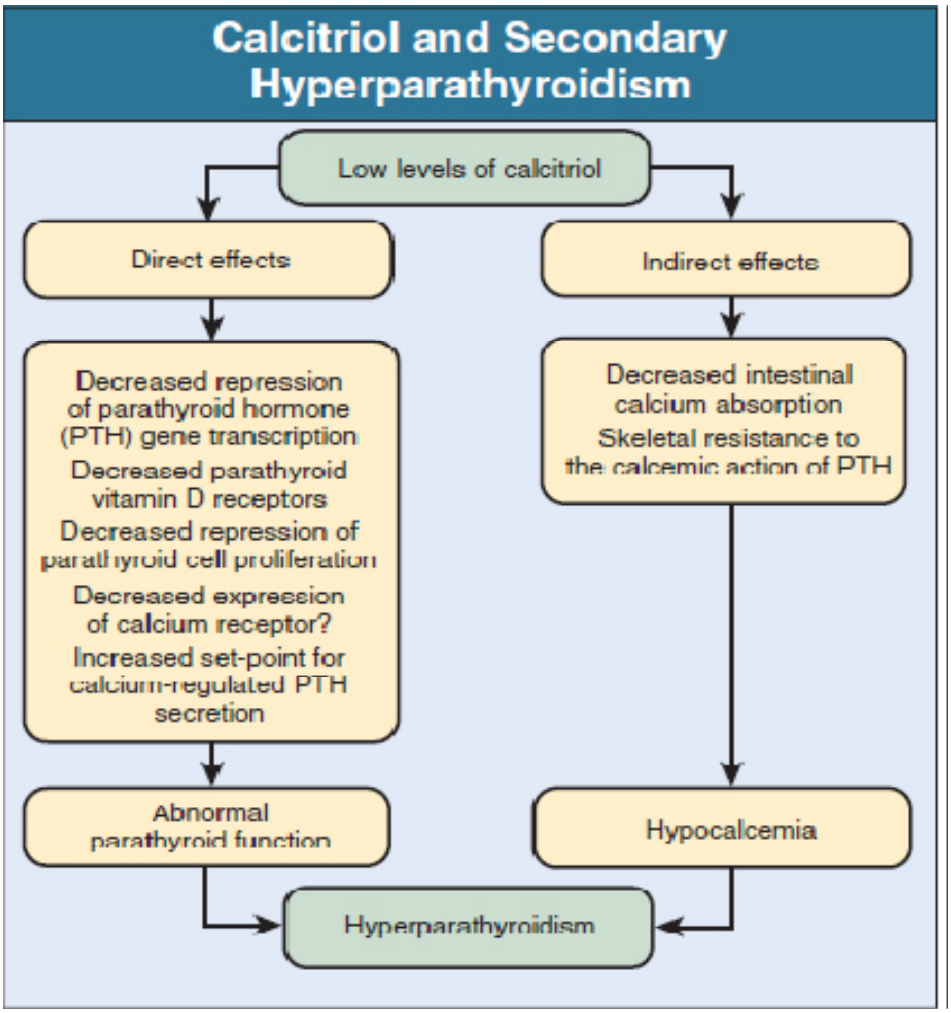
2. تنقص مستقبلات فيتامين د الموجودة على الغدد جارات الدرق والمسؤولة عن التلقيم الراجع، وقد لوحظ أنه عند إعطاء فيتامين د خارجياً تزداد المستقبلات على الغدد جارات الدرق، وتساهم بتثبيط إنتاج PTH كما قد يساهم بانقاص حجم الغدد.[14]

3. يؤدي نقص مستويات فيتامين د إلى نقص مستقبلات الكالسيوم على الغدد جارات الدرق، كما يؤدي إلى اضطراب تنظيم إفراز PTH عن طريق مستقبلات الكالسيوم.[14]

أو بآليات غير مباشرة و هي:

1. نقص مستويات الكالسيوم الناتجة عن نقص الامتصاص المعوي له.[14]

2. نقص ارتشاف الكالسيوم من العظام نتيجة زيادة مقاومة المستقبلات العظمية ل PTH. [14]



الشكل رقم (8) الكالسيتريول وفرط نشاط جارات الدرق الثانوي

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

رابعا هرمون جارات الدرق :

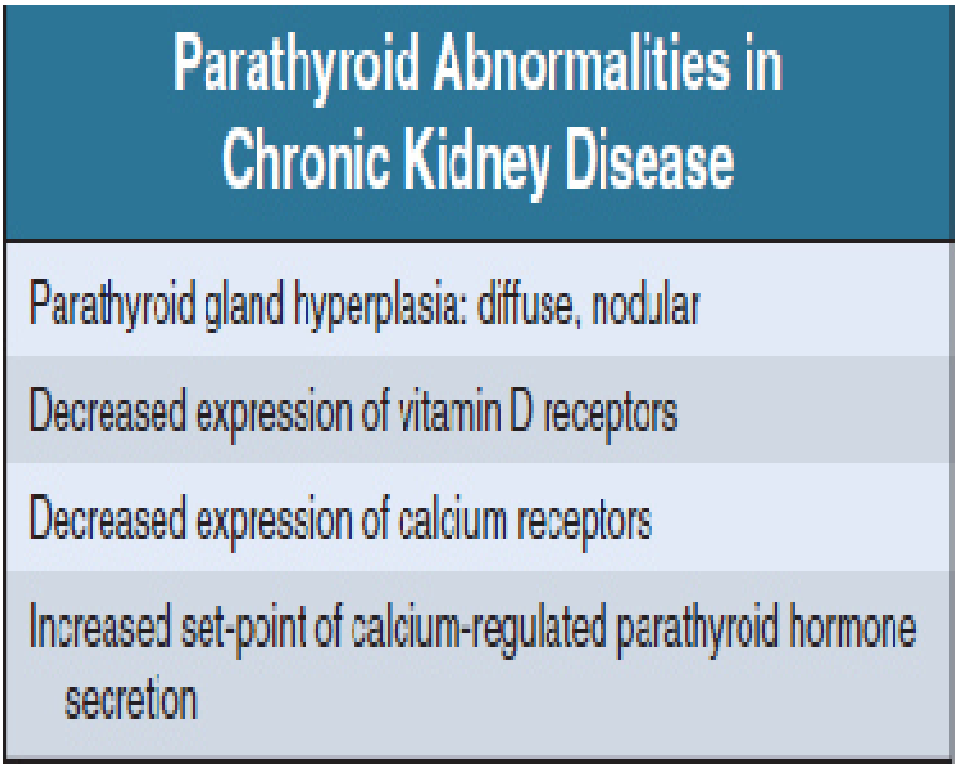
تحدث الاضطرابات بالغدد جارات الدرق باكرا خلال مراحل القصور الكلوي نتيجة نقص الكالسيوم والكالسيترول وزيادة المقاومة العظمية على PTH.[15]

ويحدث فرط تصنع بالغدد جارات الدرق يمكن الوقاية منها باكرا بانقاص الفوسفور بالحمية واستخدام المركبات مشابهات الكالسيوم .[15]

لوحظ من خلال الدراسات أن فرط التصنع بالغدد جارات الدرق يكون على شكل عقيدي، وضمن هذه العقد يحدث نقصاً بمستقبلات فيتامين د ومستقبلات الكالسيوم التي تعتبر مسؤولة عن تنظيم إفراز PTH.[15]

أثبتت الدراسات أن مريض القصور الكلوي يحتاج إلى تراكيز مصلية أعلى من الكالسيوم لتثبيط انتاج PTH بالمقارنة مع الشخص الطبيعي، كما نحتاج لقيم أعلى من PTH للتأثير على مستقبلاتها العظمية بسبب المقاومة الموجودة عند مريض القصور الكلوي المزمن.[15]

ويعتبر نقص الكالسيترول وفرط الفوسفور ونقص عدد مستقبلات هرمون جارات الدرق على العظام من أهم الأسباب لزيادة مقاومة العظام ل PTH عند مريض القصور الكلوي المزمن. [15]



الشكل رقم (9) الاختلال في جارات الدرق في القصور المزمن

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

<u>التظاهرات السريرية العظمية لفرط نشاط جارات الدرق الثانوي:</u>

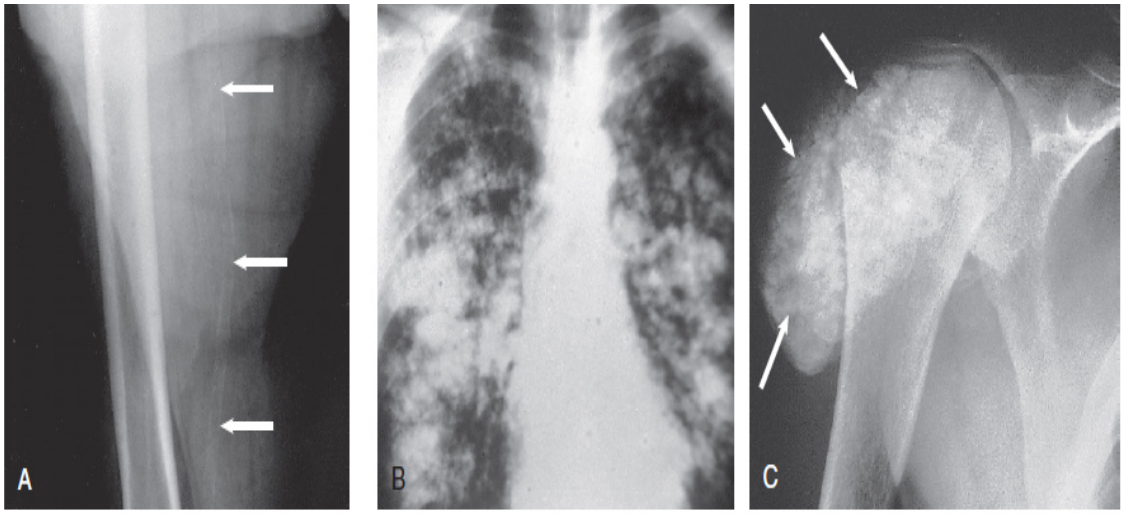
من أهم الأعراض السريرية الآلام المنتشرة وهي غير نوعية، تصيب أسفل الظهر والوركين والأطراف السفلية، وقد تكون الآلام عظمية حادة تتشابه مع التهاب المفاصل، كما قد يحدث توضعات لبلورات فوسفات الكالسيوم حول المفاصل وتسبب أعراضاً تتشابه مع داء النقرس أو النقرس الكاذب وتستجيب على مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية .[16]

يحدث أيضا لدى مرضى القصور الكلوي المزمن الذين لديهم فرط نشاط جارات درق ضعف عضلي مترقٍ تدريجيا، ويساهم في ذلك نقص الفيتامين د كما قد يحدث لديهم اعتلال مفاصل بسبب الداء النشواني ب B2 Microglobuline .[16]

كما قد يحدث تشوهات عظمية ناجمة عن الكسور العفوية عند حدوث فرط نشاط جارات درق شديد، أما عند الأطفال فقد يحدث الكساح ونقص النمو بسبب نقص فيتامين د.[16]

تترافق هذه التظاهرات مع حدوث تكلسات خارج الجهاز العظمي عندما يترافق فرط نشاط جارات الدرق الثانوي بفرط الفوسفور والكالسيوم، حيث تشكل مركبات تترسب بالأعضاء وأهمها التكلسات التي تحدث بالأوعية الدموية والرئتين والقلب وحول المفاصل.[16]

أما في الجلد فيؤدي فرط نشاط جارات الدرق إلى الحكة والتي تكون مزعجة جدا للمريض، كما تؤدي أحيانا الى الكلاس الوعائي .[16]



الشكل رقم (10) التكلسات خارج الهيكلية في القصور المزمن

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

<u>التشخيص :</u>

يتم التشخيص عن طريق مشاركة التظاهرات السريرية مع الفحوص المخبرية والتي تعد ذات أهمية كبيرة بالتشخيص، وتبقى خزعة العظم المعيار الذهبي للتشخيص رغم عدم استخدامها سريريا بشكل واسع .[17]

التحاليل المخبرية:

يكون مستوى الكالسيوم والفوسفور بالمصل أقرب للطبيعي عند مريض القصور الكلوي المزمن في المراحل الأولى، وعند وصوله للمرحلة الرابعة يبدأ كالسيوم المصل بالانخفاض مع ارتفاع بقيم الفوسفور بالمصل .[18]

يكون أحيانا لدى بعض مرضى القصور الكلوي المزمن قيم كالسيوم عالية بالمصل والسبب الأغلب هو استخدام مركبات الكالسيوم او الفيتامين د، مع الانتباه لوجود سبب آخر من أسباب فرط الكالسيوم التي قد تكون موجودة عند المريض مثل الخباثات أو الأمراض الحبيبومية.[18]

تعتبر معايرة هرمون جارات الدرق PTH بالمصل من أهم المعايير لتشخيص الحثل العظمي الكلوي، مع الانتباه لقياسه بطريقة صحيحة حيث أن له نهايتين N-terminal و C-terminal و يتألف من 84 حمض أميني ويجب معايرته بالطريقة المخبرية التي تتحرى النهايتين معا ((tow site immunometric assay)) والتي تقيس IPTH، لأنه عند انخفاض معدل الرشح الكبي ينقص اطراح الجزيئات غيرالكاملة من هرمون جارات الدرق وبالتالي تعطي ارتفاعاً في قيمه أكثر من القيم الحقيقية لذلك ولتحري القيم الفعلية يجب استخدام الطريقة السابقة الذكر.[19]

عند المرضى الموضوعين على التحال نحتاج لقيم عالية جدا من PTH لاحداث التهاب العظم الليفي لدى المريض بسبب المقاومة العظمية على PTH، ونادرا ما يحدث عند قيم أقل من 600 بيكوغرام /مل، ولذلك تكون التوصيات العلاجية لدى المرضى الموضوعين على التحال لقيم PTH بين (150 -300) بيكوغرام/مل للوقاية من التهاب العظم الليفي ومتلازمة العظم اللاحركي.[19]

أما بالنسبة لمعايرة فيتامين د (الكالسيترول) عند مرضى القصور الكلوي المزمن فهو لايفيد في التشخيص ولا التمييز بين أنواع الحثل العظمي الكلوي، ولا يطلب إلا بحالات خاصة مثل أسواء الامتصاص والبيلة النفروزية الغزيرة لضياعه مع البروتين الرابط له بالبول وعندها نعاير 1 هيدروكسي فيتامين د .[19]

القيم الطبيعية بالمصل لكل من :

الكالسيوم	8.5 - 10 mg/dl
الفوسفور	2.4 - 4.5 mg/dl
هرمون جارات الدرق PTH	30 - 83 pg/dl

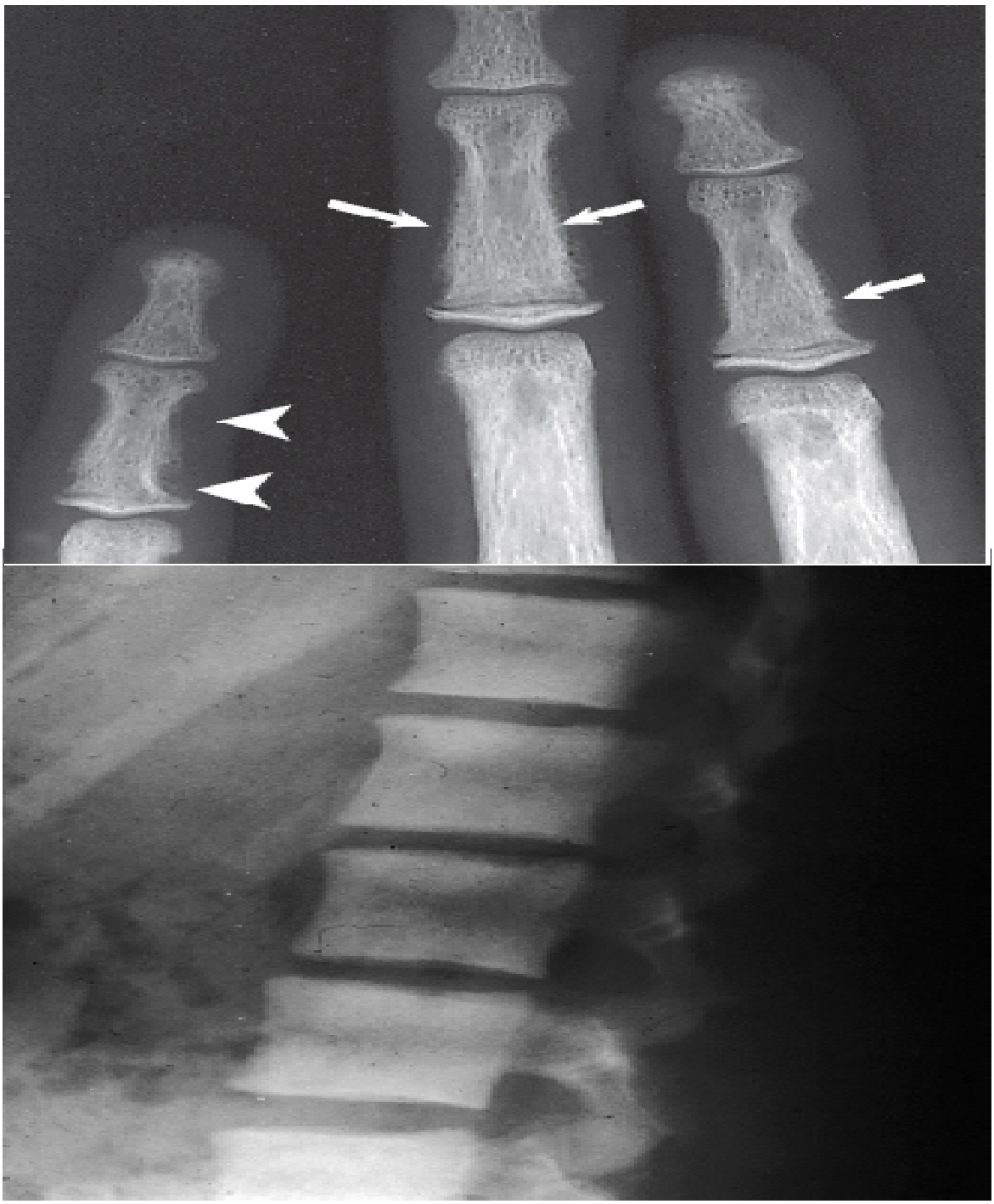
تستخدم معايرة الفوسفاتاز القلوية بالمصل كمشعر تقريبي لفعالية الخلايا بانيات العظم عند مرضى القصور الكلوي المزمن، حيث تشير ارتفاع قيمها بالمصل إلى وجود داء عظمي بسبب فرط نشاط جارات الدرق، والأفضل معايرة الفوسفاتاز القلوية النوعية للعظم وتعتبر معايرته بشكل دوري مشعر أفضل لمراقبة تطور الداء العظمي.[19]

كذلك يمكن معايرة الأوستيوكالسين كمشعر لتطور المرض العظمي ولكن ليس له أفضلية على الفوسفاتاز القلوية.[19]

الدراسة الشعاعية :

لا تمتلك الدراسة الشعاعية حساسية عالية لتشخيص الحثل العظمي الكلوي، بالرغم من وجود بعض العلامات التي قد تظهر على الصور لأنها لا تكون موجودة دائما رغم وجود فرط نشاط جارات درق ثانوي، ولذلك لا تطلب بشكل روتيني إلا عند وجود أعراض.[20]

ومن أهم العلامات التي قد تشاهد الارتشاف تحت السمحاق وخاصة باليدين والترقوة والحوض،كما يمكن مشاهدة علامة (pepper pot)على الجمجمة، وعلامة (rugger-jersey)على العمود الفقري، كما تظهر lozzer zone والكسور العفوية عند حدوث تلين العظام.[20]



الشكل رقم (11) العلامات الشعاعية لفرط نشاط الدرق الثانوي

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

قياس الكثافة العظمية:

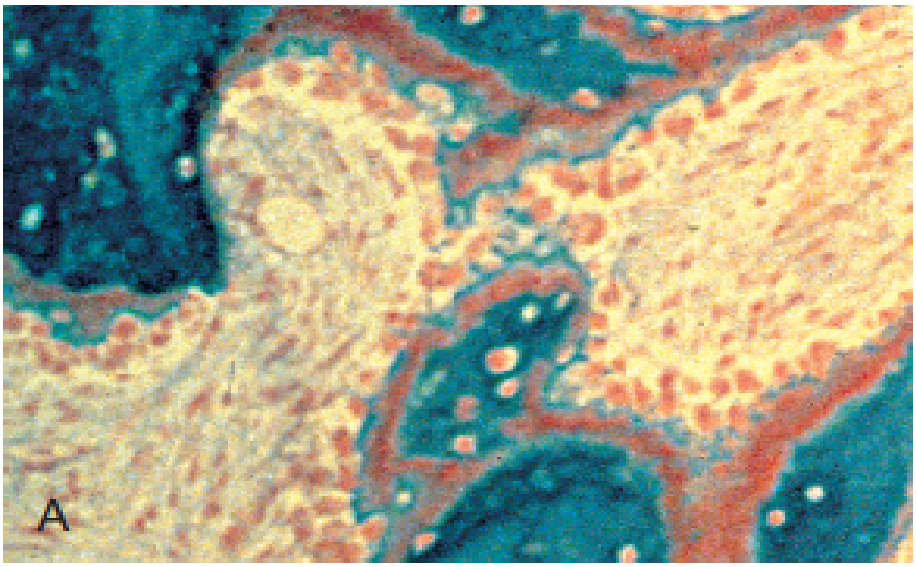
ليس لها دور بالتشخيص كما أن وجود التكلسات بالأوعية والأنسجة الرخوة قد تسبب أخطاء بقياس الكثافة.[20]

خزعة العظم :

لا تجرى خزعة العظم بشكل روتيني لأنها تعتبر طريقة غازية، لذلك لا نلجأ لها إلا عند عدم المقدرة على التشخيص بالطرق الأخرى مثل (PTH ضمن الحدود الطبيعية مع ارتفاع بالفوسفاتاز القلوية، ارتفاع كلس الدم مع PTH مرتفعا قليلا، وجود الألم بالعظم).[21]

عادة يعطى التتراسيكين والديميكلوسايكلين بالتتالي، وتجرى الخزعة بعد أربعة أيام وتقاس كمية تمعدن العظام من خلال قياس المسافة بين شريطين من شرائط التتراسيكلين المفلور.[21]

يتم تشخيص التهاب العظم الليفي بالخزعة بزيادة استقلاب العظم حيث يزيد عدد وفعالية كل من بانيات العظم وكاسرات العظم، مع كميات مختلفة من تليف العظم الترابيقي .[21]



الشكل رقم (12) التهاب العظم الليفي

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

الاختلاطات الناجمة عن اضطراب محور الكلس- الفوسفور – PTH – الكالسيتيرول :

تعتبر الاختلاطات القلبية الوعائية من أهم وأخطر الاضطرابات التي تنجم عن اضطراب استقلاب محوري الكالسيوم والفوسفور، حيث يعتبر الاضطراب في هذا المحور والاضطرابات الحاصلة في تركيز هرمون جارات الدرق والكالسيترول سبباً أساسياً في مضاعفة الخطورة للأمراض القلبية الوعائية، حيث أنه عند ارتفاع الجداء الكلسي الفوسفوري تتشكل بلورات تتوضع بجدر الأوعية الدموية وفي العضلة القلبية. (22)

كما أثبتت الدراسات الحديثة دوراً أساسياً لشوراد الكالسيوم والفوسفور في حدوث الأمراض القلبية الوعائية كالتالي :

1. تزيد شوارد الكالسيوم من التعبير عن PiT 1 (نواقل مشتركة للفوسفات والصوديوم) على الخلايا العضلية الملساء الوعائية مما يؤدي لتجمع شوارد الفوسفور ضمنها و هنا بوجود الفوسفور تتحول الخلايا العضلية الملساء الوعائية إلى خلايا مولدة للعظم و الغضروف.[22]

2. يحث الكالسيوم على تحريرتراكيب مطرقية شبيهة بالحويصلات من الخلايا العضلية الملساء الوعائية الحية والميتة موتاً مبرمجاً تعمل هذه التراكيب كنواة لترسبات الكلس والفوسفور خارج الخلوية. [22]

3. ينقص الكالسيوم من التعبير عن مثبطات التكلس على الخلايا العضلية الملساء الوعائية. [22]

بالنسبة ل PTH فهو يساهم بحدوث الاختلاطات القلبية الوعائية بطريقة غير مباشرة عن طريق شاردة الكالسيوم، وهنالك دراسات أخرى تشير إلى تأثير مباشر له حيث يؤدي لتضخم البطين الأيسرولزيادة نسبة حدوث قصور القلب و لكنه غير مثبت. [22]

لم تثبت الدراسات على فائدة العلاج بالفيتامين د بشكل زائد عن الحاجة الجهاز في الوقاية من الاختلاطات القلبية الوعائية وذلك. [22]

أثبتت الدراسات وجود رابط بين ارتفاع FGF 23 وحدوث سوء وظيفة بطين أيسر لكن لا يوجد تأكيد على وجود رابط بين هذا الارتفاع ووجود أو شدة الداء القلبي الاكليلي. [22]

العلاج المستخدم لفرط نشاط جارات الدرق الثانوي وفرط استقلاب العظم الناتج عنه:

يجب أن يصحح العلاج نقص الكالسيوم بالمصل وفرط الفوسفور وفرط هرمون جارات الدرق ونقص الكالسيترول للسيطرة الجيدة على المرض ومنع حدوث الاختلاطات . [23]

تعتبر الوقاية عاملاً مهماً لتجنب الوصول للاختلاطات، لذلك يجب البدء بالعلاج منذ وصول المريض للمرحلة الثالثة من القصور الكلوي المزمن، كما يجب إجراء المراقبة لمعايرة كل من الكالسيوم والفوسفور والفوسفاتاز القلوية وهرمون جارات الدرق بشكل دوري لتحري تطور المرض وفعالية العلاج. [23]

أولا علاج نقص الكالسيوم:

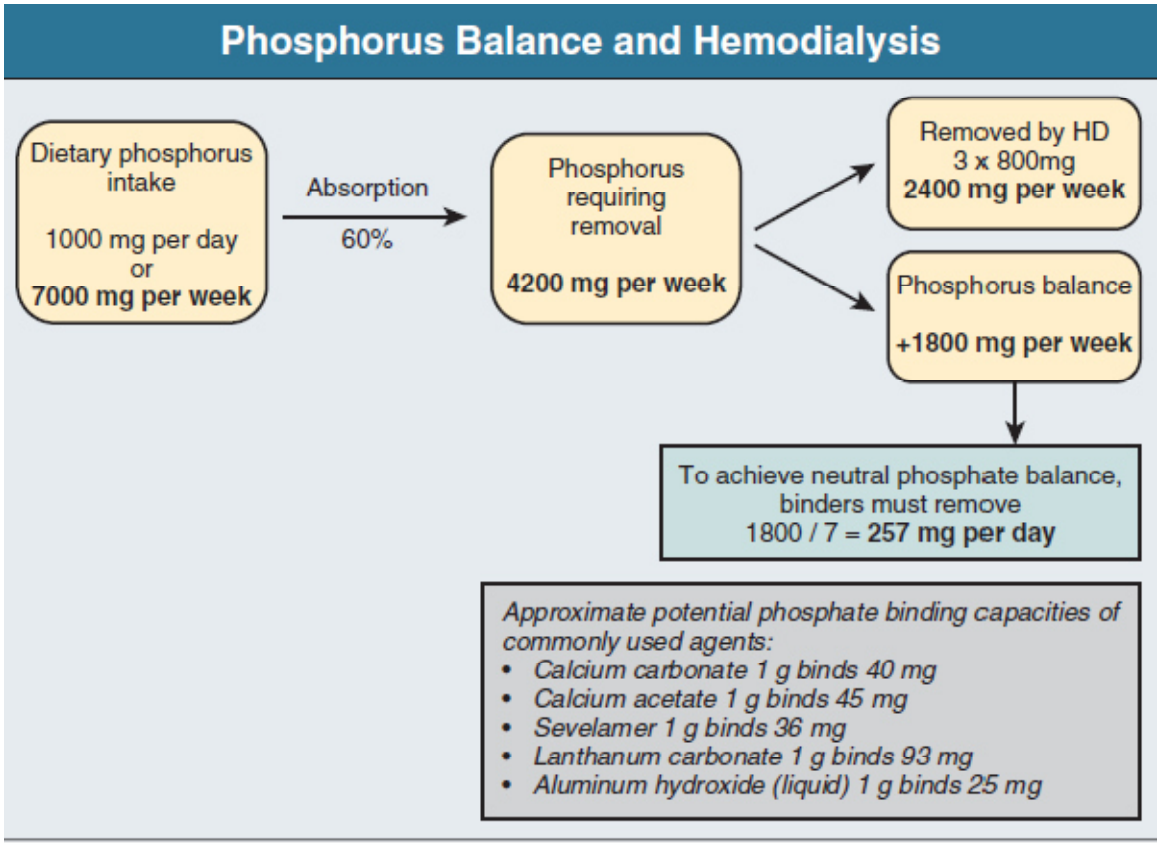
يجب علاج نقص الكالسيوم لأنه يعتبر محرض أساسي لحدوث فرط نشاط جارات الدرق الثانوي، مع الانتباه لمعايرة الكالسيوم الحر عند المرضى الذين لديهم نقص ألبومين الدم . [24]

يتم علاج نقص الكالسيوم بمركبات الكالسيوم الفموية مثل كربونات الكالسيوم، وتؤخذ بين الوجبات الطعامية لضمان امتصاص أمثل لها، ويمكن إضافة فيتامين د للعلاج عندما تكون قيمة 25 هيدروكسي فيتامين د دون 30 نانوغرام/مل، مع العلم أن العلاج به قد يكون مطلوبا بسبب وجود فرط نشاط جارات الدرق الثانوي وذلك لضبط مستويات PTH بين ضعفين لتسعة أضعاف قيمته الطبيعية عند المرضى الموضوعين على التحال، ويجب الانتباه أن العلاج بهذه الحالات يجب أن يكون بفيتامين د الفعال. [24]

ثانيا علاج فرط الفوسفور:

يعتبر علاج فرط الفوسفور أساسيا في تدبير فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى القصور الكلوي المزمن ،وبالرغم من أن تراكيز الفوسفور بالمصل بالمراحل الأولى من القصور الكلوي لا تكون مرتفعة إلا أنه قد يترافق مع فرط نشاط جارات الدرق . [25]

يتم ضبط مستويات الفوسفور بالمصل عن طريق الحمية الغذائية عن الفوسفور واستخدام خالبات الفوسفور، ويجب البدء بها باكرا وعدم الانتظار لحدوث ارتفاع صريح بتركيز الفوسفور بالمصل. [25]



الشكل رقم (13) توازن الفوسفور والتحال الدموي

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

- الحمية :

يجب البدء بالحمية الغذائية عن الفوسفور منذ المرحلة 2 و3 من القصور الكلوي المزمن، حيث أثبتت الدراسات أن الحمية عن الفوسفور تفيد في الوقاية من فرط إنتاج وإفراز PTH، كما تحمي من فرط التكاثر لخلايا الغدد جارات الدرق وذلك بشكل مستقل عن تراكيز كل من الكالسيوم والكالسيترول بالمصل .[26]

كما يجب مشاركة الحمية عن الفوسفور بحمية عن البروتينات لأنها تساهم بإبطاء تطور القصور الكلوي، وتساهم بتحسين مستويات الكالسيترول مع الانتباه لتخفيف هذه

الحمية عند وصول القصور الكلوي للمرحلة 5، وذلك لمنع سوء التغذية حيث يتم ضبط البروتين بمقدار 0.8 غ/كغ . [26]

تعتبر الأغذية التالية غنية بالفوسفور: [26]

1- الأسماك والمأكولات البحرية: الأسماك كما هو معروف عند الأكثرين هي أطعمة غنية بالفوسفور.

- 2.الشوفان :الشوفان من المأكولات الغنية جدا بالفوسفور وذالك لأن كل مائة جرام من الشوفان تحتوي على 1989 مغ من الفوسفور.

. 3- بذور البطيخ والقرع : تحتوي بذور البطيخ المحمصة علي نسبة فوسفور تقدر ب 1172 مغ لكل مائة جرام.

4- بذور عباد الشمس: بذور عباد الشمس من الأغذية الغنية جدا بالفوسفور فهي تحتوي علي 1152 مغ لكل مائة جرام.

5- القمح: تحتوي حبات القمح علي الفوسفور بنسبة 1110 مغ لكل مائة جرام.

6- الجبن :الجبنة من الأطعمة المليئة بالفوسفور ويأتي ترتيب أنواع الجبنة وهي جبنه بارميزان ثم الرومانو ثم الموزاريلا, الشيدر,السويسري.

7- بذور السمسم والطحينة.

8- المكسرات.

- **خالبات الفوسفور:**

كلما تقدمت درجة القصور الكلوي المزمن أصبح من الصعب ضبط مستويات الفوسفور بالمصل عن طريق الحمية وحدها، ولذلك يصبح من الضروري استخدام العوامل التي تربط الفوسفور بالأمعاء وتمنع من امتصاصه، وبذلك تساهم بخفض المستويات المصلية له إلى القيم المرغوبة. [27]

وتقسم هذه الخالبات إلى: [27]

1. مضادات الحموضة الحاوية على هيدروكسيد الألمنيوم.
2. مضادات الحموضة الحاوية على الكالسيوم.
3. أملاح المغنيزيوم.
4. خالبات الفوسفور التي لا تحوي على الكالسيوم.

تعتبر مضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم من العلاجات الفعالة في خلب الفوسفور، ولكنها لم تعد من ضمن الأدوية الموصى باستخدامها عند مرضى القصور الكلوي المزمن بسبب الخطورة العالية لحدوث الانسمام بالألمنيوم، أما بالنسبة لخالبات الفوسفور الحاوية على الكالسيوم فيوجد بعض العوامل التي تحد من استخدامها مثل فرط الكالسيوم، التكلس الوعائي الشديد والكلاس الوعائي، حيث نستطيع استخدام خالبات الفوسفور الحاوية على الألمنيوم في مثل هذه الحالات ولكن بشرط استخدامه لفترة قصيرة وبجرعة لا تتجاوز 40-45 مغ /كغ باليوم مع العلم أن استخدام الخالبات الأخرى بحال توافرها أفضل وأكثر أمانا، كما يجب الانتباه لعدم تناول مضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم مع الطعام

الحاوي على حمض الستريك لأنه يزيد من امتصاص الألمنيوم لمستويات عالية.[27]

أما بالنسبة لخالبات الفوسفور التي تحتوي على الكالسيوم مثل كربونات الكالسيوم وأسيتات الكالسيوم فيجب تناولها مع الوجبات الطعامية لتساهم بخلب الفوسفور عن طريق الارتباط معه بالأمعاء وتشكيل معقد غير قابل للامتصاص، وتعتبر هذه الخالبات فعالة عند أكثر من 60%-70% من مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الدموي. [27]

تختلف الجرعة اللازمة لضبط مستويات الفوسفور من مريض لآخر حسب التزامه بالحمية، مع العلم أن التوصيات الجديدة تفضل عدم زيادة جرعة الكالسيوم عن 1500 مغ / يوم، ويعتبر فرط الكالسيوم من أهم الآثار الجانبية لاستخدام خالبات الفوسفور الحاوية على الكالسيوم، كما يجب الانتباه لعدم استخدام سيترات الكالسيوم لأنه يزيد من امتصاص الألمنيوم إلى مستويات سمية عند مرضى القصور الكلوي المزمن. [27]

يعتبر المغنيزيوم من العوامل الفعالة في خلب الفوسفور عند المرضى الذين لديهم فرط كالسيوم ناتج عن استخدام مركبات الكالسيوم، مع الانتباه عند إعطائه لمرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الدموي خوفا من حدوث فرط مغنيزيوم الدم والذي يؤدي الى اختلاطات خطيرة. [28]

يعتبر مركب كربونات المغنيزيوم من أكثر المركبات استخداما حيث يجب ان لا تتجاوز الجرعة 200-500 مغ مغنيزيوم في اليوم، مع الانتباه لتخفيض تركيز المغنيزيوم بسائل التحال، علما أن استخدام المغنيزيوم قد يسبب اسهال لدى المريض. [28]

بالنسبة لخالبات الفوسفور التي لا تحتوي على الكالسيوم فتعتبر جيدة في خلب الفوسفور وخاصة عند المرضى الذين لا يمكن استخدام الكالسيوم لديهم لخلب الفوسفور بسبب فرط الكالسيوم لديهم. [28]

يعتبر هيدروكلوريد السيفلامير sevelamer hydrochloride من الأدوية الفعالة في خلب الفوسفور دون حدوث فرط بكالسيوم الدم، وذلك بجرعة بين 4.8-2.4 غ باليوم، كما يساهم بخفض LDL كما يساهم بخفض التكلسات الوعائية ولكنه يعتبر غالي الثمن. [28]

يمكن مشاركة Sevelamer مع خالبات الفوسفور الحاوية على الكالسيوم أو المغنيزيوم . [28]

تعتبر كربونات اللانثانيوم Lanthanum carbonate من خالبات الفوسفور التي لا تحتوي على الكالسيوم أو الألمنيوم، ويتميز بأنه فعال لكنه غالي الثمن مثل السيفيلامير ولا يوجد له سمية . [29]

ثالثا العلاج بمشتقات فيتامين د :

يعتبر العلاج بالكالسيتريول ومشتقاته الحاوية على جذر الهدروكسيل على الموقع 1 فعالة في تخفيض مستويات الهرمون جارات الدرق PTH وتحسين البنية النسيجية للعظم. [30]

يمكن العلاج بكل مما يلي : [30]

- Calcitriol
- 1 a-hydroxylated vitamine D sterols مثل
- 1a-hydroxy vitamin D3 (alfacalcidol) /وهو الدواء المستخدم في دراستنا /
- 1a-hydroxy vitamin D2 (doxercalciferol)
- 19-nor-1a,25-dihydroxy vitamin D2 (paricalcitrol)

يجب البدء بالعلاج بأحد مشتقات فيتامين د باكرا خلال مراحل القصور الكلوي المزمن وذلك لتجنب حدوث ضخامة بالغدد جارات الدرق، حيث تكون الغدد أكثر حساسية واستجابة للعلاج، ومع تقدم مرحلة القصور الكلوي وخاصة دون العلاج

بمشتقات فيتامين د تزداد ضخامة الغدد جارات الدرق وتقل مستقبلات فيتامين د على الغدد وبالتالي تقل الاستجابة للعلاج. [30]

عند العلاج بفيتامين د أو أحد مشتقاته يجب الانتباه لحدوث فرط كالسيوم الدم أو فرط فوسفور الدم، حيث أن فيتامين د ومشتقاته تعمل على زيادة امتصاص كل من الفوسفور والكالسيوم من الأمعاء، كما يجب الانتباه لحدوث التكلسات المنتشرة الناجم عن ارتفاع تركيز الفوسفور والكالسيوم معا، ويعتبر ماسبق من أهم التأثيرات الجانبية لعلاج فرط نشاط جارات الدرق باستحدام فيتامين د أو أحد مشتقاته. [30]

تعتبر جرعة 0.5 ميكرو غرام / يوم من الكالسيترول أو 1 الفا هيدروكسي فيتامين د3 غير مسببة لحدوث فرط كالسيوم الدم أوفرط فوسفور الدم، مع العلم أن استخدام مشتقات فيتامين د عند مرضى القصور الكلوي المزمن غير الموضوعين على التحال قد تسبب تثبيط شديد للغدد جارات الدرق، مما يسبب متلازمة العظم اللاحركي، وبالتالي عند العلاج بفيتامين د أو أحد مشتقاته يجب المراقبة بشكل دوري لكل مما يلي: هرمون جارات الدرق PTH، تركيز الكالسيوم بالمصل، تركيز فوسفور الدم، وعيار 25-هيدروكسي فيتامين د. [31]

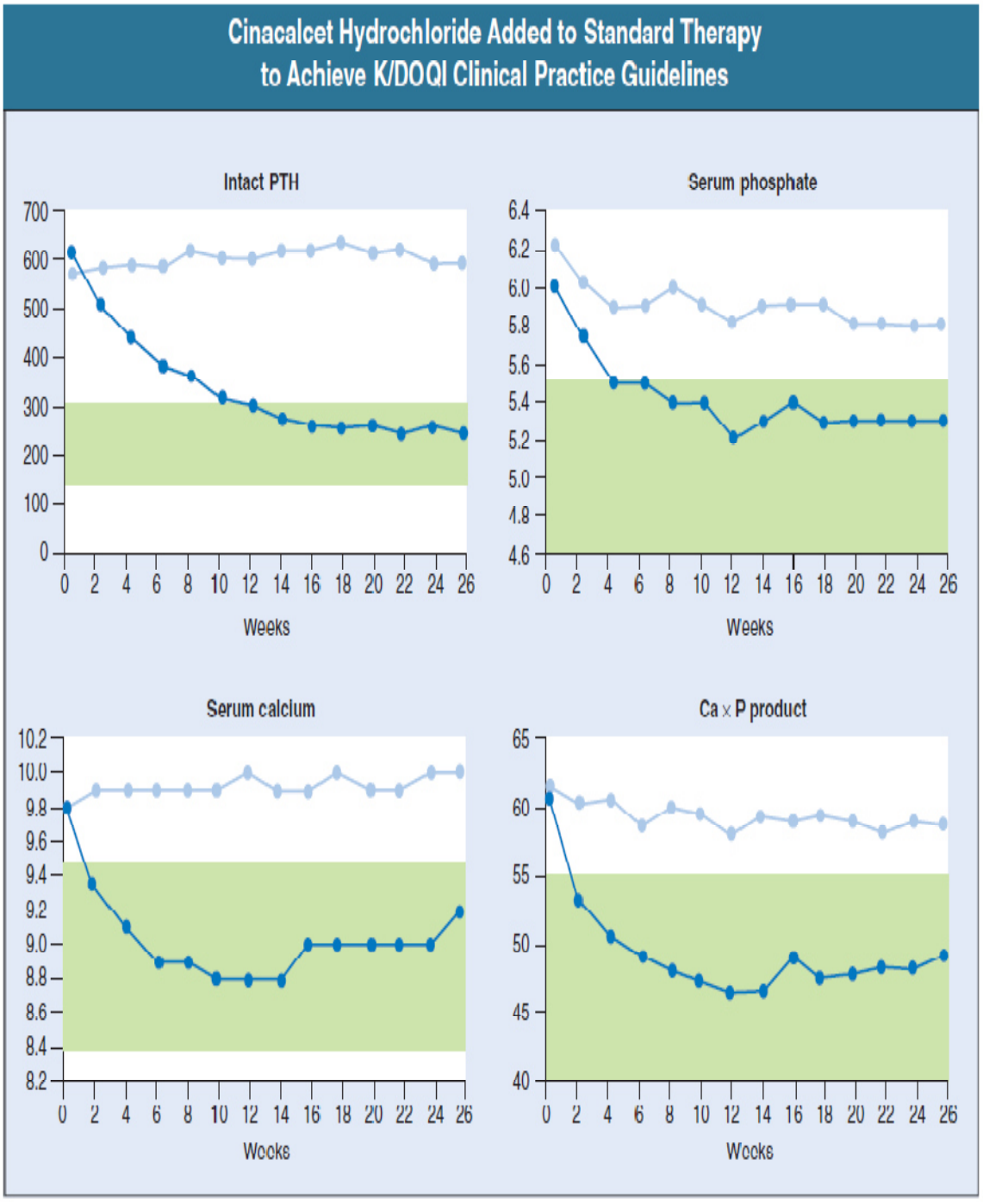
يكون العلاج بفيتامين د أو أحد مشتقاته إما فمويا أو وريديا بشكل نبضي (مرتين أو ثلاث مرات أسبوعيا) أو فمويا بشكل يومي (يستخدم بشكل أقل من السابق). [31]

رابعا العلاج بمقلدات الكالسيوم Calcimimetics :

تستخدم فقط عند مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الدموي الذين لديهم فرط نشاط جارات درق ثانوي ،يعتبر ال Cinacalcet من أهم الأدوية بهذه المجموعة، وهي تستهدف مستقبلات الكالسيوم الموجودة على الغدد جارات الدرق حيث تزيد حساسية هذه المستقبلات للكالسيوم، وينتج عنه انخفاض بمستويات PTH حيث يعطى يوميا لعلاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي. [32]

يبدأ العلاج به عندما يكون تركيز PTH أكثر من 300 بيكوغرام /مل حيث يؤدي إلى ضبط مستويات الكالسيوم والفوسفور وتخفيض تركيز الهرمون جارات الدرق، ولذلك يستخدم ال Cinacalcet عند المرضى الذين لديهم فرط كالسيوم الدم أو فرط فوسفور الدم، ويمكن استخدامه بالمشاركة مع العلاجات الأخرى كما تثبت الدراسات الحديثة فعالية ال Cinacalcet بتراجع التكلسات مع زيادة نسبة البقيا لدى المرضى الموضوعين على التحال .[32]

يجب التأكيد على عدم استخدام ال Cinacalcet عند مرضى القصور الكلوي المزمن غير الموضوعين على التحال لأنه يزيد من حبس الفوسفور .[32]



الشكل رقم (14) نتائج استخدام الCinacalcet

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

خامسا استئصال الغدد جارات الدرق :

تعتبر الجراحة حلا أخيرا لعلاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الدموي عند فشل العلاجات الأخرى السابق ذكرها وقد نلجأ اليه في حالات معينة هي:

- عند المرضى الذين لديهم فرط نشاط جارات درق شديد غير مسيطر عليه بالأدوية (خالبات الفوسفور ، مشابهات فيتامين د ، ومقلدات الكلس). [33]

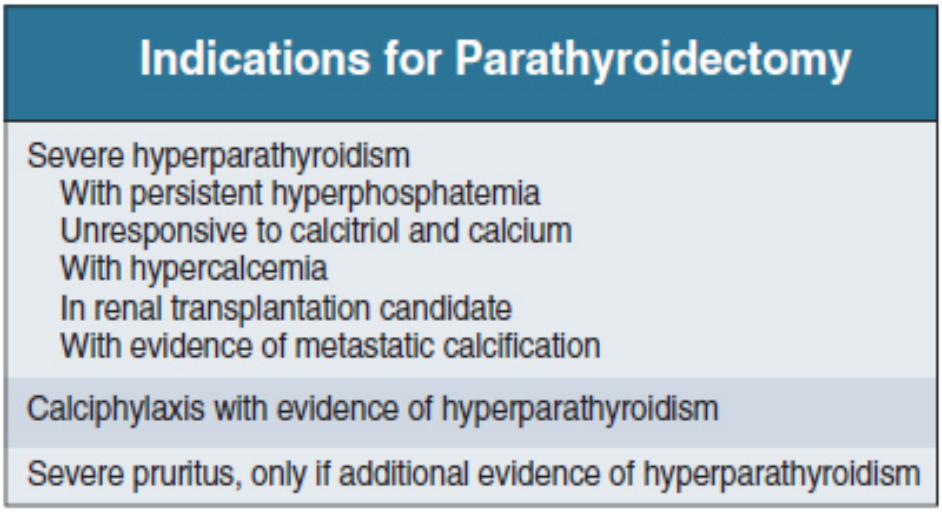
- عند المرضى الذين لديهم فرط نشاط جارات درق شديد مع عدم القدرة على استخدام مشابهات فيتامين د بسبب الخطر العالي لحدوث تكلسات منتشرة لديهم. [33]

- عند المرضى الذين لديهم فرط نشاط جارات درق مع فرط كالسيوم الدم رغم عدم العلاج بالكالسيترول وفي هذه الحالة يمكن إعطاء خالبات الفوسفور التي لا تحوي على كالسيوم مع مشابهات الكلس . [33]

- عند المرضى الذين لديهم فرط نشاط جارات درق وسيخضعون لزرع كلية بالمستقبل القريب وخاصة النساء منهن اللواتي لديهن هشاشة عظام. [33]

- عند المرضى الذين لديهم فرط نشاط جارات درق ولديهم تكلسات منتشرة . [33]

- حدوث الكلاس الوعائي هو استطباب عاجل لاستئصال الغدد جارات الدرق. [33]



الشكل رقم (15) استطبابات استئصال جارات الدرق

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

من الأمور الهامة التي يجب مراعاتها قبل إجراء استئصال الغدد جارات الدرق التأكد من عدم وجود تراكم للألمنيوم ،وذلك عن طريق استخدام اختبار deferoxamine و خزعة العظم بحال الضرورة وذلك لمنع حدوث تلين عظام بعد استئصال الغدد جارات الدرق. [34]

هنالك عدة تقنيات جراحية ممكن اللجوء لها لاستئصال الغدد جارات الدرق وهي إما الاستئصال تحت التام، أو الاستئصال التام مع إعادة زرع لجزء من النسيج الغدي بالساعد. [34]

يعتبر الاستئصال مع إعادة الزرع من أفضل الخيارات مع نسبة نكس 10% ولكنه يفضل عند المرضى الذين ينوون القيام بزرع الكلية وذلك لمنع حدوث قصور جارات الدرق بعد الزرع. [35]

بحال حدوث النكس يستجيب غالبا على العلاج الدوائي ولكن بحال عدم الاستجابة يتم استئصال النسيج الغدي المزروع بالساعد أو جراحة استكشافية للعنق للبحث عن غدد اضافية أو نسيج غدي متبقي. [35]

الاستراتيجيات المستخدمة في علاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى القصور الكلوي المزمن بمختلف مراحله:

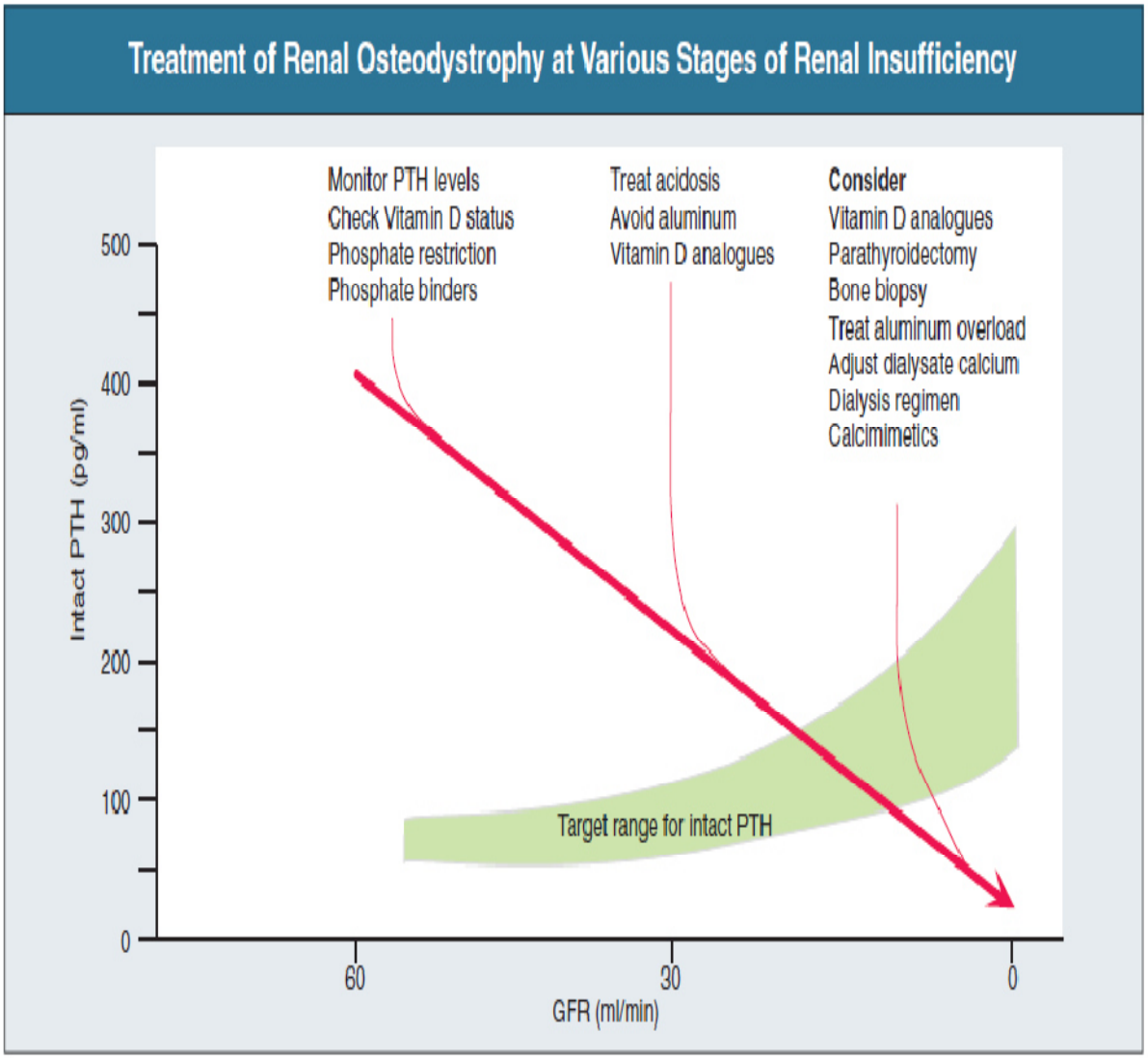
يجب البدء بالعلاج منذ المرحلة 2 و3 للقصور الكلوي المزمن (معدل الرشح الكبي 30-90 مل /د) وذلك باتباع حمية عن الفوسفور مع مراقبة مستويات PTH بالمصل، وبحال ارتفاعه عن القيم الطبيعية يعاير 25-هيدروكسي فيتامين د، وبحال كان أقل من 30 نانوغرام /مل يجب تصحيحه من خلال العلاج الدوائي ،وبحال حدوث فرط نشاط جارات الدرق يتم استخدام خالبات الفوسفور الحاوية على الكالسيوم 1-3 غرام/اليوم مع الوجبات الطعامية وتعدل الجرعات السابقة حتى تتم السيطرة على فرط نشاط الغدد جارات الدرق. [36]

عند الوصول للمرحلة الثالثة من القصور الكلوي المزمن يجب الاستمرار بما سبق، مع الانتباه لعدم حدوث فرط كالسيوم الدم ومحاولة تجنب استخدام الألمنيوم وبحال استمرار ارتفاع قيم PTH أكثر من 100بيكوغرام/مل، يجب البدء باستخدام الكالسيتريول بجرعة (0.25 - 0.50 ميكرو غرام /اليوم) أو أحد مشتقاته مع الانتباه لعدم حدوث فرط الكالسيوم بالمصل. [37]

عند وصول المريض للمرحلة 4 و5 يتم استكمال الخطة العلاجية كما سبق مع الحاجة لزيادة جرعات خالبات الفوسفور لتجنب حدوث فرط فوسفور الدم ،كما يفضل الابتعاد قدر الامكان عن الخالبات الحاوية على الألمنيوم. [38]

ممكن إعطاء الكالسيتريول فمويا بشكل يومي أومتقطع أووريديا مع جلسات التحال ،مع المراقبة الدورية لمستويات الكالسيوم والفوسفور لمنع حدوث التكلسات المنتشرة ،كما يمكن البدء عند المرضى الذين يتم علاجهم بالتحال الدموي باستخدام مقلدات الكالسيوم مثل Cinacalcet لضبط فرط نشاط جارات الدرق سواء وحده أو بالمشاركة

مع مشتقات فيتامين د أو العلاجات الأخرى، مع المتابعة الحثيثة للمستويات المصلية لكل من الكالسيوم والفوسفور وPTH مع الحفاظ على مستويات PTH في المصل بين (150-300 بيكوغرام /مل) أي من ضعفين لتسعة أضعاف من القيمة الطبيعية .[38]



الشكل رقم (16) علاج الاضطرابات العظمية في مختلف مراحل القصور المزمن

مأخوذ بدون تصرف من Comprehensive clinical nephrology 2015

القسم العملي

المحتويات:

- مخطط البحث
- استمارة المريض
- نتائج المجموعة الأولى (عينة العلاج النبضي)
- نتائج المجموعة الثانية (عينة العلاج المستمر)
- مقارنة بين نتائج المجموعتين
- المقارنة مع الدراسات العالمية
- المناقشة والتوصيات
- المراجع

خلفية البحث و أهميته :

يعتبر فرط نشاط جارات الدرق الثانوي الاختلاط العظمي الأهم والأشيع عند مرضى القصور الكلوي الموضوعين على التحال الدموي (ESRD:End Stage Renal Disease).ويعتبرارتفاع هرمون جارات الدرق PTH في المصل أهم الموجودات التي تساعد في التشخيص، كما تتناسب شدة المرض طردا مع ارتفاعه في المصل (1).

ومن المعروف أن القصور الكلوي يسبب ارتفاعاً في مستويات الفوسفور في المصل وانخفاضاً في الكالسيوم، مما يؤدي إلى زيادة في مستويات PTH، كما أن القصور الكلوي المزمن يؤدي إلى خلل في الخلايا الكلوية المسؤولة عن تصنيع Calcitriol ،وبالتالي تؤدي إلى نقص في مستواه في البلازما ،و يؤدي ذلك أيضا إلى ارتفاع في PTH بآلية مباشرة بالتأثير على مستقبلات في الغدد جارات الدرق (بآلية التلقيم الراجع)، وآلية غير مباشرة عن طريق نقص الكالسيوم (2).

ويعتبر العلاج الأمثل في هذه الحالات هو استخدام

Calcitrol(1-25-hydroxyvitamin D) أو الركائز السابقة له مثل 1Alfa- hydroxyvitamin D(Alfacalcidol)، حيث يؤدي استخدامه إلى تثبيط نمو الخلايا في الغدد جارات الدرق، وبالتالي تناقص في مستويات الPTH في

المصل، كما يؤثر على مستوى الأمعاء بحيث يزيد امتصاص كل من الكالسيوم والفوسفور وبالتالي ارتفاع تركيزهما في المصل (3) .

ويعطى ال (Alfacalcidol) إما وريديا أو عن طريق الفم ويمكن إعطاؤه بشكل يومي بجرعات منخفضة أو بشكل نبضي أي مرتين أو ثلاث مرات بالأسبوع بجرعات عالية، والجرعة العظمى منه mcg6 أسبوعيا (4). ويعتبر الهدف الأساسي له هو خفض

مستوى هرمون جارات الدرق PTH إلى القيم المطلوبة حسب توصيات KDOGI وهي (150-300) عند مرضى التحال الدموي. كما يساهم إعطاء Alfacalcidol برفع مستويات الكلس الذي يكون منخفضا عند مرضى التحال الدموي، لكنه يسبب رفع مستويات الفوسفور الذي يكون بدوره مرتفعاً عند مرضى التحال الدموي ولذلك يعتبر هذا الارتفاع أثراً جانبياً للعلاج ب Alfacalcidol (5).

ونحن من خلال هذه الدراسة نحاول ايجاد الطريقة الأمثل والأكثر أمانا والأقل اختلاطا لاستخدام ال (Alfacalcidol) لعلاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الدموي .

هدف البحث :

المقارنة بين فعالية وسلامة العلاج بال Alfacalcidol الفموي بجرعة عالية بشكل نبضي (مرتين اسبوعيا) مع إعطائه بجرعة منخفضة بشكل يومي وذلك لعلاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى التحال الدموي .

تصميم و مكان و زمان الدراسة :

تصميم الدراسة : دراسة تجريبية معشاة.

زمان الدراسة : كانون الأول 2014 - كانون الأول 2015 .

مكان الدراسة : مستشفيات جامعة دمشق (المواساة والأسد الجامعيين) .

حجم العينة:

50 مريضاً ومريضة موضوعين على التحال الدموي لعينة العلاج النبضي

50 مريضاً ومريضة موضوعين على التحال الدموي لعينة العلاج المستمر

معايير الاشتمال :

جميع مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الدموي مرتين بالأسبوع والمشخص لديهم فرط نشاط جارات درق ثانوي، على أن تكون قيمة ال PTH عند البدء أكثر أو تساوي 300 pg/ml، ويكون مستوى الكالسيوم أقل من 11 mg/dl، والفوسفور أقل من 7 mg/dl، وجداء الكالسيوم والفوسفور أقل من 70 .

معايير الاستبعاد :

يستبعد المريض من الدراسة بحال حدوث أي مما يلي :

- اختلاطات وعائية قلبية أو وعائية دماغية شديدة.
- الحمل
- إنتان شديد
- تحسس أو عدم القدرة على تحمل الدواء
- فرط تصنع بالغدد جارات الدرق غير مستجيب سابقا للعلاج بالفيتامين D رغم إعطاء الدواء بشكل متقطع

طريقة الدراسة :

يتم تقسيم مرضى التحال الدموي الذين لديهم فرط نشاط جارات درق ثانوي والذين حققوا معايير الاشتمال المذكورة سابقا إلى مجموعتين توضع المجموعة الأولى وهي مجموعة النبضي على علاج بال Alfacalcidol بجرعة 3 mcg مرتين أسبوعيا، أما

المجموعة الثانية وهي مجموعة المستمر فتوضع على علاج ب Alfacalcidol بجرعة 1 mcg مرة يوميا عدا الجمعة .

بعد بدء العلاج يتم مراقبة مستويات PTH في البلازما شهريا خلال فترة الدراسة المقدرة ب 20 أسبوع لكل مريض، كما يتم مراقبة مستويات كل من الكالسيوم والفوسفور في البلازما كل أسبوعين خلال أول شهر من الدراسة، ثم تراقب شهريا، ويتم مراقبة التأثيرات الجانبية وأهمها ارتفاع الفوسفور، وبعد جمع النتائج تقارن نتائج المجموعتين معا.

الدراسة الإحصائية :

تم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج SPSS وتم اعتبار جميع قيم P الأقل من 0,05 ذات أهمية إحصائية.

بالنسبة للمتغيرات الكمية تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ثم تم استخدام T-test، أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فتم حساب النسبة المئوية واستخدام اختبار كاي مربع chi-square.

الفرضية البحثية :

تفترض الدراسة وجود اختلاف بالفعالية وسرعة البدء بالتأثير عند العلاج ب Alfacalcidol بطريقة مستمرة أو نبضية لعلاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الدموي.

السؤال البحثي :

ما هي الطريقة الأكثر فعالية وآمانا لإعطاء Alfacalcidol الفموي لعلاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الدموي ؟

النتائج المتوقعة :

إن استخدام ال Alfacalcidol جيد وآمن لعلاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الدموي، بيد أن العلاج به بشكل نبضي يظهر فعالية وسرعة تأثير أكثر من العلاج به بشكل مستمر.

الاستبيان

تاريخ بدء التحال : / / 201 رقم الإضبارة :

المشفى : المواساة الأسد الجامعي

الاسم : الجنس : ذكر أنثى

العمر : السكن :

الحالة الاجتماعية :

العادات الشخصية : التدخين : نعم لا الكمية :

الكحول : نعم لا الكمية :

أخرى :

السوابق المرضية :

السوابق الدوائية :

التحاليل المخبرية :

عند بدء الدراسة	PTH	Ca	P	P*Ca
الشهر الأول				
الشهر الثاني				
الشهر الثالث				
الشهر الرابع				
الشهر الخامس				

الاستجابة للعلاج : نعم لا

النتائج

أولا: المجموعة الأولى (عينة النبضى):

تتألف هذه المجموعة من 50 مريضاً ومريضة لديهم قصور كلوي مزمن وموضوعين على التحال الدموي مرتين أسبوعيا ولديهم فرط نشاط جارات درق ثانوي للقصور الكلوي المزمن .

تم وضع هذه المجموعة من المرضى على العلاج ب alfacalcidol فموي بجرعة 3مكغ مرتين بالأسبوع بعد كل جلسة تحال وسنعرض فيما يلي نتائج هذه المجموعة :

1.توزع المرضى على الفئات العمرية:

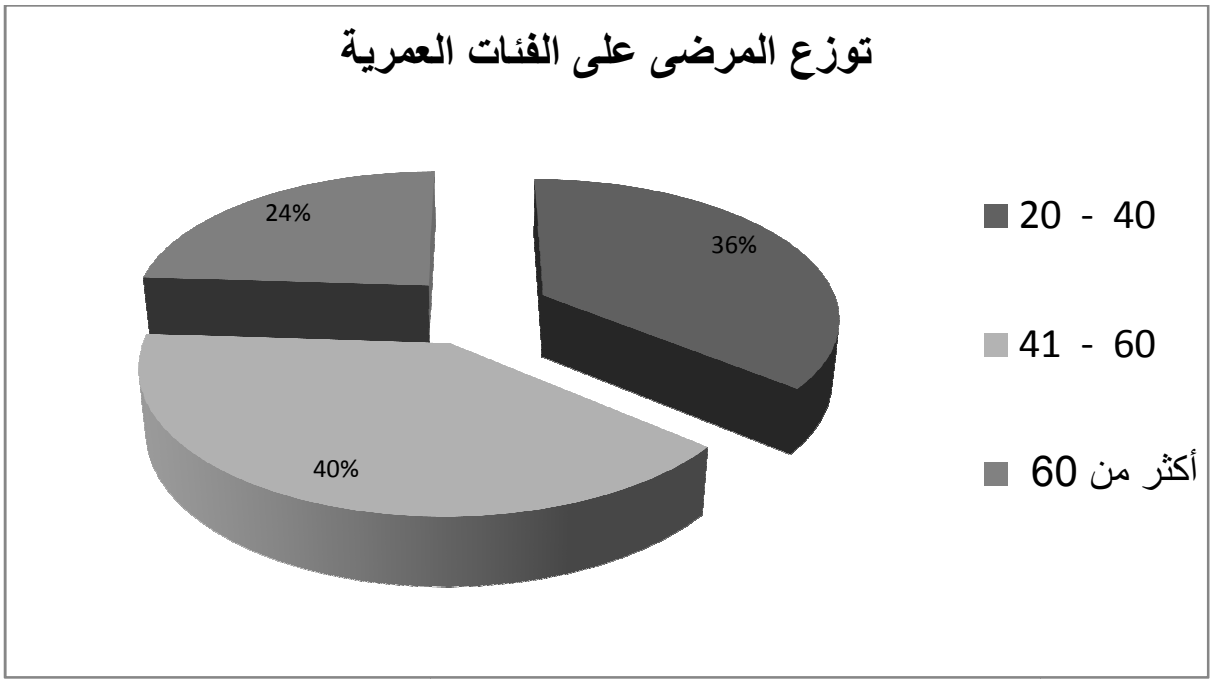
تم تقسيم المرضى في هذه العينة إلى ثلاث مجموعات عمرية المجموعة الأولى من 20 وحتى 40 سنة وكان عددهم 18 مريضاً ومريضة من أصل 50 أي بنسبة 36% .

أما المجموعة الثانية من 41 وحتى 60 سنة وكان عددهم 20 مريضاً ومريضة أي بنسبة 40% .

أما المجموعة الثالثة فتضم مرضى تجاوزت أعمارهم 60 سنة وكان عددهم 12 مريضاً ومريضة أي بنسبة 24% كما يوضح الجدول رقم 1 :

عدد المرضى/العمر	20 - 40 سنة	41 - 60 سنة	أكثر من 60 سنة
50	18	20	12
النسبة المئوية	%36	%40	%24

جدول (1) توزع المرضى على الفئات العمرية



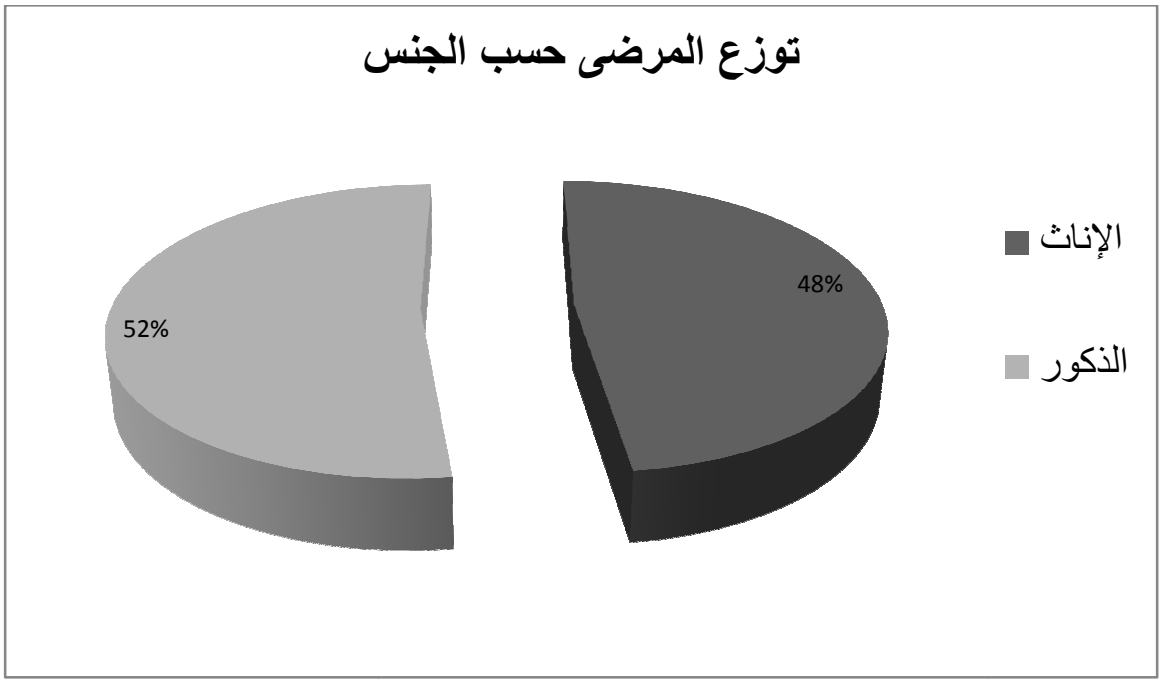
مخطط (1) توزع المرضى على الفئات العمرية

2.توزع المرضى حسب الجنس :

من أصل 50 مريضاً ومريضة وهو حجم العينة تواجد لدينا 24 مريضة أي بنسبة 48% أما المرضى الذكور فبلغ عددهم 26 مريضاً أي بنسبة 52%كما يوضح الجدول رقم 2 :

عدد المرضى	الإناث	الذكور
50	24	26
النسبة المئوية	%48	%52

جدول (2) توزع المرضى حسب الجنس



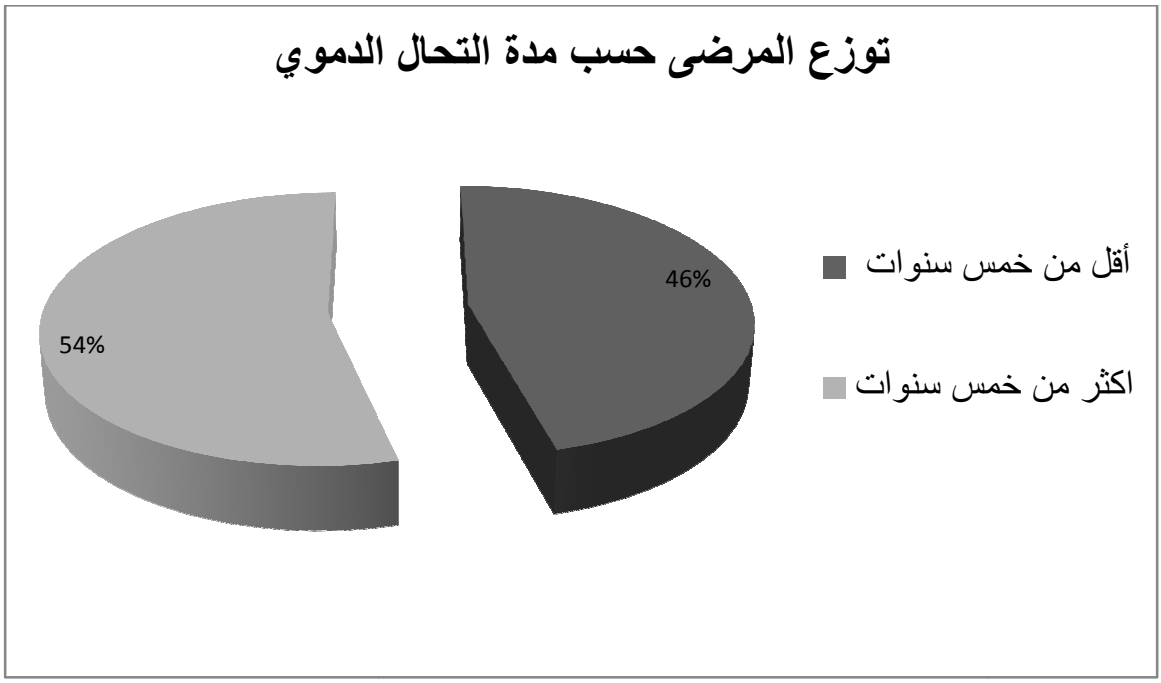
مخطط (2) توزع المرضى حسب الجنس

3. توزع المرضى حسب مدة التحال الدموي :

تم تقسيم مرضى العينة إلى مجموعتين حسب مدة التحال التي خضع لها المرضى، حيث وضع المرضى الذين لم يتجاوزوا الخمس سنوات منذ بدء التحال بمجموعة وكان عددهم 23 مريضاً ومريضة أي بنسبة 46% ،بينما كان المجموعة الثانية والتي تضم مرضى تجاوزوا مدة خمس سنوات منذ بدء التحال وكان عددهم 27 مريضاً ومريضة أي بنسبة 54% كما يبين الجدول رقم 3:

عدد المرضى	مدة أقل من خمس سنوات	مدة اكثر من خمس سنوات
50	23	27
النسبة المئوية	%46	%54

جدول (3) توزع المرضى حسب مدة التحال الدموي



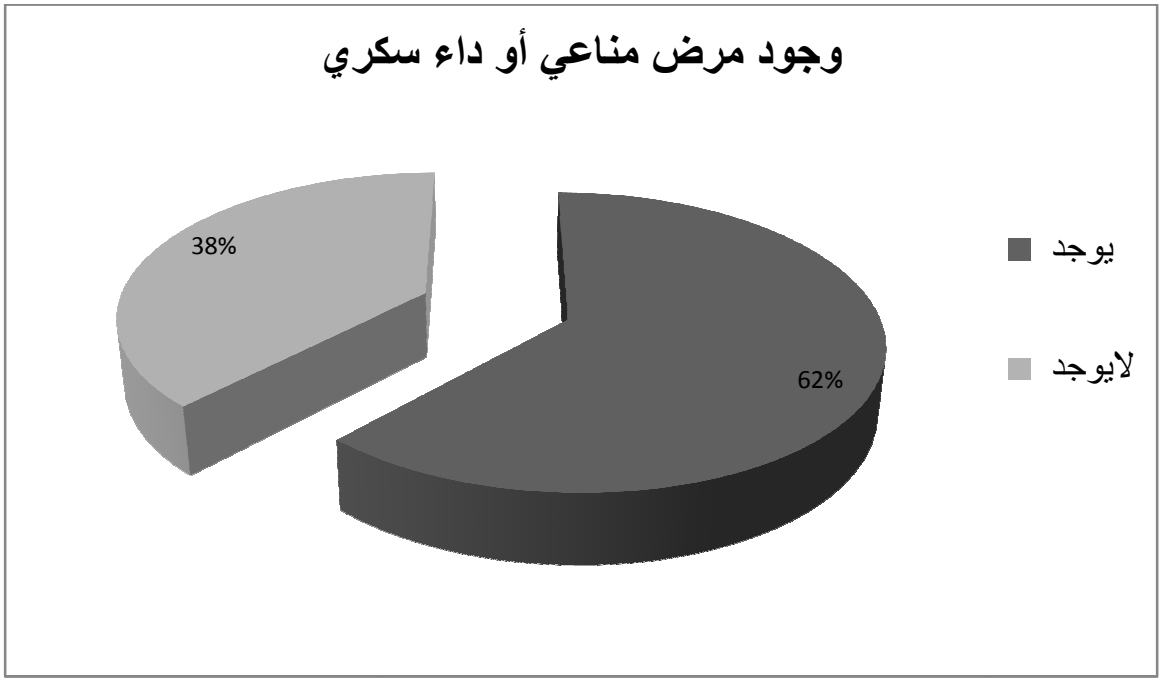
مخطط (3) توزع المرضى حسب مدة التحال الدموي

4.وجود مرض مناعي أو داء سكري :

تم التحري عن وجود الداء السكري بنمطيه الأول والثاني أو وجود أمراض مناعية مثل الذأب الحمامي أو التهابات الأوعية لدى أفراد العينة ،فكان عدد المرضى الذين لديهم مرض مناعي أو داء سكري او كليهما معا 31 مريضاً ومريضة أي بنسبة 62% أما أفراد العينة الذين ليس لديهم مرض مناعي أو داء سكري أو أحدهما فكان عددهم 19 مريضاً ومريضة أي بنسبة 38% كما يبين الجدول رقم 4:

عدد المرضى	يوجد مرض مناعي أو داء سكري	لايوجد مرض مناعي ولا داء سكري
50	31	19
النسبة المئوية	%62	%38

جدول (4) وجود مرض مناعي أو داء سكري



مخطط (4) وجود مرض مناعي أو داء سكري

5.توزع المرضى حسب قيمة PTH :

تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات حسب تركيز PTH وذلك عند البدء بالدراسة وكانت النتائج كما يلي:

A1: يتراوح تركيز PTH بين (300 – 500 بيكو غرام) وكان عدد المرضى في هذه المجموعة 16 مريضاً ومريضة أي بنسبة 32%.

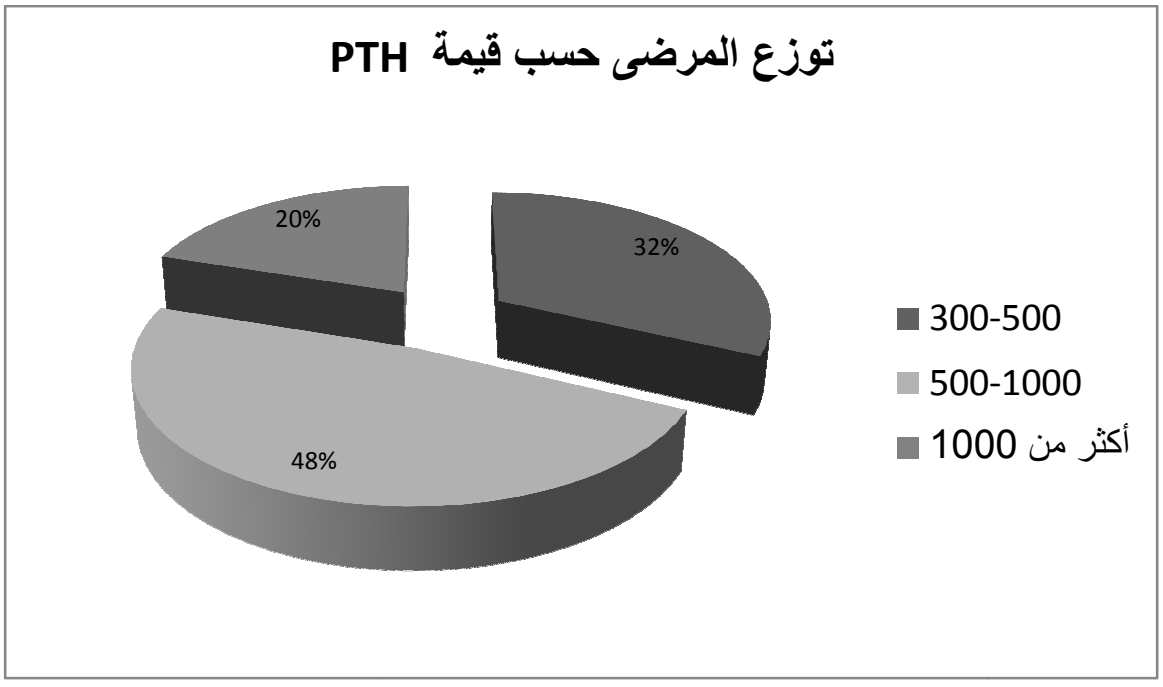
B1: يتراوح تركيز PTH بين (500 – 1000 بيكو غرام) وكان عدد المرضى في هذه المجموعة 24 مريضاً ومريضة أي بنسبة 48%.

C1: يتجاوز تركيز PTH 1000 بيكو غرام وكان عدد المرضى في هذه المجموعة 10 مريضاً ومريضة أي بنسبة 20%.

والجدول رقم 5 يوضح هذه النتائج:

عدد المرضى	تركيز PTH	300-500 pg/ml	500-1000 pg/ml	أكثر من 1000 pg/ml
50		16	24	10
النسبة المئوية		%32	%48	%20

جدول (5) توزع المرضى حسب قيمة PTH



مخطط (5) توزع المرضى حسب قيمة PTH

6.استجابة المرضى للعلاج:

العدد الكلي للمرضى في المجموعة 50 استجاب منهم 31 مريضاً استجابة تامة أي بنسبة 62% علما أن الاستجابة التامة للعلاج تعني وصول PTH إلى مستوى 250 بيكو غرام وما دون خلال فترة الدراسة والمقدرة ب 20 أسبوعا.

عدد المرضى في المجموعة A1 16 مريضاً استجاب منهم للعلاج 14 مريضاً ومريضة.

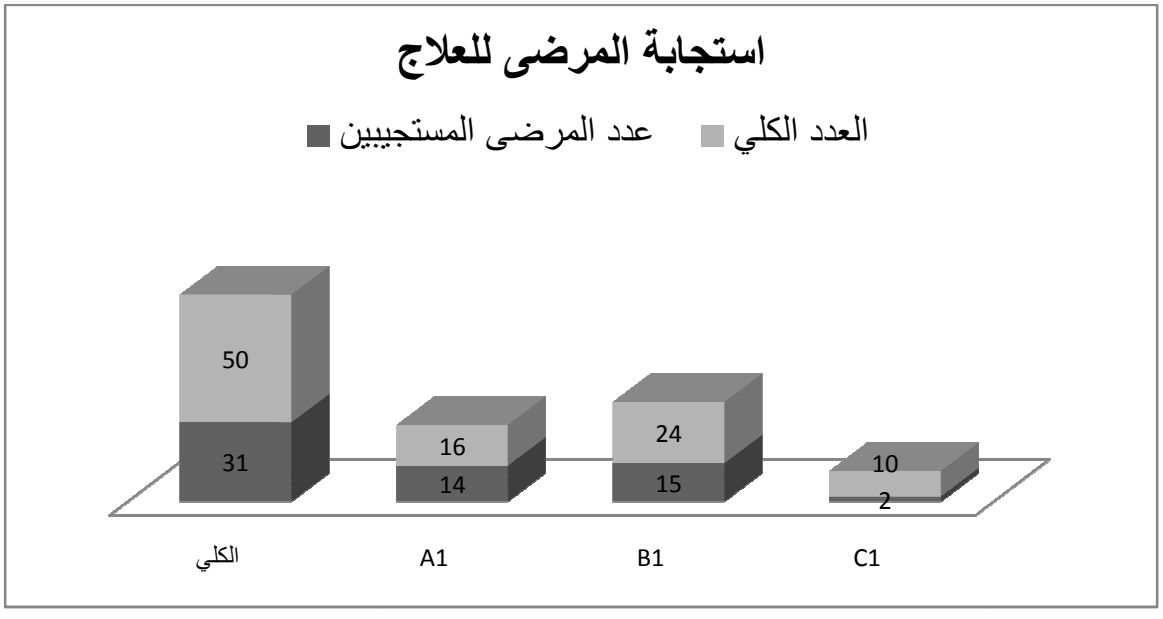
أما في المجموعة B1 وهي 24 مريضاً استجاب منهم 15 مريضاً ومريضة.

أما في المجموعة C1 وهي 10 مرضى استجاب منهم اثنان.

كما يوضح الجدول رقم 6:

عدد المرضى	الكلي	A1	B1	C1
50	50/31	16/14	24/15	10/2
النسبة المئوية	%62	%87.5	%62.5	%20

جدول (6) استجابة المرضى للعلاج



مخطط (6) استجابة المرضى للعلاج

7.متابعة مستوى الكالسيوم بالمصل خلال العلاج:

حافظت شاردة الكالسيوم على استقرارها لدى أفراد العينة ولم يحدث ارتفاع هذه الشاردة إلى 11 ملغ/دل إلا عند مريضين من أصل خمسين مريضاً أي بنسبة 4% كما يبين الجدول رقم 7:

عدد المرضى	مستوى الكلس أقل من 11ملغ/دل	مستوى الكلس 11ملغ/دل فما فوق
50	48	2
النسبة المئوية	%96	%4

جدول (7) متابعة مستوى الكالسيوم بالمصل خلال العلاج

8.متابعة مستوى الفوسفور المصلي خلال العلاج:

بالنسبة لشاردة الفوسفور حافظت على استقرارها خلال فترة العلاج وذلك باستخدام العلاجات المناسبة لدى 46 مريضاً ومريضة من العينة المدروسة أي بنسبة 92% ولكنها وصلت ل7ملغ /دل عند 4 مرضى من العينة أي 8% كما يبين الجدول رقم 8:

عدد المرضى	مستوى فوسفوربالمصل ما دون 7ملغ/دل	مستوى الفوسفور بالمصل 7 ملغ/دل
50	46	4
النسبة المئوية	%92	%8

جدول (8) متابعة مستوى الفوسفور المصلي خلال العلاج

ثانيا: المجموعة الثانية (عينة العلاج المستمر):

تتألف هذه المجموعة من 50 مريضاً ومريضة لديهم قصور كلوي مزمن وموضوعين على التحال الدموي مرتين أسبوعيا ولديهم فرط نشاط جارات درق ثانوي للقصور الكلوي المزمن .

تم وضع هذه المجموعة من المرضى على العلاج ب alfacalcidol فموي بجرعة 1مكغ حبة واحدة يوميا عدا يوم الجمعة وسنعرض فيما يلي نتائج هذه المجموعة :

1.توزع المرضى على الفئات العمرية:

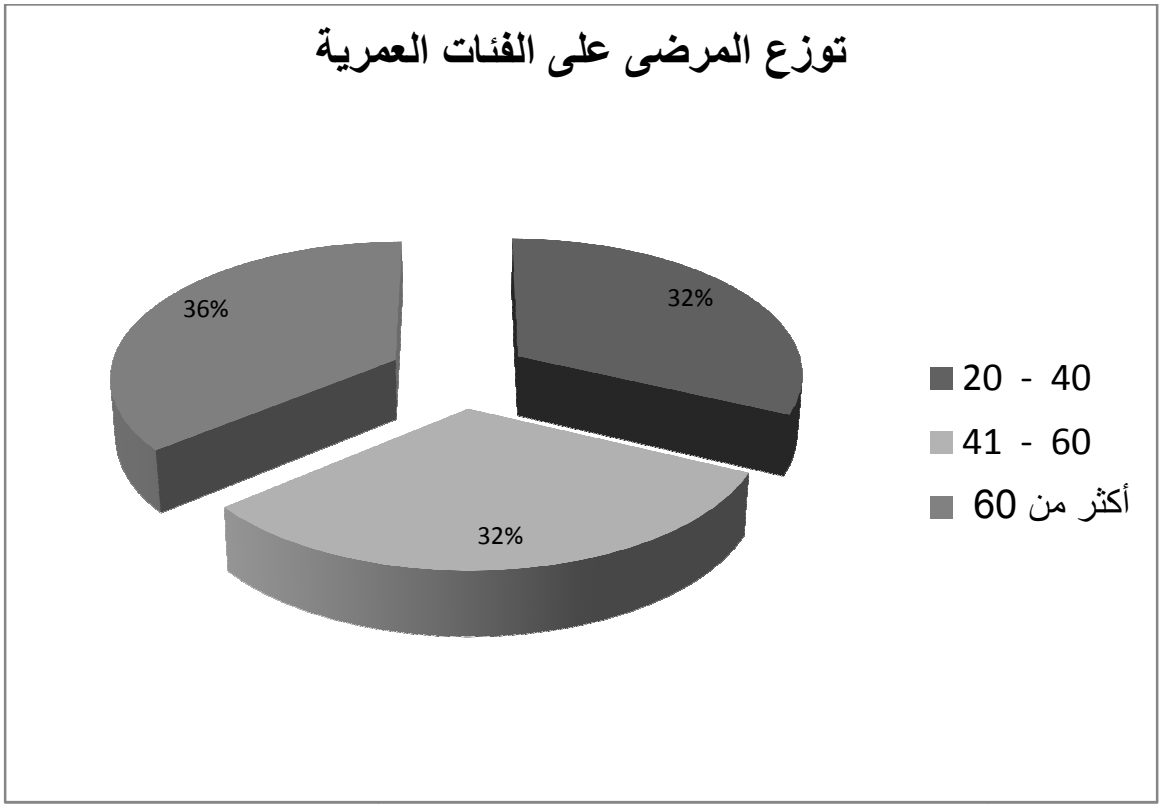
تم تقسيم المرضى في هذه العينة إلى ثلاث مجموعات عمرية المجموعة الأولى من 20 وحتى 40 سنة وكان عددهم 16 مريضاً ومريضة من أصل 50 أي بنسبة 32%.

أما المجموعة الثانية من 41 وحتى 60 سنة وكان عددهم 16 مريضاً ومريضة أي بنسبة 32% .

أما المجموعة الثالثة فتضم مرضى تجاوزت أعمارهم 60 سنة وكان عددهم 18 مريضاً ومريضة أي بنسبة 36% كما يوضح الجدول رقم 9 :

عدد المرضى/العمر	20 - 40 سنة	41 - 60 سنة	أكثر من 60 سنة
50	16	16	18
النسبة المئوية	%32	%32	%36

جدول (9) توزع المرضى على الفئات العمرية



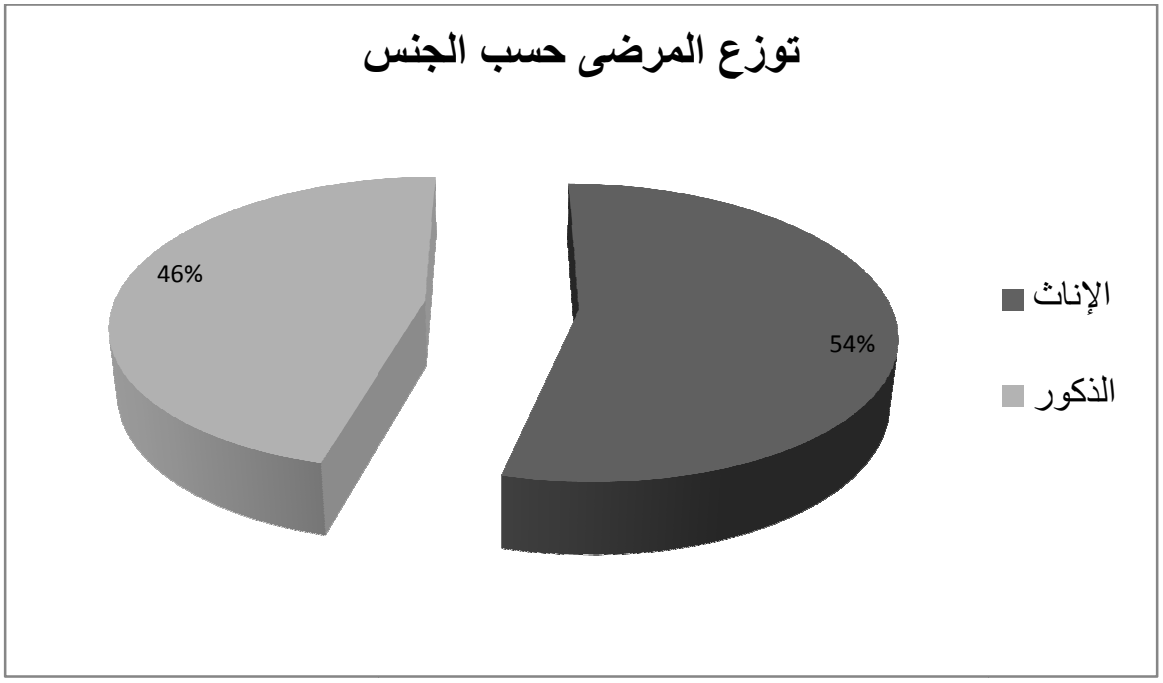
مخطط (7) توزع المرضى على الفئات العمرية

2.توزع المرضى على الجنس :

من أصل 50 مريضاً ومريضة وهو حجم العينة تواجد لدينا 27 مريضة أي بنسبة 54% أما المرضى الذكور فبلغ عددهم 23 مريضاً أي بنسبة 46% كما يوضح الجدول رقم 10 :

عدد المرضى	الإناث	الذكور
50	27	23
النسبة المئوية	%54	%46

جدول (10) توزع المرضى على الجنس



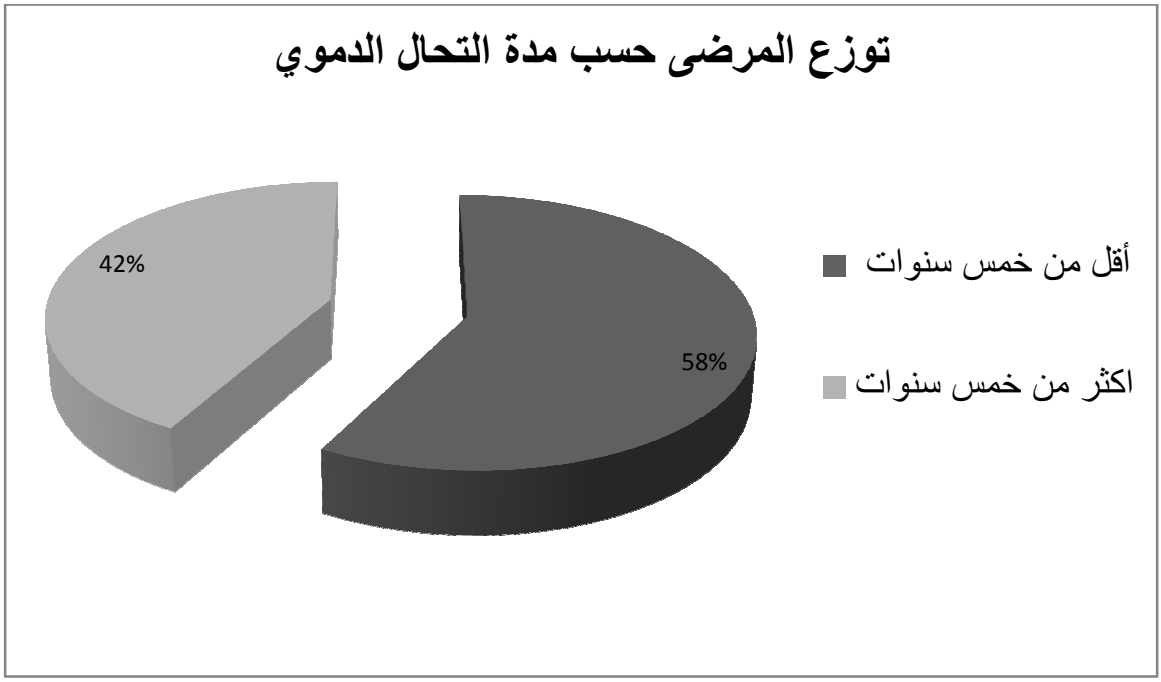
مخطط (8) توزع المرضى حسب الجنس

3. توزع المرضى حسب مدة التحال الدموي :

تم تقسيم مرضى العينة إلى مجموعتين حسب مدة التحال التي خضع لها المرضى، حيث وضع المرضى الذين لم يتجاوزوا الخمس سنوات منذ أن بدؤوا التحال بمجموعة وكان عددهم 29 مريضاً ومريضة أي بنسبة 58% بينما كان المجموعة الثانية والتي تضم مرضى تجاوزوا مدة خمس سنوات منذ أن بدؤوا التحال وكان عددهم 21 مريضاً ومريضة أي بنسبة 42% كما يبين الجدول رقم 11:

عدد المرضى	مدة أقل من خمس سنوات	مدة اكثر من خمس سنوات
50	29	21
النسبة المئوية	%58	%42

جدول (11) توزع المرضى حسب مدة التحال الدموي



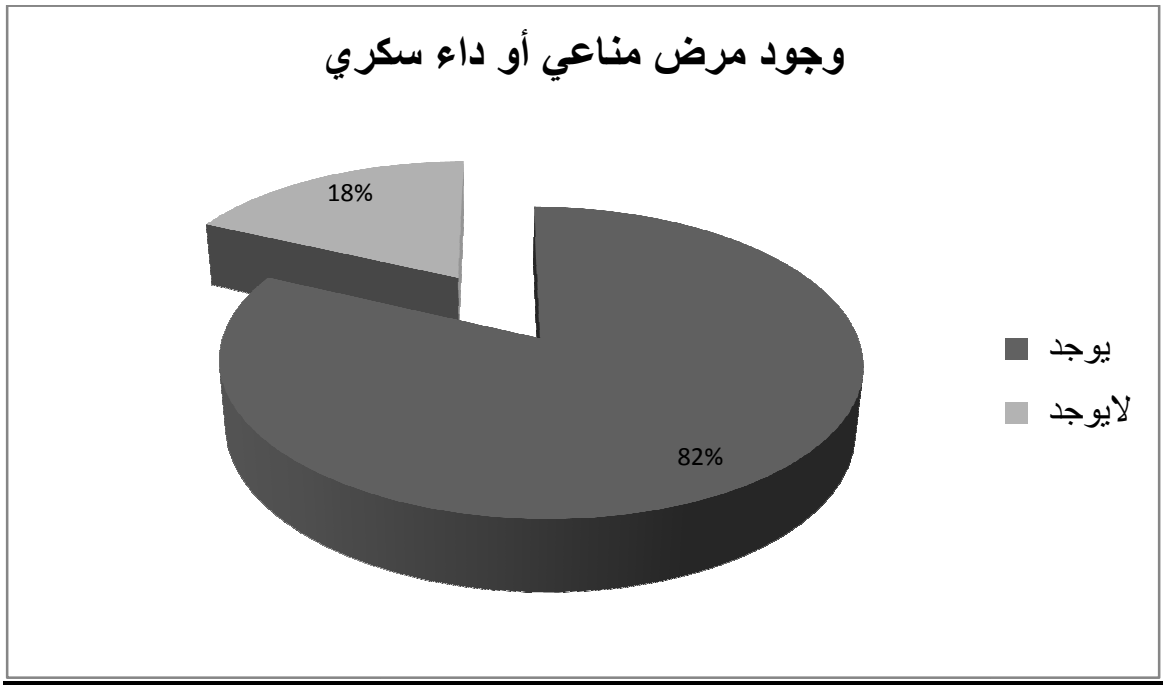
مخطط (9) توزع المرضى حسب مدة التحال الدموي

4.وجود مرض مناعي أو داء سكري:

تم التحري عن وجود داء سكري بنمطيه الأول والثاني أوأمراض مناعية مثل الذأب الحمامي أو التهابات الأوعية لدى أفراد العينة، فكان عدد المرضى الذين لديهم داء سكري أو مرض مناعي أو كلاهما 41 مريضاً ومريضة أي بنسبة 82% أما أفراد العينة الذين ليس لديهم مرض مناعي أو داء سكري أو أحدهما فكان عددهم 9 مريضاً ومريضة أي بنسبة 18%كما يبين الجدول رقم 12:

عدد المرضى	يوجد مرض مناعي أو داء سكري	لا يوجد مرض مناعي أو داء سكري
50	41	9
النسبة المئوية	%82	%18

جدول (12) وجود مرض مناعي أو داء سكري



مخطط (10) وجود مرض مناعي أو داء سكري

5.توزع المرضى حسب قيمة PTH :

تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات حسب تركيز PTH وكانت النتائج كما يلي:

A2: يتراوح تركيز PTH بين (300 – 500 بيكو غرام/مل) وكان عدد المرضى في هذه المجموعة 11 مريضاً ومريضة أي بنسبة 22% .

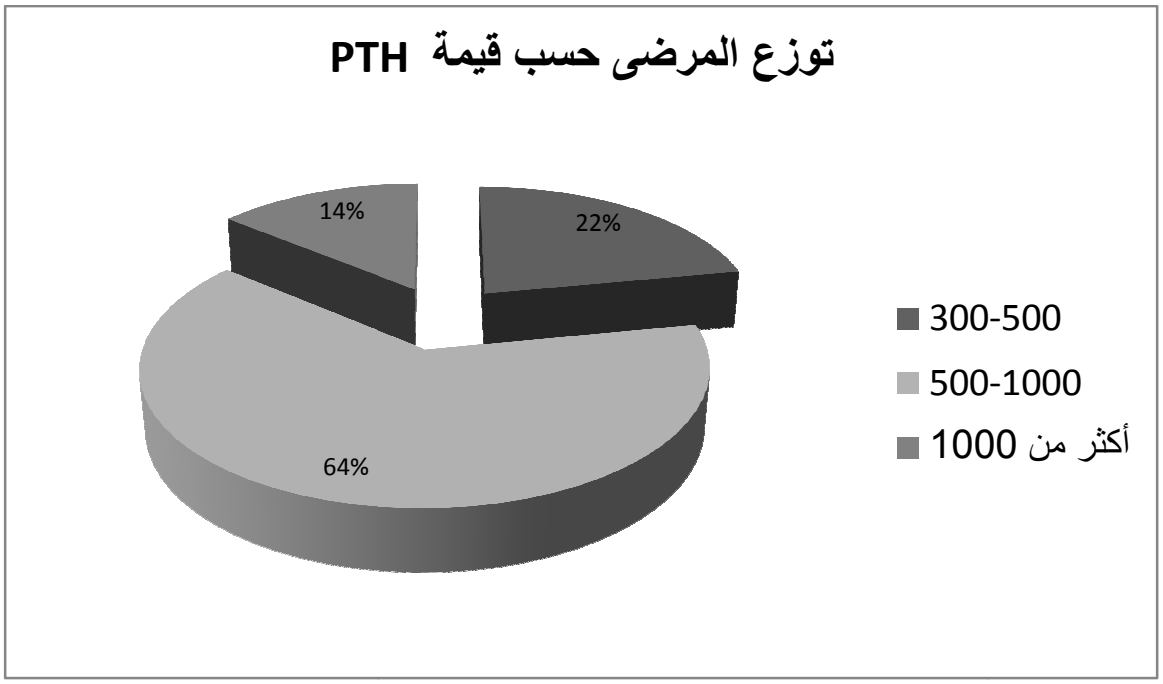
B2: يتراوح تركيز PTH بين (500 - 1000 بيكو غرام/مل) وكان عدد المرضى في هذه المجموعة 32 مريضاً ومريضة أي بنسبة 64% .

C2: يتجاوز تركيز PTH 1000 بيكو غرام/مل وكان عدد المرضى في هذه المجموعة 7 مريضاً ومريضة أي بنسبة 14% .

والجدول رقم 13 يوضح هذه النتائج:

عدد المرضى	تركيز PTH	500-300 Pg/ml	1000-500 Pg/ml	أكثر من 1000 Pg/ml
50		11	32	7
النسبة المئوية		%22	%64	%14

جدول (13) توزع المرضى حسب قيمة PTH



مخطط (11) توزع المرضى حسب قيمة PTH

6.استجابة المرضى للعلاج:

العدد الكلي للمرضى في المجموعة 50 استجاب منهم 27 مريضاً استجابة تامة أي بنسبة 54% علما أن الاستجابة التامة للعلاج تعني وصول PTH إلى مستوى 250 بيكو غرام وما دون خلال فترة الدراسة والمقدرة ب 20 أسبوع.

عدد المرضى في المجموعة A2 11 مريضاً استجاب منهم للعلاج 9 مرضى

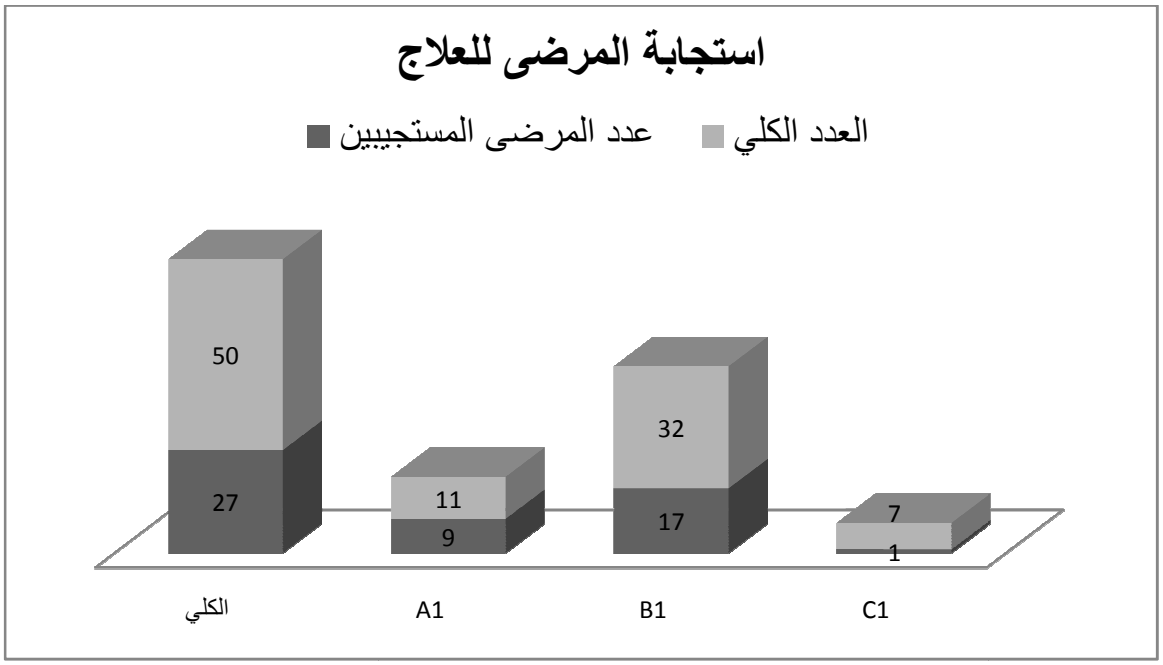
أما في المجموعة B2 وهي 32 مريضاً استجاب منهم 17 مريضاً ومريضة.

أما في المجموعة C2 وهي 7 مرضى استجاب منهم مريض واحد.

كما يوضح الجدول رقم 14:

عدد المرضى	الكلي	A2	B2	C2
50	50/27	11/9	32/17	7/1
النسبة المئوية	%54	%81.8	%53.125	%14.2

جدول (14) استجابة المرضى للعلاج



مخطط (12) استجابة المرضى للعلاج

7.متابعة مستوى الكالسيوم بالمصل خلال العلاج:

حافظت شاردة الكالسيوم على استقرارها لدى أفراد العينة ولم يحدث ارتفاع هذه الشاردة إلى 11 ملغ/دل إلا عند 5 مرضى من أصل خمسين مريضاً أي بنسبة 10% كما يبين الجدول رقم 15:

عدد المرضى	مستوى الكلس أقل من 11ملغ/دل	مستوى الكلس 11ملغ/دل فما فوق
50	45	5
النسبة المئوية	%90	%10

جدول (15) متابعة مستوى الكالسيوم بالمصل خلال العلاج

8.متابعة مستوى الفوسفور المصلي خلال العلاج:

بالنسبة لشاردة الفوسفور حافظت على استقرارها خلال فترة العلاج وذلك باستخدام العلاجات المناسبة لدى 47 مريضاً ومريضة من العينة المدروسة أي بنسبة 94% ولكنها وصلت ل7ملغ /دل عند 3مرضى من العينة أي 6% كما يبين الجدول رقم 16:

عدد المرضى	مستوى فوسفوربالمصل ما دون 7ملغ/دل	مستوى الفوسفور بالمصل 7 ملغ/دل فما فوق
50	47	3
النسبة المئوية	%94	%6

جدول (16) متابعة مستوى الفوسفور المصلي خلال العلاج

ثالثا: المقارنة بين نتائج المجموعتين :

1.مقارنة عدد المرضى بكل مجموعة:

تم اختيار 50 مريضاً ومريضة بكل مجموعة وذلك حسب قانون التعشية وتبعا لشروط الاشتمال والاستبعاد الخاصة بالدراسة والمذكورة سابقا.

2.مقارنة أعمار المرضى بكل مجموعة :

بالنسبة للمجموعة الأولى وهي مجموعة العلاج النبضي التي تم وضعها على Alfacalcidol 3 مكغ مرتين بالأسبوع كان المتوسط الحسابي لأعمار المرضى55±11.8 .

أما بالنسبة للمجموعة الثانية وهي مجموعة العلاج المستمر التي تم وضعها على Alfacalcidol 1 مكغ يوميا عدا الجمعة فكان المتوسط الحسابي لأعمار المرضى 57±8.4والجدول رقم 17 يوضح ماسبق :

	المجموعة الأولى (النبضي)	المجموعة الثانية (المستمر)
المتوسط الحسابي لأعمار المرضى	55±11.8	57±8.4

جدول (17) مقارنة أعمار المرضى بكل مجموعة

ولدى حساب P value كانت 0.847 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لايوجد دلالة إحصائية أي لا يوجد فروق ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين.

3.***مقارنة بين توزع المرضى على الجنس بكل مجموعة*** :

بالمجموعة الأولى كان عدد الاناث 24 مريضة أما الذكور26 مريضاً بينما كان عدد الإناث 27 مريضة بالمجموعة الثانية أما الذكور فكان عددهم 23 مريضاً والجدول رقم 18 يبين ما سبق:

	المجموعة الأولى (النبضي)	المجموعة الثانية (المستمر)
عدد الذكور	26	23
عدد الإناث	24	27

جدول (18) مقارنة بين توزع المرضى على الجنس بكل مجموعة

4.مقارنة بين توزع المرضى على فترة التحال التي خضعوا لها بكل مجموعة:

لدى حساب المتوسط الحسابي للفترة التي أمضاها مرضى المجموعة الأولى على التحال بالأشهر كانت النتيجة 44.8±55أما المتوسط الحسابي لنفس القيمة عند مرضى المجموعة الثانية فكانت النتيجة 47.19±52.1 والجدول رقم 19 يوضح ماسبق:

	المجموعة الأولى (النبضي)	المجموعة الثانية (المستمر)
المتوسط الحسابي لفترة التحال	44.8±55	47.19±52.1

جدول (19) مقارنة بين توزع المرضى على فترة التحال التي خضعوا لها

ولدى حساب P value كانت النتيجة 0.66 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا دلالة إحصائية هامة للفروق بين المجموعتين .

5.مقارنة بين متوسط قيم PTH بكل مجموعة عند بدء العلاج وعند نهايته:

تم حساب المتوسط الحسابي لقيم هرمون جارات الدرق PTH للمجموعة الأولى وهي المجموعة التي وضعت على العلاج ب Alfacalcidol بشكل نبضي عند بداية الدراسة ونهايتها ،كما تم حساب المتوسط الحسابي لكل مجموعة فرعية من المجموعة الأولى (A1 B1 C1) والمقسمة سابقا حسب تركيز PTH وذلك عند بداية العلاج ونهايته .

كما تم حساب المتوسط الحسابي لقيم PTH في المجموعة الثانية وهي المجموعة المعالجة ب Alfacalcidol بشكل يومي مستمر عند بداية الدراسة ونهايتها ،علما أن مدة الدراسة هي 20 أسبوع،كذلك تم حساب المتوسط الحسابي لقيم PTH لكل مجموعة فرعية من المجموعة الثانية (A2 B2 C2) والمقسمة حسب تركيز PTH والجدول رقم 20 يبين ماسبق:

المجموعة الأولى	**المتوسط لكامل المجموعة**	**المتوسط لمجموعة A1**	**المتوسط لمجموعة B1**	**المتوسط لمجموعة C1**
بداية الدراسة	894.16±342.22	397.24±102.3	734.80±276.54	1584.85± 345.5
نهاية الدراسة	284.55±287.35	211.48±97.5	274.22±204.98	537.10±216.78
المجموعة الثانية	**المتوسط لكامل المجموعة**	**المتوسط لمجموعة A2**	**المتوسط لمجموعة B2**	**المتوسط لمجموعة C2**
بداية الدراسة	689.12±246.23	394.78±99.47	627.11±154.90	1274.2±89.4
نهاية الدراسة	236.84±237.04	245.35±164.87	317.57±216.2	657.12±174.07

جدول (20) مقارنة بين متوسط قيم PTH بكل مجموعة عند بدء العلاج وعند نهايته

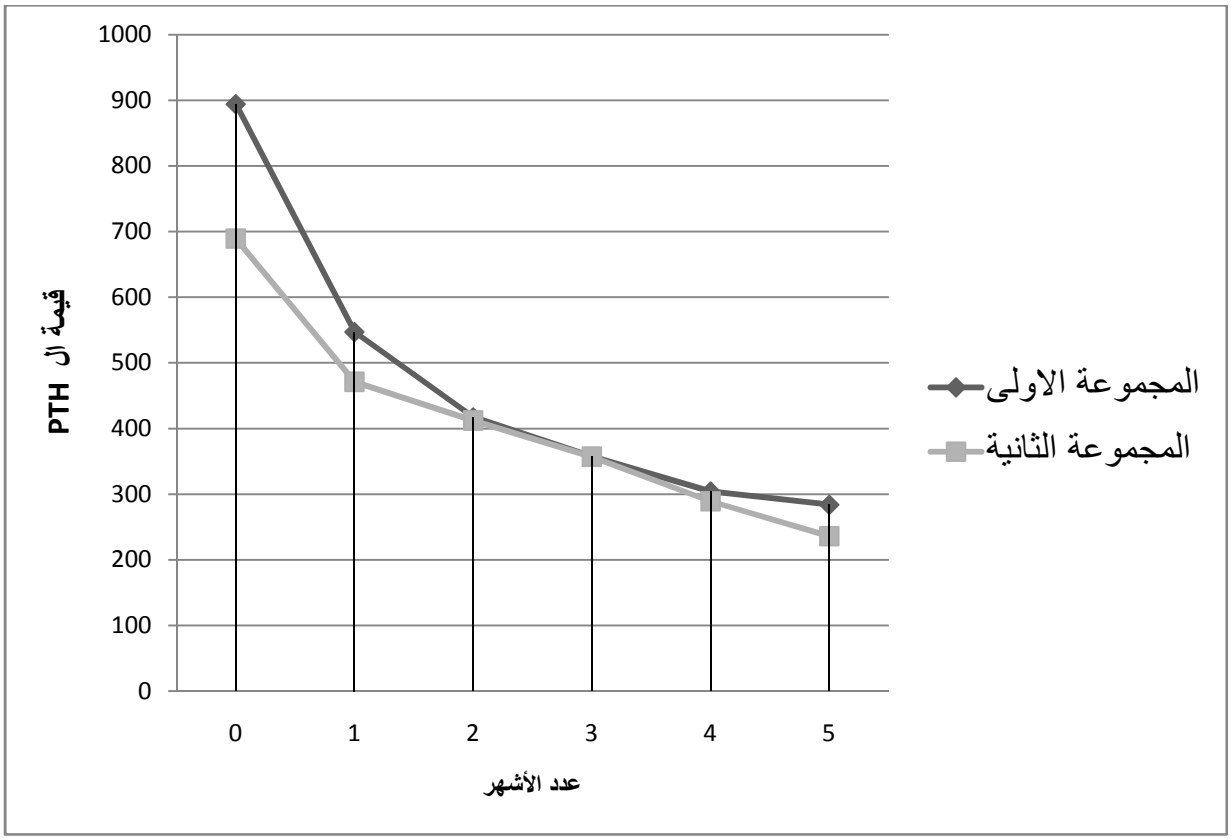
نلاحظ من الجدول رقم 20 حدوث انخفاض بالمتوسط الحسابي لقيم هرمون جارات الدرق PTH وذلك في كلا المجموعتين، وهذا يدل على أن عدد من المرضى بكتلا المجموعتين استطاعوا الوصول لنقطة النهاية من الدراسة، أي أنهم حققوا الهدف من العلاج سواء تم إعطاؤه بشكل يومي أو نبضي وتم علاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي وضبط قيم PTH ضمن الحدود المطلوبة، ولمعرفة أي من الطريقتين كانت أفضل وأسرع سيتم تفصيل ومناقشة النتائج فيما سيأتي لاحقا.

6.***مقارنة بين المجموعتين من حيث الاستجابة للعلاج في كل شهر من أشهر الدراسة***:

قمنا بحساب المتوسط الحسابي لقيم هرمون النمو PTH للمجموعة الأولى وذلك عند بداية الدراسة ولكل شهر من أشهر الدراسة وحتى نهاية الدراسة، وكذلك قمنا بحساب المتوسط المتوسط الحسابي لقيم هرمون النمو PTH للمجموعة الثانية وذلك عند بداية الدراسة ولكل شهر من أشهر الدراسة وحتى نهاية الدراسة وهي مبينة بالجدول رقم 21:

	متوسط قيم PTH عند المجموعة الاولى (النبضي)	متوسط قيم PTH عند المجموعة الثانية (المستمر)	P value
نقطة البداية	894.16±342.22	689.12±246.23	ليس لها دلالة
الشهر 1	547.21±317.20	471.05±209.45	0.05 >
الشهر 2	417.54±241.71	412.79±254.12	ليس لها دلالة
الشهر 3	357.57±243.18	357.67±237.24	ليس لها دلالة
الشهر 4	304.79±237.49	289.74±107.94	ليس لها دلالة
الشهر 5 (نهاية الدراسة)	284.55±287.35	236.84±237.04	ليس لها دلالة

جدول (21) مقارنة بين المجموعتين من حيث الاستجابة للعلاج في كل شهر من أشهر الدراسة



مخطط (13) مقارنة بين المجموعتين من حيث الاستجابة للعلاج في كل شهر من أشهر الدراسة

نلاحظ من الجدول رقم 21 أن قيم P Value ليست ذات قيمة إحصائية عند بداية الدراسة ونهايتها وكذلك بكل أشهر الدراسة عدا الشهر الأول، وهذا يدل على أنه لا يوجد اختلاف بين طريقتي إعطاء الدواء لخفض قيم PTH في الأشهر المذكورة بينما في الشهر الأول كانت Pvalue أقل من0.05 مما يدل على وجود فارق ذو قيمة إحصائية بين طريقتي الإعطاء خلال الشهر الأول، ولذلك سنقوم بتفصيل النتائج خلال الشهر الأول حسب مجموعات المرضى وذلك لدراسة التأثير بكل مجموعة على حدى.

نستنتج مما سبق أن الإعطاء النبضي للدواء يحقق سرعة بالاستجابة أكثر من الإعطاء المستمر للدواء، رغم أن الطريقتين فعالتان في خفض مستويات PTH وعلاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى القصور الكلوي في نهاية الدراسة.

نتائج الشهر الأول لمجموعتي المرضى :

عند دراسة الاستجابة على العلاج في المجموعتين كانت النتائج كما يلي :

في المجموعة الأولى استطاع 13 مريضاً من أصل 50 مريضاً الوصول لنقطة النهاية من الدراسة، وهي قيمة PTH مادون 250 بيكو غرام /مل خلال الشهر الأول أي بنسبة 26%من المرضى، وكانت النتائج بالمجموعات الفرعية كما يلي في المجموعة A1 استجاب 9 مرضى من أصل 16 اي بنسبة 56.25% أما المجموعة B1 استجاب 4 مرضى من أصل 24 أي بنسبة 16.6% أما المجموعة C1 فلم يستجب أي مريضاً خلال الشهر الأول.

أما المجموعة الثانية فاستطاع 7 مرضى من أصل 50 مريضاً الوصول إلى نقطة النهاية من الدراسة المذكورة سابقا أي بنسبة 14% وكانت النتائج بالمجموعات الفرعية كما يلي في المجموعة A2 استجاب 5 مرضى من أصل 11 أي بنسبة 45.45% اما المجموعة B2 استجاب مريضان من أصل 32 أي بنسبة 6.25% أما المجموعة C2 فلم يستجب منها أي مريضاً والجدول رقم 22 يوضح ما سبق:

	المجموع	مجموعة من 500-300 Pg/ml	مجموعة من 1000-500 Pg/ml	مجموعة > 1000 Pg/ml
المجموعة الاولى(النبضي)	(%26)13/50	(%56.25)9/16	(%16.6)4/24	0/10
المجموعة الثانية(المستمر)	(%14)7/50	(%45.45)5/11	(%6.25)2/32	0/7
P value	أقل من 0.05	أقل من 0.05	ليس لها دلالة	ليس لها دلالة

جدول (22) نتائج الشهر الأول لمجموعتي المرضى

نلاحظ من الجدول رقم 22 أن نسبة المرضى الذين وصلوا الى نقطة النهاية بالمجموعة الأولى أعلى من المجموعة الثانية وكانت P value أقل من 0.05 أي ذات قيمة إحصائية .

وبتفصيل المرضى حسب المجموعات نلاحظ أنه في المجموعة من 300-500 أي A1 A2 فقط كانت P value فيها أقل من0.05 وبالتالي هي المجموعة الوحيدة التي كان يوجد فيها فرق احصائي بالاستعمال النبضي والمتقطع للدواء .

يدلنا ما سبق على أن الاستفادة العظمى من العلاج تكون عند إعطاء الدواء للمرضى الذين لديهم تركيز PTH عند بدء العلاج ضمن 300-500 بيكو غرام، وهؤلاء المرضى يستجيبون بشكل أسرع وأفضل عند علاجهم بطريقة نبضية من علاجهم بشكل يومي وذلك خلال المراحل الباكرة من العلاج.

7.*مقارنة نسب الاستجابة بين المجموعتين عند نهاية الدراسة* :

تم المقارنة بين المجموعتين من حيث الاستجابة للعلاج في نهاية الدراسة والمحددة ب 20 أسبوع، وقد كانت نسبة الاستجابة بالمجموعة الأولى الموضوعة على العلاج النبضي 62% مقابل 54% بالمجموعة الثانية الموضوعة على العلاج المستمر حيث استجاب 31 مريضاً ومريضة بالمجموعة الأولى مقابل 27 مريضاً ومريضة بالمجموعة الثانية .

ولدى تفصيل النتائج بالمجموعات الفرعية كانت النتائج كما يلي :

بالمجموعة A1 استجاب 14 مريضاً من أصل 16 مريضاً أي بنسبة 87.5% مقابل 9 مرضى من أصل 11 مريضاً بالمجموعة A2 أي بنسبة 80.8%.

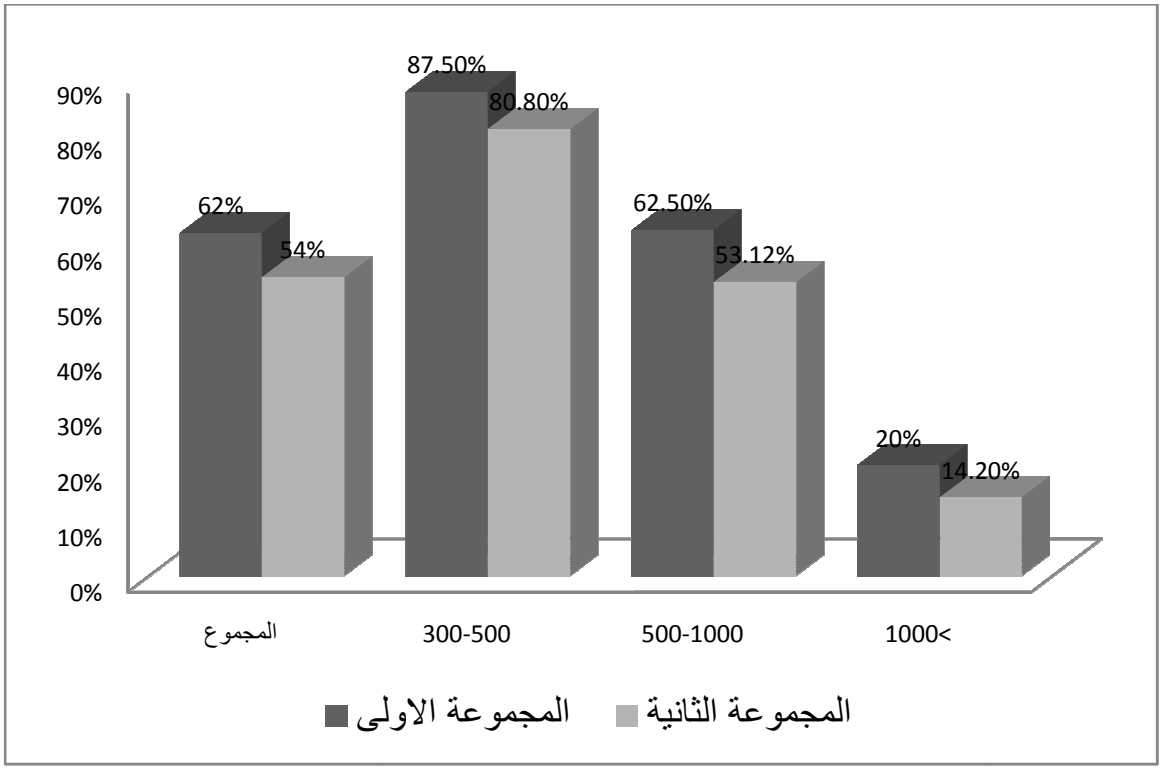
بالمجموعة B1 استجاب 15 مريضاً من أصل 24 مريضاً اي بنسبة 62.5% مقابل 17 مريضاً من أصل 32 مريضاً بالمجموعة B2 أي بنسبة 53.125% .

بالمجموعة C1 استجاب مريضان من أصل 10 مرضى أي بنسبة 20% مقابل 1 مريضاً واحد فقط من اصل 7 مرضى بالمجموعة C2 اي بنسبة 14.2%.

والجدول رقم 23 يوضح ما سبق:

	المجموع	مجموعة من 500-300 Pg/ml	مجموعة من 1000-500 Pg/ml	مجموعة < 1000 Pg/ml
المجموعة الاولى (النبضي)	31/50 (62%)	14/16 (87.5%)	15/24 (62.5%)	2/10 (20%)
المجموعة الثانية (المستمر)	27/50 (54%)	11/9 (80.8%)	17/32 (53.125%)	1/7 (14.2%)
P value	لا دلالة احصائية	لا دلالة احصائية	لا دلالة احصائية	لا دلالة احصائية

جدول (23) مقارنة نسب الاستجابة بين المجموعتين عند نهاية الدراسة



مخطط (14) مقارنة نسب الاستجابة بين المجموعتين عند نهاية الدراسة

نلاحظ من الجدول رقم 23 أن قيمة P value للمقارنة بين المجموعتين السابقتين أكبر من 0.05 أي ليست ذات دلالة احصائية، وكذلك لكل مجموعة فرعية من المجموعتين وهذا يدل على أن العلاج ب Alfacalcidol سواء بطريقة نبضية أو بطريقة مستمرة فعال في علاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى التحال الدموي، ولافرق في استخدامهما من حيث الوصول للهدف المطلوب إلا أنه عند الاستخدام النبضي للدواء يتم الوصول للقيم المطلوبة بسرعة أكبر من الاستخدام المستمر.

8.*مقارنة جداء الكلس بالفوسفور بين المجموعتين عند بداية ونهاية الدراسة :*

تمت مقارنة المتوسط الحسابي لقيم جداء الكلس والفوسفور لدى المجموعتين وذلك في بداية الدراسة ونهايتها والنتائج مبينة بالجدول رقم 24:

	بداية الدراسة	نهاية الدراسة	P value
المجموعة الاولى (النبضي)	47.15±10.49	50.79±14.9	ليس لها دلالة
المجموعة الثانية (المستمر)	50.76±12.46	51.43±13.45	ليس لها دلالة

جدول (24) مقارنة جداء الكلس بالفوسفور بين المجموعتين عند بداية ونهاية الدراسة

نلاحظ من الجدول رقم 24 أن P value ليس لها أي دلالة احصائية أي أن الإعطاء المستمر و النبضي للدواء يؤثر بنفس الطريقة على ارتفاع كل من الكلس و الفوسفور .

المناقشة :

- تهدف الدراسة لمعرفة أي الطريقتين بالعلاج هي أكثر فعالية وسرعة في ضبط قيم PTH والسيطرة الأفضل على المرض.

- تم تقسيم كل مجموعة حسب الفئات العمرية إلى ثلاث مجموعات من 20-40 ومن 40-60 واكبر من 60، كما تم حساب المتوسط الحسابي لأعمار المرضى بالمجموعتين مع حساب P value وكانت أكبر من 0.05 أي أنها تدل على عدم وجود فروق احصائية بين المجموعتين من حيث العمر .

- تم توزيع المرضى بكل مجموعة حسب الجنس حيث تم حساب عدد المرضى الذكور وعدد المرضى الاناث بكل مجموعة.

- تم تقسيم المرضى بكل مجموعة حسب مدة التحال الى مجموعتين أقل من خمس سنوات وأكثر من خمس سنوات، ومن ثم حساب المتوسط الحسابي لمدة التحال بالأشهر للمرضى بكل مجموعة ولدى مقارنة النتائج وحساب P value كانت أكبر من 0.05 أي أنه لا توجد فروق احصائية بين المجموعتين من حيث مدة التحال.

- تم البحث عن وجود مرض مناعي أو داء سكري لدى المرضى بكل مجموعة والمقارنة بين المجموعتين .

- تم تقسيم المرضى بكل مجموعة حسب قيم PTH البدئي الى ثلاث مجموعات وهي
  A2 A1 تكون قيم PTH بين 300=500 بيكو غرام /مل.
  B2 B1 تكون قيم PTH بين 500-1000 بيكو غرام/مل .
  C2 C1 تكون قيم PTH أكثر من 1000 بيكو غرام/مل.

وتمت المقارنة بين المجموعتين وحساب المتوسط الحسابي لقيم PTH لكل مجموعة من المجموعات السابقة عند بداية الدراسة ونهايتها، ولوحظ حدوث انخفاض بقيم المتوسط الحسابي لكلا المجموعتين وهذا يدل على فعالية العلاج سواء تم استخدام الدواء بشكل نبضي أو مستمر.

- نستنتج من الدراسة السابقة أن العلاج ب Alfacalcidol سواء بطريقة نبضية أو مستمرة فعال وآمن في علاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الدموي، ولا يوجد فرق بين الطريقتين إلا أن الطريقة النبضية تعتبر أكثر سرعة في الوصول للهدف المطلوب.

المقارنة مع الدراسة العالمية:

تمت المقارنة مع دراسة عالمية أجريت بالصين في عام 2010 :

Y. Gu et al , May 2010
Comparisons Between Oral Pulse Alfacalcidol Therapy and Daily Therapy in Maintenance Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism:
A Randomized, Controlled, and Multicenter Study

	دراستنا	الدراسة العالمية
مدة الدراسة	20 أسبوعاً	20 أسبوعاً
حجم العينة	100	158
متوسط العمربالسنوات	مجموعة النبضي 55±11.8 مجموعة المستمر 57±8.4	مجموعة النبضي 50±14.8 مجموعة المستمر 52±12.4
عدد الذكور	49	96
عدد الإناث	51	62
متوسط فترة التحال بالأشهر عند مجموعة النبضي	55±44.8	39.24±41.91
متوسط فترة التحال بالأشهر عند مجموعة المستمر	52.1±47.19	48.42±49.72
نسبة وجود السكري أو مرض مناعي عند مجموعة النبضي	62%	8.9%
نسبة وجود السكري أو مرض مناعي عند مجموعة المستمر	82%	13.4%
قيمة PTH الEnd Point	250 pg/ml	200 pg/ml
متوسط الPTH في بداية الدراسة عند مجموعة النبضي	894.16±342.22 pg/ml	570.47±295.86 pg/ml

متوسط الPTH في بداية الدراسة عند مجموعة المستمر	689.12±246.23 pg/ml	498.33±207.84 pg/ml
متوسط الPTH في نهاية الدراسة عند مجموعة النبضي	284.55±287.35 pg/ml	261.29±234.97 pg/ml
متوسط الPTH في نهاية الدراسة عند مجموعة المستمر	236.84±237.04 pg/ml	262.17±274.82 pg/ml
نسبة الاستجابة في نهاية الدراسة عند مجموعة النبضي	62%	64.8%
نسبة الاستجابة في نهاية الدراسة عند مجموعة المستمر	54%	59.7%
جداء الكلس بالفوسفور في بداية الدراسة عند مجموعة النبضي	47.15±10.49	50.67±13.71
جداء الكلس بالفوسفور في بداية الدراسة عند مجموعة المستمر	50.76±12.46	48.04±11.71
جداء الكلس بالفوسفور في نهاية الدراسة عند مجموعة النبضي	50.79±14.9	53.64±12.11
جداء الكلس بالفوسفور في نهاية الدراسة عند مجموعة المستمر	51.43±13.45	55.46±12.66

- نلاحظ من المقارنة السابقة أن أن العلاج ب Alfacalcidol سواء بطريقة نبضية أو مستمرة فعال وآمن في علاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي عند مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على التحال الدموي، ولا يوجد فرق بين الطريقتين إلا أن الطريقة النبضية تعتبر أكثر سرعة في الوصول للهدف المطلوب مع العلم أن نسب الاستجابة بالدراسة العالمية اكثر من نسب الاستجابة بدراستنا مع مراعاة الاختلافات بين الدراستين.

التوصيات

- ✓ يجب مراقبة كل من عيار الكلس والفوسفور وهرمون جارات الدرق ، منذ مراحل القصور الكلوي المزمن الأولى مع العلاج الباكر لاضطراباتها لمنع حدوث الاضطرابات العظمية .

- ✓ يتم علاج فرط نشاط جارات الدرق الثانوي الناجم عن القصور الكلوي المزمن باستخدام فيتامين د أو أحد مشابهاته مثل ال Alfacalcidol.

- ✓ نستطيع علاج المرضى بأي طريقة سواء المستمرة او النبضية مع نسب استجابة جيدة مع العلم أن النتيجة النبضية تعطي نتائج اسرع.

- ✓ خلال العلاج بال Alfacalcidol يجب مراقبة الكلس والفوسفور وهرمون جارات الدرق بشكل دوري .

- ✓ يجب اتباع حمية عن المواد الغنية بالفوسفور و استخدام خالبات الفوسفور لمنع ارتفاع الفوسفور الناجم عن القصور الكلوي المزمن أو العلاج بال Alfacalcidol والانتباه لفرط الكلس الناجم عن العلاج وتدبيره لمنع حدوث الاختلاطات.

الصعوبات التي واجهتنا أثناء الدراسة:

- ✓ عدم توافر معايرة PTH بالمخبر في المشفى مع غلاء ثمنه خارجيا وعدم موثوقيته عند اجرائه ببعض المخابر.
- ✓ عدم مطاوعة المرضى بالالتزام بالعلاج بالشكل المطلوب .

المقترحات:

متابعة هذه الدراسة وفق نفس الشروط لتشمل عددا أكبر من المرضى ولمدة متابعة أطول.

المراجع

1. Moe, S.M.; Kraus, M.A.; Gassensmith, C.M.; ; et al.
Safety and efficacy of pulse and daily calcitriol in patients on CAPD: a randomized trial. Nephrol. Dial. Transplant. 2008, 13 (5), 1234–1241.

2. Heaf, J.G.; Lokkegard, H.
Parathyroid hormone during maintenance dialysis: influence of low calcium dialysate, plasma albumin and age. J. Nephrol. 2008, 11 (4), 203–210.
Oral Pulse Alfacalcidol Therapy and Daily Therapy in HD Patients

3. Brandi, L.; Egfjord, M.; Olgaard, K.
Pharmacokinetics of 1,25(OH)(2)D(3) and 1alpha(OH)D(3) in normal and uremic men. Nephrol. Dial. Transplant. 2012, 17 (5), 829–842.

4. . Elder G, FaullR, BranleyP; et al .
Caring for Austral asianswith RenalImpairment(CARI) TheCARIguidelines .Managementof bone disease ,calcium, phosphateandparathyroidhormone.Nephrology(Carlton) 11:S230

5. Brandi, L.; Egfjord, M.; Olgaard, K.
Pharmacokinetics of 1,25(OH)(2)D(3) and 1alpha(OH)D(3) in normal and uremic men. Nephrol. Dial. Transplant. 2012, 17 (5), 829–842.

6.Norris, K.C.
Avoiding the risk of secondary hyperparathyroidsim in chronic renal failure: a new approach, and a review. Dial. Transplant. 2011, 30 (6), 355–367.

7.SteddonS, SharplesE: Renal Association Clinical Practice Guide-line inmineral and bone disorders in CKD. NephronClinPract 118:c145–c152,

8. Herrmann, P.; Ritz, E.; Schmidt-Gayk, H.; et al.
Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients: a randomized prospective trial. Nephron 2006, 67 (1),

9. Fukagawa, M.; Kazama, J.J.; Shigematsu, T.
Management of patients with advanced secondary hyperparathyroidism: the Japanese approach. Nephrol. Dial. Transplant. 2012, 17 (9), 1553–1557.

10. Wang, X.; Sun, B.; Zhou, F.; ; et al.
Vitamin D receptor and PCNA expression in severe parathyroid hyperplasia of uremic patients. Chin. Med. J. (Engl). 2011, 114 (4), 410–414.

11. Jara, A.; Chacon, C.; Valdivieso, A.; ; et al.
Effect of calcitriol treatment and withdrawal on hyperparathyroidism in hemodialysis patients with hypocalcemia. Nephrol. Dial. Transplant.2011, 16 (5), 1009–1016.

12. Ritzerfeld, M.; Klasser, M.; Mann, H.
Alfacalcidol in the therapy of renal bone disease. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2011, 39 (12), 546–550.

13. Llach, F.; Yudd, M.
Pathogenic, clinical, and therapeutic aspects of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Am. J. Kidney Dis. 2008, 32 (2 Suppl 2), S3–S12.

14. Norris, K.C.
Secondary hyperparathyroidism: defining a model of optimal management. Dial. Transplant.
2010, 28 (11), 630–640.

15. Block GA,Hulbert-ShearonTE,LevinNW,PortFK:
Associationof serum phosphorusand calcium xphosphate product withmor-tality riskinchronichemodialysispatients:anationalstudy. Am JKidneyDis 31:607–617,1998

16. Ganesh SK, StackAG, LevinNW, ; et al:
AssociationofelevatedserumPO4, Ca PO4 product, and parathyroidhormone with cardiacmortalityriskinchronic hemodialysispatients. J AmSocNephrol 12:2131–2138,2001

17.KestenbaumB,SampsonFN,RudserKD, ; et al: Serum phosphatelevelsand mortality risk among people with chronickidneydisease. J AmSoc Nephrol 16:520–528, 2005

18. Jin DC,HaIS,KimNH,LeeSW, ; et al:Brief
Report:RenalreplacementtherapyinKorea,2010. Kidney ResClinPract 31:62–71,2012

19. Kim GH,ChoiBS, ChaDR; et al
:Serumcalciumandphosphoruslevelsinpatientsundergoingmaintenancehemodia-lysis:AmulticentrestudyinKorea. Kidney ResClinPract

20. National KidneyFoundation.K/DOQI clinicalpractice guidelinesfor bonemetabolismanddiseaseinchronickidneydisease. Am J KidneyDis;42(4 Suppl3):S1–S201,2003

21. KidneyDisease:ImprovingGlobalOutcomes(KDIGO)CKD-MBD
WorkGroup.KDIGOclinicalpracticeguidelineforthediagnosis,evaluation ,prevention,andtreatmentofChronicKidneyDisease-MineralandBoneDisorder(CKD-MBD). KidneyIntSuppl 113:S1–S130,2009

22.**Gogusev, J.; Duchambon, P.; Hory, B.; et al.** Depressed expression of calcium receptor in parathyroidgland tissue of patients with hyperparathyroidism. Kidney Int.2010, 51 (1), 328

23. FukagawaM,YokoyamaK,KoiwaF, ; et al ,CKD-MBD GuidelineWorkingGroup;JapaneseSocietyforDialysisTherapy.Clinicalpracticeguidelineforthemanagementofchronickidneydisease-mineralandbonedisorder. TherApherDial17:247–288,2013

24. 2011**Ardissino, G.; Schmitt, C.P.; Testa, S.; et al.** Calcitriol pulse therapy is not more effective than daily calcitriol therapy in controlling secondary hyperparathyroidism in children with chronic renal failure. Pediatr. Nephrol.
2010, 14 (7), 664–668.

25.GoldsmithDJ,CovicA,FouqueD, ; et al: EndorsementoftheKidneyDiseaseImprovingGlobalOutcomes(KDIGO) ChronicKidneyDisease-MineralandBoneDisorder(CKD-MBD) Guidelines :aEuropean Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. NephrolDialTransplant 25:3823–3831,201

26. ToussaintN,CooneyP,KerrPG: Reviewofdialysatecalcium concentration inhemodialysis. Hemodial Int 10:326–337,2006

27. Maynard JC,CruzC,KleerekoperM, ; et al:Bloodpressure

response tochangesinserumionizedcalciumduringhemodia- lysis. Ann InternMed 104:358–361,1986

28. vanderSandeFM,CheriexEC,vanKuijkWH, ; et al: Effect ofdialysatecalciumconcentrationsonintradialyticbloodpressure courseincardiac-compromisedpatients. Am JKidneyDis32:125–131,1998

29. KoppleJD,CoburnJW:Metabolicstudiesoflowproteindietsin uremia. II.Calcium,phosphorusandmagnesium. Medicine(Baltimore) 52:597–607, 1973

30. Y. Gu et al , May 2010
Comparisons Between Oral Pulse Alfacalcidol Therapy and Daily Therapy in Maintenance Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism:
A Randomized, Controlled, and Multicenter Study

31. NooriN,Kalantar-ZadehK,KovesdyCP, ; et al: Associationofdietaryphosphorusintakeandphosphorustoproteinratiowithmortalityinhemodialysispatients. Clin Jam Soc Nephrol5:683–692,2010

32. Kalantar-ZadehK,GutekunstL, ; et al : Understanding sourcesofdietaryphosphorusinthe treatment of patients with chronickidneydisease. Clin JAmSocNephrol 5:519–530, 2010

33. FouqueD,VennegoorM,TerWeeP; et al: EBPGguidelineonnutrition. Nephrol Dial Transplant (22Suppl2) :ii45–ii87,2007

34. Kalantar-ZadehK:Patient educationforphosphorus management in chronickidneydisease. Patient PreferAdherence 7:379–390,2013

35.ShinabergerCS,GreenlandS,KoppleJD, ; et al: Iscontrollingphosphorusby decreasing dietary protein intake beneficial orharmfulinpersons with chronickidneydisease? Am JClinNutr 88:1511–1518,2008

36. LynchKE,LynchR,CurhanGC, ; et al M : Prescribed dietaryphosphate restriction and survival among hemodialysis patients.

37.**Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al.** Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2205-2215.

38.Calcium and phosphate impact cardiovascular Risk :Gunnar H. Heine1, Masaomi Nangaku, and Danilo Fliser Internal Medicine IV, Nephrology and Hypertension, Saarland University Medical Center, Homburg D-66421, Germany; and Division of Nephrology and Endocrinology,University of Tokyo School of Medicine, Japan