



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

الربط بين المستويات العالية من فيريتين المصل مع إشباع الحديد المنخفض

عند مرضى التحال

Combined High Serum Ferritin and Low Iron Saturation in Hemodialysis Patients

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

إعداد:

د. أيهم العمر السليمان

إشراف:

أ.د. عدنان الصباغ

رئاسة قسم الأمراض الباطنة:

أ.د. حسام الدين شبلي

- فهرس المحتويات -

رقم الصفحة	العنوان
4	١ - القسم النظري
5	١-١ - مقدمة نظرية
5	٢-١ - فقر الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن:
6	٣-١ - تخزين الحديد في الجسم.....
7	٤-١ - أشكال نقص الحديد.....
8	٥-١ - مستويات فيريتين المصل / TSAT :
9	٦-١ - محتوى الخلايا الشبكية من الهيموغلوبين :
10	٧-١ - الفيريتين ودوره في تشخيص فقر الدم :
11	٨-١ - أهمية مستويات الفيريتين عند مرضى القصور الكلوي المزمن:
١٤	٩-١ - أسباب فقر الدم عند مرضى التحال :
١٥	١٠-١ - تعريف فقر الدم:
١٧	١١-١ -دراسات عالمية مرتبطة بالبحث
١٩	٢ - القسم العملي -----
٢٤	١-٢ - خلفية البحث وأهميته.....
٢٤	٢-٢ - أهداف البحث.....
٢٤	٣-٢ - المواد والطرق ومكان الدراسة.....
٢٤	٤-٢ - تصميم الدراسة
٢٥	٥-٢ - مراحل العمل

٢٥	٢-٦- الدراسة الإحصائية
٢٦	٢-٧- النتائج المتوقعة
٢٦	٢-٨- نتائج الدراسة
٢٧	٢-٩- عملية الدراسة
٣١	٢-١٠- توزيع المرضى حسب جنس المريض
٣٢	٢-١١- الدراسة الإحصائية العملية
٣٥	٢-١٢- الدلالات الإحصائية للارتباط بين المتغيرات
٣٦	٢-١٣- مناقشة النتائج
٤٤	٢-١٤- مقارنة مع الدراسات العالمية
٤٥	٢-١٥- الاستنتاج:
٤٥	٢-١٦- التوصيات
٤٧	٢-١٧- ورقة الاستبيان
٤٨	٢-١٨- الموافقة المستنيرة
٤٩	٢-١٩- المراجع

1 - القسم النظري:

١-١ - مقدمة نظرية :

أدى الانتشار المتزايد لفقر الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن إلى التوصل إلى أن استخدام فيريتين المصل ونسبة إشباع الترانسفيرين أصبح أكثر صعوبة في تشخيص نقص الحديد عند مرضى فقر الدم.

هذا ويعتبر الفيريتين في المصل هو أحد بروتينات الطور الحاد (١)، حيث أن وجود التهابات في جسم الإنسان قد تمنع تعبئة مخازن الحديد ، لذلك فإن المرضى الذين لديهم فيريتين المصل > ٨٠٠ نانو غرام /مل قد يشير إلى وجود حديد زائد في الجسم ونسبة إشباع الترانسفيرين $> 25\%$ قد يوجه إلى نقص الحديد لدى هؤلاء المرضى في حال تم تشخيص فقر الدم.

حيث أن هذا السيناريو أصبح أكثر شيوعاً ، مما أدى إلى إعادة النظر بالتوصيات لاستخدام فيريتين المصل وإشباع الترانسفيرين عند مرضى القصور الكلوي المزمن لتشخيص فقر الدم وبالتالي للتوجه في علاج نقص الحديد أو التوجه لاستكشاف بعض البدائل عن فيريتين المصل وإشباع الترانسفيرين حال كونها غير كافية وتتضمن هذه البدائل محتوى الهيموغلوبين في الخلايا الشبكية - نسبة كريات الدم الحمر ناقصة الصباغ - مستقبلات الترانسفيرين - وأخيراً تم مراجعة دور الهيبسيدين وهو ببتيد كبدي له دور في تعبئة الحديد لفترة وجيزة.

١-٢ - فقر الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن:

بعد استعراض موضوع فقر الدم بين الأدب وجمعية أمراض الكلية وجدت مجموعات العمل أنه يجب أن يكون فيريتين المصل ونسبة إشباع الترانسفيرين الأدوات الأساسية لتقييم مستوى الحديد وإدارته في مرض فقر دم المشارك للقصور الكلوي المزمن بما في ذلك الداء الكلوي في مراحله الأخيرة (٢).

يعكس فيريتين المصل عند مرض (CKD) (Chronic kidney disease) حالة تخزين الحديد (٣) ونقص الحديد المطلق ، وفقاً للمبادئ التوجيهية مستوى فيريتين المصل > ١٠٠ نانو غرام/ مل يرتبط مع نقص الحديد المطلق (٤) ، ويتميز نقص الحديد بنقص مخازن الحديد عن نقص الحديد الوظيفي أو النسبي الذي يعرف بأنه تعديل الحديد عن طريق الحقن مع زيادة في خضاب الدم أو شرط تحفيز الكريات الحمر .

أما في حال ارتفاع قيم فيريتين المصل لمستويات أكثر من ١٠٠ نانو / مل (٢-٥) فيجب التأكد من قيم الحديد قبل اتخاذ أي اجراءات علاجية.

وفقاً للمبادئ التوجيهية يكون هنالك حديد زائد إذا كانت مستويات فيريتين المصل < ٨٠٠ ولكن لا تعد تلك النتائج مطلقة بالضرورة ، لذلك يجب اللجوء للأدب الطبي قبل علاج فقر الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن .

ففي بعض الدراسات العالمية عند وجود قيم فيريتين مصل ١٠٠٠ نانو /مل عند مجموعة من المرضى فإن قليل من هؤلاء المرضى عند تشريح الجثة بعد الوفاة كانت مستويات الحديد زائدة في الأنسجة مما دفع إلى اقتراح مستوى فيريتين المصل ٨٠٠ نانوغرام /مل الحد الأعلى للعلاج بالحديد الوريدي .

١-٣- تخزين الحديد في الجسم :

يتم تخزين الحديد في الجسم بشكل رئيسي على شكل فيريتين ، حيث أن جزيء الفيريتين هو جزيئة بروتين داخل الخلايا يقوم بتخزين ذرات الحديد في الجسم وتفرز كميات صغيرة من الفيريتين في البلازما ويرتبط تركيز الفيريتين في البلازما مع حجم مخازن الحديد في حالة عدم وجود التهاب ويعكس انخفاض قيم الفيريتين في المصل نضوب مخازن الحديد لكن هذا الكلام ليس مطلقاً.

إن تراكيز الفيريتين العادية في المصل تختلف حسب العمر والجنس، فهي تكون عالية عند الولادة والارتفاع بنسبتها يكون خلال الشهرين الأوليين من الحياة ومن ثم تستقر في عمر السنة وتستمر بذلك طوال مرحلة الطفولة المتأخرة (٦) ، كما يرتفع التركيز مرة أخرى في مرحلة البلوغ وتستمر في الزيادة في مرحلة المراهقة (٥) وتكون القيم لدى الذكور أعلى من الإناث بشكل عام .

وتكون ذروة القيم المصلية لدى الرجال بين (٣٠-٣٩) ثم تميل إلى أن تظل ثابتة حتى عمر ٧٠ سنة .

أما عند النساء فتبقى قيم الفيريتين منخفضة نسبياً حتى انقطاع الطمث (٥) ثم يرتفع في الجسم على عكس الخضاب أو الهيموغلوبين ، ولا تتأثر قيم الفيريتين بالارتفاع فوق مستوى سطح البحر أو التدخين.

وتستمد العتبات العليا لدى للبالغين إلى حد كبير من الأدب الطبي، وتحديدًا من الدراسات التي أجريت على المرضى الذين لديهم قيم عالية من فيريتين المصل و يعانون من فقر الدم صغير كريات بسبب نقص الحديد و الذين أظهروا استجابة جيدة للعلاج بمركبات الحديد.

أما بالنسبة للرضع والأطفال الصغار، والنساء الحوامل والتي عادة ما تكون قيم فيريتين المصل بالحد الأدنى، دون أن يكون متصاحباً بالضرورة بنقص بمخازن الحديد.

لفيريتين المصل فائدة محدودة في تشخيص نقص الحديد خلال فترة الحمل، حيث أن تركيزه ينخفض بشكل ملحوظ في أواخر الحمل، بالرغم من وجود الحديد بشكل طبيعي ضمن مخازنه .

ومع ذلك فإن الفيريتين هو احد بروتينات الطور الحاد حيث تزداد قيمته خلال مرحلة الالتهاب (٧) وبالتالي لا يعكس حجم تخزين الحديد بالضرورة ، هذا ما يجعل قيم الفيريتين ليست ذات مصداقية في المناطق التي ينتشر فيها الالتهاب أما في حالة عدم وجود التهاب أو أمراض الكبد أو أي أسباب أخرى فإن تركيز الفيريتين العالي يعكس حالة الحديد الزائدة .

١-٤ - أشكال نقص الحديد :

هناك عدة أشكال من نقص الحديد تحدث عند مرضى فقر الدم المرافق للقصور الكلوي في حال وصول قيم الفيريتين إلى ١٠٠ نانو / مل أو إشباع الترانسفيرين إلى ٢٠% أو اقل وغالباً ما تحدث في المرضى الذين يخضعون لجلسات تحال بسبب زيادة فقر الدم أثناء جلسات الغسيل (٨)؛ أو أخذ العينات من الدم بصفة مستمرة، النزوف الهضمية بدرجة منخفضة ، جراحات الأوعية الدموية ، وما إلى ذلك..

ويمكن أن يضاعف من انخفاض امتصاص الحديد عن طريق الحمية الغذائية المفروضة على المريض وفقدان طعم الأطعمة الغنية بالحديد ، ويجب أن يتم تمييز نقص الحديد وظيفي أو نسبي حيث أن نقص الحديد الوظيفي غالباً ما يتم الكشف عنه في الجهاز الشبكي البطاني أو في حالة وجود التهاب حاد أو مزمن ويرتبط ذلك في كثير من الأحيان بارتفاع مستوى CRP (٩-١٠) (C reactive protein) أو ارتفاع معدل ترسب الكريات الحمراء بسبب الالتهابات (١١).

فهذا يقودنا إلى التساؤل : هل ارتفاع مستوى الفيريتين في المصل بسبب امتلاء المخازن بالحديد أم بسبب الالتهابات؟ وهل يمكن أن تفيدنا قيم TSAT (Transferrin saturation)؟ وفي حال انخفاضها يجب إعطاء كميات من الحديد الوريدي كصيغة أساسية للعلاج .

حيث أشارت بعض الأبحاث أن استعمال فيتامين (C) بواقع ٥٠٠ ملغ يومياً قد يحسن من ارتفاع حديد المصل عند المرضى الذين لديهم مستويات عالية من فيريتين المصل مترافقة مع مستويات منخفضة من الحديد .

١-٥- مستويات فيريتين المصل / TSAT (Transferrin saturation):

إن الفيريتين في المصل هو من بروتينات الطور الحاد ، كما أن هناك فرق بين الجنسين (أقل عادة عند النساء) جعلت قيم الفيريتين أقل حساسية لتحديد حالة الحديد من قيم TSAT خاصة في مرحلة التفاعل الحاد للالتهاب ، كما أن الترانسفيرين قد يكون مرتفع خلال الالتهاب .

لذلك فإن TSAT ليس ثابت ليعكس حالة الحديد في الجسم كما أنه يمكن أن يكون منخفضاً بسبب نقص اصطناعه كما في حالة سوء التغذية وبعض الأمراض المزمنة ، هناك أيضاً تقلبات نهائية في قيم TSAT (١٧ إلى ٧٠%) (١٢-١٣)

فالمعضلة العلاجية في نقص الحديد أو ما يقرر إذا كانت مكملات الحديد تصل إلى النطاق المستهدف لل TSAT في المرضى الذين لم يتم الوصول إلى الهيموغلوبين الهدف وذلك من خلال المقارنة بين نجاح وفوائد العلاج بال ESA (Erythropoiesis-stimulating agent) .(١٤)

حيث أن تشخيص نقص الحديد لا يجب أن يكون مبني على وضع سريري معين بل يجب دراسة المريض بأكمله كما يجب التأكد من وجود التهاب أو عدوى وخاصة في حال وجود قثطرة تحال عند مرضى القصور الكلوي المزمن(١٥) حيث أن المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من فيريتين المصل مع TSAT منخفضة تعتبر إزالة قثطرة التحال أولوية قصوى والسؤال يتلخص فيما إذا كان المريض بحاجة إلى مزيد من الحديد عن طريق زيادة جرعة ESA لرفع مستويات الخضاب قد تكون أكثر جدوى ، لأن العلاج بال ESA تبدو أكثر فعالية بوجود كميات كافية من الحديد في المخازن .

ومع ذلك فمعظم المرضى الذين يعانون من ارتفاع الفيريتين وانخفاض TSAT يتظاهرون بوجود مقاومة للعلاج لذلك فهم يحتاجون إلى جرعات عالية جداً بسبب عدم الوصول إلى الخضاب الهدف ، لذلك على الطبيب أن يحدد بدقة قيم كل من حديد المصل و الفيريتين و ال TSAT والمعلومات اللازمة لاتخاذ هذا القرار .

يتم تحديد دقة الفيريتين المصل بواسطة TSAT الحساسية والنوعية .

- الحساسية هي اختبار إيجابي تحدد بدقة حالة الحديد ، باعتبارها قاصرة لا ناقصة ونوعية هذه الاختبارات أنها تستخدم معايير مختلفة يتم تلخيصها في الجدول /١/ (٦-١٦) ، حيث أن مستوى TSAT

٢٠% تكون عندها الحساسية منخفضة ، مما يعني أن عدد قليل من المرضى لديهم نقص في الحديد عندما تكون قيم الفيريتين بين ١٠٠-٢٠٠ نانو غرام / مل.

هؤلاء المرضى قد يستجيبوا في النهاية للحديد الوريدي وفق الجدول الموضح أدناه .

Table 1.

Sensitivity and specificity of iron measures^a

Study	Gold Standard	Serum Ferritin/TSAT Cutoff	SensitivitySerum Ferritin/TSAT	SpecificitySerum Ferritin/TSAT
Fishbane <i>et al.</i> (4)	Functional	<100 ng/ml/<21%	48%/81%	75%/63%
Tessitore <i>et al.</i> (5)	Functional	<100 ng/ml/<19%	35%/59%	78%/78%
Kalantar-Zadeh <i>et al.</i> (6)	BM	<200 ng/ml/<20%	41%/88%	100%/63%

- ^a The utility of a diagnostic test can be defined only in terms of a second test, a "gold standard." TSAT, transferrin saturation; Functional, response to iron therapy; BM, bone marrow biopsy with iron staining.

الحساسية والنوعية في قياسات الحديد جدول (١)

حيث نستنتج من خلال هذا الجدول أن الحساسية منخفضة نسبياً لقيم الفيريتين مقارنة مع قيم نسبة إشباع الترانسفيرين المقابلة ، كما أن الحساسية ترتفع مع ارتفاع نسبة الاشباع.

أما النوعية فهي مرتفعة لكلا القيمتين ولكنها أكثر بالنسبة للفيريتين حيث تصل لقيمة ١٠٠ % عند ارتفاع الفيريتين المصلي فوق ٢٠٠ نانو غرام / مل .

١-٦- محتوى الخلايا الشبكية من الهيموغلوبين :

محتوى الخلايا الشبكية من الهيموغلوبين (CHR) (Content Hemoglobin Reticulocyte) هو مقياس لكمية الهيموغلوبين في الشبكيات، حيث إن كمية الهيموغلوبين في الشبكيات هو انعكاس جيد لكمية الحديد المتاحة لنقي العظم الجاهزة لاستعمالها في تكوين خلايا الدم الحمراء الجديدة خلال عدة أيام . بدلا من دراسة محتوى الهيموغلوبين في RBC (Red blood content) بأكمله الذي قد يكون عمره ما بين ١ و 120 يوم . يوفر (CHR) انعكاس لكمية الحديد المتوفرة لل RBC للإنتاج خلال فترة زمنية معينة ، من الناحية النظرية يجب أن يعطي نتائج معقولة بشكل جيد استنادا إلى فرضية ما إذا كانت كمية الحديد المتاحة لإنتاج ال RBC . يعتبر (CHR) متوفر على نطاق واسع في العديد من أجهزة تحليل الدم الآلية الحديثة التي تقوم بتحليل تعداد الدم الكامل ويمكن أن تصل تكلفتها إلى (4,25) دولار . هناك اثنتين من الدراسات التي درست حساسية ونوعية محتوى الخلايا الشبكية من الهيموغلوبين في تشخيص

نقص الحديد في الجدول ٢ (١٧-١٨) . حيث أن محتوى الخلايا الشبكية من الهيموغلوبين يقارن بشكل ايجابي بين فيريتين المصل و TSAT في توقع استجابة الحديد عن طريق الحقن في كلتا الدراستين .

Fishbane وآخرون (١٩) لدى فحصهم 157 من المرضى والمقارنة بين فيريتين المصل / TSAT , مع محتوى الخلايا الشبكية من الهيموغلوبين والذي يعتبر المفتاح لتلقي العلاج بالحديد عن طريق الديكستران الوريدي، ١٠٠ ملغ × ١٠ جرعات متتالية خلال جلسات التحال ، أي ما مجموعه 1 غرام في المجموعة 1 التعامل مع المرضى المتلقين للعلاج الذين لديهم مستويات فيريتين المصل أقل من 100 نانوغرام / مل و TSAT أقل من 20 % في المجموعة ٢ . اتفق الباحثون على اعتماد قيم ال (CHR) أقل من ٢٩ pg ثم استكشاف مجموعة فرعية مع قيم أعلى من 30 ووجد الباحثون أن ال (CHR) كان أقل تغيراً من TSAT أو الفيريتين وأنه أكثر دقة .

و في دراسة لاحقة ل Fishbane وآخرون (١٩) . اكتشفوا أن قيم ال (CHR) أقل من 29 pg لا تعكس بشكل دقيق عدد المرضى الذين استجابوا في نهاية المطاف إلى الحديد عن طريق الوريد . وخلص الباحثون إلى اعتماد قيمة ال CHR = 32 pg أظهر فائدة أكبر بكثير، والغالبية العظمى من المرضى الذين كان العلاج بمركبات الحديد على أساس CHR أقل من 32 كان لديهم معدل انخفاض بمتطلباتهم من الارثروبويتين بنسبة ٢٣ % .

Table 2.

CHr in the assessment of iron status^a

Study	Standard	Other Comparisons	Sensitivity	Specificity
Mittman <i>et al.</i> (7)	Functional (1% ↑ in corrected reticulocyte index after intravenous iron 500 mg)	Serum ferritin < 100 ng/ml TSAT < 20%	CHr 78% serum ferritin 38% TSAT 50%	CHr 71% serum ferritin 53% TSAT 60%
Chuang <i>et al.</i> (8)	Functional (30% ↓ in EPO dose after intravenous iron 2200 mg over 24 wk)	Serum ferritin < 300 ng/ml	CHr 78% serum ferritin 83%	CHr 87% serum ferritin 57%

^a CHr, reticulocyte hemoglobin (Hb) content; EPO, erythropoietin.

حساسية ونوعية محتوى الخلايا الشبكية من الهيموغلوبين في دراستين مختلفتين (٢)

نلاحظ من خلال هذا الجدول أن حساسية ونوعية محتوى الخلايا الشبكية من الهيموغلوبين أعلى نسبياً من حساسية ونوعية قيم الفيريتين المصلية .

١-٧- الفيريتين ودوره في تشخيص فقر الدم :

لا يمكن اعتبار فيريتين المصل كعلامة تعكس حالة الحديد عند مرضى القصور الكلوي المزمن (٢٠) بشكل أكيد ومطلق ،وعادة ما يحدث ربط متزامن بين ارتفاع فيريتين المصل وانخفاض الحديد ونسبة اشباع الترانسفيرين (٢١) ، وأيضاً وجود علامات الالتهاب (٢٢) تشكل معضلة تشخيصية وخاصة في وجود قيمة لفيرييتين المصل < ٥٠٠ نانو غرام/مل مع نسبة اشباع ترانسفيرين أقل من ٢٥% ويرتبط بقوة اكبر مع وجود الالتهاب وخاصة عند مرضى التحال .

جزء الفيرييتين متوسط الوزن الجزيئي ٤٥٠ كيلو دالتون ، هو جزء التخزين الرئيسي للحديد

وبحسب طبيعته الكيميائية فإنه يخزن الحديد بطريقة آمنة وتسمح بتحرير الحديد المنظم ويخفف من خطر الأكسدة عبر ذرات الحديد الحرة (٢٣-٢٤).

خلال الاستجابة للمرحلة الحادة تتشكل عادة السيتوكينات من جزء الفيرييتين (٢٥) خلال ترجمة زيادة فيريتين بريفورمين (٢٦-٢٧) هذه التعديلات عادة ما تكون موازية لزيادة نشاط الهيبسيدين (٢٨-٢٩) الناجم عن التهاب مما قد يؤدي إلى نقص وظيفي بالحديد ويمنع نقله ، وبالتالي تكون فائدتها (الالتهاب الحاد) في احتواء الحديد في النظام الشبكي من خلال إدارة فقر الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن أو غيرها من الحالات المرضية المزمنة (٣٠).

ودراستنا تتطلب الربط بين المستويات العالية من فيريتين المصل مع اشباع الحديد المنخفض عند مرضى التحال بمعزل عن وجود الالتهاب .

١-٨- أهمية مستويات الفيرييتين عند مرضى القصور الكلوي المزمن :

فيريتين المصل يستخدم كعلامة لحالة الحديد عند الأشخاص الذين يعانون من مرض القصور الكلوي المزمن (٣١) وعادة ما يتم الجمع المتزامن بين ارتفاع الفيرييتين ونسبة اشباع الترانسفيرين وعندما يكون نسبة الفيرييتين اكبر او يساوي ٥٠٠ نانو غرام/مل في المصل في ظل عدم وجود علامات التهاب وتترافق مع نسبة اشباع الترانسفيرين أقل من ٢٥%

في مرضى القصور الكلوي المزمن الذين لديهم قيم فيريتين المصل اكبر او يساوي ٥٠٠ وخاصة بالتزامن مع انخفاض اشباع الترانسفيرين لنسبة اقل من ٢٥% غالبا ما يكون لديهم فقر دم بعوز الحديد .

فقر الدم شائع في الأشخاص الذين يعانون من قصور كلوي مزمن وخاصة الموضوعين على التحال الدموي مما يعرضهم لزيادة خطر الموت (زيادة عوامل الخطورة) ، (٣٣-٣٢) مما دفع الى اعتبار تدبير فقر الدم من أولويات معالجة فقر الدم المرافق لمرض القصور الكلوي المزمن بالحفاظ على مستوى كاف ومستمر للهيموغلوبين (٣٤) ، أكثر القياسات حساسية لمستوى الحديد في المصل في مرضى القصور الكلوي المزمن هي الفيريتين وإشباع الترانسفيرين في المصل .. (٣٥-٣٦).

إن فيريتين المصل هو جزيء التخزين الرئيسي للحديد (٣٧) وهو أيضا يعتبر من بروتينات الطور الحاد ، هناك مبادرة نوعية للمبادئ التوجيهية للممارسة السريرية لإدارة فقر الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن (٣٨-٣٩) ، أجريت تعديلات هامة في التوصيات السابقة وقد يكون لهذه المتغيرات انعكاسات كبيرة في الممارسة السريرية ومن أهم التعديلات :

تغير العتبات العليا للهيموغلوبين ١٢ غ /دل

الفيريتين ٨٠٠ نانوغرام/مل وإشباع الترانسفيرين ٥٠ %

ومع ذلك هناك توصيات إضافية حسب الدراسة التالية :

Should we limit the ferritin upper threshold to 500 ng/ml in CKD patients?

[Dukkipati R¹, Kalantar-Zadeh K.](#)

[Nephrol News Issues.](#) 2007 Jan;21(1):34-8.

لجعل الخضاب الهدف فوق ١٣ والحد الأعلى للفيريتين في المصل ٥٠٠ نانوغرام /مل وذلك بسبب اختلاف الاستجابة للعلاج بالاريتروبيوتين والحالة السريرية للمريض ومستوى الفيريتين المختار فوق ٥٠٠ يفتقر إلى دليل علمي كافي ما يقارب ٥٠ % من جميع مرضى غسيل الكلية .

ويتم قياس الفيريتين عادة في مصل الدم أو البلازما بطريقة ال (ELISA) أو بطريقة المقاييس المناعية بعد جمع الدم الوريدي، ملخص الخصائص ونقاط القوة والضعف في دور الفيريتين في عكس حالة الحديد في الجدول التالي :

Characteristics, strengths and limitations of ferritin as a measure of iron status

Tissue of analysis	Serum or plasma
Common method of analysis	Immunoassay on immunoturbidometry
Units	µg/l
Indicator of:	Size of iron stores
Advantages	Reflects iron status and responds to iron interventions
Disadvantages	Is an acute phase protein so concentration is increased in inflammatory disease and subclinical infection Limited usefulness during pregnancy

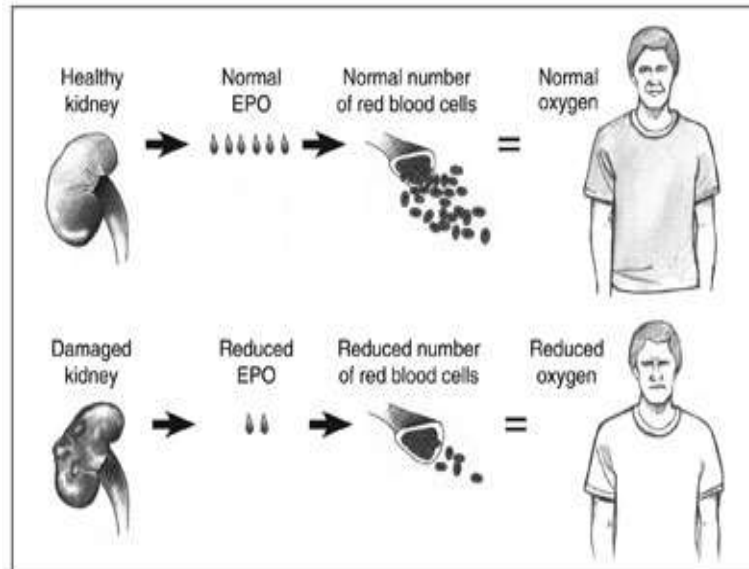
جدول يوضح الخصائص ونقاط القوة والضعف في دور الفيريتين في عكس حالة الحديد

حيث نلاحظ أنه يمكن الحصول على قيم الفيريتين من خلال تحليل المصل أو البلازما ، ويتم قياسه بطريقة ال(ELISA) أو بطريقة المقاييس المناعية ، ووظيفته هو عكس مخازن الحديد في الجسم والايجابيات تكمن في عكس حالة الحديد والاستجابة لمركبات الحديد الواردة ، أما السلبيات فتكمن في كون الفيريتين هو أحد بروتينات الطور الحاد كما أن قيمه خلال فترة الحمل ليست ذات مصداقية .

١-٩- أسباب فقر الدم عند مرضى التحال :

١- عند تطور قصور كلوي مزمن لدى المريض تصبح الكلية غير قادرة على إنتاج كمية كافية من الاريثروبيويتين ، لذلك فإن نقي العظام يصبح عاجزا عن تصنيع عناصر الدم مما يسبب فقر الدم لدى

هؤلاء المرضى .الشكل (١)



- الشكل (١) إفراز الاريثروبويوتين في الكلية السليمة ومقارنته مع إفرازه في الكلية المريضة
- نلاحظ من الشكل أن هناك فرقاً كبيراً في كمية إفراز الاريثروبويوتين بين الكلية السليمة والكلية المريضة .
- ٢-تشمل الأسباب الشائعة الأخرى لفقر الدم لدى الأشخاص المصابين بأمراض الكلى فقدان الدم خلال جلسات التحال .
- ٣- المستويات المنخفضة من المواد الغذائية التالية الموجودة في الغذاء بسبب الحمية المفروضة على المريض :
- حديد - فيتامين B12 - حمض الفوليك
- هذه المواد الغذائية ضرورية لخلايا الدم الحمراء لتصنيع الهيموغلوبين، البروتين الذي يقوم بنقل الأكسجين بشكل رئيسي في خلايا الدم الحمراء.
- ٤-العلاج الذي يتناوله المريض للحد من اختلاطات القصور الكلوي المزمن ومن تطوره .
- ٥- قصور نقي العظم .
- ٦- وهن الصفيحات .
- ٧- مشاكل التهابية مزمنة مثل التهابات المفاصل، ومرض الذئبة، أو أمراض الأمعاء الالتهابية والأمراض المناعية .
- ٨-التهابات المزمنة مثل تقرحات السكري .

٩- الوسط اليوريميائي : حيث يؤدي ارتفاع البولة لدى المرضى إلى جمود جزئي في الاستجابة الطبيعية لنقص الأكسجة وبالتالي لتصنيع مكونات الدم .

١٠-١- تعريف فقر الدم:

فقر الدم يعني الانخفاض بواحد أو أكثر من المكونات الأساسية للكريات الحمر والتي تعتبر كجزء من تعداد الدم الكامل وهي: تركيز الخضاب، الهيماتوكريت، تعداد الكريات الحمر.⁽⁴⁰⁾ الجدول (٣).

المتغيرات العائدة للكريات الحمر (بالغين)	ذكر	أنثى
Hb, g/Dl	15.7 ± 1.7	13.8 ± 1.5
Ht, %	46.0 ± 4.0	40.0 ± 4.0
تعداد RBC ، مليون/ميكرو لتر	5.2 ± 0.7	4.6 ± 0.5
تعداد الشبكيات، %	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.5
FI ، MCV	88.0 ± 8.0	
pg/RBC ، MCH	30.4 ± 2.8	
g/dL ،MCHC	34.4 ± 1.1	
% ،RDW	13.1 ± 1.4	

جدول (٣) يبين القيم الطبيعية للبارامترات العائدة للكريات الحمر

فقر الدم ليس مرضاً في حد ذاته، ولكن انعكاس لبعض المشاكل الأخرى. وهو يحدث عندما يضطرب التوازن بين المعدلات الطبيعية من فقدان الدم وإنتاج الدم.

هناك ثلاث آليات أساسية لحدوث فقر الدم :

(١) فقدان الدم.

(٢) التدمير المفرط للخلايا الدم الحمراء (انحلال الدم).

(٣) إنتاج منخفض بشكل غير طبيعي لخلايا الدم الحمراء من قبل نقي العظام.

إن وجود فقر الدم عند شخص ما من خلال تحليل روتيني مع وظيفة كلية طبيعية لدى هذا الشخص يدفع للبحث عن السبب الرئيسي وراء فقر الدم. أما في حال الفشل الكلوي المزمن، فإن فقر الدم غالباً ما يكون مشخصاً، ويمكن أن يكون نتيجة لأي من الآليات المذكورة أعلاه. ومع ذلك فإن "فقر الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن" نموذجي هو نتيجة لانخفاض إنتاج خلايا الدم الحمراء في نقي العظام. (٤١)

ويفسر هذا الخلل في إنتاج خلايا الدم الحمراء من قبل نقي العظم إلى حد كبير بسبب عدم قدرة الكلى على إفراز هرمون الإريثروبويتين (٤٢). هذا الهرمون هو المحفز اللازم لنقي العظم الطبيعي لإنتاج خلايا الدم الحمراء. وبالإضافة إلى ذلك، وجود العوامل الأخرى المرتبطة بالفشل الكلوي المذكورة سابقاً، بما في ذلك الوسط اليوريميائي، قد تلعب بعض العوامل دوراً في قصور وظيفة نقي العظام. الترسيب الزائد للألومنيوم في نقي العظام عند مرضى غسيل الكلى على المدى الطويل ويمكن أن يؤدي ذلك أيضاً إلى فقر الدم (٤٠).

ويحدث التدمير المفرط للخلايا الدم الحمراء أيضاً في الفشل الكلوي المتقدم. عادة، حيث تستطيع خلايا الدم الحمراء البقاء على قيد الحياة لمدة أربعة أشهر قبل أن يتم تدميرها.

ينقص هذا العمر في الفشل الكلوي، وربما بسبب الآثار الكيميائية لليوريميا ونقص مرونة خلايا الدم الحمراء. انحلال الدم عادة يكون خفيف لدى شخص لديه نخاع العظم الطبيعي ويمكن أن يعوض بسهولة عن طريق زيادة إنتاج خلايا الدم الحمراء. أما في حال وجود الفشل الكلوي تتناقص قدرة نقي العظم على التعويض.

معظم مرضى القصور الكلوي المزمن يتكيفون مع فقر الدم المزمن بشكل جيد إلى حد ما. في المرضى الأصحاء الذين يعانون من الفشل الكلوي المزمن، وتكون قيم الهيماتوكريت ما يقرب من ٢٥٪ هو نموذجي إلى حد ما. أما في حال وجود مشاكل طبية أخرى، وخاصة أمراض القلب والرئة، ويمكن أن تقلل من قدرة المريض على تحمل انخفاض الهيماتوكريت أو عناصر الدم الأخرى. المرضى الذين خضعوا لاستئصال كلية ثنائي الجانب (زرع كلية) غالباً ما تكون القيم أقل من ذلك بكثير، وربما لأنهم لا يملكون ما يمكن أن ينتج الإريثروبويتين على الإطلاق. أما المرضى الذين تطور لديهم القصور الكلوي المزمن بسبب الكلية عديداً الكيسات فهؤلاء المرضى لم يكن لديهم فقر دم بالأساس.

١١-١-دراسات عالمية مرتبطة بالبحث:

خلال عملية الدراسة توصلنا لدراسات عالمية مرتبطة بموضوع البحث واستخلصنا منها بعض النتائج التي تغيد دراستنا.

- ففي دراسة عالمية نشرت في عام ٢٠٠٢ بعنوان:

A comparison between the soluble transferrin receptor ,transferring saturation and serom ferritin as markers of iron state in hemodialysis patients

- Charles Beerenhout Otto Bekers Jeroen.P.Kooman
- Frank M.van der Sande Karel M.L.Leunissen
- Departments of internal medicine and clinical chemistry,University Hospital Maastricht,Netherlands

- لوحظ في هذه الدراسة أن قيم فيريتين المصل واشباع الترانسفيرين يمكن أن تكون متأثرة بوجود الالتهاب مما دعا مؤخراً لاعتماد مستقبلات الترانسفيرين أيضاً كمشعر لحالة الحديد في مرضى القصور الكلوي كان الهدف من هذه الدراسة أولاً لتقييم العلاقة بين فيريتين المصل واشباع الترانسفيرين من جهة مع مستقبلات الترانسفيرين في مرضى القصور الكلوي وللتنبؤ عن التوافق بينهما في تشخيص عوز الحديد ، وثانياً لتقييم تأثير الالتهاب على العلاقة بين مشعرات حالة الحديد.

وبعد الاطلاع على الدراسة التالية :

Serum ferritin in chronic kidney disease: reconsidering the upper limit for iron treatment.

[Fishbane S](#), [Kalantar-Zadeh K](#), [Nissenson AR](#).

[Semin Dial](#). 2004 Sep-Oct;17(5):336-41.

تبين أن هذه الدراسة نخلص الى ان العلاج بمركبات الحديد عن طريق الوريد في سياق تدبير فقر الدم عند مرضى التحال يحسن الاستجابة لمركبات الاريثروبويتين وتسهل تحقيق الوصول الى قيم الخضاب

والهيماتوكريت الهدف مع الأخذ بعين الاعتبار أن العلاج المفرط يمكن أن يعرض المريض لمخاطر إضافية نتيجة لارتفاع الحديد وضغط الأكسدة.

- لذلك فقد قمنا في هذا البحث بدراسة المساهمة النسبية للمستويات المرتفعة للفيريتين في المصل في تشخيص فقر الدم عند مرضى التحال ومقارنة مختلف الخصائص السريرية واللاسريية مع وجود قيم فيريتين عالية مع نسبة اشباع ترانسفيرين منخفضة مع مرضى التحال الآخرين .

٢ - القسم العملي

- ملخص البحث :

• خلفية البحث وأهميته :

يعتبر فقر الدم شائع عند مرضى القصور الكلوي المزمن وخاصة المعالجين بالتحال ويمثل بالنسبة لهم خطورة عالية للوفيات (٢)، وتعتبر العلامات الأكثر شيوعاً لمعرفة حالة الحديد عند هؤلاء المرضى هي نسبة إشباع الترانسفيرين ومستوى فيريتين المصل (٥) والذي يعتبر المخزن الرئيسي للحديد في الجسم (٤٣) كما أنه يعتبر من بروتينات الطور الحاد أي أن ارتفاع تركيزه بالمصل يوجه نحو وجود التهاب (٤٤-٤٥-٤٦) خاصة عند مرضى التحال (٤٦)

وقد أثبتت بعض الدراسات أن ارتفاع قيم فيريتين المصل عند مرضى التحال إلى مستويات أكثر من ٥٠٠ مع انخفاض نسبة إشباع الترانسفيرين أقل من ٢٥% لا تزال تستفيد على معالجة نقص الحديد بمركبات الحديد الوريدية (٤٧).

• أهداف البحث:

معرفة العلاقة بين ارتفاع قيم فيريتين المصل وإشباع الحديد المنخفض عند مرضى التحال.

• المواد و طرق الدراسة:

تم اخذ عينة من ١٠٢ مريض مشخص لديهم قصور كلوي مزمن متقدم معالج بالتحال من مراجعي مشفى المواساة والأسد الجامعي وبعد اخذ الموافقة المستتيرة تم اجراء معايرة التحاليل اللازمة.

• تصميم الدراسة:

- نمط الدراسة : مقطعية عرضية

- مكان الدراسة: مشفى المواساة الجامعي - مشفى الأسد الجامعي.

- زمن الدراسة: من ١ / ٧ / ٢٠١٣ حتى ١ / ٧ / ٢٠١٤

- حجم العينة: ١٠٢ مريض حسب موقع open - epi

• النتائج: إن وجود قيم مرتفعة من فيريتين المصل ≤ 500 نانو غرام / مل يمكن أن يعبر عن مخازن

الحديد في مرضى القصور الكلوي المزمن المعالج بالتحال، وخاصة إذا كان مترافقاً مع نسبة اشباع ترانسفيرين $> 25\%$ ولكن تلك القيم المرتفعة لا تعكس واقع الحديد بشكل مطلق، وبالتالي لا يمكن الاعتماد على قيم فيريتين المصل لتشخيص فقر الدم وعكس واقع حديد المصل، ونحتاج إلى دراسات أخرى جديدة تعكس واقع الحديد في مرضى التحال ، وبيان ما إذا كانت التداخلات العلاجية لفقر الدم، بما في ذلك مركبات الحديد الوريدية هي مفيدة وذات جدوى في الحد من ارتفاع قيم الفيريتين في مرضى القصور الكلوي المزمن وخاصة المعالجين بالتحال.

– **Abstract**

Background: In MHD patients, ferritin values above 500 ng/ml, especially in paradoxical conjunction with low ISAT, Anemia is common in individuals with chronic kidney disease (CKD), including those undergoing maintenance hemodialysis (MHD) treatment and may be associated with poor outcome, including higher death risk (2). The most commonly used markers of iron management in CKD patients are iron saturation ratio (ISAT), also known as transferrin saturation ratio, and serum ferritin .

Some studies have shown that high values of serum ferritin in dialysis patients with di to more than 500 levels with the low percentage of transferrin saturation less than 25% still benefit the treatment of iron deficiency intravenous iron compounds (47).

Purpose of the research:

Determine the relationship between high serum ferritin values and the satisfaction of low iron in dialysis patients.

Design, setting, and participants: In a cross sectional study of 102 MHD patients in AlMoasat and AlAssad hospitals, the association of serum ferritin ≥ 500 ng/ml after taking informed consent was conducted necessary calibration tests .

Date of study: 1 / 7 / 2013 to 1 / 7 / 2014.

Results: The high serum ferritin values more than 500 ng / ml can manifest iron stores in dialysis patients , especially if accompanied by a lack of satisfying transferrin less than 25% but higher than values do not reflect the reality of iron in absolute terms, and therefore can not adopt the values of serum ferritin to diagnose anemia and reverse iron reality serum, and we need other new studies to reverse the reality of iron in dialysis patients and indicate whether it overlaps therapeutic for anemia, including iron compounds venous are useful in reducing the high ferritin values in patients with chronic renal failure.

٢-١ - خلفية البحث وأهميته :

يعتبر فقر الدم شائع عند مرضى القصور الكلوي المزمن وخاصة المعالجين بالتحال ويمثل بالنسبة لهم خطورة عالية للوفيات (٢)

وتعتبر العلامات الأكثر شيوعا لمعرفة حالة الحديد عند هؤلاء المرضى هي نسبة إشباع الترانسفيرين ومستوى فيريتين المصل (٥) والذي يعتبر المخزن الرئيسي للحديد في الجسم (٤٣)

كما انه يعتبر من بروتينات الطور الحاد أي أن ارتفاع تركيزه بالمصل يوجه نحو وجود التهاب (٤٤-٤٥-٤٦) خاصة عند مرضى التحال (٤٦)

وقد أثبتت بعض الدراسات أن ارتفاع قيم فيريتين المصل عند مرضى التحال إلى مستويات أكثر من ٥٠٠ مع انخفاض نسبة إشباع الترانسفيرين اقل من ٢٥% لا تزال تستفيد على معالجة نقص الحديد بمركبات الحديد الوريدية (٤٧)

٢-٢ أهداف البحث:

معرفة العلاقة بين ارتفاع قيم فيريتين المصل وإشباع الحديد المنخفض عند مرضى التحال .

٢-٣- المواد و طرق الدراسة:

تم اخذ عينة من ١٠٢ مريض يعانون من قصور كلوي مزمن متقدم معالجين بالتحال من مرجعي مشفى المواساة والأسد الجامعي وبعد اخذ الموافقة المستتيرة تم اجراء معايرة التحاليل اللازمة .

٢-٤- تصميم الدراسة :

- نمط الدراسة : مقطعية عرضية

- مكان الدراسة:

مشفى المواساة الجامعي - مشفى الأسد الجامعي.

زمن الدراسة:

من ١ / ٧ / ٢٠١٣ حتى ١ / ٧ / ٢٠١٤

حجم العينة:

١٠٢ مريض حسب موقع open- epi

- معايير الاشتمال :

مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعين على المعالجة بالتحال منذ أكثر من سنة ولديهم قيم فيريتين المصل أكثر من ٥٠٠ نانوغرام/مل .

- معايير الاستبعاد:

الحالات الالتهابية التي تتوافق مع ارتفاع قيم فيريتين المصل والأورام ومرضى نقص المناعة المكتسب وحالات النزف الهضمي الفعال .

٢-٥- مراحل العمل:

تمت متابعة مرضى القصور الكلوي المزمن المعالجين بالتحال منذ أكثر من سنة المراجعين لمشفى المواساة ومشفى الأسد الجامعي، وتم إجراء عيار فيريتين المصل لهم، وتم أخذ عينة من المرضى ممن كان لديهم فيريتين المصل أكثر من ٥٠٠ نانوغرام/مل وفق الأجهزة المخبرية المعيارية في كل من مشفى المواساة ومشفى الأسد الجامعي .

كما تم إجراء عيار حديد المصل والسعة الرابطة وحساب نسبة اشباع الترانسفيرين بالإضافة إلى عيار اليوريا والكرياتينين والخضاب ، وبالتالي محاولة إيجاد علاقة بين فيريتين المصل المرتفع ونسبة اشباع الترانسفيرين وبالتالي الوقوف على الخطوات الأساسية لتدبير فقر الدم عند هؤلاء المرضى .

٢-٦- الدراسة الإحصائية:

تم إجراء دراسة إحصائية من نموذج SPSS

- الفرضية البحثية :

تفترض الدراسة بأن القيم العالية لفيرييتين المصل لدى مرضى القصور الكلوي المزمن المعالجين بالتحال لا تعكس واقع الحديد بالمصل ولكن يمكن أن تكون هناك علاقة ربط مع نسبة اشباع الترانسفيرين عند هؤلاء المرضى .

-السؤال البحثي:

ماهي العلاقة بين فيريتين المصل ومستويات الحديد وبالتالي نسبة اشباع الترانسفيرين عند مرضى التحال

-هدف الدراسة:

تحديد طبيعة العلاقة بين فيريتين المصل المرتفع ومستويات الحديد المصلية عند مرضى التحال

٢-٧- النتائج المتوقعة:

إن ارتفاع قيم فيريتين المصل أكثر من ٥٠٠ نانوغرام/مل مع نقص اشباع الترانسفيرين أقل من ٢٥% يمكن أن يعبر عن مخزون الحديد عند مرضى التحال ولكن القيم المرتفعة منه لا تعكس واقع الحديد بشكل مطلق ، وبالتالي لا يمكن اعتماد قيم فيريتين المصل لتشخيص فقر الدم وعكس واقع الحديد بالمصل ، ونحن

بحاجة إلى دراسات أخرى جديدة تتمكن من عكس واقع الحديد عند مرضى التحال وتبين ما إذا كانت التداخلات العلاجية لفقر الدم بما في ذلك مركبات الحديد الوريدية هي مفيدة في الحد من ارتفاع قيم الفيريتين عند مرضى القصور الكلوي المزمن .

٢-٨- نتائج الدراسة :

- حجم العينة :

بلغ حجم عينة المرضى المراجعين لمشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي حوالي ٥٠٠ ممن لديهم قصور كلوي مزمن معالج بالتحال تشمل مرضى الأقسام والعيادات والإسعاف والعنايات وذلك خلال الفترة من ١ / ٧ / ٢٠١٣ ولغاية ١ / ٧ / ٢٠١٤ .

- عينة البحث :

تم اخذ عينة البحث من ١٠٢ مريض من هؤلاء المراجعين ممن تتوفر لديهم معايير الاشتغال خلال الفترة الزمنية المحددة.

٢-٩- عملية الدراسة :

تمت دراسة ١٠٢ مراجع من مرضى القصور الكلوي المزمن المعالجين بالتحال منذ سنة على الأقل في مشفى المواساة والأسد الجامعي ، ممن لديهم مستوى فيريتين المصل أكثر من ٥٠٠ نانو غرام / مل

فكانت نتائج التحاليل كما هي معروضة في الجدول التالي (٤) :

Patient	Creatinin	urea	Fe	TIBC	ferritin	HB	CRP	TSAT
1	4	96	24	220	650	9.2	4	10%
2	7	130	39	250	542	8.5	0	15.60%
3	6.2	110	31	240	600	8.3	2	12.90%
4	5.5	96	24	212	820	8.8	1	11.30%
5	7.3	130	32	230	640	7.9	0	13.90%

6	8.2	128	38	242	510	7.8	1	15.80%
7	9	185	24	210	730	8.1	3	11.40%
8	8.5	145	36	200	532	8	4	18%
9	6.1	118	28	224	682	9.2	2	12.50%
10	4.7	90	38	302	760	9.6	0	12.58%
11	6.3	135	38	218	584	8.4	0	17.40%
12	6.8	128	24	260	645	8	0	9.20%
13	5.8	105	22	245	784	8.7	0	8.97%
14	4.9	98	35	240	810	9.8	1	14.50%
15	7.2	145	36	298	560	8.5	2	12.08%
16	8.2	155	20	225	620	8.1	0	8.88%
17	9.1	187	32	210	762	7.8	0	15.20%
18	7.6	156	23	242	650	8.6	1	9.40%
19	8.5	180	20	180	632	8	2	11.11%
20	7.3	140	37	198	740	8.7	0	18.60%
21	5.5	124	22	218	670	8.4	0	10.09%
22	5.8	106	25	210	690	8.6	0	11.90%
23	6.3	117	38	198	580	8.4	2	19.19%
24	6.8	122	24	222	574	9.1	0	10.80%
25	8.1	134	35	275	520	8.2	0	12.70%
26	8	140	36	260	525	7.9	2	13.80%
27	7.5	160	38	238	592	8.3	1	15.90%
28	6.4	140	21	210	748	9.1	0	10%
29	6.9	128	37	212	752	8.8	0	17.45%
30	4.5	85	34	196	840	9.5	0	17.34%

31	8.6	47	21	180	560	8.4	0	11.66%
32	5.3	102	32	210	710	8.8	1	15.23%
33	4.7	88	36	225	665	9.1	0	16%
34	8.4	175	24	218	746	8.1	0	11%
35	6.5	136	28	235	680	8.6	0	11.90%
36	5.3	104	32	225	754	8.3	0	14.22%
37	6.7	145	24	240	631	8.1	2	10%
38	4.7	136	34	202	794	8.5	2	16.83%
39	9.1	175	34	182	552	7.7	1	18.68%
40	6.5	148	25	262	624	8.6	0	9.50%
41	7.4	138	24	275	674	8.7	0	8.70%
42	6.3	129	26	268	622	8.3	0	10%
43	6.7	119	27	238	638	8.2	1	11.34%
44	7.2	136	22	210	762	7.9	0	10.40%
45	7	124	38	276	782	7.9	0	13.70%
46	4.9	79	28	210	940	8.7	1	13.30%
47	6.5	145	24	254	590	8.4	0	9.60%
48	4.6	103	34	202	740	8.7	0	16.80%
49	4.6	110	31	208	688	9.2	0	14.90%
50	8.3	175	36	275	540	8	0	13.09%
51	7.3	136	27	255	665	8.4	0	10.50%
52	7.5	140	38	245	675	7.9	1	14.90%
53	5.3	125	27	220	810	8.8	4	12.27%
54	5.4	130	32	210	742	8.6	2	15.20%
55	6.4	135	28	240	634	8.3	0	11.60%

56	6.3	132	22	235	618	8.2	0	9.30%
57	6.6	140	25	225	745	8.7	3	11.11%
58	7.6	148	34	200	832	7.6	2	17%
59	8.2	160	28	240	792	7.7	0	11.60%
60	4.5	97	35	175	528	8.3	0	20%
61	4.8	102	38	235	534	8.9	4	16.17%
62	5.7	110	24	224	612	8.5	0	10.70%
63	5.6	104	32	210	627	8.2	0	15.20%
64	7.3	121	25	240	718	7.8	1	10.40%
65	7.1	117	28	232	694	8.1	0	12.06%
66	8	140	27	241	574	7.9	0	11.20%
67	8.1	142	23	210	586	8.3	0	10.90%
68	7.3	138	22	268	608	8.6	2	8.20%
69	7.5	138	38	240	642	8.2	1	15.80%
70	4.6	124	30	210	705	8.6	0	14.20%
71	4.8	130	32	212	658	8.5	0	15.09%
72	5.7	140	25	204	620	7.9	0	12.25%
73	6.4	142	24	224	640	8.1	0	10.70%
74	7.4	136	32	275	575	7.8	0	11.60%
75	4.7	89	35	235	816	8.8	2	14.80%
76	4.9	92	32	208	645	8.4	0	11.40%
77	7.6	135	20	245	714	8.9	0	8.16%
78	4.8	104	38	204	869	9	0	18.60%
79	6.3	125	21	170	785	7.9	0	12.30%
80	5.3	114	24	214	682	8.5	3	11.20%

81	6.8	130	22	210	845	8.3	1	10.40%
82	9.2	178	35	224	962	7.7	0	15.60%
83	4.8	118	35	207	594	8.7	0	16.90%
84	7.2	135	30	195	629	8	0	15.30%
85	7	128	28	276	640	8.4	0	10.14%
86	5.6	116	28	265	582	8.6	1	10.56%
87	5.7	120	30	250	590	8.3	1	12%
88	6.4	131	24	182	634	8.7	2	13.18%
89	4.9	101	34	225	586	8.8	2	15.11%
90	6.8	134	22	212	718	8.3	2	10.30%
91	7.4	160	38	240	696	8.1	0	15.80%
92	6.1	100	26	263	710	8.2	0	9.80%
93	7.8	140	23	286	728	7.9	0	8.04%
94	8.1	142	38	270	692	7.6	1	14.07%
95	6.2	120	27	208	548	8.6	0	12.90%
96	5.1	105	25	240	534	8.9	0	10.40%
97	5.6	110	28	228	520	8.7	0	12.28%
98	7.3	120	34	176	630	7.9	0	19.30%
99	4.8	104	37	197	518	9.1	0	18.70%
100	5.4	117	38	268	640	8.5	0	14.17%
101	6.2	124	38	180	610	8	0	21.11%
102	7.6	168	32	193	590	708	0	16.16%

جدول (٤) يبين القيم المخبرية للمرضى المشمولين بالدراسة

٢-١٠- توزيع المرضى حسب جنس المريض:

بلغ عدد المرضى الذكور ٧٤ مريضاً أي ما يعادل ٧٢,٥ % من عينة البحث أما عدد المرضى الإناث فكان ٢٨ مريضة وبالتالي ٢٧,٥ % من مجموع العينة. حيث لوحظ من خلال تحليل النتائج أن مستويات الخضاب عند الرجال هي أعلى منها عند الإناث وذلك من خلال حساب المتوسط الحسابي للخضاب، الجدول (٥) يوضح توزيع المرضى حسب الجنس في عينة البحث والمتوسط الحسابي للخضاب:

الجنس	عدد المرضى	النسبة في عينة البحث	المتوسط الحسابي للخضاب
ذكور	٧٤	٧٢,٥	٨,٧
إناث	٢٨	٢٧,٥	٨,٢

٢-١١- الدراسة الإحصائية العملية :

بعد أخذ القيم المخبرية وتحليلها ودراستها من الناحية الإحصائية تم حساب كل من قيم المتوسطات والانحرافات المعيارية و القيم الدنيا والعليا للمتغيرات ومقارنة النتائج مع القيم المرجعية للوقوف على استنتاجات جديدة فيما يخص العلاقة بين قيم فيريتين المصل مع قيم اشباع الحديد عند هؤلاء المرضى .

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Creatinin	102	4.00	9.20	6.5127	1.28654
Urea	102	47.00	187.00	127.5882	24.35600
Fe	102	20.00	39.00	29.6961	5.85939
TIBC	102	170.00	302.00	226.6765	28.83794
Ferritin	102	510	962.00	666.4429	96.76
HB	102	7.60	9.80	8.4020	.45358

CRP	102	.00	4.00	.6961	1.07895
TSAT	102	8.02	21.11	13.1564	3.06749
Valid N (listwise)	102				

جدول (٦) المتوسطات والانحرافات المعيارية والقيم الدنيا والعليا لمتغيرات البحث

– Creatinin : كرياتينين

– Urea : البولة

– Fe : حديد المصل

– Tibc : السعة الرابطة

– Ferritin : الفيريتين

– Hb : الخضاب

– CRP : البروتين التفاعلي الارتكاسي

– TSAT : اشباع الترانسفيرين

– Valid N : عدد المرضى

يلاحظ من الجدول السابق (٦) أن القيم العليا للفيريتين عند مرضى القصور الكلوي المزمن المعالج بالتحال يقابلها قيم دنيا من نسبة إشباع الترانسفيرين أي أنها علاقة عكسية وغير طردية بين المتغيرين.

أي أنه يمكن وبالأستناد الى دراسات أخرى عالمية أن نتوصل الى علاقة تربط بين الفيريتين واشباع الترانسفيرين المنخفض عند مرضى التحال وبالتالي مع قيم الحديد المصلي والاستفادة من تلك العلاقة في تشخيص وعلاج اختلاطات القصور الكلوي المزمن وخاصة فقر الدم بعوز الحديد.

والجدول التالي (٧) يظهر معاملات الارتباط بين قيم المتغيرات.

حيث تشير النتائج إلى الارتباطات الدالة كما يلي :

		Creatinin	urea	Fe	TIBC	Ferritin	HB	CRP	ISAT
Creatinin	Pearson	1							
	Correlation								
	Sig. (2-tailed)								
Urea	Pearson	.723**	1						
	Correlation								
	Sig. (2-tailed)								
Fe	Pearson	-.111-	-	1					
	Correlation								
	Sig. (2-tailed)								
TIBC	Pearson	.094	.071	.012	1				
	Correlation								

	Sig. (2-tailed)	.350	.476	.901					
Ferritin	Pearson Correlation	-.098	-.050	-.011	-.125	1			
	Sig. (2-tailed)	.326	.620	.913	.210				
HB	Pearson Correlation	-.677**	-.565**	.004	.054	.134	1		
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.972	.589	.178			
CRP	Pearson Correlation	-.054	.028	.013	-.084	.042	.100	1	
	Sig. (2-tailed)	.593	.780	.893	.399	.678	.316		.
ISAT	Pearson Correlation	-.153	-.090	.823**	-.489**	-.029	-.001	.032	1
	Sig. (2-tailed)	.125	.366	.000	.000	.678	.988	.748	

الجدول (٧) مصفوفة الارتباط بين المتغيرات

٢-١٢ - الدلالات الإحصائية للارتباط بين المتغيرات :

من خلال الجدول السابق نلاحظ أن معامل الارتباط بين الكرياتينين و اليوريا ٠,٧٢٣ وفاصل ثقة (P = ٠,٠٠٠)، وبين الحديد والإشباع ٠,٨٢٣ بفاصل ثقة (P = ٠,٠٠٠) وهي ارتباطات طردية .

أما بين اليوريا والخضاب فكانت ٠,٥٦٥ ومعامل الارتباط بين الكرياتينين مع الخضاب فقد بلغت ٠,٦٧٧ - وفاصل ثقة ($P=0,000$) لكلا القيمتين وهي ارتباطات عكسية . وكانت دالة وعكسية بين اليوريا والحديد بقيمة ٠,٤٨٩ بفاصل ثقة ($P=0,000$)، أما بقية الارتباطات فهي غير مهمة احصائيا" .

أما بالنسبة لمتغيرات العينة فقد تمت دراستها احصائيا ومقارنة القيم الإحصائية مع القيم الطبيعية ووضعها في جدول (٨) الذي يوضح وضع كل من المتغيرات بالنسبة لأفراد العينة .

وضع العنصر عند أفراد العينة	القيمة الطبيعية	المتوسط $\pm$ الانحراف المعياري	العنصر
مرتفع	0.5 – 1.2	6.51 $\pm$ 1.29	Creatinin
		127.59 $\pm$ 24.36	Urea
منخفض	40 – 200	29.69 $\pm$ 5.86	Fe
		226.68 $\pm$ 28.84	TIBC
مرتفع	500<	666.44 $\pm$ 96.76	Ferritin
منخفض	10 > ملغ/ د ل	8.4 $\pm$ 0.45	HB
		0.696 $\pm$ 1.08	CRB
منخفض	25 % – 40 %	13.16 $\pm$ 3.07	TSAT

الجدول (٨) يبين وضع العنصر عند أفراد العينة

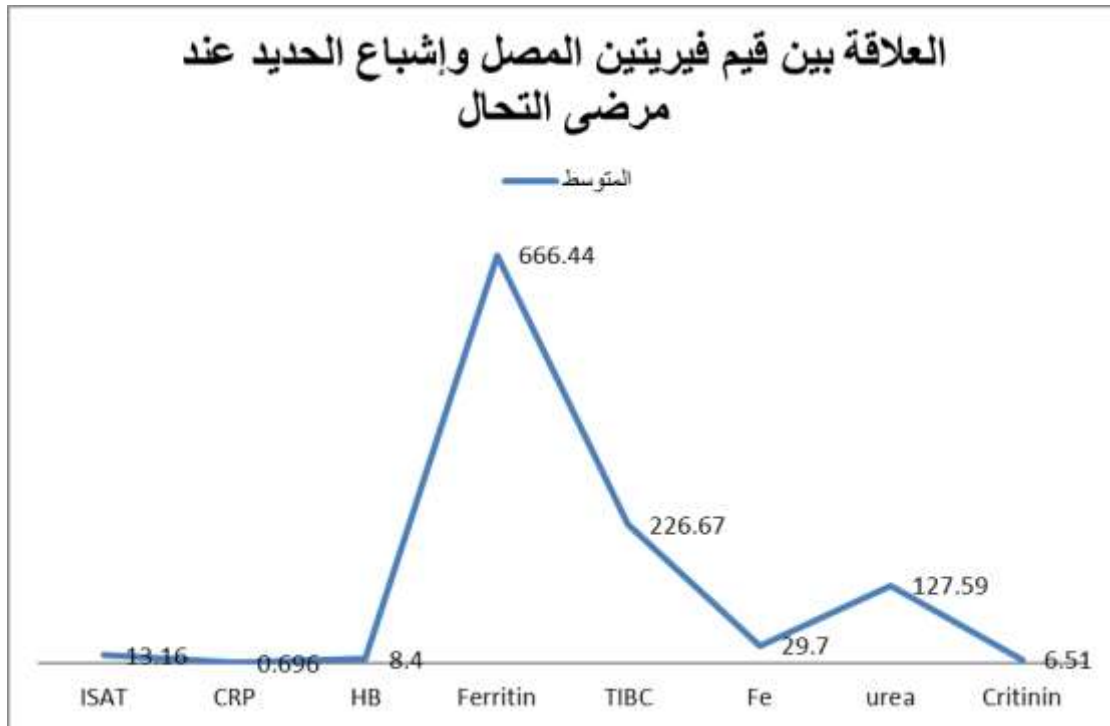
نلاحظ في هذا الجدول أن وضع الكرياتينين مرتفع بالنسبة لأفراد العينة وكذلك اليوريا والفيريتين وهذه نتائج منطقية بالنسبة لمرضى قصور كلوي مزمن معالجين بالتحال ، أما بالنسبة للحديد والخضاب وإشباع الترانسفيرين فهي منخفضة ، وهنا يكمن موضوع دراستنا .

٢-١٣ - مناقشة النتائج:

من خلال تحليل النتائج السابقة نلاحظ ما يلي :

- وجود فقر دم عند أغلب أفراد العينة مع انخفاض مستويات الحديد بشكل متفاوت بين المرضى وبالتالي انخفاض نسبة إشباع الترانسفيرين .

- يمكننا من خلال الدراسة الإحصائية السابقة على متغيرات العينة الوصول الى علاقة تربط بين قيم فيريتين المصل وإشباع الحديد عند مرضى التحال ، ويمكن استنتاج ذلك من خلال الخط البياني التالي :

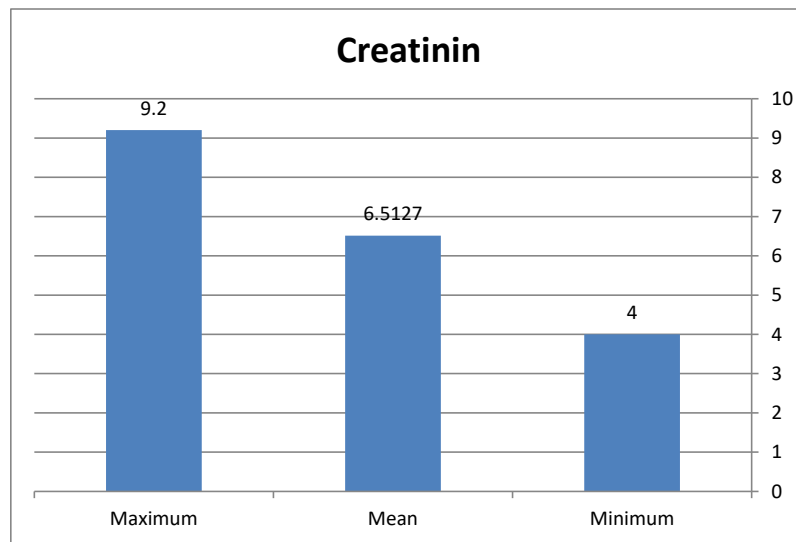


الشكل (٢) خط بياني يحدد العلاقة بين المتغيرات في الدراسة الإحصائية

من خلال الخط البياني نستنتج أن قيم الفيريتين المرتفعة يقابلها مستويات منخفضة من قيم الحديد وبالتالي نسبة إشباع الترانسفيرين المرافقة لها .

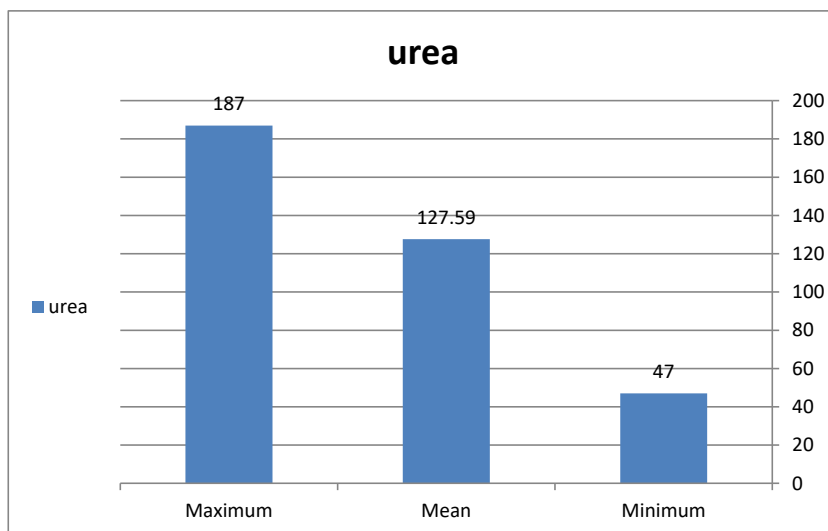
يجب التنويه الى أنه من ضمن المرضى المراجعين توجد عينة من هؤلاء المرضى لديهم قيم فيريتين عالية مترافقة مع نسبة اشباع ترانسفيرين طبيعية أو مرتفعة أو مترافقة مع مخازن حديد طبيعية، حيث أن هؤلاء المرضى لم يطوروا فقر دم مخبري بعد.

وفيما يلي مجموعة من المخططات البيانية لكافة المتغيرات التي تمت دراستها :



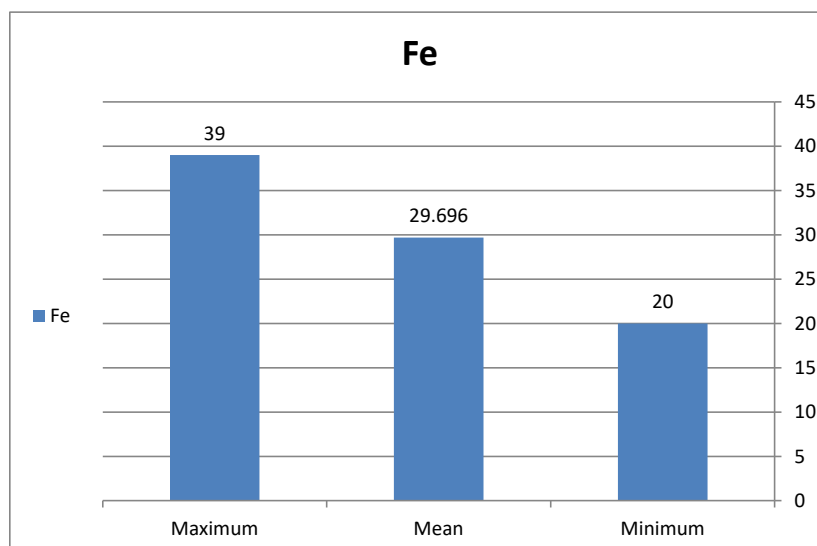
الشكل (٣) يبين تحليل نتائج قيم الكرياتينين في العينة المدروسة

نلاحظ أن المتوسط الحسابي لقيم الكرياتينين في المصل حوالي ٦,٥ وهو يتراوح بين القيمة العليا ٩,٢ والقيمة الدنيا ٤ .



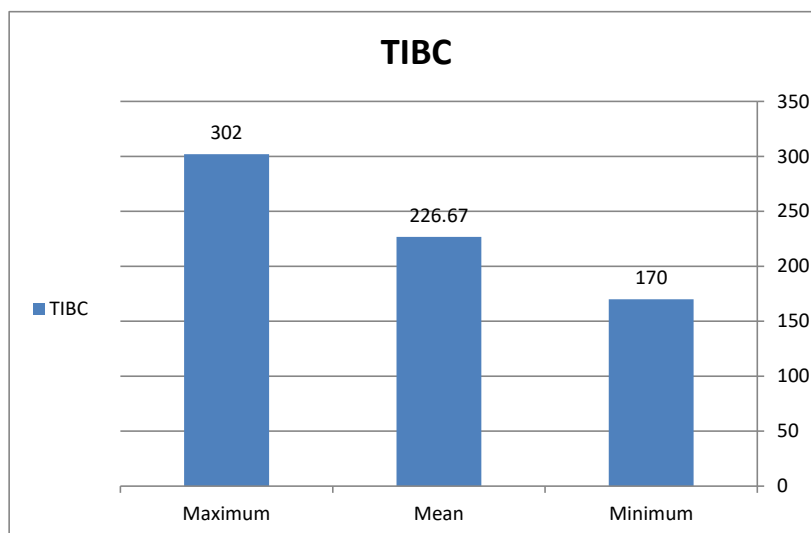
الشكل (٤) يبين تحليل نتائج اليوريا في العينة المدروسة

أما بالنسبة لليوريا فكان المتوسط الحسابي ١٢٧,٥ وهو يتراوح بين القيمة العليا ١٨٧ والدنيا ٤٧ .



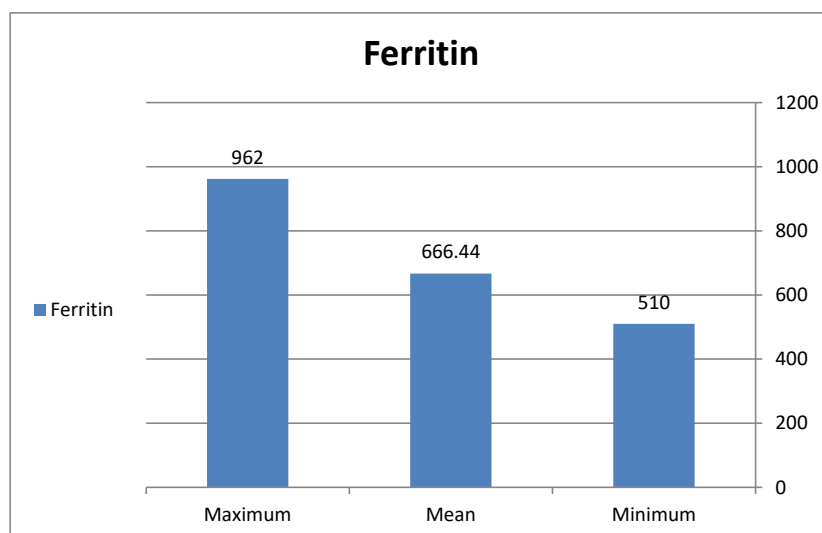
الشكل (٥) يبين تحليل نتائج الحديد في العينة المدروسة

أما المتوسط الحسابي للحديد المصلي ٢٩,٦ تقريباً وهو يتراوح بين أعلى قيمة ٣٩ وأدنى قيمة ٢٠ .



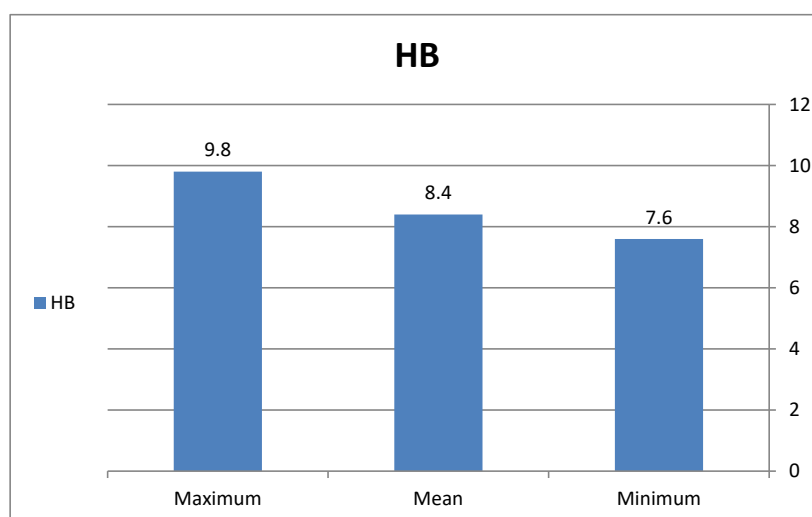
الشكل (٦) يبين تحليل نتائج السعة الرابطة للحديد في العينة المدروسة

وبالنسبة للسعة الرابطة للحديد فكان المتوسط الحسابي ٢٢٦,٦٧ وهي قيمة تتراوح بين القيمة العليا ٣٠٢ والدنيا ١٧٠ .



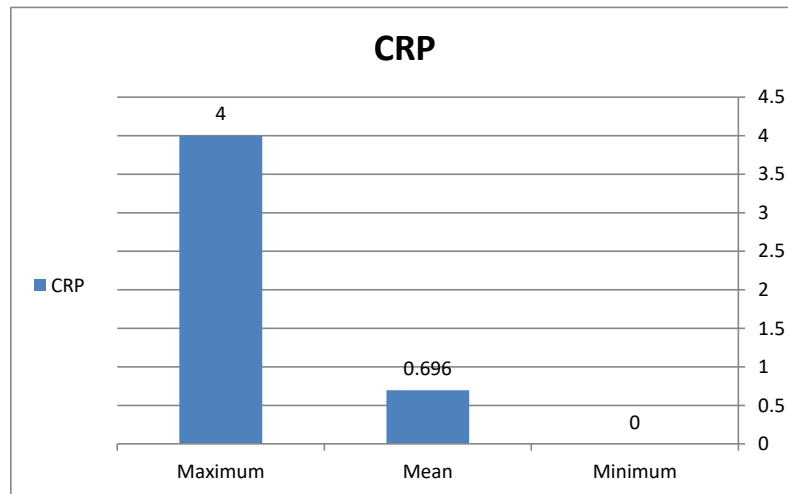
الشكل (٧) يبين تحليل نتائج الفيريتين في العينة المدروسة

وكذلك قيمة المتوسط الحسابي للفيريتين ٦٦٦,٤٤ وهي تتراوح بين اعلی قيم ٩٦٢ وأدنى قيمة ٥١٠ .



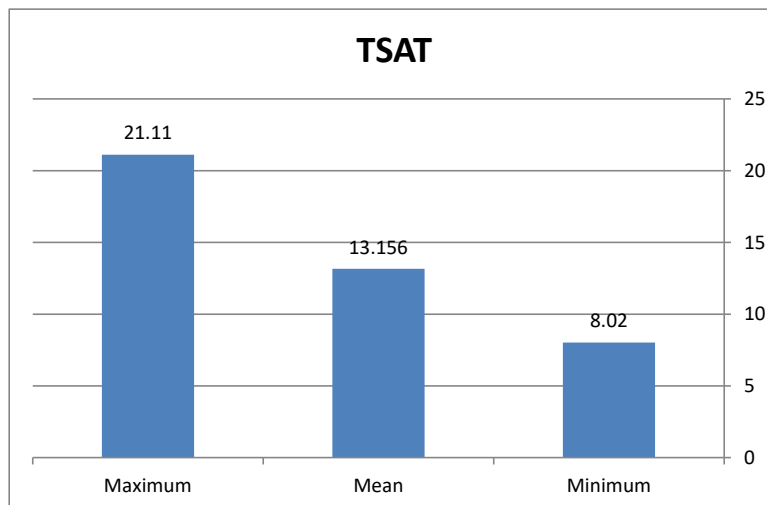
الشكل (٨) يبين تحليل نتائج الخضاب في العينة المدروسة

أما الخضاب فكان المتوسط الحسابي حوالي ٨,٤ وهي تتراوح بين ٩,٨ و ٧,٦ ويعتبر بشكل عام منخفض



الشكل (٩) يبين تحليل نتائج ال CRP في العينة المدروسة

نتائج ال CRP كانت ضمن الحدود الطبيعية وهو يعتبر أحد معايير القبول .



الشكل (١٠) يبين تحليل نتائج ال TSAT في العينة المدروسة

أما بالنسبة لإشباع الترانسفيرين فكان المتوسط الحسابي ١٣ تقريباً وهو يتراوح بين أعلى قيمة ٢١,١١ وأدنى قيمة ٨ .

إضافة لما سبق يمكن الوصول الى بعض الاستنتاجات التالية :

- بالنسبة لمرضى التحال الذين لديهم قيم فيريتين المصل أعلى من ٥٠٠ نانو غرام /مل بعد نفي الأسباب الأخرى لارتفاع الفيريتين وخاصة بالتزامن مع انخفاض نسبة اشباع الترانسفيرين ،هناك استراتيجيات جديدة لتدبير فقر الدم عند هؤلاء المرضى لتحسين الاستجابة للعلاج بالحديد عند مرضى القصور الكلوي المزمن المعالجين بالتحال

- فقر الدم شائع عند الأشخاص الذين يعانون من القصور الكلوي المزمن بما فيهم مرضى التحال وعند هؤلاء علاج فقر الدم قد يترافق مع نتائج سيئة بما في ذلك خطر الموت العالي (٢) لذلك فقد أصبح تدبير فقر الدم من أولويات تدبير مرضى القصور الكلوي المزمن لتحقيق مستوى كاف ومستقر من الهيموغلوبين مع الأخذ بعين الاعتبار كل الأسباب التي تؤدي إلى فقر الدم ونقص الحديد (٥-٤٣) المر الذي يؤدي إلى اضطراب مستوى الهيموغلوبين والنتائج السلبية (٤٨) .

- العلامات الأكثر شيوعاً لتقييم مستويات الحديد عند مرضى التحال هي نسبة اشباع الترانسفيرين و فيريتين المصل (٢٧) حيث يعتبر فيريتين المصل جزئي التخزين الرئيسي للحديد (٢٨) كما انه يعتبر من بروتينات الطور الحاد ، أي أن زيادة تركيزه في المصل يميل إلى زيادة معتدلة لوجود التهاب (٣٠-٤٣-٤٩) والذي يحدث عادة عند مرضى التحال(٥٠) بسبب المرض المزمن ونقص المناعة وعلاوة على ذلك يرتبط هذا البروتين ارتباطاً وثيقاً بسوء التغذية والطاقة وخاصة عند مرضى غسيل الكلية(٥١) .

- إن التحديث الأخير لتدبير فقر الدم عند مرضى غسيل الكلى أوصى بتغيير الحد الأعلى من الفيريتين المعتمد سابقاً وهو ٨٠٠ نانو غرام /مل حيث أصبح المعتمد هو ٥٠٠ نانو غرام /مل (٤) ومع ذلك فإن مستويات ٥٠٠ نانو /مل من الفيريتين قد أدت إلى وجود تردد في تدبير فقر الدم عند مرضى التحال بسبب عدم التأكد من جدوى علاج نقص الحديد عند المرضى الذين لديهم مستويات الفيريتين مرتفعة نسبياً(٣٢) لذلك فإن اتخاذ القرار عند المرضى الذين فيريتين اكبر أو يساوي ٥٠٠ مع انخفاض نسبة اشباع الترانسفيرين مثلاً ٢٥ % بالعلاج بمركبات الحديد الوريدية يمكن أن يعتبر من الأولويات العلاجية حيث إن هؤلاء المرضى قد يستفيدون من مكملات الحديد عن طريق الوريد (٣٥).

٢-١٤ - مقارنة مع الدراسات العالمية :

تمت مقارنة ما توصل إليه البحث من نتائج مع بحث عالمي تناول نفس الموضوع تقريباً كان بعنوان :

Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation.

[Clin J Am Soc Nephrol.](#) 2008 Nov;3(6):1691-701. doi:

10.2215/CJN.01070308. Epub 2008 Oct 15.

تم إجراؤه في لوس انجلوس في الولايات المتحدة الأمريكية على عينة من ٧٨٩ مريض

- لوحظ من خلال ذلك البحث وتحليل النتائج وجود ارتفاع معتدل لقيم فيريتين المصل، يمكن تفسيره بمحتوى مخازن الحديد والالتهابات ولكن على ما يبدو هناك تناقض بالقيم بين فيريتين المصل ≤ 500 نانو غرام / مل وإشباع الترانسفيرين $> 25\%$ ، في مرضى القصور الكلوي المزمن مع زيادة مستوى مؤشرات الالتهاب، هذه النتيجة تعني: أن حالات الالتهاب يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار عند تفسير قيم مرتفعة نسبياً لفيرييتين المصل خاصة مع وجود قيم ISAT منخفضة.

وبالتالي في التعامل مع مرضى القصور الكلوي المزمن مع مستويات فيريتين < 500 نانو غرام / مل ينبغي النظر في مستويات مشعرات الالتهاب لتفسير بديل في حال وجود مستويات طبيعية أو زائدة لحديد المصل.

- أما في دراستنا فقد توجهنا إلى قائمة من المرضى ممن تنطبق عليهم معايير الاشتمال مع استبعاد الحالات الالتهابية والأورام ومرض نقص المناعة وحالات النزف الهضمي الفعال، وكافة الحالات الأخرى التي تتوافق مع ارتفاع قيم فيريتين المصل، وبالتالي توصلنا إلى أنه هناك علاقة عكسية بين قيم فيريتين المصل وإشباع الترانسفيرين عند مرضى التحال، أي أنه يمكن لقيم الفيرييتين المرتفعة عند مرضى القصور الكلوي المزمن أن تعبر عن مخازن الحديد ولكن ليس بشكل مطلق.

- وبالإجمال لازلنا بحاجة إلى دراسات أخرى جديدة تتمكن من عكس واقع الحديد عند مرضى التحال وتبين ما إذا كانت التداخلات العلاجية لفقر الدم بما في ذلك مركبات الحديد الوريدية هي مفيدة وذات جدوى في الحد من ارتفاع قيم الفيريتين عند مرضى القصور الكلوي المزمن.

١٥-٢ - الاستنتاج :

هناك توافق مخبري إحصائي بين القيم المرتفعة من فيريتين المصل مع مستويات منخفضة من اشباع الترانسفيرين عند اغلب مرضى القصور الكلوي المزمن المعالج بالتحال والذين لديهم فقر دم واضح . وذلك بعد استبعاد الأسباب الأخرى التي يمكن أن تؤثر في مستويات الفيريتين المصلية . كما يتم الأخذ بعين الاعتبار استبعاد النساء ممن هن في فترة الطمث من افراد العينة بسبب تأثيرها على فقر الدم ومستويات الحديد المصلية.

لا بد من دراسات إضافية لإعادة النظر في صحة التشخيص وموثوقية فيريتين المصل في تشخيص فقر الدم و ربطه مع مستويات الحديد عند مرضى التحال وغيرها من الحالات المرضية المزمنة ، كما يمكن التحقق فيما إذا كان العلاج بمركبات الحديد الوريدية في سياق فقر الدم عند مرضى التحال من الممكن أن يؤثر على المستويات المرتفعة من فيريتين المصل واعتماده كصيغة أساسية في إدارة فقر الدم عند هؤلاء المرضى أو البحث عن طرائق بديلة .

١٦-٢ -التوصيات:

- ١- في مرضى القصور الكلوي المزمن المعالج بالتحال يجب الأخذ بعين الاعتبار القيم المرتفعة لفيريتين المصل ≤ 500 نانوغرام /مل وربطها بالموجودات المخبرية الأخرى .
- ٢- لا تعكس القيم العالية لفيريتين المصل واقع الحديد بشكل أكيد ومطلق لأننا في هذه الدراسة اخترنا عينة من المرضى وفق شروط وظروف خاصة .
- ٣- ينبغي الاستفادة من هذه الدراسة في تطبيقات علاجية ، وتحديد جدوى العلاج بمركبات الحديد الوريدية وتأثيرها على مستويات الفيريتين المرتفعة في سياق معالجة وتدبير فقر الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن المعالج بالتحال .

٤- يجب النظر في دراسات أخرى تتناول قيم الفيريتين المرتفعة في ظل وجود نسبة اشباع الترانسفيرين طبيعية أو مرتفعة و التعمق في دراسة فقر الدم ومخازن الحديد في سياق القصور الكلوي المزمن المعالج بالتحال واختيار بدائل تشخيصية وعلاجية .

٢-١٧ - ورقة الاستبيان:

اسم المريض: رقم الاضبارة: العمر:

تاريخ القبول تاريخ الخروج الجنس

تاريخ تشخيص القصور الكلوي

اسم التحليل	Cr	Urea	FE	TIBC	TSAT	Ferritin	CRP	HG
النتيجة								

١٨-٢ - الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن ارتفاع قيم فيريتين المصل عند مرضى الغسيل الكلوي، وندعوك للمشاركة في هذا البحث، ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية:

في حال موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة سيتم أخذ عينة من الدم وإجراء تحاليل دموية ، الإجراءات المطلوبة لن تشكل أية خطورة على حياتك، كما أن المعلومات المأخوذة عنك ستبقى سرية ولن يطلع عليها أحد سوى القائمين على الدراسة..

في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة:

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه، وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة.

اسم المشارك:

توقيع المشارك:

- 1 . Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CY, Linder MC: Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 90: 4979–4986, 1997.
2. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, Greenland S, Kalantar-Zadeh K: Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 17: 1181–1191, 2006.
3. Harrison PM, Arosio P: The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta* 1275: 161–203, 1996 .
4. Reinecke V, Naegele W, Strotges MW, Poll W: In vitro determination of unbound and total iron-binding capacity in serum by radioiron using a new ion exchange strip. *Nuklearmedizin* 15: 119–125, 1976.
5. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 47[Suppl]: S16–S145, 2006.
- 6 .Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK: *The evaluation of iron status in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol* 7 :2654– 2657,1996
7. Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, Auron PE, Munro HN: Translational control during the acute phase response: ferritin synthesis in response to interleukin-1. *J Biol Chem* 265: 14572–14578, 1990.
8. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG: Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3070–3080, 2005.

9. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347: 1557–1565, 2002.
10. Erbagci AB, Tarakcioglu M, Aksoy M, Kocabas R, Nacak M, Aynacioglu AS, Sivrikoz C: Diagnostic value of CRP and Lp(a) in coronary heart disease. *Acta Cardiol* 57: 197–204, 2002.
11. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Liu E, Kopple JD: A low serum iron level is a predictor of poor outcome in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 43: 671–684, 2004.
- 12 . *NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: Update 2000. Am J Kidney Dis* 37[Suppl 1] :S182– S238, 2001 ;
published erratum appears in Am J Kidney Dis 38: 442, 2001
- 13 . *Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH: Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant* 19 :141– 149, 2004 .
- 14 . *Fishbane S, Maesaka JK: Iron management in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis* 29 :319– 333, 1997 .
15. Kuwae N, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K: A low lymphocyte percentage is a predictor of mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 63: 22–34, 2005.
- 16 .*Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC: Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. Am J Kidney Dis* 26 :292– 299, 1995 .
- 17 . *Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, Chattopadhyay J, Zelmanovic D, Vaseghi M, Avram MM: Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron*

*deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. Am J Kidney Dis*30 :912–922,1997.

18 .Chuang CL, Liu RS, Wei YH, Huang TP, Tarng DC: *Early prediction of response to intravenous iron supplementation by reticulocyte haemoglobin content and high-fluorescence reticulocyte count in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant*18 :370– 377,2003

19 . Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J: *A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. Kidney Int*60 :2406– 2411,2001.

20. Worwood M: Ferritin. *Blood Rev* 4: 259–269, 1990.

21. Rambod M, Kovesdy CP, Bross R, Kopple J, Kalantar-Zadeh K: Association of serum transthyretin and its changes over time with clinical outcomes and survival in maintenance hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2008, in press.

22. Torti FM, Torti SV: Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 99: 3505–3516, 2002.

23. Nemeth E, Ganz T: Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematologica* 91: 727–732, 2006.

24. Barisani D, Pelucchi S, Mariani R, Galimberti S, Trombini P, Fumagalli D, Meneveri R, Nemeth E, Ganz T, Piperno A: Hepcidin and iron-related gene expression in subjects with dysmetabolic hepatic iron overload. *J Hepatol* 49: 123–133, 2008.

25. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T: Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Am J Kidney Dis* 39: 274–282, 2002.

- 26.** Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH: Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 141–149, 2004.
- 27.** Gokal R, Millard PR, Weatherall DJ, Callender ST, Ledingham JG, Oliver DO: Iron metabolism in haemodialysis patients: a study of the management of iron therapy and overload. *Q J Med* 48: 369–391, 1979.
- 28.** Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K: Serum ferritin: deceptively simple or simply deceptive? Lessons learned from iron therapy in dialysis patients. *J Pharmacy Pract* [first published on July 8, 2008. as doi:]. doi: 10.1177/0897190008318915.
- 29.** Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, Moran J, Rizkala AR, Geronemus R, Kopelman RC, Dahl NV, Coyne DW: Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol* 19: 372–379, 2008.
- 30.** Weiss G, Meusburger E, Radacher G, Garimorth K, Neyer U, Mayer G: Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 64: 572–578, 2003.
- 31.** Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH: Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 37: 564–572, 2001.
- 32.** Shantouf R, Budoff MJ, Ahmadi N, Tiano J, Flores F, Kalantar-Zadeh K: Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on lipid and inflammatory markers in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 28: 275–279, 2008.
- 33.** Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, Kovesdy C, Kopple J, Kalantar-Zadeh K: Association of Malnutrition-Inflammation Score

with Quality of Life and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients: a 5-Year Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2008, in press.

34. Kalantar-Zadeh K, Dunne E, Nixon K, Kahn K, Lee GH, Kleiner M, Luft FC: Near infra-red interactance for nutritional assessment of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 169–175, 1999.

35. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML: A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med* 108: 609–613, 2000.

36. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P: Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 159: 882–890, 2004.

37. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH: A malnutrition–inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38: 1251–1263, 2001.

38. Williams AJ, McArley A: Body composition, treatment time, and outcome in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 9: 157–162, 1999.

39. Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P: Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1684–1688, 2002.

40. Durrleman S, Simon R: Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med* 8: 551–561, 1989.

41. Nelson EE, Hong CD, Pesce AL, Singh S, Pollak VE: Anthropometric norms for the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 16: 32–37, 1990.

42. Beutler B, Cerami A: The biology of cachectin/TNF: a primary mediator of host response. *Annu Rev Immunol* 7: 625–655, 1989.

- 43.** Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee GH: The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? Clin J Am Soc Nephrol 1[Suppl 1]: S9–S18, 2006.
- 44 .** Fishbane S, Kalantar-Zadeh K, Nissenson AR: Serum ferritin in chronic kidney disease: reconsidering the upper limit for iron treatment. Semin Dial 17: 336–341, 2004.
- 45 .** Rogers JT: Ferritin translation by interleukin-1 and interleukin-6: the role of sequences upstream of the start codons of the heavy and light subunit genes. Blood 87: 2525–2537, 1996.
- 46 .** Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD: Malnutrition–inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. Am J Kidney Dis 42: 864–881, 2003.
- 47.** Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kamranpour N, Fogelman AM, Navab M: HDL–inflammatory index correlates with poor outcome in hemodialysis patients. Kidney Int 72: 1149–1156, 2007.
- 48.** Colman S, Bross R, Benner D, Chow J, Braglia A, Arzaghi J, Dennis J, Martinez L, Baldo DB, Agarwal V, Trundnowski T, Zitterkoph J, Martinez B, Khawar OS, Kalantar-Zadeh K: The Nutritional and Inflammatory Evaluation in Dialysis patients (NIED) study: overview of the NIED study and the role of dietitians. J Ren Nutr 15: 231–243, 2005.
- 49.** Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Ahern K, Nelson M, Koslowe R, Luft FC: Total iron–binding capacity–estimated transferrin correlates with the nutritional subjective global assessment in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 31: 263–272, 1998.

- 50.** Kalantar-Zadeh K, Brennan ML, Hazen SL: Serum myeloperoxidase and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 48: 59–68, 2006.
- 51.** Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, Block G, Kopple JD: Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 83: 202–210, 2006.
- 52 .** Tessitore N, Solero GP, Lippi G, Bassi A, Faccini GB, Bedogna V, Gammara L, Brocco G, Restivo G, Bernich P, Lupo A, Maschio G: *The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. Nephrol Dial Transplant* 16 :1416– 1423,2001
- 53.** Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, Rizkala AR: Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 18: 975–984, 2007.
- 54 .** Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK: *The evaluation of iron status in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol* 7 :2654– 2657,1996 .