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

دراسة الكلاس الكلوي: أسبابه، تظاهراته، نتائجه

في مشفى الأطفال الجامعي

Nephrocalcinosis: Reasons, Manifestations, Outcomes At University Children's Hospital In Damascus.

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية "الماجستير"
في طب الأطفال

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتورة
هالة ونّوس

برئاسة
الأستاذة الدكتورة
لينا الخوري

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. هديل يوسف غانم

1441 هـ - 2020 م

الملخص:

خلفية البحث :الكلاس الكلويّ هو مصطلح يستخدم للدلالة على ترسّب أملاح الكالسيوم في الأنابيب الكلويّة والظهارة والنسيج الخلالي للكلية.

هدف البحث :دراسة انتشار الكلاس الكلوي، التعرف على تظاهراته السريرية، تقييم نتائج المرض وإمكانية المعالجة ونتائجها في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

طرائق البحث : دراسة وصفية مقطعية شملت 75 طفلاً مقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ومشخص لهم كلاس كلوي بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية ، بين عامي 2014-2018 ، بالعودة إلى سجلات المرضى وجمع المعلومات اللازمة.

النتائج :شملت عينة الدراسة 41 ذكراً بنسبة 54% و 34 أنثى بنسبة 46%، الكلاس الكلوي قد يحدث في أيّ عمر، حيث تم كشفه (تشخيصه) تحت عمر السنة بنسبة 72% من عينة الدراسة، بمتوسط عمر 18 شهراً. أشيع التظاهرات البدئية كانت فشل النمو بنسبة 39% من المرضى، تلاها كشف المرض مصادفة بنسبة 32% من الحالات، ثم الإنتانات البولية المتكررة بنسبة 10.5%. شكلت الاضطرابات الاستقلابية السبب الأكثر شيوعاً للكلاس الكلوي بنسبة 68%، تلاها الاعتلالات الأنبوبية بنسبة 20%. بقيت الحالات مجهولة السبب بنسبة 8%، وأخيراً التشوهات الكلوية بنسبة 4%. خلال فترة الدراسة تطور لدى خمسة أطفال قصور كلوي بنسبة 6.5% من عينة الدراسة، بينما توفي خمسة عشر مريض بأسباب مختلفة بنسبة 20%.

الاستنتاج : تعتبر الدراسة السورية الأولى من نوعها التي تطرح موضوع الكلاس الكلوي، هيأت هذه الدراسة الأجواء لدراسات مستقبلية، وشكّلت قاعدة بياناتٍ هامةٍ لفهمٍ سريريٍ أفضل للكلاس الكلوي خاصة للحالات مجهولة السبب.

كلمات مفتاحية : كلاس كلوي، أطفال، فشل نمو، قصور كلوي.

ABSTRACT.

Background : Nephrocalcinosis is defined as deposition of calcium crystals in the renal
parenchyma and tubules.

Objective : The research aim to study prevalence of nephrocalcinosis, clinical manifestations, outcomes and treatments in children university hospital in Damascus.

Methods : This is a descriptive cross sectional study of 75 children with nephrocalcinosis by ultrasonography between 2014-2018 .We access patients' files and collected necessary informations.

Finding : Forty-one (54%) cases were males and 34 (46%) were females, It could happens at any age specially below the first year, the median age at presentation was 18 months. The most presenting symptom was failure to thrive in 39% of cases, then incidentally finding in 32% of cases, and recurrent urinary tract infections was found in 10.5% of cases. The most common leading cause to nephrocalcinosis was metabolic disorders in 68% followed by tubulopathy in 20%. The cause of nephrocalcinosis remained unknown in 8%, and renal malformations for 4% of the cases. During study, five children developed end stage renal disease (ESRD), and fifteen children died for different causes in 20%.

Conclusion : It is the first Syrian study to review nephrocalcinosis cases, this study set the stage for a prospective study and for the creation of an important database for better clinical understanding of nephrocalcinosis specially these unknown cases.

Keywords : Nephrocalcinosis, children, failure to thrive, renal disease.

قائمة الجداول

رقم الجدول	المدلول	رقم الصفحة
الجدول رقم (1)	الأسباب الشائعة للكلاس الكلوي مع التشخيص التفريقي.	7
الجدول رقم (2)	توزع العينة حسب الجنس.	27
الجدول رقم (3)	توزع العينة حسب العمر.	28
الجدول رقم (4)	نسبة وجود القصة العائلية الإيجابية عند مرضى الكلاس الكلوي.	29
الجدول رقم (5)	نسبة توزع الكلاس القشري والكلاس اللبّي في عينة الدراسة.	30
الجدول رقم (6)	نتائج التصوير الطبقي المحوري ضمن مجموعة المرضى الذين أجري لهم تصوير طبقي محوري.	31
الجدول رقم (7)	القيم الطبيعية لتحليل الكلس على الكرياتينين في عينة بول عشوائية حسب العمر.	31
الجدول رقم (8)	توزع البيلة الكلسية ضمن عينة الدراسة.	32
الجدول رقم (9)	توزع فرط أوكزالات البول ضمن جزء من عينة البحث.	32
الجدول رقم (10)	توزع الطفرات الإيجابية ضمن جزء من الحالات في عينة البحث التي أجريت لديها الدراسة الوراثية لفرط أوكزالات البول البدئي نمط أول.	32
الجدول رقم (11)	التظاهرة البدئية للكلاس الكلوي ونسبة تواجد كل منها في عينة الدراسة.	33
الجدول رقم (12)	توزع حالات الكلاس الكلوي حسب المجموعة السببية ضمن عينة البحث.	34
الجدول رقم (13)	توزع حالات الكلاس الكلوي حسب السبب المحدد ضمن عينة البحث.	35
الجدول رقم (14)	نسبة وجود الحصيات الكلوية عند مرضى الكلاس الكلوي في عينة البحث.	36
الجدول رقم (15)	توزع السير السريري و نتائج المرض ضمن عينة البحث.	38

قائمة الأشكال

رقم الشكل	المدلول	رقم الصفحة
الشكل رقم (1)	صورة شعاعية للكلاس الكلوي ثنائي الجانب.	6
الشكل رقم (2)	الكلاس الكلوي اللبي بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية.	7
الشكل رقم (3)	الكلاس الكلوي القشري بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية.	8
الشكل رقم (4)	الكلاس الكلوي ثنائي الجانب بالتصوير الطبقي المحوسب.	9
الشكل رقم (5)	توزع العينة حسب الجنس.	27
الشكل رقم (6)	توزع العينة حسب العمر.	28
الشكل رقم (7)	وجود القصة العائلية الإيجابية عند مرضى الكلاس الكلوي.	29
الشكل رقم (8)	نسبة توزع الكلاس القشري والكلاس اللبّي في عينة الدراسة.	30
الشكل رقم (9)	التظاهرة البدئية للكلاس الكلوي ونسبة تواجد كل منها في عينة الدراسة.	33
الشكل رقم (10)	توزع حالات الكلاس الكلوي حسب المجموعة السببية السبب ضمن عينة البحث.	34
الشكل رقم (11)	نسبة وجود الحصيات الكلوية عند مرضى الكلاس الكلوي في عينة البحث.	36

الباب الأول: القسم النظري

أولاً: التعريف:

الكلاس الكلويّ هو مصطلح يستخدم للدلالة على ترسّب أملاح الكالسيوم في الأنابيب الكلويّة والظهارة والنسيج الخلالي للكلية.

عادةً مايُشخّص بواسطة الأمواج فوق الصوتيّة.

لايمكن التمييز بين مكوناته من فوسفات كالسيوم أو أوكزالات كالسيوم إلا بالتشريح المرضي.

يحدث الكلاس الكلويّ لوحده أو بالتشارك مع الحصيات. الموجودات السريرية والمخبرية غالباً ماتقترح وجود اضطراب استقلابي كالحماض الأنبوبي الكلوي أو فرط أوكزالات البول البدئي أو الثانوي وأسبابٌ أخرى أقل شيوعاً.

ثانياً: التظاهرات السريرية:

الكلاس الكلوي غير عرضي خاصةً في الطفولة الباكرة. يشخّص عادةً صدفة أثناء إجراء دراسةٍ شعاعيةٍ لتحري أمراضٍ أخرى، أو عند ظهور أعراض نقص قدرة الأنابيب الكلويّة على تكثيف البول بشكلٍ واضحٍ.

قد تحدث نوب من القولنج الكلوي عند بعض أطفال الكلاس الكلويّ بسبب حصياتٍ صغيرةٍ عبرت الأنابيب الكلويّة.

ليس نادراً تشخيص الكلاس الكلويّ أثناء فحصٍ شعاعيٍ للجهاز البولي في الأطفال عاليي الخطورة أو كجزءٍ من دراسة الإنتانات البولية.[١]

التظاهرات السريرية البدئية في حال وجودها قد تكون بيلة دموية عيانية أو مجهرية أو بيلة كريات بيض قد تشخص خطأ على أنها إنتان بولي.[١]

الشكل(1) يوضح صورة شعاعية للكلاس الكلوي ثنائي الجانب.

ثالثاً: التشخيص:

يعتبر التصوير بالأمواج فوق الصوتية هو الطريقة المثالية لكشف ومراقبة الكلاس الكلوي.

يصنف الكلاس تبعاً للمنطقة التشريحية المصابة إلى كلاسٍ لبيٍ وكلاسٍ قشريٍ.[٢]

يقسم إلى ثلاث درجات تبعاً لدرجة زيادة الصدوية في التصوير بالأمواج فوق الصوتية:

في الدرجة الأولى تتوضع زيادة الصدوية حول قمم الأهرامات اللبية، بينما في الدرجة الثانية داخل الأهرامات اللبية، والدرجة الثالثة تبدي زيادة أكبر في الصدوية داخل الأهرامات اللبية لكنها زيادة متجانسة.

الأسباب الشائعة للكلاس الكلوي والتشخيص التفريقي موضحة في الجدول التالي:[٣]

الكلاس اللبيّ:	قصور الكظر	متلازمة لوي
	المعالجة بال ACTH	التنشوؤات الخبيثة
	متلازمة بارتر	الأدوية كمدرات العروة والديكساميتازون
	النقائل العظمية الورمية	كلية إسفنجية اللبّ
	متلازمة كوشينغ	التغذية الوريدية الكاملة المطولة
	حماض أنبوبي كلوي بعيد	إضافات الفيتامين C بشكل كبير
	فرط أوكزالات البول	التيروزينيميا
	فرط نشاط جارات الدرق	الساركوئيد والأمراض الحبيبومية الأخرى
	فرط نشاط الدرق	الداء المنجلي
	قصور الدرق	فرط فيتامين د
	بيلة كلسية مجهولة السبب	متلازمة ويليامز (فرط الحساسية لفيتامين د)
	نخرة شحمية	داء ويلسون
	متلازمة ليش نيهان	
الكلاس القشري	فرط كلس الدم المزمن	
	التسمم بالإيتيلين غليكول	
	فرط أوكزالات البول البدئي	
	الداء المنجلي	
التشخيص التفريقي	نخرة قشرية حادة	
	التهاب كبب وكلية مزمن	
	رفض الكلية المزروعة	
	سل كلوي	
	خثار وريد كلوي	
	ترسبات بروتينات تام هورسفول Tam-Horsfall	

جدول (1) يبيّن الأسباب الشائعة للكلاس الكلوي مع التشخيص التفريقي.

الشكل(2) يوضح الكلاس الكلوي اللبي بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية.

الشكل(3)يوضح الكلاس الكلوي القشري بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية.

توجد بعض الميزات الخاصة للتصوير بالأمواج فوق الصوتية عند الولدان خاصةً الخدج، كتوضع بروتينات تام هورسفول ضمن الكؤيسات الكلوية فهو يظهر كالكلاس الكلويّ.

هذه التوضعات تختفي خلال أسبوعٍ لأسبوعين لتعود الكليتان طبيعيتان تماماً صدوياً. أيضاً صدوية القشر عند الولدان تكون زائدةً لذلك من الصعب كشف الكلاس القشري لديهم ويحتاج لعدة أسابيع لاحقاً حتى يتم تشخيصه بظهور حافة من الترسبات الكلسية في القشر.

بكل الأحوال الكلاس الكلوي القشري المنتشر يكشف فوراً بعد الولادة عند الشك بفرط أوكزالات البول البدئي بواسطة التصوير بالأمواج فوق الصوتية والصورة الشعاعية.

الكلاس اللبيّ يكشف فقط بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية ويشخص بزيادة صدوية المنطقة اللبيّة، ففي الحالة الطبيعية تكون الأهرامات الكلوية ناقصة الكثافة نسبة للقشر وهنا تكون الصورة البسيطة قليلة الفائدة.

بالمقارنة بين التصوير بالأمواج فوق الصوتية والطبقي المحوري لتحري الكلاس الكلوي عند فئران التجربة، وجد أن التصوير بالأمواج فوق الصوتية يملك حساسية أفضل بنسبة ٩٦% بالمقارنة مع الطبقي المحوري ٨٥%. بينما الطبقي المحوري يملك نوعية أفضل بنسبة ٩٦% بالمقارنة مع التصوير بالأمواج فوق الصوتية ٨٥%.[٤]

لكن يبقى التصوير بالأمواج فوق الصوتية الخيار الشعاعي التشخيصي الأول عند الأطفال في حال الشك بالكلاس الكلويّ أو الحصيات.

الشكل(4)يوضح الكلاس الكلوي ثنائي الجانب بالتصوير الطبقي المحوسب.

رابعاً: الفيزيولوجيا المرضية للكلاس الكلوي:

كما ذكرنا سابقاً فإن الكلاس الكلويّ هو ترسب أوكزالات الكلس أو فوسفات الكلس ضمن المنطقة الخلالية الأنبوبية في الكلية. الكلاس اللبي هو النمط النموذجي المشاهد في ٩٨% من الحالات.[٥]

قد لايؤدي الكلاس الكلوي إلى تشكل حصيات كلوية، بالمقابل قد توجد الحصيات الكلوية في غياب الكلاس الكلوي، وقد تتواجد الحصيات مع الكلاس عند نفس المريض، يتميزان عن بعضهما بالتشريح المرضي مع التشارك بالعديد من عوامل الخطورة.[٥]

الكلاس الكلوي غالباً ما يرتبط بخسارة الوظيفة الكلوية أكثر من الحصيات.[٥]

بدراسةٍ على مجموعةٍ من المرضى الألمان المشخّص لهم كلاس كلويّ وجد أن معدل الرشح الكبي وقدرة الكلية على التكثيف كانت مرتبطة بدرجة الكلاس الكلوي.[٦]

الأطفال الذين وضعوا على علاج باللازيكس والستيروئيدات القشرية أو تغذية وريدية كاملة مطولة أو من العرق الأبيض مع قصة عائلية إيجابية لحصيات كلوية هم على خطر كبير لتطوير كلاس كلويّ، بالإضافة لنقص سيترات البول خلال الأسابيع الثمانية الأولى من الحياة التي تعتبر من عوامل الخطورة الرئيسية لتطور كلاس كلوي عند الأطفال خاصة الخدج.[٧-٨]

في دراسة أجريت عند أطفال مرضى Downing and Colleagues[٩]شملت المرضى بين عمر السنة إلى سنتين الذين ولدوا قبل الأسبوع الحملي 36 وشخص لهم كلاس كلوي، بينت هذه الدراسة تراجع الكلاس الكلوي عند ستة من كل سبعة مرضى أي بنسبة ٨٥%، لكن على الرغم من تراجع الكلاس لدى هؤلاء المرضى طوروا سوء وظيفةٍ أنبوبيّةٍ وكبيّةٍ لاحقاً، وذلك بالمقارنة مع مجموعة أطفال لم يكن لديهم كلاس كلوي لكنهم كانوا بنفس درجة الخداجة.

في دراسة أخرى منفصلة تضمّنت أطفالاً لديهم قصة خداج وشخّص لديهم كلاس كلوي بعمر الوليد، تمّ دراستهم عندما أصبحوا بعمر ال 4-12 سنة، تبين أن 64%منهم لديهم بيلة كلسية مع نقص سيترات البول.[١٠]

عملياً عندما نرى الكلاس مع الحصيات عند الأطفال الكبار والمراهقين يُقترح سببٌ استقلابيٌ كالحماضات الأنبوبية الكلوية البعيدة أو فرط أوكزالات البول.[١١]

البنية الكيميائية للكلاس الكلوي:

اعتلال الكلية بفرط الكلس: الكالسيوم شاردةٌ موجبةٌ تنتقل عبر ظهارة الأنابيب الكلوية برفقة الصوديوم والبوتاسيوم والماء بطرقٍ معقدةٍ ومنظمةٍ، التركيز السيتوبلاسمي المنخفض للكلس داخل الهيولى يُحافظ عليه بواسطة القذف السريع للكلس عبر الشبكة السيتوبلاسمية والمتقدرات، فزيادة الكلس داخل الخلية يؤدي لخللٍ في تنظيم الكلس وأذية أنبوبية شديدة، تم دراسة ذلك عند الفئران، حيث نتج عن فرط الكلس تغيرات في كلية الفأر وخاصة الأنابيب البعيدة مع نخرٍ موضعٍ في اللبّ خاصةً الأنابيب الجامعة والعروة الصاعدة لهانلي. فرط الكلس سينتج عنه تقبضٌ وعائيٌ مع نقص الرشح الكبّي وتبدلاتٌ في وظائف الأنابيب الكلوية.

الكلاس الكلوي صغير الجزيئات: يُعتبر تظاهرة مخبريةً وقد يكون مرحلةً متوسطةً بين المرحلة ماقبل الكلاس ومرحلة الكلاس كبير الجزيئات.

هذه الدراسة صعبة عند الإنسان لأن الخزعات الكلوية لاتجرى بشكل روتيني في المراحل الباكرة للاضطرابات الاستقلابية التي تقود للكلاس الكلوي، لكن قد تتوفر بعض المعلومات باكراً في حال تشكل الحصيات الكلوية وإحداثها أعراضاً كالانسداد والاستجابة الالتهابية.[١٢]

الكلاس الكلوي كبير الجزيئات: يتوضع الكلس بشكل مرئي عبر الدراسة الشعاعية أو النسيجية ويكون في القشر أو اللبّ، التوضع القشري نادر وغالباً ثانوي لأذية قشرية، يكون لطخياً أو

مستمراً وخاصةً في النسيج حول الكبب الكلوية وليس ضمنها، من أسبابه: زرع الكلية- الأوكزالوز البدئي- الكلية عديدة الكيسات – التسمم بالميتوكسي فلوران- التوضع السليم للعقيدات الكلسية بالقشر على الرغم من كونها أسباباً نادرة.[١٣]

خامساً: أسباب الكلاس الكلوي:

- البيلة الكلسية Hypercalcuria.
- فرط أوكزالات البول Hyperoxaluria.
- الأدوية والتسممات المسببة للكلاس الكلوي.
- الأمراض الأخرى المسببة للكلاس الكلوي.
- الأمراض المرتبطة باضطرابات الأنابيب الكلوية.

١- **البيلة الكلسية Hypercalcuria:** سببٌ استقلابيٌ شائعٌ للكلاس الكلويّ، توجد صعوبة في تحديدها لعدم وجود حد فاصل دقيق بين طرح الكلس الطبيعي وغير الطبيعي في الأنابيب الكلوية.

الحدُّ الأعلى الطبيعي لطرح الكلس هو ٤ ملغ لكل كيلوغرام من وزن الجسم في جمع بول ٢٤ ساعة.

جمع بول ٢٤ ساعة لقياس طرح الكلس غير عملي عند الأطفال الصغار، لذلك يعتبر قياس نسبة الكلس على الكرياتينين في عينة بول عشوائية مفضلة أكثر لديهم، مع العلم أنها مرتبطة بالعمر أكثر، وقيمتها الاعتبارية تنقص خلال الأسابيع الأولى للحياة.

قبل تصنيف الطفل كمصابٍ بالبيلة الكلسية من الضروري إعادة عينات البول وجمع البول في أيامٍ مختلفةٍ لتظهر الحدود والقيم الحقيقية لطرح الكلس في البول، لأنها قد تتأثر بالتغذية وPH البول.

تطور البيلة الكلسية عند الأطفال لتشكل كلاسٍ أو حصياتٍ يعتمد على عوامل أخرى مثل حجم البول وتركيز المكونات الأخرى في البول كالسيترات والأوكزالات.

- ✓ **البيلة الكلسية مجهولة السبب(البدئية):** السبب الأكثر شيوعاً لتشكل الحصيات، وسببٌ شائعٌ للكلاس الكلويّ، لها خلفية وراثية متعددة، حيث وجد أن نسبة حدوثها عند التوائم أحادية البيضة هي ٣٢% بالمقارنة مع التوائم ثنائية البيضة ١٧%.[١٤]

لذلك وجد الباحثون أنَّ أكثر من ٥٢% من مرضى البيلة الكلسية لديهم أسباب وراثية. بإجراء التجارب على الفئران استطاع الباحثون إنتاج سلالة من الفئران عند تزاوج الأقارب وكانت لديها معدلات حدوث البيلة الكلسية وزيادة طرح الكلس في البول أعلى ب ٨-٩ مرات من المعدلات المشاهدة عند الفئران الأخرى (غير الأقارب).[١٥]

التظاهرات السريرية للبيلة الكلسية هي نفسها المشاهدة في الحصيات الكلوية، البيلة الكلسية البدئية متهمة بإحداث بيلةٍ دمويةٍ مجهريةٍ وإنتانات طرقٍ بوليةٍ، لذلك يجب دائماً البحث عن البيلة الكلسية عند مرضى البيلة الدموية التي ليست من منشأ كبيّ.

✓ **البيلة الكلسية الثانوية:** الحماض الأنبوبي الكلوي البعيد (النمط الأول) غالباً مايسبب كلاس كلوي لبيّ وحصيات فوسفات الكالسيوم.

هناك ثلاثة عوامل تساهم في هذه الاختلاطات:

أ- ارتفاع PHالبول.
ب- بيلة كلسية كنتيجة للخلل الأنبوبي و الحماض الذي يحث على حلّ العظم.
ت- نقص سيترات البول كنتيجة أيضاً للحماض والخلل الأنبوبي. [١٦]

- في الحماض الأنبوبي الكلوي البعيد الكلاسيكي الكامل لايمكن تخفيض PHالبول تحت ال٦,١. بالإضافة إلى البول القلوي ونقص سيترات البول يوجد عامل خطورة آخر هو بيلة الأوكزالات الدائمة التي قد تكون نتيجةً لعيبٍ أوليٍ أو ثانويٍ في نقل الأوكزالات ضمن الأنابيب الكلوية عند مرضى الحماض الأنبوبي.[١٧]
- تلاحظ البيلة الكلسية الثانوية في العديد من الأمراض والاضطرابات التي تتظاهر باعتلال أنبوبي كلوي مثل داء دنت ومتلازمة لوي، كما توجد أمراضٌ أخرى تسبب فرط كلس الدم الذي يقود بدوره لفرط كلس البول مثل: فرط الفيتامين د خاصة عند إضافته بكمياتٍ كبيرةٍ للحليب الصناعي، فرط الجرعة اليومية لفيتامين A أكثر من ١٠ آلاف وحدة باليوم قد تسبب فرط كلس الدم وبيلة كلسية ثانوية، وعدم الحركة خلال فترة نمو الطفل ولو لفترة قصيرة يقلل من نسبة كلس العظام وكتلة العظام بنسبة ١٥% إلى ٢٠ % بالمشاركة مع حدوث البيلة الكلسية.[١٨]
- الاستخدام المطول للازيكس والديكساميتازون يسبب بيلة كلسية وكلاس كلوي أو حصيات. البيلة الكلسية توجد في العديد من المتلازمات، وتكون مرتبطة بإمراضياتها مثل بارتر و ويليامز ودنت أو بسبب أذية أنبوبية مثل داء ويلسون ومتلازمة لوي.[١] فرط نشاط جارات الدرق سبب شائع للبيلة الكلسية مع فرط كلس الدم عند البالغين لكنه نادر عند الأطفال ويستبعد عملياً في حال كان كلس الدم طبيعياً.
- أسبابٌ أخرى للبيلة الكلسية الثانوية مثل: فرط نشاط الدرق، أو قصور الدرق، ومتلازمة كوشينغ، وقصور الكظر، بالإضافة للأورام العظمية ونقائلها،[١٩] والتهوية الآلية المطولة، وتغيرات الحمض- أساس، والتغذية الوريدية الكاملة.[٢٠]

٢- فرط أوكزالات البول Hyperoxaluria:

- **فرط أوكزالات البول البدئي:** في الظروف الفيزيولوجية، أكثر من نصف الأوكزالات المفرزة من الأنابيب الكلوية مصدرها الكبد عن طريق تصنيع جزيئاتٍ صغيرةٍ منها ناجمة عن تدرك حمض الأسكوربيك.[٢١]

فرط أوكزالات البول البدئي هو خطأٌ استقلابيٌ ولاديٌ، ينتج عن زيادة اصطناعه في الكبد إضافة إلى اصطناعه في أماكن أخرى من الجسم.

يتم إطراح الإنتاج الزائد من الأوكزالات بدايةً عن طريق الكلية، وكعيبٍ استقلابيٍ ولاديٍ يبدأ منذ الولادة فالتراكيز العالية للأوكزالات التي تطرح مع البول ترتبط بالكالسيوم لتشكل كلاس كلوي أو حصيات.

بلورات الأوكزالات بدورها تسبب أذية كلوية ويبدأ تشكلها باكراً في الحياة، وقد يبقى المريض لاعرضي لسنوات عديدة.

عادةً ما يكون العرض الأول هو البيلة الدموية أو الألم البطني أو طرح للحصيات بالبول أو إنتاناتٍ بوليةٍ متكررةٍ.

أطفال القصور الكلوي الناتج عن فرط أوكزالات البول البدئي يتظاهرون بثلاثي هو فشل النمو وفقر الدم والحماض الاستقلابي، وغالبية المرضى لاعرضيين قبل عمر العشر سنوات.[٢٢]

في بعض الحالات يبقى المرض غير معروف إما بسبب عدم ظهور الأعراض أو بسبب التشخيص الخاطئ، وقد يبقى المريض حتى عمر ٣٠-٥٠ سنة حتى يتم تشخيص المرض لديه.[٢٢-٢٣-٢٤]

أظهرت دراسات باكرة أن ٥٠% من المرضى يطورون قصور كلوي بعمر ال١٥ سنة و٨٠% منهم يطورون القصور بعمر ٣٠ سنة.[٢٢-٢٤-٢٥]

مع تراجع الوظيفة الكلوية وانخفاض معدل الرشح الكبي إلى ٣٠ مل/دقيقة/١,٧٣م^{٢} ينقص الإطراح الكلوي للأوكزالات مما يرفع تركيزها في المصل إلى أكثر من ٣٠ ميكرومول/ل (الحد الطبيعي هو أقل من ٦ ميكرومول/ل)،[٢٦] وعند هذا الحد تبدأ أوكزالات الكالسيوم بالترسب في العين والعظم والعضلات والأوعية الدموية والقلب والأعضاء الرئيسية الأخرى (أوكزالوز جهازي)، مما يزيد المراضة والوفيات، ولذلك فإن التحال الدموي أو البريتواني وزرع الكلية يجب أن يطرح باكراً عند هؤلاء المرضى أكثر من مرضى القصور الكلوي الناتج عن أسباب أخرى.[٢٧]

التشخيص الباكر هام جداً، بالتالي يمكن تقديم المعالجة الباكرة بأقصى سرعة،

بسبب ندرة المرض فمن الشائع أن تمر فترة طويلة بين بداية الأعراض والتشخيص.[٢٤-٢٨]

بداية تشكل أوكزالات الكالسيوم أو الكلاس الكلوي خلال الطفولة الباكرة وحتى في أي عمر دافع هام جداً لإجراء الاختبار التشخيصي للمرض باكراً.[٢٩]

- ✓ **فرط أوكزالات البول البدئي نمط أول Primary Hyperoxaluria Type I:** التي تحدث بسبب طفرة في الجين **alanine- glyoxylate aminotransferase (AGXT)** وهي موجودةٌ عند غالبية مرضى فرط أوكزالات البول البدئي.

توجد حتى الآن قرابة ١٠٠ طفرة تمّ وصفها، وهو مرضٌ جسميٌ مقهورٌ ينتشر في أوربا بنسبة ١-٢,٩ لكل مليون نسمة.[٣٠-٣١]

هذه النسبة أقل من النسبة الحقيقية بسبب الوفاة المبكرة والحالات غير المشخصة ولاتوجد نسبة انتشار حقيقية في الولايات المتحدة الأمريكية. في أوربا والولايات المتحدة يعتبر فرط أوكزالات البول سبباً للقصور الكلوي عند أقل من ١% من الأطفال والمراهقين الذين وصلوا لمرحلة

القصور الكلوي النهائي.[٣٠] للمرض نسبة انتشار أعلى في أماكن محددة من العالم مثل تونس وجزر الكناري.

الإنتاج الكبدي الزائد من الغليكولات والأوكزالات نتيجة لنقص فعالية الأنزيم الموجود في البيروكسيزومات وهو ناقلة أمين ألانين الغليوكزيلات alanine –glycoxylate amino transferase (AGT) التي قد تكون بسبب أنزيمٍ غير فعالٍ أو ذي فعاليةٍ جزئيةٍ أو أنزيمٍ غير موجهٍ بشكلٍ صحيح. في مجموعة من مرضى فرط أوكزالات البول البدئي نمط أول يتم توجيه الأنزيم إلى المتقدرات بدلاً من الأجسام البيروكسيزومية بالتالي يكون غير فعالٍ استقلابياً. وجود واحدة من هذه الآليات يسبب زيادة كبيرة في إنتاج الأوكزالات.

التشخيص يعتمد على ارتفاع أوكزالات البول أكثر من ١ ملمول/١,٧٣م^{٢}/٢٤ساعة، ويعتمد أيضاً على بيلة الغليكول على الرغم من أنّ بيلة حمض الغليكول قد لاتكون موجودة دائماً. تأكيد التشخيص يتم بإجراء الدراسة الوراثية وكشف الطفرة،[٣٢] وخاصةً في منطقة تعرف بارتفاع نسبة انتشار فرط أوكزالات البول ووجود طفراتٍ محددةٍ فيها.

في بعض المرضى تكون خزعة الكبد ضرورية لتحري فعالية أنزيم AGT ولكونه مرضٌ جسميٌ مقهورٌ ولأهمية التشخيص المبكر من الضروري تحري المرض عند أشقاء الطفل المصاب. عند التشخيص يجب البدء بالمعالجة بأسرع ما يمكن، حيث ٣٠-٥٠% من المرضى يستجيبون بشكلٍ جيدٍ للمعالجة بجرعاتٍ عاليةٍ من فيتامين B6(البيرودكسين). سبب الفعالية غير معروف لكنه قد يكون وجوده كمتممٍ أنزيميٍ لأنزيم AGT. يستجيب المرضى مع طفراتٍ معيّنة في الجين AGXT للمعالجة بالبيرودكسين مع عودة الأوكزالات بالبول إلى الطبيعي.[٢٣-٣٣] الطريقة الأخرى لإنقاص إنتاج الأوكزالات عن طريق زرع الكبد.

مع المعالجة الطبية الصحيحة والمناسبة ومنع تشكل حصياتٍ مع السيطرة على الإنتانات والمشاكل الأخرى المرافقة قد تبقى وظائف الكلية سويةً لسنواتٍ عديدةٍ.

عند انخفاض معدل الرشح الكبي إلى أقلِ من ٣٠ مل/دقيقة/١,٧٣م^{٢} سيرتفع تركيز الأوكزالات في الدم متجاوزاً الحد الطبيعي لتركيز أوكزالات الكالسيوم في المصل، هنا يتوجّب زرع الكبد أو البدء بالتحال للوقاية من التوضعات الجهازية للأوكزالات والحدّ من المراضة والوفيات.

غالباً يحتاج المرضى لزرع كبدٍ وكليةٍ معا لتصحيح العيب الاستقلابي واستعادة وظائف الكلية، لأن الكلية المزروعة في حال عدم ترافقها مع زرع الكبد ستبقى تحت الخطر بسبب زيادة إنتاج الأوكزالات المستمر من الكبد، باستثناء المرضى الذين تم تصحيح مستوى أوكزالات الكالسيوم في البول دوائياً بالبيرودكسين، هنا سيستعيدون وظيفة الكلية بشكل جيد مع زرع كلية فقط دون زرع كبد.

- ✓ **فرط أوكزالات البول البدئي نمط ثان Primary Hyperoxaluria Type II**: تحدث نتيجة لعوز غليوكزيلات ريدكتاز/ هيدروكسي بيروفات ريدكتاز (GRHPR) (Glyoxylate reductase /Hydroxy pyruvate reductase)هذه الأنزيمات موجودةُ بشكلٍ كبيرٍ في الكبد إضافة إلى باقي أنسجة الجسم.[٣٢]

كنتيجة لانخفاض فعالية الأنزيم يزداد إنتاج الأوكزالات وحمض الغليسريك وبالتالي يزداد طرحها في البول. يعتمد التشخيص على ارتفاع أوكزالات البول وارتفاع حمض الغليسريك في البول، بينما تأكيد التشخيص عن طريق الدراسة الوراثية. بعض المرضى يتطلب إجراء خزعة كبد لديهم لقياس فعالية الأنزيم.

النمط الثاني أقلّ شيوعاً من النمط الأول حيث يشكل فرط أوكزالات البول النمط الثاني أقلّ من ١٠% من مرضى فرط أوكزالات البول البدئي بشكل عام.[٢٤]

مرضى فرط أوكزالات البول نمط ثانٍ لايستجيبون للبيرودكسين.

على الرغم من التشابه بالمظاهر السريرية بين الأنماط، لكن مرضى النمط الثاني يميلون بشكل أقل لتشكيل الحصيات، ويحافظون على الوظيفة الكلوية بالمقارنة مع مرضى النمط الأول[٣٤].

مرضى النمط الثاني لا يحتاجون زرع الكبد لتصحيح العيب الاستقلابي لكنهم يستجيبون جيداً على زرع الكلية لوحده.

يجب دائماً التفريق بين الأنماط عند التشخيص خاصة مرضى النمط الأول الذين وصلوا للقصور الكلوي وذلك للتدبير الصحيح. التشابه بالأعراض السريرية والمخبرية يشكل صعوبةٍ بالتفريق بين الأنماط لذلك الدراسة الوراثية وخزعة الكبد مهمةٌ جداً للتشخيص.

وصفت بعض الحالات من مرضى فرط أوكزالات البول البدئي لديهم طفراتٌ سلبيةٌ وخزعة كبدٍ طبيعيةٌ.[٣٥] هؤلاء المرضى لديهم بيلة أوكزالات مستمرةٌ وهامّة وبدايةٌ باكرةٌ للحصيات والكلاس الكلوي دون وجود أسبابٍ ثانويةٍ لارتفاع أوكزالات البول، كما وجد أنّ امتصاص الأوكزالات من الأمعاء سوي[٣٥]. عددٌ قليلٌ من المرضى ليسوا من النمط الأول أو الثاني تم تعريف حالتهم ووصفها دون تحديد السبب الرئيسي، هؤلاء يحتاجون لدراساتٍ مستقبلية أوسع لكشف أسبابٍ أخرى غير مكتشفةٍ بعد.

- **فرط أوكزالات البول الثانوي:** المصادر الغذائية للأوكزالات تشكل ١٠-٢٠% من أوكزالات البول، لكنّ دراساتٍ حديثة بينت أنها تشكل أكثر من ٢٥-٥٠%[٢١]. امتصاص الأوكزالات يتم في المعدة والعفج والكولونات، ويزداد حسب نوعية الغذاء ومكونات الحمية، إضافة إلى الفلورا المعوية الخاصة بتدرّك الأوكزالات.

كمية الأوكزالات الممتصة في الأمعاء تتأثر بكمية الكالسيوم،[٢١] لأن الكالسيوم يرتبط مع الأوكزالات في لمعة الأمعاء مما يقلل من امتصاصها.

كذلك كمية الأوكزالات المنتجة في الكبد عاملٌ أساسيٌ محددٌ لكمية الأوكزالات في البول. الأوكزالات لا تتدرّك في جسم الإنسان، وللحفاظ على التوازن الفيزيولوجي لمستوى الأوكزالات يتطلب طرح الكمية الممتصة من الأمعاء والكمية المنتجة في الجسم. في الحالة الفيزيولوجية يتم طرح أكثر من ٩٠% منها عن طريق الكلية، وكميةٍ قليلةٍ عن طريق السبيل المعوي،[٣٦] دور السبيل المعوي في استقلاب الأوكزالات وطرحها يصبح هاماً بشكلٍ أكبر خاصة عندما تكون الوظيفة الكلوية مضطربة.

الامتصاص الكولوني للأوكزالات يتم تنظيمه فيزيولوجياً عن طريق جهاز الرينين-أنجيوتنسين.[٣٧] مؤخراً أصبح تبادل الشوارد SLC26A6 هاماً في إطراح الأوكزالات الكلوي والمعوي[١٧]. يوجد العديد من العضيات في الكولون تحوي أنزيماً يستقلب الأوكزالات مثل oxalobacter formigenesتنقص تركيز الأوكزالات ضمن لمعة الأمعاء بالتالي تنقص الامتصاص المعوي، وهذه العضويات قادرة على تنبيه الإفراز الكولوني للأوكزالات،[٣٦] لذلك استخدمت كطرق معالجة عند مرضى فرط أوكزالات البول البدئي والثانوي[٣٨].

الاضطرابات المعوية المرتبطة بسوء امتصاص الدّسم قد تسبب زيادةً في امتصاص الأوكزالات في الأمعاء، بيلة الأوكزالات المعوية مرتبطةٌ بالعديد من الأمراض المعوية والمعدية كداء الأمعاء الالتهابي والداء الكيسي الليفي ومتلازمة الأمعاء القصيرة بعد استئصال الأمعاء وبعد جراحة المجازات المعوية[٣٨]. الآلية تعتمد على نقص تركيز الكلس في لمعة الأمعاء، بسبب ارتباطه بالحموض الدسمة مما يزيد امتصاص الأوكزالات، درجة البيلة هنا تعتمد على الحمية الغذائية وتختلف من يوم إلى آخر. وإضافةً إلى التحصّي الكلوي والكلاس فإن فرط أوكزالات البول تسبب قصوراً كلوياً، التدبير يتضمن حميةً ناقصة الأوكزالات ناقصة الدسم، وإضافة الكلس إلى الوجبات مع واردٍ عالٍ من السوائل حسب درجة تحمّل المريض، خاصة عند مرضى سوء امتصاص الدسم.

قد تكون خالبات الحموض الصفراوية مفيدة عند بعض المرضى، استخدام البكتيريا والأنزيم الخاص باستقلاب الأوكزالات في الأمعاء قد يكون مفيداً ويشكل طريقاً واعداً في المستقبل.

يجب الحصول على قصةٍ تغذويةٍ دقيقةٍ أثناء تقييم مريض فرط أوكزالات البول لأن فرط أوكزالات البول قد تكون بسبب حميةٍ غذائيةٍ عاليةٍ من الأوكزالات خاصة عند مشاركتها مع حميةٍ ناقصة الكلس.

١٥-٢٥% من مرضى البيلة الكلسية البدئية الذين يطورون حصياتٍ كلسيةً لديهم بيلة أوكزالات مرافقة، في هذه الحالات فرط أوكزالات البول يكون بسبب البيلة الكلسية وليس بسبب الوارد الغذائي العالي من الأوكزالات. معدل طرح الأوكزالات في البول مع التظاهرات السريرية يساعد في التفريق بين البيلة البدئية والثانوية عن الحالات مجهولة السبب.

بيلة الأوكزالات مجهولة السبب تترافق مع معدلٍ منخفضٍ لطرح الأوكزالات في البول يتراوح بين ٠,٤٦ إلى ٠,٧ ملمول/١,٧٣م٢/٢٤ساعة، فرط أوكزالات البول معوية المنشأ تترافق مع معدلٍ متوسطٍ إلى مرتفعٍ يتراوح بين ٠,٧ إلى ١ ملمول/١,٧٣م^{٢}/٢٤ساعة، هذه المستويات مرتبطةٌ غالباً مع قصة إسهالاتٍ سابقةٍ وعلاماتٍ أخرى لسوء الامتصاص.

٣- الأدوية والتسممات المسببة للكلاس الكلوي:

من المعروف أنه توجد مجموعةٌ من الأدوية التي تسبب الحصيات والكلاس الكلوي خاصة الأدوية التي تطرح عن طريق الكلية وذات الحلولية المنخفضة.

البيلة الكلسية التي يسببها الفورسومايد (مدر عروة) تؤدي لتشكل كلاس كلوي وحصيات خاصةً عند الخدج.[٣٩] تشكل الحصيات والكلاس يتأثر بالتغيرات الاستقلابية للمرضى مثل وجود البيلة الكلسية وPHالبول وهي تعتبر عوامل خطورةٍ عاليةٍ.

مثال على هذه الأدوية: السفترياكسون- سولفوناميد- أمبسللين- أموكسيسلين- تريامتيرين- أسيكلوفير- غوافينزين- فينازوبيريدين وأوكسي بيرينول.

بعض التسممات تسبب بيلة أوكزالات شديدة تؤدي لعواقب خطيرةٍ مثل القصور الكلوي، كالتسمم بالإيتيلين غليكول عن طريق تناوله بالخطأ.[٤٠] الايتيلين غليكول ليس ساماً بحد ذاته لكن استقلابه عن طريق أنزيم alcohol dehydrogenase ينتج عنه مستقلباتٌ سامةٌ مثل حمض الغليكوليك والفورمالين وحمض الأوكزاليك هذه الحموض وحموض أخرى تسبب حماضاً استقلابياً وتسبب قصوراً كلوياً حاداً نتيجة ترسب بلورات أوكزالات الكالسيوم في البرانشيم الكلوي،[٤٠-٤١] التشخيص عن طريق كشف الحماض الاستقلابي مع فجوة الصواعد العالية في الدم، ووجود بلورات أوكزالات الكلس في البول، أما المعالجة فهي عن طريق إعطاء الإيتانول أو ٤-ميتيل بيرازول اللذان يحصران الأنزيم مع إعطاء بيكربونات الصوديوم لتصحيح الحماض الاستقلابي، كما أن التحال مطلوبٌ لإزالة الإيتيلين غليكول ومستقلباته من الدم،[٤٠] الإنذار النهائي محتفظُ به مع نسبة مراضة تصل إلى ٢٠%. [٤٠-٤١]

مثالٌ آخرٌ عن التسممات هو التسمم بالكزيليتول xylitol أحياناً يتم تسريبه كمكونٍ من التغذية الوريدية الكاملة ويتم استقلابه إلى أوكزالات، تم تسجيل حالاتٍ من القصور الكلوي بعد استخدامه.[٤١] مثال آخر هو التسمم بالبيريدوكسيلات piridoxilate موجود في البيريدوكسين يستقلب إلى أوكزالات وتم تسجيل إحداثها لقصورٍ كلويٍ بواسطة تشكل بلورات أوكزالات الكلس وترسبها في الكلية.[٤٢]

الميتوكسي فلوران له تأثيرٌ مماثل عند استخدامه كمخدرٍ، وكذلك حمض الأسكوربيك يستقلب إلى أوكزالات وبجرعاته العالية يسبب بيلة أوكزالات،[٤٣] بينما التسمم الغذائي بالأوكزالات نادرٌ.[٤٤] تم تسجيل حالات تسممٍ عند تناول فاكهة تدعى الفاكهة النجمية وهي فاكهةٍ استوائيةٍ صفراء اللون له شكل نجميٌ ونبات الحمّاض sorrel والراوند.[٤٥-٤٦]

٤- الأمراض الأخرى المسببة للكلاس الكلوي:

يوجد الكلاس عند بعض مرضى أسواء الامتصاص مع نسبة انتشار تتراوح بين ١٢% من مرضى الداء الكيسي الليفي إلى ٢٦% من المرضى المصابين بداء كرون.[٤٧]

تشارك بيلة الأوكزالات مع نقص سيترات البول الموجود عند ثلث مرضى الداء الكيسي الليفي يسبب زيادةً كبيرةً في تركيز أوكزالات الكلس في البول.[٤٧] نفس الآلية المرضية موجودةٌ عند مرضى داء كرون والتهاب الكولون القرحي والذرب الاستوائي وα-بيتاليبوبروتينيميا واعتلال الأمعاء المضيع للبروتين ومتلازمة الأمعاء القصيرة.[٣٨]

الحمية المولدة للكيتون المستخدمة في معالجة مرضى الاختلاجات تسبب حصيات حمض بولٍ، أو قد تسبب حصيات أوكزالات الكالسيوم كنتيجةٍ للبيلة الكلسية أو نقص سيترات البول.[٤٨]

٥- الأمراض المرتبطة باضطرابات الأنابيب الكلوية:

هي مجموعة من أمراض سوء وظيفة الأنابيب الكلوية الوراثية والمكتسبة التي تسبب كلاساً كلوياً. الأشكال البدئية والثانوية للحماض الأنبوبي البعيد كالتي تحدث في داء ويلسون ومتلازمة جوغرن وأدواء خزن الغليكوجين نمط أول،[٤٩]كلها مرتبطةٌ بحدوث الكلاس الكلوي.

بينما في الحماض الأنبوبي الكلوي القريب فإنّ ارتفاع سيترات البول المترافق مع البيلة الكلسية يشكل عامل حمايةٍ ضد تشكل الحصيات، كذلك الأمر في النمط الرابع من الحماض الأنبوبي الكلوي فإنّ نقص كلس البول يشكل توازناً مع نقص سيترات البول، مما يجعل تركيز أوكزالات الكالسيوم في البول يبقى ضمن السوي.

يشاهد الكلاس الكلوي خاصة اللبي في داء دنت ومتلازمة لوي وبعض مرضى السيستينوز بالرغم من غياب البيلة الكلسية لديهم.

- **داء دنت Dent Disease:**

اضطرابٌ مرتبطٌ بالجنس، الطفرة في المورثة المرمزة لبروتين CLCN5 الموجودة على الصبغي X، يسبب خللاً في وظيفة ظهارة الأنابيب الكلوية، يتصف بفرط كلس البول مع بيلة بروتينية للبروتينات منخفضة الوزن الجزيئي وبيلة سكرية وبيلة حموض أمينية وبيلة فوسفات لكن دون التظاهرات الأساسية لمتلازمة فانكوني.[٥٠]

الكلاس الكلوي غالباً موجودٌ لكنّ الأهم من ذلك أن داء دنت يسبب قصوراً كلوياً باكراً، الرخد موجودٌ عند قلة من المرضى والذي يكون بسبب بيلة الفوسفات الشديدة.[٥٠]

- **متلازمة لوي Lowe Syndrome:**

المتلازمة الكلوية العينية الدماغية، هي اضطرابٌ مرتبطٌ بالجنس، يتظاهر بسادٍ خلقيٍ ونقص مقوية وتأخر تطور وفشل نمو وسوء وظيفة أنابيب كلوية.[٥١]

العيب ناتجٌ عن طفرةٍ في المورثة المرمزة لبروتين OCR1. البيلة البروتينية الأنبوبية وبيلة الحموض الأمينية تبدأ في الطفولة وقد تتطور نحو متلازمة فانكوني، يتظاهر الأطفال ببوالٍ وحماضٍ استقلابيٍ ونقص فوسفات الدم والرخد مع تطور الكلاس الكلوي والحصيات.[٥٢]

لوحظ وجود البيلة الكلسية مع غياب المعالجة بفيتامين D مع مستوى كلس وفوسفور دم طبيعيٍ والتي قد تستمر حتى بعد إصلاح الحماض.[٥٢] بعض التقارير وجدت تحسن البيلة الكلسية عند المعالجة بالتيازيد.[٥٢]

لاحقاً يتطور القصور الكلوي ليصل إلى مراحله الأخيرة خلال العقد الرابع من الحياة،[٥١] سبب القصور الكلوي وعلاقته بالبيلة الكلسية والكلاس الكلوي غير واضحٍ حتى الآن.

- **متلازمات فرط كلس البول ونقص مغنيزيوم الدم العائلية:**

هذه المتلازمات ترتبط مع خسارة المغنيزيوم عن طريق البول، وتقود إلى كلاسٍ كلويٍ مع قصورٍ كلويٍ.[٥٣] تحدث طفرةٌ في جين البراسيللين (GLDN16)1، ولاتشخص غالباً حتى يتم قياس مستوى المغنيزيوم في المصل والبول. لاتوجد معالجة شافية حتى الآن، تعتمد المعالجة على المدرات التيازيدية وتعويض المغنيزيوم عن طريق الفم، ومع ذلك لايتم تصحيح مستوى المغنيزيوم في الدم ولاتمنع من تطور القصور الكلوي النهائي.[٥٤]

سادساً: طرائق المعالجة والوقاية:

مريض الكلاس الكلوي بحاجة إلى عناية كبيرة خاصة في حال فرط أوكزالات البول البدئي وماتحمله من خطر لحدوث أذيةٍ كلويةٍ غير عكوسةٍ خاصةً عند تفتيت الحصيات.

بشكلٍ عام يجب أن تكون المعالجة موجهةً نحو السبب الأساسي للحصول على نتائج جيدة.

- ✓ **البيلة الكلسية البدئية والثانوية:** الحمية الغذائية ناقصة الملح تنقص من طرح الكلس في البول، لكنّ المحافظة على الحمية فترةً طويلةً هو شيء شبه مستحيلٍ خاصةً عند الأطفال، يجب تجنب الحمية عالية البروتين لأنّ زيادة استقلاب الحموض الأمينية يزيد من إطراح الكلس في البول.[١٩]

كذلك يجب تجنب الحمية عالية الكلس دون إحداث أذيةٍ بنقص الكلس، تناول كلس يومي بمقدار ٤٠ إلى ٦٠ ملغ تسبب توازناً سلبياً للكلس في الدم دون إحداث أذية نقص الكلس.[٥٥] مع ملاحظة أن الحمية ناقصة الكلس تسبب زيادة أوكزالات البول نتيجة نقص ارتباط الأوكزالات مع الكلس في الأمعاء.[٥٦]

تنقص التغذية الغنية بالألياف من امتصاص الأمعاء للأوكزالات، وهذه الحمية مطلوبة كجزء من المعالجة.[٣٨]

عند فشل الحمية والتدابير المحافظة في تحقيق نتائج جيدةٍ يجب البدء بالمعالجة الدوائية:

المدرات التيازيدية: تنقص طرح الكلس في البول عن طريق زيادة عود امتصاصه في الأنابيب البعيدة وتنبيه الأنابيب القريبة لعودة امتصاصه عن طريق ضبط الحجم، التأثير الخافض للكلس في البول للمدرات التيازيدية يحسن من الكثافة العظمية.[١٨] نقص البوتاسيوم تأثير جانبي للمدرات التيازيدية يؤدي إلى نقص سيترات البول الذي بدوره يؤدي إلى زيادة أوكزالات البول،[١٦] إضافةً إلى ذلك المدرات التيازيدية قد تؤدي إلى خفض ضغط الدم.

سيترات البوتاسيوم: كمية السيترات ٠,٢ إلى ٠,٣ غ/كغ تعادل ٢-٣ مك/كغ/يوم من القلاء، يعطى للمرضى في الحماض الأنبوبي البعيد ليؤدي لنقص إفراز الكلس في البول ويزيد سيترات البول وبوتاسيوم الدم عن طريق تصحيح الحماض الاستقلابي[٥٧].

- ✓ **فرط أوكزالات البول البدئي:** الوارد العالي من السوائل الذي يفوق ٣ ل لكل ١,٧٣م^{٢} من سطح الجسم في اليوم والحمية الخاصة مطلوبةٌ بشكلٍ كبيرٍ، لكنّ الأهمّ من ذلك هو تفادي الأغذية عالية المحتوى من الأوكزالات كالراوند أو السبانخ.

البيريدوكسين تميم أنزيمي ل AGT والجرعة الدوائية منه تنقص من بيلة الأوكزالات في مرضى النمط الأول. ٣٠-٥٠% من مرضى فرط أوكزالات البول البدئي نمط أول يستجيبون بشكل جيد للمعالجة بالبيريدوكسين والمغنيزيوم.[٢٣-٣٠-٣٣] بعض الطفرات في مورثةAGXT مرتبطةٌ مع الاستجابة للبيريدوكسين هذه الطفرات تفيد في توجيه المعالجة البدئية.[٣٣] نبدأ بجرعة ٥ملغ/كغ في اليوم مع رفعٍ تدريجيٍ حتى الحصول على استجابة. توجد معطياتٌ حديثةٌ تبين أنّ الفائدة القصوى يتم الحصول عليها بجرعةٍ تصل إلى أقلّ من ١٠ ملغ/كغ باليوم.[٣٣]

تجربة الجرعة لمدة ٣-٦ أشهر مطلوبة عند كل مرضى النمط الأول، البيريدوكسين غير مفيد لمرضى فرط أوكزالات البول البدئي النمط الثاني.

المعالجة البديلة عن الكلية: وهي مطلوبةٌ بشدةٍ سواء كانت بالتحال أو زرع الكلية، فالتحال مطلوبٌ عند انخفاض معدل الرشح الكبي لأقلّ من ٣٠ مل/دقيقة/١,٧٣م^{٢}.
عند مرضى فرط أوكزالات البول البدئي يكون التحال الدموي أو البريتواني غير فعال في إزالة الأوكزالات مع بقاء الإنتاج اليومي العالي لها في الجسم، لكن قد يكون التحال المستمر فعالاً (Hemo filtration) ويمنع ترسب الأوكزالات في الجسم،[٥٨] ماعدا المرضى المستجيبين للمعالجة بالبيريدوكسين، لذلك المعالجة بزرع الكلية باكراً أمرٌ هامٌ وضروري.[٣٠-٣١-٥٩-٦٠]

زرع الكلية: عند مرضى فرط أوكزالات البول البدئي النمط الأول (باستثناء المرضى المستجيبين على البيريدوكسين) فإنّ نكس المرض على الكلية المزروعة خطرٌ هامٌ عند زرع الكلية المعزول دون زرع الكبد، بالرغم من ذلك يجب الزرع باكراً ما أمكن قبل تطور الأوكزالوز الجهازي.
بسبب وجود العيب الاستقلابي في الكبد وكون المشكلة بفرط الإنتاج الشديد للأوكزالات قبل تطور الأوكزالوز الجهازي، يجب إجراء استئصالٍ للكبد قبل الزرع حتى لو كانت بقية وظائف الكبد سوية، نسبة البقيا بعد الزرع ٨٠% مع نسبة بقيا الكبد عند المضيف حوالي ٧٢% لـ٥ سنوات.[٦١]

عوامل خطر فشل الزرع هو نكس المرض الباكر عند الأطفال تحت عمر الخمس سنوات والبقاء لفترة أكثر من سنتين على التحال قبل الزرع.[٣٠-٦١]

قد يبدو زرع الكبد الوقائي مع الكلية حلاً رائعاً للوهلة الأولى لكن خطر خسارة المضيف الذي قد يعيش لفتراتٍ طويلةٍ دون زرع كبد إضافةً إلى الآثار الجانبية للأدوية المثبطة للمناعة كلها تشكل أسئلةً جديةً بحاجةٍ لإجابات.

- ✓ **فرط أوكزالات البول الثانوي:** كما في الشكل البدئي،يجب إتباع حمية غذائية خاصة مع وارد كافٍ من السوائل التي تصل لـ٣ لكل ١,٧٣م^{٢} من سطح الجسم في اليوم.[٣٨] الهدف هو جعل تركيز أوكزالات البول أقل من ٠,٥ ملمول/١.٧٣ م^{٢}/ باليوم. إضافة الكالسيوم للغذاء مع تجنب الأغذية الغنية بالأوكزالات مع حميةٍ عالية الألياف كلها خطوات مفيدةٌ في المعالجة.

تدبير فرط أوكزالات الدم المعوي المنشأ يتضمن حميةً ناقصة الأوكزالات ناقصة الدسم مع تجنب الأطعمة ناقصة الكلس، وارد سوائل عالٍ خاصة عند مرضى سوء امتصاص الدسم وحسب قدرة المريض على التحمل، وخالبات الأملاح الصفراوية قد تكون مفيدة عند بعض المرضى.

توجد معالجةٌ جديدةٌ وواعدةٌ تعتمد على استخدام الأنزيمات التي تسبب تدرّك الأوكزالات في الأمعاء، وهذه الأنزيمات موجودة في البكتيريا oxalobacter formigenes، وهي بكتيريا لاهوائية تسكن الأمعاء بشكلٍ طبيعي.

لوحظ تطور فرط أوكزالات البول الثانوي عند بعض المرضى ممن لايملكون مثل هذه البكتيريا في الأمعاء.[٣٨]

سابعاً: الختام:

يصادف أطباء الكلية الكلاس الكلوي بشكل مستمر عند الأطفال والمراهقين، كلّ تظاهرة سريرية في الكلاس الكلوي يجب أن تقود إلى تقييمٍ أوسع وأكبر.

الأسباب المهيئة للكلاس الكلوي معروفة عند نسبةٍ كبيرةٍ من مرضى الكلاس الكلوي ويجب تحرّيها.

التشخيص المبكر مهمٌ جداً لتفادي الآثار الخطرة على الكلية التي تنتهي بالقصور الكلوي.

يعتبر جمع البول لـ٢٤ ساعة مع دراسة الاضطرابات الحادثة فيه تقييماً هاماً جداً ويجب إعادته ٢-٣ مراتٍ في بداية التشخيص لتفادي التغيرات اليومية حسب تغير الحمية والسوائل. التصوير بالأمواج فوق الصوتية يعتبر الخيار الأفضل شعاعياً للتقييم، لكن عند الشك يجب إجراء الطبقي المحوري.

عند الأطفال تكون المشاركة بين تصوير الكليتين بالأمواج فوق الصوتية عالي الصدوية مع موجودات الصورة الشعاعية غالباً كافٍ للتشخيص.

أخيراً من الهام جداً عند مرضى الكلاس الكلوي تناول كمية كبيرة من السوائل بشكلٍ يوميٍ كخيار علاجي ذي قيمةٍ وأهميةٍ عند جميع مرضى الكلاس الكلوي.

القسم العملي

الباب الثاني : القسم العملي

الهدف من الدراسة:

١. دراسة نسب انتشار الكلاس الكلوي لدى المرضى المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.
٢. دراسة أسباب الكلاس الكلوي ونسب توزّعها.
٣. التعرف على التظاهرات السريرية والمخبرية والشعاعية.
٤. تقييم نتائج المرض وإمكانية المعالجة ونتائجها.

المواد والطرائق:

١- تصميم الدراسة: دراسة وصفية مقطعية (Descriptive, cross sectional study).
٢- مكان الدراسة: مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.
٣- زمان الدراسة: 1/1/2014 ولغاية31/12/2018.
٤- عينة الدراسة: تتضمن الأطفال المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي الذين شُخّص لديهم كلاس كلوي مثبت بإجراء تصوير بالأمواج فوق الصوتية للجهاز البولي خلال الفترة الزمنية الممتدة بين عامي 2014 حتى2018 (٥سنوات).

٥- معايير القبول والاستبعاد:

- ✓ تم قبول الأطفال ضمن عينة الدراسة وفق معايير القبول التالية:

١. وجود الكلاس الكلوي عند المريض مثبتاً بإجراء تصوير بالأمواج فوق الصوتية للجهاز البولي والمقبول في مشفى الأطفال بشكوى كلاس كلوي أو خلال قبول الطفل بشكوى أخرى.
٢. عمر الطفل أكثر من شهر وأقل أو يساوي ١٣ سنة وهو الحد الأعلى للسن القانوني لقبول الطفل في مشفى الأطفال.

- ✓ معايير الاستبعاد:

تم استبعاد الأطفال تحت عمر الشهر من الدراسة لوجود معايير خاصة لتشخيص الكلاس الكلوي لديهم، وتداخله بشكل كبير مع ترسب بروتينات تام هورسفول التي تتوضع ضمن الكؤيسات الكلوية وتظهر مشابهة للكلاس الكلوي. كما تم استبعاد الأطفال الذين بلغوا من العمر 14 عاماً بسبب تحويلهم إلى مشفى المواساة الجامعي لاستكمال الدراسة وعدم القدرة على متابعتهم هناك.

٦- طريقة الدراسة: أجريت هذه الدراسة بطريقة راجعة على مرضى الكلاس الكلوي المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق، حيث تم استخراج ملفات المرضى من الأرشيف وجمع البيانات والمعلومات اللازمة، وشملت القصة السريرية المفصلة والفحص السريري الدقيق لتحري التظاهرات السريرية الموجودة، والدراسة الشعاعية

من تصوير بالأمواج فوق الصوتية والطبقي المحوري، والتحاليل المخبرية لعينات الدم والبول، إضافة إلى الدراسة الوراثية.

تم متابعة المرضى على مدى سنة (±6أشهر) تقريباً، مع تحديد نتائج المرض، وإمكانية المعالجة، ووضعها في جداول ومخططات بيانية لمقارنة النتائج وتحليل البيانات، وقمنا بمقارنة نتائج دراستنا بالدراسات العربية والعالمية المشابهة.

٧- حجم العينة: عدد الحالات في دراستنا هو عدد مرضى الكلاس الكلوي المقبولين في مشفى الأطفال خلال الفترة الزمنية للبحث، الذي شُخّص لديهم كلاس كلوي مثبت بإجراء تصوير بالأمواج فوق الصوتية للجهاز البولي حيث بلغ عددهم ٧٥ حالة.

استمارة بحث علمي بعنوان:

الكلاس الكلوي: تظاهراته السريرية، أسبابه، نتائجه.

- **اسم الطفل:**
- **الجنس:**
- **العمر عند التشخيص:**
- **القصة العائلية:**

*** التظاهرة البدئية:**

***التظاهرات السريرية:**

***الموجودات الإيجابية بالفحص السريري:**

***الاستقصاءات الشعاعية:**

- ✓ **التصوير بالأمواج فوق الصوتية للبطن:**
- ✓ **التصوير الطبقي المحوري للبطن:**

***الاستقصاءات المخبرية:**

- ❖ **بالدم:**

25-OH-V.D	PTH	Alb	UA	Ca	P	K	Na	urea	Creat

غازات الدم:

❖ **بالبول:**

- **فحص البول:**
- **شوارد في جمع بول ٢٤ساعة:**

CA	K	P	سيترات	أوكزالات	UA	آحين

- **كلس/ كرياتينين في عينة بول عشوائية:**

عينة أولى	عينة ثانية	عينة ثالثة

❖ **الطفرات الوراثية:**

***التشخيص النهائي:**

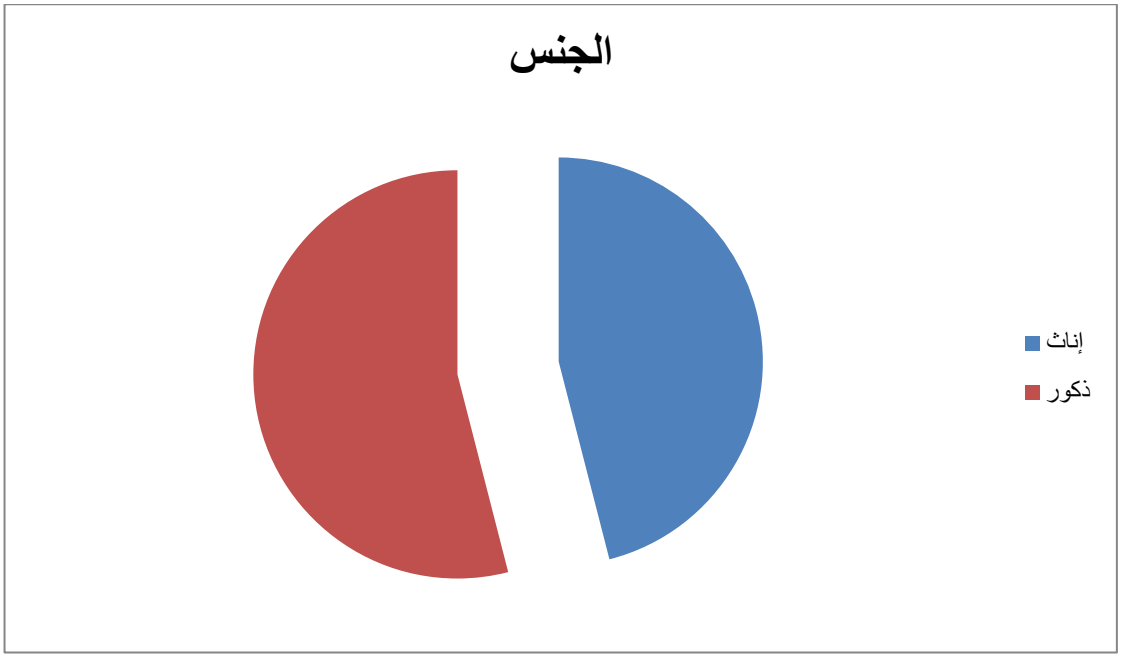
***ملاحظات أخرى:**

١- توزع العينة حسب الجنس:

جدول (2)يبيّن توزع العينة حسب الجنس.

الجنس	العدد	النسبة المئوية
إناث	34	46%
ذكور	41	54%
(المجموع	75	100%

الشكل رقم (5)يبيّن توزع العينة حسب الجنس.



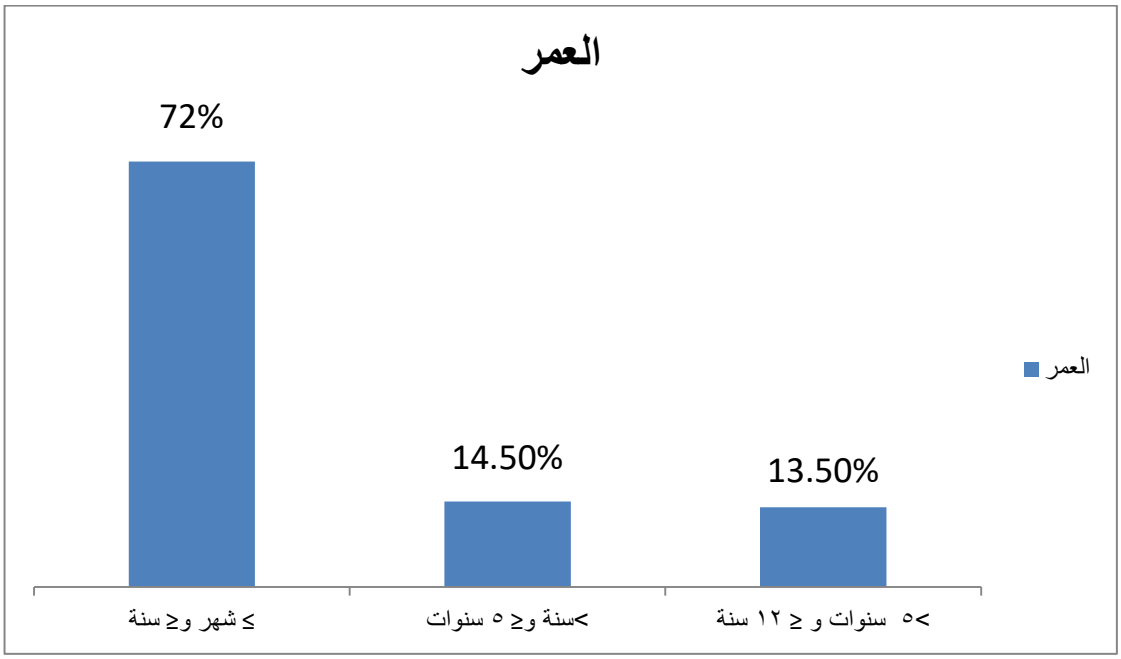
- نلاحظ أن الذكور أكثر من الإناث بنسبة قليلة.

2- توزع العينة حسب العمر:

جدول (3)يبيّن توزع العينة حسب العمر.

العمر	العدد	النسبة المئوية
≤ شهر و≥ سنة	54	72%
>سنة و≥5سنوات	11	14.5%
5< سنوات و ≥ 12 سنة	10	13.5%
المجموع	75	100%

الشكل رقم (6) يبيّن توزع العينة حسب العمر.



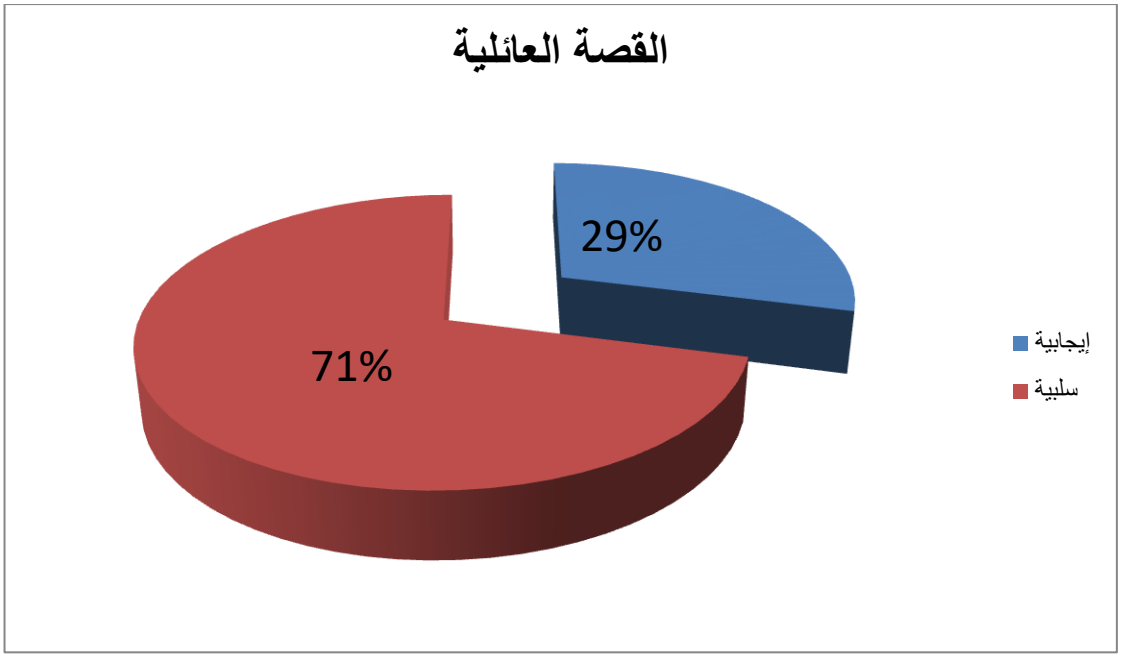
- نلاحظ أن القسم الأكبر من العينة يتوضع ضمن المجموعة العمرية بين عمر الشهر إلى السنة.

3- وجود القصة العائلية الإيجابية للكلاس الكلوي أو الحصيات الكلوية عند المرضى:

جدول(4)يبيّن نسبة وجود القصة العائلية الإيجابية عند مرضى الكلاس الكلوي.

القصة العائلية	العدد	النسبة المئوية
إيجابية	22	29%
سلبية	53	71%
المجموع	75	100%

الشكل رقم (7)يبيّن نسبة وجود القصة العائلية الإيجابية عند مرضى الكلاس الكلوي.



- نلاحظ وجود القصة العائلية الإيجابية عند ثلث الحالات تقريباً.

4- تشخيص الكلاس الكلوي:

❖ **الدراسة الشعاعية:**

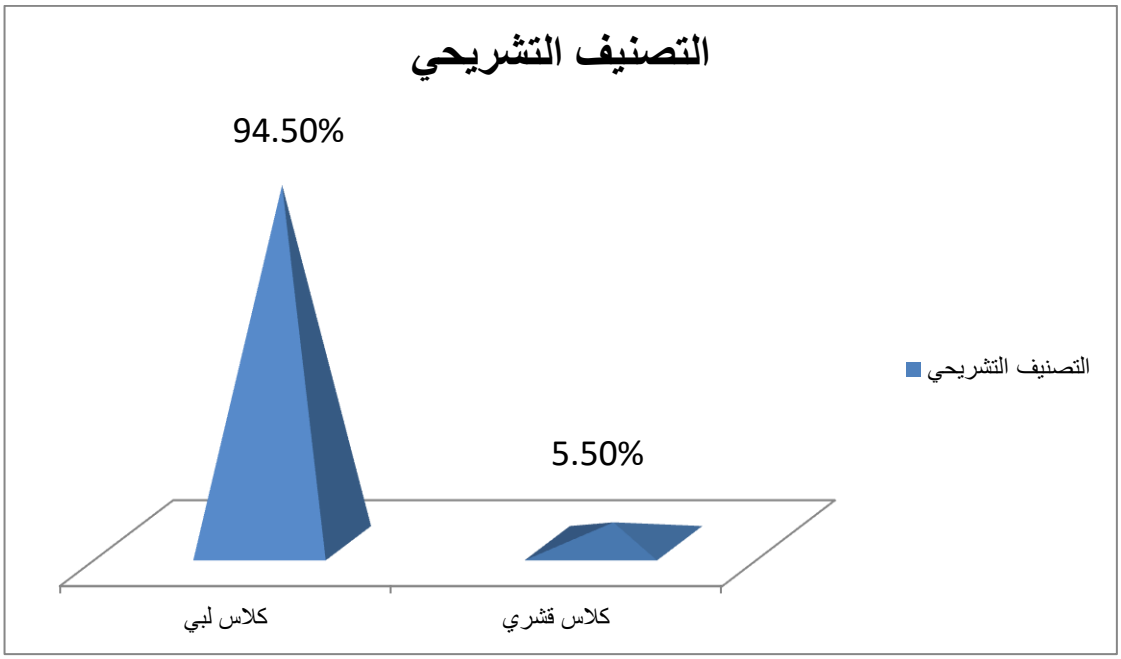
a. التصوير بالأمواج فوق الصوتية للجهاز البولي:

- تم إجراء تصوير بالأمواج فوق الصوتية للجهاز البولي لجميع عينات الدراسة في قسم الأشعة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.
- تم تصنيف الكلاس الكلوي تبعاً للمنطقة التشريحية المصابة إلى كلاس قشري وكلاس لبّي.

جدول(5)يبيّن نسبة توزع الكلاس القشري والكلاس اللبّي في عينة الدراسة.

النمط	العدد	النسبة المئوية
كلاس قشري	4	5.5%
كلاس لبّي	71	94.5%
المجموع	75	100%

الشكل رقم (8)يبيّن نسبة توزع الكلاس القشري والكلاس اللبّي في عينة الدراسة.



b. الطبقي المحوري:

تم إجراء التصوير الطبقي المحوري لـ 38 مريض من عينة البحث.

جدول (6)يبين نتائج التصوير الطبقي المحوري ضمن مجموعة المرضى الذين أُجري لهم تصوير طبقي محوري.

نتيجة التصوير الطبقي المحوري	العدد	النسبة المئوية
يوجد كلاس كلوي	36	94%
لايوجد كلاس كلوي	2	6%
المجموع	38	100%

❖ **الدراسة المخبرية:**

تم البحث عن البيلة الكلسية عند مرضى الكلاس الكلوي عن طريق جمع بول ٢٤ ساعة، مع إجراء تحليل الكلس على كرياتينين في عينة بول عشوائية ثلاث مرات في أيام مختلفة.

a. جمع بول 24 ساعة:

تم إجراء جمع بول 24 ساعة لجميع عينات الدراسة واعتبار وجود بيلة كلسية في حال كانت قيمة الكلس تساوي أو أكثر من 4 ملغ/كغ/24ساعة.

b. كلس على كرياتينين في عينة بول عشوائية:

تم إجراء التحليل لجميع عينات البحث، جمع ثلاثة عينات بول عشوائية في أيام مختلفة، تم اعتبار وجود بيلة كلسية وفقاً للجدول التالي:

جدول رقم (7)يبين القيم الطبيعية لتحليل الكلس على الكرياتينين في عينة بول عشوائية حسب العمر.

العمر	حتى عمر ٧أشهر	٧-١٨ شهر	١٩ شهر-٦سنوات	أكبر من ٦ سنوات
Ca/creatفي عينة بول عشوائية Mg/Mg	٠.٨٦	٠.٦٠	٠.٤٢	٠.٢٢

جدول رقم (8)يبيّن توزع البيلة الكلسية ضمن عينة الدراسة.

البيلة الكلسية	العدد	النسبة المئوية
موجودة	53	70.5%
غير موجودة	22	29.5%
المجموع	75	100%

❖ **معايرة الأوكزالات في بول ٢٤ ساعة:**

تمت معايرة الأوكزالات في جمع بول ٢٤ ساعة عند32 مريضاً في سياق البحث عن سبب الكلاس الكلوي لديهم، واعتبار وجود فرط أوكزالات بول في حال تجاوزت قيمة الأوكزالات ٠.٤٦ ملمول/ ١.٧٣م٢/ ٢٤ ساعة وكانت النتائج كالتالي:

جدول رقم (9) يبين توزع فرط أوكزالات البول ضمن جزء من عينة البحث.

أوكزالات بول ٢٤ ساعة	العدد	النسبة المئوية
يوجد فرط أوكزالات بول ٢٤ ساعة	27	%84
لا يوجد فرط أوكزالات بول ٢٤ ساعة	5	%16
المجموع	32	%100

❖ **الدراسة الوراثية :**

تم إجراء الدراسة الوراثية لـ(23) مريضاً ممن تجاوزت قيمة الأوكزالات بجمع بول ٢٤ساعة لديهم ١ ملمول /١.٧٣م٢/ ٢٤ ساعة،لتحري وجود طفرات في المورثة AGXT لتشخيص فرط أوكزالات البول البدئي من النمط الأول فقط، وذلك لعدم توفر الدراسة الوراثية لبقية المورثات المسببة لفرط أوكزالات البول البدئي من النمط الثاني.

جدول(10)يبيّن توزع الطفرات الإيجابية ضمن جزء من الحالات في عينة البحث التي أجريت لديها الدراسة الوراثية لفرط أوكزالات البول البدئي نمط أول.

نتيجة طفرة AGXT	**العدد**	**النسبة المئوية**
إيجابية	14	60%
سلبية	9	40%
المجموع	23	100%

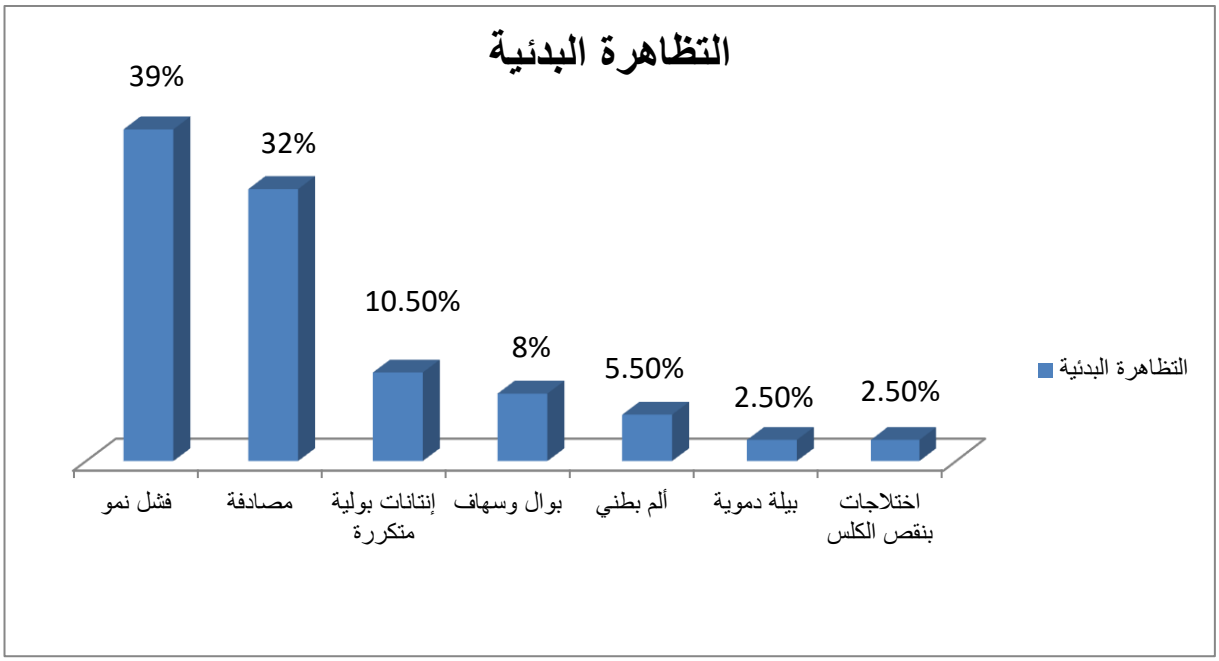
- نلاحظ أن الطفرة في المورثة AGXT كانت إيجابية عند ثلثين الحالات تقريباً.

5- التظاهرة البدئية للكلاس الكلوي عند المرضى:

جدول (11)يبيّن التظاهرة البدئية للكلاس الكلوي ونسبة تواجد كل منها في عينة الدراسة.

التظاهرة البدئية	العدد	النسبة المئوية
فشل نمو	29	39%
مصادفة	8	32%
إنتانات بولية متكررة	8	10.5%
بوال وسهاف	6	8%
ألم بطني	4	5.5%
بيلة دموية	2	2.5%
اختلاجات بنقص الكلس	2	2.5%
المجموع	75	100%

الشكل رقم (9) يبيّن التظاهرة البدئية للكلاس الكلوي ونسبة تواجد كل منها في عينة الدراسة.



- أشيع التظاهرات البدئية كانت فشل النمو.

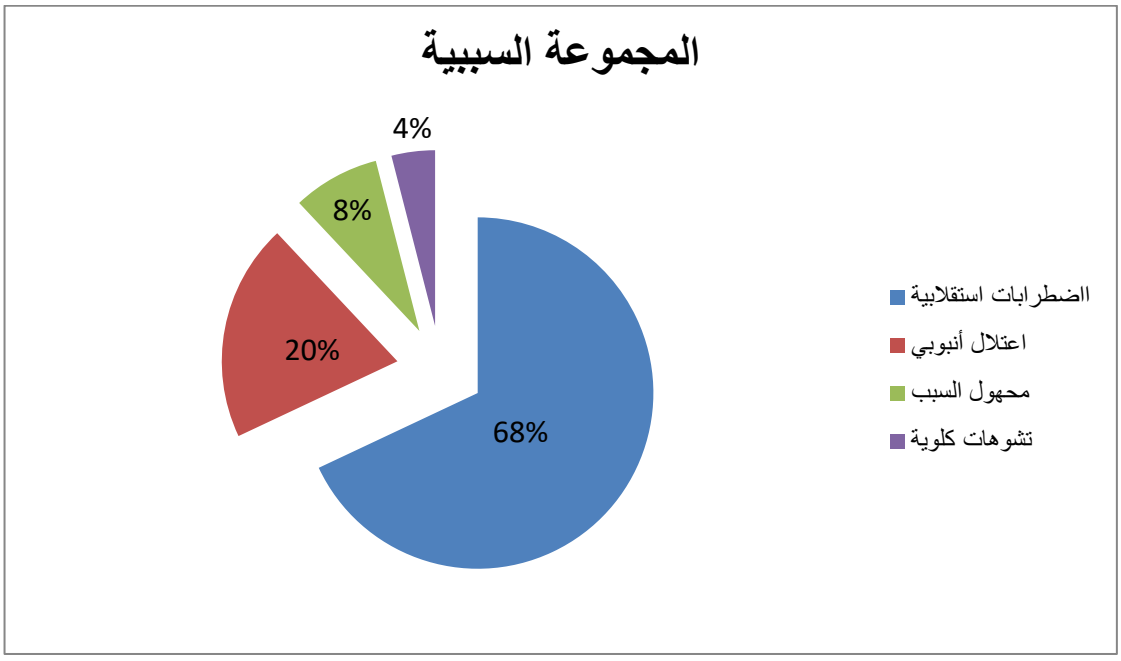
6 - أسباب الكلاس الكلوي:

تم تصنيف أسباب الكلاس الكلوي إلى أربع مجموعات شملت المجموعة الأولى الاضطرابات الاستقلابية وتضم البيلة الكلسية البدئية وفرط أوكزالات البول وفرط نشاط جارات الدرق ومتلازمة ويليامز، بينما المجموعة الثانية تضمنت الاعتلالات الأنبوبية الوراثية والمكتسبة، والمجموعة الثالثة تضمنت التشوهات الكلوية وكانت الكلية عديدة الكيسات والكلية أسفنجية اللب ونقص تصنع كلية خلقي، بينما المجموعة الرابعة شملت الحالات المجهولة السبب.

جدول (12)يبيّن توزع حالات الكلاس الكلوي حسب المجموعات السببية ضمن عينة البحث.

سبب الكلاس الكلوي	العدد	النسبة المئوية
الاضطرابات الاستقلابية	51	68%
الاعتلالات الأنبوبية	15	20%
التشوهات الكلوية	3	4%
مجهول السبب	6	8%
المجموع	75	100%

الشكل رقم (10) يبيّن توزع حالات الكلاس الكلوي حسب المجموعة السببية ضمن عينة البحث.



- كما نلاحظ تشكل الاضطرابات الاستقلابية النسبة الأكبر من أسباب الكلاس الكلوي حوالي ثلثين المرضى تقريباً.

- تم تصنيف الاضطرابات الاستقلابية إلى بيلة كلسية بدئية وفرط أوكزالات البول البدئي والثانوي مع فرط نشاط جارات الدرق ومتلازمة ويليامز، والاعتلالات الأنبوبية إلى وراثية تضمنت الحماض الأنبوبي الكلوي البعيد والقريب، والحماض الأنبوبي النمط الرابع، وداء بارتر، وداء دنت، واعتلالات أنبوبية مكتسبة كالداء المنجلي.

جدول(13)يبين توزع حالات الكلاس الكلوي حسب السبب المحدد ضمن عينة البحث.

سبب الكلاس الكلوي		العدد	النسبة المئوية
بيلة كلسية بدئية		20	26.5%
فرط نشاط جارات الدرق		3	4%
متلازمة ويليامز Williams Syndrome		1	1.5%
فرط أوكزالات البول	فرط أوكزالات البول البدئي نمط أول	14	18.5%
	فرط أوكزالات بول لأسباب أخرى *	13	17.5%
اعتلال أنبوبي وراثي	حماض أنبوبي كلوي بعيد (نمط أول)	7	9%
	حماض أنبوبي قريب (نمط ثاني)	2	2.5%
	حماض أنبوبي نمط رابع	1	1.5%
	متلازمة بارتر	3	4%
	داء دنت	1	1.5%
اعتلال أنبوبي مكتسب	داء منجلي	1	1.5%
حالات مجهولة السبب		6	8%
تشوهات كلوية		3	4%
	المجموع	75	100%

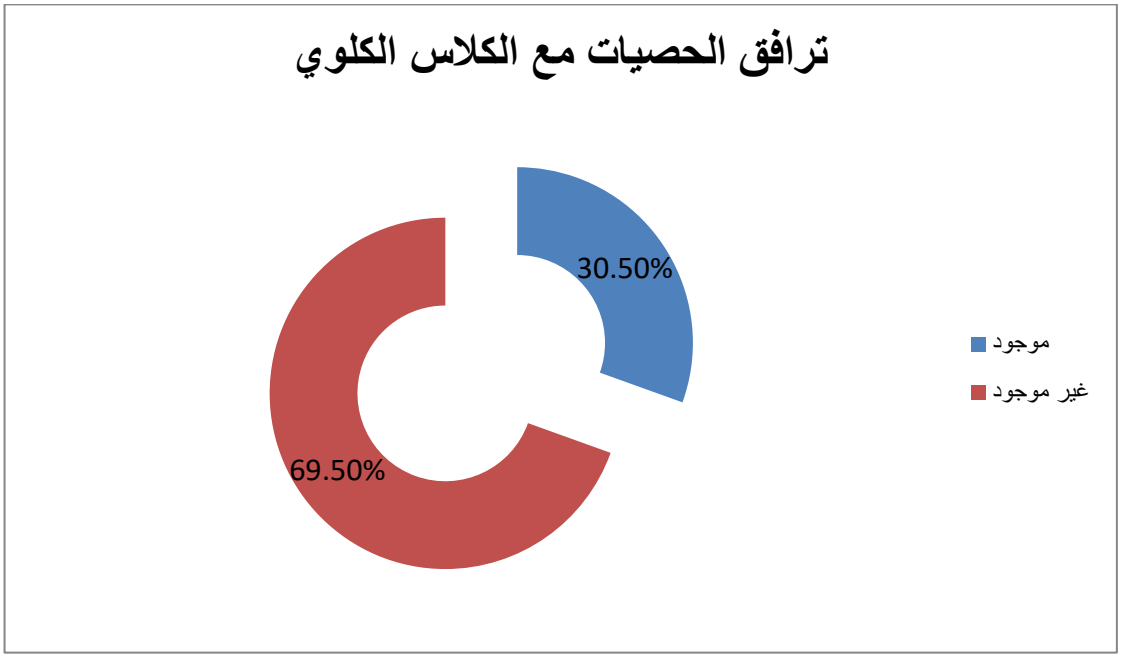
*أسباب أخرى تتضمن فرط أوكزالات البول بدئي نمط ثاني، وفرط أوكزالات البول الثانوي.

7 - ترافق الكلاس الكلوي مع الحصيات الكلوية:

جدول (14)يبيّن نسبة وجود الحصيات الكلوية عند مرضى الكلاس الكلوي في عينة البحث.

وجود الحصيات الكلوية	العدد	النسبة المئوية
موجودة	23	30.5%
غير موجودة	52	69.5%
المجموع	75	100%

الشكل رقم (11)يبيّن نسبة وجود الحصيات الكلوية عند مرضى الكلاس الكلوي في عينة البحث.



- نلاحظ ترافق الحصيات الكلوية مع الكلاس الكلوي عند ثلث المرضى ضمن عينة البحث.

8 - المعالجة:

- تنوّعت المعالجات المستخدمة وفقاً للسبب المرضي، حيث تمت معالجة البيلة الكلسية البدئية بالحمية الغذائية ناقصة الملح والغنية بالسوائل وسيترات البوتاسيوم لقلونة البول، إضافةً إلى المدرات التيازيدية، وبقي مريض متلازمة ويليامز تحت المراقبة،بالنسبة لحالات فرط نشاط جارات الدرق تمت المعالجة بالمشفى حتى عودة الكلس إلى السوي وتم تخريج الأطفال على معالجة عرضية، حمية وإماهة جيدة مع مراقبة دورية مخبرياً وشعاعياً، فقط حالة واحدة من حالات فرط نشاط جارات الدرق تم معالجتها جراحياً لكن الطفل توفي بإختلاطات بعد العمل الجراحي.
- وضع مرضى فرط أوكزالات البول على حمية غذائية خاصة قليلة الأوكزالات إضافةً إلى واردٍ عالٍ من السوائل مع البيريدوكسين والمغنيزيوم وسيترات البوتاسيوم.
- فيما يخص معالجة الاعتلالات الأنبوبية، وضع مرضى الحماض الأنبوبي البعيد على محلول شول أو محلول بولي سيترات مع الإماهة الجيدة، بينما مرضى الحماض الأنبوبي القريب وضعوا على محلول جولي وفيتامين د ومحلول شول أو محلول بولي سيترات، ومرضى النمط الربع عولجوا بمحلول شول مع الحمية ناقصة البوتاسيوم، ومرضى متلازمة بارتر وضعوا على محلول كلور البوتاسيوم،وفي حال ارتفاع الصادر البولي تم إضافة الإندوميتاسين، فيما انقطع مريض داء دنت ومريض الداء المنجلي عن المتابعة.
- فيما يخص الحالات مجهولة السبب انقطع طفلان عن المتابعة وبقي أربع أطفال تحت المراقبة الدورية الشعاعية والمخبرية مع بقاء الوظيفة الكلوية سوية.
- لم يتم معالجة الحصيات الكلوية المرافقة للكلاس الكلوي جراحياً لأنّ جميع الحصيات كانت ميلمترية لم تسبب عائق انسدادي.

9 - **سير المرض ونتائجه:**

- خلال فترة الدراسة تم وضع جميع المرضى تحت مراقبة دورية شعاعياً ومخبرياً، لكن انقطع بعض المرضى عن المتابعة، وكان سير المرض ونتائجه موضحة في الجدول التالي:

جدول رقم (15) يبين توزع السير السريري و نتائج المرض ضمن عينة البحث.

نتائج المعالجة	العدد	المجموع
معالجة محافظة ومتابعة دورية	51	%68
قصور كلوي نهائي على جلسات تحال دموي أو بريتواني	5	%6.5
الوفيات	15	%20
الانقطاع عن المعالجة	4	%5.5
المجموع	75	%100

- خلال فترة الدراسة تطور لدى خمسة أطفالٍ قصورٌ كلويٌ نهائيٌ بنسبة 6.5% من عينة الدراسة لأسبابٍ مختلفةٍ وهي: حالتان فرط أوكزالات البول البدئي نمط أول، وحالة حماض أنبوبي كلوي قريب، وحالة حماض أنبوبي كلوي نمط رابع، وحالة بيلة كلسية بدئية، وضع ثلاثة أطفالٍ على تحالٍ دمويٍ بمعدل ثلاث جلساتٍ أسبوعياً، بينما بقي طفلٌان على تحال بريتواني جوّال.
- توفي خمسة عشر مريضاً بنسبة 20%، توزعت الأسباب كالتالي: 12 حالة بسبب القصور الكلوي واختلاطاته، حالة واحدة بعد عمل جراحي لفرط نشاط جارات الدرق، وحالتان كانتا نتيجة اضطراب نظم تالي لاضطراب شاردي.

مناقشة النتائج

الكلاس الكلوي موضوع هام ولاتتوفر الكثير من الدراسات حوله. لم نتمكن في دراستنا من حساب نسبة انتشاره في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق نتيجة خلل في طريقة الإحصاء في المشفى وعدم القدرة على الحصول على عدد القبولات الحقيقي خلال فترة الدراسة، شملت الدراسة 75 مريض شُخّص لهم كلاس كلوي بناءً على الموجودات الشعاعية بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية للبطن، ثم استكمال الدراسة المخبرية والشعاعية الأخرى لاحقاً خلال فترة قبول الطفل في الشعبة العامة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

- شملت عينة الدراسة34 أنثى بنسبة 46% و41 ذكراً بنسبة 54% مع رجحان طفيف للذكور. تبين من خلال دراستنا أنّ الكلاس الكلوي قد يحدث في أيّ عمر مع شيوعه تحت عمر السنة خاصة بنسبة 72% من عينة الدراسة بمتوسط عمر 18 شهراً.
- بالمقارنة مع الدراسات العربية والعالمية المشابهة دراسة (Jwaher T. Al-Bderat et al)[62] التي أُجريت في العاصمة الأردنية عمان في مركز الملك حسين الطبي على 63 مريض من عمر الشهرين حتى 15سنة، خلال الفترة الممتدة بين عامي -2015 2000وقد تم نشر الدراسة عام 2017، بلغ عدد الذكور في دراسة المقارنة (35=55.5%) بينما شكلت الإناث (28=44.5%)، نلاحظ تقارب نسب إصابة الجنسين بالكلاس الكلوي بين الدراسة الأردنية ودراستنا مع رجحان للذكور في كلا الدراستين. وفي دراسة أخرى أجريت في البرتغال (Sofia Bota et al)[63]على 35 مريض من عمر اليوم حتى عمر 17سنة بين عامي 2008- 2017، بلغ عدد الإناث (19=54%) والذكور(16=46%) مع رجحان للإناث على خلاف دراستنا.
- اتضح في دراستنا أنّ القصة العائلية كانت إيجابية من حيث وجود المرض الكلوي من حصيات أو كلاس كلوي عند 22 مريض بنسبة 29% وسلبية عند باقي المرضى، بالمقارنة مع الدراسة الأردنية السابقة [62]كانت القصة العائلية إيجابية عند 25مريض بنسبة 40%، كما كانت القصة العائلية إيجابية بنسبة 40% في الدراسة البرتغالية السابقة [63]، نلاحظ تقارب بنسبة إيجابية القصة العائلية في الدراسات العربية و العالمية لكن بنسبة أعلى بالمقارنة مع دراستنا.
- وجدنا في دراستنا أنّ التظاهرة البدئية الأكثر شيوعاً هي فشل النمو بنسبة 39%، يليها أن يتم كشف المرض مصادفة بنسبة 32%،وحلّت الإنتانات البولية في المركز الثالث بنسبة 10.5%، تلاها البوال والسهاف بنسبة8%،تلاها الألم البطني بنسبة 5.5%، ثم البيلة الدموية والاختلاجات بنقص الكلس بنسبة 2.5% لكل منها. بالمقارنة مع الدراسة الأردنية السابقة [62] كانت التظاهرة البدئية الأكثر شيوعاً فشل النمو بنسبة 68% يليها الألم البطني والإنتانات البولية المتكررة بنسبة 40% ثم البوال والسهاف بنسبة 32% و16% تم كشف الكلاس الكلوي مصادفةً أثناء التقييم الشعاعي للمريض لسبب آخر. بينما في الدراسة البرتغالية السابقة [63] كانت فشل النمو التظاهرة البدئية الأكثر شيوعاً

بنسبة 34%، تلاها اكتشاف الكلاس مصادفةً بنسبة 23%، تلاها الألم البطني بنسبة 20%، ثم الإنتانات البولية المتكررة والبيلة الدموية بنسبة 3% لكل منها، نلاحظ تقارب بين الدراسات من حيث التظاهرات السريرية لكن باختلاف نسب شيوع كل تظاهرة.

- ترافقت الحصيات الكلوية مع الكلاس الكلوي عند 23 مريض بنسبة 30.5% في دراستنا، بينما في الدراسة البرتغالية السابقة [63] ترافقت الحصيات مع الكلاس الكلوي عند 11 مريض بنسبة 31%، نلاحظ تقارب كبير في نسبة ترافق الحصيات مع الكلاس الكلوي بين الدراستين.
- تم في دراستنا تصنيف أسباب الكلاس الكلوي إلى أربع مجموعات، شملت المجموعة الأولى الاضطرابات الاستقلابية بنسبة 68% والمجموعة الثانية الاعتلالات الأنبوبية الوراثية والمكتسبة بنسبة 20% والمجموعة الثالثة شملت الحالات مجهولة السبب بنسبة 8% والمجموعة الرابعة التشوهات الكلوية بنسبة 4%. بالعودة إلى الدراسة الأردنية السابقة [62] كان السبب الأكثر شيوعاً فيها هو الاعتلال الأنبوبي الكلوي بنسبة 48% يليها فرط أوكزالات البول بنسبة 35% ثم فرط فيتامين د بنسبة 5% ثم الحالات غير المحددة مجهولة السبب بنسبة 3%، بينما في الدراسة البرتغالية [63] بلغت نسبة الاضطرابات الاستقلابية في الدراسة البرتغالية 23% بنسبة مشابهة للاعتلالات الأنبوبية، تلاها الخداج بنسبة 20%، ثم الأسباب الدوائية بنسبة 14%، وأخيراً الكلاس الكلوي مجهول السبب بنسبة 11%، نلاحظ شيوع الاضطرابات الاستقلابية في دراستنا بشكل مشابه للدراسة البرتغالية بخلاف الدراسة الأردنية حيث كانت الاعتلالات الأنبوبية هي الأشيع ثم الاضطرابات الاستقلابية ثانياً.
- طوّر خمسة أطفال ضمن عينة دراستنا قصوراً كلوياً بنسبة 6.5%، بينما في الدراسة الأردنية [62]تطور القصور الكلوي عند 8 مرضى بنسبة 12.5%، نلاحظ أن النسبة مضاعفة في الدراسة الأردنية مقارنة بدراستنا، لم يطور أي طفل قصور كلوي خلال الدراسة البرتغالية. [63]
- في دراستنا بلغ عدد الوفيات 12 مريضاً بسبب القصور الكلوي واختلاطاته بنسبة 16%، بينما في الدراسة الأردنية [62]حصلت الوفاة عند 20 مريض بنسبة 31% نتيجة القصور الكلوي واختلاطاته.
- فيما يخص المعالجة كانت متشابهة في الدراسات الثلاثة مع اختلاف فقط بنسبة المرضى تبعاً للاختلاف بالتشخيص النهائي.

سلبيات ومحددات الدراسة

١- عدم إجراء الطبقي المحوري لجميع عينات الدراسة بسبب تعطله لفترات طويلة خلال مدة الدراسة.
٢- عدم توفر الدراسة الوراثية لجميع أنماط فرط أوكزالات البول البدئي الضرورية للوصول لتشخيص دقيق ونهائي وتحديد النمط بدقة.
٣- المستوى الثقافي والاجتماعي المتدني لدى نسبة لابأس بها من أهالي المرضى مما سبب عدم مطاوعة جيدة للمعالجة والتوصيات وعدم المتابعة الدورية المنتظمة.
٤- فقدان الاتصال مع عدد من أهالي المرضى بسبب صعوبة الاتصالات والتنقل نتيجة ظروف البلد الحالية.
٥- خلل في طريقة أرشفة بيانات المرضى والإحصاء في مشفى الأطفال الجامعي وضع صعوبات عديدة أمام البحث خلال جمع البيانات للدراسة.

التوصيات:

١- ضرورة إجراء إيكو بطن عند كل حالة فشل نمو عند الأطفال خاصة في الأعمار تحت السنة.
٢- تحسين ظروف العمل من حيث توفير الإجراءات الشعاعية والمخبرية جميعها في المشفى كالطبقي المحوري والدراسة الوراثية للوصول إلى تشخيص نهائي دقيق للمرض.
٣- إجراء جلسات توعية للأهل لشرح المرض وتظاهراته واختلاطاته وضرورة المتابعة الدورية للحصول على نتائج أفضل من حيث نوعية الحياة للأطفال المرضى وتقليل الاختلاطات بعيدة المدى.
٤- تغيير نظام أرشفة المعلومات وبيانات المرضى لتسهيل الوصول إليها.
٥- وضع نظام إحصاء جيد للحصول على معلومات دقيقة.
٦- ما يميّز هنا البحث أنه أول بحث يطرح موضوع الكلاس الكلوي، ليشكل قاعدة بيانات نحو أبحاث أكثر تعمقاً بموضوع الكلاس الكلوي.

المراجع:

1) Leumann E, Hoppe B: Urolithiasis in childhood. In Proesmans W, editor: *Therapeutic strategies in children with renal disease.* London, 1997, Baillière's Clinical Paediatrics, pp 655-74.
2) Dick PT, Shuckett BM, Tang B, et al: Observer reliability in grading nephrocalcinosis on ultrasound examinations in children, *PediatrRadiol*29:68-72, 1999.
3) Alon US: Nephrocalcinosis, *Pediatrics* 9:160-65, 1997.
4) Cramer B, Husa L, Pushpanathan C: Nephrocalcinosis in rabbits—correlation of ultrasound, computed tomography, pathology and renal function, *PediatrRadiol*28:9-13, 1998.
5) Sayer JA, Carr G, Simmons NL: Nephrocalcinosis: molecular insights into calcium precipitation within the kidney, *ClinSci*106:549-61, 2004.
6) Ronnefarth G, Misselwitz J: Nephrocalcinosis in children: a retrospective study, *PediatrNephrol*14:1016-21, 2000.
7) Schell-Feith EA, van Holthe KJE, Conneman N, et al: Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: association of nutritional intake and urinary parameters, *Kidney Int*58:2102-10, 2000.
8) Sikora P, Roth B, Kribs A, et al: Hypocitraturia is one of the major risk factors for nephrocalcinosis in very low birth weight (VLBW) infants, *Kidney Int*63:2194-99, 2003.
9) Downing G, Egelhoff JC, Daily DK, et al: Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years, *J Pediatr*120:599-604, 1992.
10) Monge M, Garcia-Nieto VM, Domenech E, et al: Study of renal metabolic disturbances related to renal lithiasis at school age in very-low-birth-weight children, *Nephron* 79:269-73, 1998.
11) Neuhaus TJ, Belzer T, Blau N, et al: Urinary oxalate excretion in urolithiasis and nephrocalcinosis, *Arch Dis Child* 82:322-26, 2000.
12) Evan AP, Lingeman J, Coe F, et al. Renal histopathology of stone-forming patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney Int.* 2007 Apr. 71(8):795-801.
13) Oguzkurt L, Karabulut N, Haliloglu M, et al. Medullary nephrocalcinosis associated with vesicoureteral reflux. *Br J Radiol.* 1997 Aug. 70(836):850-1.
14) Goldfarb DS, Fischer ME, Keich Y, Goldberg J: A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry, *Kidney Int*67:1053-61, 2005.
15) Bushinsky DA, Asplin JR, Grynpas MD, et al: Calcium oxalate stone formation in genetic hypercalciuric stone forming rats, *Kidney Int*61:975-87, 2002.
16) Hamm LL: Renal handling of citrate, *Kidney Int*38:728-35,1990.

17) Jiang Z, Asplin JR, Evan AP, et al: Calcium oxalate urolithiasis in mice lacking anion transporter SLC26A6, *Nat Genet* 38:474-78, 2006.

18) Zanchetta JF, Rodriguez G, Negir AL, et al: Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis, *Nephron* 73:557-60, 1996.

19) Moe OW: Kidney stones: pathophysiology and medical management, *Lancet* 367:333-44, 2006.

20) Campfield T, Braden G: Urinary oxalate excretion by very low birth weight infants receiving parenteral nutrition, *Pediatrics* 84:860-63, 1989.

21) Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG: Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion, *Kidney Int*59:270-76, 2001.

22) Van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJ: Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: prevalence and outcome, *NephrolDial Transplant* 18:273-79, 2003.

23) Van Woerden CS, Groothoff JW, Wijburg FA, et al: Clinical implications of mutation analysis in primary hyperoxaluria type 1, *Kidney Int*66:746-52, 2004.

24) Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, et al: International registry for primary hyperoxaluria and Dent's disease, *Am J Nephrol*25:290-96, 2005.

25) Milliner DS, Eickholt JT, Bergstralh EJ, et al: Results of long term treatment with orthophosphate and pyridoxine in patients with primary hyperoxaluria, *N Engl J Med* 331:1553-58, 1994.

26) Hoppe B, Kemper MJ, B◌kenkamp A, et al: Plasma calcium-oxalate supersaturation in children with primary hyperoxaluria and end stage renal disease, *Kidney Int*56:268-74, 1999.

27) Hoppe B, Graf D, Offner G, et al: Oxalic acid elimination in children with chronic renal failure: comparison between hemodialysis and peritoneal dialysis, *PediatrNephrol*10:488-92, 1996.

28) Hoppe B, Langman C: A United States survey on diagnosis, treatment and outcome of patients with primary hyperoxaluria, *PediatrNephrol*18:986-91, 2003.

29) Milliner DS: The primary hyperoxalurias: an algorithm for diagnosis, *Am J Nephrol*25:154-60, 2005.

30) Leumann E, Hoppe B: The primary hyperoxalurias, *J Am SocNephrol*12:1986-93, 2001.

31) Cochat P, Liutkus A, Fargue S, et al: Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! *PediatrNephrol*21:1075-81, 2006.

32) Rumsby G, Williams E, Coulter-Mackie M: Evaluation of mutation screening as a fi rst line test for the diagnosis of the primary hyperoxalurias, *Kidney Int*66:959-63, 2004.

33) Monico CG Rossetti S, Olson JB, Milliner DS: Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele, *Kidney Int*67:1704-09, 2005.

34) Milliner DS, Wilson DM, Smith LH: Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: comparative features of types I and II, *Kidney Int*59:31-36, 2001.

35) Monico CG, Persson M, Ford GC, et al: Potential mechanisms of marked hyperoxaluria not due to primary hyperoxaluria I or II, *Kidney Int*62:392-400, 2002.

36) Hatch M, Freel RW: Intestinal transport of an obdurate anion:oxalate, *Urol Res* 33:1-16, 2005.

37) Hatch M, Freel RW, Vaziri ND: Regulatory aspects of oxalate secretion in enteric oxalate elimination, *J Am SocNephrol*10:S324-28, 1999.

38) Hoppe B, Leumann E, von Unruh G, et al: Diagnostic and therapeutic approaches in patients with secondary hyperoxaluria, *FrontBiosci*8:e437-43, 2003.

39) Jacinto JS, Modanlou HD, Crade M, et al: Renal calcification incidence in very low birth weight infants, *Pediatrics* 81:31-35, 1988.

40) Hylander B, Kjellstrand CM: Prognostic factors and treatment of severe ethylene glycol intoxication, *Intensive Care Med* 22:546-52, 1996.

41) Meier M, Nitschke M, Perras B, Steinhoff J: Ethylene glycol intoxication and xylitol infusion—metabolic steps of oxalate-induced acute renal failure, *ClinNephrol*63:225-28, 2005.

42) Daudon M, Réveillaud RJ: Piridoxilate-associated calcium oxalate urinary calculi, a new metabolic drug induced nephrolithiasis, *Lancet* 1:1338, 1985.

43) Wong K, Thomson C, Bailey RR, et al: Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C, *Aust N Z J Med* 24:410-11, 1994.

44) Sanz P, Reig R: Clinical and pathological fi ndings in fatal plant oxalosis, *Am J Forensic Med Pathol*13:342-45, 1992.

45) Chen CL, Fang HC, Chou KJ, et al: Acute oxalate nephropathy after ingestion of star fruit, *Am J Kid Dis* 37:418-22, 2001.

46) Farre M, Xirgu J, Salgado A, et al: Fatal oxalic acid poisoning from sorrel soup, *Lancet* 2:8678-79, 1989.

47) Hoppe B, von Unruh GE, Blank G, et al: Absorptive hyperoxaluria leads to an increased risk of urolithiasis or nephrocalcinosis in cystic fibrosis, *Am J Kid Dis* 46:440-45, 2005.

48) Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, et al: Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet, *PediatrNephrol*15:125-28, 2000.

49) Restaino I, Kaplan BS, Stanley C, Baker L: Nephrolithiasis, hypocitraturia, and a distal renal tubular acidification defect in type 1 glycogen storage disease, *J Pediatr*122:392-96, 1993.

50) Scheinman SJ: X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations, *Kidney Int*53:3-17,1998.

51) Charnas LR, Bernardini I, Rader D, et al: Clinical and laboratory fi ndings in the oculocerebrorenal syndrome of Lowe, with special

reference to growth and renal function, *N Engl J Med* 324:1318-25,1991.

52) Sliman GA, Winters WD, Shaw DW, Avner ED: Hypercalciuria and nephrocalcinosis in the oculocerebrorenal syndrome, *J Urol*153:1244-46, 1995.

53) Weber S, Schneider L, Peters M, et al: Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis, *J Am SocNephrol*12:1872-81, 2001.

54) Zimmermann B, Plank C, Konrad M, et al: Hydrochlorothiazide in CLDN16 mutation, *Nephrol Dial Transplant* 21:2127-32, 2006.

55) Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ: Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses Health Study II, *Arch Intern Med* 26:885-91, 2004.

56) Von Unruh GE, Voss S, Sauerbruch T, Hesse A: Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake, *J Am SocNephrol* 15:1567-73, 2004.

57) Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CYC: Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis, *J Urol*134:20-24, 1985.

58) Bunchman TE, Swartz RD: Oxalate removal in type I hyperoxaluria or acquired oxalosis using HD and equilibration PD, *Perit Dial Int* 14:81-84, 1994.

59) Saborio P, Scheinman JI: Transplantation for primary hyperoxaluria in the United States, *Kidney Int*56:1094-100, 1999.

60) Nolkemper D, Kemper MJ, Burdelski M, et al: Long-term results of pre-emptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type1, *Pediatr Transplant* 3:177-81, 2000.

61) Jamieson NV; European PHI Transplantation Study Group: A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1): the European PH1 transplant registry experience 1984-2004, *Am J Nephrol*25:282-89, 2005.

62) Jwaher T. Al-Bderat, RehamI.Mardinie, GhaziM. Salaita, Amer T. Al-Bderat, Mahdi K. Farrah: Nephrocalcinosis among Children at King Hussein Medical Center: Causes and Outcome, Saudi J Kidney Dis Transpl 28(5):1064-1068, 2017.

63) Sofia Bota, Joana V. Andrade, Telma Francisco, Raquel Santos, Gisela Neto, Margarida Abranches:Nephrocalcinosis in a portuguese pediatric population,Port J NephrolHypert; 33(1): 14-18, 2019.

كلمة شكر

أتوجه بجزيل الشكر وفائق التقدير إلى

الأستاذة الدكتورة هالة ونوس

على قبولها الإشراف على هذا البحث وعلى كل النصائح والتوجيهات القيمة التي كان لها الأثر البالغ في إنجازه.

كما أتوجه بأسمى عبارات الشكر والتقدير إلى الأساتذة الأفاضل أعضاء لجنة المناقشة على تفضلهم بقبول مناقشة وتقييم هذا العمل.

الإهداء

أهدي هذا العمل المتواضع إلى أبي الذي لم يبخل علي يوماً بشيء وإلى أمي التي زودتني بالحنان والمحبة.....أقول لهم أنتم وهبتموني الحياة والأمل والنشأة على شغف الاطلاع والمعرفة.

أيها القلبان الطاهران اللذان يفيضان حباً وحناناً مع كل نبضة وأيتها اليدان الكريمتان اللتان تزرعان عطاءات وتضحيات يوماً بعد يوم يامن كنتما الملاذ والأمان يوماً بعد يوم.

أبي -أمي

إلى من نهلوا من بحور المعرفة أوزاناً فأضاؤوا من ذكائهم المتوقد شعلةً يستنيرون بها ليصعدوا درجات التفوق والنجاح نحو العلا

إلى الشباب المتألق والغد الطموح.....إلى الربيع الضاحك والأمل الواعد بتحقيق الأمنيات

أخوتي الأعزاء (هنا-محمد-هزار-حسام)

إلى قلب غمرني بحبه ويد شدت على يدي بقوة

إلى الإنسان الذي زرع الأمل بوجوده جانبي

إليك رفيق دربي وشريك حياتي

حبيبي عصام

شركاء لحظات الفرح والحزن ....لحظات النجاح والفشل...كنتم خير مؤنس ومعين لي

أصدقائي

فهرس المحتويات

فهرس المحتويات		
العنوان		رقم الصفحة
الملخص		1
قائمة الجداول		3
قائمة الأشكال		4
القسم النظري	تعريف الكلاس الكلوي	5
	التظاهرات السريرية	5
	التشخيص	6
	الفيزيولوجية المرضية	9
	أسباب الكلاس الكلوي	11
	طرائق المعالجة والوقاية	19
	الختام	21
القسم العلمي	طرائق البحث	23
	عرض النتائج	24
	استمارة البحث	25
	النتائج	27
	مناقشة النتائج	39
	سلبيات ومحددات الرسالة	41
	التوصيات	41
المراجع		42