



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

**فائدة استخدام جرعة وحيدة أسبوعياً تحت الجلد من
الإريثروبويتين ألفا عند مرضى التحال الدموي
(دراسة مقارنة)**

**The importance of using a weekly subcutaneous
single dose of Erythropoietin Alfa in hemodialysis
patients (comparative study)**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"
في الأمراض الباطنة

برئاسة
الأستاذ الدكتور
حسام الدين شبلي

بإشراف
المدرّس الدكتور
قصي حسن

إعداد طالب الدراسات العليا
د. عامر توفيق زين الدين

٢٠١٥ م

المحتويات

الباب الأول : الدراسة النظرية

- ❖ أولاً : فقر الدم والقصور الكلوي .
- ❖ ثانياً : تعريف وانتشار فقر الدم في سياق المرض الكلوي المزمن
- ❖ ثالثاً : أسباب فقر الدم في سياق المرض الكلوي المزمن
- ١ . نقص إنتاج الإريثروبويتين في سياق المرض الكلوي المزمن
- ٢ . انخفاض عمر الكريات الحمر
- ٣ . النزف
- ٤ . تثبيط اصطناع الكريات الحمر في الوسط اليوريميائي
- ٥ . اضطراب استقلاب الحديد ، الهبسيدين ، وفقر الدم في المرض المزمن
- ٦ . الالتهاب و فقر الدم في سياق المرض المزمن
- ٧ . عوز الفوليك أسيد ، الفيتامين D والزنك
- ٨ . فرط الحمل من الألمنيوم
- ٩ . فرط هرمون جارات الدرق و تليف النقي
- ١٠ . الأدوية
- ❖ رابعاً : عقابيل فقر الدم في المرض الكلوي المزمن
- ❖ خامساً : فرط الكريات الحمر في سياق بعض الأمراض الكلوية
- ❖ سادساً : علاج فقر الدم كلوي المنشأ
- i . العوامل المحرصة لإنتاج الحمر
 - ١ - الإيبوتين
 - ٢ - داربيبوتين ألفا
 - ٣ - ميتوكسي بولي إيثيلين غليكول إيبوتين بيتا
 - ٤ - أشكال أخرى من محرضات تركيب الكريات الحمر
 - ٥ - العلاج بمحرضات تركيب الكريات الحمر
- ii . الحديد
 - A . مشعرات حالة الحديد
 - ١ - فريتئين المصل
 - ٢ - حديد المصل ، الترانسفيرين وإشباع الترانسفيرين
 - ٣ - مستقبلات الترانسفيرين
 - ٤ - نسبة الكريات الحمر ناقصة الصباغ
 - ٥ - محتوى الشبكيات من الخضاب
 - ٦ - حديد نقي العظم
 - B . العلاج بالحديد الوريدي
- iii . هدف العلاج بمحرضات تركيب الكريات الحمر و الحديد

الباب الثاني : الدراسة العملية :

❖ أولاً: معلومات الدراسة.

❖ ثانياً : الدراسة الإحصائية.

١ - عينة التجربة.

٢ - نتائج التجربة.

❖ ثالثاً: ملخص نتائج الدراسة.

❖ رابعاً: المقارنة و المناقشة.

❖ خامساً :التوصيات و المقترحات.

الباب الثالث : المراجع

الباب الأول

الدراسة النظرية

أولاً : فقر الدم و القصور الكلوي :

يعد فقر الدم أحد عقابيل المرض الكلوي المزمن ، الناتج عن عوز الإريثروبويتين ذي الدور الرئيسي في اصطناع الكريات الحمر . و من الممكن أن يتظاهر مبكراً في سياق المرض الكلوي المزمن ، تزداد شدته و انتشاره بالتوازي مع ترقى المرض الكلوي .

يعتبر فقر الدم أحد أهم اختلالات المرض الكلوي المزمن نظراً لأثره الكبير على نوعية الحياة عند مرضى الفشل الكلوي و ترافقه مع العديد من الاختلالات .

ثانياً : تعريف و انتشار فقر الدم في سياق المرض الكلوي المزمن :

تم تعريف فقر الدم بأنه تركيز الخضاب الأقل من 13.5 غ / دل عند الرجال و أقل 12 غ / دل عند النساء [1-2]

بشكل عام ، يصبح فقر الدم أكثر انتشاراً كلما انخفضت الوظيفة الكلوية . و يصبح عند جميع المرضى تقريباً في المرحلة النهائية للمرض الكلوي . [3-4]

في دراسة أجريت على 12055 مريض من مراجعي العيادات في بوسطن ، استخدمت معادلة

كوكروفت – غولت لحساب تصفية الكرياتينين ، و معادلة MDRD (Modification Diet in Renal Disease) لتقييم معدل الرشح الكبي منسوباً إلى مساحة سطح الجسم ، و جدوا أن الهيماتوكريت ينخفض تدريجياً عندما تصبح تصفية الكرياتينين أقل من 60 مل / د عند الرجال و أقل من 40 مل / د عند النساء . [5]

و في دراسة أجريت في اليابان على 54848 مريض بعمر 18 سنة ، استخدمت معادلة كوكروفت – غولت لحساب تصفية الكرياتينين، وجد انخفاض هام احصائياً في قيم الخضاب عند الرجال و النساء الذين انخفضت تصفية الكرياتينين لديهم عن 70 و 50 مل / د على الترتيب بالمقارنة مع أولئك الذين لديهم التصفية أكثر من 80 مل / د . [6]

ثالثاً : أسباب فقر الدم في سياق المرض الكلوي المزمن :

يمكن لفقر الدم في سياق المرض الكلوي المزمن أن يتطور لنفس الأسباب عند المرضى بدون مرض كلوي مثل عوز الحديد ، عوز فيتامين B12 و الفوليك أسيد ، النزف أو الانحلال الدموي المزمن. [13-14-15]

يكون فقر الدم في المرض الكلوي المزمن عادة سوي المناسب ، سوي الصباغ ، أو ناقص الصباغ قليلاً. [8]. مع نقص بإنتاج الكريات الحمر . [16-17-18]

تتضمن أسباب ذلك نقص الإريثروبويتين ، عوز الحديد ، النزف ، الانحلال الدموي ، الالتهابات المزمنة ، بالإضافة إلى عوامل جائلة في الدم تثبط اصطناع الكريات الحمر . [19-20-21]

أثبتت معظم التجارب أن عوز الإريثروبويتين يشكل السبب الأساسي لفقر الدم في المرض الكلوي المزمن. [22-23-24-25]

١ - نقص انتاج الإريثروبويتين في سياق المرض الكلوي المزمن :

في الشخص الطبيعي يزداد إنتاج الإريثروبويتين استجابة لانخفاض كتلة الكريات الحمر . أما في المرض الكلوي المزمن فعلى الرغم من أن تركيز الإريثروبويتين قد يبقى طبيعياً أو مرتفعاً بالمقارنة مع الأشخاص طبيعياً الخصاب إلا أنه يعتبر منخفضاً بالمقارنة مع انخفاض أرقام الخصاب . [26-30].

يزداد تركيز الإريثروبويتين مع ازدياد شدة فقر الدم في المرض الكلوي المزمن الخفيف إلى المتوسط ، على الرغم من أن هذه الزيادة غير كافية لرفع الخصاب إلى القيم الطبيعية . [31].

إلا أنه عند انخفاض تصفية الكرياتينين عن 40 مل / د يصبح تركيز الإريثروبويتين منخفضاً بشدة و غير متوافق مع درجة فقر الدم . [31]

في دراسة أجريت على ٣٩٥ مريض ، وجد أن تركيز الإريثروبويتين يرتفع مع انخفاض الخصاب إلا عندما تصبح تصفية الكرياتينين أقل من 40 مل/ د فإنه يصبح منخفضاً بشدة . [32]

٢ - انخفاض عمر الكريات الحمر :

على الرغم من نشر العديد من التجارب التي أثبتت انخفاض عمر الكريات الحمر في سياق المرض الكلوي المزمن [3-17-33] ، إلا أنه من غير الواضح بعد مقدار النسبة التي يساهم فيها بفقر الدم في هذا السياق .

تكون الكرية الحمراء في الوسط اليوريميائي أكثر هشاشة تحت التأثير الحلولي خصوصاً قبل التحال الدموي [34]، على الرغم من أن ذلك لم يتم تأكيده عند الأطفال الموضوعين على التحال البريتواني [35]

تتأثر قدرة الكرية الحمراء في الوسط اليوريميائي على المرور في الأوعية الشعرية بسبب تشوه شكلها و نقص قدرتها على تغيير شكلها [36]

بالإضافة إلى عدم قدرتها على إبداء استجابة مناسبة عند تعرضها للجذور المؤكسدة [37-39] ، بسبب عوز الغلوتاثيون [40] ، و التي قد تستفيد من القدرة المضادة للأكسدة للفيتامين E المرتبط بأغشية أجهزة التحال [39-41]

عوز الكارنتين قد يساهم أيضاً بإنقاص عمر الكريات الحمر في الوسط اليوريميائي [42-43]، كذلك فإن الترسيب غير الطبيعي لعوامل المتممة في الكرية الحمراء قد يلعب دوراً في الإزالة البكرة من الدوران [44]

٣- النزف :

يعتبر النزف أحد أهم اختلاطات المرض الكلوي المزمن . يلعب اضطراب عوامل الإرقاء دوراً أساسياً في النزف الخفي من الأنبوب الهضمي عند مرضى القصور الكلوي [45] كذلك فإن كمية الدم التي يخسرها المريض في أجهزة التحال و التحاليل الدموية المتعددة تساهم في فقر الدم لديه .

تم تقدير كمية الخسارة الدموية لمريض التحال الدموي في أجهزة التحال في دراسة نشرت سنة ١٩٧١ من 1 إلى 3 لتر /سنة [46]

مع تطور أجهزة التحال و وسائل التشخيص المخبري انخفضت هذه الكمية بشكل ملحوظ . في دراسات أجريت مؤخراً تم تقدير كمية الدم الضائعة في دارة أجهزة التحال في كل جلسة بين 0.5-0.6 مل [47] . و معدل وسطي 0.98 مل في دراسة أخرى [48].

٤- تثبيط اصطناع الكريات الحمر في الوسط اليوريميائي :

تم تحديد العديد من المواد السامة التي تزداد في المرض الكلوي المزمن [49-50] و التي تتضمن مواداً ذات تأثيرات دموية مثل الحمض الكينولوني [51] ، و أن- أستيل-سيريل-اسبارتيل-ليزيل-برولين (AcSDKP[52])، إلا أنها لا يوجد دليل مقنع بأن أيّاً من هذه المواد له تأثير هام على فقر الدم في سياق المرض الكلوي المزمن . على الرغم من ذلك فإن الاستجابة للعوامل المحرصة

لاصطناع الكريات الحمر تتحسن بجلسات التحال ، كما أن جرعات الإريثروبويتين المعطاة لمرضى فقر الدم في سياق المرض الكلوي المزمن هي أعلى بكثير من كمية الإريثروبويتين المفروزة بشكل طبيعي في مصل الشخص الطبيعي ، مما يؤكد وجود انخفاض في الاستجابة .

و بعيداً عن تلك المواد المذكورة المترافقة مع فقر الدم ، فإنه من المرجح أن يكون تثبيط اصطناع الكريات الحمر في سياق المرض الكلوي المزمن مترافقاً مع الحالة الالتهابية المزمنة ، و التي تؤدي إلى ما يعرف بفقر الدم في المرض المزمن .

العوامل المؤدية إلى فقر الدم في المرض المزمن هي انخفاض إنتاج الإريثروبويتين و الاستجابة له ، بالإضافة إلى تأثير الهبسيدين في إنقاص توافر و امتصاص الحديد [53]

لم يلاحظ انخفاض في جرعة العوامل المحرصة على اصطناع الكريات الحمر المستخدمة عند مرضى يخضعون لجلسات تحال متكررة (ست جلسات أسبوعياً) بالمقارنة مع الطريقة التقليدية (ثلاث جلسات أسبوعياً) [53b]

٥- اضطراب استقلاب الحديد ، الهبسيدين ، و فقر الدم في المرض المزمن :

يكون توازن الحديد سلبياً في المرض الكلوي المزمن ، بسبب الخسارة المتكررة للدم (النزف الهضمي ، سحب الدم المتكرر لإجراء التحاليل المخبرية و الخسارة الدموية في أجهزة التحال) ، و التي لا تعوض في أغلب الأحيان .

في غياب الالتهابات المزمنة يؤدي ذلك إلى انخفاض فريتين المصل ، الحديد ، و انخفاض إشباع الترانسفيرين تحت 16% ، و التي تمثل العتبة الضرورية التي تضمن التزويد الطبيعي لنقي العظم بالحديد [54]

أظهرت بعض الدراسات انخفاضاً في الامتصاص المعوي للحديد عند المرضى الموضوعين على جلسات التحال [55-56] و الذي غالباً ما يكون بسبب الالتهاب المرافق و كذلك احتمال منافسة الألمنيوم للحديد على الامتصاص . على أية حال فقد بينت الدراسات أن الامتصاص يزداد عند إعطاء الإريثروبويتين و لا يختلف بشكل ملحوظ بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين . [57-58].

أما في المرض الكلوي المزمن ، فإن الالتهاب المزمن المرافق يؤدي إلى تثبيط إضافي للامتصاص و الاستقلاب الملائم للحديد . (٢٥٢)

إن تحديد الدور الرئيسي الذي يلعبه الهبسيدين في استتباب الحديد في الحالة الطبيعية و فقر الدم في المرض المزمن قد أعاد تعريف فهمنا لاستتباب الحديد في المرض الكلوي المزمن كذلك . [59-64] .

الهبيديين ، و هو ببثيد يصطنع و يفرز من الكبد ، [65] ، يقوم بتنظيم و تعديل توازن الحديد عن طريق الفيروبروتين[66] . و هو ناقل مهم للحديد ، و له دور أساسي في امتصاص الحديد من العفج و تحريره من الماكروفاج[67] .

يلعب الهبيديين دوراً سلبياً في امتصاص و استقلاب الحديد : فالتراكيز العالية من الهبيديين تضعف امتصاص الحديد في العفج وتقلل من تحرير الحديد من الماكروفاج . أما التراكيز المنخفضة من الهبيديين فإنها تعزز من امتصاص الحديد و ترفع استقلاب الحديد في الماكروفاج .

لذلك يتوقع لتراكيز الهبيديين أن تكون مرتفعة في فرط حمل الحديد ، و منخفضة في عوز الحديد .

في الشخص الطبيعي ، الوارد الفموي الطبيعي من الحديد يؤدي إلى زيادة واضحة في تركيز الهبيديين[68]

بعض أشكال الهيموكروماتوز الوراثي مثل الهيموكروماتوز الشبابي يحدث بسبب طفرة في مورثات الهبيديين [69]

يمكن لاصطناع الهبيديين أن يزداد في التفاعلات المناعية من النمط الثاني التي تحدث بواسطة الانترلوكين6 و ليس الانترلوكين1 أو عامل النخر الورمي ألفا [70-71] ، لذا و بنفس الآلية تستطيع الالتهابات المزمنة التأثير على توافر الحديد و تؤدي إلى فقر الدم في سياق الأمراض المزمنة .

يزيد كل من فقر الدم و الإريثروبويتين و نقص الأكسجة من امتصاص و توافر الحديد عن طريق إنقاص اصطناع الهبيديين[72-73] ، على الرغم من أن الهبيديين ليس هدفاً مباشراً لمورثة ال HIF[74] .

أجريت عدة دراسات لقياس تركيز الهبيديين في المرض الكلوي المزمن و توصلت إلى عدة نتائج [75] :

- ١ - ينخفض تركيز الهبيديين عند الشخص الطبيعي بوجود فقر الدم ، أما في المرض الكلوي المزمن فإن تركيزه يبقى مرتفعاً بالنسبة إلى تركيز الخضاب المنخفض .
- ٢ - ينخفض تركيز الهبيديين عند الشخص الطبيعي بمقدار 70-75 % بعد 24 ساعة من إعطاء الإريثروبويتين [76] .
- ٣ - وجد تركيز الهبيديين مرتفعاً عند مرضى التحال إلا أنه لم يتأثر بأي من تركيز الانترلوكين 6 أو العلاج بالإريثروبويتين ، على الرغم من أنه انخفض قليلاً بعد البدء بالمعالجة ، [77] .

لوحظ ارتفاع تركيز الهبسيدين عند مرضى فقر الدم بوجود فشل كلوي (تصفية الكرياتينين 20 – 70 مل / د) و قلبي مشترك بالتوافق مع اضطراب توازن الحديد .[78]

أدى العلاج بالإريثروبويتين إلى انخفاض في تركيز الهبسيدين ، و الذي قد يعتبر كمشعر لاستجابة نقي العظم .[78]

كذلك فقد انخفض تركيز الهبسيدين بعد البدء بالعلاج بجلسات التحال [79-80]

و في تجارب أخرى وجد الهبسيدين بتركيزات طبيعية في المرض الكلوي المزمن و لم يتم اثبات النتائج المذكورة في الدراسات السابقة [79-82] .

على الرغم من أن الهبسيدين قد أدى إلى توضيح أكبر لعوز الحديد في المرض الكلوي المزمن ، فإننا بحاجة إلى العمل أكثر لينضم الهبسيدين إلى الفريتين و اشباع الترانسفيرين كتقييم روتيني للحديد في المرض الكلوي المزمن .

٦- الالتهاب و فقر الدم في سياق المرض المزمن :

يعتبر فقر الدم اختلاطاً شائعاً للأخماج و الالتهابات المزمنة ، و يطلق عليه فقر الدم في سياق المرض المزمن [53]. تنخفض الاستجابة للإريثروبويتين عند مرضى القصور الكلوي المزمن بوجود التهاب حاد ، خمج أو سرطان [83] .

إن الحالة الالتهابية المزمنة مع ارتفاع تركيز سايتوكينات المصل و انخفاض اللمفاويات و تعداد الخلايا CD4 T ، و صفت عند مرضى التحال [84] . كذلك استخدم تركيز البروتين الارتكاسي C كمشعر لتقييم الحالة الالتهابية في المرض الكلوي المزمن ، و مراقبة و توقع تأثير الالتهاب على اصطناع الكريات [85] .

لقد تم توضيح أثر الالتهاب المزمن على استقلاب الحديد و نقص عمر الكريات الحمر سابقاً . كذلك فإن السايتوكينات الالتهابية تساهم في فقر الدم عن طريق تثبيط اصطناع الإريثروبويتين و انخفاض الاستجابة له .

يقوم عامل النخر الورمي ألفا بتنشيط مباشر لاصطناع الكريات الحمر [86] ، و تثبيط إفراز الإريثروبويتين [87] . يؤدي العلاج بمضادات عامل النخر الورمي ألفا عند مرضى الداء الرثياني و أمراض الأمعاء الالتهابية إلى تحسن في أرقام الخضاب [88-89].

تتداخل السايتوكينات الالتهابية مثل عامل النخر الورمي ألفا ، الانترلوكين 1 ، الانترلوكين 8 ، الانترلوكين 12 ، و الانتيرفيرون غاما في اصطناع الكريات الحمر بعدة آليات تتضمن :

i. تحريض الموت الخلوي المبرمج [90]

ii. انخفاض عدد مستقبلات الإريثروبويتين

iii. تأثير سمي مباشر [91-92]

iv. كما اقترح أن الالتهاب يؤدي إلى تحرير مستقبلات ذوابة للإريثروبويتين و التي قد تضعف من الاستجابة للإريثروبويتين .

٧- عوز الفوليك أسيد ، الفيتامين D والزنك :

توجد خسارة في الفولات مترافقة مع جلسات التحال ، على الرغم من أن الحمية العادية تعوض خسارة الفولات تلك . إلا أن مخزون الجسم من الفولات يفضل أن يقيم عن طريق قياس فولات الكريات الحمر . لأن تركيز الفولات في المصل يرتبط بشدة بالوارد الغذائي قبل إجراء الاختبار ، و يعطي قيم مرتفعة كاذبة لعوز الفولات [94] .

تساعد مناسب الكريات الحمر (حجم الكرية الوسطي ، تركيز الخضاب الوسطي في الكرية) في تقييم عوز الفولات عند مرضى التحال . [95-96]

إن عوز الفيتامين D يعتبر مؤشراً مستقلاً لفقر الدم في المراحل المبكرة من المرض الكلوي المزمن [7-97] و عند الشخص الطبيعي [98] . إلا أنه من غير المعروف فيما إذا كان للفيتامين D أثر مباشر على اصطناع الكريات الحمر [99] ، أم أنه مجرد مشعر يدل على الحالة التغذوية .

لم يؤدي تعويض الفيتامين D بجرعة 50,000 وحدة في الشهر عند مرضى التحال إلى أي تغيير في الخضاب ، على الرغم من احتمال أنه ساهم بخفض جرعة الإريثروبويتين .

لوحظ وجود عوز الزنك عند مرضى التحال الدموي [101-102] ، كما أن تعويضه ساهم بتحسين في أرقام الخضاب [103-104] .

٨- فرط الحمل من الألومنيوم :

استخدم الألومنيوم في الماضي بشكل كبير عند مرضى التحال بسبب دوره في الأمعاء كخالب للفوسفور . و على الرغم من استبداله بخالبات الفوسفور الحاوية على الكالسيوم أو غيرها ، إلا أن التعرض للألومنيوم بالطريق الوريدي خلال جلسات التحال الدموي لا يزال يشاهد هذه الأيام [104 b,c] ، لذا فإن التأثير السمي للألومنيوم على اصطناع الكريات الحمر تمت دراسته بشكل موسع .

يتميز التأثير السمي للألومنيوم على اصطناع الكريات الحمر بما يلي :

١- اضطراب استقلاب الحديد [105]

٢- تثبيط مباشر لاصطناع الكريات الحمر [106-107]

٣- خلل في بنية و نفوذية غشاء الكرية الحمراء [108-110]

إن التأثير الدموي الأكثر ملاحظة لفرط الحمل من الألومنيوم عند مرضى التحال هو فقر دم صغير المناسب [111-112] ، و الذي يتحسن عن طريق استخدام ماء غير شاردي للتقليل من الألومنيوم في سائل التحال [113] أو عن طريق المعالجة بالديسفيريوكزامين كخالب للألمنيوم [114] .

تنخفض الاستجابة للإريثروبيوتين عند مرضى التحال الذين لديهم تراكيز عالية من الألومنيوم و تتحسن بالمعالجة بالديسفيريوكزامين [115-116].

إن التحسن في قيم الخضاب لوحظ أيضاً عند مرضى التحال المعالجين بالديسفيريوكزامين حتى بغياب الانسمام الصريح بالألومنيوم [117-118] .

٩- فرط هرمون جارات الدرق و تليف النقي :

يثبط هرمون جارات الدرق PTH اصطناع الكريات الحمر بشكل غير مباشر ، إذ يعتبر هذا التأثير في المقام الأول نتيجة لتليف النقي [119] . يترافق فرط نشاط جارات الدرق الثانوي مع ضعف الاستجابة للإريثروبيوتين [120]، عند المرضى البالغين تنخفض الاستجابة للإريثروبيوتين بنسبة 30 % عند ارتفاع ال PTH من 0 إلى 1000 بيكوغرام /مل [121] . أما عند الأطفال لم يلاحظ ارتباط بين تركيز الخضاب و ال PTH [122].

١٠ - الأدوية :

استخدام الأدوية الحاصرة لسبيل الرينين - أنجيوتنسين قد يؤدي أو يسبب فقر الدم لعدة أسباب [123] :

- i. الأنجيوتنسين 2 يساعد في تمايز الكريات الحمر و هذه الأدوية تخفض من تركيزه [124]
- ii. بعض المواد التي تثبط اصطناع الكريات الحمر، تتراكم باستخدام حاصرات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين [52]
- iii. تركيز الإريثروبيوتين الداخلي ينخفض بسبب التأثيرات الهيموديناميكية لهذه الأدوية [125]
- iv. كذلك فقد لوحظ أن هذه الأدوية تؤدي إلى فقر الدم و انخفاض الاستجابة للإريثروبيوتين نتيجة انخفاض تركيز تستوسترون المصل عند الرجال الأصغر من 60 سنة [126]

كذلك فإن الأدوية المستخدمة بعد زرع الكلية قد تؤدي إلى تثبيط نقوي يساهم في احداث فقر الدم [127-129]

رابعاً : عقابيل فقر الدم في المرض الكلوي المزمن :

لقد أدى توفر العلاج بالإريثروبويتين إلى زيادة الاهتمام بالدور الذي يلعبه فقر الدم في نوعية الحياة والإنذار في المرض الكلوي المزمن .

لقد أظهرت العديد من الدراسات المراقبة بشكل مستمر و جلي أن انخفاضاً معتدلاً في تركيز الخضاب يترافق مع العديد من الاختلالات . يتضمن ذلك المرضى الموضوعين على التحال [1-130] و مرضى القصور الكلوي المزمن غير الموضوعين على التحال [131]، كما هو عند الأشخاص بدون مرض كلوي [132]، و الأشخاص بوجود أمراض أخرى كقصور القلب [133] .

في المرض الكلوي المزمن ترافقت شدة فقر الدم مع ازدياد معدل تدهور الوظيفة الكلوية [134] ، مما يؤكد الفكرة القائلة بأن نقص الأكسجة داخل الكلية يلعب دوراً في ترقى المرض الكلوي [135-136] . كما يعتبر فقر الدم عامل خطورة مهم لتطور ضخامة البطين الأيسر [137-138] و الذي يعتبر سبباً مهماً للوفيات و الاختلالات القلبية .

كما لوحظ ترافق اعتلال الشبكية المنمي عند مرضى السكري مع وجود فقر الدم [139].

بشكل مثير للاهتمام ، و بمراقبة العلاقة بين أرقام الخضاب و الاختلالات و الأمراض المذكورة سابقاً ، وجد أنها تتحسن بشكل ملحوظ في التراكيز الطبيعية للخضاب ، مما يقود لفرضية أن رفع أرقام الخضاب يترافق مع إنذار أفضل إلا أن التجارب فشلت في إثبات ذلك .

خامساً: فرط الكريات الحمر في سياق بعض الأمراض الكلوية :

على الرغم من أن فقر الدم اختلاط وصفي للمراحل المتقدمة من المرض الكلوي المزمن ، إلا أن بعض الأمراض الكلوية تترافق مع ارتفاع غير طبيعي للكريات الحمر . إن الآلية لهذا الارتفاع غير مفهومة بشكل تام ، إلا أنها تترافق غالباً مع زيادة إفراز الإريثروبويتين :

- ١ - الكلية عديدة الكيسات
- ٢ - فرط الحمر التالي لزرع الكلية
- ٣ - تضيق الشريان الكلوي
- ٤ - أورام الكلية

سادساً : علاج فقر الدم كلوي المنشأ :

i. العوامل المحرزة لإنتاج الحمر :

تم تطوير الإريثروبويتين البشري المنشأ في ثمانينات القرن العشرين ، في ذلك الوقت لم يكن واضحاً مدى أهمية هذه العقار في علاج فقر الدم كلوي المنشأ .

أظهرت التجارب الأولى على الإريثروبويتين عند مرضى التحال الدموي ارتفاعاً ملحوظاً في قيم الخضاب [9-11] .

في السنوات اللاحقة أصبح استخدام الإريثروبويتين روتينياً عند مرضى التحال في جميع أنحاء العالم ، و امتد استخدامه ليشمل مرضى الفشل الكلوي غير الموضوعين على التحال ، و مرضى فقر الدم لأسباب غير كلوية مثل مرضى السرطانات مع علاج كيماوي .

تم تطوير عدة أشكال من الإريثروبويتين و عدة مشابهاة تستطيع بشكل مباشر أو غير مباشر تفعيل مستقبلات الإريثروبويتين .

١ - الإيبوتين :

يدل مصطلح الإيبوتين على الإريثروبويتين البشري المنشأ وله أنواع منها : إيبوتين ألفا و بيتا ، يتشابهان بشكل كبير في التركيب و يختلفان عن بعضهما بعدد الروابط السكرية [140] .

استخدمت التجارب الأولى الطريق الوريدي ثلاث مرات أسبوعياً عند مرضى التحال الدموي ، و تم لاحقاً تجربة الطريق تحت الجلد ، ضمن الأدمة و ضمن البريتوان [141-142] .

بعد الحقن الوريدي للإريثروبويتين ينخفض تركيزه المصلي بشكل سريع مع نصف عمر حيوي من 4 إلى 11 ساعة [143]

أما بالطريق تحت الجلد يكون التركيز الأعظمي في البلازما بعد 12 ساعة من الإعطاء مساوياً 4 إلى 10 % بالمقارنة مع نفس الجرعة بالطريق الوريدي ، و ينخفض التركيز بشكل أبطأ ليبقى أكثر من القيم القاعدية حتى أربعة أيام [142-143] .

إن التوافر الحيوي للإريثروبويتين عند إعطائه بالطريق تحت الجلد يساوي 20 إلى 25 % ، و على الرغم من ذلك فإن الطريق تحت الجلد أكثر فعالية من الطريق الوريدي إذ يحقق نفس مستوى الخضاب مع جرعة أقل ب 30% [144-145] .

من المحتمل أن يكون التركيز البلازمي العالي للإريثروبويتين عند الإعطاء الوريدي و انخفاضه بشكل سريع غير كاف لتحريض تركيب الكريات الحمر بالمقارنة مع تركيز أقل و أكثر

استمرارية عند استخدام الطريق تحت الجلد مما يسمح بتحريض مستمر لتركيب الكريات الحمر و نتائج أفضل [144-145].

الطريقة الأشيع هي إعطاء ثلاث جرعات أسبوعياً ، على الرغم من إمكانية إعطائه مرة أسبوعياً [146] و مرتين أسبوعياً و مرة يومياً [147] .

في عام ٢٠٠٢ حدثت حالات عديدة من لا تنسج الكريات الحمر مناعي المنشأ بالترافق مع استخدام نوع خالي من الألبومين من الإيبوتين ألفا تحت الجلد . المرضى الذين أصيبوا بهذا الاختلاط تطور لديهم أضداد ضد كل من الإيبوتين و الإريثروبويتين داخلي المنشأ مما أدى إلى تطور فقر دم شديد معتمد على نقل الدم [148] .

لم يتم معرفة السبب الدقيق لهذا الاختلاط ، و قد لوحظ ظهوره أحيانا باستخدام الإيبوتين بيتا و الداربيبتين ألفا .

٢- داربيبتين ألفا :

و هو مشتق من الإريثروبويتين مع وزن جزيئي أكبر و نصف عمر حيوي أطول من الإيبوتين ألفا (25 ساعة مقابل 8) بالطريق الوريدي [12] .

أجريت عدة دراسات على الداربيبتين ألفا بجرعة مرة واحدة أسبوعياً أو مرة كل أسبوعين و بينت قدرته على رفع قيم الخضاب و المحافظة عليه بنفس الفعالية و نفس الأعراض الجانبية باستخدام الإيبوتين ألفا و بيتا [141-149-150] . بعكس الإيبوتين ألفا و بيتا فإن الطريق الوريدي و الطريق تحت الجلد لهما نفس الفعالية عند استخدام الداربيبتين ألفا

٣- ميتوكسي بولي إيثيلين غليكول إيبوتين بيتا :

يدعى أيضاً مفعّل مستقبلات الإريثروبويتين المستمر (CERA) و هو ذو وزن جزيئي أعلى و نصف عمر حيوي أطول من الإيبوتين بيتا (١٣٠ ساعة بعد إعطائه بالطريق الوريدي أو تحت الجلد) [151-153]

أظهرت الدراسات على هذه الدواء أن جرعة واحدة كل أسبوعين أو كل أربعة أسابيع كان لها نفس النتائج في رفع قيم الخضاب و المحافظة عليها بالمقارنة مع ثلاث جرعات أسبوعياً من الإيبوتين [154-155] .

٤ - أشكال أخرى من محرضات تركيب الكريات الحمر :

يتم العمل حالياً على تطوير عقاقير جديدة لتحريض تركيب الكريات الحمر مثل البيك إنسيتايد ، بالإضافة إلى أشكال فموية ولكنها لا تزال قيد الدراسة [156-158] .

٥ - العلاج بمحرضات تركيب الكريات الحمر :

بعد البدء بالعلاج يرتفع تعداد الشيكيات من ضعفين إلى ثلاثة أضعاف خلال الأسبوع الأول ، و ترتفع أرقام الخضاب في الأسبوع الثاني و الثالث . يتعلق هذه الارتفاع بكمية الجرعة المعطاة ، و يهدف معظم المعالجات إلى زيادة في الخضاب ليس أكثر من 1 غ / دل / شهر ، للتقليل من الأعراض الجانبية قدر الإمكان .

يترافق العلاج بالإريثروبويتين مع زيادة في تعداد الكريات الحمراء بدون زيادة مهمة في تعداد الكريات البيض و الصفائح ، على الرغم من توثيق زيادة ملحوظة في الصفائح في بعض الدراسات .

كما ينخفض الفيرتين و نسبة اشباع الترانسفيرين بشكل ملحوظ إذا لم يتم تعويض الحديد بالترافق مع العلاج بالإريثروبويتين .

بينت الدراسات بالنظائر المشعة على الكريات الحمر أن العلاج بمحرضات تركيب الكريات الحمر تؤدي إلى زيادة في حجم الكريات الحمر ، و الذي يترافق مع خسارة معاوضة في حجم البلازما ليبقى الحجم الكلي للدم ثابتاً . كذلك أثبتت أن العلاج بالإيبوتين يضاعف من قدرة النقي على تركيب الكريات الحمر ، إلا أنه لا يؤدي إلى زيادة في عمر الكريات الحمر

ii. الحديد :

يحتوي الجسم على الحديد بكمية تساوي تقريباً 35-45 ملغ/كغ من وزن الجسم . تحوي الكريات الحمر ثلثي هذه الكمية و تتوزع الكمية الباقية بين مخازن الحديد ، الماكروفاج ، الجهاز الشبكي البطاني ، الكبد ، و العضلات .

إن نقص الوارد من الحديد ، نقص الامتصاص ، الخسارة المزمنة الخفية أو العيانية من الدم ، و انخفاض التوافر الحيوي للحديد بسبب الالتهاب المزمن و ارتفاع الهبسيدينهي عوامل تساهم في التوازن السلبي للحديد في المرض الكلوي المزمن .

تبلغ كمية الخسارة من الحديد 5-6 ملغ /يوم عند مرضى القصور الكلوي ، بينما الخسارة الطبيعية 1ملغ/يوم ، مع عدم القدرة على التعويض الكافي فمويّاً .

A- مشعرات حالة الحديد :

يعتمد تشخيص عوز الحديد في المرض الكلوي المزمن على عدة مشعرات كيميائية و دموية و في عدة حالات تشكل تحدياً في التشخيص ، و يعتمد على ارتفاع تركيز الخضاب بعد العلاج بالحديد الوريدي .

١- فريتتين المصل :

ينبغي المحافظة على تركيز فريتتين المصل عند مرضى التحال بقيمة أكبر من 200 نغ/مل [1-2] ، و يجب اعتبار 100 نغ/مل الحد الأدنى للطبيعي [162] .

لقد أثبتت الدراسات أن قيم فريتتين المصل الأكثر من 300 تنفي عوز الحديد بحساسية 90 % و قيم أكثر من 500 تنفي عوز الحديد بحساسية 100% [163] .

تلعب عدة عوامل إضافية في التأثير على قيمة فريتتين المصل بشكل كاذب ، إذ يؤدي كل من فرط نشاط الدرق ، أمراض الكبد (التهاب الكبد C و غيرها) ، الكحولية ، و تناول مانعات الحمل الفموية إلى ارتفاعه بشكل كاذب . بينما يؤدي عوز الفيتامين C و قصور الدرق إلى انخفاضه بشكل كاذب [164] .

٢- حديد المصل ، الترانسفيرين و إشباع الترانسفيرين :

تستخدم هذه المشعرات بشكل روتيني لتشخيص عوز الحديد ، إلا أن لها بعض العوامل التي تحد من دقتها . فهي حساسة للتغيرات اليومية و الوارد اليومي من الحديد ، بالإضافة إلى انخفاضها بوجود الإنتان و الالتهاب [165] .

إن بعض الطرق المخبرية لمعايرة الحديد تتأثر بالانحلال الدموي فتعطي قيم مرتفعة بشكل كاذب [166] ، بالإضافة إلى عدم دقة بعض الطرائق المستخدمة لمعايرة الحديد عند المرضى الموضوعين على التحال [167] .

ترانسفيرين المصل من الممكن أن تكون بتركيز مرتفعة باستخدام مانعات الحمل الفموية و منخفضة في حالة الالتهاب و الإنتان .

على الرغم من ذلك فقد توافقت التراكيز المنخفضة من حديد المصل عند مرضى التحال بنسبة وفيات أعلى و استشفاء أكبر ، و الأرقام المرتفعة من نسبة إشباع الترانسفيرين توافقت مع وفيات أقل [169-170] .

يستطب نقل الحديد عند المرضى عندما تكون نسبة إشباع الترانسفيرين أقل من 20 % [1-2] .

٣- مستقبلات الترانسفيرين :

هو مشعر حديث مكتشف حديثاً ، و أظهرت نتائجها وعوداً في تقييم حالة الحديد في المرض الكلوي المزمن ، إذ يرتفع تركيزها بشكل غير طبيعي في عوز الحديد ، و كما تعتبر مشعراً دقيقاً في تقييم فقر الدم في سياق المرض المزمن [171-172] .

على الرغم من أن تركيز مستقبلات الترانسفيرين لا يتأثر بالالتهاب ، إلا أنها و بشكل مستقل عن تركيز الحديد تزداد في حالات فقر الدم مفرط التنسج ، و باستخدام العوامل المحرصة لتركيب الكريات الحمر ، و تنقص في حالات فقر الدم اللاتنسجي .

بسبب ما سبق لا يمكن الاعتماد على مستقبلات الترانسفيرين كمشعر دقيق لعوز الحديد عند المرضى المعالجين بالإريثروبويتين .

٤- نسبة الكريات الحمر ناقصة الصباغ :

إن العلامة المميزة لعوز الحديد هي إنتاج كريات حمر ناقصة الصباغ ، صغيرة الحجم . و التي يتم تقييمها بتركيز الخضاب الوسطي في الكرية MCHC الأقل من 28 ملغ / دل . وجد أن العوز الوظيفي للحديد المحدث بعد العلاج بالإيبوتين و الاستجابة للحديد الوريدي تم التنبؤ بها عن طريق نسبة الكريات الحمر ناقصة الصباغ (HYPO%) [159]. كما وجدت عدة دراسات أن زيادة نسبة الكريات الحمر ناقصة الصباغ تمثل مشعراً دقيقاً لعوز الحديد [168-174-175] .

بينت دراسة أوروبية أن نسبة الكريات الحمر ناقصة الصباغ تمتلك قيمة انذارية هامة في الوفيات من بين مشعرات الحديد ، إذ تتضاعف خطورة الوفيات مع قيم أكثر من 10% بالمقارنة مع قيم أقل من 5% [176] .

على عكس ما سبق فشلت دراسات أجريت في أمريكا الشمالية في إظهار قيمة نسبة الكريات الحمر ناقصة الصباغ في تقييم توافر الحديد عند مرضى التحال [177-178] .

٥- محتوى الشبكيات من الخضاب :

بعد تحررها من نقي العظم ، تبقى الشبكيات جائلة في الدم المحيطي لمدة 18 إلى 36 ساعة قبل تحولها إلى كريات حمراء . تستطيع الطرق المخبرية الحديثة تحديد عدد الشبكيات و حجمها و تركيز الخضاب فيها .

لقد تمت دراسة تركيز الهيموغلوبين في الشبكيات (يقاس بالبليكو غرام /خلية) بشكل واسع و خصوصاً عند المرضى المعالجين بالإيبوتين [179] .

إن نقص الهيموغلوبين في الشبكيات يمثل المشعر الأكثر حساسية لانخفاض الوظيفة للحديد ، إذ ترافق العلاج بالإيبوتين عند الأشخاص الطبيعيين ذوي مخازن الحديد الطبيعية مع ظهور

شبيكات صغيرة ناقصة الصباغ [161] ، و عندما استخدم الحديد الوريدي بالترافق مع إعطاء الإيبيوتين اختفى إنتاج الشبيكات ناقصة الحجم ناقصة الصباغ [180] .

٦- حديد نقي العظم :

على الرغم من أنها المعيار الذهبي لتقييم مخازن الحديد إلا أنها قليلة الاستخدام لأنها طريقة غازية و مؤلمة [181-184]

B- العلاج بالحديد الوريدي :

يوجد إجماع عام على أن العلاج بالحديد الفموي غير كاف لتلبية الاحتياجات المطلوبة من الحديد لاصطناع الكريات الحمر الممرض بالإيبيوتين عند مرضى القصور الكلوي المزمن ، إذ أظهرت الدراسات أن قيم الخضاب ارتفعت بشكل أفضل عند استخدام الحديد الوريدي بالمقارنة مع الحديد الفموي و خصوصاً عند مرضى التحال [185-186] .

قد يترافق العلاج بالحديد الوريدي مع بعض التأثيرات الجانبية مثل طفح حمامي ، شرى ، صدمة تحسسية .

كما أظهرت عدة تجارب في الزجاج أن استخدام الحديد يترافق مع نمو للبكتريا و اضطراب في عمل الكريات البيض [173-187-189] ، إلا أن معظم الدراسات فشلت في إظهار ترافق بين استخدام الحديد الوريدي و ازدياد خطر الانتانات عند مرضى التحال [173-188-189] .

العلاج بالحديد عند مرضى القصور الكلوي يجب أن يتم تبعاً لمشعرات الحديد و الحالة السريرية ، إذ يجب أن يتم التقييم المخبري شهرياً عند بدء المعالجة ثم كل ثلاثة أشهر بعد ذلك [1-2] ،

عند مرضى التحال يجب أن يكون فريتين المصل أكثر من 200 نغ/مل ، و نسبة اشباع الترانسفيرين أكثر من 20% و تركيز الخضاب في الشبيكات أكثر من 29 بيكو غرام /خلية . [1-2] .

عند المرضى غير الموضوعين على التحال الفريتين أكثر من 100 نغ/مل و نسبة اشباع الترانسفيرين أكثر من 20 %

iii. هدف العلاج بمحضرات تركيب الكريات الحمر و الحديد :

بينت الدراسات أن محاولة تعديل أرقام الهيموغلوبين إلى أكثر من 13 ملغ/ دل لم تسهم في تحسين الإنذار عند مرضى القصور الكلوي المزمن . بالإضافة إلى أن كل الدراسات تقريباً أظهرت الترافق بين رفع قيم الخضاب إلى القيم الطبيعية مع ازدياد خطورة الحوادث الخثارية .

يجب أن تكون قيم الخضاب بين 11 و 12 و ليس أكثر من 13. [1-2]

اقترحت دراسة CHOIR أن الجرعات العالية من محرضات تركيب الكريات الحمر و ليس ارتفاع أرقام الهيموغلوبين هي من توافقت مع سوء الإنذار [190] .

الباب الثاني

الدراسة العملية

أولاً : معلومات الدراسة :

خلفية البحث :

يعتبر فقر الدم اختلاطاً شائعاً في المرض الكلوي المزمن ، و من الممكن أن يحدث قبل ظهور الأعراض اليوريمائية في المراحل النهائية من القصور الكلوي .[1-2]

يحدث فقر الدم نتيجة لسوء الوظيفة الكلوية عندما تنخفض التصفية الكلوية عن 30 مل/د / ١,٧٣م ٢، و لكن من الممكن ملاحظته عند مرضى بتصفية 60مل/د / ١,٧٣م ٢. [3-4-5-6]

يترافق فقر الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن مع عدة اختلالات منها : تدهور الوظيفة القلبية ، نقص في الوظائف الاستعرافية و الذهنية ، تعب ، ضعف ، اضطرابات في النوم ، نقص شهية .[1-130-131-132]

يعتبر نقص إفراز الإريثروبويتين السبب الرئيسي لفقر الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن ويعتبر العلاج بالإريثروبويتين طريقة فعالة و مثبتة لعلاج فقر الدم الكلوي المنشأ .

يساهم العلاج بالإريثروبويتين بشكل فعال في تحسين نوعية الحياة و الشعور بحالة جيدة عند مرضى التحال .[9-10-11]

يعتبر إعطاء الإريثروبويتين تحت الجلد أكثر ملائمة من الإعطاء الوريدي عند مرضى التحال البريتواني و مرضى القصور الكلوي المزمن قبل مرحلة التحال .

يعتبر إعطاء الإريثروبويتين تحت الجلد أكثر فعالية و يؤمن بذلك جرعة أقل من الإريثروبويتين لضبط الهيموغلوبين .[144-145]

إن جرعة الإريثروبويتين المطلوبة لتحقيق المستوى المطلوب من الهيموغلوبين هي أقل ب 33% عند استخدام الطريق تحت الجلد منه عند استخدام الطريق الوريدي . [144-145]

على الرغم من ذلك يستمر معظم المرضى المعالجين بالتحال الدموي بأخذ الإريثروبويتين بالطريق الوريدي ، و السبب الرئيسي هو عدم الارتياح للحقن تحت الجلد .

إن حقن الإريثروبويتين تحت الجلد مرتين إلى ثلاث مرات أسبوعياً يسبب ألماً مكان الحقن كل مرة .

أجريت عدة دراسات لتحديد فعالية جرعة واحدة من الإريثروبويتين أسبوعياً تحت الجلد باستخدام جرعة عالية مع المباشرة بين فترات الإعطاء .

تهدف هذه الدراسة لتحري فعالية جرعة واحدة من الإريثروبويتين ألفا أسبوعياً تحت الجلد بالمقارنة مع جرعتين أسبوعياً تحت الجلد في معالجة فقر الدم عند مرضى التحال الدموي .

هدف البحث :

إثبات أن جرعة عالية واحدة من الإريثروبويتين ألفا تحت الجلد أسبوعياً له نفس الفعالية بالمقارنة مع جرعتين في علاج فقر الدم عند مرضى التحال الدموي و بالتالي التقليل من عدد الجرعات المؤلمة تحت الجلد و تحسين مطاوعة المرضى للعلاج ، بالإضافة إلى إنقاص الوقت و التكلفة المبذولة من الطاقم الطبي .

تصميم الدراسة :

مستقبلية

المكان :

مشفى المواساة ومشفى الأسد الجامعي بدمشق

مدة الدراسة :

سنة كاملة من 2012 و حتى 2013 أو حتى اكتمال العينة الاحصائية

طريقة الدراسة :

يتم اختيار المرضى الموضوعين على جلسات تحال دموي بانتظام بمعدل جلستين أسبوعياً .
يتم تقييم المرضى لتحديد معايير الاشتمال و الاستبعاد قبل أسبوع و بعد انتهاء الفترة ما قبل الدراسة .

يدخل المرضى في فترة ما قبل الدراسة (مدتها 4 أسابيع) لتقييم مستوى الهيموغلوبين و يعطى الإريثروبويتين ألفا جرعتين أسبوعياً تحت الجلد و تعدل جرعة الإريثروبويتين ألفا للحصول على مستوى من الخضاب بين 9-12 غ / دل لمدة أربع أسابيع .

يقسم المرضى إلى مجموعتين :

مجموعة الشاهد : تستمر على نفس البروتوكول العلاجي في الفترة ما قبل الدراسة (جرعتين تحت الجلد أسبوعياً)

مجموعة التجربة : تأخذ جرعة واحدة أسبوعياً (مجموع الجرعات الاسبوعية في الفترة ما قبل الدراسة)

تستمر الدراسة 12 أسبوعاً يتم خلالها مراقبة المشعرات التالية :

الهيموغلوبين و الهيماتوكريت كل أسبوعين .

الحديد ، الفريتين ، اشباع الترانسفيرين ، خمائر الكبد ، الشوارد و البروتين الارتكاسي كل 4 أسابيع .

خلال فترة الدراسة يتم تعديل جرعة الإريثروبويتين ألفا وفق ما يلي :

رفع جرعة الإريثروبويتين ألفا 25 % إذا انخفضت قيمة الهيموغلوبين عن 9 غ / دل أو بمقدار أكبر من 1 غ / دل شهرياً عن القيمة السابقة .

انقاص جرعة الإريثروبويتين ألفا 25 % إذا ارتفعت قيمة الهيموغلوبين أكبر من 1 غ/دل شهرياً عن القيمة السابقة .

انقاص جرعة الإريثروبويتين ألفا 50 % إذا ارتفعت قيمة الهيموغلوبين عن 12 غ / دل شهرياً.

خلال فترة العلاج يعطى الحديد الوريدي عند الحاجة (فريتيناقل من 100نغ/مل ، اشباع الترانسفيرين أقل من 20%)

مواد الدراسة :

المرضى الموضوعين على جلسات التحال الدموي في مشفىي المواساة و الأسد الجامعيين .

حجم العينة :

100 مريض

معايير الاشتمال :

المرضى بعمر 18 سنة أو أكثر مع فقر دم كلوي المنشأ و موضوعين على جلسات تحال دموي بانتظام منذ ثلاث شهور على الأقل ، جرعة الإريثروبويتين ألفا تحت الجلد 3000-12000 وحدة/أسبوع خلال الثلاثة أشهر الماضية .

مستوى الخضاب مستقر بين 9-12 غ/دل خلال الأربع أسابيع السابقة لبدء الدراسة .

إشباع الترانسفيرين أكثر أو يساوي 20%

الفريتين أكثر أو يساوي 100نغ/مل

معايير الاستبعاد :

ارتفاع توتر شرياني غير مضبوط (الضغط الشرياني الانبساطي أكثر من 110 ملمز)

فرط نشاط جارات درق شديد (PTH أكثر من 800نغ / ل)

انتان شديد ، مرض التهابي جهازي ، خباثة ، صرع ، قصور قلب احتقاني (درجة 3 أو 4) ، نزف هضمي خلال 3 أشهر الماضية ، تعداد الصفائح أكثر من 500000 , استخدام أندروجينات أو مثبطات مناعة خلال 3 أشهر الماضية ، التعرض لنقل دم خلال الشهرين الماضيين .

الفرضية البحثية :

الجرعات العالية من الإريثروبويتين ألفا تحت الجلد مرة واحدة أسبوعياً لها نفس الفعالية و الأمان بالمقارنة مع جرعتين أسبوعياً .

السؤال البحثي :

ما هو الأثر العلاجي لجرعات عالية من الإريثروبويتين ألفا تحت الجلد مرة واحدة أسبوعياً عند مرضى التحال الدموي .

النتائج المتوقعة :

لا فرق هام إحصائياً في الفعالية و الأمان بين إعطاء الإريثروبويتين ألفا تحت الجلد بجرعة وحيدة عالية و بين تقسيم نفس الجرعة لأكثر من مرة في الأسبوع في علاج فقر الدم كلوي المنشأ عند مرضى التحال الدموي .

الدراسة الاحصائية :

سيقوم بها خبير احصائي بعد تزويده بالنتائج المسحية .

الجدول الاحصائي لجمع البيانات :

جدول متوسط القيم عند المرضى

مجموعة التجربة (جرعة واحدة أسبوعياً)	مجموعة الشاهد (جرعتين أسبوعياً)	
		الجنس (ذكر / أنثى)
		العمر (سنة)
		الوزن (كغ)
		الهيمو غلوبين (غ/دل)
		الهيماتوكريت (%)
		الفريتين (نغ/مل)
		إشباع الترانسفيرين (%)
		PTH(نغ/مل)
		مدة التحال (شهر)
		جرعة الإريثروبويتين (وحدة/كغ/أسبوع)

الموافقة المستنيرة :

عنوان البحث : فائدة استخدام جرعة وحيدة من الإريثروبويتين ألفا أسبوعياً تحت الجلد عند مرضى التحال الدموي

اسم الباحث : د. عامر زين الدين

تفسير الاجراءات :

لا يوجد أي مخاطر أو إزعاجات ناجمة عن إجراء هذه الدراسة أو أثناء إجراءها .

الانسحاب من البحث : إن الدخول في هذه الدراسة اختياري و يحق للمريض الانسحاب في أي وقت يريده دون أن يترتب على انسحابه أية عواقب .

السرية : هذه الدراسة هي لغرض البحث العلمي فقط ، و المعلومات التي سيتم جمعها ستكون سرية و لن يطلع عليها إلا القائمين على البحث .

التكلفة : لا يترتب على هذه الدراسة أية تكاليف مادية .

الموافقة : بعد اطلاعك على المعلومات الواردة أعلاه فإن توقيعك على هذه الموافقة هو إقرار بموافقتك على الدخول في هذه الدراسة .

اسم المشارك و توقيعه

التاريخ
توقيع الباحث

استمارة جمع البيانات

فائدة استخدام جرعة وحيدة من الإريثروبويتين ألفا أسبوعياً تحت الجلد عند مرضى التحال الدموي

رقم الملف

اسم المريض :

العمر :

الجنس :

الوزن :

السوابق المرضية :

تاريخ البدء بالتحال الدموي :

الاسبوع	جرعة الإريثروبويتين وحدة/كغ /أسبوع	الهيموغلوبين غ / دل	الهيماتوكريت %	الحديد مكغ /دل	الفريتين نغ / مل	إشباع الترانسفيرين %	PTH نغ / ل	Na/K مك / ل	أعراض جانبية
4-									
2-									
0									
2									
4									
6									
8									
10									
12									

ثانياً : الدراسة الإحصائية :

تم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام:

- الجداول التقاطعية (Cross Tables): وهي جداول تكرارية لمتغيرين معاً.
- حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمتغيرات الرقمية.
- اختبار T-ستيوذنت (T-Test) للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق بين متوسطي متغيرين إذا كان المتغيرين من النوع الرقمي (مثال دراسة الفروق بين متوسطي أعمار العينة حسب نوع التجربة)، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value.
- حيث تدل قيمة P-value:
 - إذا كانت قيمة P-value أصغر من (0.05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين.
 - أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (0.05) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين.

١- عينة الدراسة:

تمت دراسة المرضى الموضوعين على جلسات التحال الدموي ضمن مشفى المواساة ومشفى الأسد الجامعي حيث كانوا يتوزعون وفق المتغيرات (الجنس - العمر - الوزن - السوابق المرضية)، حيث تمت دراسة ١٠٠ مريض وطبقت التجربة على ٥٠ مريض وبقي ٥٠ مريض لم تطبق عليهم التجربة فكانوا عينة الشاهد، كما يلي:

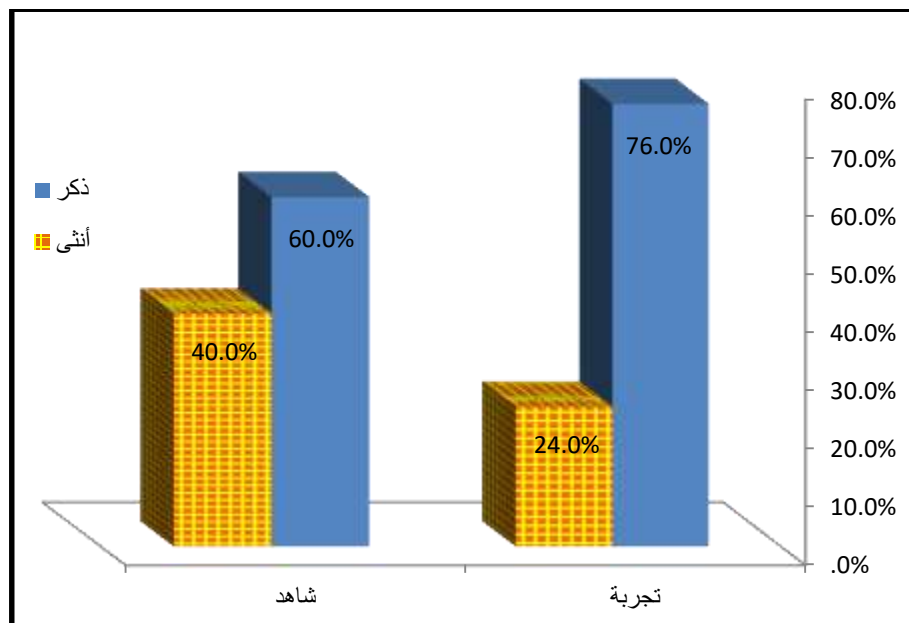
. وصف العينة حسب جنس المريض:

الجدول رقم (١)
التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب الجنس ونوع العينة

المجموع	العينة				
	شاهد	تجربة			
68	30	38	العدد	ذكر	الجنس
68.0%	60.0%	76.0%	النسبة المئوية		
32	20	12	العدد	أنثى	
32.0%	40.0%	24.0%	النسبة المئوية		
100	50	50	العدد	المجموع	
100.0 %	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

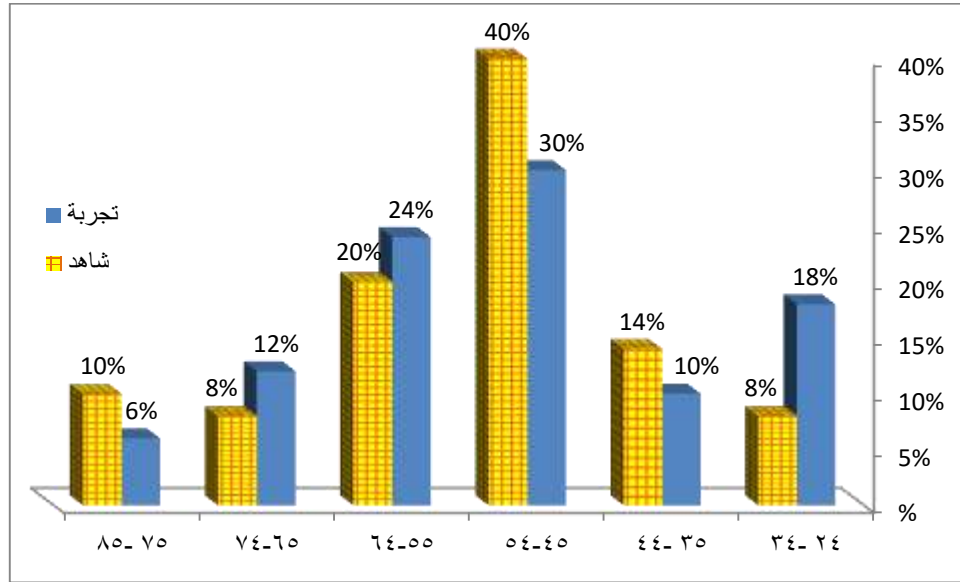
من الجدول السابق نجد أن أفراد العينة توزعوا إلى ذكور وإناث وفقاً لنوع العينة (تجربة - شاهد) بنسب مختلفة، فقد بلغت نسبة الذكور في عينة التجربة (76%) مقابل (24%) إناث، و(60%) ذكور في عينة الشاهد مقابل (40%) إناث، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (١)
التوزيع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب الجنس ونوع العينة



٢. وصف العينة حسب عمر المريض بالسنوات:

الشكل رقم (٢)
التوزيع النسبي لأفراد العينة حسب الفئات العمرية ونوع العينة



نلاحظ من الشكل السابق أن أفراد العينة توزعوا على فئات عمرية مختلفة وبنسب مختلفة، حيث كان أفراد العينة في الفئة العمرية من ٤٥ سنة إلى ٥٤ سنة الأكثر تكراراً في المجموعتين، يليه الفئة العمرية من ٥٥ سنة إلى ٦٤ سنة، كما تمت مقارنة متوسط الأعمار بالنسبة لعينة (التجربة - الشاهد)، وذلك باستخدام اختبار (T-Test) وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (٢)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط الأعمار وفقاً لمتغير نوع العينة

العمر بالسنوات	العينة	N	Mean	Std. Deviation	T	Df	P-Value
	تجربة	50	51.32	14.213	-0.603	98	0.548
	شاهد	50	53.00	13.644			

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.548$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين أعمار أفراد العينة وفقاً لنوع العينة (تجربة - شاهد)، حيث بلغ متوسط أعمار أفراد العينة الذين خضعوا للتجربة (51.32 ± 14.213) ومتوسط أعمار أفراد عينة الشاهد كانت (53.00 ± 13.644).

٣. وصف العينة حسب وزن المريض بالكغ:

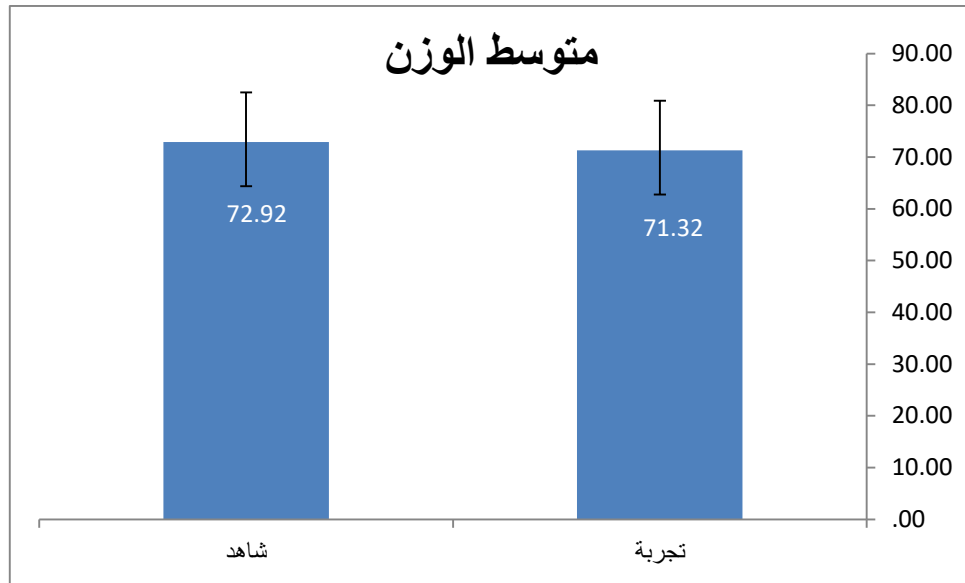
تمت دراسة الوزن لأفراد العينة فوجدنا أن متوسط الوزن لعينة التجربة (71.32 ± 9.58) كغ، ومتوسط الوزن لأفراد عينة الشاهد (72.92 ± 8.564) كغ، وباستخدام اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط الأوزان بالنسبة لعينة (التجربة - الشاهد) حصلنا على الجدول التالي:

الجدول رقم (٣)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط الأوزان وفقاً لمتغير نوع العينة

P-Value	df	t	Std. Deviation	Mean kg	N	العينة	الوزن
0.381	98	-0.880	9.580	71.32	50	تجربة	
			8.564	72.92	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.381$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين الأوزان وفقاً لنوع العينة (تجربة - شاهد)، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (٣)
متوسط الأوزان وفقاً لمتغير نوع العينة



٤. وصف العينة حسب السوابق المرضية:

تم دراسة السوابق المرضية للمرضى حسب العينة (تجربة – شاهد) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (٤)
التوزيع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب السوابق المرضية ونوع العينة

المجموع	العينة				
	شاهد	تجربة			
37	20	17	العدد	ارتفاع توتر شرياني	السوابق المرضية
37.0%	40.0%	34.0%	النسبة المئوية		
36	21	15	العدد	سكري	
36.0%	42.0%	30.0%	النسبة المئوية		
9	2	7	العدد	التهاب كبب وكلية	
9.0%	4.0%	14.0%	النسبة المئوية		
13	7	6	العدد	كلية عديدة الكيسات	
13.0%	14.0%	12.0%	النسبة المئوية		
2	0	2	العدد	انسمام حملي	
2.0%	.0%	4.0%	النسبة المئوية		
2	0	2	العدد	حصيات كلوية ناكسه	
2.0%	.0%	4.0%	النسبة المئوية		
1	0	1	العدد	دوائي	
1.0%	.0%	2.0%	النسبة المئوية		
100	50	50	العدد	المجموع	
100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

من الجدول السابق نجد أن النسبة الأكبر من أفراد العينة توزعوا على نوعين من السوابق المرضية (ارتفاع توتر شرياني - سكري)، حيث بلغت نسبة المرضى الذين لديهم ارتفاع توتر شرياني في عينة التجربة (34.0%) مقابل (40.0%) في عينة الشاهد، أما المرضى الذين يعانون من مرض السكري في عينة التجربة (30.0%) مقابل (42.0%) في عينة الشاهد.

٢- نتائج التجربة:

١. جرعة الإريثروبيوتين (-٤) :

تمت مقارنة جرعة الإريثروبيوتين في الأسبوع (-٤) لأفراد العينة كل حسب نوع العينة، وذلك باستخدام اختبار T-Test وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (٥)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة جرعة الإريثروبيوتين-٤ وفقاً لمتغير العينة

P-Value	df	t	Std. Deviation	Mean	N	العينة	جرعة الإريثروبيوتين (-٤) وحدة/كغ/أسبوع
0.694	98	0.395	28.673	109.25	50	تجربة	
			9.103	107.57	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.694$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط جرعة الإريثروبيوتين (-٤) لكل من أفراد العينة (تجربة - شاهد)، حيث نجد أن متوسط جرعة الإريثروبيوتين (-٤) في عينة التجربة (109.25 ± 28.673) وحدة/كغ/أسبوع أما متوسط جرعة الإريثروبيوتين (-٤) في عينة الشاهد (107.57 ± 9.103) وحدة / كغ/أسبوع .

٢. الهيموغلوبين:

تمت مقارنة قيمة الهيموغلوبين لأفراد العينة كل حسب نوع العينة وخلال فترات زمنية، وذلك باستخدام اختبار T-Test، وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (٦)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة الهيموغلوبين وفقاً لمتغير نوع العينة

P-Value	Df	T	Std. Deviation	Mean	N	العينة	الهيموغلوبين غ/دل
							الأسبوع
0.604	98	0.520	0.852	10.64	50	تجربة	-4
			1.003	10.54	50	شاهد	
0.250	98	1.156	1.163	10.93	50	تجربة	0
			0.854	10.69	50	شاهد	
0.017	98	2.431	0.977	11.21	50	تجربة	4
			0.663	10.80	50	شاهد	
0.256	98	1.143	0.725	11.00	50	تجربة	8
			0.603	10.85	50	شاهد	
0.065	98	2.034	0.445	11.14	50	تجربة	12
			0.579	10.93	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد:

١. في الأسبوع ٤-:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.604$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الهيموغلوبين لكلا أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الهيموغلوبين لعينة التجربة (10.64 ± 0.852) غ/دل أما متوسط الهيموغلوبين لعينة الشاهد (10.54 ± 1.003) غ/دل .

٢. في الأسبوع ٠:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.250$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الهيموغلوبين لكل من أفراد العينة، حيث

نجد أن متوسط الهيموغلوبين لعينة التجربة (10.93 ± 1.163) غ/دل أما متوسط الهيموغلوبين لعينة الشاهد (10.69 ± 0.854) غ/دل .

٣. في الأسبوع ٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.017$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الهيموغلوبين لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الهيموغلوبين لعينة التجربة (11.21 ± 0.977) غ/دل أما متوسط الهيموغلوبين لعينة الشاهد (10.80 ± 0.663) غ/دل ، أي أن الفروق بين متوسط الهيموغلوبين كان لصالح أفراد عينة التجربة.

٤. في الأسبوع ٨:

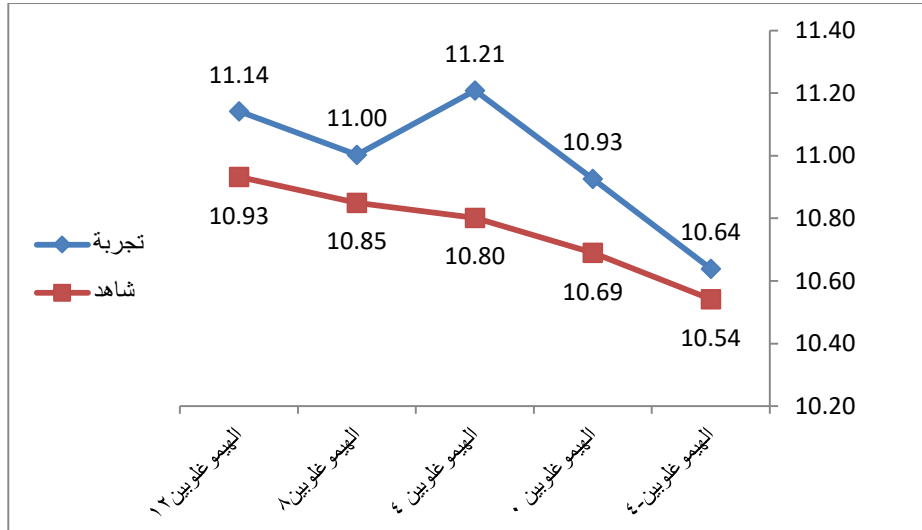
نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.256$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الهيموغلوبين لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الهيموغلوبين لعينة التجربة (11.00 ± 0.725) غ/دل أما متوسط الهيموغلوبين لعينة الشاهد (10.85 ± 0.603) غ/دل .

٥. في الأسبوع ١٢:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.065$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الهيموغلوبين لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الهيموغلوبين لعينة التجربة (11.14 ± 0.445) غ/دل أما متوسط الهيموغلوبين لعينة الشاهد (10.93 ± 0.579) غ/دل .

والشكل التالي يوضح ذلك:

الشكل رقم (٤)
متوسط الهيموغلوبين وفقاً لمتغير نوع العينة خلال فترة الدراسة



٣. الهيماتوكريت:

تمت مقارنة الهيماتوكريت لأفراد العينة كلاً حسب نوع العينة وخلال فترات زمنية، وذلك باستخدام اختبار T-Test، وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (٧)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة الهيماتوكريت وفقاً لمتغير نوع العينة

P-Value	Df	t	Std. Deviation	Mean	N	العينة	الهيماتوكريت %
							الأسبوع
0.898	98	0.129	2.647	32.44	50	تجربة	-4
			3.395	32.36	48	شاهد	
0.112	98	1.604	3.579	33.40	50	تجربة	0
			2.514	32.40	50	شاهد	
0.025	98	2.274	2.701	33.71	50	تجربة	4
			1.801	32.66	50	شاهد	
0.076	98	2.267	2.537	33.71	50	تجربة	8
			1.684	32.73	50	شاهد	
0.074	98	1.807	2.239	33.22	50	تجربة	12
			3.056	32.26	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد:

١. في الأسبوع ٤-:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.898$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الهيماتوكريت لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الهيماتوكريت لعينة التجربة (32.44 ± 2.647) % أما متوسط الهيماتوكريت لعينة الشاهد (32.36 ± 3.395) %.

٢. في الأسبوع ٠:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.112$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الهيماتوكريت لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الهيماتوكريت لعينة التجربة (33.40 ± 3.579) % أما متوسط الهيماتوكريت لعينة الشاهد (32.40 ± 0.112) %.

٣. في الأسبوع ٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.025$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الهيماتوكريت لكلا أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الهيماتوكريت لعينة التجربة (33.71 ± 2.701) % أما متوسط الهيماتوكريت لعينة الشاهد (32.66 ± 1.801) %، أي أن الفروق بين متوسط الهيماتوكريت كان لصالح أفراد عينة التجربة.

٤. في الأسبوع ٨:

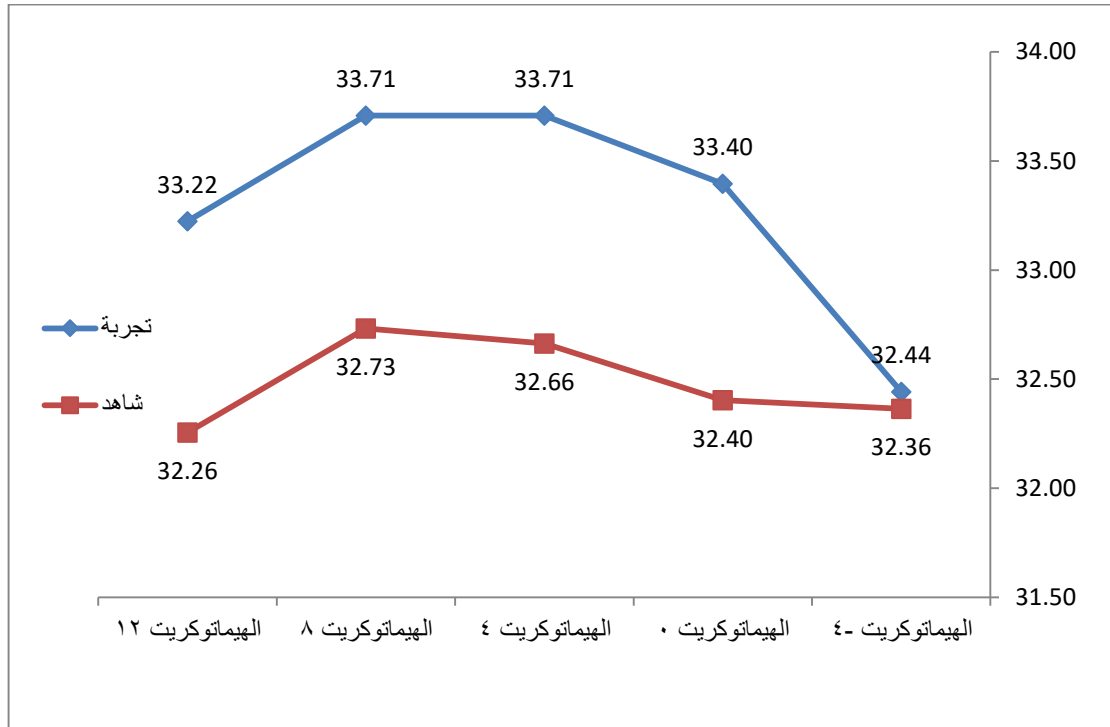
نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.076$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الهيماتوكريت لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الهيماتوكريت لعينة التجربة (33.71 ± 2.537) % أما متوسط الهيماتوكريت لعينة الشاهد (32.73 ± 1.684) % .

٥. في الأسبوع ١٢:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.074$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الهيماتوكريت لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الهيماتوكريت لعينة التجربة (33.22 ± 2.239) % أما متوسط الهيماتوكريت لعينة الشاهد (32.26 ± 3.056) % .

والشكل التالي يوضح ذلك:

الشكل رقم (٥)
متوسط الهيماتوكريت وفقاً لمتغير نوع العينة خلال فترة الدراسة



٤. الحديد:

تمت مقارنة تركيز الحديد لأفراد العينة كل حسب نوع العينة وخلال فترات زمنية، وذلك باستخدام اختبار T-Test، وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (٨)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة الحديد وفقاً لمتغير نوع العينة

P-Value	df	t	Std. Deviation	Mean	N	العينة	الحديد مكغ/دل
							الأسبوع
0.435	98	-0.784	26.531	70.00	50	تجربة	-4
			32.150	74.62	50	شاهد	
0.662	98	-0.438	29.792	71.92	50	تجربة	0
			22.687	74.24	50	شاهد	
0.579	98	0.557	31.171	81.78	50	تجربة	4
			26.479	78.56	50	شاهد	
0.470	98	0.725	27.193	81.88	50	تجربة	8
			33.701	77.44	50	شاهد	
0.438	98	5.211	17.925	91.44	50	تجربة	12
			16.873	73.30	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد:

١. في الأسبوع ٤-:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.435$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الحديد لكلا أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الحديد لعينة التجربة (70.00 ± 26.531) مكغ /دل أما متوسط الحديد لعينة الشاهد (74.62 ± 32.150) مكغ /دل.

٢. في الأسبوع ٠:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.662$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الحديد لكلا أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الحديد لعينة التجربة (71.92 ± 29.792) مكغ /دل أما متوسط الحديد لعينة الشاهد (74.24 ± 22.687) مكغ /دل.

٣. في الأسبوع ٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.579$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الحديد لكلا أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الحديد لعينة التجربة (81.78 ± 31.171) مكغ / دل أما متوسط الحديد لعينة الشاهد (78.56 ± 26.479) مكغ / دل.

٤. في الأسبوع ٨:

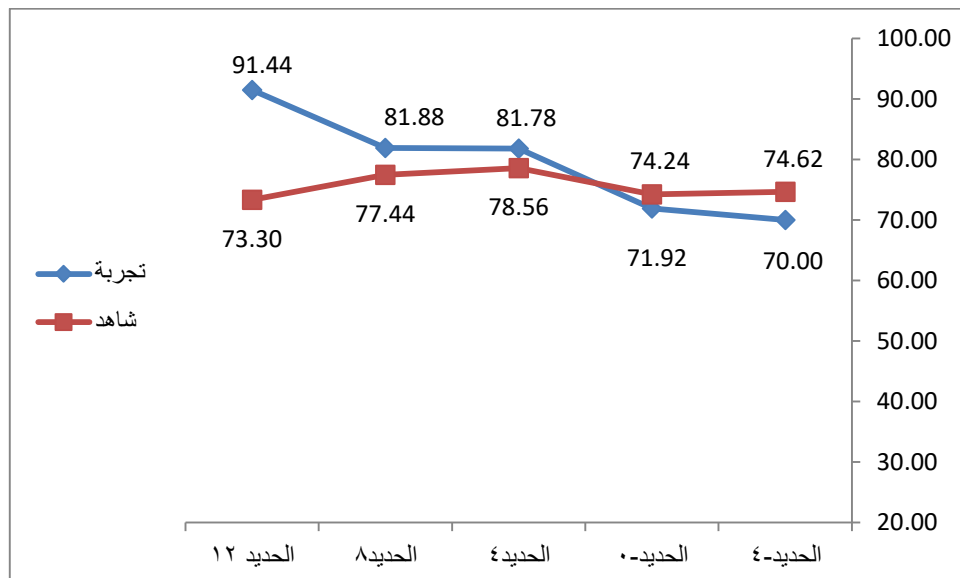
نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.470$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الحديد لكلا أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الحديد لعينة التجربة (81.88 ± 27.193) مكغ / دل أما متوسط الحديد لعينة الشاهد (77.44 ± 33.701) مكغ / دل.

٥. في الأسبوع ١٢:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.438$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الحديد لكلا أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الحديد لعينة التجربة (91.44 ± 17.925) مكغ / دل أما متوسط الحديد لعينة الشاهد (73.30 ± 16.873) مكغ / دل.

والشكل التالي يوضح ذلك:

الشكل رقم (٦)
متوسط الحديد وفقاً لمتغير نوع العينة خلال فترة الدراسة



٤. الفريتين:

تمت مقارنة الفريتين لأفراد العينة كلاً حسب نوع العينة وخلال فترات زمنية، وذلك باستخدام اختبار T-Test، وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (٩)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة الفريتين وفقاً لمتغير نوع العينة

P-Value	df	T	Std. Deviation	Mean	N	العينة	الفريتين
							نخ/مل الأسبوع
0.081	98	-3.797	142.746	215.91	50	تجربة	-4
			119.426	256.47	50	شاهد	
0.073	98	-3.581	117.860	188.00	50	تجربة	0
			101.728	206.85	50	شاهد	
0.069	98	-6.534	50.952	274.04	50	تجربة	4
			77.132	259.46	50	شاهد	
0.090	98	-4.579	48.989	195.48	50	تجربة	8
			63.537	207.43	50	شاهد	
0.075	98	-4.291	35.694	222.34	50	تجربة	12
			57.053	263.18	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد:

١. في الأسبوع ٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.081$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الفريتين لكلا أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الفريتين لعينة التجربة (142.746 ± 215.91) نغ / مل أما متوسط الفريتين لعينة الشاهد (119.426 ± 256.47) نغ / مل.

٢. في الأسبوع ٥:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.073$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الفريتين لكلا أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الفريتين لعينة التجربة (117.860 ± 188.00) نغ / مل أما متوسط الفريتين لعينة الشاهد (101.728 ± 206.85) نغ / مل.

٣. في الأسبوع ٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.069$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الفريتين لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الفريتين لعينة التجربة (50.952 ± 274.04) نغ / مل أما متوسط الفريتين لعينة الشاهد (77.132 ± 259.46) نغ / مل.

٤. في الأسبوع ٨:

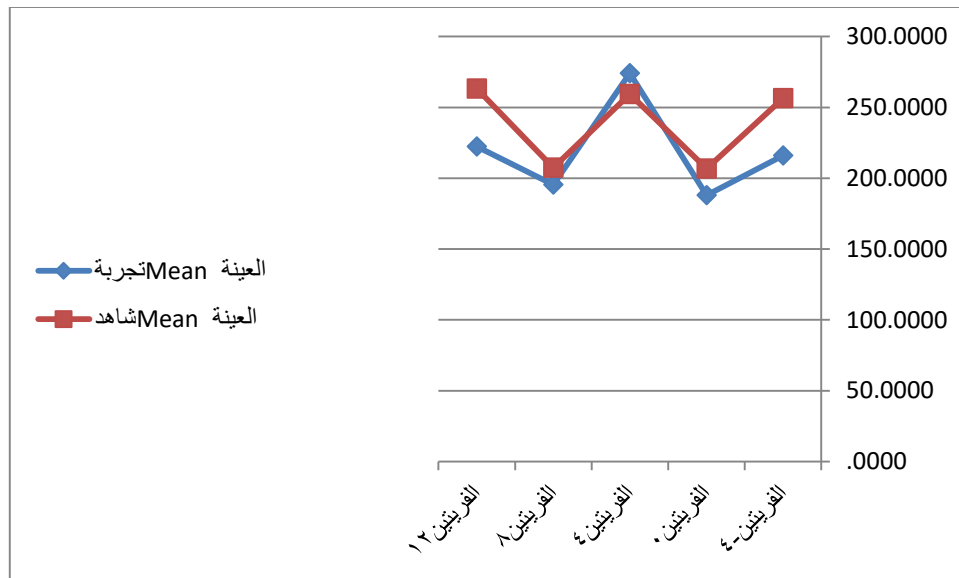
نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.090$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الفريتين لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الفريتين لعينة التجربة (48.989 ± 195.48) نغ / مل أما متوسط الفريتين لعينة الشاهد (63.537 ± 207.43) نغ / مل.

٥. في الأسبوع ١٢:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.075$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الفريتين لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط الفريتين لعينة التجربة (35.694 ± 222.34) نغ / مل أما متوسط الفريتين لعينة الشاهد (57.053 ± 263.18) نغ / مل.

والشكل التالي يوضح ذلك:

الشكل رقم (٧)
متوسط الفريتين وفقاً لمتغير نوع العينة خلال فترة الدراسة



٥. إشباع الترانسفرين:

تمت مقارنة إشباع الترانسفرين لأفراد العينة كلاً حسب نوع العينة وخلال فترات زمنية محددة، وذلك باستخدام اختبار T-Test، وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (١٠)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة إشباع الترانسفرين وفقاً لمتغير نوع العينة

P-Value	df	t	Std. Deviation	Mean	N	العينة	إشباع الترانسفرين %
							الأسبوع
0.644	98	-0.464	6.560	31.94	50	تجربة	-4
			8.023	32.62	50	شاهد	
0.622	98	-0.495	5.690	32.49	50	تجربة	0
			6.974	33.12	50	شاهد	
0.258	98	1.138	5.459	33.44	50	تجربة	4
			5.440	33.20	50	شاهد	
0.061	98	3.342	5.173	32.60	50	تجربة	8
			5.312	32.10	50	شاهد	
0.076	98	3.561	4.837	32.56	50	تجربة	12
			5.264	32.96	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد:

١. في الأسبوع ٤-:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.644$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط إشباع الترانسفرين لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط إشباع الترانسفرين لعينة التجربة (31.94 ± 6.560)% أما متوسط إشباع الترانسفرين لعينة الشاهد (32.62 ± 8.023)%.

٢. في الأسبوع ٠:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.622$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط إشباع الترانسفرين لكل من أفراد العينة،

حيث نجد أن متوسط إشباع الترانسفرين لعينة التجربة (32.49 ± 5.690) % أما متوسط إشباع الترانسفرين لعينة الشاهد (33.12 ± 6.974) %.

٣. في الأسبوع ٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.258$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط إشباع الترانسفرين لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط إشباع الترانسفرين لعينة التجربة (33.44 ± 5.459) % أما متوسط إشباع الترانسفرين لعينة الشاهد (33.20 ± 5.440) %.

٤. في الأسبوع ٨:

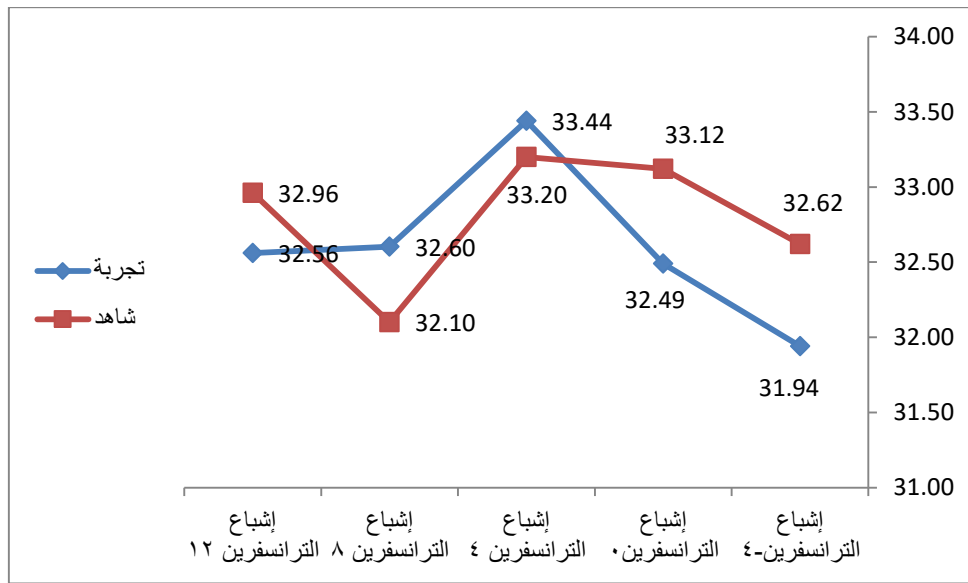
نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.061$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط إشباع الترانسفرين لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط إشباع الترانسفرين لعينة التجربة (32.60 ± 5.173) % أما متوسط إشباع الترانسفرين لعينة الشاهد (32.10 ± 5.312) %.

٥. في الأسبوع ١٢:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.076$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط إشباع الترانسفرين لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط إشباع الترانسفرين لعينة التجربة (32.56 ± 4.837) % أما متوسط إشباع الترانسفرين لعينة الشاهد (32.96 ± 5.264) %.

والشكل التالي يوضح ذلك:

الشكل رقم (٨)
متوسط إشباع الترانسفرين وفقاً لمتغير نوع العينة خلال فترة الدراسة



٦.PTH:

تمت مقارنة PTH لأفراد العينة كل حسب نوع العينة وخلال فترات زمنية محدّدة، وذلك باستخدام اختبار T-Test، وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (١١)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة PTH وفقاً لمتغير نوع العينة

P-Value	df	t	Std. Deviation	Mean	N	العينة	PTH
							نغ / ل الأسبوع
0.797	98	0.258	166.497	205.44	50	تجربة	-4
			174.082	196.65	50	شاهد	
0.488	98	-0.696	95.635	160.28	50	تجربة	0
			130.002	176.16	50	شاهد	
0.037	98	2.116	139.634	193.34	50	تجربة	4
			93.712	143.02	50	شاهد	
0.102	98	1.649	139.141	186.18	50	تجربة	8
			77.337	149.06	50	شاهد	
0.126	98	1.544	112.424	165.34	50	تجربة	12
			73.631	136.00	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد:

١. في الأسبوع -٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.797$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط PTH لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط PTH لعينة التجربة (205.44 ± 166.497) نغ / ل أما متوسط PTH لعينة الشاهد (196.65 ± 174.082) نغ / ل.

٢. في الأسبوع ٠:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.488$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط PTH لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط PTH لعينة التجربة (160.28 ± 95.635) نغ / ل أما متوسط PTH لعينة الشاهد (176.16 ± 130.002) نغ / ل.

٣. في الأسبوع ٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.037$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط PTH لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط PTH لعينة التجربة (139.634 ± 193.34) نغ / ل أما متوسط PTH لعينة الشاهد (93.712 ± 143.02) نغ / ل، أي أن الفروق بين متوسط PTH كان لصالح أفراد عينة التجربة.

٤. في الأسبوع ٨:

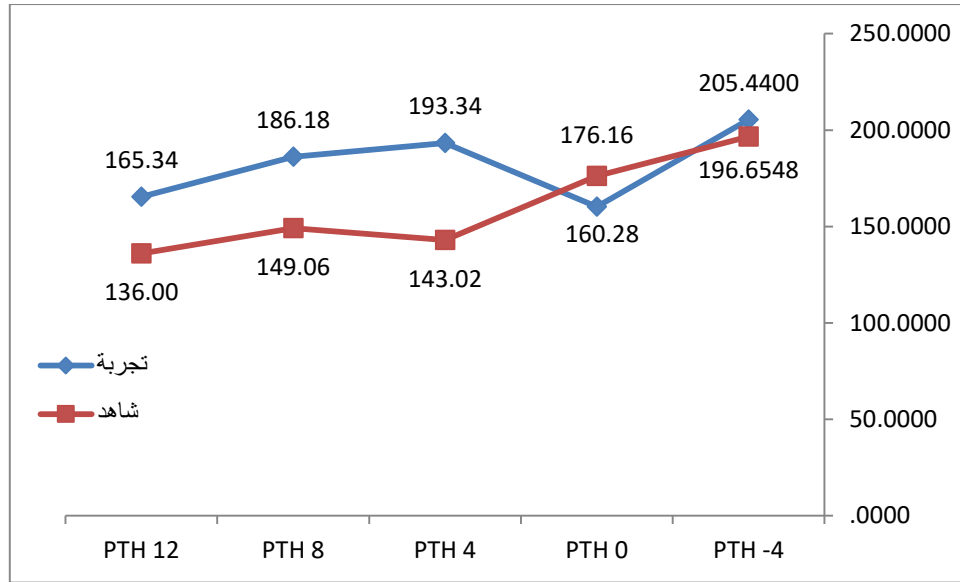
نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.102$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط PTH لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط PTH لعينة التجربة (139.141 ± 186.18) نغ / ل أما متوسط PTH لعينة الشاهد (77.337 ± 149.06) نغ / ل.

٥. في الأسبوع ١٢:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.126$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط PTH لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط PTH لعينة التجربة (112.424 ± 165.34) نغ / ل أما متوسط PTH لعينة الشاهد (73.631 ± 136.00) نغ / ل.

والشكل التالي يوضح ذلك:

الشكل رقم (٩)
متوسط PTH وفقاً لمتغير نوع العينة خلال فترة الدراسة



٧.الصوديوم NA:

تمت مقارنة NA لأفراد العينة كلاً حسب نوع العينة وخلال فترات زمنية، وذلك باستخدام اختبار T-Test، وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (١٢)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة NA وفقاً لمتغير نوع العينة

P-Value	df	t	Std. Deviation	Mean	N	العينة	Na
							مك/ل الأسبوع
0.001	98	-4.163	4.398	137.96	50	تجربة	-4
			2.291	140.88	50	شاهد	
0.725	98	-0.353	4.398	138.04	50	تجربة	0
			2.794	138.30	50	شاهد	
0.098	98	1.670	3.613	138.38	50	تجربة	4
			3.573	137.18	50	شاهد	
0.528	98	-0.633	3.995	137.72	50	تجربة	8
			2.860	138.16	50	شاهد	
0.206	98	-1.272	6.955	135.96	50	تجربة	12
			3.243	137.34	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد:

١. في الأسبوع ٤-:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط NA لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط NA لعينة التجربة (137.96 ± 4.398) مك/ل أما متوسط NA لعينة الشاهد (140.88 ± 2.291) مك/ل، أي أن الفروق بين متوسط NA كان لصالح أفراد عينة الشاهد.

٢. في الأسبوع ٥-:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.725$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط NA لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط NA لعينة التجربة (138.04 ± 4.398) مك/ل أما متوسط NA لعينة الشاهد (138.30 ± 2.794) مك/ل.

٣. في الأسبوع ٤-:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.098$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط NA لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط NA لعينة التجربة (138.38 ± 3.613) مك/ل أما متوسط NA لعينة الشاهد (137.18 ± 3.573) مك/ل.

٤. في الأسبوع ٨-:

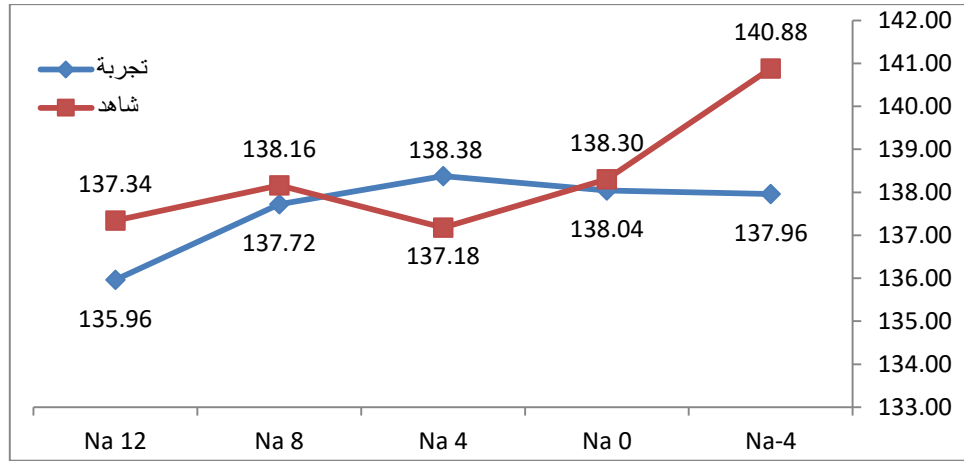
نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.528$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط NA لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط NA لعينة التجربة (137.72 ± 3.995) مك/ل أما متوسط NA لعينة الشاهد (138.16 ± 2.860) مك/ل.

٥. في الأسبوع ١٢-:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.206$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط NA لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط NA لعينة التجربة (135.96 ± 6.955) مك/ل أما متوسط NA لعينة الشاهد (137.34 ± 3.243) مك/ل.

والشكل التالي يوضح ذلك:

الشكل رقم (١٠)
متوسط NA وفقاً لمتغير نوع العينة خلال فترة الدراسة



٨. البوتاسيوم K:

تمت مقارنة K لأفراد العينة كلاً حسب نوع العينة وخلال فترات زمنية، وذلك باستخدام اختبار T-Test، وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (١٣)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة K وفقاً لمتغير نوع العينة

P-Value	df	t	Std. Deviation	Mean	N	العينة	K مك/ل الأسبوع
0.144	98	1.473	0.354	6.70	50	تجربة	-4
			0.988	5.15	50	شاهد	
0.097	98	1.674	0.090	7.15	50	تجربة	0
			0.861	4.99	50	شاهد	
0.152	98	1.443	1.268	7.52	50	تجربة	4
			0.564	5.22	50	شاهد	
0.187	98	1.328	0.081	7.23	50	تجربة	8
			0.643	5.52	50	شاهد	
0.186	98	1.333	1.261	7.45	50	تجربة	12
			0.667	5.33	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد:

١. في الأسبوع ٤-:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.144$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط K لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط K لعينة التجربة (6.70 ± 0.354) مك/ل أما متوسط K لعينة الشاهد (5.15 ± 0.988) مك/ل.

٢. في الأسبوع ٥-:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.097$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط K لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط K لعينة التجربة (7.15 ± 0.090) مك/ل أما متوسط K لعينة الشاهد (4.99 ± 0.861) مك/ل.

٣. في الأسبوع ٤-:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.152$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط K لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط K لعينة التجربة (7.52 ± 1.268) مك/ل أما متوسط K لعينة الشاهد (5.22 ± 0.564) مك/ل.

٤. في الأسبوع ٨-:

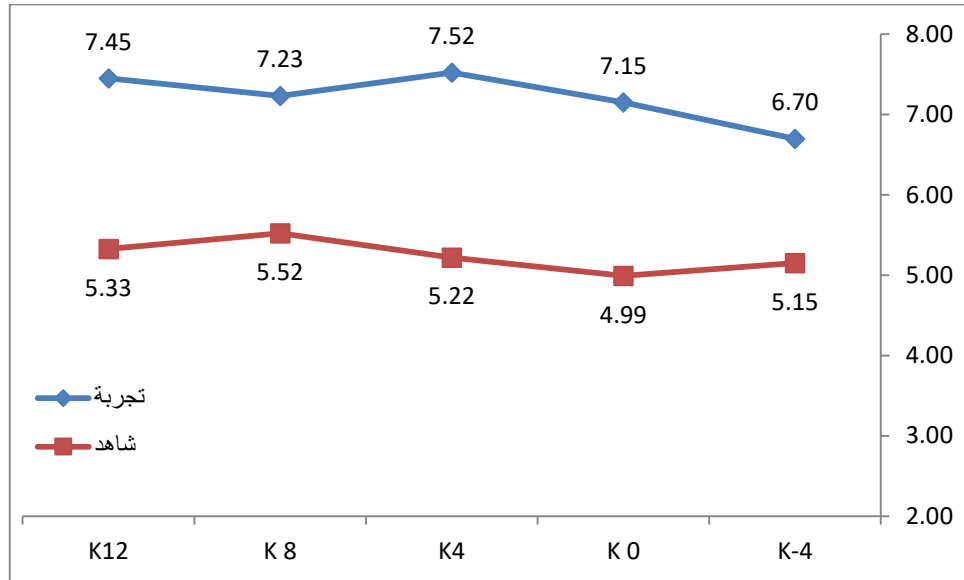
نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.187$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط K لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط K لعينة التجربة (7.23 ± 0.081) مك/ل أما متوسط K لعينة الشاهد (5.52 ± 0.643) مك/ل.

٥. في الأسبوع ١٢-:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.186$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط K لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط K لعينة التجربة (7.45 ± 1.261) مك/ل أما متوسط K لعينة الشاهد (5.33 ± 0.667) مك/ل.

والشكل التالي يوضح ذلك:

الشكل رقم (١١)
متوسط K وفقاً لمتغير نوع العينة خلال فترة الدراسة



AST.٩:

تمت مقارنة AST لأفراد العينة كلاً حسب نوع العينة وخلال فترات زمنية، وذلك باستخدام اختبار T-Test، وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (١٤)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة AST وفقاً لمتغير نوع العينة

P-Value	df	t	Std. Deviation	Mean	N	العينة	AST
							وحدة/ل الأسبوع
0.808	98	-0.243	3.242	13.02	50	تجربة	-4
			6.174	13.26	50	شاهد	
0.746	98	-0.325	6.548	15.94	50	تجربة	0
			6.375	16.36	50	شاهد	
0.459	98	-0.744	3.553	18.52	50	تجربة	4
			4.938	19.16	50	شاهد	
0.176	98	-1.364	5.825	19.16	50	تجربة	8
			5.456	20.70	50	شاهد	
0.348	98	-0.942	6.545	19.16	50	تجربة	12
			4.252	20.20	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد:

١. في الأسبوع -٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.808$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط AST لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط AST لعينة التجربة (13.02 ± 3.242) وحدة/ل أما متوسط AST لعينة الشاهد (13.26 ± 6.174) وحدة/ل.

٢. في الأسبوع ٠:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.746$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط AST لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط AST لعينة التجربة (15.94 ± 6.548) وحدة/ل أما متوسط AST لعينة الشاهد (16.36 ± 6.375) وحدة/ل.

٣. في الأسبوع ٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.459$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط AST لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن

متوسط AST لعينة التجربة (18.52 ± 3.553) وحدة/ل أما متوسط AST لعينة الشاهد (19.16 ± 4.938) وحدة/ل.

٤. في الأسبوع ٨:

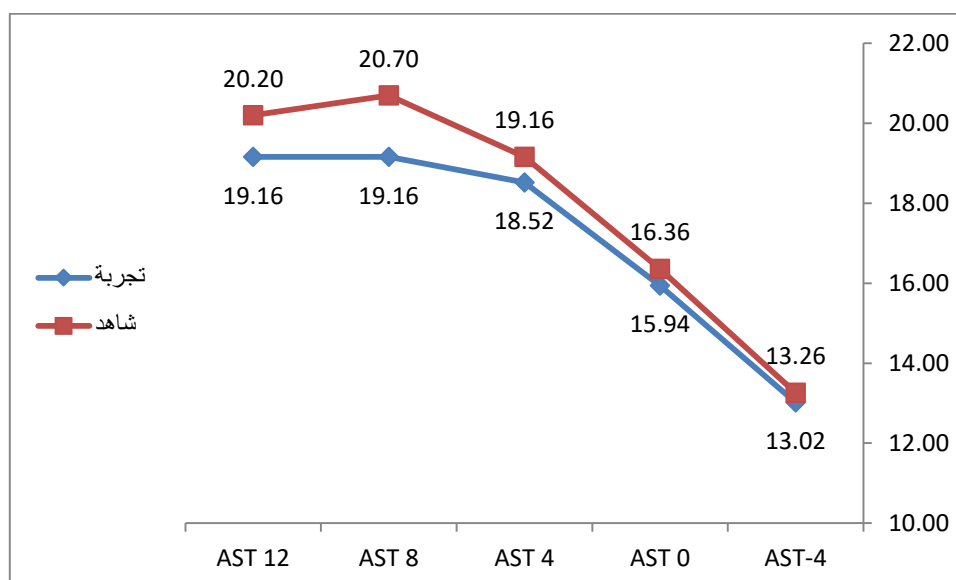
نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.176$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط AST لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط AST لعينة التجربة (19.16 ± 5.825) وحدة/ل أما متوسط AST لعينة الشاهد (20.70 ± 5.456) وحدة/ل.

٥. في الأسبوع ١٢:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.348$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط AST لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط AST لعينة التجربة (19.16 ± 6.545) وحدة/ل أما متوسط AST لعينة الشاهد (20.20 ± 4.252) وحدة/ل.

والشكل التالي يوضح ذلك:

الشكل رقم (١٢)
متوسط AST وفقاً لمتغير نوع العينة خلال فترة الدراسة



٩. ALT:

تمت مقارنة ALT لأفراد العينة كلاً حسب نوع العينة وخلال فترات زمنية، وذلك باستخدام اختبار T-Test، وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (١٥)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة ALT وفقاً لمتغير نوع العينة

P-Value	df	T	Std. Deviation	Mean	N	العينة	ALT
							وحدة/ل الأسبوع
0.310	98	1.021	3.448	12.54	50	تجربة	-4
			2.562	11.92	50	شاهد	
0.300	98	1.041	5.238	13.48	50	تجربة	0
			5.881	12.32	50	شاهد	
0.392	98	-0.860	4.973	13.92	50	تجربة	4
			6.463	14.91	50	شاهد	
0.212	98	-1.257	6.741	15.06	50	تجربة	8
			6.136	16.68	50	شاهد	
0.366	98	-0.909	6.317	16.18	50	تجربة	12
			5.298	17.24	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد:

١. في الأسبوع -٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.310$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط ALT لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط ALT لعينة التجربة (12.54 ± 3.448) وحدة/ل أما متوسط ALT لعينة الشاهد (11.92 ± 2.562) وحدة/ل.

٢. في الأسبوع ٠:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.300$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط ALT لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن

متوسط ALT لعينة التجربة (13.48 ± 5.238) وحدة/ل أما متوسط ALT لعينة الشاهد (12.32 ± 5.881) وحدة/ل.

٣. في الأسبوع ٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.392$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط ALT لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط ALT لعينة التجربة (13.92 ± 4.973) وحدة/ل أما متوسط ALT لعينة الشاهد (14.91 ± 6.463) وحدة/ل .

٤. في الأسبوع ٨:

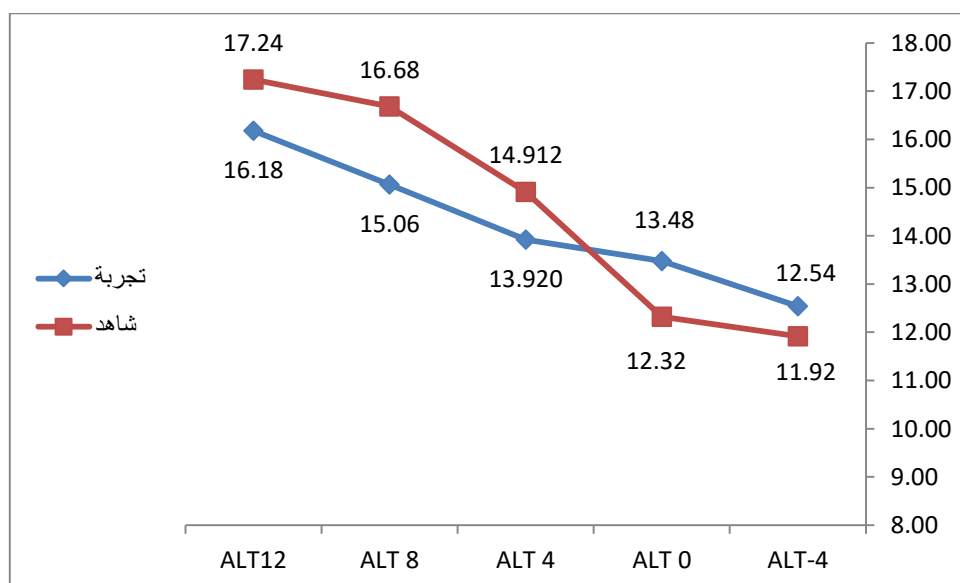
نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.212$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط ALT لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط ALT لعينة التجربة (15.06 ± 6.741) وحدة/ل أما متوسط ALT لعينة الشاهد (16.68 ± 6.136) وحدة/ل .

٥. في الأسبوع ١٢:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.366$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط ALT لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط ALT لعينة التجربة (16.18 ± 6.317) وحدة/ل أما متوسط ALT لعينة الشاهد (17.24 ± 5.298) وحدة/ل .

والشكل التالي يوضح ذلك:

الشكل رقم (١٣)
متوسط ALT وفقاً لمتغير نوع العينة خلال فترة الدراسة



١٠. CRP:

تمت مقارنة CRP لأفراد العينة كلاً حسب نوع العينة وخلال فترات زمنية، وذلك باستخدام اختبار T-Test، وهذا ما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (١٦)
نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة CRP وفقاً لمتغير نوع العينة

P-Value	df	t	Std. Deviation	Mean	N	العينة	CRP
							ملغ/ل الأسبوع
0.193	98	1.312	2.365	3.27	50	تجربة	-4
			1.200	2.78	50	شاهد	
0.577	98	-0.560	1.486	3.04	50	تجربة	0
			1.001	3.18	50	شاهد	
0.523	98	0.641	1.647	3.81	50	تجربة	4
			1.843	3.59	50	شاهد	
0.836	98	0.208	2.009	3.76	50	تجربة	8
			1.010	3.70	50	شاهد	
0.790	98	-0.266	2.173	3.52	50	تجربة	12
			1.430	3.62	50	شاهد	

من الجدول السابق نجد:

١. في الأسبوع ٤:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.193$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط CRP لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط CRP لعينة التجربة (3.27 ± 2.365) ملغ/ل أما متوسط CRP لعينة الشاهد (2.78 ± 1.200) ملغ/ل.

٢. في الأسبوع ٠:

نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.577$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط CRP لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن

متوسط CRP لعينة التجربة (3.04±1.486) ملغ/ل أما متوسط CRP لعينة الشاهد (3.18±1.001) ملغ/ل.

٣. في الأسبوع ٤:

نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =0.523) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط CRP لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط CRP لعينة التجربة (3.81±1.647) ملغ/ل أما متوسط CRP لعينة الشاهد (3.59±1.843) ملغ/ل.

٤. في الأسبوع ٨:

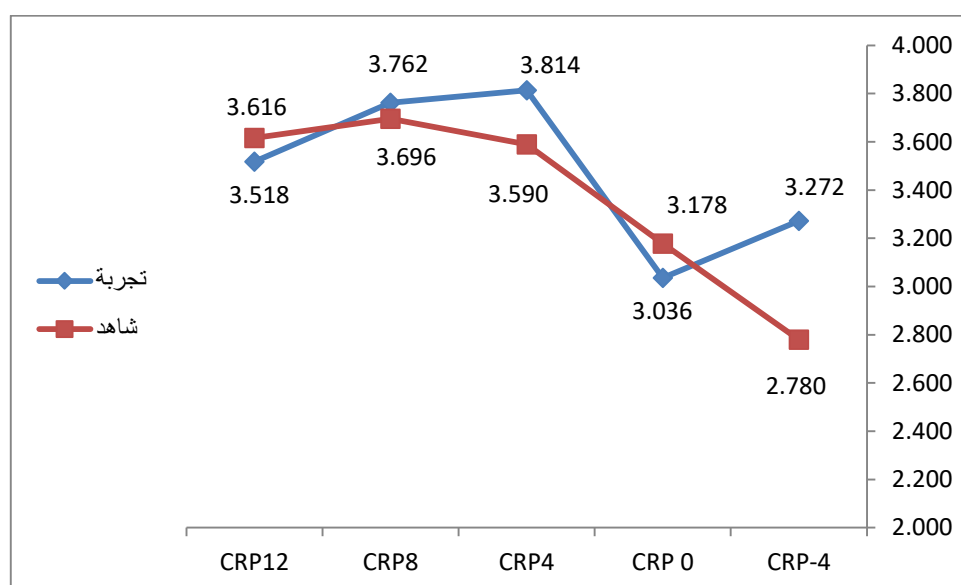
نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =0.836) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط CRP لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط CRP لعينة التجربة (3.76±2.009) ملغ/ل أما متوسط CRP لعينة الشاهد (3.70±1.010) ملغ/ل.

٥. في الأسبوع ١٢:

نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =0.790) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط CRP لكل من أفراد العينة، حيث نجد أن متوسط CRP لعينة التجربة (3.52±2.173) ملغ/ل أما متوسط CRP لعينة الشاهد (3.62±1.430) ملغ/ل.

والشكل التالي يوضح ذلك:

الشكل رقم (١٤)
متوسط CRP وفقاً لمتغير نوع العينة خلال فترة الدراسة



١١- الأعراض الجانبية :

تمت مقارنة عدد المرضى الذين حدث لديهم أعراض جانبية خلال فترة الدراسة ، حسب العينة (تجربة – شاهد) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (١٧)

الأعراض الجانبية خلال فترة الدراسة

المجموع	العينة				
	شاهد	تجربة			
17	8	9	العدد	ارتفاع توتر شرياني	الاعراض الجانبية
34%	16%	18.00%	النسبة المئوية		
12	8	4	العدد	صداع	
24%	16%	8%	النسبة المئوية		
9	4	5	العدد	دوار	
18%	8%	10%	النسبة المئوية		
8	5	3	العدد	الم صدري	
16%	10%	6%	النسبة المئوية		

من الجدول السابق نلاحظ :

لا يوجد فروق هامة سريريا في عدد و نوع الأعراض الجانبية الملاحظة في كلا المجموعتين ..

ثالثاً : ملخص نتائج الدراسة :

يتبين لنا من خلال ما سبق أن استخدام جرعة عالية وحيدة من الإريثروبويتين ألفا تحت الجلد تمتلك نفس الفعالية و الأمان بالمقارنة مع جرعتين أسبوعياً عند مرضى التحال الدموي .

رابعاً : المقارنة و المناقشة :

تم إجراء بعض الدراسات لتحري فعالية استخدام الإريثروبيوتين بجرعات متباعدة :

١- دراسة أجراها بابلو بيرغولا و رفاقه عام [191]2009، تم اختيار 375 مريضاً لديهم قصور كلوي في المرحلة 3 و 4 ، و توزيعهم عشوائياً إلى ثلاث مجموعات متساوية ، مجموعة أولى تأخذ ثلاث جرعات أسبوعياً من الإيبوتين ألفا تحت الجلد ، مجموعة ثانية تأخذ جرعة وحيدة أسبوعياً تحت الجلد ، و مجموعة ثالثة تأخذ جرعة كل أسبوعين تحت الجلد ، استمرت الدراسة 44 أسبوعاً ، في الأسبوع 22 تم تعديل جرعة المجموعة الأولى إلى مرة وحيدة في الأسبوع . في نهاية الدراسة لم يوجد فوارق هامة إحصائية في أرقام الهيموغلوبين أو في الأعراض الجانبية .

خلصت الدراسة إلى أن إعطاء الإريثروبيوتين ألفا تحت الجلد مرة في الأسبوع و مرة كل أسبوعين هي بديل محتمل لإعطائه ثلاث مرات في الأسبوع عند مرضى القصور الكلوي في المرحلة 3 و 4 . توافقت النتائج مع دراستنا مع فارق أن المرضى في دراستنا كانوا على التحال الدموي و مدة الدراسة أقصر .

٢- دراسة أجراها يونغ لي و رفاقه عام [192]2008، تم توزيع 83 مريض موضوع على التحال الدموي بشكل عشوائي إلى مجموعة التجربة (44 مريض) و تأخذ جرعة وحيدة أسبوعياً من الإيبوتين ألفا تحت الجلد، و مجموعة الشاهد (39 مريض) تأخذ جرعتين أو ثلاثة أسبوعياً تحت الجلد .

استمرت الدراسة 12 أسبوع ، و أثبتت أن جرعة عالية وحيدة أسبوعياً من الإيبوتين ألفا تحت الجلد له نفس الفعالية و الأمان بالمقارنة مع جرعتين أو ثلاثة أسبوعياً عند مرضى التحال الدموي . توافقت النتائج مع دراستنا .

٣- دراسة أجراها فرانثيسكو لوكاتيلي و رفاقه عام [193]2008، تم اختيار 289 مريض موضوعين على التحال الدموي و معالجين بالإيبوتين ألفا الوريدي و توزيعهم عشوائياً إلى مجموعة الشاهد التي عولجت بجرعتين أو ثلاث جرعات وريدية في الأسبوع ، و مجموعة التجربة التي عولجت بجرعة وريدية وحيدة .

استمرت الدراسة 28 أسبوع انخفاض فيها تركيز الهيموغلوبين بشكل مميز و ارتفعت جرعة الإيبوتين ألفا بين الأرقام القاعدية و الأسبوع 28 في مجموعة التجربة بالمقارنة مع مجموعة الشاهد ($P < 0.001$) .

لم تستطع الدراسة أن تثبت تكافؤ القدرة العلاجية بين جرعة وحيدة أسبوعية وريدية من الإيبوتين ألفا و جرعتين إلى ثلاث جرعات ، و هو عكس نتائج دراستنا ، قد يكون ذلك بسبب استخدام الطريق الوريدي في هذه الدراسة . لم تلاحظ الدراسة فروق هامة إحصائية في الأعراض الجانبية بين المجموعتين . توافقت النتائج مع دراستنا .

٤- دراسة أجراها فرانثيسكو لوكاتيلي و رفاقه عام[194]2002، تم اختيار 173 مريض موضوعين على التحال الدموي و توزيعهم عشوائياً إلى مجموعة التجربة (84 مريض) ، عولجت بجرعة عالية وحيدة من الإيبوتين بيتا تحت الجلد ، و مجموعة الشاهد (89 مريض) ، عولجت بثلاث جرعات .

استمرت الدراسة 24 أسبوعاً و أثبتت أن جرعة عالية من الإيبوتين بيتا تحت الجلد أسبوعياً متكافئة إحصائياً مع ثلاث جرعات في الحفاظ على أرقام الهيموغلوبين عند مرضى التحال الدموي . توافقت النتائج مع دراستنا .

٥- دراسة أجراها لاريس ويس و رفاقه عام [195]2000، تم اختيار 185 مريض موضوعين على التحال الدموي تم توزيعهم عشوائياً إلى مجموعة التجربة (118 مريض) عولجت بجرعة وحيدة من الإيبوتين بيتا أسبوعياً تحت الجلد و مجموعة الشاهد (40 مريض) عولجت بجرعتين إلى ثلاثة أسبوعياً .

استمرت الدراسة 24 أسبوع و أثبتت أن جرعة وحيدة من الإيبوتين بيتا أسبوعياً تحت الجلد له نفس الفعالية و الأمان في الحفاظ على أرقام الهيموغلوبين بالمقارنة مع تقسيم الجرعة إلى مرتين أو ثلاثة أسبوعياً . توافقت النتائج مع دراستنا .

٦- دراسة أجراها غابرييل ميرسيسكو و رفاقه عام [196]2006، تم اختيار 207 مريض غير سكريين موضوعين على التحال الدموي و توزيعهم عشوائياً إلى المجموعة الشاهد (103 مريض) عولجت بجرعة وحيدة من الإيبوتين بيتا أسبوعياً ، و مجموعة التجربة (104 مريض) عولجت بجمع الجرعتين و إعطاؤها كل أسبوعين .

استمرت الدراسة 24 أسبوع و أثبتت أن جرعة وحيدة من الإيبوتين بيتا كل أسبوعين قادرة على الحفاظ على استقرار أرقام الهيموغلوبين عند المرضى غير السكريين الموضوعين على التحال الدموي . توافقت النتائج مع دراستنا عدا اشتغال دراستنا على مرضى سكريين كمسبب للقصور الكلوي .

٧- دراسة أجراها لينغ ب و رفاقه عام[197]2005، اختير 97 مريض غير موضوعين على التحال الدموي معالجين بجرعة كل أسبوعين من الداربيبين ألفا ثم عدلت إلى جرعة كل أربع أسابيع لمدة 29 أسبوع . تم تقييم نسبة المرضى الذين حافظوا على أرقام الهيموغلوبين بين 10 إلى 12 غ/دل ، متوسط جرعة الداربيبين ألفا المطلوبة ، بالإضافة إلى الأعراض الجانبية .

استنتجت الدراسة أننا نستطيع تعديل جرعة الداربيبين ألفا عند مرضى القصور الكلوي المستقرين غير الموضوعين على التحال من جرعة كل أسبوعين إلى جرعة كل أربعة أسابيع بنفس الفعالية و الأمان .

٨- دراسة أجراها مايكل جادول و رفاقه عام [198]2004، 54 مريض موضوعين على التحال الدموي معالجين بجرعة كل أسبوعين من الداربيبين ألفا ، أرقام الهيموغلوبين لديهم مستقرة بين 10 و 13 غ/دل ، عدلت طريقة الإعطاء إلى جرعة كل ثلاث أسابيع لمدة 20 أسبوع و في حال استقرار أرقام الهيموغلوبين ، التعديل إلى جرعة كل أربع أسابيع لمدة 20 أسبوع . تم تقييم

نسبة المرضى الذين حافظوا على أرقام الهيموغلوبين أكبر من 10 غ/دل ، بالإضافة إلى تقدير متوسط جرعة الداربيوتين ألفا المطلوبة ، و تحري الأعراض الجانبية .

استنتجت الدراسة أنّ جرعة واحدة شهرياً من الداربيوتين ألفا تستطيع الحفاظ على أرقام الهيموغلوبين بفعالية و أمان عند معظم المرضى الموضوعين على التحال و المستقرين سابقاً على جرعة من الداربيوتين ألفا كل أسبوعين .

٩- دراسة WILEY أجراها هان د و رفاقه عام 2014[199]، و هي دراسة تحليلية هدفت إلى تحديد التواتر المثالي لإعطاء الأشكال المختلفة من الإريثروبويتين تبعاً للفعالية (تصحيح فقر الدم و الأعراض الجانبية) .

تضمنت الدراسة تجارب مضبوطة عشوائياً (33 دراسة ، 5526 مريض) قارنت بين عدة طرق لإعطاء الأشكال المختلفة من الإريثروبويتين و مايلي ملخص للنتائج المتعلقة بدراستنا :

- الإريثروبويتين البشري المأشوب (الإيبوتين ألفا و بيتا) : لم يلاحظ فرق هام في التراكيز النهائية لكل من الهيموغلوبين الهيماتوكريت ، الجرعة المستخدمة ، أو الأعراض الجانبية عند استخدام جرعة وحيدة تحت الجلد بالمقارنة مع جرعتين إلى ثلاث جرعات .
- الداربيوتين ألفا : لم يلاحظ فرق هام في التراكيز النهائية لكل من الهيموغلوبين الهيماتوكريت ، الجرعة المستخدمة ، أو الأعراض الجانبية عند استخدام جرعة وحيدة كل أسبوعين بالمقارنة مع جرعة أسبوعية .

خامساً : التوصيات و المقترحات :

توصي الدراسة باستخدام جرعة وحيدة عالية من الإيبوتين ألفا تحت الجلد أسبوعياً في علاج مرضى الداء الكلوي الانتهائي المستقرين و ذلك بسبب فعاليتها في الحفاظ على أرقام الهيموغلوبين بالإضافة لإمكانية تخفيف عدد مرات حقن المريض و بالتالي زيادة المطاوعة و تخفيف تكلفة العناية الطبية .

إجراء عدد أكبر من الدراسات المضبوطة عشوائياً و لفترة أطول

الباب الثالث

المراجع

1. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(3):471-530.
2. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(suppl 3):S11-S145.
3. Eschbach JJ, Funk D, Adamson J, et al. Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis. *N Engl J Med.* 1967;276: 653-688.
4. Astor B, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia. *Arch Intern Med.* 2002;162:1401-1408.
5. Hsu C, Bates D, Kuperman G, et al. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney Int.* 2001;59:725-731.
6. Kohagura K, Tomiyama N, Kinjo K, et al. Prevalence of anemia according to stage of chronic kidney disease in a large screening cohort of Japanese. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13(6):614-620
7. Kendrick J, Targher G, Smits G, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin levels in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2009;30(1):64-72
8. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, et al. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(12):1921-1929
9. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial [see comments]. *N Engl J Med.* 1987;316(2):73-78.
10. Winearls CG, Forman E, Wiffen P, et al. Recombinant human erythropoietin treatment in patients on maintenance home haemodialysis. *Lancet.* 1989;2(8662):569.
11. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet.* 1986;2(8517):1175-1178.
12. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(11):2392-2395

13. TaberneroRomo JM, Bondia Roman A, Corbacho Becerra L, et al. Plasma B12 vitamin and folic acid during chronic renal failure and hemodialysis. *Med Clin (Barc)*. 1979;73(4):129-132.
14. Obeid R, Kuhlmann M, Kirsch CM, et al. Cellular uptake of vitamin B12 in patients with chronic renal failure. *Nephron ClinPract*. 2005;99(2):c42- c48.
15. Posner GL, Fink SM, Huded FV, et al. Endoscopic findings in chronic hemodialysis patients with upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 1983;78(11):720-721.
16. Obrador GT, Ruthazer R, Arora P, et al. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am SocNephrol*. 1999;10(8):1793-1800.
17. Loge JP, Lange RD, Moore CV. Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. *Am J Med*. 1958;24(1):4-18.
18. Paganini EP. Overview of anemia associated with chronic renal disease: primary and secondary mechanisms. *SeminNephrol*. 1989;9(1 suppl 1):3-8.
19. Radtke HW, Rege AB, Lamarche B, et al. Identification of spermine as an inhibitor of erythropoiesis in patients with chronic renal failure. *J Clin Invest*. 1981;67:1623-1629.
20. Massry SG. Is parathyroid hormone an uremic toxin? *Nephron*. 1977;19:125-130.
21. Fisher JW, Hatch FE, Roh BL, et al. Erythropoietin inhibitor in kidney extracts and plasma from anemic uremic human subjects. *Blood*. 1968;31(4):440-452.
22. Erslev AJ, Besarab A. The rate and control of baseline red cell production in hematologically stable patients with uremia. *J Lab Clin Med*. 1995;126:283-286.
23. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int*. 1989;35:134-148.
24. Eschbach JW, Detter JC, Adamson JW. Physiologic studies in normal anduremic sheep. II. Changes in erythropoiesis and oxygen transport. *Kidney Int*. 1980;18(6):732-745.
25. Eschbach JW, Mladenovic J, Garcia JF, et al. The anemia of chronic renal failure in sheep. Response to erythropoietin-rich plasma in vivo. *J Clin Invest*. 1984;74(2):434-441
26. Erslev AJ, Wilson J, Caro J. Erythropoietin titers in anemic, nonuremicpatients. *J Lab Clin Med*. 1987;109(4):429-433.
27. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, et al. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int*. 1987;32(4):526-536.
28. Radtke HW, Frei U, Erbes PM, et al. Improving anemia by hemodialysis: effect of serum erythropoietin. *Kidney Int*. 1980;17(3):382-387.
29. Seguchi C, Shima T, Misaki M, et al. Serum erythropoietin concentrations and iron status in patients on chronic hemodialysis. *Clin Chem*.1992;38(2):199-203.

30. Teruel JL, Marcen R, Navarro JF, et al. Evolution of serum erythropoietin after androgen administration to hemodialysis patients: a prospective study. *Nephron*. 1995;70(3):282-286.
31. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, et al. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood*. 1979;54(4):877-884.
32. Fehr T, Ammann P, Garzoni D, et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *KidneyInt*. 2004;66(3):1206-1211.
33. Ly J, Marticorena R, Donnelly S. Red blood cell survival in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(4):715-719.
34. Wu SG, Jeng FR, Wei SY, et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron*. 1998;78(1):28-32.
35. Kosan C, Sever L, Arisoy N. Lack of relation between serum parathyroid hormone levels and erythrocyte osmotic fragility in pediatric patients on peritoneal dialysis. *Ren Fail*. 2004;26(6):683-687.
36. Brimble KS, McFarlane A, Winegard N, et al. Effect of chronic kidney disease on red blood cell rheology. *ClinHemorheolMicrocirc*. 2006;34(3):411-420.
37. Goi G, Massaccesi L, Herrera CJB, et al. Oxidative stress in elderly chronic renal failure patients: effects of renal replacement therapies on cell membrane fluidity. *J ClinNephrol*. 2009;22(5):630-636.
38. Ludat K, Sommerburg O, Grune T, et al. Oxidation parameters in complete correction of renal anemia. *ClinNephrol*. 2000;53(suppl):S30-S35.
39. Westhuyzen J, Saltissi D, Stanbury V. Oxidative stress and erythrocyte integrity in end-stage renal failure patients hemodialysed using a vitamin E-modified membrane. *Ann Clin Lab Sci*. 2003;33(1):3-10.
40. Ross EA, Koo LC, Moberly JB. Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(4):489-494.
41. Cruz DN, De Cal M, Garzotto F, et al. Effect of vitamin E-coated dialysis membranes on anemia in patients with chronic kidney disease: an Italian multicenter study. *Int J Artif Org*. 2008;31(6):545-552.
42. Golper TA, Goral S, Becker BN, et al. L-carnitine treatment of anemia. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(suppl 4):S27-S34.
43. Reuter SE, Faull RJ, Ranieri E, et al. Endogenous plasma carnitinepool composition and response to erythropoietin treatment in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):990-996.
44. Himmelfarb J, McMonagle E, Holbrook D, et al. Increased susceptibility to erythrocyte C5b-9 deposition and complement-mediated lysis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;55(2):659-666.

45. Bini EJ, Kinkhabwala A, Goldfarb DS. Predictive value of a positive fecal occult blood test increases as the severity of CKD worsens. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(4):580-586.
46. Hocken AG, Marwah PK. Iatrogenic contribution to anaemia of chronic renal failure. *Lancet.* 1971;1(7691):164.
47. Otti T, Khajehdehi P, Fawzy A, et al. Comparison of blood loss with different high-flux and high-efficiency hemodialysis membranes. *Am J Nephrol.* 2001;21(1):16-19.
48. Kalocheritis P, Vlamis I, Belesi C, et al. Residual blood loss in single use dialyzers: effect of different membranes and flux. *Int J Artif Org.* 2006;29(3):286-292.
49. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, et al. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):863-870.
50. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003;63(5):1934-1943.
51. Pawlak D, Koda M, Pawlak S, et al. Contribution of quinolinic acid in the development of anemia in renal insufficiency. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284(4):F693-F700.
52. Le Meur Y, Lorgeot V, Comte L, et al. Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: Relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(3):510-517.
53. Weiss G, Goodnough LT. Medical progress: anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-1023.
- 252B. The FHN Trial Group: In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010;363:2287-2300.
54. Finch CA. Erythropoiesis, erythropoietin, and iron. *Blood.* 1982;60(6):1241-1246.
55. Goch J, Birgegard G, Danielson BG, et al. Iron absorption in patients with chronic uremia on maintenance hemodialysis and in healthy volunteers measured with a simple oral iron load test. *Nephron.* 1996;73(3):403-406.
56. Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, van Es A, et al. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(1):82-88.
57. Skikne BS, Ahluwalia N, Fergusson B, et al. Effects of erythropoietin therapy on iron absorption in chronic renal failure. *J Lab Clin Med.* 2000;135(6):452-458.
58. Deira J, Martin M, Sanchez S, et al. Evaluation of intestinal iron absorption by indirect methods in patients on hemodialysis receiving oral iron and recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(3):594-599.
59. Fleming RE, Sly WS. Hpcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease [comment]. *Proc Nat AcadSci U S A.* 2000;98(15):8160-8162.

60. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(15):8780-8785.
61. Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7806-7810.
62. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7811-7819.
63. Hamada Y, Fukagawa M. Is hepcidin the star player in iron metabolism in chronic kidney disease [quest]. *Kidney Int*. 2009;75(9):873-874.
64. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):726-741.
65. Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, et al. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem*. 2002;277(40):37597-37603.
66. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090-2093.
67. Nemeth E, Preza GC, Jung CL, et al. The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: structure-function study. *Blood*. 2006;107(1):328-333.
68. Ganz T, Olbina G, Girelli D, et al. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood*. 2008;112(10):4292-4297.
69. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature Genet*. 2003;33(1):21-22.
70. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271-1276.
71. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;101(7):2461-2463.
72. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002;110(7):1037-1044.
73. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest*. 2007;117(7):1926-1932.
74. Volke M, Gale DP, Maegdefrau U, et al. Evidence for a lack of a direct transcriptional suppression of the iron regulatory peptide hepcidin by hypoxia-inducible factors. *PLoS One*. 2009;4(11):e7875.

75. Macdougall IC, Malyszko J, Hider RC, et al. Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease. *Clin J Am SocNephrol*. 2010;5(9):1681-1689.
76. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Hematol J*. 2010;95(3):505-508.
77. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int*. 2009;75(9):976-981.
78. van der Putten K, Jie KE, van den Broek D, et al. Heparin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease/chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(9):943-950.
79. Weiss G, Theurl I, Eder S, et al. Serum hepcidin concentration in chronic haemodialysis patients: associations and effects of dialysis, iron and erythropoietin therapy. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(10):883-890.
80. Zaritsky J, Young B, Gales B, et al. Reduction of serum hepcidin by hemodialysis in pediatric and adult patients. *Clin J Am SocNephrol*. 2010;5(6):1010-1014.
81. Valenti L, Girelli D, Valenti GF, et al. HFE Mutations modulate the effect of iron on serum hepcidin-25 in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am SocNephrol*. 2009;4(8):1331-1337.
82. Peters HPE, Laarakkers CMM, Swinkels DW, et al. Serum hepcidin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(3):848-853.
83. Macdougall IC. Poor response to erythropoietin: practical guidelines on investigation and management. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(5):607-614.
84. Costa E, Lima M, Alves JM, et al. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy. *J ClinImmunol*. 2008;28(3):268-275.
85. Chawla LS, Krishnan M. Causes and consequences of inflammation on anemia management in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2009;13(2):222-234.
86. Rusten L, Jacobsen S. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha directly inhibits human erythropoiesis in vitro: role of p55 and p75 TNF receptors. *Blood*. 1995;85(4):989-996.
87. Faquin W, Schneider T, Goldberg M. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*. 1992;79(8):1987-1994.
88. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood*. 2002;100(2):474-482.

89. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor- α treatment. *Haematologica*. 2010;95(2):199-205.
90. Means RJ, Krantz S. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin [see comments]. *Blood*. 1991;78(10):2564-2567.
91. Cooper AC, Mikhail AI, Mufti GJ, et al. T cell depletion improves in vitro CFU-U proliferation in CRF patients with resistance to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:351A–351A.
92. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:39-43.
93. Khankin EV, Mutter WP, Tamez H, et al. Soluble erythropoietin receptor contributes to erythropoietin resistance in end-stage renal disease. *PLoS One*. 2010;5(2)
94. Bamonti-Catena F, Buccianti G, Porcella A, et al. Folate measurements in patients on regular hemodialysis treatment. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(3):492-497.
95. Schiffl H, Lang SM. Folic acid deficiency modifies the haematopoietic response to recombinant human erythropoietin in maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(1):133-137.
96. Kaskel FJ, Bamgbola OF. Validation of a composite scoring scheme in the diagnosis of folate deficiency in a pediatric and adolescent dialysis cohort. *J Renal Nutr*. 2008;18(5):430-439.
97. Patel NM, Gutierrez OM, Andress DL, et al. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77(8): 715-720.
98. Sim JJ, Lac PT, Liu ILA, et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol*. 2010;89(5):447-452.
99. Aucella F, Scalzulli RP, Gatta G, et al. Calcitriol increases burst-forming unit-erythroid proliferation in chronic renal failure: a synergistic effect with r-HuEpo. *Nephron Clin Pract*. 2003;95(4):C121-C127.
100. Saab G, Young DO, Gincher Y, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2007;105(3):132-138.
101. Hsu WA, Lee KC, Lin SL, et al. Clinical manifestations of trace metal abnormality in hemodialysis patients: a multicenter collaborative study. *Dial Transplant*. 1997;26(1):15.
102. Bonforte G, Surian M, Dozio B, et al. Plasma or whole blood concentrations of trace elements in patients treated by haemodiafiltration with on-line prepared substitution fluid. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:29-33.

103. Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2009;7:25.
104. Fukushima T, Horike H, Fujiki S, et al. Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. *TherApher Dial.* 2009;13(3):213-219.
- 318B. Martin JLF, Cannata JB. Evaluation of aluminium concentration in dialysis fluids. A Spanish multicentre study. *Nephrologia.* 2000;20:342-347.
- 318C. Tichy M, Garg JP, Cho KC, et al. Bone disease and bottle caps. *J RenNutr.* 2005;15:257-259.
105. Perez G, Pregi N, Vittori D, et al. Aluminum exposure affects transferrin dependent and -independent iron uptake by K562 cells. *BiochimBiophysActaMolCellRes.* 2005;1745(1):124-130.
106. Vittori D, Pregi N, Perez G, et al. The distinct erythropoietin functions that promote cell survival and proliferation are affected by aluminum exposure through mechanisms involving erythropoietin receptor. *BiochimBiophysActaMol Cell Res.* 2005;1743(1-2):29-36.
107. Garbossa G, Galvez G, Castro ME, et al. Oral aluminum administration to rats with normal renal function. 1. Impairment of erythropoiesis. *Hum ExpToxicol.* 1998;17(6):312-317.
108. Vittori D, Garbossa G, Lafourcade C, et al. Human erythroid cells are affected by aluminium. Alteration of membrane band 3 protein. *BiochimBiophysActaBiomembr.* 2002;1558(2):142-150.
109. Bazzoni GB, Bollini AN, Hernandez GN, et al. in vivo effect of aluminium upon the physical properties of the erythrocyte membrane. *J InorgBiochem.* 2005;99(3):822-827.
110. Bollini A, Huarte M, Hernandez G, et al. Arsenic intoxication, a hemorheologic view. *ClinHemorheolMicrocirc.* 2010;44(1):3-17.
111. Ohare JA, Callaghan NM, Murnaghan DJ. Dialysis encephalopathy: clinical, electroencephalographic and interventional aspects. *Medicine.* 1983;62(3):129-141.
112. Touam M, Martinez F, Lacour B, et al. Aluminium-induced, reversible microcytic anemia in chronic renal failure: clinical and experimental studies. *ClinNephrol.* 1983;19(6):295-298.
113. Ohare J, Callaghan N, Murnaghan DJ. Dialysis encephalopathy, clinical features and the role of aluminum. *Irish J Med Sci.* 1982;151(11):357-358.
114. Tielemans C, Collart F, Wens R, et al. Improvement of anemia with deferoxamine in hemodialysis patients with aluminum-induced bone disease. *ClinNephrol.* 1985;24(5):237-241.
115. Tarng DC, Huang TP. Recombinant human erythropoietin resistance in iron-replete hemodialysis patients: role of aluminum toxicity. *Am J Nephrol.* 1998;18(1):1-8.

116. Goch J, Birgegard G, Danielson BG, et al. Treatment of erythropoietin resistant anemia with desferrioxamine in patients on hemofiltration. *Eur J Haematol*. 1995;55(2):73-77.
117. Altmann P, Plowman D, Marsh F, et al. Aluminum chelation-therapy in dialysis patients: evidence for inhibition of hemoglobin-synthesis by low level of aluminum. *Lancet*. 1988;1(8593):1012-1015.
118. Delaserna FJ, Gilsanz F, Ruilope LM, et al. Improvement in the erythropoiesis of chronic-hemodialysis patients with desferrioxamine. *Lancet*. 1988;1(8593):1009-1011.
119. Meytes D, Bogin E, Ma A, et al. Effect of parathyroid-hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest*. 1981;67(5):1263-1269.
120. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid-hormone and bone-marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med*. 1993;328(3):171-175.
121. Gaweda AE, Goldsmith LJ, Brier ME, et al. Iron, inflammation, dialysis adequacy, nutritional status, and hyperparathyroidism modify erythropoietic response. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):576-581.
122. Smith LB, Fadrowski JJ, Howe CJ, et al. Secondary hyperparathyroidism and anemia in children treated by hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(2):326-334.
123. Gentil MA, Perez-Valdivia MA, Lopez-Mendoza M, et al. Factor deficiency in the anemia of renal transplant patients with grade III-IV chronic kidney disease: baseline results of the ARES study. *Transplant Proc*. 2008;40(9):2922-2924.
124. Cole J, Ertoy D, Lin H, et al. Lack of angiotensin II-facilitated erythropoiesis causes anemia in angiotensin-converting enzyme-deficient mice. *J Clin Invest*. 2000;106(11):1391-1398.
125. Norman JT, Stidwill R, Singer M, et al. Angiotensin II blockade augments renal cortical microvascular pO₂ indicating a novel, potentially renoprotective action. *Nephron Physiol*. 2003;94(2):39-46.
126. DeLong M, Logan JL, Yong KC, et al. Renin-angiotensin blockade reduces serum free testosterone in middle-aged men on haemo dialysis and correlates with erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(3):585-590.
127. Winkelmayer WC, Kewalramani R, Rutstein M, et al. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(5):1347-1352.
128. Fishbane S, Cohen DJ, Coyne DW, et al. Posttransplant anemia: the role of sirolimus. *Kidney Int*. 2009;76(4):376-382.
129. Pulsipher M, Kupfer GM, Naf D, et al. Subtyping analysis of Fanconianemia by immunoblotting and retroviral gene transfer. *Mol Med*. 1998;4:468-479.

130. ReWgidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am SocNephrol*. 2006;17(4):1181-1191.
131. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am SocNephrol*. 2005;16(11):3403-3410.
132. 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 CollCardiol*. 2002;40(1):27-33.
133. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223-225.
134. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int*. 2004;66(3):1131-1138.
135. Haase VHL. The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69(8):1302-1307.
136. Eckardt KU, Bernhardt W, Willam C, et al. Hypoxia-inducible transcription factors and their role in renal disease. *SeminNephrol*. 2007;27(3):363-372.
137. Eckardt KU. Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(5):1317-1323.
138. Fishbane S. Anemia and cardiovascular risk in the patient with kidney disease. *Heart Fail Clin*. 2008;4(4):401-410.
139. Thomas M, Tsalamandris C, MacIsaac R, et al. Anaemia in diabetes: an emerging complication of microvascular disease. *Curr Diabetes Rev*. 2005;1(1):107-126
140. Storrington PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE, et al. Epoetin alpha and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol*. 1998;100(1):79-89
141. Boelaert JR, Schurgers ML, Matthys EG, et al. Comparative pharmacokinetics of recombinant erythropoietin administered by the intravenous, subcutaneous, and intraperitoneal routes in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Perit Dial Int*. 1989;9(2):95-98.
142. Macdougall IC, Roberts DE, Neubert P, et al. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet*. 1989;1(8635):425-427.
143. Macdougall IC, Roberts DE, Coles GA, et al. Clinical pharmacokinetics of epoetin (recombinant human erythropoietin). *ClinPharmacokinet*. 1991;20(2):99-113.

144. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis

Patients [see comments]. *N Engl J Med*. 1998;339(9):578-583.

145. Besarab A, Reyes CM, Hornberger J. Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(3):439-446.

146. Macdougall IC. Once-weekly erythropoietic therapy: is there a difference between the available preparations? *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(12):2047-2051.

147. Macdougall IC. Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1992;1(2):210-219.

148. Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):398-406.

149. Macdougall IC. An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(suppl 3):14-21.

150. Locatelli F, Olivares J, Walker R, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. 2001;60(2):741-747.

151. Macdougall IC. CERA (continuous erythropoietin receptor activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep*. 2005;4(6):436-440.

152. Del Vecchio L, Cavalli A, Locatelli F. Methoxypolyethylene glycol-epoetin beta for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44(8):577-584.

153. Schmidt RJ. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: worth waiting for or a novelty worn off? *Exp Opin Pharmacother*. 2009;10(9):1509-1514.

154. Klinger M, Arias M, Vargemezis V, et al. Efficacy of intravenous methoxypolyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or

peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(6): 989-1000.

155. Levin NW, Fishbane S, Canedo FV, et al. Intravenous methoxypolyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority

trial (MAXIMA). *Lancet*. 2007;370(9596):1415-1421.

156. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1848-1855.

157. Hsieh MM, Linde NS, Wynter A, et al. HIF prolyl hydroxylase inhibition results in endogenous erythropoietin induction, erythrocytosis, and modest fetal hemoglobin expression in rhesus macaques. *Blood*. 2007;110(6):

2140-2147.

158. Percy MJ, Zhao Q, Flores A, et al. A family with erythrocytosis establishes a role for prolyl hydroxylase domain protein 2 in oxygen homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(3):654-659

159. Macdougall IC, Cavill I, Hulme B, et al. Detection of functional iron-deficiency during erythropoietin treatment: a new approach. *BMJ*. 1992;304(6821):225-226.

160. Brugnara C, Chambers LA, Malynn E, et al. Red-blood-cell regeneration induced by subcutaneous recombinant erythropoietin: iron-deficient erythropoiesis in iron-replete subjects. *Blood*. 1993;81(4):956-964.

161. Brugnara C, Colella GM, Cremins J, et al. Effects of subcutaneous recombinant-human-erythropoietin in normal subjects: development of decreased reticulocyte hemoglobin content and iron-deficient erythropoiesis. *J Lab Clin Med*. 1994;123(5):660-667.

162. Locatelli F, Aljama PA, Barany P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1-47.

163. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, et al. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(12):2654-2657

164. Leggett BA, Brown NN, Bryant SJ, et al. Factors affecting the concentrations of ferritin in serum in a healthy Australian population. *Clin Chem*. 1990;36:1350-1355.

165. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem*. 2003;49(10):1573-1578.

166. Lippi G, Luca Salvagno G, Montagnana M, et al. Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(3):311-316.

167. Nadkarni S, Allen LC. Comparison of the Ames, Randox and Roche methods with the synmed method for the determination of serum iron concentrations on nondialysis and dialysis specimens. *Clin Biochem*.

1998;31(2):89-94

168. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(7):1416-1423.

169. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, et al. A low serum iron level is a predictor of poor outcome in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(4):671-684.

170. Kovesdy CP, Estrada W, Ahmadzadeh S, et al. Association of markers of iron stores with outcomes in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin J Am SocNephrol*. 2009;4(2):435-441.
171. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, et al. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med*. 1992;19:385-390
172. Skikne BS. Serum transferrin receptor. *Am J Hematol*. 2008;83(11):872-874.
173. Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am SocNephrol*. 2000;11(3):530-538
174. Schaefer RM, Schaefer L. The hypochromic red cell: a new parameter for monitoring of iron supplementation during rhEPO therapy. *J Perinat Med*. 1995;23(1-2):83-88.
175. Richardson D, Bartlett C, Will EJ. Optimizing erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(1):109-117.
176. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, et al. Percentage of hypochromic red blood cells is an independent risk factor for mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4(12):2075-2081.
177. Bhandari S, Norfolk D, Brownjohn A, et al. Evaluation of RBC ferritin and reticulocyte measurements in monitoring response to intravenous iron therapy. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(6):814-821
178. Fishbane S, Galgano C, Langley Jr RC, et al. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1997;52(1):217-222
179. Brugnara C, Zelmanovic D, Sorette M, et al. Reticulocyte hemoglobin: an integrated parameter for evaluation of erythropoietic activity. *Am J ClinPathol*. 1997;108(2):133-142.
180. Major A, MathezLoic F, Gautschi K, et al. The effect of intravenous iron on the reticulocyte response to recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol*. 1996;93:1018–1018.
181. Fernandez-Rodriguez AM, Guindeo-Casasus MC, Molero-Labarta T, et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(3):508-513.
182. Kalantarzadeh K, Hoffken B, Wunsch H, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in renal-failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(2):292-299.
183. Domrongkitchaiporn S, Jirakranont B, Atamasrikul K, et al. Indices of iron status in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J KidneyDis*. 1999;34(1):29-35.
184. Gotloib L, Silverberg D, Fudin R, et al. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron. *J Nephrol*. 2006;19(2):161-167.

185. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(5):897-906.
186. Macdougall IC. Iron supplementation in the non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) patient: oral or intravenous? *Curr Med Res Opin*. 2010;26(2):473-482.
187. Teehan GS, Bahdouch D, Ruthazer R, et al. Iron storage indices: novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8):1090-1094.
188. Furuland H, Linde T, Ahlmen J, et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(2):353-361.
189. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, et al. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(5):869-876.
190. Szczech LA, Barnhart HX, Sapp S, et al. A secondary analysis of the CHOIR trial shows that comorbid conditions differentially affect outcomes during anemia treatment. *Kidney Int*. 2010;77(3):239-246
191. Pergola PE, Gartenberg G, Fu M et al. A randomized controlled study of weekly and biweekly dosing of epoetin alfa in CKD Patients with anemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1731–1740.
192. Lee YK, Kim SG, Seo JW, Oh JE, Yoon JW, Koo JR, et al. A comparison between once-weekly and twice- or thrice-weekly subcutaneous injection of epoetin alfa: results from a randomized controlled multicenter study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008;23(10):3240–6. [MEDLINE: 18469158]
193. Locatelli F, Villa G, Messa P et al. Efficacy and safety of once-weekly intravenous epoetin alfa in maintaining hemoglobin levels in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2008; 21: 412–420.
194. Locatelli F, Baldamus CA, Villa G et al. Once-weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 119–125.
195. Lars G. Weiss, Naomi Clyne, Jose Divino Filho. The efficacy of one weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized controlled multicenter trial. *Nephrology dialysis transplantation* (2000) 15:2014-2019
196. Gabriel Mircescu, Liliana Gârnat, Alexandru Ciocâlțu. Once-Every-2-Weeks and Once-Weekly Epoetin Beta Regimens: Equivalency in Hemodialyzed Patients. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 48, No 3 (September), 2006: pp 445-455.
197. Ling B1, Walczyk M, Agarwal A, Carroll W, Liu W, Brenner R. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains hemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease.

198. Michel Jadoul , Yves Vanrenterghem , MichleForet . Darbepoetinalfa administered once monthly maintains hemoglobin levels in stable dialysis patients .Nephrology dialysis transplantation (2004) 19:898 -903.

199. Hahn D, Cody JD, Hodson EM . Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anaemia of end-stage kidney disease in dialysis patients (Review) . Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley& Sons, Ltd