دراسة الارتباط بين مستويات البولة والكرياتينين في الدم واللعاب لدى المرضى المصابين بالقصور الكلوي المزمن

كلية الصيدلة
قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة

اسم الباحث: لبنى وفيق المحمد

بإشراف: د. سلاف الوسوف بالمشاركة: د. أسامة مخزوم

المُلخص:

تُعد أمراض الكلى مشكلة عالمية متزايدة، حيث تشير الإحصائيات إلى أنَّ هناك ٧٠٠ مليون شخص مصاب بمرض الكلى المزمن في جميع أنحاء العالم، ومن أهم عوامل الخطورة للإصابة بالقصور الكلوي المزمن الداء السكري وارتفاع ضغط الدم.

يحتاج مرضى القصور الكلوي المزمن إلى إجراء تحاليل بشكل متكرر لمتابعة تطور المرض ومراقبة الفعالية العلاجية، ويعتبر بزل الدم الوريدي إجراءً باضعاً يسبب القلق والإزعاج للمرضى. أصبح اللعاب خياراً لرصد المؤشرات البيولوجية في العديد من

الأمراض، ومن ميزات عينة اللعاب سهولة الجمع وعدم التدخل الجراحي، ومناسبة لجميع الفئات العمرية وخاصة الأطفال وكبار السن.

تمَّ تصـــميم هذه الدراســـة لتقييم مســـتويات الكرياتينين والبولة في اللعاب، لتحديد علاقة الارتباط بين

مســـتويات الكرياتينين والبولة في اللعاب والدم، ولتحديد إمكانية اعتماد اللعاب كبديل للدم في

مراقبة تطور أمراض الكلى المزمنة.

تمَّ إجراء الجزء العملي من البحث في الفترة الممتدة بين شـــهري تشـــرين الأول ٢٠٢٣ ونيسان ٢٠٢٤ في مشفى كرم اللوز الوطني، المركز الصحي في كرم الشامي، وعيادات خاصة وتضمّنت الدراسة ١٠٠ مريضاً مصاباً بالقصور الكلوي المزمن في المرحلة الرابعة والخامسة حيث كان قسمٌ من المرضى يخضعون للعلاج بالدّيال الدّموي، و٥٠ شخص من البالغين الأصحاء، تم قياس مستويات الكرياتينين والبولة في الدم واللعاب الكامل غير المُحفّز باستخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي، تم التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS٢٣.

تبيّن بنتيجة الدراسة أنَّ مستويات الكرياتينين والبولة في اللعاب أعلى وبفارق معنوي لدى مرضى القصور الكلوي المزمن مقارنةً بالأصحاء ($p-value < 0.05$)، تبيّن بنتيجة ارتباط بيرسون وجود ارتباط إيجابي معنوي بين مستويات الكرياتينين في اللعاب وفي الدم، وجود ارتباط إيجابي معنوي بين مستويات البولة في اللعاب وفي الدم لدى مرضى القصور الكلوي المزمن.

أظهرت دراستنا أنّه يمكن استخدام الكرياتينين والبولة في اللعاب كمؤشرات حيوية لمتابعة تطور القصور الكلوي المزمن

الكلمات المفتاحية: **اللُّعاب، الكرياتينين، البولة، القصور الكلوي المزمن.**

Study Correlation Between Urea and Creatinine Levels in Blood and Saliva in Chronic Kidney Disease Patients

Abstarct:

Kidney disease is a growing global issue. Approximately 700 million people worldwide are estimated to have Chronic Kidney Disease (CKD). The main risk factors for CKD are diabetes and high blood pressure. Patients with CKD require frequent serum analysis to track the progression of the disease and monitor treatment outcomes. However, the collection of blood sample is an invasive procedure that causes anxiety and discomfort for the patients.

Saliva is a biological fluid that contains various components secreted by major and minor salivary glands. It has become an option for monitoring biological indicators in several diseases. are easy collection, non- The advantages of saliva sample invasiveness, and suitability for all age groups, especially children and the elderly.

Considering this background information, a study was conducted to evaluate the levels of creatinine and urea in saliva. The goal was to establish the correlation between these levels in saliva and blood and to determine whether saliva can be used as an alternative to blood for diagnosing and monitoring chronic kidney disease in patients.

Materials and Methods: The study involved 100 patients with late-stage CKD, including 50 diabetic patients, 50 hypertensive patients, and 50 healthy individuals. Blood and unstimulated whole saliva samples were analyzed using a spectrophotometer for urea and creatinine levels.

The study used the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), Version 23, for the analysis. The study results indicate that saliva levels of creatinine and urea were significantly higher in patients with chronic kidney disease (CKD) compared to patients with diabetes, high blood pressure, and healthy individuals.

There is a significant difference in the levels of salivary urea in diabetic patients compared to healthy individuals. The Pearson correlation results indicate a significant positive correlation between the levels of creatinine in saliva and in the blood (p-value < 0.05), as well as a significant positive correlation between the levels of urea in saliva and in the blood (p-value < 0.05) in patients with chronic kidney disease (CKD).

Conclusion: Unstimulated whole saliva creatinine and urea testing could be a non-invasive method for monitoring patients with CKD.

Conclusions: Our study indicates that salivary creatinine and urea could be used as progress biomarkers of chronic kidney disease.

Keywords: Saliva, Plasma, Creatinine, Urea, Chronic kidney disease

I. المقدمة Introduction:

يعتبر القصـور الكلوي المزمن (Chronic Kidney Disease CKD) مشـكلة صـحية رئيسية متزايدة تشكّل عبئاً كبيراً على النظم الصحية عالمياً، تشير التقديرات إلى أنّ حوالي ٨%- ١٦% من سـكان العالم يعانون من هذا المرض، ويكون معدّل انتشـاره أعلى في الدول ذات الدخل المنخفض [١]، يُعرَّف القصور الكلى المزمن على أنه تشوهات في بنية الكلى أو خلل في وظيفتها مستمر لأكثر من ثلاثة أشـهر، ويصـنّف إلى مراحل مختلفة اعتماداً على معدّل الترشـيح الكبيبي (**GFR** Glomerular Filtration Rate ؛ G؛ الفئات من **G1** إلى **G5**) ودرجة البيلة الألبومينية (Albuminuria الفئات من **A1** إلى **A3**) [٢]، يهدف تدبير القصـور الكلوي المزمن إلى منع تطوّر المرض، تقليل خطر حدوث المضـاعفات، وتحسـين جودة الحياة، ويعد الدّاء السـكري بنمطيه الأول والثاني، وارتفاع ضغط الدم من أهم أسباب الفشل الكلوي Renal Failure أو ما يعرف بالمرحلة النهائية للقصـور الكلوي (**ESKD** End Stage Kidney Disease)، يحتاج عندها المريض إلى العلاج ببدائل الكلى (Renal Replacement Therapy RRT) والذي يتضـمن كل من الدّيال الدّموي Hemodialysis، الدّيال الصِـفاقي Peritoneal Dialysis وزرع الكليـة Kidney Transplantation [٤]. يتم تقييم وظـائف الكلى ومتابعة تقدّم المرض من خلال إجراء تحاليل دورية للمرضـى ومن أهم المؤشـرات الحيوية التي يتم قياسها الكرياتينين والبولة.

الكرياتينين هو الناتج النهائي لاستقلاب الكرياتين في العضلات، والذي يتم تحويله إلى الكرياتينين بمعدل ثابت يومياً، يتم ترشيح الكرياتينين بحرية عبر الكبيبات الكلوية ولا يتم إعادة امتصاصه أو استقلابه بواسطة الكلى. يعتبر تركيز الكرياتينين في الدم مؤشر مهم لاكتشاف الفشل الكلوي، تحديد معدل الترشيح الكبيبي، والحثل العضلي.

أما بالنسبة للبولة تتشكل في الكبد كمنتج نهائي لعملية استقلاب البروتين الغذائي وبروتين الأنسجة، بخلاف الكرياتينين يحدث إعادة امتصاص للبولة التي يتم ارتشاحها في الأنابيب الكلوية، تختلف مستويات البولة في حالات الضرر الكلوي، الوارد الغذائي البروتيني، نقص الحجم، والنزيف المعوي [5,-٧].

يعتبر جمع عينة الدم إجراءً باضعاً يسبب القلق والإزعاج للمرضى. علاوة على ذلك، فإنَّ ثقب الوريد المتكرر يزيد من خطر الإصابة بالتهاب الكبد الوبائي B و C لدى المرضى أو أخصائي الرعاية الصحية لذا تتوجه الدراسات بشكل دائم لإيجاد اختبارات بديلة غير مؤلمة وأكثر تقبّلاً من قبل المرضى [٨].

أدرك الباحثون منذ 1980s أنَّ اللعاب هو مرآة للجسم حيث يعكس الخصائص الداخلية للفرد في الحالة الطبيعية وفي الحالات المرضية.اللعاب هو سائل بيولوجي يدخل في تركيبه الماء بنسبة (٩٩%)، محتوى بروتيني (الليزوزيم، اللاكتوفرين، الأميلاز)، مواد غير عضوية(الكالسيوم والمغنيزيوم والصوديوم)، يتم إنتاج اللعاب بواسطة الغدد اللعابية الرئيسية (الغدد النكفية،الغدد تحت الفك السفلي والغدد تحت اللسان) والغدد اللعابية الثانوية [٩]، ويقوم اللعاب بالعديد من الوظائف مثل التزليق lubrication، الحماية Protection، يحافظ على قيمة PH التجويف الفموي Buffering action، الحفاظ على سلامة الأسنان Maintenance of tooth integrity، فعالية مضادة للجراثيم Antibacterial activity، التذوق Taste، والهضم Digestion.

حَظِيَ اللعاب خلال السنوات الماضية بالفرصة لمراقبة المؤشرات البيولوجية للعديد من الأمراض (السرطانات، اضطرابات المناعة الذاتية، الإنتانات الفيروسية والاضطرابات الأخرى) نظراً لما تتمتع به عينة اللعاب من مزايا باعتبارها إجراء غير باضع، سهلة الجمع، ومنخفضة التكلفة. [١٠،١١].

II. هدف البحث:

تقييم مستويات البولة والكرياتينين في اللعاب والدم، علاقة الارتباط فيما بينها وتقييم استخدام البولة والكرياتينين في اللعاب كبديل آمن لمتابعة مرضى القصور الكلوي المزمن.

III. المواد وطرائق العمل:

مكان وجمع العينات:

تم إجراء الجزء العمليّ من البحث في مشفى كرم اللوز الوطني، المركز الصحي في كرم الشامي، في الفترة المُمتدة بين شهر تشرين الأول ٢٠٢٢ وحتى نهاية شهر نيسان ٢٠٢٣، حيث تمّ جمع عينات الدم واللعاب من مرضى مُشخصّين بالقصور الكلوي المزمن في الطور المتأخر (المرحلة 5,٤) وتحليلها في مشفى كرم اللوز الوطني.

تمّ تعبئة استمارة خاصّة بكل مريض قبل البدء بجمع العينات، تحوي معلومات مثل الاسم، العمر، الجنس، مدة تشخيص المرض، عدد جلسات الديال في حال يخضع للعلاج بالديال الدموي، والأمراض المُزمنة المُرافقة.

كما شملت الدراسة ٥٠ شخص من البالغين الأصحاء

معايير الاستبعاد:

تَضمّنت معايير الاستبعاد في هذه الدّراسة:

١. العلاج الإشعاعي لسرطان الرأس والرقبة
٢. المعالجين بالستيروئيدات القشرية منذ 3 أشهر

٣. المرضى الذين يعانون من أمراض الغشاء المخاطي للفم أو الغدد اللُّعابية

٤. مرضى الغدد الصم، وسرطان البنكرياس

الأجهزة والمواد المستخدمة Used Equipments & Materials:

- جهاز مقياس الطيف الضـــوئي semi-automatic / Robonik® / Indian chemistry analyzer
- عتيدة لمقايسة الكرياتينين Creatinine / BioSystems® / Spain /
- عتيدة لمقايسة البولة Urea / BioSystems® / Spain/

طرائق جمع العينات Sample collection:

تم جمع عينات الدم واللُّعاب من المرضى والأصحاء:

- جُمعت عينات الدم صـــباحاً بعد صـــيام 8h من مجموعات المرضـــى والأصحاء، بالنسبة لمرضى الديال الدموي تم جمع العينات قبل البدء بإجراء الديال حيث تم ســـحب ٥ml من الدم في وضـــعية الجلوس من الأوردة المرفقية في أنابيب تحوي هيبّارين الليثيوم كمضـــاد تخثر ثم التثفيل في المثفّلة لفصـــل البلازما عن المكونات الخلوية بســـرعة ٢٥٠٠ rpm لمدة ٥min.
- جُمعت عينات اللُّعاب في ذات التوقيت مع عينات الدم من مجموعات المرضى والأصحاء في أنابيب بلاستكية نظيفة سعة ٥ml والمخصصة للاســـتخدام لمرة واحدة فقط، تم جمع اللعاب ٢ml من اللعاب الكامل غير المحفز على الأقل بطريقة البصـق حيث طُلب من المشـاركين الجلوس في وضـــع مريح مع فتح أعينهم وإمالة الرأس إلى الأمام قليلاً وتجنب البلع أو الحركات الفموية الأخرى أثناء الجمع. تم بصق اللعاب المتجمّع في قاع الفم

في الوعاء كل sec ٦٠ أو قبل أن يشعروا بالحاجة إلى بلع السائل المتراكم. تكررت هذه العملية لمدة min ٥ حتى تم الحصـــول على ٢ml من اللعاب الكامل غير المُحفز، ثم تم التثقيل العينات في المثقّلة بســرعة rpm ٥٠٠٠ ولمدة ١٠min ، وتم حفظ العينـة في البراد C° (٤+) لحين إجراء التحليل خلال مدة ٣h.

التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

تم إجراء التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Statistical Package for Social Sciences (SPSS 23) باستخدام الاختبارات الإحصائية الموضحة في الجدول (١) حيث تمّ اعتبار الفروق عند عتبة الدلالة ($p\text{-}value < 0.05$) مهمّة إحصائياً.

الجدول (١): الاختبارات الإحصائية المستخدمة

اسم الاختبار	الوصف	الاستخدام
Independent Samples Test	T لعينتين مستقلتين	مقارنة بين متوسطي عينتين مستقلتين
One WAY ANOVA	تحليل التباين الأحادي	مقارنة بين متوسطات عينات مستقلة
Pearson Correlation	الارتباط بواســـطة بيرسون	تحديد قيمة ومعنوية الارتباط بين متغيرات كمية
Linear Regression	الانحدار الخطي	ايجاد نموذج تنبؤي للعلاقة بين متغير مستقل ومتغير تابع

IV. النتائج والمناقشة Results & Discussion:

I. **توزع عينة الدراسة:** قُسّمت عينة الدراسة إلى مجموعتين:

المجموعة (١): تضمنت ١٠٠ مريضاً مصاباً بالقصور الكلوي المزمن، ٥٩ ذكور و ٤١ إناث، متوسط العمر (year) ٥٠,١٥، وكان قسم من المرضى يعانون من أمراض مزمنة (ارتفاع ضغط الدم و/أو الداء السكري).

تمَّ تصنيف المرضى اعتماداً على معدل الترشيح الكبيبي المقدَّر إلى ٣٦ مريض في المرحلة ٤ و٦٤ مريض في المرحلة ٥ ويخضع المرضى في المرحلة ٥ للعلاج بالديال الدَّموي.

المجموعة (٢): تضمنت ٥٠ من البالغين الأصحاء،٢٥ ذكور و٢٥ إناث، ومتوسط العمر (year) ٣٠,٠٤

II. **مقارنة متوسطات المتغيّرات المدروسة:**

- **مقارنة متوسطات الكرياتينين واليوريا في الدم واللعاب بين مرضى CKD والأصحاء:**

الجدول (٢) مقارنة مستويات الكرياتينين والبولة في الدم واللعاب لدى المرضى والأصحاء

المتغيرات	نوع العينة	أدنى قيمة	أعلى قيمة	المتوسط ±الانحراف المعياري	*p*–*value*	القرار
كرياتينين الدم mg/dl	مرضى CKD	٤,٥٠	١٣,٢٠	9.58±٢,٢١	٠,٠٠٠	معنوي
	الأصحاء	٠,٦٠	١,٣٠	٠.91±٠,٢٢		

كريـاتينين اللعاب mg/dl	مرضـــى CKD	٠,٤٠	٢,٩٠	٠,٥٨±1.33	٠,٠٠٠	معنوي
	الأصحاء	٠,٠٠	٠,١٩	٠,١٢±٠.12		
البولـة في الدم mg/dl	مرضـــى CKD	٧٥,٢٠	٢٨١,٠٠	٣٩,٤٠±١٤١,٤٢	٠,٠٠٠	معنوي
	الأصحاء	١٨,٠٠	٣٥,٠٠	٤,٢٩±٢٦,٩٨		
البولـة في اللعاب mg/dl	مرضـــى CKD	٤٥,٠٠	١٩٠,٠٠	٢٩,٣٩±٨٤,٣٠	٠,٠٠٠	معنوي
	الأصحاء	٨,٧٠	٢٠,٠٠	٣,١٣٨±13.57		

يُلاحظ من الجدول (٢) وجود فروق معنوية بين متوسطات الكرياتينين والبولة في الدم واللعاب لصالح مرضى القصور الكلوي المزمن، حيث كانت قيمة *p-value* <٠,٠٥ ويُعزى ذلك لتراجع الوظيفة الكلوية عند مرضى CKD وتحديداً الوظيفة الإفرازية والتنظيمية مما يؤدي إلى تراكم النواتج الاستقلابية وارتفاع مستوياتها في الدم.

ارتفاع مستويات الكرياتينين والبولة بشكل كبير في اللعاب عند مرضى CKD هو انعكاس لارتفاع مستوياتها في البلازما، فالكرياتينين ذو وزن جزيء كبير وقليل الانحلال بالدسم يمكن أن ينتقل إلى اللعاب عن طريق الترشيح الفائق من خلال الوصلات الضيقة بين الخلايا أو من خلال النواقل الكاتيونية التي يتم التعبير عنها في الغدد اللعابية أما بالنسبة للبولة فهي جزيء صغير نسبياً يمكنها الانتشار بسهولة واجتياز الحاجز الظهاري للغدد اللعابية [١٢،٩].

توافقت هذه النتيجة مع دراسة (Lasisi, *et al*.2016) بأنَّ مستويات الكرياتينين والبولة في الدم واللعاب تكون أعلى لدى مرضـــى CKD مقارنةً بالأصـــحاء [١٤].

- **مقارنة متوســـطات الكرياتينين والبولة في الدم واللعاب ضـــمن مجموعة المرضى:**
  - **وفق العمر:** تم تقســـيم المرضـــى إلى أربع مجموعات وفقاً للفئات العمرية.

الجدول (٣) مقارنة متوســـطات الكرياتينين والبولة في الدم واللعاب لدى المرضـــى وفق العمر.

المتغيرات	الفئة العمرية (١٠-٢٦) (١٣)	الفئة العمرية (٢٧-٤٢) (١٦)	الفئة العمرية (٤٣-٥٩) (٣٤)	الفئة العمرية أكبر من ٦٠ (٣٧)	*p–value*	القرار
كرياتينين الدم mg/dl	٩,٣٨ ± ٢,١٢	٩,٠٠± ٢,٠٧	٩,١٨ ± ٢,٣٩	١٠,٢٦ ± ٢,٠٣٨	٠,١١٩	غير معنوي
كرياتينين اللعاب mg/dl	١,١٣ ± ٠,٥٠	١,٠٥ ± ٠,٤١	١,٣٠ ± ٠,٦٧	١,٥٥ ± ٠,٥١	٠,15	غير معنوي
البولة في الدم mg/dl	١٤٢,٢٧ ± ٣١,١٧	١٢٨,٨٢± ٣٤,٩٣	١٣٧,١٨ ± ٤٩,٤٠	١٥٠,٤٦ ± ٣٢,٠٨	٠,٢٦٦	غير معنوي
البولة في اللعاب mg/dl	٧٧,٤٩ ± ٢٥,٩٢	٧٤,٧٦± ٢٤,٨٧	٨٢,٢٦ ± ٣٥,٤٨	٩٢,٧٠ ± ٢٤,٦١	٠,١٣٤	غير معنوي

يُلاحظ من الجدول (٤) عدم وجود فروق معنوية بين متوســـطات الكرياتينين والبولة في الدم واللعاب وفقاً للعمر، حيث كانت قيمة *p-value* > 0.05، يمكن أن يفسّـر ذلك بأنَّ تراجع الوظيفة الكلوية لدى المرضـى القصـور الكلوي المزمن يتعلق بمرحلة المرض وليس بالمرحلة العُمرية.

- **وفق الجنس:**

الجدول (٤) مقارنة متوســـطات الكرياتينين والبولة في الدم واللعاب لدى المرضـــى وفق الجنس

المتغيرات	ذكور (٥٩)	إناث (٤١)	*p-value*	القرار
كرياتينين الدم mg/dl	٢,١٩ ±٩,٣٩	٢,٢٤ ± ٩,٨٥	٠,307	غير معنوي
كرياتينين اللعاب mg/dl	٠,٥٥± ١,٢٨	٠,٦٣ ± ١,٤١	٠,٢٧٤	غير معنوي
البولة في الدم mg/dl	٤١,١٧ ±١٤١,٢١	٣٧,٢٢ ± ١٤١,٧١	٠,٩٥٠	غير معنوي
البولة في اللعاب mg/dl	٣٠,٨٥ ± ٨٥,٢٤	٢٧,٤٧ ±٨٢,٩٥	0.697	غير معنوي

لا توجد فروق معنوية بين متوسطات المتغيرات المدروسة وفق الجنس، حيث كانت قيمة *p-value* >0.05 ، ويمكن أن يعزى ذلك إلى أن تطور المرض عند مجموعة الإناث أعلى حيث كان عدد الإناث في المرحلة ٥ من المرض أعلى من عدد الذكور

- **وفق مرحلة القصور الكلوي المزمن:**

الجدول (٥) مقارنة متوســـطات الكرياتينين والبولة في الدم واللعاب لدى المرضـــى وفق مرحلة المرض

المتغيرات	مرحلة ٤ (٣٦)	مرحلة ٥ (٦٤)	*p-value*	القرار
كرياتينين الدم mg/dl	١,٦٤ ±٧,٥١	١,٥٥ ± ١٠,٧٤	٠,٠٠٠	معنوي
كرياتينين اللعاب mg/dl	٠,٣٥± ٠,٩١	٠,٥٦ ± ١,٥٧	٠,٠٠٠	معنوي
البولة في الدم mg/dl	٢٢,٤٧ ± ١٠٧,٤٧	٣٣,٦٣ ± ١٦٠,٥١	٠,٠٠٠	معنوي
البولة في اللعاب mg/dl	١٥,٨١ ±٦٢,٦٨	٢٨,٣٠ ±٩٦,٤٧	٠,٠٠٠	معنوي

وُجد من الجدول (٥) وجود فرق معنوي بين متوسطات الكرياتينين والبولة في الدم واللعاب لصـــالح المرحلة ٥ ($p\text{-}value<0.05$)، حيث تميل الأذية الكلوية إلى الزيادة مع تقدم المرض ففي المراحل المبكرة من CKD تظل الآليات المعاوضـة ضـمن الكلى أو ما يعرف بالاحتياطي الكلوي والذي يشـــير إلى قدرة الكلية على الحفاظ على وظائفها بالرغم من حدوث انخفاض في عدد النفرونات الكلوية.

- **وفق وجود أو عدم وجود أمراض مزمنـة (الداء الســـكري النمط II وارتفاع ضغط الدم):**

الجدول (٦) مقارنة متوســـطات الكرياتينين والبولة في الدم واللعاب لدى المرضـــى وفق وجود/ عدم وجود أمراض مزمنة

المتغيرات	لا يـوجـد أمـراض مزمنة (٢٥)	يوجـد أمراض مزمنـة (٧٥)	*p-value*	القرار

كرياتينين الدم mg/dl	٢,١٠ ±٨,٩٠	٢,٢١ ± ١٠,٠٨	٠,٠٤	معنوي
كرياتينين اللعاب mg/dl	٠,٤٨± ١,٠٤	٠,٥٨ ± ١,٤٣	٠,٠٠٢	معنوي
البولة في الدم mg/dl	٢٨,٠٤ ± ١٢٦,٠٦	٤١,٤٢ ± ١٤٦,٥٤	٠,٠٢٤	معنوي
البولة في اللعاب mg/dl	١٨,٨٤ ±٦٨,١١	٣٠,٣٧ ±٨٩,٧٠	٠,٠٠١	معنوي

يُلاحظ من الجدول (٦) وجود فرق معنوي بين قيم متوســطات الكرياتينين والبولة في الدم واللعاب لصالح مجموعة المرضى الذين يعانون من أمراض مزمنة، ويُعزى ذلك إلى زيادة التغيرات البنيوية والوظيفية للكلية الناتجة عن الداء السكري وارتفاع ضغط الدم مما يُساهم بزيادة الضرر الكلوي خاصة إذا لم تكن هذه الأمراض مضبوطة بشكل جيد.

III. علاقات الارتباط:

- **دراســـة ارتباط الكرياتينين في اللعاب والكرياتينين في الدم ضـــمن مجموعة المرضى:**

الجدول (7) الارتباط بين مستويات الكرياتينين في الدم واللعاب لدى المرضى

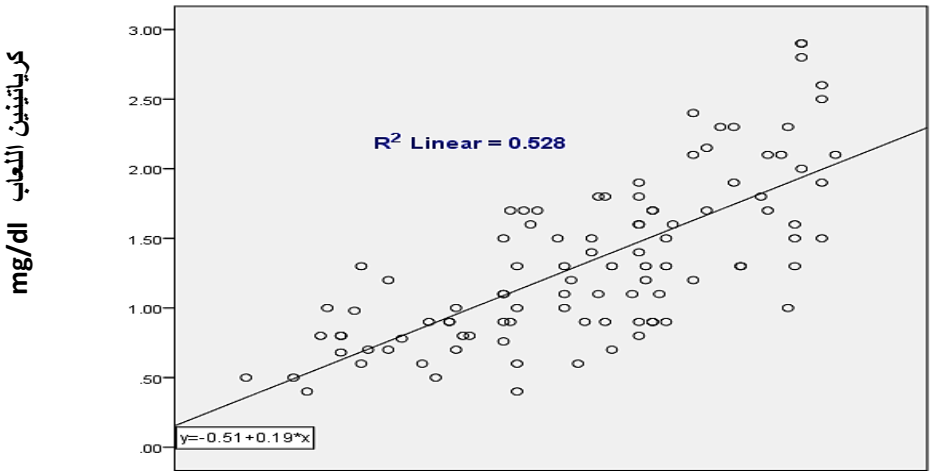
	كرياتينين الدم			
	العدد	**معامل ارتباط بيرسون**	**P-value**	**الارتباط**
كرياتينين اللعاب	١٠٠	**0.726**	**0.000**	**إيجابي معنوي**

لوحظ من الجدول(7) وجود علاقة ارتباط إيجابي معنوي بين الكرياتينين في اللعاب والدم لدى مجموعة المرضـــى، حيث أنه مع ازدياد كرياتينين الدم بمقدار ١ يزداد كرياتينين اللعاب بمقدار ٠,١٩، وفقا للمعادلة الخطية التنبؤية فيما بينها

$$\text{Saliva Creatinine} = -0.51 + 0.19\ \text{Creatinine blood}$$

ويمكن تفسير ذلك بأنَّ زيادة تدرج التركيز وزيادة نفاذية الغدد اللعابية عند مرضى CKDقد تساعد على انتشار جزيئات الكرياتينين من الدم إلى اللعاب، قد ينتج عن ارتفاع مستويات الكرياتينين في الدم زيادة إفرازه في اللعاب بواسطة النواقل الكاتيونية التي يعبر عنها في الغدد اللعابية والتي تنقل الجزيئات اعتماداً على التركيز الكهروكيميائي للركيزة، وعند حدوث خلل في آليات الإطراح الطبيعية يكون هناك محاولة من قبل الجسم على إيجاد آلية إطراح بديلة كالإطراح عن طريق اللعاب [9,12,]

الشكل (١): العلاقة بين كرياتينين اللعاب وكرياتينين الدم



توافقت هذه النتيجة مع دراسة (Bagalad, *et al*. ٢٠١٧) أظهرت ارتباط إيجابي قوي بين تراكيز الكرياتينين في الدم واللعاب [١٣,]

اختلفت نتائج هذه الدراسة مع دراسة في (ChackoJ *et al*,٢٠٢٤)، حيث أظهرت مستويات الكرياتينين في الدم واللعاب وجود علاقة ارتباط إيجابية ضعيفة **r=0.٠٩** ولم

يكن الارتباط ذو دلالة إحصائية، ربما ساهمت عدة عوامل في ضعف هذا الارتباط بما في عدم تحديد مراحل القصور الكلوي المزمن، صغر حجم العينة، ولم تأخذ بعين الاعتبار أخذ العينة قبل إجراء الديال الدموي والذي يمكن أن يؤثر على النتائج [١٩].

دراسة ارتباط البولة في اللعاب والبولة في الدم لدى مجموعة المرضى:

الجدول (8) الارتباط بين مستويات البولة في الدم واللعاب لدى المرضى

	البولة في اللعاب			
	العدد	معامل ارتباط بيرسون	P-value	الارتباط
البولة في الدم	١٠٠	0.916	٠,٠٠٠	إيجابي معنوي

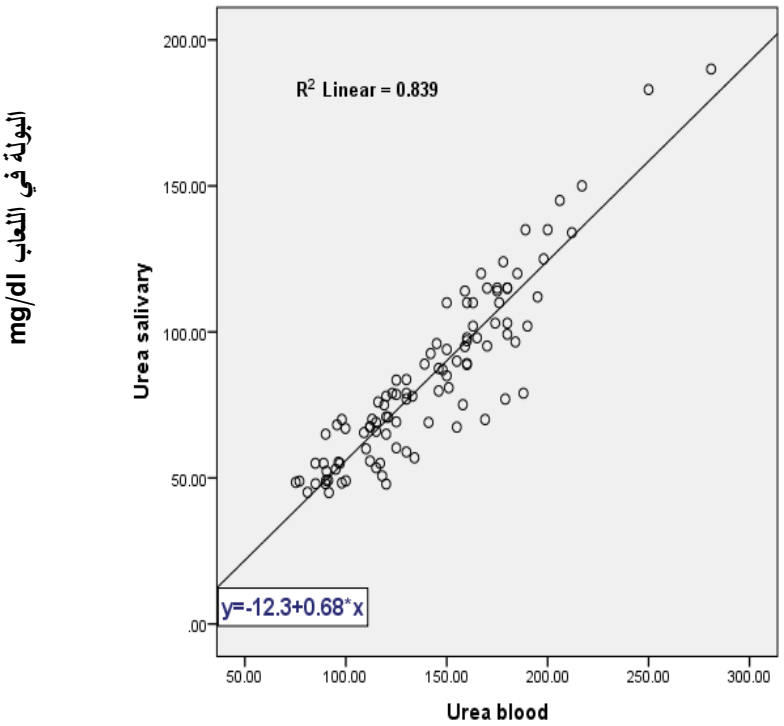
لوحظ من الجدول (٨) وجود علاقة ارتباط إيجابي معنوي قوي بين البولة في اللعاب والبولة في الدم لدى مجموعة المرضى، حيث أنه مع ازدياد البولة في الدم بمقدار ١ تزداد البولة في اللعاب بمقدار ٠,٦٨ وفقاً للمعادلة الخطية التنبؤية فيما بينها،

Urea salivary = -12.3 + 0.68 Urea blood

ويُعزى ذلك لارتفاع تراكيز البولة في البلازما مما يسهل انتشارها من الدم إلى اللعاب، كما أنه يحدث نتيجة القصور الكلوي تغير في نفاذية الغدد اللعابية.

توافقت هذه النتيجة مع دراسات (Temilola, *et al*.٢٠١٩) أظهرت ارتباط إيجابي قوي بين تراكيز البولة في الدم واللعاب [١٦].

الشكل (٢): العلاقة بين البولة في اللعاب والبولة في الدم

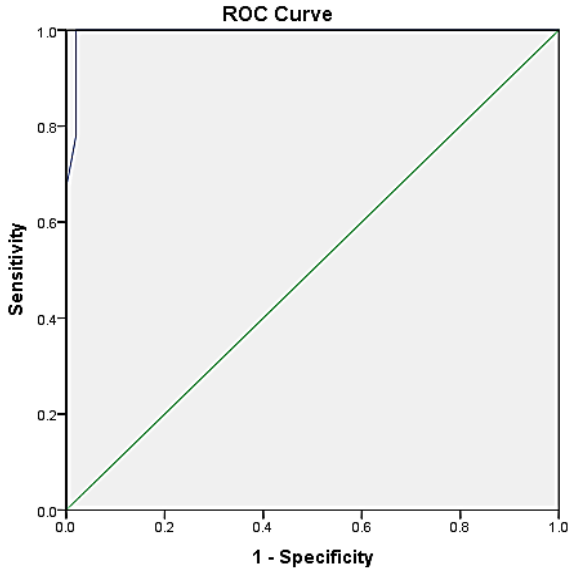


IV. تقييم القدرة التشـــخيصـــية للكرياتينين و البولة في اللعاب لتنبؤ بالإصـــابة بالقصور الكلوي المزمن في الطور المتأخر:

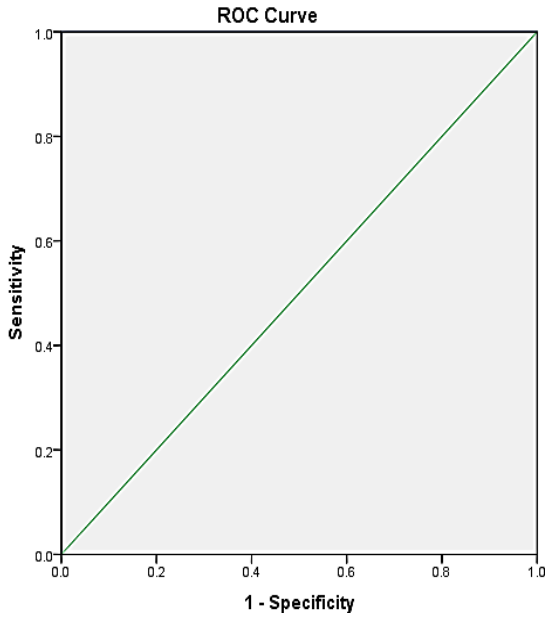
تمت دراسـة القدرة التشـخيصـية لمسـتويات الكرياتينين والبولة في اللُّعاب لمتابعة تقدم المرض وذلك باســـتخدام اختبار ROC، ووُجد أنَّ القيمة الحدية (Cut–off) للكرياتينين اللُّعابي مساوية 0.45 mg/dl وعند هذه القيمة تحققت أعلى حساسية ونوعية (الحساسية ٩٨% والنوعية ٩٨%) وكانت المســـاحة تحت المنحني 0.995 = AUC، بينما كانت القيمة الحدية للبولة اللُّعابية مســاوية 46 mg/dl (الحســاســية ٩٨% والنوعية ١٠٠%) وقيمة AUC= 1.00كما في الشكل (٣)، (٤)

بالمقارنة مع دراســـة (Renda *et al* .٢٠١٧) كانت Cut–off للكرياتينين اللُّعابي مســاوية ٠.125 mg/dl حيث شـملت هذه الدراســة أطفال مصــابين بالقصــور الكلوي المزمن في المراحل (٢–٥) [١٨].

بالمقارنة مع دراســـة أخرى (Lasisi, *et al.*2016) كانت Cut–off للكرياتينين اللُّعابي مســـاوية ٠,٥٥ mg/dl، بينما كانت القيمة الحدية للبولة اللُّعابية مســـاوية 27 mg/dl حيث ضمّت هذه الدراسة مرضى قصور كلوي مزمن في الطور المتأخر المرحلة (٤،٥) قد يُعزى الاختلاف لصغر حجم العينة مقارنةً بدراستنا الحالية [١٤]..



الشكل (٣) منحني ROC لمستويات الكرياتينين اللعابية



الشكل **(٤) منحني ROC لمستويات البولة اللعابية**

V. الاستنتاجات والتوصيات:

- ✓ ازدياد تركيز الكرياتينين والبولة في اللعاب لدى مرضى القصور الكلوي المزمن مقارنة بالأصحاء.
- ✓ وجود علاقة ارتباط إيجابي معنوي بين الكرياتينين في الدم واللعاب، والبولة في الدم واللعاب لدى مرضى القصور الكلوي المزمن.
- ✓ يمكن اعتماد الكرياتينين واالبولة في اللعاب كمعيار لمتابعة مرضى القصور الكلوي المزمن.
- ✓ إجراء دراسات لتقصي عن أهمية اللعاب في تقييم فعالية العلاج بالديال الدموي لدى مرضى الفشل الكلوي.
- ✓ إجراء دراسات مشابهة على المراحل المبكرة من مرض القصور الكلوي المزمن.

VI. المراجع:

1. CHEN, T. K., KNICELY, D. H. & GRAMS, M. E., 2019, "Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review," ***JAMA,*** vol. 322, no. 10, p. 1294.
2. AMMIRATI, A. L., 2020, "Chronic Kidney Disease," ***Rev. Assoc. Med. Bras.,*** vol. 66, pp. s03–s09.
3. FRANCIS, A., et al., 2024, "Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus," ***Nat. Rev. Nephrol.,*** vol. 20, pp. 473–485.

4. KAZANCIOĞLU, R., 2013, "Risk factors for chronic kidney disease: an update," ***Kidney Int. Suppl.,*** vol. 3, no. 5, pp. 368–371.
5. NARIMANI, R., ESMAEILI, M., RASTA, S. H., KHOSROSHAHI, H. T. & MOBED, A., 2021, "Trend in creatinine determining methods: Conventional metho
6. ds to molecular-based methods," ***Analytical Science Advances,*** vol. 2, no. 5, pp. 308–325.
7. HOSTEN, A. O., 1990, "BUN and Creatinine," in *Clinical Methods:* ***The History, Physical, and Laboratory Examinations,*** 3rd ed., H. K. Walker, W. D. Hall, and J. W. Hurst, Eds., Boston: Butterworths, ch. 193.
8. CALICE-SILVA, V., et al., 2016, "Salivary Urea Nitrogen as a Biomarker for Renal Dysfunction," ***in Biomarkers in Kidney Disease,*** V. B. Patel & V. R. Preedy, Eds., Dordrecht: Springer Netherlands, pp. 647–665, doi: 10.1007/978-94-007-7699-9_32.
9. RODRIGUES, R. P. C. B., et al., 2020, "Saliva as an alternative to blood in the determination of uremic state in adult patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis," ***Clin. Oral Invest.,*** vol. 24, pp. 2203–2217.
10. CUI, Y., et al., 2022, "Developments in diagnostic applications of saliva in human organ diseases," ***Medicine in Novel Technology and Devices,*** vol. 13, art. no. 100115.

11. RATHNAYAKE, N. et al., 2017, "Salivary Diagnostics—Point-of-Care diagnostics of MMP-8 in dentistry and medicine," ***Diagnostics***, vol. 7, no.7

12. KACZOR-URBANOWICZ, K. E., et al., 2017, "Saliva diagnostics – Current views and directions," ***Exp. Biol. Med. (Maywood)***, vol. 242, pp. 459–472.

13. KORYTOWSKA-PRZYBYLSKA, N. et al., 2023, "Development of a novel method for the simultaneous detection of trimethylamine N-oxide and creatinine in the saliva of patients with chronic kidney disease – Its utility in saliva as an alternative to blood," ***Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis***, vol. 234, art. no. 115519.

14. BAGALAD, B. et al., 2017, "Diagnostic accuracy of salivary creatinine, urea, and potassium levels to assess dialysis need in renal failure patients," ***Dent. Res. J.,*** vol. 14, p.13

15. LASISI, T. J., RAJI, Y. R. & SALAKO, B. L., 2016, "Salivary creatinine and urea analysis in patients with chronic kidney disease: a case control study," ***BMC Nephrol.,*** vol. 17, p. 10.

16. BADER, R., KORA, M. A.-A., EL-SHALAKANY, A. & MASHAL, B. A. A.-B., 2015, "Clinical significance of saliva urea and creatinine levels in patients with chronic kidney disease," ***Menoufia Med. J.,*** vol. 28, p. 406.

17. **TEMILOLA, D. O., et al**., 2019, "Salivary creatinine as a diagnostic tool for evaluating patients with chronic kidney disease," ***BMC Nephrol.,*** vol. 20, p. 387.

18. **BILANCIO, G., et al.**, 2019, "Saliva for assessing creatinine, uric acid, and potassium in nephropathic patients," ***BMC Nephrol.***, vol. 20, p. 242.

19. RENDA, R., 2017, "Can salivary creatinine and urea levels be used to diagnose chronic kidney disease in children as accurately as serum creatinine and urea levels? A case–control study," ***Renal Failure,*** vol. 39, pp. 452–457.

20. CHACKO, J., HAWARD, R., ROY KARINTHOLIL, A., SABU, J. & AUSTIN FERNADES, G., 2024, "Exploring the Relationship Between Serum Creatinine and Salivary Creatinine Levels in Patients With Chronic Kidney Disease in South India: A Cross-Sectional Study," ***Cureus,*** doi:10.7759/cureus.57709.

21. ABDULLA, H. I., AL-KOTANY, M. Y. & MAHDI, K. A., 2018, "Assessment of oral manifestations of patients with renal failure undergoing hemodialysis by serum and salivary biomarkers," ***MDJ,*** vol. 9, pp. 118–129.