الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

دراسة أهمية التنبؤ بفقر الدم المتأخر كمشعر إنذاري لدى مرضى العناية المشددة

Importance of Predicting late anemia as a prognostic factor in critical ill patients

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

إعداد: د. محمد باكير

إشراف: م.أ. غسان عزيز

رئاسة قسم الأمراض الباطنة: أ.د. حسام الدين شبلي

الفهرس

رقم الصفحة

الاختصارات والمصطلحات 04

القسم النظري ---------- 06

أولاً: مقدمة عن الكريات الحمر وتعريف فقر الدم..... 05

ثانياً: وبائيات فقر الدم وطول فترة البقاء في العناية المشددة..... 07

ثالثاً: أسباب وآليات فقر الدم في العناية المشددة..... 09

1. ضياع الدم. 09
2. نقص إنتاج الكريات الحمر. 11

2-1: فقر الدم والالتهاب. 12

3. زيادة تحطم الكريات الحمر. 13

3-1: فقر الدم والقصور الكلوي. 13

رابعاً: التقييم المخبري لفقر الدم المرتبط بالعناية المشددة..... 14

خامساً: آليات المعاوضة الفيزيولوجية في فقر الدم..... 14

سادساً: أهمية واختلاطات فقر الدم في العناية المشددة..... 15

سابعاً: الوقاية..... 18

ثامناً: التدبير..... 19

1. نقل الدم. 19

1-1: عتبة نقل الدم. 20

1-2: توصيات الجمعية البريطانية لأمراض الدم حول نقل الدم. 21

1-3: اختلاطات نقل الدم. 22

1-4: مخاطر نقل الدم. 23

2. إعطاء الحديد. 24

2-1: إعطاء الحديد الفموي. 24

2-2: إعطاء الحديد الخلالي. 25

2-3: المتغيرات المخبرية المحددة للعلاج بالحديد. 25

2-4: المشكلات التي ترافق إعطاء الحديد. 26

2-4-1: الانتانات. 26

2-4-2: التآق. 27

3. العلاج بالعوامل المحرضة لتكوّن الكريات الحمر ESA. 27
3-1: فعالية ESA. 28
3-2: الفعالية-تكلفة للعوامل المحرضة لتكوّن الكريات الحمر. 29
3-3: الجرعة المستخدمة لمرضى العناية المشددة. 29
3-4: المحاذير الوقائية للعلاج بـ ESA. 30
تاسعاً: حرز APACHE III. 31
القسم العملي ---------- 33
أولاً: الملخص..... 34
ثانياً: خلفية البحث..... 36
ثالثاً: هدف البحث..... 36
رابعاً: المواد والطرق ومكان الدراسة..... 37
خامساً: حجم وطريقة أخذ العينة..... 39
سادساً: الفرضية البحثية..... 39
سابعاً: نتائج الدراسة..... 39
1- حجم العينة. 39
2- عينة البحث. 39
3- توزع المرضى حسب جنس المريض. 40
4- توزع المرضى حسب عمر المريض. 41
5- التشخيص عند القبول. 42
6-الأمراض المرافقة co-morbidity. 45
7- فترة إقامة المريض في العناية المشددة. 46
8- حرز APACHE III. 47
9- ما هي عوامل الخطورة المساهمة في تطور فقر الدم المتأخر؟ 50
10- بناء نموذج تنبؤي للمعطيات في أول ستة ساعات من القبول. 51
11- حرز فقر الدم المرتبط بالعناية المشددة واحتمالية فقر الدم. 53
ثامناً: المناقشة..... 56
تاسعاً: الاستنتاج..... 59
عاشراً: التوصيات والمقترحات..... 60
المراجع ---------- 61

الاختصارات والمصطلحات

2,3DPG	ثنائي فوسفو غليسرات2,3
APACHE Score	حرز الفيزيولوجيا الحادة والعمر والصحة المزمن.
ARF	قصور كلوي حاد
AUC	ROCالمساحة تحت منحنى
Chi-square	كاي مربع:اختبار لدراسة دلالة الفروق في التكرارات لحالة بين مجموعتين مستقلتين.
CI	مجال الثقة
CKD	مرض كلوي مزمن
CO2	ثاني أوكسيد الكربون
COPD	الداء الرئوي الساد المزمن
CRP	Cالبروتين الارتكاسي
CVD	مرض قلبي وعائي
DMT	ناقلات المعادن ثنائي التكافؤ
DO2	توصيل الأوكسجين
EPO	الايرثروبيوتين
FDA	وكالة الدواء والغذاء الأمركية
B1 Grade	تجارب مراقبة معشاة منخفضة الدرجة أو دراسات ترقبية عالية الجودة + RR(2<درجة كبيرة من التأثير (أدلة مباشرة،
B2 Grade	تجارب مراقبة معشاة منخفضة الدرجة أو دراسات ترقبية عالية الجودة + RR5<درجة كبيرة جداً من التأثير مع
C2 Grade	RR5<دراسات ترقبية متقنة + درجة كبيرة جداً من التأثير مع
D2 Grade	RR5<سلسلة حالات أو رأي خبير + درجة كبيرة جداً من التأثير مع
HCO3	بيكربونات
Hosmer and Lemeshow Test	اختبار احصائي يُعنى بمدى ملائمة النماذج في التحوف اللوجستي، ويستخدم في نماذج التنبؤ بعوامل الخطورة وهو يقيم فيما اذا كان هنالك ارتباط بين معدلات الحدوث المشاهدة وبين تلك المتوقعة للمجموعات الفرعية في الجمهرة.
HR	معدل الخطر

ICU	وحدة العناية المشددة
IF	انترفيرون
IL	انترليوكين
IRP	البروتين الناظم للحديد
LOS	فترة المكوث في العناية المشددة
LPS	عديد السكاريد الشحمي
NKF	جمعية الكلية الأمريكية
NO	أوكسيد النتريك
NTBI	الحديد المرتبط بغير الترانسفرين
OR	نسبة الأرجحية
P	الأهمية الإحصائية
RCT	تجربة مراقبة معشاة
ROC	منحنى خاصية تشغيل المستقبل: مخطط بياني يوضح أداء نظام التصنيف الثنائي من خلال اختلاف التميز في العتبة الخاصة به
RR	الخطر النسبي
SAH	النزف تحت العنكبوتي
SD	الانحراف المعياري
Test t	اختبار لدراسة دلالة الفروق بين متوسطين لعينتين مستقلتين
TfR	مستقبلات الترانسفرين
TNF	العامل المنخر الورمي

القسم النظري

أولاً: مقدمة عن الكريات الحمر وتعريف فقر الدم:

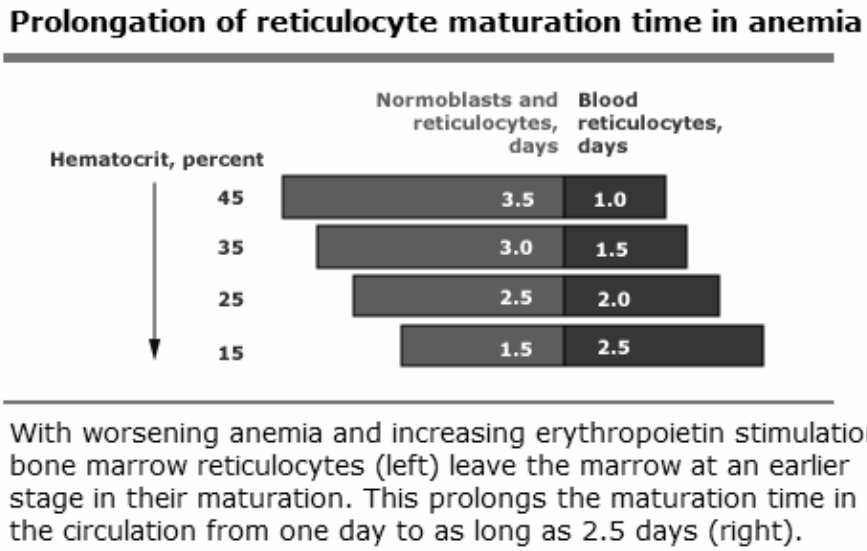
تكمن الوظيفة الأساسية للكريات الحمر في نقل الخضاب الحامل للأكسجين من الرئة إلى الخلايا. إضافة إلى احتوائها على كميات كبيرة من Carbonic anhydrase التي تساهم في إمكانية نقل CO_2 بتحويله إلى بيكربونات HCO_3^- عبر تفاعل عكوس مع الماء. ويعتبر الخضاب دارئ (حمض–أساس) acid–base buffer كمعظم البروتينات الأخرى.

للكرية الحمراء شكل قرص مقعر الوجهين، يبلغ قطرها 7.8 ميكرون وسماكتها 2.5 ميكرون بالمحيط و 1 ميكرون أو أقل في المركز وحجمها 90–95 ميكرومتر مكعب. وللكريات الحمر القدرة على تغيير شكلها أثناء مرورها عبر الأوعية الشعرية بفضل بنية غشائها. يبلغ تعدادها عند الرجال 0.3±5.2 مليون/ميكرولتر وعند النساء 0.3±4.7 مليون/ميكرولتر.[1]

يبلغ العمر النصفي للكرية الحمراء 120 يوماً.[1]

تتشكل الكريات الحمر في نقي العظم وتغادره بالشكل Reticulocyte (كريات شبكية) والتي تنضج في الدوران إلى كرية حمراء ناضجة Erythrocyte خلال يوم واحد أو 2.5 يوم بحال وجود فقر الدم.[1] الشكل (1)[2]

تشمل العوامل الهامة في انتاج الكريات الحمر: الحديد، الزنك، حمض الفوليك، فيتامين B12 مع تأثير الايرثروبيوتين، الثيروكسين، الأندروجين، الكورتيزول، الكاثيكولامين.[1]



الشكل (1) العمر النصفي للشبكيات في النقي والدوران بحال وجود فقر دم.[2]

يتشكل 20–15 مل/يوم من الكريات الحمر في الحالة الطبيعية. وتصل إلى 200 مل/يوم في انحلال الدم أو ضياع الدم مع اشباع مخازن الحديد.[3]

تعريف فقر الدم:

فقر الدم يعني الانخفاض بواحد أو أكثر من المتثابتات الأساسية للكريات الحمر والتي تطلب كجزء من تعداد الدم الكامل وهي: تركيز الخضاب، الهيماتوكريت، تعداد الكريات الحمر.[4] الجدول (1).

المتثابتات 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/ميكرولتر	5.2 ± 0.7	4.6 ± 0.5
تعداد الشبكيات،%	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.5
fL ، 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 (1) يبين القيم الطبيعية للبارامترات العائدة للكريات الحمر[4]

ثانياً: معدل حدوث فقر الدم وطول فترة البقاء LOS (Length Of Stay) في العناية المشددة:

يعتبر فقر الدم من المشكلات الشائعة في وحدة العناية المشددة. فقد أظهرت الدراسة ABC التي شملت 3534 مريضاً من مراكز متعددة في أوروبا الغربية بأن متوسط تركيز الخضاب عند القبول 11.3 ± 2.3 غ/دل. وكان 29% من المرضى لديهم تركيز الخضاب <10غ/دل.[5]

بينما بينت الدراسة CRIT التي شملت 4892 مريضاً من مراكز متعددة في الولايات المتحدة بأن متوسط تركيز الخضاب عند القبول 11 ± 2.4 غ/دل وكان أكثر من ثلثي المرضى لديهم تركيز الخضاب <12 غ/دل.[6]

تناولت دراسة لـ(Nguyen and colleagues من مركز وحيد) الانخفاض في تركيز الخضاب خلال فترة بقاء المريض في العناية ، حيث شملت الدراسة 91 مريضاً لا يعانون من نزوف أو من قصور كلوي مزمن مرافق. كان الانخفاض اليومي في تركيز الخضاب حوالي 0.5 غ/دل/يوم

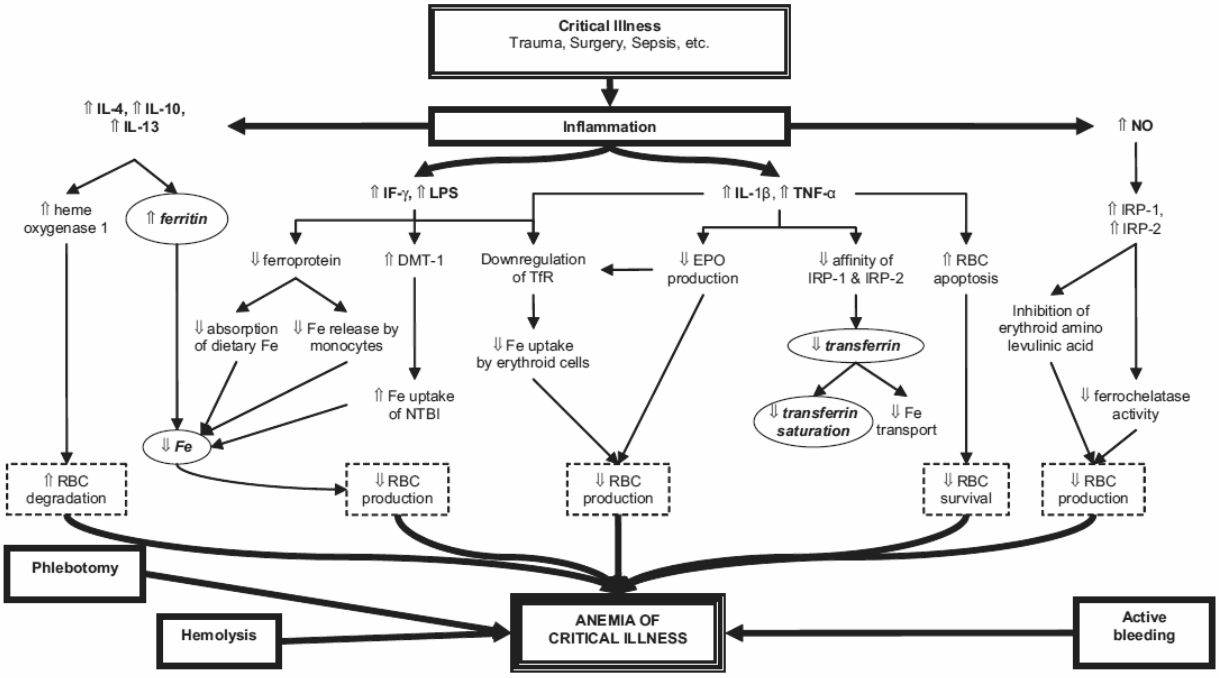
وذلك في الأيام الثلاثة الأولى. بينما بقي تركيز الخضاب ثابت نسبياً بعد اليوم الثالث من القبول بحال عدم وجود إنتان، واستمر بالانخفاض لدى المرضى مع إنتان مرافق.[7]

بينما في دراسة الكاتب Gilles Clermont التي شملت 5170 مريضاً مع LOS ≤ 7 أيام، فقد تطور فقر الدم لدى 1034 مريضاً (20%).[8]

وفي دراسة أخرى لـ 155 مريض مع فترة بقاء أطول LOS > 21 يوم، بقي تركيز الخضاب مستقر نسبياً بحدود 9.4±1.4 غ/دل بدءاً من اليوم السابع وبعده. وكل المرضى كان لديهم فقر دم في نهاية الدراسة.[9]

ثالثاً: أسباب وآليات فقر الدم في العناية المشددة:

تشمل: ضياع الدم، النقص في إنتاج الكريات الحمر، زيادة تخرب الكريات الحمر. الشكل (2)



الشكل (2)[10] يوضح آليات فقر الدم في العناية المشددة

1 : ضياع الدم: تشمل فصد الدم التشخيصي والنزف الفعال.

1-1: فصد الدم التشخيصي Diagnostic Phlebotomy:

نوهنا سابقاً بأن معدل إنتاج الكريات الحمر يصل بالحالة الطبيعية إلى 15-20 مل/يوم.[3] لذا لا يمكن التغاضي عن فقدان الدم بسبب الفصادة على اعتبارها غير هامة. حيث يساهم فصد الدم في إنقاص تراكيز الخضاب. ويشار لهذه الحالة بفقر الدم المشفوي أو فقر الدم العلاجي.[11,12]

بالحقيقة يتم معايرة <2% من عينات الدم المرسلة للتحليل المخبري بواسطة الأجهزة المخبرية الحديثة. واصطلح لهذه الظاهرة بفقر الدم بسياق الاستقصاء المزمن[13]، والتي تشكل 30% من عمليات نقل الدم المطلوبة.[14]

وتختلف الكمية المفصودة حسب الجمهرة المدروسة وطول فترة بقائها بالعناية LOS ونوع القثطرة المستعملة.

بينت الدراسة ABC لـ 1136 مريض بأن عمليات سحب الدم تحدث ≤ 5 مرات خلال 24 ساعة لدى أكثر من نصف المرضى ومع حجم كلي وسطي 41.1 مل. كما أظهرت بوجود علاقة ايجابية مهمة بين الخلل بوظيفة عضو وبين عدد المرات التي يتم فيها سحب الدم (P<0.001).[5]

أظهرت دراسة حشدية للكاتب Clarence Chant لمرضى العناية المشددة مع فترة بقاء طويلة > 21 يوم، بأن أي تقليل ولو كان بسيطاً للحجم الدموي المفصود يعتبر هاماً في تقليل الحاجة لنقل كريات حمر لدى المرضى مع فترة مكوث طويلة في العناية المشددة. كان الحجم المفصود لدى المجموعة التي لم تنقل لها دم (8.7 ± 4.4 ml) مقارنة مع المجموعة التي نقل لها دم (14.6 ± 6.5 ml)، P<0.0001.[9]

في دراسة أخرى للكاتب Smoller شملت 100 مريض كانت النتائج كما بالجدول التالي:[15]

	ICU	جناح الطب العام
عدد المرضى	50	50
عدد مرات الفصادة الوسطي	3.4 مرة/يوم	1.1 مرة/يوم
الحجم المفصود الوسطي	41.5 مل/يوم	12.4 مل/يوم
الحجم الكلي المفصود	762 مل	175 مل
في ICU: كان حجم الدم المسحوب بالقثاطر الشريانية أكبر (الحجم الاجمالي 944 مل) مقارنة مع آخرين لا يوجد لديهم تلك القثاطر (300.9مل).		

وجدت دراسة أخرى لـBarie بأن فقدان الدم عبر الفصادة قد يتجاوز 70 مل/يوم.[13]

الدراسات الأخرى لم تظهر هذه الخسارة الكبيرة. وربما يعود ذلك إلى إدراك المشكلة وتطبيق استراتيجيات محافظة للدم في وحدة العناية المشددة.[16]

1-2: النزف الفعال:

أظهرت دراسة تراجعية لـCorwin بأن النزف الفعال يظهر في 30% من المرضى في العناية المشددة وبأن 35% منهم يحتاجون إلى نقل دم بسبب النزف الحاد.[14]

يعتبر فقدان الدم بسبب الجراحة هاماً، فعلى سبيل المثال: تتراوح عدد وحدات الدم المفقودة في الجراحة العظمية أثناء التداخل لرأب مفصل الورك hip arthroplasty ما يقارب 3 وحدات حتى 6 وحدات بالتداخل ثنائي الجانب.[17,18]

لدى مرضى العناية المشددة ميل لتطوير نزف هضمي وخصوصاً في رضوض الرأس والمرضى الموضوعين على التهوية الآلية، حيث يشكل النزف الهضمي 30% من النزوف الهامة في العناية. وهنالك دور لطلائع السيتوكينات الالتهابية المرتفعة خلال المرض الحرج في تفاقم النزف المعوي من خلال إحداثها للتوسع الوعائي والزيادة بالنفوذية للجدار المعوي.[19]

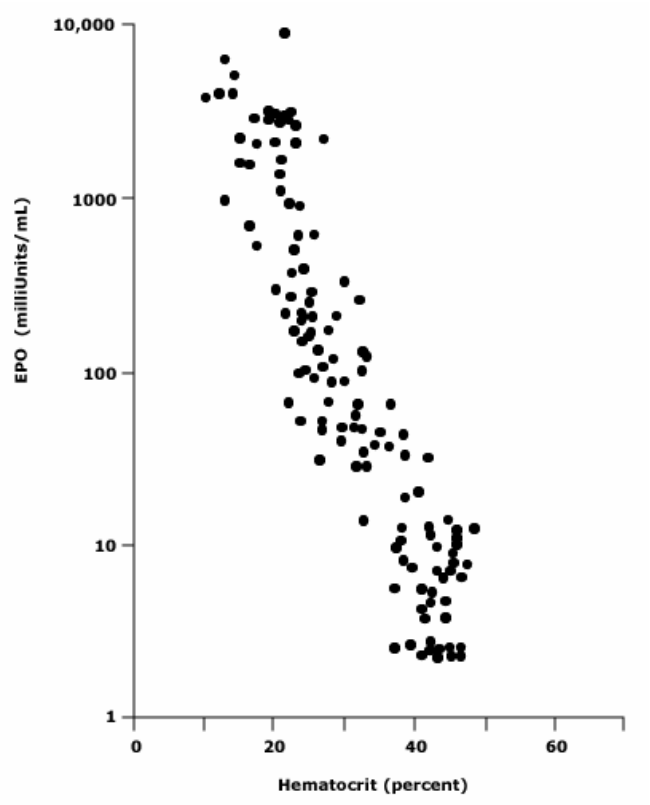
تعتبر اضطرابات التخثر من المشاكل الشائعة في وحدة العناية المشددة والتي تفاقم ضياع الدم وتجعل من الصعوبة التحكم بالنزف.

2 : نقص إنتاج الكريات الحمر:

يعزى نقص إنتاج الكريات الحمر في العناية المشددة إلى: نقص تركيز الايرثروبيوتين، الاستجابة الضعيفة للايرثروبيوتين، وجود السيتوكينات في الاستجابة الجهازية الالتهابية، عوز الحديد الوظيفي المتواسط بالمناعة، أعواز غذائية. يحرض نقص الأكسجة الكليتين على زيادة إنتاج وتحرير الايرثروبيوتين والذي يحرض بدوره الخلايا الجذعية على التمايز إلى ما قبل الأرومة الحمراء ثم إلى الأرومة الحمراء وبالتالي تحرر الشبكيات والتي تنضج إلى كريات حمر.[20]

يؤدي النقص الحاد في مستوى الخضاب إلى زيادة فورية في مستويات الايرثروبيوتين بالمصل الشكل (3)، والتي تبقى مستمرة لـ 1-2 يوم على الأقل، إلا أنها لا تنطبق على مرضى العناية المشددة. تصل مستويات الايرثروبيوتين الداخلية لـ8 أضعاف في مرضى فقر الدم الحاد مقارنة بمرضى العناية المشددة مع إنتان مرافق لفقر الدم بالرغم من تشابه مستويات الخضاب.[21]

في دراسة ترقبية وصفية لعدد 23 مريضاً مع رضوض شديدة متعددة، تبين بأن استجابة الايرثروبيوتين فيها تكون ضعيفة بالرغم من انخفاض مستويات الخضاب وامتلاء مخازن الحديد.[22]



الشكل (3)

الشكل (3) يوضح العلاقة بين مستويات الايرثروبيوتين (milliUnit/mL) وقيم الهيماتوكريت الوريدية (%) لدى مريض سليم أو معفقر دم بدون أمراض كلوية أو أمراض مزمنة.[23]

2-1: فقر الدم والالتهاب:

يعتبر ارتفاع السيتوكينات الالتهابية IL1، IL6 ، TNF a والانترفيرون α و β و γ سبباً لفقر الدم في المرض الحرج. حيث أظهرت عدة دراسات بأنها ترتفع خلال المرض الحرج كما في مرضى العناية المشددة مع تثبيط للجين الذي يشفر الايرثروبيوتين وبالتالي كبت إنتاجه إضافة إلى الاستجابة الضعيفة للايرثروبيوتين.[16,19,22,24,25,26]

تحرض السيتوكينات البروتينات الرابطة للحديد والتي تحجز الحديد ويضاف إلى ذلك تأثيرها السمي المباشر على الخلايا المنتجة للايرثوبيوتين.[27,28]

إن تكوّن الكريات الحمر الناقص كما هو مشاهد في الأمراض الالتهابية حيث ترتفع السيتوكينات والوسائط الالتهابية قد يفسر تطور فقر الدم لدى المريض الحرج رغم غياب النزف الفعال.[16,20,26,29,30,31,32]

قد يتسبب الالتهاب أيضاً في المرض الحرج بإنقاص العمر النصفي للكرية الحمراء مع الأذية المتوقعة من قبل طلائع السيتوكينات الالتهابية والجذور الحرة free radicals.[33,34]

إن فقر الدم المرافق للمرض المزمن والذي يتطور خلال أسابيع إلى أشهر أصبح يتطور الآن في أقل من أسبوع، لذا فإن المصطلح المفضل لهذه الحالة هو Anemia of Inflammation فقر الدم في سياق الالتهاب.[32]

3 : الزيادة في تخرب الكريات الحمراء:

يوجد زيادة في تخرب الكريات الحمر عائد للنقص في قابلية تغيير الشكل (العملية التي تغير من خلالها الكريات الحمر من شكلها المقعر أثناء مرور عبر الشعريات الدموية الصغيرة) ولانحلال الدم ونقص عمر الكرية الحمراء. إن الكريات الحمر المخزنة لفترة > 15 يوم قبل النقل معرضة لنقص في قابليتها لتغير الشكل وبالتالي فإن الكريات الحمر العاجزة عن تغيير شكلها تترسب في الأوعية الشعرية وتسبب انسدادها وبالتالي عرقلة وصول الأكسيجين إلى الأنسجة.[35]

ويظهر فقر الدم الانحلالي عندما تتحطم الكريات الحمراء بسرعة تفوق معدل إنتاجها في نقي العظم. ويمكن تصنيف الانحلال إلى داخلي وخارجي السبب. يوصف فقر الدم الانحلالي داخلي السبب عندما يكون العيب في الكريات الحمر نفسها وهذا العيب قد يكون وراثي كالتلاسيميا وفقر الدم المنجلي و الكريات المكورة وعوز الانظيميات، أو مكتسبة مثل الملاريا والتهاب الكبد و التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC. أما في فقر الدم الانحلالي خارجي السبب يتم إنتاج كريات حمراء سليمة ولكنها تتحطم بسبب تداخلات علاجية كتسريب سريع لمحاليل منخفضة التوتر وفي الرضوض الميكانيكية العائد لاجراءات باضعة كمضخة البالون ضمن الأبهر. وقد يكون بسبب دوائي (بنسلين، سلفا، اسيتامينوفين، مضادات الملاريا، متيل دوبا).[36]

3-1: فقر الدم والقصور الكلوي:

يعزى فقر الدم هنا إلى ضعف آليات المعاوضة في زيادة انتاج الايرثروبيوتين كاستجابة لفقدان الدم أو لنقص الأكسجة وزيادة تحطم الكريات الحمر. حيث تشير المعطيات إلى وجود علاقة عكسية بين عمر الكرية الحمراء وبين تركيز آزوت البولة بالمصل.[19,37]

حيث يؤدي فرط البولة لدى المرضى إلى جمود جزئي في الاستجابة الطبيعية لنقص الأكسجة وعندما يتم البدء بالتحال يحدث تحسن بفقر الدم ونقص بالحاجة لنقل الدم.[20]

بينت دراسة بأن الانخفاض في قيم الهيماتوكريت يوزاي الانخفاض في وظيفة الكلية، حيث يتطور فقر الدم لدى المجموعة التي يتناقص لديها تصفية الكرياتين إلى 40 مل/د/1.73 م^2 وتسوء بتطور القصور الكلوي.[38]

رابعاً: التقييم المخبري لفقر الدم المرتبط بالعناية المشددة.

أكثر أنواع فقر الدم مشاهدة في العناية المشددة هي فقر الدم بعوز الحديد، فقر الدم بعوز الحديد الوظيفي (عائد لانحراف الحديد من الدوران للمخازن)، فقر الدم في سياق المرض المزمن أو الالتهاب. وقد تتشارك عدة أنواع مع بعضها بحال وجود سوء امتصاص وفصادة متكررة للدم ووجود الالتهاب.[39]

وإن تشارك نمطين فأكثر من أنماط فقر الدم موجود لدى 21% من المرضى.[40]

يبين الجدول (2) التظاهرات في الكيمياء الحيوية لفقر الدم المرتبط بالعناية المشددة.

	التغير	ملاحظات
حديد المصل	ناقص	مشابه لفقر الدم في سياق مرض مزمن
TIBC	ناقص	
فيريتين	زائد	من بروتينات الطور الحاد
ترانسفرين	ناقص	
مستقبلات الترانسفرين	طبيعي	الزيادة تعني وجود عوز حديد أو تكوين كريات حمر جديدة.
VitB12, Folic acid	طبيعي	
تركيز الايرثروبيوتين	زيادة طفيفة	الانخفاض غير ملائم لشدة فقر الدم، بسبب ارتباطه بالقصور الكلوي والالتهاب.

الجدول (2) التظاهرات في الكيمياء الحيوية لفقر الدم المرتبط بالعناية المشددة.[41]

تعداد الشبكيات: في فقر الدم بسياق مرض حرج نجد انخفاضاً في تعداد الشبكيات والتي هي مؤشر لنقص في انتاج الايرثروبيوتين أو عدم الاستجابة له.[42]

خامساً: آليات المعاوضة الفيزيولوجية في فقر الدم:

يحدث انخفاض في لزوجة الدم في فقر الدم الشديد تصل إلى 1.5 مرة من لزوجة الماء. (القيمة الطبيعية 3 مرة من لزوجة الماء). وهذا الانخفاض يسبب نقصاً في مقاومة الجريان الدموي في الأوعية المحيطية. وبالتالي مرور كميات أكبر من الدم إلى الأنسجة ومنها إلى القلب مما يسبب زيادة في النتاج القلبي. كذلك نقص الأكسجة تسبب توسعاً في الأوعية المحطية مما يسمح بعود المزيد من الدم إلى القلب وزيادة اضافية بالنتاج القلبي قد تصل إلى 3–4 مرات الحالة الطبيعية. وهذا يزيد انتزاع الأكسيجين بدون حدوث نقص أكسجة نسيجية.[43]

تساعد آليات المعاوضة الفيزيولوجية لدى الأشخاص السليمين نسبياً في تأمين الأكسيجين للأعضاء الحيوية حتى مع مستويات خضاب منخفضة جداً 5غ/دل وحجم دموي سوي.[44]
في مرضى COPD: نلاحظ زيادة في معدل التنفس بحال وجود فقر دم.[45] وبالعكس يكون معدل التنفس أقل عند شخص سليم وحتى مع وجود احمرار دم.[46]

سادساً: أهمية واختلاطات فقر الدم في العناية المشددة:

أظهرت عدة دراسات بوجود علاقة بين فقر الدم وبين النتائج غير المرغوبة Adverse Outcomes في أمراض مزمنة متعددة منها: COPD [47]، قصور القلب الاحتقاني [48]، احتشاء العضلة القلبية الحاد[49] والقصور الكلوي المزمن.[50]
كذلك الأمر في فقر الدم المرتبط بالعناية المشددة: فهنالك زيادة في متطلبات الاستقلاب وبالتالي تقهقر في آليات المعاوضة وزيادة في المراضة ومعدل الوفيات. فكان هنالك فشل بالفطام عن التهوية الآلية [51]، وحدوث احتشاء عضلة قلبية نمط 2 (العائد لفقدان التوازن بين التزويد والمتطلبات من الأكسجين)[52] ،زيادة في خطورة الوفاة [53,54].
بينت الدراسة الوبائية ABC التي أجريت بالعنايات المشددة في أوروبا الغربية بأن انخفاض الخضاب يترافق مع فترة بقاء طويلة في العناية المشددة وزيادة في نسبة الوفيات بالمشفى.[5]
وأظهرت دراسة لـ1061 مريض قصور قلب تم متابعتهم لمدة 5 سنوات للبحث عن علاقة بين مستوى الخضاب القاعدي وبين نسبة الوفيات، فكان معدل البقيا أكثر بحال Hb> 14.8 غ/دل وكلما انخفض الخضاب كان معدل البقيا منخفضاً.[55]
وفي دراسة لعدد 91 مريضاً تعافوا من قصور تنفسي حاد، بينت بأن المرضى مع قيم خضاب <10غ/دل هم عرضة لإعادة التنبيب الرغامي أكثر بخمس مرات بعد تجربة أولية لفطام وتنفس عفوي ناجح.[51]
وفي دراسة لمرضى COPD شملت 222 مريضاً احتاجوا للتهوية الألية، تبين بأن خطر الوفاة المصححة باليوم 90 من القبول كان أكثر بمقدار 2.6 مرة عند مرضى فقر الدم مع قيم خضاب <12غ/دل مقارنة بمرضى مع قيم الخضاب بين12-15غ/دل.[53]
وأكثر من ذلك في دراسة لمرضى الجراحة شملت 300 مريضاً رفضوا نقل الدم لأسباب دينية، كانت الأرجحية المصححة للوفاة باليوم 30 من الجراحة 2.5 لكل 1غ/دل انخفاض بتركيز الخضاب عن 8غ/دل.[54]

كذلك يسبب فقر الدم مبالغة في قيم غلوكوز المصل المجرى عبر أجهزة قياس السكر وبالتالي خطورة نقص الغلوكوز بحال الأخذ بهذه القيمة في جرعة الأنسولين المعطاة.[56]

وإن الخلل بوظيفة الإدراك العكوس الموجودة أثناء حالات فقر الدم الحاد مع حجم دموي سوي[57] افترض بوجود علاقة بين فقر الدم والهذيان في العناية المشددة.

غالباً ما يستمر فقر الدم لفترة طويلة بعد التخريج من العناية المشددة. ففي دراسة واحدة كان 53% من المرضى ممن لديهم فقر دم عند التخريج استمر لديهم فقر الدم لفترة 6 أشهر أخرى.[58]

من الصعب التأكد في كل هذه الدراسات فيما إذا كان فقر الدم يعتبر كمنبىء مستقل للنتائج السيئة Poor outcomes أو كونه مجرد مؤشر لمرض كامن شديد غير مقيد في اختيار المتثابتات parameters لشدة المرض. ومع ذلك فإن الإجهادات الناجمة عن الاستجابة لآليات المعاوضة القلبية التنفسية لفقر الدم تضع آلية مقنعة للعلاقة السببية.

فشلت التجارب الترقبية في العناية المشددة في إظهار فائدة بالبقيا من استراتيجيات نقل الدم غير المقيدة [59] أو العلاج مع الايرثروبيوتين.[60]

ولكن هذه النتائج لاتعني بأن فقر الدم غير ضار ولكنها أثارت المخاوف بشأن النتائج Outcomes المحتملة الضارة المرتبطة بنقل الكريات الحمر والايرثروبيوتين.

الجدول(3) يبين الدراسات التي تناولت موضوع خطر المراضة والوفياة في فقر الدم:

الجمهرة	العدد	وصف الدراسة	تعريف فقر الدم	الخطر المرافق لفقر الدم	المصدر
بالغين 45–65 سنة	14410	حشدية، ترقبية	قيم Hb تحت معايير منظمة الصحة العالمية WHO	Adjusted HR for de novo CVD = 1.4; (95% CI: 1.01,1.95; P = 0.040); عامل الخطورة للبقيا عند الرجال (P=0.045) وعند النساء (P=0.212)	Sarnak[61] 2002
قصور قلب متقدم	1061	حشدية، ترقبية	قيم Hb تحت معايير WHO مع تحليل رباعي الرتب: Hb < 12.3 غ/دل Hb 12.3–13.6 غ/دل Hb 13.7–14.8 غ/دل Hb > 14.8 غ/دل	البقيا لسنة حسب رتب Hb: 74.4%، 71.4%، 63.9%، 55.6% Adjusted RR of mortality= 1.131 (95% CI: 1.045, 1.224) لكل انخفاض 1 غ/دل في قيم الخضاب	Horwich[55] 2002
قصور كلوي بمراحل نهائية	432	حشدية، ترقبية	تحليل ثلاثي الرتب: Hb < 9.5 غ/دل Hb 8–9.5 غ/دل Hb ≥ 8 غ/دل	لكل انخفاض 1 غ/دل للخضاب كان: RR of de novo cardiac failure = 1.28, P = 0.018 RR of recurrent cardiac failure= 1.20, P = 0.042 RR of mortality = 1.14, P = 0.024 OR of left ventricular dilatation =1.46, P = 0.018	Foley[62] 1996

مرضى الجراحة (باستثناء جراحة القلب المفتوح) الذين رفضوا نقل دم، تم تقسيمهم إلى (مع مرض قلبي وعائي، وبدونه)	1958	حشدية، ترقبية	مرجع Hb ≤ 12غ/دل. انجاز التحوف اللوجستي لقيم الخضاب كمتغير مستمر	الوفيات كانت: 33.3% مع Hb قبل الجراحة < 6غ/دل. 1.3% مع Hb قبل الجراحة ≤ 12غ/دل. كانت خطورة الوفاة المرافقة لقيم Hb المنخفضة أعلى في المرضى مع مرض قلبي وعائي (P=0.09).	Carson[63] 1996
مرضى العناية المشددة. تم تقسيمهم إلى (مرض قلبي مشخص، و بدونه)	4470	RCT	تقسيم التحليل حسب Hb: Hb > 12.5غ/دل. Hb 12.5-9.5غ/دل Hb < 9.5غ/دل	هنالك ميل لزيادة في نسبة الوفيات عند المرضى مع مرض قلبي وقيم Hb < 9.5 غ/دل. الوفيات كانت 55% مقارنة مع 42% لدى المرضى مع مرض مشخص غير القلبي.	Hébert[64] 1997
مرضى بعد جراحة الصمامات أو المجازات	2661	تحليل لمعطيات تراجعية	انجاز التحوف اللوجستي لأقل قيمة للخضاب كمتغير مستمر خلال 24 ساعة بعد وضع المريض على جهاز الدوران خارج الجسم.	ترافق المراضة (LOS فترة الإقامة، الاختلاطات الكلوية والبطنية) بشكل هام مع قيم Hb المنخفضة.	Hardy[65] 1998
مرضى جراحة المجازات القلبية CABG	6980	دراسة وصفية، لسلسلة متتابعة، متعدد المراكز، حشدية.	انجاز التحوف اللوجستي على 5 مجموعات لأقل قيمة للهيماتوكريت (≤25، 24-23، 22-21، 20-19، <19) خلال المجازة.	كانت معدل الوفيات المشفوية تترافق بشكل هام مع قيم Hct المنخفضة. 1.6% مع قيم Hct ≤25 مقارنة مع 3.9% مع قيم Hct <19 ، P<0.001	DeFoe[66] 2001
جراحة الشنط القلبي الرئوي	5000	تحليل تراجعي	تحليل تحت مجموعات عشرية مدخلة. أي من Hct الأقل وحتى Hct الأعلى	تترافق قيم Hct الأقل بشكل هام مع النشبة الدماغية، نتاج قلبي منخفض، توقف قلب، قصور كلوي، إطالة الاعتماد على التهوية الآلية، وذمة الرئة، الإنتان، قصور أعضاء متعدد، عودة التداخل الجراحي)	Habib[67] 2003
جراحة الشنط القلبي الرئوي	2738	تسجيل تسلسلي، تراجعية	انجاز التحوف اللوجستي على قيم Hct الأخفض خلال الشنط	زيادة في خطر الوفيات المحتملة مع قيم Hct ≥14% (OR=2.79, P=0.002) Hct ≥17% (OR=2.2, P=0.017) عند المرضى ذوي الخطورة العالية	Fang[68] 1997
المسنين بعمر ≥ 65 سنة مع احتشاء عضلة قلبية	78974	دراسة تراجعية	تم تقسيم قيم الهيماتوكريت لسبعة مجموعات: 5-24 & 24.1-27.0 & 27.1-30.0 & 30.1-33.0 & 33.1 36 & 36.1-39 & 39.1-48.0	الوفيات باليوم 30 مرتبطة مع انخفاض قيمة Ht عند القبول.	Wu[69] 2001

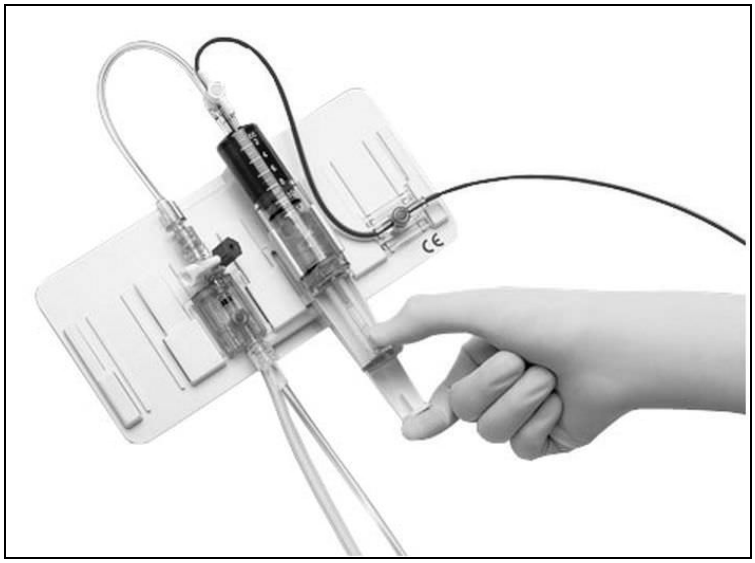
الجدول(3)

وإن العلاج المفرط لفقر الدم يمكن أن يصبح ضاراً كعدم علاجه. كما بينت الدراسة CHOIR لمرضى القصور الكلوي المزمن بترافق القيم المرتفعة للخضاب (الوسطي 13.5غ/دل) مع زيادة في خطر الوفاة واحتشاء العضلة القلبية والنشبة الدماغية والاستشفاء بسبب قصور القلب ودون أي تحسين في نوعية الحياة، وذلك مقارنة مع تركيز هيموغلوبين 11.3 غ/دل.[70]
وكذلك كانت النتائج متشابهة مع الدراسة CREATE حيث بينت الدراسة بأن التصحيح الباكر والتام لفقر الدم لدى مرضى القصور الكلوي الهام مع قيم خضاب الهدف 13-15غ/دل لا تنقص من خطورة الحوادث القلبية الوعائية مقارنة مع التصحيح الجزئي لفقر الدم مع قيم خضاب الهدف 10.5-11.5 غ/دل.[71]

سابعاً: الوقاية:

يمكن التقليل من فقر الدم في ICU من خلال الممارسات المحافظة للدم. وتشمل:

- استخدام أنابيب الاختبار الخاصة بالأطفال: يمكنها من تقليل إجمالي الخسائر الدموية العائدة للفصادة بمقدار يتراوح بين 33-47% وتشكل هذه الحجوم الدموية المهملة 24-30% من الحجم اليومي الكلي المفقود في العناية المشددة.[72,73,74,75]
- استخدام أجهزة أخذ العينات مثل:Venous Arterial blood Management Protection VAMP. الشكل(4). بينت الدراسات بأنها تقلل من الخسائر الدموية بسبب الفصادة وتقلل من الحاجة لنقل الدم.[76,77]



الشكل (4) VAMP Venous Arterial blood Management Protection [80]

- توثيق فقدان الدم العائد للفصادة في العناية المشددة بحيث يتمكن الطبيب من تقدير مقدار الخسارة مع التقليل من الطلبات المستمرة وتطوير سياسات للتقليل من الضياع الدموي.[15,78]

- وباستخدام التحليل المجهري يمكن أيضاً تقليص الحجم المفقود بسبب الفصادة، حيث تتطلب حجماً ≥ 1مل بينما تتطلب الفحوص المخبرية حجماً 9مل.[79]
- استخدام الأجهزة الحافظة للخلايا Cell saving device والتي تجمع دم المريض من المفجرات الجراحية ومن ثم تعيد نقلها بعد معالجتها.[81]

ثامناً: التدبير:

1- نقل الدم.

يتم نقل كريات حمر لـ 50% من المرضى المقبولين في العناية المشددة، بينما ينقل كريات حمر لـ 85% من مرضى العناية بعد اليوم السابع.[6,14,82]

الجدول (4) يبين أنواع منتجات الكريات الحمر واستطباباتها:

منتجات RBCs	الاستطباب
الوحدة المركزة	فقر الدم الحاد، النزف الفعال، استبدال RBCs المنجلية.
الوحدة الفقيرة بالكريات البيض	تقلل من الحمى، تجنب التمنيع المغاير للـHLA وتمنع أخماج CMV لدى مرضى زرع الأعضاء أو من يتطلب نقل مزمن للصفيحات.
الوحدة المشععة	تقلل من ارتكاس الطعم تجاه المضيف.
الوحدة المغسولة	تستخدم لدى المرضى ذوي الحساسية تجاه مكونات البلازما وبالتالي تجنب نقل أضداد A و B بحال نقل وحدة من الزمرة O إلى مرضى ذوي الزمرة A أو B أو AB.
الوحدة المجمدة	حفظ RBCs الذاتي، وتخزين للزمر الدموية النادرة.
الكريات الفتية	تزيد من فعالية نقل الدم لمرضى فقر الدم المرتبط بنقل الدم.
الوحدة الذاتية Autologous Unit	ينهي الحاجة لنقل دم مماثل من متبرع لدى مرضى محضرين لجراحة انتخابية أو ولادة.

الجدول (4)[83]

1-1: عتبة نقل الدم Transfusion Threshold:

فيما يلي تلخيص للدراسات التي تناولت عتبة نقل الدم لمختلف المرضى. الجدول (5)

عتبة نقل الدم	طريقة الدراسة	العينة	العدد	الاستثناءات	المصدر
Hb = 7 g/dL	ترقبية، عشوائية	مرضى العناية المشددة	838	احتشاء القلب الحاد وخناق الصدر غير المستقر	Hébert[59] 1999
Hct ≤25%	بعد التحليل المخصص لثلاث دراسات دولية كبيرة	مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة	24112	المريض غير المستقر	Rao[84] 2004
Hb = 9 g/dL	ترقبية، عشوئية	المرضى المحضرين لاصلاح شريان كبير: (غالبيتهم لديهم عوامل خطورة قلبية)	99	غير محددة	Bush[85] 1997
Hb = 8 g/dL	إدراج تسلسلي في مجموعات عشوائية	المرضى المحضرين لجراحة مجازات انتخابية	428	مرضى ذوي الخطورة العالية لنزف مفرط	Bracey[86] 1999
غالباً يتم النقل: Hb<6g/dL وكذلك 6-10g/dL مع أكسجة غير كافية، نادراً ما يتم النقل: H >10 g/dL	مراجعة منظمة باستخدام دراسات وصفية بشاهد وبدون شاهد. ورأي الخبير	ادخال معظم المرضى	لم يعط عدد المرضى	غير محددة، ولكن مع الأخذ بعين الاعتبار وجود مرض كامن بحال Hb 6-10 g/dL	ASA[87] 1996
Hb >5 g/dL تم اقتراحها على أنها آمنة بحال لم تترافق مع زيادة في الوفيات	تراجعية، مراجعة منظمة للدراسات الطبية	مرضى الجراحة أو الداخلية لـ Jehovah's Witness	4722	يؤخذ بعين الاعتبار المرض الكامن	Viele and Weiskopf[88] 1994
Hb <7 g/dL	مراجعة مسندة بالدليل، ولجنة إجماع.	مرضى مع إنتان	140	عدم استقرار حاد، داء الشرايين الاكليلية، نتاج قلبي منخفض، مرض رئوي مسبب لنقص أكسجة شريانية شديدة، نقص أكسجة عضو أو نسيج.	Zimmerman[89] 2004

الجدول (5)

2-1: توصيات نقل الدم للبالغ في العناية المشددة حسب توصيات الجمعية البريطانية لأمراض الدم المنشورة في 2013: [90]

☒ عتبة نقل الدم في العناية المشددة:

- عتبة نقل الدم الافتراضية لجميع مرضى العناية < 7 غ/دل والقيمة الهدف للخضاب بين 9.7 غ/دل. إلا في حالات حادة مرتبطة بعوامل تعدل بالقرار السريري. Grade 1B
- لا ينبغي أن تتجاوز عتبة نقل الدم 9 غ/دل لدى غالبية المرضى بالعناية. Grade 1B

☒ نقل كريات حمر لمريض حرج مع انتان:

- الطور الباكر من الانعاش لمرضى لديهم انتان شديد وبحال وجود دليل واضح لعدم كفاية DO2 ينبغي نقل كريات حمر للوصول لقيمة للخضاب الهدف 9-10 ملغ/دل.Grade 2C
- الطور المتأخر من الانتان الشديد ينبغي اتباع الأسلوب المحافظ في نقل الدم للوصول لقيمة خضاب الهدف 7-9 ملغ/دل. Grade 1B

☒ نقل الكريات الحمر في العناية العصبية

- أذيات الدماغ الرضية:
  - ينبغي أن يكون خضاب الهدف 7-9 غ/دل. Grade 2D
  - يجب أن يكون خضاب المريض > 9غ/دل مع دليل لنقص أكسجة دماغية. Grade 2D
- النزف تحت العنكبوتي:
  - يجب أن يكون الخضاب الهدف في مريض SAH بين 8-10 غ/دل. Grade 2D.
- النشبة الاقفارية:
  - يجب المحافظة على الخضاب > 9 غ/دل لدى مريض النشبة الاقفارية الحادة. Grade 2D

☒ نقل الكريات الحمر للمرضى مع داء قلبي اقفاري:

- يجب الحفاظ على الخضاب > 7 غ/دل لدى مريض خناق الصدر المستقر المقبول في العناية المشددة بحيث نصل لخضاب هدف > 10 غ/دل. (الفائدة غير محددة) Grade 2B
- يجب الحفاظ على خضاب مريض المتلازمة الاكليلية الحادة > 8-9 غ/دل. Grade 2C.

☒ الفطام عن التهوية الآلية:

- لا ينبغي استعمال نقل الكريات الحمر كاستراتيجية بالمساعدة على الفطام عندما يكون الخضاب > 7غ/دل. Grade 2D

1-3: اختلاطات نقل الدم: [91] سنتكلم عنها بشكل مختصر:

A. الاختلاطات المتواسطة بالمناعة:

1- التفاعل الانحلالي الحاد.

2- التفاعل الانحلالي المتأخر.

3- التفاعل غير الانحلالي الحمّوي.

4- التفاعل الأرجي.

5- التفاعل التآقي.

6- داء الطعم ضد المضيف.

7- أذية الرئة الحادة المرتبطة بنقل الدم TRALI.

8- فرفرية تالية لنقل الدم.

9- التمنيع المغاير.

B. الاختلاطات غير المتواسطة بالمناعة:

1- فرط حمل السوائل.

2- انخفاض الحرارة.

3- سمية شاردية.

4- فرط حمل الحديد.

5- التفاعل الخافص للتوتر الشرياني.

C. الاختلاطات الانتانية:

1- الأخماج الفيروسية: (HCV، HIV 1 ، HBV، West Nile Virus، CMV، Pavovirus B19).

2- التلوث الجرثومي: سلبيات الغرام بحال نقل الدم (Acinetobacter، Escherichia، Yersinia، Pseudomonas، Serratia) ، وايجابيات الغرام بحال نقل الصفيحات (Staphylococci).

3- عوامل خمجية أخرى: الملاريا، داء شاغاس، داء لايم، داء Creutzfeldt-Jakob.

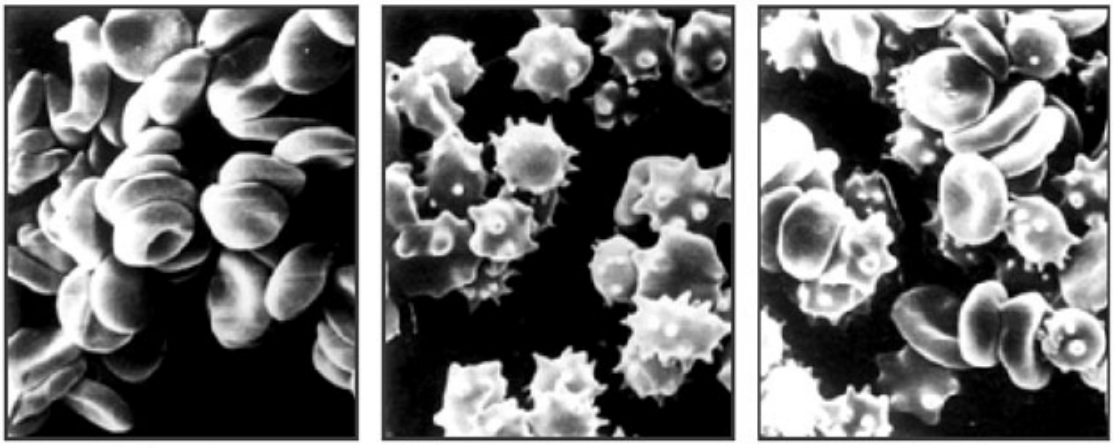
4-1: مخاطر نقل الدم:

لنقل الدم ارتباط مع قصور الأعضاء المتعدد ونسبة الوفيات العالية[5,6] وزيادة فترة البقاء بالعناية والمشفى.[6]

يتلقى مرضى العناية المشددة وحدات دم مخزنة لـ 21 يوماً، بينت الدراسة CRIT بأن العمر الوسطي للكرية الحمراء المنقولة كانت 21 يوم مع 25% منها يبلغ عمرها الوسطي 30 يوماً.[6]

هنالك دليل متزايد بأن الكريات الحمراء المخزنة لفترة طويلة تفقد قابلية تغيير شكلها وقابلية التخلي عن الأوكسيجين.[92,93]

بينت صور المجهر الالكتروني وجود تغير في شكل الكريات الحمر لعينات من الدم المخزن في اليوم 1 (كان الشكل طبيعي مقعر الوجهين) والمخزن لليوم 21 واليوم 35 (كان لها شكل كريات مشوكة).[94] الشكل (5).



الشكل (5)

إنَّ 60% من RBC العائدة للزمر الدموية النادرة مثل ORh^- هي بعمر وسطي 28 يوماً أو أكثر عندما يتم نقلها.[95]

عندما يقترب عمر الكرية الحمراء المخزنة من حافة عمرها (42 يوماً) تظهر تغيرات شكليائية و استقلابية و تغيرات بالكيمياء الحيوية والتي بدورها تلغي الفائدة المتوقعة لنقل الدم وقد يسبب النقل حينها أذية بدل الفائدة.[96] إحدى التغيرات بالكيمياء الحيوية هي انخفاض 2,3DPG والتي تغير من ألفة الخضاب للأكسيجين وبانخفاضها تزداد الألفة للأكسيجين.

في دراسة لمرضى لديهم إنتان وموضوعين على التهوية الآلية سجلت بأن هؤلاء المرضى تلقوا وحدات دم محفوظة لمدة تتجاوز 15 يوماً. والتي أدت إلى إقفار حشوي مثبت من خلال الحماض داخل المخاطية المعوية.[92]

يعتبر نقل الدم المخزن لفترة طويلة عامل خطورة لقصور الأعضاء المتعدد [97,98] وكما يزيد من فترة البقاء بالعناية [99,100] وزيادة في معدل الوفيات[101].

لا توجد دراسات ناقشت الاختلاف بين فترة المكوث بالعناية وبين الفائدة والأمان لكل من الدم الطازج والدم المخزن.

2- إعطاء الحديد:

2-1: *الحديد الفموي*:

تتطلب كميات كبيرة من الحديد لإنتاج الكريات الحمر عندما تعطى (Erythropoiesis ESA Stimulating Agents) العوامل المنبهة لإنتاج الكريات الحمر للمريض. وإن إعطاء الحديد قد تكون مطلوبة لتحقيق استجابة مثالية للعامل المنبه لتكوين الحمر رغم كفاية مخازن الحديد لدى المرضى الموضوعين على التحال الدموي ومرضى فقر الدم التالي للمعالجة الكيماوية للسرطان.[104,105]

يتم البدء بالمعالجة المعيضة للحديد لدى المرضى غير مرضى العناية بالأشكال الفموية. يبين الجدول (6) الأشكال الفموية ونسبة الحديد العنصري لكل منها.[106]

الشكل الفموي	نسبة الحديد العنصري
غلوكونات الحديدي	%12
كبريتات الحديدي	%20
كبريتات الحديدي اللامائية	%30
فومارات الحديدي	%33
معقد عديد سكاريد الحديد	%100
هيم عديد ببتيد الحديد	%100

الجدول (6)

يحتاج المريض عادة لجرعة صغرى من الحديد العنصري 200 ملغ/يوم للتزويد الكافي. يرتبط امتصاص الحديد الفموي باعتبارات معدية معوية وارتباطه مع أدوية أخرى في الأنبوب الهضمي وهذا ما حدَّ استخدامه بالعناية المشددة. إلا أن الأجيال الجديدة للحديد الفموي (هيم عديد ببتيد الحديد) قد غطت المحدودية للأشكال التقليدية من الحديد الفموي، فهي تستخدم حلقة هيم بورفرين لتقدمه إلى أماكن الامتصاص المعوي والتي تختلف عن الأشكال التقليدية للحديد.[107] وكان التوافر الحيوي لهذا الببتيد لدى متطوعين أصحاء أكبر بـ 10 مرات من التوافر الحيوي للأشكال الخالية من الهيم.[108]

بينت دراسة بامكانية الاستخدام الفموي للشكل الحاوي على الهيم كبديل ناجح للحديد الوريدي حيث يحافظ على قيم الهيماتوكريت لدى غالبية المرضى الموضوعين على التحال الدموي.[109]

2-2: *الحديد الخلالي:*

يتم استخدام الحديد الخلالي بشكل متكرر بالعناية المشددة لعلاج عوز الحديد الشديد بسبب عدم التحمل والتوافر الحيوي الضعيف للحديد الفموي.

تحسب جرعة الحديد الخلالي من المعادلة التالية: [110]

جرعة الحديد للبالغين (ملغ) = 66 × الوزن × (1 – Hb ÷ 14.8) ..... الوزن (كغ)

أظهرت عدة دراسات بأن إعطاء الحديد الخلالي يدعم إنتاج الحمر أثناء العلاج بالايرثروبيوتين[105] ويساهم بإنقاص جرعة الايرثروبيوتين لدى مرضى فقر الدم[111].

توجد 3 أشكال من الحديد الخلالي وهي سكروز الحديد، غلوكونات الحديد ودكستران الحديد. وقد أبدت هذه الأشكال بأنها مفيدة وناجعة في إعادة ملء مخازن الحديد في الجسم وتحسين الاستجابة للايرثروبيوتين.

يتميز دكستران الحديد بالتحرر البطيئ من المعقد بينما غلوكونات الحديد وسكروز الحديد ذات تحرر فوري، لهذا تعطى الجرعة الكلية من دكستران الحديد كتسريب وريدي بطيء. وبالمقابل غلوكونات وسكروز الحديد يمكن إعطاؤها بجرعات صغيرة خلال فترة أطول، بالرغم أن الجرعات العالية من سكروز الحديد (500 ملغ) وغلوكونات الحديد (250 ملغ) تعتبر آمنة.

2-3: *المتغيرات المخبرية المحددة للعلاج بالحديد:*

يبقى إشباع الترانسفرين وتركيز الفيرتين بالمصل الأكثر استخداماً وقد تكون المفضلة في تحديد الحاجة من إعطاء الحديد لدى مرضى فقر الدم العائد لأمراض الكلية المزمنة CKD. يوصى بإعطاء الحديد لمرضى CKD مع إشباع الترانسفرين <20% أو فيرتين المصل < 100نغ/مل. وكذلك بحال تركيز الفيرتين بالمصل 100-500 نغ/مل مع إشباع ترانسفرين <20%. ولا يوصى بإعطاء الحديد بحال تركيز الفيرتين بالمصل >500 نع/مل. [112]

بكل الأحوال فإن الدليل غير كافي حول مدى الاستجابة للعلاج بالحديد عندما يتجاوز فيرتين المصل 500نغ/مل كما في الحالة التي تظهر كعوز حديد وظيفي (تحرر واستخدام ضعيف للحديد من المخازن) والتي قد تكون ناجمة عن الاستجابة الالتهابية بالطور الحاد.[107]

يجب أن نفترض بوجود العملية الالتهابية عندما يكون إشباع ترانسفرين <20% وتركيز فيرتين المصل >500 نغ/مل لدى المريض وهذا شائع في العناية المشددة وتعالج وفقاً لذلك،[42] يمكن أن يطلب مستوى CRP والذي يقيس الالتهاب. وبحال عدم وجود دليل لالتهاب فعال فإن المحتوى المنخفض للهيموغلوبين في الشبكيات يبرر تجربة العلاج بالحديد.[42]

نوقشت التوجيهات الجديدة حول الفيرتين وإعطاء الحديد من قبل النتائج المنشودة مؤخراً للدراسة Dialysis Patients' Response IV Iron with Elvated Ferritin DRIVE حيث بينت الفائدة من غلوكونات الحديد IV لدى مرضى موضوعين على التحال ولديهم مستويات عالية من الفيرتين 500-1200 نغ/مل وإشباع ترانسفرين ≥25% وبقي لديهم فقر الدم رغم تلقيهم جرعات كافية من Epoetin.[113] واقترحت هذه النتائج بأن الحديد الوريدي أكثر فعالية في التغلب على الالتهاب المتواسط بالكبح البطاني الشبكي. كما أوصت بعدم استخدام تركيز الفيرتين لوحده في تحديد قرار المعالجة بالحديد إلا في حال كان < 300 نغ/مل.

2-4: *المشكلات التي ترافق إعطاء الحديد:*

2-4-1: الإنتانات:

لوحظ ازدياد فوعة عدة عوامل مرضية شائعة (منها الزوائف والايشريكية الكولونية والسالمونيلا والكليبسلا) بوجود الحديد الحر. حيث تنتج هذه العوامل خالبات حديد تعرف بـ Sidrophores تنافس الترانسفرين.[114,115]

هنالك عوامل مرضية أخرى كالمكورات العنقودية المذهبة وهيموفلس انفلونزا تنتج مستقبلات للترانسفرين والتي تمكنها من التنافس على الحديد الحر.[115]

تتطور استجابة في المرض الحرج تنظم تحويل الحديد من الدوران إلى المخازن وبالتالي حرمان العوامل المرضية الغازية من الحديد.[116,117]

اقترحت دراسة أخرى بأن إعطاء الحديد لوحده لا يعزز من التكاثر الجرثومي لوحده ما لم تتجاوز إشباع الترانسفرين العتبة الحرجة حيث يصبح الحديد الخارجي المنشأ متوفراً للاستخدام من قبل الجراثيم.[116] في الحالة الطبيعية يكون إشباع الترانسفرين < 50% في الدم تاركاً القليل من الحديد الحر للاستخدام الجرثومي.

بكل الأحوال كلما ازداد إشباع الترانسفرين تصبح القابلية لتثبيط النمو الجرثومي مفقودة.[117]

أظهرت غالبية الدراسات البشرية بوجود ارتباط بين خطر الإنتان وإعطاء الحديد وتكون أكثر في فرط تحميل الحديد منه عند الاعاضة.[118]

أظهرت بعض الدراسات زيادة في خطر الإنتان عندما يتجاوز مستوى فيريتين المصل 500 أو 1000 نغ/مل.[119,120,121]

وبسبب تلك المعطيات غير الجازمة يتوجب الأخذ بعين الاعتبار الخطر والفائدة قبل تسريب الحديد للمريض.

2-4-2: التآق Anaphylaxis:

يبلغ تواتر الارتكاس التآقي الشديد 0.6-0.7 % من المرضى الموضوعين على التحال الدموي

والذين تلقوا دكستران الحديد.[122]

إن الآلية التي تظهر فيها ارتكاس فرط الحساسية غير معروفة ولكن قد يلعب الدكستران فيها دور المستضد. وهنالك حالات تحدث فيها ارتكاس تآقي لدى المرضى رغم سلبية جرعة الاختبار أو تسريب سابق للدكستران بدون مشاكل.[123]

تشير المعطيات المتوفرة بأن المرضى مع سوابق ارتكاسات تجاه دكستران الحديد سيتحملون بشكل عام سكروز أو غلوكونات الحديد. ولكن لا بد من إجراء جرعة اختبار لدى هؤلاء المرضى.[42]

3- العوامل المحرضة لتكون الكريات الحمر ESA:

هي عبارة عن بروتينات سكرية يتم إنتاجها بتقنية DNA المأشوب في المزارع الخلوية. وهنالك عدة أنواع من هذه العوامل بحسب ارتباط الغليكوزيل فيها: ألفا، بيتا، دلتا، اوميغا، زيتا. تختلف هذه العوامل عن بعضها بالتوافر الحيوي والعمر النصفي وزمن التلكؤ (الزمن بين البدء والاستجابة). فالعامل darbepoetin alfa يتميز بعمر نصفي أطول وبالتالي فعالية بيولوجية أطول.[123]

وبسبب زمن التلكؤ لهذه العوامل يستحسن البدء الباكر بها.

3-1: فعالية ESA:

هنالك تباين في الفعالية بين عدة دراسات. الجدول (7) يبين فعالية Epoetin alfa مع الجرعات المستخدمة بين خمسة دراسات منشورة:

المرضى/ عدد المراكز	تصميم الدراسة	جرعة EPO	أدوية أخرى	النتائج	المصدر/ العام
160 مريض من مرضى العناية المشددة. عدد المراكز 3	حشدية، معشاة، تعمية ثنائية، بلاسيبو- شاهد، متعددة المراكز	300 وحدة/كغ/يوم تحت الجلد لمدة 5 أيام. ثم كل عدة أيام لمدة أسبوعين على الأقل أو حتى التخريج من ICU أو 6 أسابيع.	حديد فموي أو عبر الأنبوب الأنفي المعدي.	قلل EPO بشكل هام الحاجة للنقل بنسبة 45% مقارنة مع البلاسيبو. لا يوجد اختلاف هام تم ملاحظته في الوفيات أو في تكرار الحوادث غير المرغوبة.	Corwin 1999 /[31]
1302 مريض من مرضى العناية المشددة. عدد المراكز 65	مرحلة II، ترقبية، معشاة، تعمية ثنائية، بلاسيبو- شاهد، متعدد المراكز.	40000 وحدة/ الأسبوع تحت الجلد: جرعة أولى: في ICU. جرعة ثانية وثالثة: تعطى بغض النظر عن موقع المشفى. جرعة رابعة: تعطى فقط في ICU.	حديد فموي أو عبر الأنبوب الأنفي المعدي.	قللت EPO بشكل هام وحدات RBC المنقولة الكلية والوحدات المنقولة باليوم. كان المرضى المعالجين بـEPO (بشكل هام) أقل حاجة لنقل الدم.	Corwin 2002 /[124]
19 مريض لديهم قصور أعضاء متعدد. مركز وحيد	ترقبية، معشاة، بلاسيبو-شاهد.	600 وحدة/كغ وريدي. 3 مرات بالأسبوع ولمدة 3 أسابيع.	حديد وريدي حمض الفوليك وفيتامين B12 وريدي	يزيد EPO بشكل هام مستويات الايرثروبيوتين وتعداد الشبكيات. لا يوجد فرق هام في الحاجة لنقل الدم.	Gabriel 1998 /[125]
36 مريض من مرضى العناية المشددة. مركز وحيد	ترقبية	300 وحدة/كغ تحت الجلد في الأيام: 1,3,5,7,9	حمض الفوليك وريدي مرة بالأسبوع. حديد وريدي مرة بالأسبوع في أيام الدراسة 1-14	يزيد EPO بشكل هام تعداد الشبكيات والكريات الحمر ومستقبلات الترانسفرين بالمصل. لا يوجد فرق هام في تركيز الخضاب وتعداد الشبكيات.	van Iperen 2000 /[126]
40 مريض لديهم حروق. 7 مراكز	ترقبية، تعمية ثنائية، معشاة، بلاسيبو- شاهد، متعددة المراكز، مجموعة متوازية.	الجرعة الأولى: 300 وحدة/كغ/يوم لمدة 7 أيام. الجرعة الثانية: 150 وحدة/كغ وريدي كل عدة أيام ولمدة 23 يوم (الكلية 30 يوم) الجرعة الثالثة: أقل من 150 وحدة/كغ. 3 مرات في الأسبوع.	سلفات الحديدي الفموي	لا فرق هام بين فقدان الدم أو الحجم المنقول. لا يوجد زيادة بالكريات الحمر أو الخضاب أو الهيماتوكريت.	Still /[127] 1995

3-2: الفعالية-تكلفة:

تشير المعطيات المتوفرة إلى فعالية العوامل المحرضة لتكون الكريات الحمر في العناية المشددة إلا أن الفعالية-تكلفة لا تزال موضوع جدل فيها.

ففي دراسة حشدية تم تحليل الفعالية-تكلفة لمجموعة من مرضى العناية المشددة تم فيها حساب نقص الخطر المطلق وعدد المرضى من هم بحاجة للعلاج بالعوامل المحرضة لتكون الكريات الحمر، كما تم حساب الكلفة المتزايدة المطلوبة لتجنب واحد من التأثيرات الجانبية المرتبطة بنقل الدم. وبينت بأن الفعالية-تكلفة غير مقبولة لدى العلاج بالعوامل المحرضة لتكون الكريات الحمر.[128]

وبخلاف ذلك كانت النتائج للفعالية-تكلفة مقبولة في دراسة أخرى شملت جمهرة مختلطة من مرضى العناية المشددة مع اعتبار نقل RBC تزيد من خطر الأخماج الجرثومية المشفوية.[129]

وفي دراسة أخرى لمرضى تعرضوا للجراحة كان هنالك نقص ملحوظ في نقل الدم من 43% إلى 12% مع توفير تكاليف كلية 39%.[130]

3-3: الجرعة المستخدمة لمرضى العناية المشددة:

يمكن البدء (بالنسبة لـalfa Epoetin) بجرعة 300 وحدة/كغ تحت الجلد يومياً لخمسة أيام ثم جرعة كل عدة أيام لمدة 2-6 أسابيع (حتى التخريج من ICU).[31] كما يمكن إعطاء 40.000 وحدة/أسبوعياً ولمدة أربع أسابيع.[124]

يوصى بالعوامل المحرضة لتكوّن الكريات الحمر لمرضى فقر الدم مع مستوى خضاب < 10 غ/دل ومستوى الخضاب الهدف 12 غ/دل. أما بالنسبة للمرضى مع مستويات خضاب 10-12غ/دل فالقرار في إعطاء هذه العوامل يعود إلى الحالة السريرية وتظاهرات فقر الدم.[70]

يجب تخفيض الجرعة المحقونة 25% بحال كان مقدار الزيادة في الخضاب > 1غ/دل في أي فترة أسبوعين، أما المرضى غير المستجيبين فيمكن زيادة الجرعة بمقدار 25%/ مرة في 4 أسابيع للـ epotein أو مرة في 6 أسابيع للـ darbepoein.[131-133]

يجب إيقاف العلاج بحال عدم الاستجابة (الزيادة بمستوى الخضاب <1غ/دل) في 4-6 أسابيع بعد زيادة الجرعة.[134]

يجب تقييم تركيز الفيرتين وإشباع الترانسفرين وكذلك إعطاء الحديد بحال وجود استطباب لتحسين الاستجابة للعوامل المحرضة لتكوين الحمر.

3-4: المحاذير الوقائية للعلاج بـ ESA:

سجلت زيادة بالحوادث القلبية وتطور في نمو أورام لدى جمهرة المرضى الذين تلقوا عوامل محرضة لتكون الكريات الحمر ومستوى الخضاب لديهم > 12 غ/دل.[135,136] وهذه التحذيرات من قبل FDA وكالة الغذاء والدواء الأمريكية. تتضمن توجيهات الوكالة حجب العوامل المكونة للكريات الحمر عن المرضى لديهم مستوى الخضاب >12غ/دل حتى يتناقص المستوى <11غ/دل.[137]

حددت جمعية الكلية الأمريكية NKF الحد الأدنى للخضاب بـ11غ/دل كما في التوصيات المسندة بالدليل بينما كان الحد الأعلى للخضاب 13غ/دل وفق توصيات تجربة سريرية.[112]

إن التصحيح المفرط لفقر الدم بالعوامل المحرضة لتكوين الكريات الحمر أو بنقل الدم لا يحسن بالضرورة من النتائج لدى مرضى العناية المشددة.

تاسعاً: حرز APACHE III

وهي اختصار لـ Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation ويقصد به حرز الفيزيولوجيا الحادة، العمر، تقييم الصحة المزمن:

فيما يلي جداول[138] لحساب حرز APACHE III:

Physiologic scoring for vital signs and laboratory tests:

النبض	**8**	**5**	**0**	**1**	**5**	**7**	**13**	**17**	
	≤39	40-49	50-99	100-109	110-119	120-139	140-145	≥155	
الضغط الوسطي mmHg	**23**	**15**	**7**	**6**	**0**	**4**	**7**	**9**	**10**
	≤39	40-59	60-69	70-79	80-99	100-119	120-129	130-139	≥140
الحرارة °C	**20**	**16**	**13**	**8**	**2**	**0**	**4**		
	≤32.9	33-33.4	33.5-33.9	34-34.9	35-35.9	36-36.9	≥40		
معدل التنفس	**17**	**8**	**7**	**0**	**6**	**9**	**11**	**18**	
	≤5	6-11	12-13	14-24	25-34	35-39	40-49	≥50	
PaO2(*) mmHg	**15**	**5**	**2**	**0**					
	≤49	50-69	70-79	≥80					
AaDO2(**) mmHg	**0**	**7**	**9**	**11**	**14**				
	<100	100-249	250-349	350-499	≥500				
هيماتوكريت %	**3**	**0**	**3**						
	40.9≤	41-49	≥50						
WBC Cu/mm * 1000	**19**	**5**	**0**	**1**	**5**				
	<1	1-2.9	3-19.9	20-24.9	≥25				
Cr mg/dl(***) without ARF	**3**	**0**	**4**	**7**					
	≤0.4	0.5-1.4	1.5-1.94	≥1.95					
Cr mg/dl with ARF	**0**	**10**							
	0-1.4	≥1.5							
الصادر البولي cc/day	**15**	**8**	**7**	**5**	**4**	**0**	**1**		
	399≤	400-599	600-899	499-900	900-1500	1500-2000	≥400		
BUN mg/dl	**0**	**2**	**7**	**11**	**12**				
	16.9≤	17-19	20-39	40-79	≥80				
Albumin g/dl	**11**	**6**	**0**	**4**					
	1.9≤	2-2.4	2.5-4.4	≥4.5					
Na^+ mEq/L	**3**	**2**	**0**	**4**					
	119≤	120-134	135-154	≥155					
Bilirubin mg/dl	**0**	**5**	**6**	**8**	**16**				
	1.9≤	2-2.9	3-4.9	5-7.9	≥8				
Glucose mg/dl	**8**	**9**	**0**	**3**	**5**				
	39≤	40-59	60-199	200-349	≥350				

* بحال كان FiO2 ≤ 50% نسجل AaDO2.

** بحال كان FiO2 > 50% نسجل PaO2.

*** ARF يعرف بقيم Cr ≥ 1.5 ملغ/دل وصادر بولي < 410 cc/يوم وبدون قصور كلوي مزمن.

Physiologic scoring for Neurologic Abnormality:

		الاستجابة الكلامية							
		متوجه		تخليط		كلام غير مفهوم & أصوات		لا استجابة	
الاستجابة الحركية	تنفيذ الأوامر	-	0	-	3	-	10	16	15
	تحديد الألم	-	3	-	8	-	13	16	15
	سحب بالعطف | صلابة فصل قشر	-	3	-	13	24	24	33	24
	صلابة فصل مخ | لا إستجابة	-	3	-	13	29	29	48	29
		A	B	A	B	A	B	A	B
		فتح عين "عفوي أو للكلام أو للألم"B :						لا استجابةA :	
		الاستجابة العينية							

Physiologic scoring for Acid-Base Abnormality

	PCO2								
	<25	25-30	30-35	35-40	40-45	45-50	50-55	55-60	≥60
<7.15pH	12						4		
7.15-7.19									
7.20-7.24	9		6		3		2		
7.25-7.29									
7.30-7.34			0			1			
7.35-7.39	5								
7.40-7.44									
7.45-7.49			0	2					
7.50-7.54	3				12				
7.55-7.59									
7.60-7.64	0								
≥7.65pH									

Points for Age and Chronic health evaluation.

العمر	0	5	11	13	16	17	24
	44≤	45-59	60-64	65-69	70-74	75-84	≥85

الأمراض المرافقة				
	• **11** نقائل	• **13** لمفوما	• **16** قصور كبدي	• **23** الايدز
	• **4** تشمع كبد	• **10** تثبيط مناعي	• **10** ورم نقوي عديد/ ابيضاض	

تحسب APACHE III من مجموع النقاط للفيزيولوجيا الحادة لكل من (العلامات الحيوية والتحاليل المخبرية والاضطراب العصبي والاضطراب في حمض-قلاء) مع مجموع النقاط للعمر وتقييم الصحة المزمن. حيث تتراوح قيمة الحرز بين (0-299).

القسم العملي

أولاً: الملخص:

خلفية البحث:

يعتبر فقر الدم من العوامل التي تسيء لإنذار المريض في العناية المشددة بسبب الاختلاطات المرافقة لفقر الدم ومخاطر نقل الدم. تهدف الدراسة إلى تحديد عوامل الخطورة التي تساهم في تطور فقر الدم المرتبط بالعناية المشددة وبالتالي إمكانية بناء نموذج تنبؤي يسمح مستقبلاً في تحديد المرضى المرشحين للاستفادة من استراتيجيات علاجية كالايرثروبيوتين.

الطرائق:

الدراسة حشدية مستقبلية تناولت مرضى العناية المشددة الداخلية والجراحية في مشفى الأسد الجامعي والهيئة العامة لمشفى المواساة الجامعي بالفترة من 20 حزيران 2013 وحتى 20 آيار 2014. شملت الدراسة (n= 275) مريضاً لم يكن لديهم فقر دم عند القبول، تم جمع متغيرات لهم في أول ستة ساعات من القبول مع حساب APACHE III. وقمنا ببناء نموذج للتنبؤ بالمرضى الذين طوروا فقر دم بعد اليوم السادس للقبول.

النتائج:

تطور فقر الدم المتأخر لدى 71 مريضاً وهو ما يشكل 25.8% وكانت فترة إقامتهم أطول من غيرهم. وكان كل من حرز APACHE III ≥60، العمل الجراحي، الإنتان، استخدام دواعم للقلوصية وقيم لاكتات ≤ 2ملمول/ل (في الساعات الستة الأولى للقبول) بمثابة عوامل خطورة لتطور فقر الدم المتأخر.

وقد أبدى النموذج التنبؤي للعوامل الخمسة تميزاً في منحنى ROC حيث بلغت المساحة تحت المنحنى AUC=0.769، وكان اختبار Hosmer and Lemeshow يوافق P=0.09.

ومن خلال حرز فقر الدم المطّور من النموذج أمكننا حساب احتمال تطور فقر الدم المتأخر.

الاستنتاج:

يمكن تحديد المرضى المرشحين للاستفادة الباكرة للعوامل المكونة للكريات الحمر من خلال حرز فقر الدم المحسوب من متغيرات مأخوذة في الساعات الأولى للقبول في وحدة العناية المشددة.

Abstract

Background: Anemia is considered as a factor compromised the outcomes of patients in ICU, because of complications associated with anemia and adverse reactions of transfusion. The study aims to determine risk factors that contribute to development of anemia in ICU.

Methods: The prospective Cohort study consisted of (n=275) medical and surgical patients without anemia at admission in ICUs of Damascus University Hospitals during the period from 15 June 2013 to 15 May 2014. Many demographic, physiologic and laboratory variables had been collected within six hours of ICU admission. APACHE III was calculated to each Patient. Some of variables were used to develop a predictive model of late anemia after sixth day of admission.

Results: Late anemia was developed in 71 patients (25.8%). Patients with late anemia had greater length of stay (LOS) than others. Each of following variables; APACHE III ≥ 60, surgical operation, sepsis, inotropic support and blood lactate ≥ 2 mmol/L, were as risk factors of developing late anemia. Predictive model of five variables showed good discrimination with ROC area (AUC= 0.769) and Hosmer&Lemeshow test with (P=0.09). Anemia score of five variables point system predicted likelihood of late anemia.

Conclusion: using anemia score available within six hours of ICU admission could identify patients who are candidates to early benefit from EPO therapy.

ثانياً: خلفية البحث.

ينتشر فقر الدم بشكل شائع في العناية المشددة. حيث يشكل فقر الدم عند القبول أقل من ثلثي المرضى مع قيم خضاب <10غ/دل[5] وأكثر من ثلثي المرضى مع قيم خضاب <12 غ/دل[6].
يبدأ تطور فقر الدم المرتبط بالعناية المشددة في الأيام الثلاثة الأولى حيث يبلغ معدل الانخفاض 0.5 غ/دل/يوم للمرضى بدون نزوف أو قصور كلوي مزمن ويبقى ثابتاً نسبياً بعد اليوم الثالث، بينما يستمر بالانخفاض بحال وجود إنتان مرافق[7]. ولفقر الدم المتأخر ارتباط مع فترة البقاء في العناية المشددة [5] حيث يبلغ نسبة فقر الدم المتأخر 20% من المرضى بعد اليوم السادس[8] ويتطور لدى جميع المرضى بعد 3 أسابيع[9].
إن لفقر الدم علاقة مع النتائج غير المرغوبة في أمراض مزمنة منها: COPD [47] وقصور القلب الاحتقاني[48] واحتشاء العضلة القلبية الحاد[49] والقصور الكلوي المزمن[50]. وكذلك يسبب فشلاً بالفطام عن التهوية الآلية[51] وزيادة في خطورة الوفاة [53,54]، إضافة لارتباطه مع الهذيان في العناية المشددة [57]. كما يسبب مبالغة في قيم غلوكوز المصل المعاير عبر أجهزة قياس السكر وبالتالي خطورة نقص السكر بسبب المبالغة في تقدير جرعة الأنسولين المعطاة.[56]
وفي ضوء هذه الاختلاطات لفقر الدم المرتبط بالعناية المشددة واختلاطات نقل الدم كان لابد من البحث عن آلية للتنبؤ بفقر الدم المتأخر في العناية المشددة تسمح لنا مستقبلاً في تحديد المرضى المرشحين للاستفادة من استراتيجيات علاجية كالعوامل المحرضة لتكوّن الحمر والتي يتم تطبيقها باكراً بسبب زمن التلكؤ الخاص بها.

ثالثاً: هدف البحث

إلقاء الضوء على فقر الدم المرتبط بالعناية المشددة من ناحية عوامل الخطورة وبالتالي إمكانية التنبؤ بحدوث فقر الدم لدى المرضى ذوي الخطورة العالية والمرشحين للمعالجة بالايرثروبيوتين نظرا لزمن التلكؤ التي تتميز بها أنواع EBO المختلفة. وبالتالي تحديد المرضى الأكثر فائدة لهذه المعالجة.
مما يسمح بالمستقبل بوضع إستراتيجية لعلاج فقر الدم المرتبط بالعناية المشددة وبالتالي التقليل من مخاطر نقل الدم.

رابعاً: المواد والطرق ومكان الدراسة

تصميم الدراسة: دراسة مستقبلية حشدية Prospective Cohort Study.

مكان وزمان الدراسة: أقسام العناية المشددة في مشفى الأسد الجامعي والهيئة العامة لمشفى المواساة الجامعي بدمشق. خلال الفترة بين العشرين من شهر حزيران 2013 وحتى العشرين من شهر آيار 2014.

مجموعة الدراسة: شملت المرضى المقبولين في العناية المشددة الداخلية والجراحية والمتوسطة.

طرق الدراسة:

تابعنا المرضى المقبولين في أقسام العناية المشددة الداخلية والجراحية والحروق والرضوض والمتوسطة، حيث تم جمع البيانات التالية:

العمر، الجنس، تاريخ القبول، تاريخ الخروج أو الوفاة، والأمراض المرافقة (داء سكري، فرط توتر شرياني، داء قلبي، داء تنفسي، داء وعائي دماغي، داء وعائي محيطي، داء كلوي، داء كبدي، أمراض أخرى).

تشخيص القبول في العناية الداخلية (وعائي قلبي، تنفسي، هضمي، عصبي، إنتان، استقلابي، كلوي، أخرى) أو الجراحية (وعائي قلبي، تنفسي، هضمي، عصبي، رضوض وحروق، أخرى).

كما تم حساب حرز APACHE III للمرضى عند القبول وذلك باستخدام آلة حاسبة طورناها في برنامج Microsoft Excel 2007 حسب جداول APACHE III.[138]

وتم جمع المعطيات التالية في أول ستة ساعات للقبول وكذلك في 72 ساعة: لاكتات الدم ≤2ملمول/ل (نعم/لا) ، كرياتنين ≤1.6ملغ/دل (نعم/لا)، تطبيق دواعم للقلوصية (نعم/لا)، وضع المريض على التهوية (نعم/لا)، INR ≤1.9 (نعم/لا).

تم جمع قيم الخضاب وتسجيل حالات نقل الدم إن وجدت بشكل يومي من أجل متابعة وجود فقر الدم اعتباراً من اليوم السابع للقبول فما بعد.

تم اعتماد تعريف لفقر الدم وفق قيم الخضاب التالية: للرجال <14غ/دل، للنساء <12.5غ/دل.

تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برامج SPPS 11.5 و Microsoft Excel 2007 و MedCalc 12.5.0.0.

ورقة الاستبيان في الصفحة 36.

ورقة الاستبيان

اسم المريض: ..... رقم الاضبارة: ..... العمر: .....

تاريخ القبول: ..... تاريخ الخروج: ..... الجنس: .....

الأمراض المرافقة	داء سكري	داء تنفسي	داء كلوي	داء كبدي	داء قلبي	فرط توتر شرياني	داء وعائي دماغي	أخرى| ما هي؟
نعم | لا								

عناية داخلية								
التشخيص الأولي	وعائي قلبي	تنفسي	هضمي	عصبي	إنتان	استقلابي	كلوي	أخرى| ما هي؟
نعم | لا								

عناية جراحية						
التشخيص الأولي	وعائي قلبي	تنفسي	هضمي	عصبي	بولي	أخرى| ما هي؟
نعم | لا						

معطيات لحساب APACHE III score								
Pulse	BP	الحرارة	RR	FiO2	pH	PCO2	PO2	
WBC	بيليروبين	ألبومين	Na	صادر بولي	قصور كلوي حاد	كرياتنين	البولة	
					نعم | لا			
سكر				عصبياً	استجابة عينية	استجابة كلامية	استجابة حركية	
وجود ما يلي: إيدز، تثبيط مناعي، لمفوما، نقائل، قصور كبدي، تشمع كبد:								

بيانات في أول 6 ساعات من القبول	
لاكتات (ملغ/دل)	
كرياتنين (ملغ/دل)	
دواعم ضغط (نعم، لا)	
تهوية آلية (نعم، لا)	
INR	

مراقبات الخضاب اليومي بعد اليوم السادس

يوم القبول	07	80	90	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
الخضاب																			
وحدات الدم المنقولة																			

خامساً: حجم وطريقة أخذ العينة

الدراسة محددة بالزمن، حيث شملت كل المرضى المقبولين في أقسام العناية المشددة في مشفى الأسد الجامعي والهيئة العامة لمشفى المواساة الجامعي خلال فترة 11 شهراً بدءاً من 20 حزيران 2013.

معايير الاشتمال:

البالغين بعمر > 14 سنة.

فترة البقاء في العناية 7 أيام فأكثر.

قيم الخضاب عند القبول للرجال ≤14غ/دل وللنساء ≤12.5غ/دل.

يحدد فقر الدم المتأخر باليوم السابع فما بعد للقبول وذلك تبعاً لانخفاض قيم الخضاب إلى عتبة نقل الدم 7غ/دل والتي قد تختلف من مريض لآخر[90]. وبالنسبة لمرضى خضابهم أكبر من عتبة نقل الدم نحسب القيمة المتوقعة مستخدمين متوسط انخفاض المنحدرات الفردية للخضاب والتي تبنى من انخفاض الخضاب من يوم لآخر عند مرضى لم يتلقوا عمليات نقل دم.

معايير الاستبعاد: يستثنى:

وجود فقر دم مشخص عند القبول لأي سبب كان.

فترة إقامة بالعناية <7 أيام بسبب تخريج أو وفاة.

سادساً: الفرضية البحثية

افترضنا وجود عوامل خطورة يتعرض لها المريض في العناية المشددة تساهم في تطور فقر الدم لديه بحيث ($p<0.05$) لكل عامل. وبالتالي إمكانية بناء حرز لفقر الدم ICU Anemia Score يمكننا التنبؤ من خلالها بفقر الدم المتأخر.

سابعاً: نتائج الدراسة

1- حجم العينة:

بلغ عدد المرضى الذين دخلوا أقسام العناية المشددة الداخلية والجراحية خلال فترة الدراسة 1252 مريضاً في كلا المشفيين.

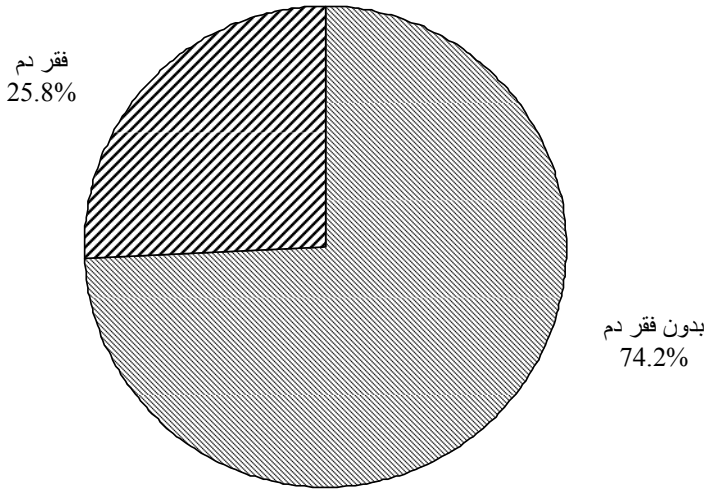
2- عينة البحث:

بلغ عدد المرضى الذين دخلوا في الدراسة 275 مريضاً خلال 11 شهراً من فترة الدراسة. تطور فقر الدم المتأخر لدى 71 مريضاً وهو ما يشكل 25.8%. كما في الجدول (8).

	عينة البحث	مرضى طوروا فقر دم متأخر	مرضى لم يطوروا فقر دم متأخر
العدد	275	71	204
النسبة المئوية		%25.8	%74.2

الجدول(8)

يوضح الشكل (6) نسبة المرضى الذين طوروا فقر دم متأخر من عينة البحث.



الشكل(6)

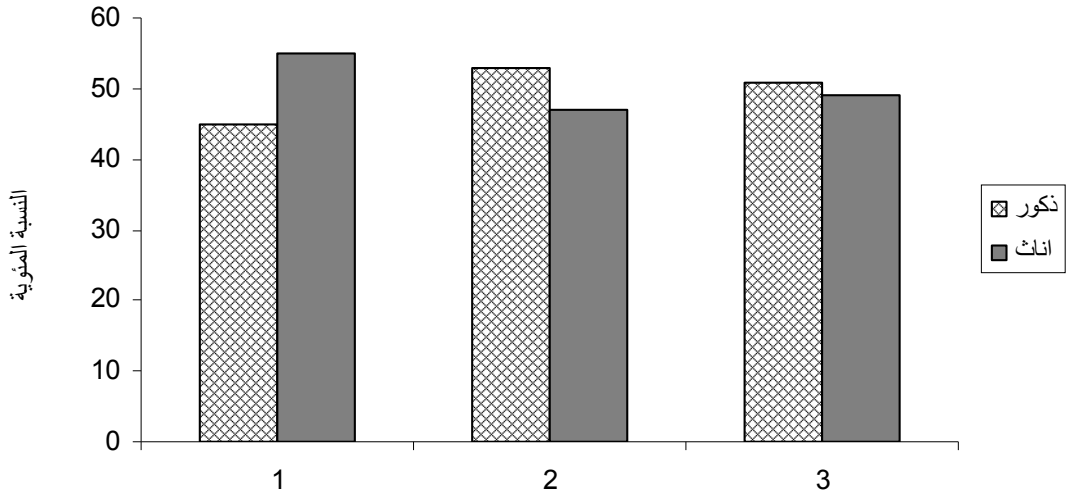
3- توزع المرضى حسب جنس المريض:

بلغ عدد المرضى الذكور 140 مريضاً أي ما يعادل 50.9% من عينة البحث وشكلوا 45.07% من المرضى الذين طوروا فقر دم متأخر. الجدول (8) يوضح توزع المرضى حسب الجنس في عينة البحث وفي مجموعتي المرضى التي (طورت فقر دم، لم تطور فقر دم).

الجنس	النسبة في عينة البحث	النسبة في المجموعة التي لم تطور فقر دم	النسبة في المجموعة التي طورت فقر دم
ذكور	50.9	52.94	45.07
إناث	49.1	47.06	54.93

الجدول (9)

يوضح الشكل (7) نسبة التوزع هذه:



الشكل (7) يوضح توزع المرضى حسب الجنس، الرقم (1) تمثل مجموعة فقر الدم، الرقم (2) تمثل المجموعة التي لم تطور فقر دم، الرقم (3) تمثل عينة البحث.

4- توزع المرضى حسب عمر المريض:

تراوحت أعمار المرضى بين 18-93 سنة. وكان المتوسط الحسابي والوسيط والانحراف المعياري لعينة البحث والمجموعة التي طورت فقر الدم والمجموعة التي لم تطور فقر دم كما في الجدول التالي:

العمر	النسبة في عينة البحث	النسبة في المجموعة التي لم تطور فقر دم	النسبة في المجموعة التي طورت فقر الدم
Mean ± SD; median	55.36 ± 14.27; 55	55.46 ±14.03; 55	55.07 ± 15.02; 54

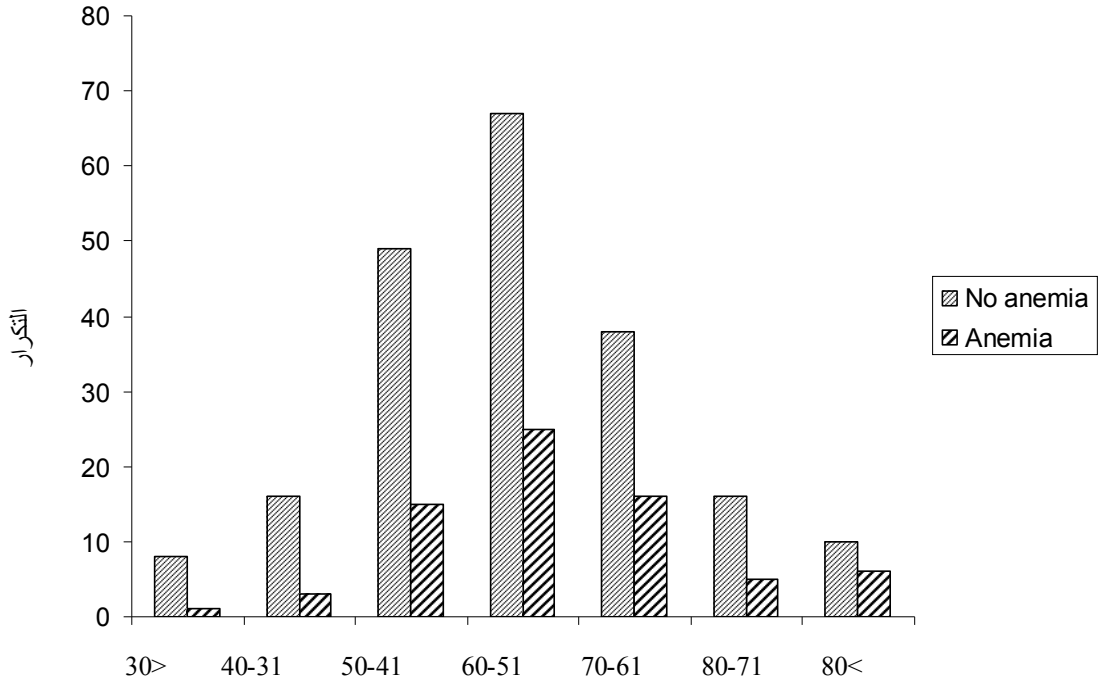
تم إجراء اختبار t للعينات المستقلة Independent-samples t test: كما في الجدول (10):

دراسة الفروق في متوسط العمر بين مجموعة فقر الدم والمجموعة بدون فقر دم	اختبار Levene لمساواة الاختلافات		اختبار t لتساوي المتوسطين						
	قيمة F	الدلالة	قيمة t	درجات الحرية	دلالة الفروق	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	95% فاصل الثقة للفروق	
								الأدنى	الأعلى
اختلافات متساوية مفترضة	0.651	0.42	-0.196	273	0.845	-0.39	1.97	-4.49	3.26
اختلافات متساوية غير مفترضة			-0.189	115.3	0.85	-0.39	2.036	-4.42	3.65

الجدول (10)

من الجدول (10) لا يوجد فروق في متوسط العمر بين المجموعتين.

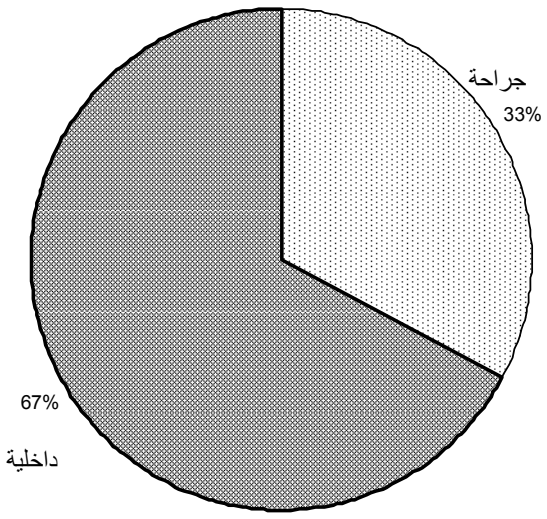
تم تقسيم المرضى إلى 7 فئات عمرية وكانت الفئة الأكثر تكرار هي الفئة العمرية 51–60 سنة في المجموعتين. كما في الشكل (8).



الشكل (8) يوضح تكرار الفئات العمرية في المجموعتين (مجموعة لديها فقر الدم، ومجموعة بدون فقر دم)

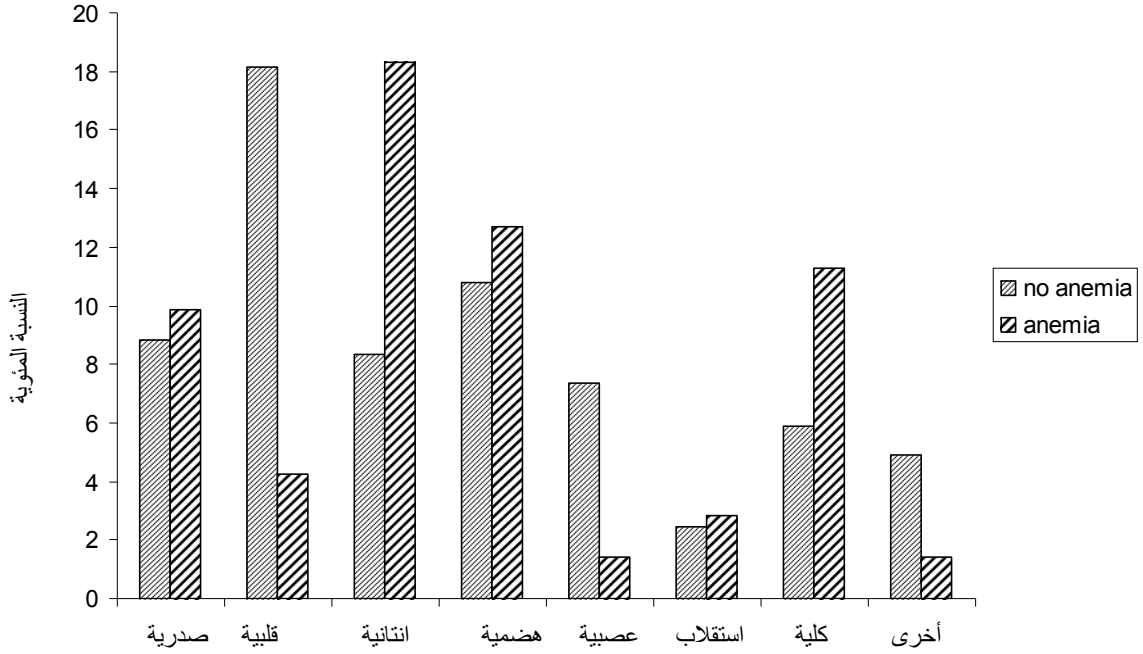
5- التشخيص عند القبول:

بلغ عدد المرضى المقبولين في العناية الداخلية 185 مريضاً ما يشكل 67% من عينة البحث، و90 مريضاً في العناية الجراحية وهو ما يشكل 33% من عينة البحث. يوضح الشكل (9) هذا التوزع.



الشكل (9)

يوضح الشكل (10) النسب المئوية لمرضى الداخلية حسب التشخيص في المجموعة التي طورت فقر الدم والمجموعة التي لم تطور فقر دم.



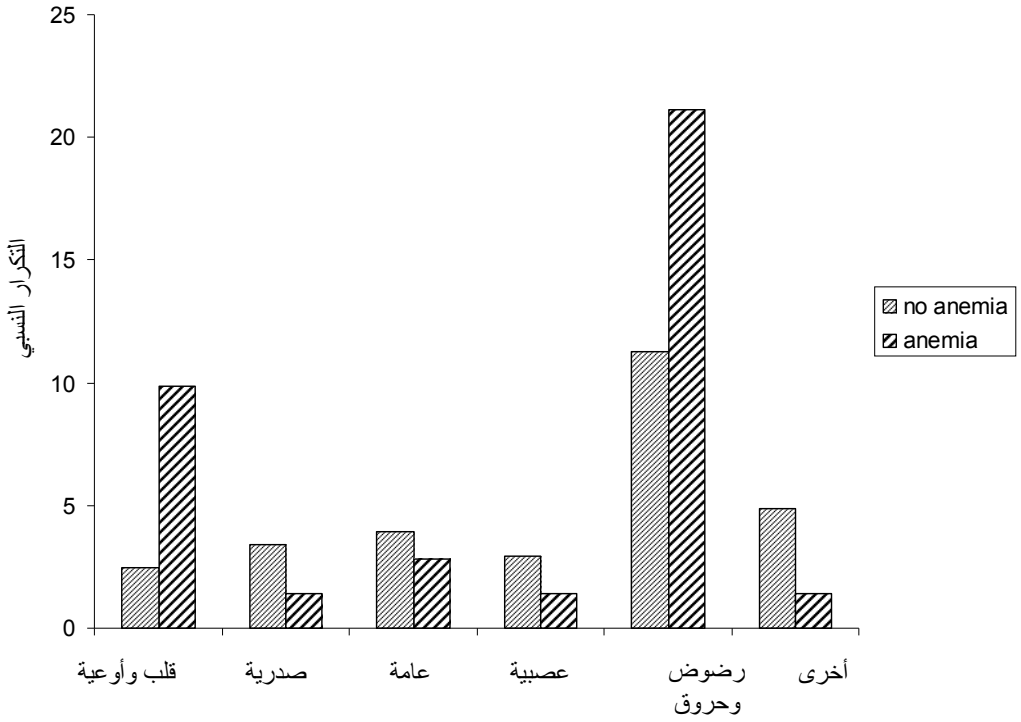
الشكل (10)

يوضح الجدول (10) توزع المرضى حسب التشخيص في العناية الداخلية مع قيمة odd لكل منها، كان هنالك ارتباط لمرضى الإنتان مع فقر الدم حيث كانت نسبة الأرجحية 2.47 وذات أهمية إحصائية P<0.05.

الداخلية	فقر دم متأخر%	بدون فقر دم %	odd	95% CI	Z statistic	P value
صدرية	9.86	8.82	1.13	0.45–2.83	0.261	0.793
قلبية	4.23	18.14	0.2	–	–	–
إنتان	18.31	8.33	2.47	1.13–5.37	2.268	0.01
هضمية	12.68	10.78	1.2	0.52–2.75	0.434	0.664
عصبية	1.41	7.35	0.18	–	–	–
استقلاب وغدد	2.82	2.45	1.15	0.22–6.08	0.168	0.866
كلية	11.27	5.88	2.03	0.79–5.19	1.48	0.139
أخرى	1.41	4.9	0.28	–	–	–

الجدول(10)

أما بالنسبة لمرضى الجراحة فكانت نسب المرضى حسب التشخيص موضحة بالشكل (11).



الشكل (11)

يوضح الجدول (11) توزع المرضى حسب التشخيص في العناية الجراحية مع قيمة odd لكل منها، كان هنالك ارتباط لمرضى جراحة القلب والأوعية ومرضى الرضوض والحروق مع فقر الدم حيث كانت نسبة الأرجحية 4.35 ، 2.11 على الترتيب وذات أهمية إحصائية P<0.05 لكل منهما.

الجراحة	فقر دم متأخر%	بدون فقر دم%	odd	95% CI	Z statistic	P value
قلب وأوعية	9.86	2.45	4.35	1.33-14.19	2.44	0.01
صدرية	1.41	3.43	0.82	-	-	-
عامة	2.82	3.92	1.08	-	-	-
عصبية	1.41	2.94	0.47	-	-	-
رضوض وحروق	21.11	11.27	2.11	1.03-4.31	2.04	0.04
أخرى	1.41	4.9	0.28	-	-	-

الجدول (11)

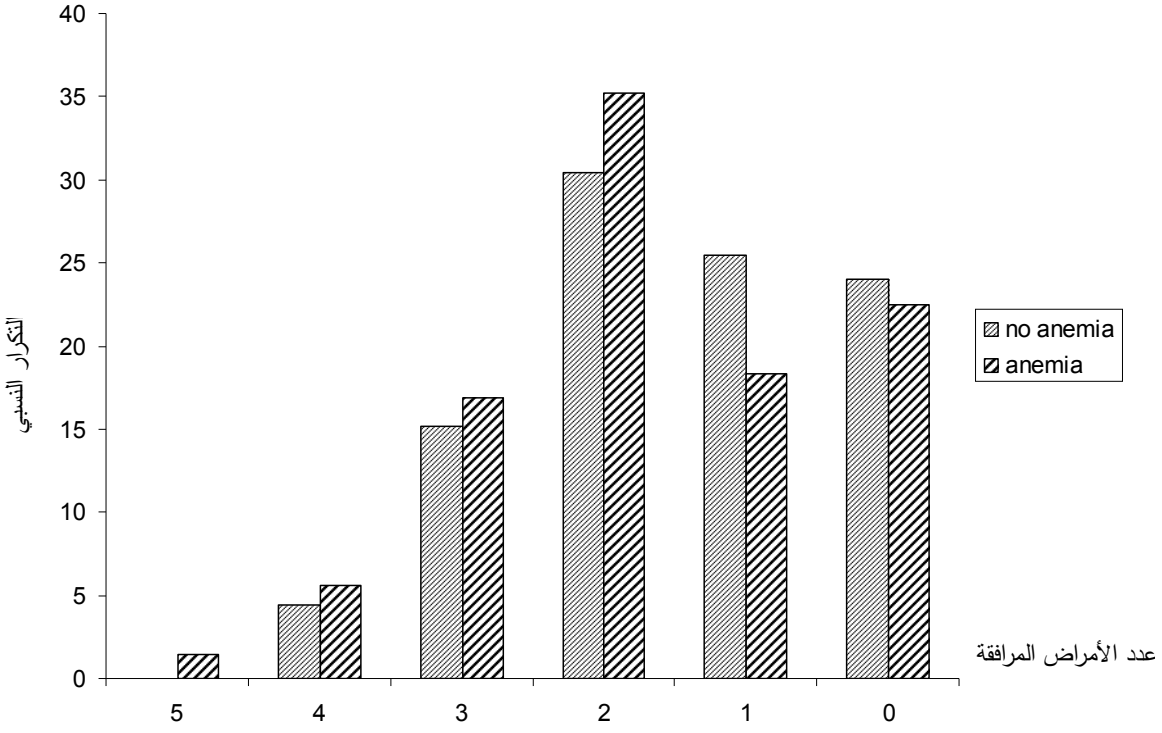
6- الأمراض المرافقة co-morbidity:

تم تقسيم المجموعتين (فقر الدم، بدون فقر دم)إلى تكرارات نسبية حسب عدد الأمراض المرافقة (داء سكري، فرط توتر شرياني، داء قلبي، داء تنفسي، داء وعائي دماغي، داء وعائي محيطي، داء كلوي، داء كبدي، أمراض أخرى). كما في الجدول(12):

		عدد الأمراض المرافقة						المجموع
		0	1	2	3	4	5	
العدد	بدون فقر دم	49	52	62	31	9	0	204
	فقر دم	16	13	25	12	4	1	71
النسبة المئوية	بدون فقر دم	%24	%25.5	%30.4	%15.2	%4.4	%0	
	فقر دم	%22.5	%18.3	%35.2	%16.9	%5.6	%1.4	

الجدول(12)

نلاحظ بأن نسبة الأمراض المرافقة أكبر في المجموعة التي طورت فقر الدم بحال كان عدد الأمراض المرافقة ≤ 2. الشكل (12) يوضح ذلك.



الشكل (12)

وبإجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات (الأمراض المرافقة ≤ 2) بين المجموعة التي طورت فقر دم والمجموعة التي لم تطور فقر دم:

عدد المرضى	Chi-square	درجة الحرية df	Sig Level
275	1.258	1	0.262

لم تكن ذات قيمة إحصائية P=0.262

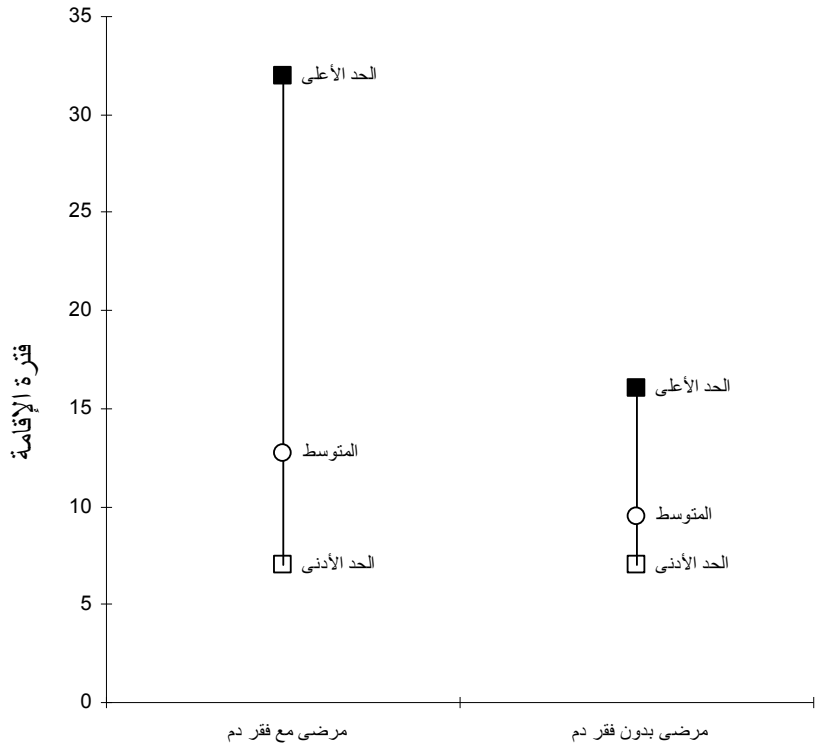
7- فترة إقامة المريض في العناية المشددة LOS length of stay:

بلغ فترة الإقامة الوسطية لجميع المرضى 10.28 يوماً، وكانت الفترة أطول لدى المجموعة التي طورت فقر الدم حيث بلغت فترة الإقامة الوسطية 12.69 يوماً.

في حين كان وسطي فترة الإقامة للمرضى بدون فقر دم 9.45 يوماً. يوضح كلاً من الجدول (13) والشكل (13): المتوسط الحسابي والوسيط والانحراف المعياري والحد الأعلى والحد الأدنى لفترة الإقامة في مجموعتي المرضى مع فقر الدم وبدون فقر دم.

فترة الإقامة	عينة البحث	مرضى بدون فقر دم	مرضى مع فقر دم
العدد	275	204	71
المتوسط الحسابي	10.28	9.45	12.69
الانحراف المعياري	4.85	4.16	5.84
الوسيط	8	8	11
الحد الأدنى	7	7	7
الحد الأعلى	32	16	32

الجدول (13)



الشكل (13)

تم إجراء اختبار T للعينات المستقلة Independent-samples T test: الجدول (14)

دراسة الفروق في متوسط فترة الإقامة بين مجموعة فقر الدم والمجموعة بدون فقر دم	اختبار Levene لمساواة الاختلافات		اختبار t لتساوي المتوسطين						
	قيمة F	الدلالة	قيمة t	درجات الحرية	دلالة الفروق	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	95% فاصل الثقة للفروق	
								الأدنى	الأعلى
اختلافات متساوية مفترضة	10.466	0.01	5.062	273	0.000	3.24	0.641	1.982	4.506
اختلافات متساوية غير مفترضة			4.312	95.844	0.000	3.24	0.752	1.751	4.737

الجدول(14)

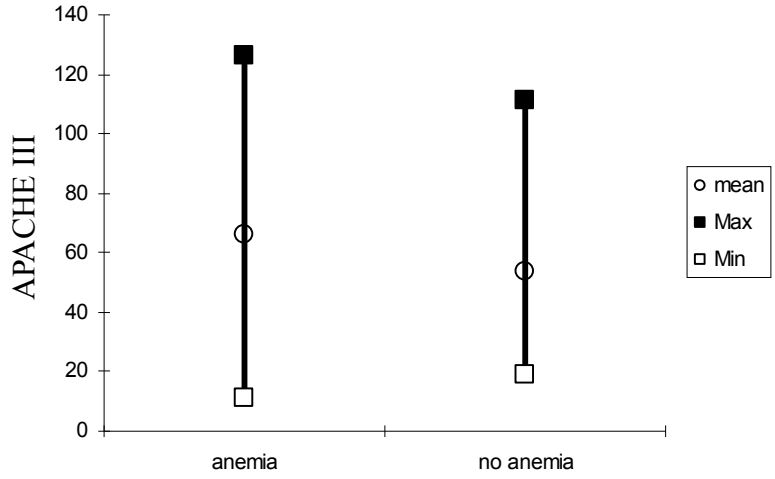
يوجد فرق هام جداً (P=0.000) في متوسط فترة الإقامة بين المجموعتين.

8- حرز APACHE III المحسوبة عند القبول:

كانت قيم حرز APACHE III الوسطي للمرضى الذين طورا فقر دم 66.39 وهي أكبر منها في المجموعة التي لم تطور فقر دم 53.63. كلاً من الجدول (15) و الشكل (14) يوضحان المتوسط الحسابي والوسيط والانحراف المعياري والحد الأعلى والحد الأدنى لقيم حرز APACHE III في كلا المجموعتين.

APACHE III					
Min	Max	SD	mean	median	
11	126	25.81	66.39	70	فقر دم
19	111	20.37	53.63	48	بدون فقر دم

الجدول (15)



الشكل (14)

تم إجراء اختبار T للعينات المستقلة Independent-samples T test:

دراسة الفروق في متوسط APACHE III بين مجموعة فقر الدم والمجموعة بدون فقر دم	اختبار Levene لمساواة الاختلافات		اختبار t لتساوي المتوسطين						
	قيمة F	الدلالة	قيمة t	درجات الحرية	دلالة الفروق	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	95% فاصل الثقة للفروق	
								الأدنى	الأعلى
اختلافات متساوية مفترضة	7.435	0.007	4.230	273	0.000	12.76	3.017	6.823	18.7
اختلافات متساوية غير مفترضة			3.777	101.97	0.000	12.76	3.379	6.059	19.46

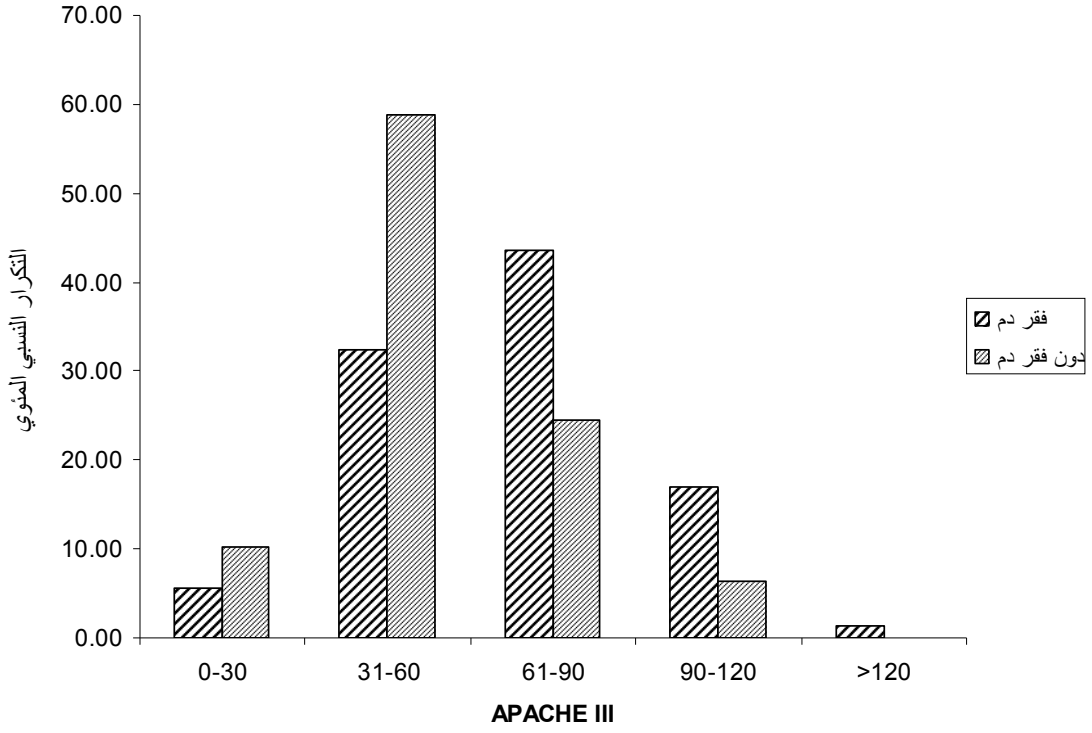
الجدول(16)

يوجد فارق هام جداً (P=0.000) في متوسط APACHE III بين المجموعتين.

وبتقسيم قيم APACHE III إلى فئات طولها 30،كانت قيم الحرز الأكثر تكراراً في المجموعة التي طورت فقر دم هي الفئة 61-90. الجدول (17) الشكل (15)

فئات APACHE III	التكرار		التكرار النسبي %	
	anemia	No anemia	anemia	No anemia
30-0	4	21	5.63	10.29
60-31	23	120	32.39	58.82
90-61	31	50	43.66	24.51
120-90	12	13	16.90	6.37
120<	1	0	1.41	0

الجدول(17)



الشكل (15)

سنقوم بتقسيم عينة البحث إلى مجموعتين حسب قيم APACHE III إلى مجموعة ≤60 ومجموعة >60.

بلغت حساسية عامل APACHE-III ≤60 حوالي 62% بينما كانت النوعية 33% فقط. كما قمنا بحساب odd وRR فكانت ذات أهمية إحصائية p<0.0001 لكل منهما، مما يجعل قيمة الحرز ≤60 عامل خطورة في تطور فقر الدم. الجدول (17) يبين قيمة RR و Odd بحال كانت APACHE III ≤60:

APACHE III ≤60 × تطور فقر الدم	
odd (95% CI); P	3.33 (1.9 – 5.8); <0.001
RR (95% CI); P	2.4 (1.59 – 3.64); < 0.001

الجدول (17)

9- ما هي عوامل الخطورة المساهمة في تطور فقر الدم المتأخر؟

العوامل التي درست هي:

- مريض جراحي: نعم/لا.
- INR > 1.9: نعم/لا.
- تهوية آلية: نعم/لا.
- تطبيق دواعم للقلوصية: نعم/لا.
- كرياتنين المصل ≤ 1.6 ملغ/دل: نعم/لا
- لاكتات المصل ≤ 2ملمول/ل: نعم/لا.
- وجود انتان: نعم/لا.

لكي نجيب على هذا التساؤل قمنا بحساب odd وRR لكل عامل كما في الجدول (18).

العامل المفترض	Odd (95% CI)	RR (95% CI), P
اللاكتات	2.3 (1.28-4.11)	1.8 (1.2-2.67), 0.003
دواعم القلوصية	2.07 (1.28-3.6)	1.7 (1.14-2.5), 0.009
الكرياتنين	0.53	-
التهوية الآلية	0.81	-
الإنتان	2.47 (1.13-5.37)	1.83 (1.14-2.9), 0.01
مريض جراحي	2.05 (1.16-3.6)	1.67 (1.12-2.48), 0.01
INR	0.78	-

الجدول (18)

أخذنا بعين الاعتبار العوامل التي odd > 1، وهنا تم استبعاد عامل INR و الكرياتنين و التهوية الآلية لتصبح عوامل الخطورة المعتمدة في بناء النموذج التنبؤي بعد إضافة عامل APACHE III كما يلي:

1- مريض جراحي.
2- APACHE III ≤ 60.
3- تطبيق دواعم للقلوصية.
4- لاكتات الدم ≤ 2ملمول/ل.
5- وجود إنتان.

10- بناء نموذج تنبؤي Predictive Model للمعطيات في أول ستة ساعات من القبول:

تم التحليل باستخدام التحوف اللوجستي الثنائي Binary Logistic Regression لكامل العينة 275 مريض والتي شملت مرضى الداخلية والجراحة.

ومن خلالها تمكنا من تطوير نظام الحرز الخاص بهؤلاء المرضى لعوامل الخطورة التي أثبتنا مسبقاً ارتباطها في حدوث فقر الدم المتأخر.

وكانت النتائج كما في الجدول (19):

العوامل	الحرز	درجة الحرية	P value
مريض جراحي	1	1	0.005
APACHE III ≤ 60	3	1	0.0001
لاكتات الدم ≤ 2 ملمول/ل	1	1	0.005
وجود إنتان	2	1	0.0001
تطبيق دواعم للقلوصية.	1	1	0.005

الجدول (19)

وكانت نسبة تصنيف التصحيح الشامل Overall Correct Classification قد بلغت 76.4%. الجدول (20)

جدول التصنيف من أجل cut value = 0.50				
		فقر الدم المتوقع		
		0	1	نسبة التصحيح
فقر الدم المشاهد	0	189	15	92.6
	1	50	21	29.6
Overall Percentage				76.4

الجدول(20)

جدول ملائمة النموذج كالتالي:

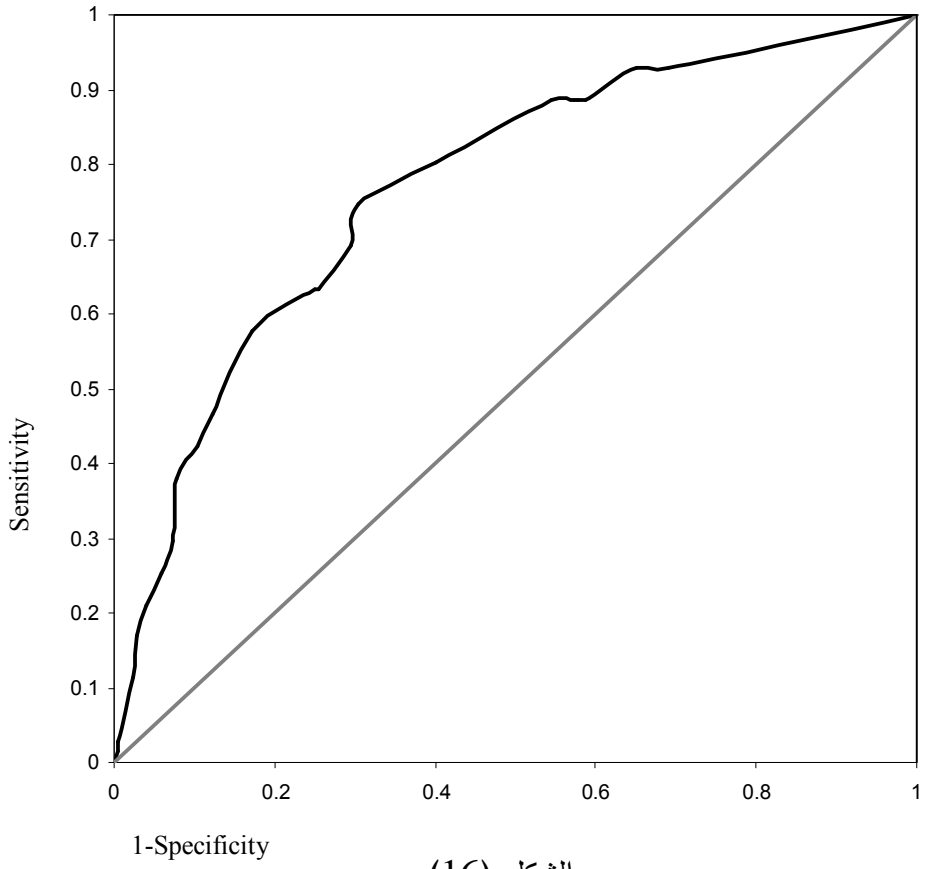
Null model -2 Log Likelihood	164.035
Full model -2 Log Likelihood	314.131
Chi-square	47.672
DF	5
Significance level	P < 0.0001

وكان اختبار Hosmer and Lemeshow Test كما في الجدول (21)

Chi-square	18.2992
DF	5
Significance level	P = 0.09

الجدول (21)

وكان منحنى ROC Receiver operator characteristic لهذا النموذج كما في الشكل (16)

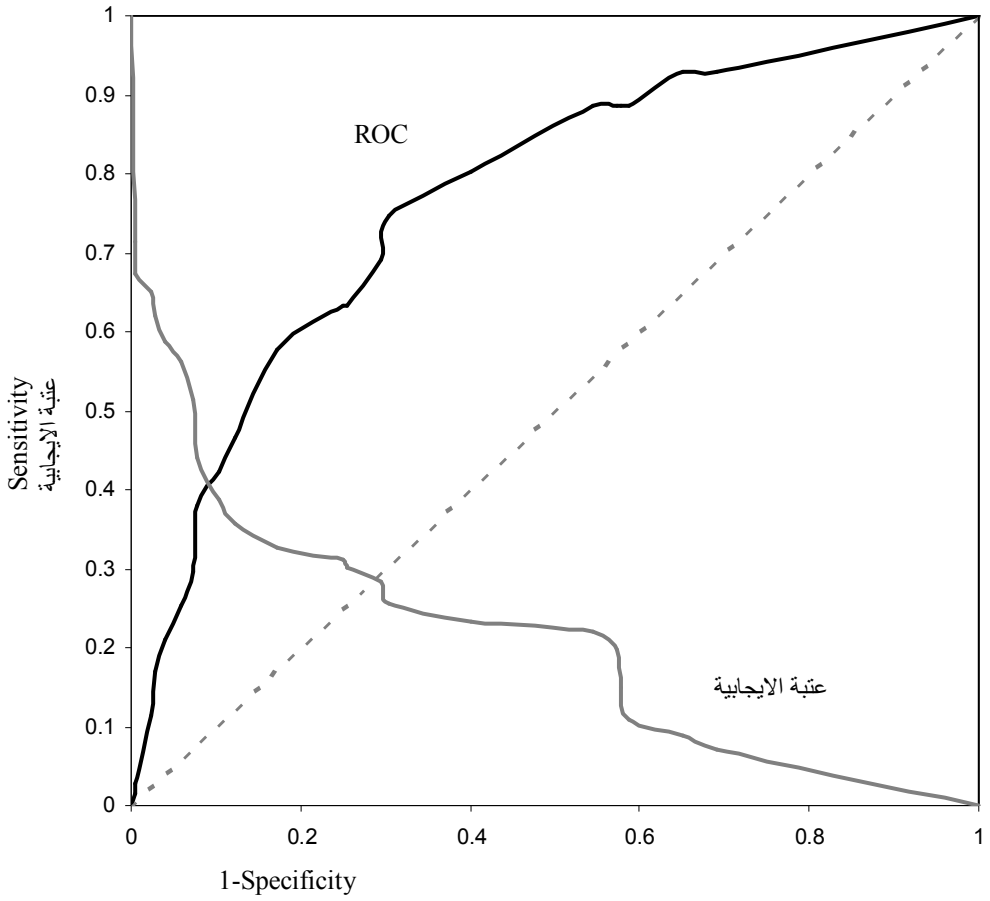


الشكل (16)

حيث بلغت المساحة تحت منحنى ROC 0.769 كما هو مبين بالجدول التالي:

Area under the ROC curve (AUC)	0.769435
Standard Error	0.0326
95% CI	0.715071 to 0.817890
z statistic	8.259
Significance level P (Area=0.5)	<0.0001

وتم الاستفادة من قيم العتبة الايجابية التي حصلنا عليها من تحليل ROC في رسم المخطط في الشكل (17):



الشكل (17)

11- حرز فقر الدم المرتبط بالعناية المشددة ICU Anemia Score واحتمالية فقر الدم:

الجدول (22) يبين حرز فقر الدم الذي تم تطويره.

ICU Anemia Score	
عامل الخطورة	Score
مريض جراحي	1
APACHE III ≥ 60	3
لاكتات الدم ≤ 2 ملمول/ل	1
وجود إنتان	2
تطبيق دواعم للقلوصية	1

الجدول(22)

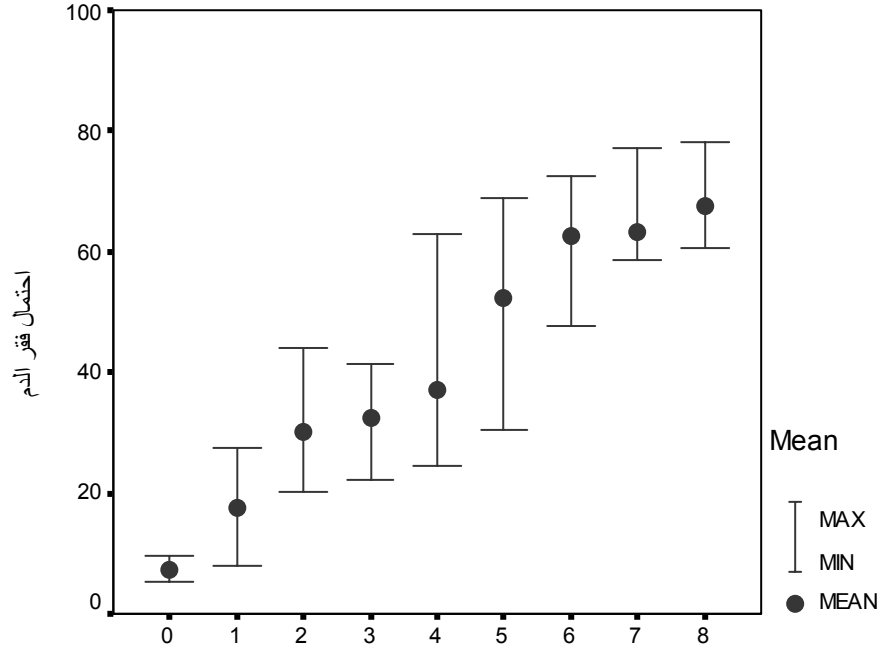
تم حساب حرز فقر الدم الذي قمنا بتشكيله سابقاً لمجموعة فقر الدم والمتوسط الحسابي لاحتمالات فقر الدم المقابلة لقيم الحرز.

يبين الجدول (23) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لاحتمال تطور فقر الدم حسب فئات حرز فقر الدم ICU Anemia Score:

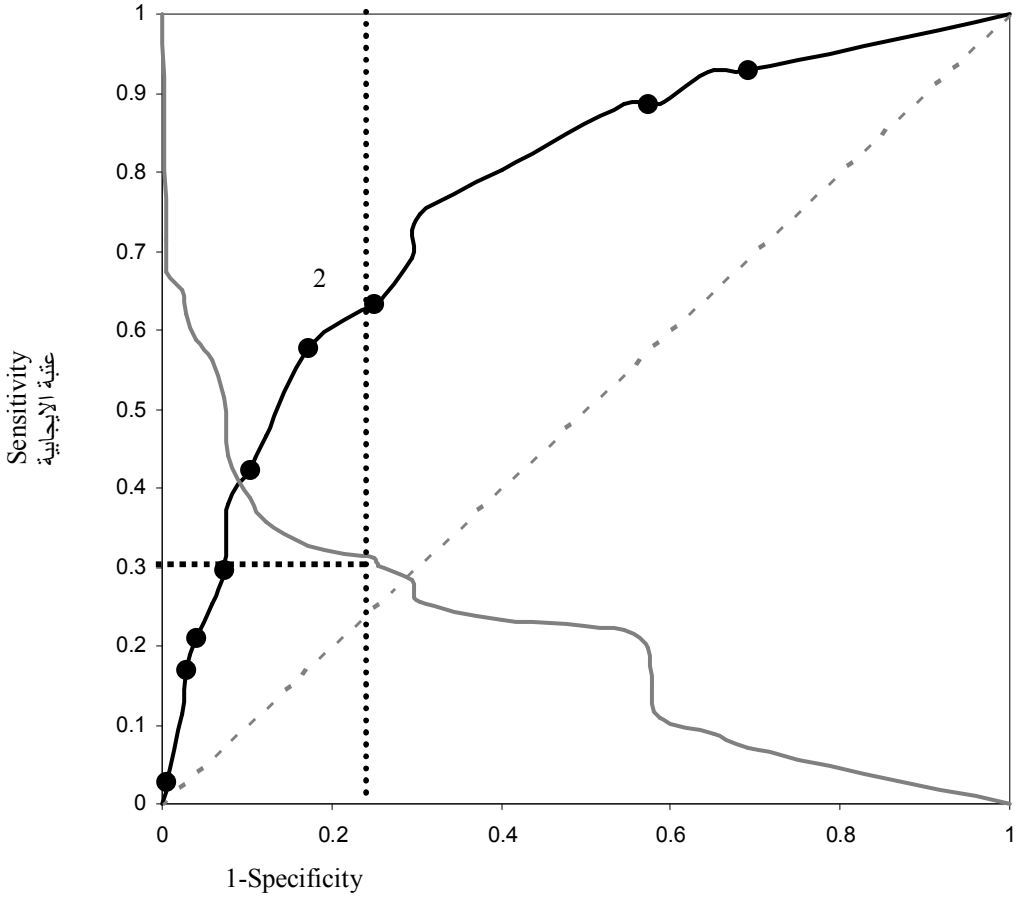
قيم حرز فقر الدم المرتبط بالعناية المشددة	احتمال تطور فقر الدم % المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري
0	3.1 ± 5.2
1	13.7 ± 17.7
2	16.9 ± 30
3	13.6 ± 32.5
4	27.2 ± 37.2
5	27.2 ± 52.3
6	17.4 ± 62.6
7	13.8 ± 63.4
8	4.2 ± 67.6

الجدول (23)

يبين الشكل (18) المتوسط الحسابي والحد الأعلى والحد الأدنى لاحتمال تطور فقر الدم حسب قيم حرز فقر الدم Anemia score.



الشكل (18)



الشكل (19)

يوضح الشكل (19) منحنى ROC وما يوافقها من حرز فقر الدم، نلاحظ زيادة النوعية للقيم الأعلى مع انخفاض الحساسية. فالحرز (2) لها نوعية حوالي 25% وحساسية حوالي 64% مع احتمال تطور فقر دم يقابل 30%.

ثامناً: المناقشة

تطور فقر الدم المتأخر لدى 71 مريضاً أي ما يشكل 25.8% من المرضى.

1- التشخيص عند القبول:

- يشكل الإنتان عامل خطورة لتطور فقر الدم المتأخر في العناية المشددة حيث بلغت Odd 2.47 ، وRR=1.83 مع قيمة P=0.01. وهذا يتوافق مع كون الانتان عامل خطورة لفقر الدم في الدراسة لـNguyen and colleagues [7] المنشورة في 2003.
- المرضى مع تشخيص: أمراض الصدر، أمراض الكلية، أمراض الجهاز الهضمي، أمراض الغدد والاستقلاب لها ارتباط مع فقر الدم المتأخر ولكنها لا تشكل عامل خطورة له.
- تشكل الجراحة عموماً عامل خطورة لتطور فقر الدم المتأخر وبخاصة (مرضى جراحة القلب والأوعية ومرضى الرضوض والحروق) حيث كانت RR لمرضى الجراحة ككل 1.67 مع قيمة P=0.01.

2- الأمراض المرافقة:

- نلاحظ بأن (عدد الأمراض المرافقة ≤2) مشاهد في المجموعة التي طورت فقر دم أكثر من المجموعة التي لم تطور فقر دم. ولكن اختبار كاي مربع لدراسة دلالات فروق التكرار لم يكن ذا أهمية إحصائية P=0.262.

3- فترة البقاء في العناية المشددة:

- تناولت الدراسة المرضى مع فترة بقاء ≤ 7.
- كانت القيمة الوسطية لفترة البقاء في العناية المشددة أطول لدى المجموعة التي طورت فقر دم متأخر حيث بلغت 12.69±5.84 يوم في حين كانت 9.45±4.16 يوم في المجموعة التي لم تطور فقر دم.
- يوجد فارق هام إحصائياً بين المجموعة التي طورت فقر دم والمجموعة التي لم تطور فقر دم من ناحية فترة البقاء في العناية المشددة (t=5.062, P=0.000).

4- حرز APACHE III:

- كان متوسط الحرز في المجموعة التي طورت فقر الدم 66.39±25.81 أعلى منها في المجموعة التي لم تطور فقر دم 53.63±20.37

- يوجد فارق هام إحصائياً بين المجموعة التي طورت فقر دم والمجموعة التي لم تطور فقر دم من ناحية حرز APACHE III (t=4.320, P=0.000).
- كان (APACHE III ≥60) عامل خطورة في تطور فقر الدم المتأخر (RR=2.4، Odd=3.33)

5- عوامل الخطورة الأخرى المساهمة في تطور فقر الدم المتأخر: إضافة لـ(APACHE III ≥60)
- لاكتات المصل ≤ 2ملمول/ل، حيث كان (RR=1.8, Odd=2.3).
- تطبيق دواعم للقلوصية، حيث كان (RR=1.7, Odd=2.07).
- الإنتان، (RR=1.83, Odd=2.47)
- المريض الجراحي (RR=1.67, Odd=2.05)
- لم يكن لكل من الكرياتنين ≤ 1.6 ملغ/دل، التهوية الآلية، INR >1.9 أي ارتباط مع تطور فقر الدم المتأخر حيث كانت Odd لكل منها على الترتيب (0.53، 0.81، 0.78).

6- النموذج التنبؤي للمعطيات في أول 6 ساعات من القبول:
- شملت المعطيات التي أثبتنا كونها عوامل خطورة لتطور فقر الدم المتأخر.
- كانت المساحة تحت منحى ROC متميزة 0.769 وجدول ملائمة النموذج ذات أهمية احصائية (P=0.000) ولكن اختبار Hosmer and Lemeshow كان بأهمية متدنية (P=0.09).

7- حرز فقر الدم المتأخر في العناية المشددة:
- شملت قيم الحرز المعطيات في الجدول ():

ICU Anemia Score	
عامل الخطورة	Score
مريض جراحي	1
APACHE III ≤ 60	3
لاكتات الدم ≤ 2 ملمول/ل	1
وجود إنتان	2
تطبيق دواعم للقلوصية	1

الجدول ()

- من الشكل () نلاحظ زيادة احتمال تطور فقر الدم المتأخر مع زيادة قيم الحرز.
- يوضح الشكل (16) منحنى ROC وما يوافقها من حرز فقر الدم، نلاحظ زيادة النوعية للقيم الأعلى مع انخفاض الحساسية. فالحرز (2) لها نوعية حوالي 25% وحساسية حوالي 64% مع احتمال تطور فقر دم يقابل 30%.

8- فيما يلي الجدول (20) لمقارنة نتائج دراستنا مع دراسة الكاتب Gilles Clermont [8] والمنشورة في شباط 2006.

الجدول (20)	دراستنا	دراسة للكاتب Gilles Clermont [8] والمنشورة في شباط 2006
طريقة الدراسة	Cohort Study, Prospective	Cohort Study, Prospective
العينة	275 مريض شملت مرضى العناية الداخلية والجراحية، لم يكن لديهم فقر دم عند القبول. مع فترة إقامة ≤ 7 أيام لكل المرضى.	5170 مريض، شملت كل مرضى العناية المشددة بدون استثناء. متابعة فقر الدم باليوم 7 من القبول.
تطور فقر الدم المتأخر	71 مريض، 25.8%	1034 مريض، 20%
صفات العينة من ناحية العمر	كان العمر لدى المجموعة التي طورت فقر دم 15.02±55.07 والمجموعة التي لم تطور فقر دم 14.03±55.46. بدون فارق هام بين كلا المجموعتين	كان العمر لدى المجموعة مع فقر دم متأخر 17.2±60.1 والمجموعة بدون فقر دم 17.5±60.6 بدون فارق هام بين كلا المجموعتين
صفات العينة من ناحية الجنس	54.93% إناث في المجموعة التي طورت فقر متأخر مقارنة مع 47.06% إناث في المجموعة التي لم تطور فقر دم.	44.6% إناث في المجموعة التي طورت فقر متأخر مقارنة مع 43.4% إناث في المجموعة التي لم تطور فقر دم.
التشخيص عند القبول	مرضى الإنتان لهم ارتباط بفقر الدم P=0.01 مرضى جراحة القلب والأوعية ومرضى الرضوض لهم ارتباط مع فقر الدم المتأخر P=0.01، P=0.04 على الترتيب.	مرضى الجراحة لهم ارتباط قوي لتطوير فقر دم p<0.05.
فترة الإقامة في العناية المشددة	5.84±12.69 في مجموعة فقر الدم المتأخر وكانت 4.16±9.45 في المجموعة بدون فقر دم.	15.5±16.2 في مجموعة فقر الدم بينما كانت 4.0±5.2 في المجموعة بدون فقر دم.
APACHE III	25.81±66.39 في مجموعة فقر الدم المتأخر وكانت 20.37±53.63 في المجموعة بدون فقر دم. حيث كانت هنالك فارق هام احصائياً من أجل APACHE III ≤60 (P<0.0001)	23.6±54.9 في مجموعة فقر الدم، وكانت 25.1±46.7 في المجموعة بدون فقر دم. مع فارق هام احصائياً (p<0.05).

عوامل الخطورة: odd للمعطيات في أول 6 ساعات	o مريض جراحي: 2.05 - o تطبيق دواعم للقلوصية: 2.07 o لاكتات ≤ 2ملمول/ل: 2.3 - o وجود إنتان: 2.46 o APACHE III ≤ 60: 3.33	o مريض جراحي: 2.9 o جراحة غير اسعافية : 1.6 o تطبيق دواعم للقلوصية: 1.69 o لاكتات > 1.5 ملغ/دل: 1.79 o الانخفاض في قيمة الخضاب: 1.3 - -
النموذج التنبؤي للمعطيات المتوفرة في أول 6 سا	AUC = 0.76 (Hosmer and Lemeshow) P = 0.1	AUC = 0.77 (Hosmer and Lemeshow) P = 0.01

تاسعاً: الاستنتاج

إن مرضى فقر الدم المرتبط بالعناية المشددة لديهم فترة مكوث أطول من غيرهم.

يرافق مرضى فقر الدم المرتبط بالعناية المشددة مع أمراض مشاركة Co-morbidity أكثر من غيرهم.

تعتبر كلاً من: الانتان، APACHE III ≤ 60، لاكتات ≤2ملمول/ل، استخدام دواعم للقلوصية والمريض الجراحي عوامل خطورة لتطور فقر الدم في العناية المشددة.

يمكن لمعطيات متوفرة في أول 6ساعات من القبول في العناية المشددة أن تضع قراراً في اختيار المرضى الأكثر فائدة للعلاج باكراً بالايرثروبيوتين وبالتالي تقليل الحاجة لنقل الدم.

عاشراً: التوصيات والمقترحات

- تقليص فترة البقاء بالعناية المشددة بإتباع استراتيجيات علاجية ملائمة لكل حالة وبالتالي تقليل التعرض لعوامل الخطورة ما أمكن.
- إتباع الأساليب المحافظة للدم في العناية المشددة كالتقليل من حجم الفصادة.
- إجراء APACHE III لكل المرضى عند القبول.
- أقترح إجراء:

☒ دراسة فقر الدم المرتبط بالعناية المشددة وفق مشعرات الالتهاب كـ CRP.

☒ دراسة فقر الدم المرتبط بالعناية المشددة كعامل تنبؤي بالنتيجة Outcomes.

☒ دراسة فقر الدم المرتبطة بالفصادة بسبب إجراء تشخيصي أو علاجي.

المراجع:

1- Arthur C. Guyton, MD and John E. Hall, PhD: Textbook of Medical Physiology. Saunders; 11 edition (September 1, 2004); 419-426.
2- Hillman, RS, Ault, KA (Eds). Normal erythropoiesis, in: Hematology in Clinical Practice, McGrawHill, New York, p. 29.
3- Hillman RS, Henderson PA. Control of marrow production by the level of iron supply. J Clin Invest 1969;48:454–460.
4- Beutler, E, Lichtman, MA, Coller, BS; Williams' Hematology, 6th ed, McGraw-Hill, New York, 2001.
5- Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al, for the ABC Investigators. Anemia and blood transfusion in the critically ill patients. JAMA 2002;288:1499-507.
6- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot M, Duh M-S, Shapiro MJ: The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill: current clinical practice in the United States. Crit Care Med 2004, 32:39-52.
7- Nguyen BV, Bota DP, Melot C, Vincent JL: Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. Crit Care Med 2003, 31:406-410.
8- Eric B Milbrandt, Gilles Clermont, Javier Martinez, Alex Kersten, Malik T Rahim and Derek C Angus: Predicting late anemia in critical illness. Available online: http://ccforum.com/content/10/1/R39.
9- Clarence Chant, Gail Wilson and Jan O Friedrich: Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. Available online: http://ccforum.com/content/10/5/R140.
10- Robert J. DiDomenico, Jr., Pharma.D.; and Jeffery J. Mucksavage, Pharma.D: Anemia Of Critical Illness: Prevention and Treatment, Pharmacotherapy Self-Assessment Program, 5thed; Figure 1-1;89.
11- Eyster E. Nosocomial anemia. 10. JAMA 1973;223:73-4.
12- Henry ML. Iatrogenic anemia. Am J Surg 1986;151:362-3.
13- Barie PS. Phlebotomy in the intensive care unit: strategies for blood conservation. Crit Care 2004;8:S34–S36.
14- Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU: is there a reason? Chest 1995;108:767–771.
15- Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults: pattern of use and effect on transfusion requirements. N Engl J Med 1986;314:1233-5.
16- von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei, U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. Crit Care Med 1999;27:2630-9.
17- Keating EM, Meding JB, Faris PM, Riter MA. Predictors of transfusion risk in elective knee surgery. Clin Orthop 1998;357:50-9.16.
18- Toy PT, Kaplan EB, McVay PA, Lee SJ, Strauss RG, Stehling LC. Blood loss and replacement in total hip arthroplasty: a multicenter study. Transfusion 1992;32:63-7.
19- Higgins MR, Grace M, Ulan RA, Silverberg DS, Bettcher KB, Dossetor JB. Anemia in hemodialysis patients. Arch Intern Med 1977;137:172-6.
20- Aryeh S. Anemia in the critically ill. Crit Care Clin 2004;20:159-78.
21- Rogiers P, Zhang H, Lehman M, et al. Erythropoietin response is blunted in critically ill patients. Intensive Care Med 1997;23:159-62.
22- Hobisch-Hagen P, Wiedermann F, Mayr A, et al. Blunted erythropoietic response to anemia in multiply traumatized patients. Crit Care Med 2001;29:743-7.

23- Erslev AJ, Wilson J, Caro J. Erythropoietin titers in anemic, nonuremic patients. J Lab Clin Med 1987; 109:429.
24- Frede S, Frandrey J, Pagel H, et al. Erythropoietin gene expression is suppressed after lipopolysaccharide or interleukin 1-χ injections in rats. Am J Physio 1997;273: R1067-71.
25- Jelkman W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. J Interferon Cytokin Res 1998;18:555-9.
26- Corwin HL, Krantz SB. Anemia of the critically ill: "acute" anemia of chronic disease [editorial]. Crit Care Med 2000;28:3098-9.
27- Rudis MI, Jacobi J, Hassan E, Dasta, JF. Managing anemia in the critically ill patient. Pharmacotherapy, 2004;24:229-47.
28- Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, et al. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro: contribution to inhibitory action of interferon-α and tumor necrosis factor-α. J Clin Invest 1995;96:1085-92.
29- Lacombe C, Mayeux P. The molecular biology of erythropoietin. Nephrol Dial Transport 1999;14(suppl 2):22-8.
30- Krafte-Jacobs B, Levetown ML, Bray GL, Ruttiman UE, Pollack MM. Erythropoietin response to critical illness. Crit Care Med 1994;22:821-6.
31- Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. Crit Care Med 1999;27:2346-50.
32- Patteril MV, Davey-Quinn AP, Gedney JA, Murdock SD, Bellamy MC. Functional iron deficiency, infection and systemic inflammatory response syndrome in critical illness. Anaesth Intensive Care 2001;29:473-8.
33- Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-α alters red cell kinetics and induces anemia in vivo. FASEB J 1989;3:1637-43.
34- Spivak JL. Iron and the anemia of chronic disease. Oncology 2002;16(suppl 10):25-33.
35- Simchon S, Jan KM, Chien S. Influence of reduced red cell deformity on regional blood flow. Am J Physiol 1987;253:H898-903.
36- Dan L. Longo, MD: HARRISON'S Hematology and Oncology, 2010 ed, McGraw-Hill; 110-127
37- Peganini EP. Overview of anemia associated with chronic kidney disease: primary and secondary mechanisms. Semin Nephrol 1989;9:3-8.
38- Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, Scheuermann EH, Schoeppe W, Koch KM. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. Blood 1979;54:877-84
39- Pieracci FM, Barie PS. Diagnosis and management of iron related anemias in critical illness. Crit Care Med 2006;34:1898-905.
40- Munoz M, Romero A, Morales M, et al. Iron metabolism, inflammation and anemia in critically ill patients: acrosssectional study. Nutr Hospital 2005;20:115-20.
41- British Committee for Standards in Haematology; Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients, British Journal of Haematology, 2013, 160, tableII (447).
42- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352:1011-23.
43- Arthur C. Guyton, MD and John E. Hall, PhD: Textbook of Medical Physiology 11ed. Saunders; 11 edition (September 1, 2004); 427.
44- Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. JAMA 1998;279:217–221.

45- Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Crit Care Med 1998;26:1824–1828.
46- Winslow RM, Monge CC, Brown EG, Klein HG, Sarnquist F, Winslow NJ, McKneally SS. Effects of hemodilution on O2 transport in highaltitude polycythemia. J Appl Physiol 1985;59:1495–1502.
47- Similowski T, Agustı A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. Eur Respir J 2006;27: 390–396.
48- Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, Shlipak MG. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. Circulation 2006;113:2713–2723.
49- Salisbury AC, Alexander KP, Reid KJ,Masoudi FA, Rathore SS, Wang TY, Bach RG, Marso SP, Spertus JA, Kosiborod M. Incidence, correlates, and outcomes of acute, hospital-acquired anemia in patients with acute myocardial infarction. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:337–346.
50- Mehdi U, Toto R. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. Diabetes Care 2009;32:1320–1326.
51- Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. Chest 2001;120:1262–1270.
52- Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:2525–2538.
53- Rasmussen L, Christensen S, Lenler-Petersen P, Johnsen SP. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. Clin Epidemiol. 2010;3:1–5.
54- Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. Transfusion 2002;42:812–818.
55- Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2002;39:1780-6.
56- Karon BS, Griesmann L, Scott R, Bryant SC, Dubois JA, Shirey TL, Presti S, Santrach PJ. Evaluation of the impact of hematocrit and other interference on the accuracy of hospital-based glucose meters. Diabetes Technol Ther 2008;10:111–120.
57- Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, Neumann M, Feiner JR, Watson JJ, Hopf HW, Toy P. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. Anesthesiology 2000;92: 1646–1652.
58- Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. Crit Care Med 2009;37:1906–1912.
59- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E; Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N Engl J Med 1999;340:409–417.
60- Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, An R, Bowers PJ, Burton P, Klausner MA, et al.; EPO Critical Care Trials Group. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. N Engl J Med 2007;357:965–976.

61- Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. J Am Coll Cardiol 2002;40:27-33.
62- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1996;28:53-61.
63- Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. Lancet 1996;348:1055-60.
64- Hébert PC, Wells G, Tweeddale M, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1618-23.
65- Hardy J-F, Martineau R, Couturier A, et al. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. Br J Anaesth 1998;81(suppl 1):38-45.
66- Defoe GR, Ross CS, Olmstead EM, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Ann Thorac Surg 2001;71:769-76.
67- Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, et al. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1438-50.
68- Fang WC, Helm RE, Krieger KH, et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. Circulation 1997;96(9 suppl):II-194-99.
69- Wu W-C, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001;345:1230-6.
70- Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006;355:2085-96.
71- Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006;355:2071-84.
72- Dech ZF, Szaflarski NL. Nursing strategies to minimize blood loss associated with phlebotomy. AACN Clin Issues 1996;7:277-87.
73- Foulke GE, Harlow DJ. Effective measures for reducing blood loss from diagnostic laboratory tests in intensive care unit patients. Crit Care Med 1989;17:1143-5.
74- Smoller BR, Kruskall MS, Horowitz GL. Reducing adult phlebotomy blood loss with the use of pediatric-sized blood collection tubes. Am J Clin Pathol 1989;91:701-3.
75- Sanchez-Giron, F. & Alvarez-Mora, F. (2008) Reduction of blood loss from laboratory testing in hospitalized adult patients using smallvolume (pediatric) tubes. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 132, 1916–1919.
76- Mukhopadhyay, A., Yip, H.S., Prabhuswamy, D., Chan, Y.H., Phua, J., Lim, T.K. & Leong, P. (2010) The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study. Critical Care, 14, R7.
77- MacIsaac, C.M., Presneill, J.J., Boyce, C.A., Byron, K.L. & Cade, J.F. (2003) The influence of a blood conserving device on anaemia in intensive care patients. Anaesthesia and intensive care, 31, 653–657.
78- Miller KH. Decreasing diagnostic blood loss for patients in critical care units. Dimens Crit Care Nurs 1999;18:46-54.
79- Vernon S, Pfeifer GM. Blood management strategies for critical care patients. Crit Care Nurse 2003;6:35-41.
80- Cell saving device: available on http://en.wikipedia.org/wiki/Autotransfusion.

81- Figure of VAMP Venous Arterial blood Management Protection, available on http://www.medicalexpo.com/prod/edwards-lifesciences/closed-blood-sampling-systems-77962-473999.html
82- Littenberg B, Corwin H, Gettinger A, Leichter J, Aubuchon J. A practice guideline and decision aid for blood transfusion. Immunotherapy 1995;11:88-94.
83- Frederic S. Bongard, Darryl Y. Sue, Janine R. E. Vintch; CURRENT Diagnosis & Treatment, 3rd Ed, The McGraw-Hill, 2008: Table 3-1; 72.
84- Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2004;292:1555-62.
85- Bush RL, Pevec WC, Holcroft JW. A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. Am J Surg 1997;174:143-8.
86- Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. Transfusion 1999;39:1070-7.
87- American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Anesthesiology 1996;84:732-47.
88- Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. Transfusion 1994;34:396-401.
89- Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. Crit Care Med 2004;32:S542-S547.
90- British Committee for Standards in Haematology; Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients, British Journal of Haematology, 2013, 160, 445–464.
91- Dan L. Longo, MD: HARRISON'S Hematology and Oncology, 2010 ed, McGraw-Hill; 147-151.
92- Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. JAMA 1993;269: 3024-9.
93- Tsai AG, Cabrales P, Intaglieta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. Transfusion 2004;44: 1626-34.
94- Hovav T, Yedgar S, Manny N, Barshtein G. Alteration of red cell aggregability and shape during blood storage. Transfusion 1999;39:277-81.
95- Owens W, Tokessy M, Rock G. Age of blood inventory at a large tertiary care hospital. Vox Sang 2001;81:21-3.
96- Shander A, Goodnough LT. Update on transfusion medicine. Pharmacotherapy 2007;27(9 pt 2):57S-68.
97- Zallen G, Offner PJ, Moore EE, et al. Age of transfused blood is an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. Am J Surg 1999;178:570-2.
98- Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion: an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. Arch Surg 1997;132:620-4.
99- Keller ME, Jean R, LaMorte WW, et al. Effects of age of transfused blood is associated with length of stay in trauma patients: a preliminary report. J Trauma 2002;53:1023-5.
100- Martin CM, Sibbald WJ, Lu X, et al. Age of transfused red cells is associated with ICU length of stay [abstract]. Clin Invest Med 1994;17:124.
101- Purdy FR, Tweeddale MG, Merrick PM. Association of mortality with age of blood transfused in septic ICU patients. Can J Anesth 1997;44:1256-61.

102- Stowell CP, Levin J, Spies BD, Winslow RM. Progress in the development of RBC substitutes. Transfusion 2001;41: 287-99.
103- Cartier J, Sibbald W, Vincent JL. Hemoglobin solutions—not just blood cell substitutes. Crit Care Med 2000;28:3025-34.110.
104- Cartier J, Vincent JL. Hemoglobin solutions. Crit Care Med 2003;31(suppl):S698 707.
105- Donelly SM, Posen GA, Ali MAM. Oral iron absorption in hemodialysis patients treated with erythropoietin. Clin Invest Med 1991;14:271-6.
106- Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open label, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22:1301-7.
107- Nissenson AR, Charytan C. Controversies in iron management. Kidney Int 2003;64(suppl 87):S64-71.
108- Hallberg L, Hulten L, Gramatkovski E. Iron absorption from the whole diet in men: how effective is the regulation of iron absorption? Am J Clin Nutr 1997;66:347-56.
109- Nissenson AR, Berns JS, Sakiewicz P, et al. Clinical evaluation of heme iron polypeptide: sustaining a response to rHuEPO in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2003;42:325-30.
110- McEvoy GK, ed. American Hospital Formulary service (AHFS) Drug Information. Bethesda, MD; American Society of Health System Pharmacists Inc. 1995:1237-42.
111- Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. Am J Kidney Dis 1995;26:41-6.
112- National Kidney Foundation. KDOQI: clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. Am J Kidney Dis 2006;47(5 suppl 3):S16-85.
113- Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. 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 2007;18:975-84.
114- Cieri E. Does iron cause bacterial infections in patients with end-stage renal disease? ANNA J 1999;26:591-6.
115- Weinberg ED. Nutritional immunity: host's attempt to withhold iron from microbial invaders. JAMA 1975;231: 39-41.
116- Marx JJ. Iron and infection: competition between host and microbe for a precious element. Best Pract Res Clin Haematol 2002;15:411-26.
117- Jurado RL. Iron, infections, and the anemia of inflammation. Clin Infect Dis 1997;25:888-95.
118- Manor L, Brophy DF. Risk of infection with intravenous iron. Ann Pharmacother 2007;41:1476-80.
119- Boelaert JR, Daneels RF Schurgers ML, Matthys EG, Gordts BZ, van Landuyt HW. Iron overload in hemodialysis patients increases the risk of bacteremia: a prospective study. Nephrol Dial Transplant 1990;5:130-4.
120- Tielemans CL, Lenclud CM, Wens R, Collart FE, Dratwa M. Critical role of iron overload in the increased susceptibility of hemodialysis patients to bacterial infections: beneficial effects of desferrioxamine. Nephrol Dial Transplant 1989;4:883-7.
121- Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic hemodialysis patients: a multicentre prospective study. Nephrol Dial Transplant 1995;10:377-81.
122- Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1996;28:529-34.

123- Macdougall IC (July 2000). "Novel erythropoiesis stimulating protein". Semin. Nephrol. 20 (4): 375–81.
124- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288:2827-35.
125- Gabriel A, Kozek S, Chiari A, et al. High-dose recombinant human erythropoietin stimulates reticulocyte production in patients with multiple organ dysfunction syndrome. J Trauma 1998;44:361-7.
126- van Iperen CE, Gaillard CAM, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJM, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. Crit Care Med 2000;28:2773-8.
127- Still JM Jr, Belcher K, Law EJ, et al. A double-blinded prospective evaluation of recombinant human erythropoietin in acutely burned patients. J Trauma 1995;38:233-6.
128- Shermock KM, Horn E, Lipsett PA, Pronovost PJ, Dorman T. Number needed to treat and cost of recombinant human erythropoietin to avoid one transfusion-related adverse event in critically ill patients. Crit Care Med 2005;33:497-503.
129- MacLaren R, Sullivan PW. Cost-effectiveness of recombinant human erythropoietin for reducing red blood cells transfusions in the critically ill patients. Value Health 2005;8:105-16.
130- Couvret C, Laffon M, Baud A, Payen V, Burdin P, Fusciardi J. A restrictive use of both autologous donation and recombinant human erythropoietin is an efficient policy for primary total hip or knee arthroplasty. Anesth Analg 2004;99:262-71.
131- Amgen Inc. Aranesp (darbepoetin alfa for injection) package insert. Thousand Oaks, CA; March 2007.
132- Ortho Biotech Products. Procrit (epoetin alfa for injection) package insert. Raritan, NJ; November 2007.
133- Amgen Inc. Epogen (epoetin alfa for injection) package insert. Thousand Oaks, CA; March 2007.
134- Rizzo JD, Sommerfield MR, Hagerty KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2008;26:132-49. (Erratum in J Clin Oncol 2008;26:1192.)
135- Henke M, Laszig R, Rübe C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double blind, placebo-controlled trial. Lancet 2003;362:1255 60.
136- Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst 2006;98:708-14.
137- U.S. Food and Drug Administration. Information on erythropoiesis stimulating agents (ESA) (marketed as Procrit, Epogen, and Aranesp). Available from www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm.
138- Knaus WA, Wagner DP, et al. The APACHE III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest. 1991; 100: 1619-1636.

……

……

……