الجمهوريّةُ العربيّةُ السّوريّة
وزارةُ التّعليمِ العالي والبحثِ العلميّ
جامعةُ دمشق
كلّيّةُ الطّبِّ البشريّ
قسمُ الطّبِّ المخبريّ

# القيمةُ التَّشخيصيَّةُ لمحتوى الشَّبكيَّاتِ من الخضابِ في تحديدِ حالةِ الحديدِ عندَ مرضى القصورِ الكلويّ المزمنِ الخاضعينَ للتَّحالِّ الدّمويّ في شعبةِ غسيلِ الكليةِ في مشفى المواساةِ الجامعيّ

# Diagnostic Value of Reticulocyte Hemoglobin Content in Determining the Iron Status of Chronic Kidney Disease with Hemodialysis Patients in The Hemodialysis Section in Al – Mwasat University Hospital

رسالةٌ مُقدَّمةٌ لنيلِ شهادةِ الدِّراساتِ العُليا (درجةِ الماجستير) في الطّبِّ المِخبَريّ

إعداد

نور رياض عامر

إشراف

أ.د. تهاني علي

٢٠٢٣م / ١٤٤٤هـ

## تصريح

أصرّحُ بأنّ البحثَ الموصوفَ في الرّسالة بعنوان (**القيمة التّشخيصيّة لمحتوى الشّبكيّات من الخضاب في تحديد حالة الحديد عند مرضى القصور الكلويّ المزمن الخاضعين للتّحالّ الدّمويّ في شعبة غسيل الكلية في مشـــفى المواســـاة الجامعيّ.**) لا يُوجد أيُّ جزءٍ منه أُخِذَ بالكامل من عملٍ آخر أو أُنجز للحصـــول على شـهادةٍ أخرى في هذه الجامعة أو في أيّ جامعةٍ أخرى، وأنّ الأعمال والنّتائج المذكورة كافّةً هي نتيجةُ جهودي الشّخصيّة وبتوجيهٍ من المشرف، وأنّ أيّة معلوماتٍ أو نتائج أخرى ذُكرت قد نُسِبَت إلى مصادرها ومؤلّفيها في النّص وفي قائمةِ المراجع.

المرشَّحة

شهادة المشرف:

أشـــهدُ بأنّ البحث الموصـــوف في هذه الرّســـالة نتيجةُ عملٍ قامت به المرشَّـــحة: نور عامر بإشـــراف: **أ.د. تهاني علي** ـ جامعة دمشق، كلّيّة الطّبّ البشريّ ـ قسم الطّبّ المخبريّ.

المشرف

# الإهداء

# كلمة شكر

# فهرس المحتويات

**المحتوى** **الصّفحة**


تصريح ..... ب

الإهداء ..... ج

الشّكر ..... د

فهرس المحتويات ..... هـ

قائمة الجداول ..... ط

قائمة الأشكال ..... ي

قائمة المخطّطات ..... ك

قائمة الاختصارات ..... ل

**الملخّص** ..... ١

**القسم التّمهيديّ** ..... ٢

المقدّمة ..... ٢

أهمّيّة الدّراسة ..... ٣

أهداف الدّراسة ..... ٣

**أوّلاً– الدّراسة النّظريّة** ..... ٤

**الدّراسة المرجعيّة** ..... ٤

١–١ مراحلُ تكوّنِ الدّم ..... ٤

١–١–١ تكوينُ الدّمِ والأساسُ الفيزيولوجيّ لإنتاجِ الكريّاتِ الحمراء ..... ٥

١–٢ استقلابُ الحديد ..... ٨

١–٢–١ حلقةُ استقلابِ الحديدِ في الإنسان ..... ١٠

١–٢–٢ توازنُ الحديدِ الغذائيّ ..... ١٣

١-٣ مراحلُ عوزِ الحديد ..... ١٧
١-٤ تعريفُ فقرِ الدّم وتصنيفُه ..... ٢٠
١-٤-١ خللُ إنتاجِ نقيِّ العظم ..... ٢١
١-٤-٢ اضطّراباتُ النّضج ..... ٢٣
١-٤-٣ فقرُ الدّمِ الانحلاليّ أو بسبب خسارةِ الدّم ..... ٢٣
١-٥ أعراضُ فقرِ الدّم وعلاماتُه ..... ٢٤
١-٦ التّقييمُ المخبريُّ البدئيُّ لفقرِ الدّم ..... ٢٥
١-٦-١ تعدادُ الشّبكيّات ..... ٢٧
١-٧ فقرُ الدّمِ مُعوِزُ الحديد ..... ٣١
١-٧-١ اختباراتُ واردِ الحديد ومخازنه ..... ٣٢
١-٧-١-١ دراساتُ الحديدِ المخبريّة ..... ٣٣
١-٧-١-٢ المقاييسُ البديلةُ لتقييمِ حالةِ الحديد ..... ٣٨
١-٨ فقرُ الدّم المرافقُ لقصورِ الكليةِ المزمن ..... ٣٩
١-٨-١ خللُ تنظيمِ الحديدِ في مرضى القصورِ الكلويِّ المزمن ..... ٣٩
١-٨-٢ أهميّةُ تشخيصِ وتصحيحِ فقرِ الدّمِ مُعوِزُ الحديدِ لدى مرضى القصورِ الكلويِّ المزمن .... ٤٢
١-٨-٢-١ المخاطرُ المحتَملةُ للعلاجِ بالحديدِ الوريديّ ..... ٤٤
١-٨-٣ مُحدِّداتُ مقاييسِ الحديد التَّقليديَّةِ لدى مرضى القصورِ الكلويِّ المزمن ..... ٤٦
١-٩ مُحتوى الشَّبكيَّات من الخضاب CHr ..... ٤٨
١-٩-١ المميّزاتُ والفوائدُ ..... ٤٩
١-٩-٢ المحدِّدات ..... ٥٠
١-٩-٣ تفسيرُ قِيَمِ CHr ..... ٥٠
**ثانياً– الدّراسةُ العمليّةُ** ..... ٥٢
٢-١ أهمّيّةُ البحث ..... ٥٢
٢-٢ أهدافُ البحث ..... ٥٣

٢-٣ الموادُّ والطَّرائق ..... ٥٣
٢-٣-١ مكانُ إجراء الدِّراسةِ وزمانُها ..... ٥٣
٢-٣-٢ مجموعةُ الدِّراسة ..... ٥٤
٢-٣-٣ معاييرُ قبولِ المرضى في الدِّراسة ..... ٥٤
٢-٣-٤ معاييرُ استبعادِ المرضى من الدِّراسة ..... ٥٤
٢-٣-٥ المقاييسُ الأخلاقيَّة (الموافقةُ المستنيرة) ..... ٥٤
٢-٣-٦ استمارةُ موافقةٍ على المشاركةِ في الدِّراسة ..... ٥٥
٢-٣-٧ الأجهزةُ والموادُّ المستَخدَمةُ في الدِّراسة ..... ٥٦
٢-٣-٨ طرائقُ الدِّراسة ..... ٥٧
٢-٣-٨-١ طريقةُ جمعِ العيِّنة ..... ٥٨
٢-٣-٨-٢ إجراءُ الاختباراتِ الدّمويَّة ..... ٥٨
٢-٣-٨-٣ إجراءُ الاختباراتِ الكيميائيَّة ..... ٥٨
٢-٣-٨-٤ حسابُ قيمةِTSAT ..... ٥٩
٢-٤ التَّحليلُ الإحصائيّ ..... ٥٩
**ثالثاً– النّتائجُ والدِّراسةُ الإحصائيَّة** ..... ٦٠
٣-١ نتائجُ الدِّراسة العمليَّة ..... ٦٠
٣-١-١ توزُّعُ عيِّنة المرضى بحسب الجنس ..... ٦٠
٣-١-٢ توزُّعُ عيِّنة المرضى بحسب العمر ..... ٦٠
٣-١-٣ توزُّعُ عيِّنة المرضى بحسب المعالجة بالحديد الوريديّ ..... ٦١
٣-١-٤ توزُّعُ عيِّنة المرضى بحسب قِيَم الخضاب ..... ٦٢
٣-١-٥ توزُّعُ عيِّنة المرضى بحسب الإصابةِ بفقرِ دمٍ مُعوِزُ الحديد اعتماداً على المعيارِ الذَّهبيّ
(نسبة إشباع التّرانسفرين والفريتين معاً) ..... ٦٣

٣-١-٦ توزُّعُ عيّنة المرضى بحسب القِيَم المخبريَّة ..... ٦٤

٣-١-٧ دراسةُ الفرق في قِيَم CHr بين إيجابيّي وسلبيّي فقر الدّم مَعوز الحديد المشَخَّصين بحسب المعيارِ الذّهبيّ ..... ٦٩

٣-١-٨ توزُّعُ عيّنةِ المرضى بحسب الإصابةِ بفقرِ دمٍ مُعوِزُ الحديد اعتماداً على القيمةِ المرجعيَّة لِـCHr ..... ٧٠

٣-١-٩ مُقارنةُ نسبةِ المرضى المشَخَّصين بفقرِ دمٍ مُعوِزُ الحديد بينَ المعيارِ الذّهبيّ وCHr ..... ٧٠

٣-١-١٠ التّوافقُ في تشخيصِ فقرِ الدَّم مُعوِزُ الحديد بينَ المعيارِ الذّهبيّ وCHr ..... ٧١

٣-١-١١ دراسةُ قِيَم CHr كَمُشعِرٍ إنذاريّ في تشخيصِ فقرِ الدَّمِ مُعوِزُ الحديد بمقارنَتِه مع المعيارِ الذَّهبيّ ..... ٧٣

٣-١-١٢ حسابُ القيمة الحدّيّة ..... ٧٤

٣-١-١٣ الرَّبطُ بينَ المعالَجَةِ بالحديدِ الوريديّ وعَوَزِ الحديد، بحسب المعيارِ الذَّهبيّ وبحسب القيمةِ المرجعيّةِ لِـ CHr ..... ٧٧

**رابعاً– مناقشةُ نتائجِ الدِّراسة والمقارنةُ مع الدِّراساتِ الأخرى** ..... ٧٩

**خامساً– الخُلاصة والاستنتاجات** ..... ٨٤

**سادساً– التّوصيات والمُقتَرَحات** ..... ٨٥

**مُحدِّدات الدِّراسة** ..... ٨٦

**المراجع** ..... ٨٧

Abstract ..... ٨٩

# قائمة الجداول

**الجدول** **الصّفحة**

جدول رقم (١-١): الفحوص المخبريّة المستخدمة في تشخيص فقر الدّم ..... ٢٥

جدول رقم (١-٢): التّفاوت الطّبيعيّ لقِيَمِ الخضاب والهيماتوكريت حسبَ العمر والحمل ..... ٢٦

جدول رقم (٣-١): القيم المخبريَّة للـ MCV ..... ٦٥

جدول رقم (٣-٢): القيم المخبريَّة لحديد المصل ..... ٦٥

جدول رقم (٣-٣): القيم المخبريَّة للسّعة الإجماليّة الرّابطة للحديد ..... ٦٦

جدول رقم (٣-٤): القيم المخبريَّة لنسبة إشباع التّرانسفرين ..... ٦٦

جدول رقم (٣-٥): القيم المخبريَّة للفريتين ..... ٦٧

جدول رقم (٣-٦): القيم المخبريَّة لمحتوى الشّبكيّات من الخضاب ..... ٦٨

جدول رقم (٣-٧): توزّع قيم CHr بين إيجابيّي وسلبيّي عوز الحديد ..... ٦٩

جدول رقم (٣-٨): مقارنة بين نسبة مرضى IDA وNIDA حسب المعيار الذّهبيّ وCHr ..... ٧١

جدول رقم (٣-٩): التّوافق في تشخيص فقر الدّم معوز الحديد بين المعيار الذّهبيّ وCHr ..... ٧٢

جدول رقم (٣-١٠): إحداثيّات منحني روك ..... ٧٥

جدول (٣-١١): ربط فقر الدّم معوز الحديد مع العلاج بالحديد الوريديّ ..... ٧٧

جدول رقم (٤-١): مقارنة نتائج هذه الدّراسة مع نتائج بعض الدّراسات العالميّة ..... ٨٣

# قائمة الأشكال

**الشّكل** **الصّفحة**

شكل رقم (١-١): التنظيم الفيزيولوجي لإنتاج الكريّات الحمراء ..... ٦

شكل رقم (١-٢): استجابة مستويات الاريثروبيوتين لفقر الدّم ..... ٧

شكل رقم (١-٣): إعادة تدوير الحديد عبر الجهاز الشّبكيّ البطانيّ ..... ٩

شكل رقم (١-٤): تبادل الحديد الدّاخلي ..... ١٠

شكل رقم (١-٥): دور الهيبسيدين في استقلاب الحديد ..... ١٦

شكل رقم (١-٦): آلية عمل الهيبسيدين ..... ١٧

شكل رقم (١-٧): الدّراسات المخبريّة في تقييم عوز الحديد ..... ١٧

شكل رقم (١-٨): كريّات صغيرة الحجم ناقصة الصّباغ لفقر دم مَعوز الحديد ..... ١٩

شكل رقم (١-٩): فقر دم مَعوز الحديد متقدّم ..... ١٩

شكل رقم (١-١٠): الشّبكيّات ..... ٢٧

شكل رقم (١-١١): تصحيح تعداد الشّبكيّات ..... ٢٨

شكل رقم (١-١٢): حساب مشعر إنتاج الشبكيات ..... ٣٠

شكل رقم (١-١٣): تلوين زرقة بروسيان لمخازن الحديد في نقيّ العظم ..... ٣٦

شكل رقم (١-١٤): خلية سيدروبلاست ..... ٣٧

شكل رقم (٣-١): توزّع قيم CHr بين إيجابيّي وسلبيّي عوز الحديد ..... ٦٩

شكل رقم (٣-٢): منحني روك ..... ٧٣

# قائمة المخطّطات

**المخطّط** **الصّفحة**

مخطط رقم (١-١): خوارزميّة تصنيف فقر الدّم ..... ٢١

مخطَّط رقم (٣-١): توزّع العيّنة حسب الجنس ..... ٦٠

مخطَّط رقم (٣-٢): توزّع العيّنة حسب الفئات العمريّة ..... ٦١

مخطَّط رقم (٣-٣): نوزّع العيّنة حسبَ المعالجة بالحديد الوريديّ ..... ٦١

مخطَّط رقم (٣-٤): توزّع قيم الخضاب لدى الإناث ..... ٦٢

مخطَّط رقم (٣-٥): توزّع قيم الخضاب لدى الذّكور ..... ٦٣

مخطَّط رقم (٣-٦): توزّع العيّنة حسب الإصابة بفقر دم معوز الحديد وفقَ المعيار الذّهبيّ ..... ٦٤

مخطّط رقم (٣-٧): توزّع قيم نسبة إشباع التّرانسفرين ..... ٦٧

مخطّط رقم (٣-٨): توزّع قيم الفريتين ..... ٦٨

مخطّط رقم (٣-٩): توزّع العيّنة حسب الإصابة بفقر دم معوز الحديد وفقَ CHr ..... ٧٠

## قائمة الاختصارات

**AUC**: Area Under the Curve

**CBC**: Complete Blood Count

**CHr**: Content of Reticulocyte Hemoglobin

**CKD**: Chronic Kidney Disease

**CKD-HD**: Chronic Kidney Disease on Hemodialysis

**CUA**: Calcific Uremic Arteriolopathy

**DMT-1**: Divalent Metal Transporter 1

**EDTA**: Etheylene Diamine Tetra Acetic acid

**EPO**: Erythropoietin

**ESA**: Erythropoiesis-Stimulating Agent

**ESRD**: End Stage Renal Disease

**HIF**: Hypoxia-Inducible Factor

**HRC%**: percentage of Hypochromic Red blood Cells

**HYPO%**: Hypochromic red blood cells

**IDA**: Iron-Deficiency Anemia

**KDIGO**: Kidney Disease Improving Global Outcomes

**MCH**: Mean Corpuscular Hemoglobin

**MCHC**: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

**MCV**: Mean Corpuscular Volume

**NIDA**: Non-Iron Deficiency Anemia

**NKF– KDOQI**: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

**NPV**: Negative Predictive Value

**PPV**: Positive Predictive Value

**RET–He**: Reticulocyte Eaemoglobin equivalent

**rHuEPO**: Recombinant Human Erythropoietin

**RNA**: Ribonucleic Acid

**ROC**: Receiver Operating Characteristic curve

**RPI**: Reticulocytes Production Index

**SI**: Serum Iron

**STAT–3** : Signal Transducer and Activator of Transcription 3

**sTFR**: Soluble Transferrin Receptors

**TIBC**: Total Iron Binding Capacity

**TNFα:** Tumor Necrosis Factor α

**TRP**: Transferrin Receptor Protein

**TSAT**: Transferrin Saturation

# مُلَخَّص الموضوع

**خلفيّةُ البحثِ وأهدافُه:** فقرُ الدّمِ مُعوز الحديد من الاختلاطاتِ الشّائعةِ لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمنِ عُموماً، والمعالَجينَ منهم بالتّحالّ الدّمويّ على وجهِ الخُصوص. يتسبَّبُ في هذه الخصوصيَّةِ اجتماعُ عددٍ من العواملِ على رأسِها، نتيجةً لاضطّرابِ عملِ الكِلى، تراجعُ إنتاجِ الكليةِ للاريثروبيوتين وتصريفِها للهيبسيدين. ويرتبطُ هذا الاختلاط بتأثيراتٍ سلبيَّةٍ على نوعيّةِ حياةِ المريض، ووظيفةِ القلبِ لديه، ومُعدَّلات الاستشفاءِ والوفيَّات. لذا كان الهدفُ من هذا البحثِ دراسةَ حالةِ الحديدِ لدى مجموعةٍ من مرضى التّحالّ الدّمويّ باستخدامِ المقاييسِ التَّقليديَّة وباستخدامِ اختبارِ محتوى الشَّبكيَّاتِ من الخضاب بغرضِ إيجادِ اختبارٍ ذي قيمةٍ تشخيصيَّةٍ أفضل لفقرِ الدّمِ مُعوز الحديد.

**موادُّ البحثِ وطرائقُه:** أُجريَت هذه الدّراسةُ المقطعيّةُ العرضيّة في مشفى المواساةِ الجامعيّ ومخبرِ مشفى التَّوليدِ الجامعيّ، في المدّة الممتدَّةِ بينَ شهرِ آذار من عام ٢٠٢١م وشهرِ شباط من عام ٢٠٢٢م، على (٥٩) مريضاً (٢٧ أنثى و٣٢ ذكراً) من مرضى القصورِ الكلويّ المزمنِ المضَمَّنين في برنامج التّحالّ الدّمويّ في المشفى والمصابينَ بفقرِ دمٍ (خضاب <١٣,٥ غ/دل للذّكور، <١٢ غ/دل للإناث) والمعالَجين بالاريثروبيوتين. تراوحت أعمارُهم بين ٢٢ سنة و٧٣ سنة. أُجريت الاختبارات التّالية لجميعِ المرضى: حديدُ المصل، والسَّعةُ الإجماليَّةُ الرّابطةُ للحديد، وفريتين المصل، وتعدادُ دمٍ كامل يتضمّن دراسة الشّبكيّات. شُخِّصَ فقرُ الدّم مُعوز الحديد وفقَ المعيار: (نسبةُ إشباعِ التّرانسفرين<٢٠% وفريتين المصل<٢٠٠ غ/ل). وحُسِبَت القيمةُ الحدّيَّة لاختبارِ محتوى الشَّبكيَّاتِ من الخضاب عبرَ دراسةِ منحني روك.

**النّتائجُ:** كانت قيمةُ محتوى الشّبكيّاتِ من الخضاب عندَ مرضى فقرِ الدّم مُعوز الحديد أقلَّ بقيمةٍ إحصائيَّةٍ مهمَّة من قيمته عندَ مرضى فقرِ الدّم غير مُعوز الحديد. كانت القيمةُ الحدّيَّة المحتسَبة لِـ CHr = ٣٠,٣ بيكوغرام، بحساسيَّة ٦٣,٢% ونوعيَّة ٦٣,٤% وقيمةٍ تنبّؤيةٍ إيجابية ٤٤,٤% وقيمةٍ تنبّؤيّةٍ سلبيّة ٧٨,٨%. فقرُ الدّمِ لدى ٦٨,٥% من المرضى المعالَجين بالحديدِ الوريديّ هو فقر دم غيرُ مُعوز الحديد.

**الاستنتاجُ:** يُمكنُ اعتمادُ CHr في دراسةِ حالةِ الحديد لدى مرضى CKD-HD، وفي مراقبةِ الاستجابةِ على العلاجِ بالحديدِ الوريديّ.

**الكلماتُ المفتاحيَّة:** القصور الكلويّ المزمن المعالَج بالتّحالّ الدّمويّ، فقر الدّم مُعوز الحديد، محتوى الشّبكيّات من الخضاب، نسبة إشباع التّرانسفرين، الفريتين.

# القسمُ التَّمهيديّ

## ١. المُقدّمة:

فقرُ الدّم من الاختلاطاتِ الشّائعةِ لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن *Chronic Kidney Disease* (CKD). وهو يرتبطُ لديهم خصوصاً بانخفاضِ نوعيّةِ الحياة، وارتفاعِ خطرِ الإصابةِ بالأمراضِ القلبيّةِ الوعائيّةِ وضعفِ الإدراك، وزيادة مُعَدَّلِ الوفيَّات. [١]

ويتسبّبُ به بشكلٍ أساسيٍّ الإنتاجُ الكلويُّ غيرُ الكافي من الاريثروبيوتين *Erythropoietin* (EPO)، وغالباً ما يتفاقمُ بفعلِ عَوَزِ الحديد. [١]

لأنَّ استجابةَ نقيّ العظم تبقى ضعيفةً في حالِ غيابِ المخازنِ الكافية من الحديد، رغمَ العلاجِ المنتَظَمِ بالاريثروبيوتين، يكون من الضَّروريّ الموازَنةُ بينَ العلاجِ بالحديدِ الوريديّ والاريثروبيوتين.[٢] لذا يُعَدُّ علاجُ عَوَزِ الحديدِ تحديداً عنصراً مهمّاً في رعايةِ مرضى التّحالّ الدّمويّ. [٣]

عندَ عدمِ توفُّرِ الكمّيّاتِ الكافيةِ من الحديدِ لاصطناعِ الكريّاتِ الحمر، قد يؤدّي ذلكَ إلى زيادةٍ غيرِ مُلائمةٍ في الجرعةِ العلاجيّةِ من الاريثروبيوتين، والّتي ترتبطُ بتأثيراتٍ سلبيّةٍ مُرافقة. [٤]

على العكسِ من ذلك، فإنَّه لفرطِ حِملِ الحديدِ عواقِب سيّئَة تتضمَّنُ تخريبَ الأنسجةِ بالجذورِ الحرَّة، وزيادةَ خطرِ الإنتاناتِ الجهازيَّة، وارتفاعَ مُعَدَّلاتِ الاستشفاء.[٤]

لذا لا يتطلَّبُ الاستخدامُ الفعَّالُ للاريثروبيوتين منعَ نقصِ الحديدِ فحسب، إنَّما أيضاً منعَ فرطِ الحديدِ الّذي يُحفِّزُ الشِّدَّةَ التَّأكسُديَّةَ ويخفضُ فعاليّةَ استخدامِ الحديدِ عبرَ تفعيلِ الهيبسيدين وبالتّالي فإنَّ الحفاظَ على المستوياتِ المثاليَّةِ من الحديدِ يُعَدُّ من التَّحدّياتِ الحَرِجة. [١]

يُستَخدَمُ روتينيّاً كلٌّ من نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين وفريتين المصل في تقييمِ حالةِ الحديدِ لدى البالغين والأطفالِ المصابين بالقصورِ الكلويّ المزمن، ولا تزالُ KDOQI وKDIGO توصي بهذه المقاييس. [٤]

هناكَ –مع ذلك– مُحدّداتٌ هامَّةٌ لهذين المعيارَيْن تضعُ فائدتَهما السّريريَّةَ مَوضِعَ الشَّكّ. [٣، ٤]

## ٢. أهمّيَّةُ الدِّراسة:

تُستخدم حالياً لغرضِ تشخيص فقرِ الدّم اختباراتٌ كيميائيّة لها مجموعة من السّلبيات تتعلّق بالحساسيّة والنّوعيّة، إلى جانبِ كلفتها المرتفعة. الأمرُ الّذي يُعيق وضعَ التّشخيص في الوقتِ المناسب ويؤدّي في كثيرٍ من حالاتِ مرضى القصور الكلويّ المزمن المعالَجين بالتّحالّ الدّمويّ *Chronic Kidney Disease on Hemodialysis* (CKD-HD) إلى تناولِ الاريثروبيوتين دونَ فائدةٍ نتيجةً لِنقصِ الحديد غيرِ المشَخَّصِ لديهم بعد وغيرِ المعَوَّض بالنَّتيجة. ويتسبَّبُ بالمقابلِ في معالَجةٍ مَديدةٍ بالحديدِ الوريديّ نتيجةً لِتأَخُّر المشعِرات الكيميائيّة كذلك في كشفِ إشباعِ الكريَّاتِ بالحديد.

ممَّا سبَق تتَّضحُ الحاجةُ لاختبارٍ ذي موثوقيَّةٍ ونوعيَّةٍ أعلى وحساسيَّةٍ أكبَر في مراحل أبكَر من نقصِ الحديد بالمقارَنةِ مع الاختباراتِ السَّابقة، وهذا ما دفعَنا لدراسةِ علاقةِ مُحتوى الشَّبكيَّات من الخضاب *Content of Reticulocyte Hemoglobin* (CHr) مع حالةِ الحديد لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن المعالَجين بالتّحالّ الدّمويّ.

تأتي أهميَّةُ بحثِنا من عدمِ وجودِ دراسات في بلدِنا (سوريا) حولَ القيمةِ التَّشخيصيَّةِ لمحتوى الشَّبكيَّات من الخضاب، وتُعَدُّ دراستُنا الأولى من نوعِها وبالتَّالي قد تُشكِّل عاملاً مُساعداً في تقديمِ بديلٍ مُنخفِض الكلفةِ وأكثر حساسيَّة ونوعيَّة من الاختباراتِ المستَخدَمة حاليّاً في تحديدِ حالةِ الحديد.

## ٣. أهدافُ الدِّراسة:

أ. تحرّي حالةِ الحديد لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن المعالَجين بالتّحالِّ الدّمويّ في شعبةِ التّحالّ بمشفى المواساة الجامعيّ بدمشق.

ب. تقييمُ حساسيَّة ونوعيَّة اختبار مُحتوى الشَّبكيَّات من الخضاب في تحديدِ حالةِ الحديد لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن المعالَجين بالتّحالِّ الدّمويّ، بالمقارنةِ مع الاختباراتِ المستَخدَمة حاليّاً (دراسة الحديد: حديدُ المصل، نسبةُ إشباعِ التّرانسفرين، السّعةُ الإجماليَّة الرَّابطة للحديد، الفريتين).

ت. المقارنةُ بينَ مُحتوى الشَّبكيَّات من الخضاب والاختباراتِ التَّقليديَّة في ضبطِ المعالَجة بالحديدِ الوريديّ لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن المعالَجين بالتّحالِّ الدّمويّ.

# أوّلاً– الدِّراسةُ النَّظريَّة

## الدِّراسةُ المرجعيَّة

### ١–١ مراحلُ تكوّنِ الدّم:

تنحدرُ كافّةُ الخلايا في الدّمِ المحيطيّ وبعضُ الخلايا في كلّ نسيجٍ من أنسجةِ الجسمِ من الخلايا الجذعيّة الدّمويّة. ويشكّلُ تجمّعُ الخلايا الجذعيّةِ المصدرَ الرّئيس والدّائم لكلّ خلايا الدّمِ والمناعةِ ويحافظُ على إمكانيّةِ إنتاجِ طيفٍ واسعٍ من الخلايا من مصدرٍ وحيدِ الخليّة والاستمرارِ بنشاطِه عبر عقودٍ من الحياة.

عندما تنقسمُ الخليّةُ الجذعيّةُ نحصلُ على أحدِ ثلاثةِ خياراتٍ: خليّتَين جذعيّتَين، أو خليّتَين للتّمايز، أو خليّةٍ جذعيّة وخليّةٍ للتّمايز. يمكنُ أن يتغيّرَ التّوازنُ النّسبيّ لهذه الأنماطِ من المنتجاتِ خلالَ التّطوّرِ ووفقاً لمتطلّباتٍ معيّنةٍ من تجمّعِ الخلايا الجذعيّة.[٥]

يختلفُ العمرُ الوسطيُّ للخلايا النّاضجةِ في الدّم، فيتراوحُ بين سبعِ ساعاتٍ للعدلاتِ النّاضجةِ وبضعةِ أشهرٍ للكريّاتِ الحمراء إلى عدّةِ سنواتٍ بالنسبةِ لخلايا الذّاكرةِ اللّمفاويّة.

يتغيّرُ موقعُ إنتاجِ الخلايا الدّمويّةِ في أثناء نموّ الإنسان. حيثُ يقومُ الكيسُ المحّيّ في البدايةِ بإنتاجِ الكريّاتِ الحمراءِ الحاملةِ للأكسجين لتتدخّل المشيمةُ فيما بعد بالإضافةِ لعدّةِ مواقعٍ داخل–جنينيّة، والّتي تبدأُ بالمساهمةِ في إنتاجِ الخلايا الدّمويّةِ بشكلٍ متتالٍ يبدأُ بالنّتوءِ التّناسليّ ثمّ الكبدِ الجنينيّ، ويصلُ في الثّلثِ الثّاني من الحملِ إلى نقيّ العظمِ والطّحال. باختلافِ موقعِ الخلايا الجذعيّة يختلفُ نمطُ الخلايا الّتي تنتجُها، ففي حين ينتجُ الكيسُ المحيّ كريّاتٍ حمراءَ تحملُ خضاباً جنينيّاً، تقومُ المواقعُ داخلُ الجنينيّة بإنتاجِ كريّاتٍ حمراءَ وصفيحاتٍ وخلايا المناعةِ الطّبيعيّة.[٥]

يبقى تكاثرُ الخلايا الجذعيّةِ نشيطاً، حتّى في نقيّ العظم، حتّى وقتٍ قصيرٍ قبلَ الولادة، حيثُ يبدأُ بالتّناقصِ تدريجيّاً.

يُعتقَد أنّ الخلايا تصلُ إلى نقيّ العظمِ عن طريقِ انتقالِ الخلايا عبرَ الدّمِ من كبدِ الجنينِ بعدَ بدءِ تكلّسِ العظامِ الطّويلة. فلا يكونُ وجودُ الخلايا الجذعيّةِ نادراً في الدّمِ المحيطيّ حتّى نافذةٍ زمنيّةٍ معيّنةٍ من النّموّ. في حين يبدو أن الخلايا الجذعيّةَ الدّمويةَ تستمرُّ بالدّورانِ في الدّمِ المحيطيّ خلالَ الحياة.[٥]

يبدو أنّ الوقتَ الّذي تمضيه الخلايا في الدّمِ المحيطيّ قصيرٌ (يُقدَّر في الفئرانِ بالدّقائق)، إلّا أنّها خلايا وظيفيّةٌ ويمكنُ استخدامها في الزّروعات. يمكنُ زيادةُ عددِ الخلايا الجذعيّةِ في الدّورانِ المحيطيّ بعدّةِ طرقٍ لتسهيلِ عمليّةِ الحصادِ والنّقلِ إلى مضيفٍ جديدٍ أو المضيفِ ذاتِه.

### ١-١-١ تكوينُ الدّمِ والأساسُ الفيزيولوجيّ لإنتاجِ الكريّاتِ الحمراء:

تكوينُ الدّمِ *Hematopoiesis* هي العمليّةُ الّتي تتشكّلُ فيها عناصرُ الدّم.

تُنَظَّمُ العمليّةُ عبرَ سلسلةٍ من الخطواتِ تبدأُ بالخليّةِ الجذعيّةِ الدّمويّة. وتكونُ الخلايا الجذعيةُ قادرةً على إنتاجِ الكريّاتِ الحمراء، وصفوفِ المحبّبات كافّة، ووحيداتِ الخليّة، والصّفيحات، وخلايا الجهازِ المناعيّ.

تُدعى العمليّةُ المنظِّمةُ لإنتاجِ الكريّاتِ الحمراء باصطناعِ الكريّاتِ الحمراء *Erythropoiesis*.

يُدعى العضو المسؤولُ عن إنتاجِ الكريّاتِ الحمراء بالاريثرون *Erythron*، وهو عبارةٌ عن عضوٍ ديناميكيٍّ مؤلّفٍ من تجمّعٍ كبيرٍ سريعِ التّكاثرِ من طلائعِ الكريّاتِ الحمراء الموجودةِ في النّقيّ، بالإضافةِ لكتلةٍ كبيرةٍ من الكريّاتِ الحمراء النّاضجةِ الجائلة في الدّوران.[٥]

أولى الخلايا سليفة الكريّات الحمراء الّتي يمكنُ تمييزُها شكليّاً في نقيّ العظم هي سليفةُ أرومةِ الحمر. يمكنُ لهذه الخليّة أن تخضعَ لأربعةِ أو خمسةِ انقساماتٍ خلويّةٍ تعطي بنتيجتِها /١٦- ٣٢/ كريّةً حمراءَ ناضجة.

الشّبكياتُ *Reticulocytes* هي أصغرُ الكريّاتِ الحمراءِ الّتي تتحرّرُ من نقيّ العظمِ إلى الدّوران. وهي تنضجُ خلالَ مدّةٍ تتراوحُ بينَ يومٍ إلى ثلاثةِ أيّامٍ في النّقيّ ثمّ لمدّةِ يومٍ أو اثنين في الدّوران قبلَ أن تصبحَ كريّاتٍ ناضجة.[٦]

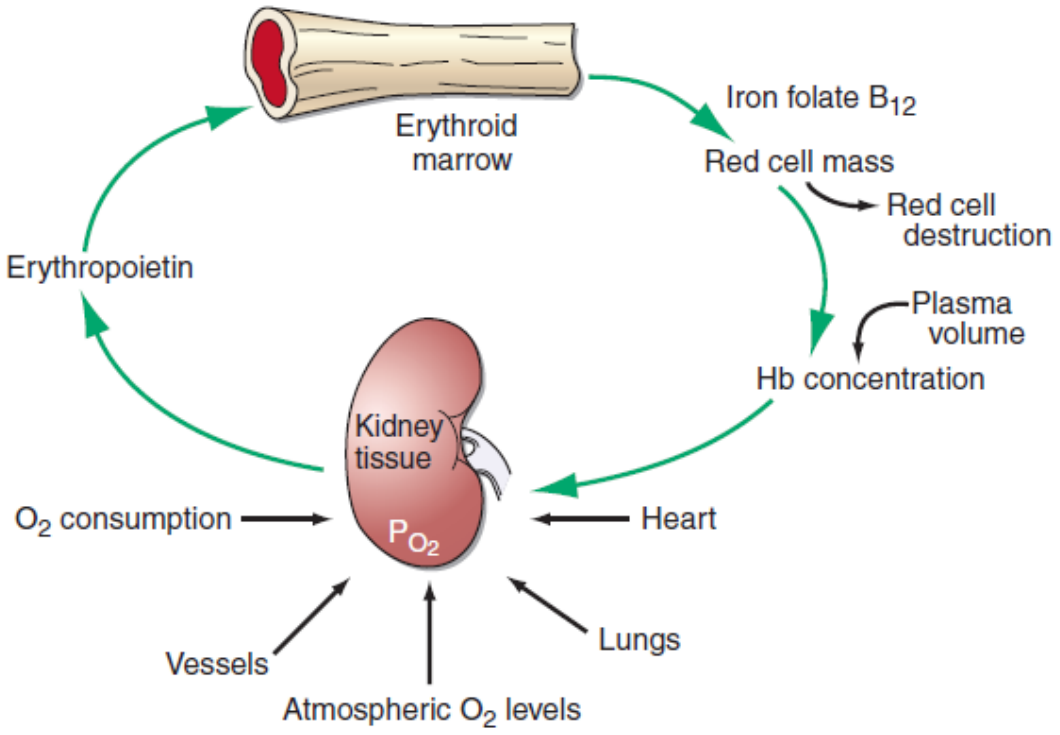
يقيسُ قطرُ الكريّةِ الحمراء النّاضجة /٨/ ميكرون، وتكونُ قرصيّةَ الشّكلِ، غيرَ منوّاةٍ، شديدةَ المرونةِ لتتمكّنَ من اجتيازِ الأوعيةِ الدّمويّةِ الدّقيقة.

يُعَدُّ الاريثروبيوتين الهرمونَ المنظّم لعمليّةِ إنتاجِ الكريّاتِ الحمراء. وهو مطلوبٌ للحفاظِ على الخلايا سليفةِ الكريّاتِ الحمراء، والّتي تخضعُ في غيابِ هذا الهرمون للموتِ الخلويّ المبرمج *Apoptosis*.[٥]

قد يتضاعفُ عددُ السّلائفِ الباكرةِ نتيجةً لزيادةِ إنتاجِ الاريثروبيوتين، أو إعطائِه كمستحضرٍ دوائيّ، ويزدادُ بالنّتيجةِ تعدادُ الكريّاتِ الحمراء. ويرتبطُ تنظيمُ إنتاجِ الاريثروبيوتين بالأكسجةِ النّسيجيّة.

يُنتَجُ الاريثروبيوتين ويُحرَّر ضمنَ الكليةِ من الخلايا حول الأنبوبيّةِ المبطّنةِ للأوعية. وتُقَدَّمُ كميّةٌ صغيرةٌ منه بوساطةِ الخلايا الكبديّة. ويكونُ المحرّضُ الأساسيّ لإنتاجِه هو التّوافرُ الحيويُّ من الأكسجين لاحتياجاتِ الأنسجةِ الاستقلابيّة.[٥]

قد يكونُ سببُ ضعفِ وصولِ الأكسجين للكليةِ هو تناقصُ كتلةِ الكريّاتِ الحمراء (فقرُ الدّم)، أو وجودُ هيموغلوبين عالي الألفةِ للأكسجين (نقصُ الأكسجة)، وفي حالاتٍ نادرةٍ ضعفُ ضخِّ الدّم إلى الكلية (تضيّقُ الشّريانِ الكلويّ).



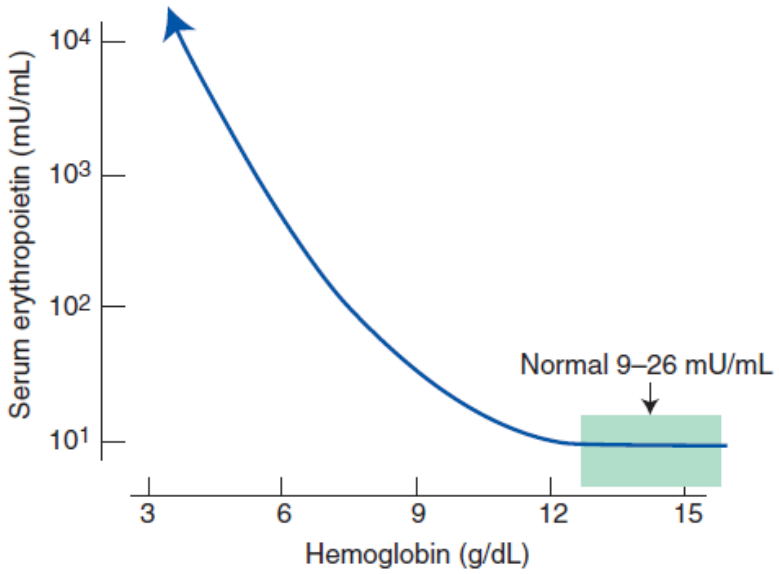

**شكل رقم (١-١)**: التنظيم الفيزيولوجي لإنتاج الكريّات الحمراء.

يتحكّمُ الاريثروبيوتين بالإنتاجِ اليوميّ للكريّات الحمراء، ويمكنُ قياسُ مستوياتِه في البلازما بطرقٍ مناعيّةٍ حسّاسة حيثُ يتراوحُ المجالُ الطّبيعيّ بين /١٠-٢٥ وحدة/ليتر/. ويبلغُ نصفُ زمن تصفيتِه في الدّوران /٦-٩/ ساعات.

عندما ينخفضُ تركيزُ الخضاب عن /١٠٠-١٢٠ غ/ل/، ترتفعُ مستوياتُ الاريثروبيوتين بشكلٍ يتناسبُ مع درجةِ فقرِ الدّم. يعملُ الاريثروبيوتين عبرَ الارتباطِ بمستقبلاتٍ معيّنةٍ على سطحِ طلائعِ الكريّاتِ الحمراء النّقويّة، وتحريضِها على التّكاثرِ والنّضج.

يمكنُ مضاعفةُ إنتاجِ الكريّاتِ الحمراء /٤-٥/ أضعافٍ خلالَ أسبوعٍ أو اثنين تحتَ تأثيرِ الاريثروبيوتين، شرطَ توفّرِ كميّاتٍ كافيةٍ من المغذّيّات، لا سيّما الحديد. ويمكنُ من ثمَّ أن نعدَّ أنّ السّعةَ الوظيفيّةَ للاريثرون تتطلّبُ إنتاجاً كلوياً طبيعيّاً من الاريثروبيوتين، ونقيَّ عظمٍ وظيفيّاً، ومصدراً كافياً من الرّكائزِ لاصطناعِ الخضاب.[٥]

**وجودُ خللٍ في أيٍّ من هذه المكوّنات المفتاحيّة يمكنُ أن يقودَ لفقرِ الدّم.**




**شكل رقم (١-٢)**: استجابة مستويات الاريثروبيوتين لفقر الدّم: عند انخفاض مستويات الخضاب إلى ١٢ غ/دل، تزداد مستويات EPO في المصل لوغاريثمياً. بوجود مرض كلويّ مزمن تكون مستويات EPO أقلّ من المتوقّع بالنّسبة لدرجة فقر الدّم

## ١-٢ استقلابُ الحديد:

يُعدُّ الحديد عنصراً أساسيّاً في عملِ جميعِ الخلايا، وتكونُ الكميّةُ اللّازمةُ منه مختلفةً تبعاً لمراحل تطوّرِ الأنسجة. في الوقتِ نفسه، يجبُ على الجسمِ حمايةُ نفسِه من الحديدِ الحرّ الّذي يُعَدُّ عنصراً عاليَ السّمّيّة، فهو يدخلُ في التّفاعلاتِ الكيميائيّةِ المنتجةِ للجذورِ الحرّة.[٥]

يُوجدُ في الجسمِ نتيجةً لذلك آليّاتٌ تسمحُ بتوافرِ الحديدِ للوظائف الفيزيولوجيّةِ وتتعاملُ معَهُ بطريقةٍ تتيحُ اجتنابَ آثارِهِ السّامّة.

يحوي جسمُ الإنسانِ البالغ /٣-٤ غ/ من الحديد، يُوجدُ ما يُقاربُ ٧٥% منه في خضاب الكريّاتِ الحمراء /٢-٣ غ/. تشملُ الأنسجةُ الأخرى الغنيّةُ بالحديد الكبدَ والطّحال، وهي الأعضاءُ الخازنةُ الرَّئيسةُ للحديد. [٧] في حين يدورُ أقلُّ من ٠,١% من حديدِ الجسم في البلازما مرتبطاً مع التّرانسفرين *Transferrin* (البروتينُ النّاقلُ الأساسيّ للحديد).[٤]

يشكّلُ الواردُ والصّادرُ اليوميّ من الحديد ٠,٠٥% فقط من إجماليّ الحديدِ في الجسم[٤] ويتجلّى دورُه الرّئيس في التّدييّات بحملِ الأكسجين لأنَّ الحديد جزءٌ من الخضاب. كما أنّه عنصرٌ أساسيّ في الأنزيماتِ الحاويةِ على الحديدِ ومن ضمنِها نظامُ السيتوكروم في المتقدّرات.

يُخَزَّنُ الحديد في بروتينِ تخزينٍ داخلَ خلويٍّ متخصّصٍ يُدعى الفريتين *Ferritin* ضمنَ الخلايا الكبديّةِ والبالعةِ الكبيرة. تحتوي العضلاتُ على الحديدِ بمعظمِه في الميوغلوبين (بروتينُ تخزينِ الأكسجين). وتحتوي جميعُ الخلايا على تراكيز أصغرَ منه ضمنَ بروتيناتٍ حاويةٍ على الحديد أساسيّةٍ لإنتاجِ الطّاقةِ وعمليّاتِ البناءِ في الاستقلاب ووظائف أخرى هامّة. [٧]

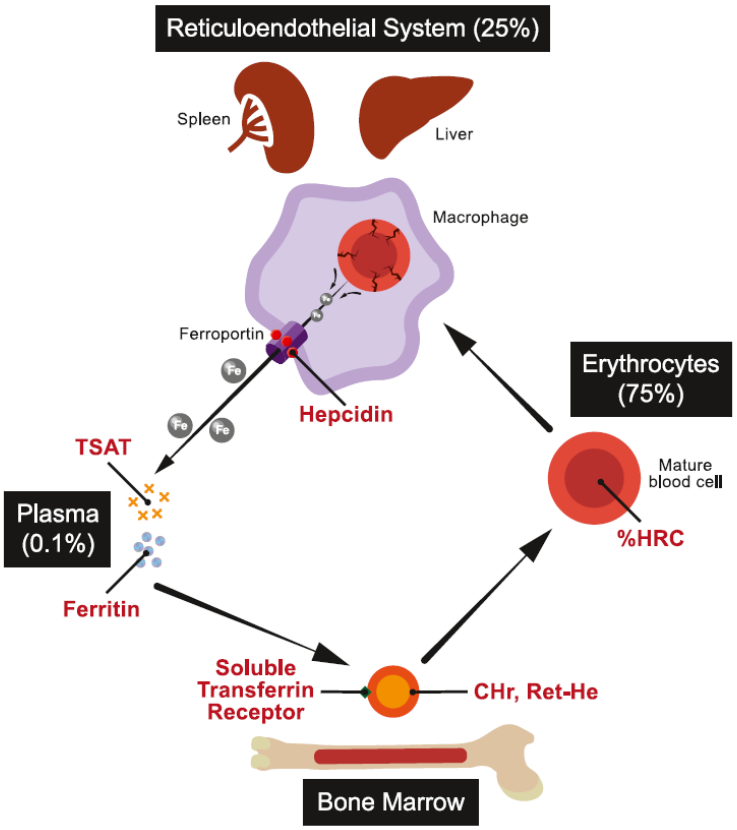
يُوَزَّعُ الحديد إلى الأنسجةِ عبر البلازما الّتي تحوي /٢-٤ مغ/ فقط منه، مرتبطاً بالتّرانسفرين. يتقلّبُ حديدُ البلازما كلَّ عدّةِ ساعاتٍ حيثُ يتحرّكُ /٢٠-٢٥ مغ/ من الحديد يوميّاً عبرَ هذا الحيّز.[٧]

رغمَ أنّ الخلايا البالعةَ تستعيدُ كمّيّاتٍ أقلَّ من الحديد من أنماطِ الخلايا الأخرى، فإنّ معظمَ حديدِ البلازما يُحصَلُ عليهِ من تقويضِ الكريّاتِ الحمراء الهرمةِ بوساطةِ البالعات في الطّحال والأعضاءِ الأخرى.[٧]

في المقابلِ، يُخرَجُ الحديد من البلازما غالباً بهدفِ اصـــطناعِ الخضـــاب من قبلِ طلائعِ الكريّاتِ الحمراء وينظّمُ ذلك الاريثروبيوتين استجابةً لحالةِ الأكسجةِ النّسيجيّة.

على الرّغمِ من التّقلّباتِ السّريعةِ والتّغيّراتِ في استخدامِ الحديد تبقى تراكيزُه مستقرّةً عموماً، وهذا يدلُّ على أنّه يجبُ التّحكّمُ في إدخالِ الحديد من الخلايا البالعةِ إلى البلازما للحفاظِ على التّوازنِ الهيموديناميكيّ.[٧]

في حالِ غيابِ الحديد، تفقدُ الخلايا سعتَها النّاقلةَ للإلكتروناتِ واستقلابِ الطّاقة. ويُعبَّرُ عن ذلك في الكريّاتِ الحمراء بضعفِ اصطناعِ الخضاب وتطوّرِ فقرِ الدّم كنتيجةٍ ونقصِ إيصالِ الأكسجين للأنسجة. [٥]




**شكل رقم (١-٣)**: إعادة تدوير الحديد عبر الجهاز الشّبكيّ البطانيّ

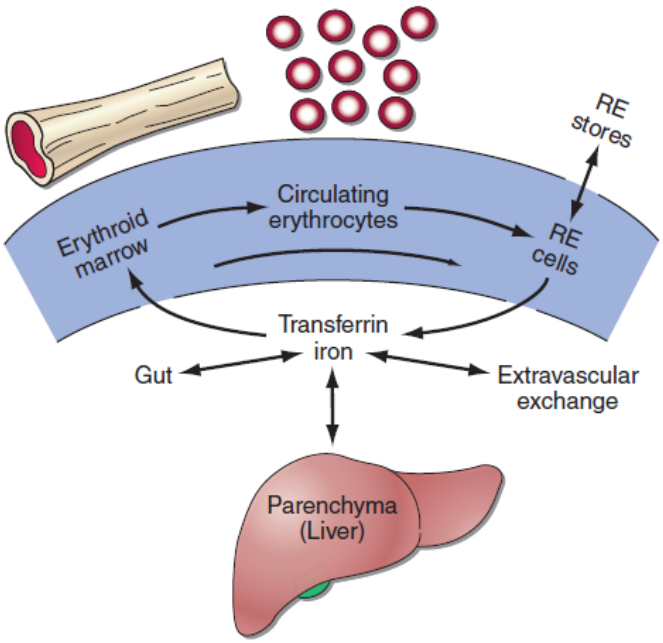
TSAT transferrin saturation, CHr reticulocyte hemoglobin content, Ret-He reticulocyte hemoglobin equivalent, %HRC proportion of hypochromic red cells

### ١-٢-١ حلقةُ استقلابِ الحديدِ في الإنسان:

يجولُ الحديدُ الّذي يُمتَصُّ من الغذاءِ أو يُحرَّرُ من المخازنِ في الدّورانِ مرتبطاً بالتّرانسفرين. التّرانسفرين هو بروتينٌ سكّريّ يحملُ موقعين لربطِ الحديد، ويوجدُ منه شكلان: *monoferric* أحاديُّ الحديد يحملُ ذرّةَ حديدٍ واحدةٍ أو *diferric* ثنائيُّ الحديد الّذي يحملُ ذرّتين.

بالنّظر إلى أنّ معظمَ الحديدِ المرتبطِ بالتّرانسفرين يتمُّ إيصالُه إلى نقيّ العظم، فإنّ زمنَ تصفيتِه من الدّورانِ يعتمدُ بغالبيّتِه على مستوياتِ حديدِ المصل ونشاطِ نقيّ العظم.

يكونُ نصفُ عمرِ الحديد المرتبط بالتّرانسفرين قصيراً عادةً (٦٠-٩٠ دقيقةً). لكنّه يتناقصُ حتّى (١٠-١٥ دقيقةً) في حالةِ عوزِ الحديد. عندَ تحفيزِ اصطناعِ مكوّناتِ الدّم، يزدادُ عددُ الكريّاتِ الحمرِ الّتي تتطلّبُ وجودَ الحديدِ ويتناقصُ بالنّتيجةِ زمنُ تصفيتِه من الدّوران.[٥]




**شكل رقم (١-٤)**: تبادل الحديد الدّاخليّ:

٨٠% تقريباً من الحديد الّذي يعبر تجمّع ترانسفرين المصل يأتي من إعادة تدوير الحديد في الكريّات الحمراء الهرمة

عندَ كبحِ نشـــاطِ النّقيّ عادةً ما تزدادُ مســـتوياتُ حديدِ المصـــل، ويتطاولُ زمنُ تصـــفيةِ الحديد إلى عدّةِ ساعات.

في الحالةِ الطّبيعيّةِ يُدَوَّرُ الحديدُ المرتبط بالتّرانســفرين /٦-٨ مرّاتٍ/ يوميّاً. وإذا افترضــنا أنّ المســتوياتِ الطّبيعيّةِ لحديدِ المصــلِ *Serum Iron* (SI) بينَ (٨٠-١٠٠ مكغ/دل) فإنّ كمّيّةَ الحديدِ الّتي تعبرُ تجمّعَ التّرانســـفرين هي (٢٠-٢٤ مغ/اليوم). يجولُ معقّدُ حديد-ترانســـفرين في البلازما حتّى يرتبطَ مع مســـتقبلِ ترانســـفرين محدّدٍ على ســـطحِ الكريّاتِ الحمراء في النّقيّ. ويمتلكُ التّرانســـفرين ثنائيّ الحديد ألفةً أعلى مع المستقبلات، في حين تكونُ ألفةُ الأبوترانسفرين (غير المرتبطِ بالحديد) قليلةً جدّاً. [٥]

رغم أنّنا قد نجدُ مستقبلاتِ التّرانسفرين على خلايا العديدِ من الأنسجة، وأنّ جميعَ الخلايا ستبدي في مرحلةٍ ما من تطوّرها مستقبلاتِ التّرانسفرين، فإنّ الخليّةَ الّتي تملكُ أكبرَ عددٍ من المستقبلات على سطحِها (٣٠٠-٤٠٠ ألف/ خليّة) هي سلائفُ الكريّاتِ الحمراء في أثناءِ تطوّرِها.

عندما يتفاعلُ التّرانســفرين الحامل للحديدِ مع المســتقبلات، يُدخَلُ المعقَّدُ إلى نقاطٍ مغطّاةٍ بالكلاثرين ويُنقَلُ إلى جسيمٍ داخليٍّ حامضيّ حيثُ يُحَرَّرُ الحديد في الوسطِ منخفضِ الـ pH. بذلك يصبحُ الحديدُ متاحاً لاصطناعِ الهيم في حين يُعادُ معقّدُ التّرانسفرين مع مستقبلِه إلى سطحِ الخليّة، حيثُ يُعادُ تحريرُ التّرانسفرين في الدّوران ويُعادُ دمجُ المستقبلِ بغشاءِ الخليّة.[٥]

في هذه المرحلةِ قد تُحَرَّرُ كميّةٌ من بروتينِ مستقبلِ التّرانســفرين في الدّوران، ويمكنُ قياسُــها تحتَ اســمِ بروتين مستقبلِ التّرانسفرين المنحلّ (sTfR) *Soluble transferrin receptors*. الحديدُ الفائضُ عن حاجةِ الخليّةِ الحمراء في اصطناعِ الخضاب يرتبطُ ببروتينٍ خازنٍ يدعى الأبّوفريتين ليشكّلَ الفريتين. تحدثُ هذه الآليّةُ لتبادلِ الحديدِ في الخلايا الأخرى الّتي تعبّرُ عن مستقبلاتِ التّرانسفرين، خاصّةً خلايا برانشيمِ الكبد حيثُ يمكنُ أن يُدخَلَ الحديدُ في الأنزيماتِ الحاويةِ على الخضابِ أو أن يُخَزَّن.

يدخلُ الحديدُ الّذي يشتركُ بتشكيلِ الخضاب إلى الدّورانِ عندَ تحريرِ الكريّاتِ الحمراء من نقيّ العظم، ويكونُ الحديدُ في هذه المرحلةِ جزءاً من كتلةِ الكريّاتِ الحمراء ولا يصــبحُ متوفّراً للاســتخدامِ من جديد حتّى تموتَ الكريّــة. معــدّلُ وســطي حيــاةِ الكريّــةِ الحمراء في الفردِ الطّبيعيّ هو /١٢٠ يومــاً/ وبالتّــالي يُدوَّر ٠,٨-١% من الكريّاتِ يوميّاً. [٥]

يُدوَّر الحديد في الكريّاتِ الحمراءِ بكفاءةٍ عبرَ الجهازِ الشّبكيّ البطانيّ، عندما تصلُ الكريّةُ لنهايةِ حياتِها تُميَّزُ كخليّةٍ هرمةٍ من قبلِ الجهازِ الشّبكيّ البطانيّ وتخضعُ للبلعمةِ الخلويّة. يُحطَّمُ الخضاب الّذي كان داخل الكريّةِ الحمراء ضمنَ الخلّيّةِ الشّبكيّةِ البطانيّة، ويُعادُ الغلوبين والبروتينات الأخرى إلى بركةِ الحموضِ الأمينيّة. أمّا الحديد فيُعادُ التّعبيرُ عنه على سطحِ الخليّةِ الشّبكيّةِ البطانيّةِ ليُقَدَّم للتّرانسفرين في الدّوران الّذي ينقلُه فيما بعد إلى نقيّ العظمِ ليُعادَ إدخالُه في بنيةِ طلائعِ الكريّاتِ الحمراء.[٤, ٥]

آليّةُ التّدويرِ هذه عاليةُ الفعاليّةِ في الحفاظِ على الحديدِ من الكريّاتِ الهرمةِ وهي المسؤولةُ عن الحفاظِ على استتبابِ الاصطناعِ الدّمويّ في النّقيّ. على أساسِ أنّ كلّ ملّليتر من الكريّاتِ الحمراء يحوي /١مغ/ من الحديد، فإنّ كميّةَ الحديدِ اللّازمةَ لاستبدالِ الكريّاتِ الحمراء الهرمةِ تصلُ لـ /٢٠ مغ /يوميّاً. (على افتراضِ أنّ لدى البالغِ كتلةً من الكريّاتِ الحمراء تبلغُ ٢ ليتر).[٥]

نحصلُ على أيّةِ كميّاتٍ إضافيّةٍ لازمةٍ لإنتاجِ الكريّاتِ الحمراء من الغذاء. يحتاجُ الذّكرُ عادةً لامتصاصِ ما يقاربُ /١ مغ/ من حديدِ الغذاءِ لتلبيةِ احتياجاتِ جسمِه، في حين تحتاجُ الأنثى في سنِّ الإنجابِ لامتصاصِ /١,٤ مغ/ يوميّاً. وعلى أيّةِ حال، لا بدَّ من توفيرِ كمّيّاتٍ إضافيّةٍ من الحديدِ لتحقيقِ الاستجابةِ المثلى من نشاطِ نقيّ العظمِ عندَ وجودِ فقرِ دم. في حالاتِ التّحفيزِ الزّائدِ لاصطناعِ الكريّاتِ الحمراء تزدادُ الحاجةُ للحديدِ بمقدارِ /٦-٨/ أضعاف.[٥]

عندَ عدمِ كفايةِ الحديدِ الّذي يصلُ إلى النّقيّ المحفّزِ، تُضعَفُ الاستجابةُ التّكاثريّة للنّقيّ واصطناع الخضاب. وتكونُ النّتيجةُ نقيَّ عظمٍ ناقصَ التّكاثرِ مترافقاً بفقرِ دمٍ صغيرِ الكريّاتِ ناقصِ الصّباغ. في حين يزيدُ الانحلالُ أو النّزفُ من الطّلبِ على واردِ الحديد، فالحالاتُ الالتهابيّةُ تؤثّرُ في تحريرِ الحديدِ من مخازنِه وقد تتسبّبُ بانخفاضٍ سريعٍ في حديدِ المصل.[٥]

### ١-٢-٢ توازنُ الحديدِ الغذائيّ:

يُضبَطُ توازنُ الحديدِ في جسمِ الإنسانِ بإحكامٍ، وبشكلٍ مهيّأٍ للحفاظِ عليه لإعادةِ استخدامِه.

لا يوجدُ في الجسمِ طريقٌ إطراحيٌّ للحديد، والآليّاتُ الوحيدةُ الّتي يضيعُ فيها الحديدُ من الجسمِ هي خسارةُ الدّمِ (عبرَ نزفِ الجهازِ الهضميّ، الحيض، أو الأسبابِ الأخرى للنّزف)، وخسارةُ الخلايا الظّهاريّةِ من الجلدِ والأمعاءِ والسّبيلِ البوليّ التّناسليّ. أظهرت دراساتُ التّتبّعِ الشّعاعيّ في الخمسينيّاتِ والسّتينيّاتِ من القرنِ الماضي أنَّ الجسمَ يخسرُ يوميّاً /١-٢ مغ/ من الحديد بشكلٍ رئيسٍ عبرَ تقشّرِ الخلايا الظّهاريّة. [٧]

ضمنَ الظّروفِ الطّبيعيّة، تُوازَنُ الخساراتُ اليوميّة عبرَ امتصاصِ الحديدِ الغذائيّ من الجزءِ القريبِ من الاثني عشر خصوصاً. وكنتيجةٍ لهذه الخساراتِ القليلةِ تكونُ مساهمةُ الحديدِ الغذائيّ صغيرةً في إجماليّ كمّ الحديدِ ضمنَ جسمِ الإنسان. [٧]

عادةً، الطريقُ الوحيدُ لدخولِ الحديدِ إلى الجسمِ هو الامتصاصُ من الغذاءِ أو من المستحضراتِ الدّوائيّةِ الفمويّة. قد يدخلُ الحديدُ أيضاً عبرَ نقلِ الكريّاتِ الحمراءِ أو حقنِ مستحضراتِ الحديدِ الوريديّة.[٥]

أنماطُ الخلايا المفتاحيّةِ الثلاثِ المسؤولةِ عن استقرارِ الحديدِ بعدَ الولادةِ هي الخلايا المعويّةُ المسؤولةُ عن امتصاصِ الحديدِ الغذائيّ، والخلايا البالعةُ الّتي تقومُ بإعادةِ تدويرِ الحديدِ في الكريّاتِ الحمراء والخلايا الأخرى، والخلايا الكبديّةُ الّتي تخزّنُ الحديدَ وتحرّرُه عندَ الحاجة.[٧]

يبلغُ مقدارُ الحديدِ المطلوبُ امتصاصُه من الغذاءِ لتعويضِ المفقودِ منه ١٠% تقريباً من كاملِ حديدِ الجسمِ سنويّاً لدى الذّكور، و١٥% لدى النّساءِ في سنِّ الإنجاب.

يرتبطُ محتوى الغذاءِ من الحديدِ ارتباطاً وثيقاً بمجملِ واردِ السّعراتِ الحراريّةِ (يوجدُ ما يقاربُ ٦ مغ من عنصرِ الحديدِ في كلّ ١٠٠ كالوري). كما يتأثّرُ التّوافرُ الحيويُّ للحديدِ بطبيعةِ المادّةِ الغذائيّةِ المتناولة، بالنّسبةِ للإنسان، يكونُ امتصاصُ الحديدِ من المصادرِ النّباتيّةِ ضعيفاً حيثُ يُوجدُ بشكلٍ غيرِ منحلّ. ويتجلّى ذلك بارتفاعِ نسبةِ وقوعِ عوزِ الحديدِ في الفئاتِ الّتي تعتمدُ على الحميةِ النّباتيّةِ بشكلٍ أساسيّ. بالمقابل، يُمتَصُّ حديدِ الهيمِ الموجودِ في اللّحومِ والأسماكِ بفعاليّةٍ أكبر. [٧]

يستطيعُ الفردُ المصابُ بعوزِ الحديدِ أن يزيدَ من امتصاصِ الحديدِ لِـ ٢٠% تقريباً من الحديدِ الموجودِ في الحميةِ الغنيّةِ باللّحوم، و٥-١٠% فقط من حديدِ الحميةِ النّباتيّة. ويقلُّ امتصـــاصُ الحديدِ عندَ إعطاءِ أملاحِ الحديدِ الشّارديّةِ مع الطّعام.

يُوجدُ الحديدُ في الغذاءِ غالباً بشـــكلِ الهيم أو الفريتين أو الحديدِ ثلاثيّ التّكافؤ، مرتبطاً مع الجزيئاتِ الكبيرةِ الأخرى. وبصرفِ النّظرِ عن الشّكلِ الّذي يصلُ به إلى الخلايا المعويّة، فهو يُنقَلُ بشكلِه ثلاثيّ التّكافؤِ إلى ترانسفرين البلازما قربَ السّطحِ الخلويّ الجانبيّ القاعديّ. [٧]

تُـنـظَّـمُ مســـتـوياتُ الحـديـدِ في الـدّورانِ بإحـكـام. يـتـواســـطُ الـبروتـينُ الـنّـاقـلُ الخـلـويّ -الفيروبورتين *Ferroportin*- تحريرَ كلٍّ من الحديدِ الموجودِ في الخلايا المعويّةِ إلى البلازما، والحديدِ المعادِ تدويرُه عبرَ البلاعمِ والمخزَّن في الخلايا الكبديّةِ إلى البلازما.[٤] حتّى يُمتَصّ، يجبُ التقاطُ الحديدِ من قبلِ خلايا اللّمعة. في كلٍّ من الخلايا المعويّةِ والبالعةِ تقومُ مجموعتان من النّواقلِ بالتّعاونِ مع بروتينِ تخزينِ الحديدِ المصـــليّ (الفريتين) بالمساهمةِ في نقلِ الحديدِ إلى البلازما. تقومُ ناقلاتُ الامتصاصِ بإيصالِ الحديدِ إلى سيتوبلازما الخليّةِ، ثمّ تقومُ مجموعةٌ أخرى من النّاقلاتِ بإيصاله من السّيتوبلازما إلى بلازما الدّم. [٧]

يحدثُ الانتقالُ عبرَ غشـــاءِ الخليّةِ بوســـاطةِ ناقلِ المعادنِ الثّنائيّةِ من النّمطِ الأوّل (DMT-1)، وهو ناقلٌ عامّ للشّواردِ الموجبة، يحتاجُ حتّى يعملَ إلى تحويلِ الحديدِ الغذائيّ ثلاثيّ التّكافؤ إلى ثنائيّ التّكافؤ قبلَ أن يُنقَلَ، وإلى وسطٍ حامضيٍّ قربَ حافّةِ الفرشاةِ للخليّةِ المعويّة.

تُسَهَّلُ هذه العمليّةِ بوساطةِ المحتوياتِ الحامضيّةِ للمعدةِ الّتي تحافظُ على الحديدِ بشكلِه المنحلّ. ويُحوَّلُ الحديدُ الثّلاثيّ إلى شكلِه الثّنائيّ بوساطةِ أنزيمٍ مرجعٍ للحديدِ عندَ حافّةِ الفرشاةِ من الخليّةِ الامتصاصيّة. بمجرّدِ دخولِ الحديدِ إلى الخليّةِ المعويّةِ يمكنُ أن يُخَزَّن كفريتين، أو يُنقَل عبرَ الخليّةِ ويُحرَّر من الوجهِ الجانبيّ القاعديّ إلى ترانسفرين البلازما عبرَ الفيروبورتين. وعندَ تحريرِ الحديد، يُعادُ تفاعلُه مع مؤكسدٍ آخرَ للحديدِ يدعى هيفائستين الّذي يعيدُ أكسدَتَه إلى شكلِه الثّلاثيّ ليرتبطَ بالتّرانسفرين.

يُحتَفظُ بالحديدِ الّذي لا ينتقلُ إلى البلازما في الخلايا البالعةِ والكبديّةِ ويعملُ كحيّزِ تخزين. ويُتَخلَّصُ من الحديدِ المتبقّي في الخلايا المعويّةِ سريعاً، فهذه الخلايا تتجدّدُ لدى الإنسانِ كلّ /٢-٥/ أيّام، وتنتقلُ في السّبيلِ الهضميّ لتُطرَح ومعها أيّ كمّيّةٍ من الحديدِ لم تُمتَصّ إلى البلازما. [٧]

الفريتين هو بروتينٌ كرويٌّ غيرُ متجانسٍ يتكوّنُ من /٢٤/ تحتَ وحدةٍ من النّمطِ الثّقيلِ والخفيف. تعملُ تحت الوحدات الثّقيلة منه كمؤكسداتٍ للحديدِ لتسهيلِ تحويلِ الحديدِ الثّنائيّ السّيتوبلازميّ إلى شكلِه المعدنيّ الثّلاثيّ ليُخزَّن. يمكنُ للفريتين داخلِ الخلويّ تخزينُ كمّيّاتٍ كبيرةٍ من الحديدِ بداخلِه. ويبدو أنَّ هناكَ حاجةٌ لقدرةِ الفريتين على التّخزينِ في الخلايا المعويّةِ ليُصارَ إلى التّحكّمِ في إيصالِ الحديدِ إلى مخارجِه الجانبيّةِ القاعديّة.[٧]

يعتمدُ إخراجُ الحديدِ الخلويّ على أفرادٍ من عائلةِ مؤكسدات الحديد حاويةٍ على النّحاس، تتضمّنُ السّيرولوبلازمين والهيفائستين الّتي تستخدمُ الأكسجين الجزيئيّ لأكسدةِ الحديدِ الثّنائيّ إلى حديدٍ ثلاثيّ. [٧]

يُتَحكَّمُ بوظيفةِ الفيروبورتين سلباً بوساطةِ الهيبسيدين. [٥]هرمونُ الهيبسيدين *Hepcidin* هو المنظِّمُ الرّئيسُ لامتصاصِ الحديدِ ومستوياتِه في البلازما وتوزّعِه. تفرزُه بشكلٍ أساسيٍّ الخلايا الكبديّةُ وبكمّيّاتٍ أقلّ الخلايا الشّحميّةُ والبالعاتُ الكبيرة[٧] تتسبّبُ زيادةُ حديدِ المصلِ في ارتفاعِ مستوياتِ الهيبسيدين [٨] الّذي يعملُ على تثبيطِ وصولِ الحديدِ إلى البلازما من البالعاتِ المسؤولةِ عن تدميرِ الكريّاتِ الحمراء الكهلةِ، ومن الخلايا المعويّةِ الّتي تمتصُّ الحديدَ الغذائيَّ، ومن الخلايا الكبديّةِ المخزّنةِ للحديد. [٧, ٩]

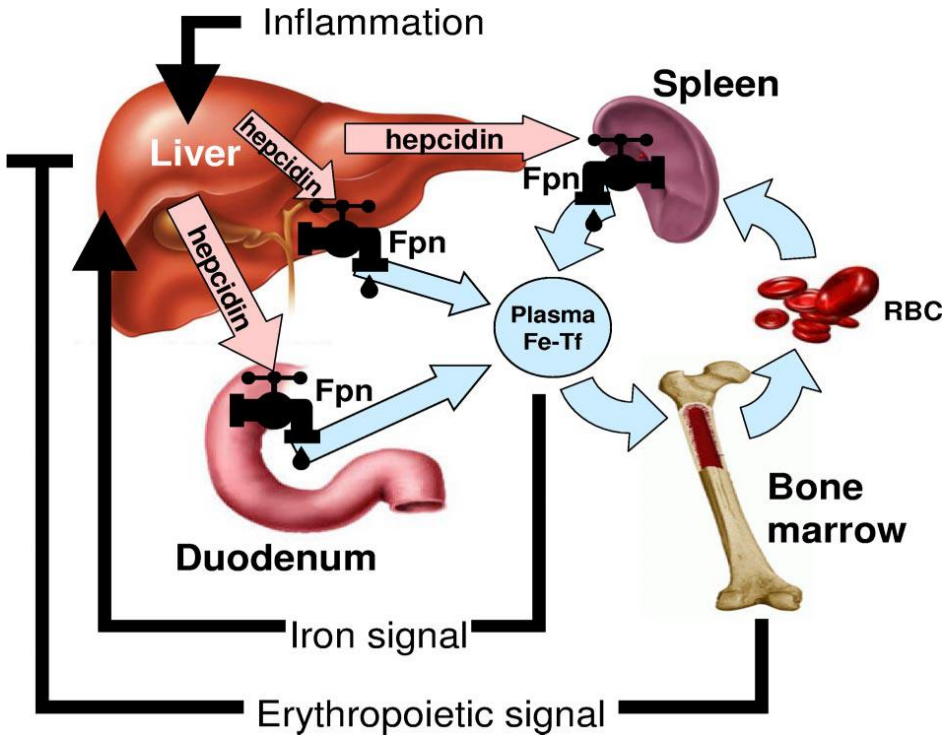
يمارسُ الهيبسيدين دورَه المنظّمَ للحديدِ عبرَ الارتباطِ بالفيروبورتين، مسبّباً الالتقامَ الخلويّ للفيروبورتين وتقويضَه، وبالنّتيجةِ نقصَ الحديدِ المتوفّرِ لاصطناعِ الخضاب اللّازمِ للكريّاتِ الحمراء. [٨-١٠]

**كنتيجةٍ** لما سبقَ يمكنُ القولَ: تحبسُ المستوياتُ المرتفعةُ من الهيبسيدين الحديدَ في الخلايا وتثبّطُ امتصاصَه من الأمعاءِ وتقلّلُ بذلكَ كمّيّةَ الحديدِ المتوفّرةَ لاصطناعِ الكريّاتِ الحمراء. [٨]

يُنَظَّمُ إنتاجُ الهيبسيدين بوساطةِ الحديدِ ونشاطِ نقيّ العظمِ المنتجِ للكريّاتِ الحمراء. يحفّزُ ازديادُ الحديدِ الحرّ في البلازما أو المخزَّنِ إنتاجَ الهيبسيدين والّذي يثبّط بدورِه الامتصاصَ المعويَّ للحديد، وعلى العكسِ من ذلك فإنَّ الآليّةَ الّتي يتدخّلُ بها الحديدُ في المخازنِ في تنظيمِ اصطناعِ الهيبسيدين لا تزالُ غيرَ معروفة. بالمقابل فإنَّ نقصَ الحديدِ وزيادةَ نشاطِ نقيّ العظمِ يكبحُ إنتاجَ الهيبسيدين. فنلاحظُ تراكيزَ ضئيلةً منه لدى مرضى عوزِ الحديدِ المطلقِ أو مرضى فقرِ الدّمِ ذوي النّشاطِ المرتفعِ في إنتاجِ الكريّاتِ الحمراء. يسمحُ انخفاضُ تركيزِ الهيبسيدين بزيادةِ الامتصاصِ المعويّ للحديدِ الغذائيّ، وزيادةِ تحرّرِ الحديدِ من مخازنِه، وتسمحُ بالنّتيجةِ هذه الكمّيّاتُ الإضافيّةُ من الحديدِ بزيادةِ اصطناعِ الخضاب.[٩]

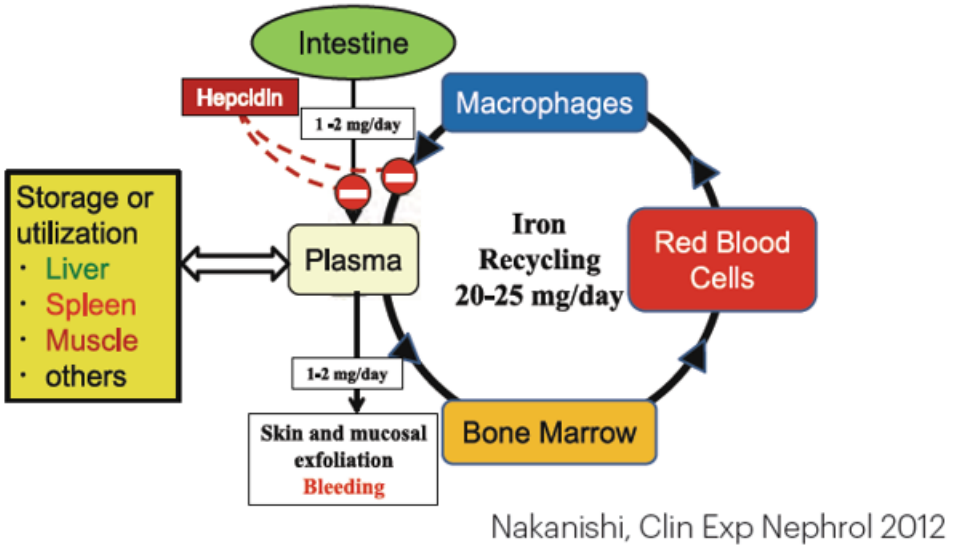
تخفضُ الحقنةُ أو الجرعةُ الواحدةُ من العوامل المحفزة لاصطناعِ الكريّات الحمراء *Erythropoiesis-Stimulating Agents* (ESAs) مستوياتِ هيبسيدين المصلِ بنسبةٍ ملحوظةٍ خلالَ ٢٤ ساعةٍ، ولا يمكنُ أن نعدَّ الاريثروبيوتين منظِّماً مباشراً للهيبسيدين. يتدخّلُ نقصُ الأكسجةِ في إنتاجِ الهيبسيدين بشكلٍ مباشرٍ عبرَ العاملِ المحرَّضِ بنقصِ الأكسجة *Hypoxia-Inducible Factor* (HIF)، أو بشكلٍ غيرِ مباشرٍ عبرَ زيادةِ إنتاجِ الاريثروبيوتين ونشاطِ نقيّ العظم.

يزيدُ الالتهابُ والإنتانُ من إنتاجِ الهيبسيدين بشكلٍ واضح. يتواسطُ هذه الزيادةَ الإنترلوكين ٦، ومُحوّلُ الإشارةِ ومُفَعّلُ الانتساخ-٣ (STAT-3) وكذلك السّبلُ الأخرى للسّايتوكينات. لذلك تكونُ مستوياتُ الهيبسيدين مرتفعةً ضمنَ مجالٍ واسعٍ من الأمراضِ الالتهابيّةِ كالدّاءِ الرّثيانيّ، وأمراضِ الأمعاءِ الالتهابيّةِ وطيفٍ واسعٍ من الإنتاناتِ والأورام. [٩]




**شكل رقم (١-٥)**: دور الهيبسيدين في استقلاب الحديد:

يحدد تفاعل الهيبسيدين مع الفيروبورتين تدفّق الحديد باتّجاه البلازما. بالمقابل يتمّ تنظيم مستويات الهيبسيدين عبر الحديد ونشاط تكوين الكريات الحمر والحالة الالتهابيّة.




**شكل رقم (١–٦)**: آلية عمل الهيبسيدين.

## ١–٣ مراحلُ عوزِ الحديد:

يمكنُ تقسيمُ تطوّرِ عوزِ الحديدِ إلى ثلاث مراحلَ: المرحلةُ الأولى هي توازنُ الحديدِ السّلبيّ، وفيها تتجاوزُ متطلّباتُ الحديدِ أو خسارتُه قدرةَ الجسمِ على امتصاصِ الحديدِ الغذائيّ. وتتسبّبُ عدّةُ آليّاتٍ فيزيولوجيّةٍ ببدءِ هذه المرحلة، منها النّزفُ والحمل (حيثُ يتطلّبُ إنتاجُ الكريّاتِ الحمراء من قبل الجنينِ مقداراً من الحديد يفوقُ قدرةَ الأمّ على تأمينِها)، وطفراتُ النّموّ لدى المراهقين، وعدمُ كفايةِ واردِ الحديد في الغذاء.

| | Normal | Negative iron balance | Iron-deficient erythropoiesis | Iron-deficiency anemia |
|---|---|---|---|---|
| Iron stores / Erythron iron | | | | |
| Marrow iron stores | 1–3+ | 0-1+ | 0 | 0 |
| Serum ferritin (µg/L) | 50–200 | <20 | <15 | <15 |
| TIBC (µg/dL) | 300–360 | >360 | >380 | >400 |
| SI (µg/dL) | 50–150 | NL | <50 | <30 |
| Saturation (%) | 30–50 | NL | <20 | <10 |
| Marrow sideroblasts (%) | 40–60 | NL | <10 | <10 |
| RBC protoporphyrin (µg/dL) | 30–50 | NL | >100 | >200 |
| RBC morphology | NL | NL | NL | Microcytic/ hypochromic |

**شكل رقم (١–٧)**: الدّراسات المخبريّة في تقييم عوز الحديد.

NL, normal; RBC, red blood cell.

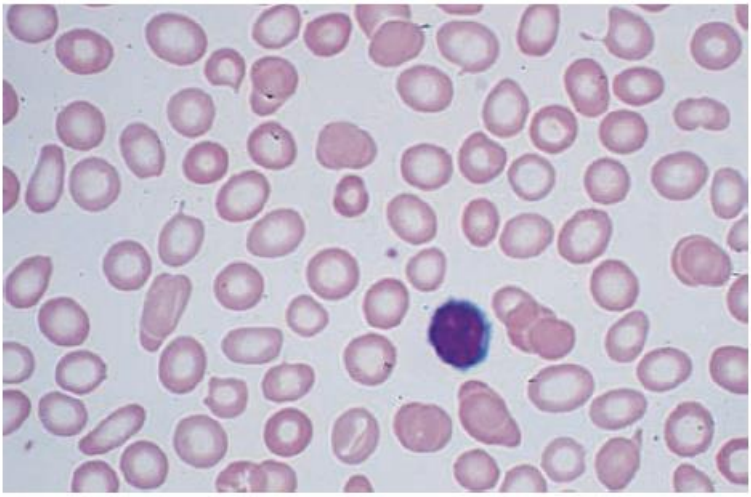
إنّ خسارةَ الدّمِ الّتي تزيدُ عن /١٠-٢٠ مل/ من الكريّاتِ الحمراء يوميّاً تفوقُ الكمّيّةَ الّتي يمكنُ للأمعاءِ امتصاصُها من الحديد من حميةٍ عاديّة. تحتَ ظروفٍ مشابهةٍ، يتمُّ إصلاحُ هذا النّقصِ عبرَ تحريكِ الحديد من مواقعِ تخزينِه في الجهازِ الشّبكيّ البطانيّ، ويحدثُ خلالَ ذلكَ انخفاضٌ في مخازنِ الحديد (الّتي يُعَبَّرُ عنها بمستوى فريتين المصل أو ظهورِ الحديدِ الملوَّن على رشافةِ نقيّ العظم).

طالما أنَّ مخازنَ الحديد موجودةٌ وقابلةٌ لتقديمِ الحديد، تبقى قيمُ حديدِ المصلِ والسّعةِ الإجماليّةِ الرّابطةِ للحديد (TIBC) *Total Iron Binding Capacity* والبروتوبورفرين ضمنَ الحدودِ الطّبيعيّة. وتكونُ أيضاً الدّراسةُ الشّكليّةُ ومناسبُ الكريّاتِ الحمراء طبيعيّة. [٥]

عندَ استنزافِ مخازنِ الحديد، يبدأُ مصلُ الحديد بالانخفاض. وتزدادُ تدريجيّاً مستوياتُ البروتوبورفرين والسّعةِ الإجماليّةِ الرّابطةِ للحديد. يمكنُ تعريفُ غيابِ مخازنِ الحديد بهبوطِ قيمةِ فريتين المصل دونَ (١٥ مكغ/ل).

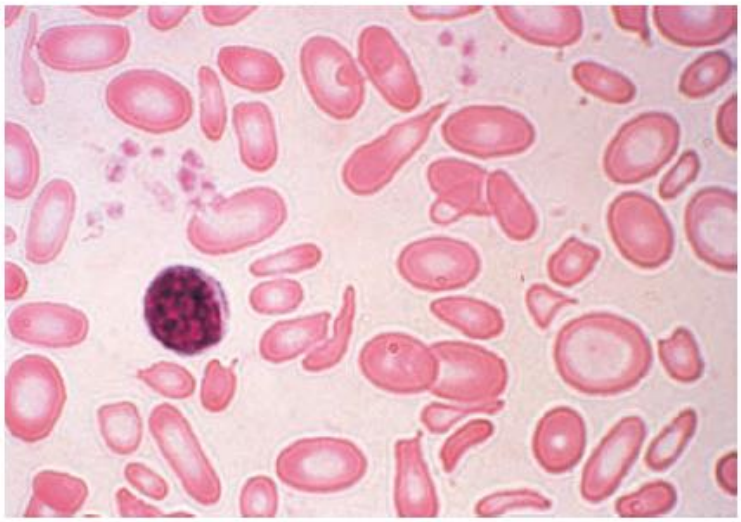
لا يتأثّرُ اصطناعُ الخضاب طالما أنَّ حديدَ المصلِ ضمنَ مستوياتِه الطّبيعيّةِ رغمَ تناقصِ مخازنِ الحديد. لكن يبدأُ بالتّأثّرِ عندما يصلُ إشباعُ التّرانسفرين (TSAT) *Transferrin Saturation* إلى (١٥-٢٠%) في هذه المرحلةِ يكونُ اصطناعُ الكريّاتِ الحمراء ناقصَ الحديد. يكشفُ التّقييمُ الدّقيقُ للطاخةِ الدّمِ المحيطيّة عن بدايةِ ظهورِ كريّاتٍ صغيرةِ الحجم ويمكنُ كشفُ شبكيّاتٍ ناقصةِ الصّباغِ في الدّوران. يبدأُ الخضابُ والهيماتوكريت بالتّراجعِ تدريجيّاً ليعكسا فقرَ دمٍ معوزَ الحديد. وتصلُ نسبةُ إشباعِ التّرانسفرين في هذه المرحلةِ إلى (١٠-١٥%).

في حالةِ فقرِ الدّمِ المعتدلِ (خضاب = ١٠-١٣ غ/دل) يبقى نقيُّ العظمِ ناقصَ التّكاثر. عندَ تطوّرِ فقرِ الدّمِ إلى مستوياتٍ أعلى (٧-٨ غ/دل) تصبحُ الكريّاتُ صغيرةُ الحجمِ ناقصةُ الصّباغ مسيطرةً أكثر وتظهرُ على اللّطاخةِ الخلايا الهدفيّةُ وذاتُ الأشكالِ المعيبةِ كالخلايا المتطاولة، ويبدأُ نقيُّ العظمِ بالتّراجعِ فيصبحُ غيرَ فعّال. [٥]



**شكل رقم (١–٨)**: كريّات صغيرة الحجم ناقصة الصّباغ لفقر دم مُعوز الحديد.

يساعد وجود الخليّة اللّمفاوية في السّاحة المجهريّة على تقييم حجم الكريّات الحمراء.



**شكل رقم (١–٩)**: فقر دم مُعوز الحديد متقدّم.

كريّات صغيرة الحجم ناقصة الصّباغ، مختلفة الأحجام (anisocytosis) والأشكال (poikilocytosis).

**بالنّتيجة،** في حالةِ فقرِ الدّمِ الشّــديدِ المزمنِ مُعوزِ الحديد يصــبحُ نقيُّ العظمِ مفرطَ التّكاثرِ عوضــاً عن أنَّه ناقصَ التّكاثر.

### ١-٤ تعريفُ فقرِ الدّم وتصنيفُه:

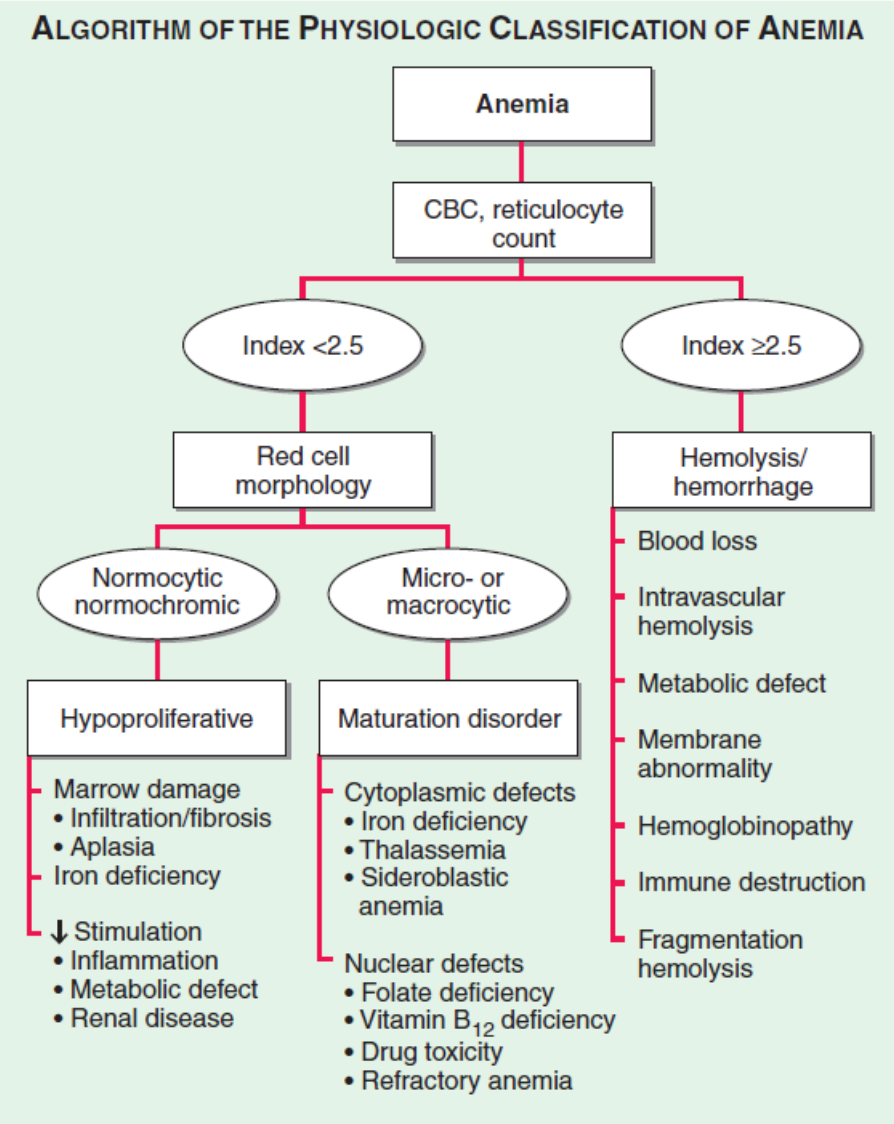
تُعرِّفُ منظّمةُ الصّحّةِ العالميّةِ فقرَ الدّمِ بقيمةِ خضاب أقلّ من (١٣٠ غ/ل) للذّكور وأقلّ من (١٢٠ غ/ل) للإناث. [٥]

عموماً، يمكنُ تمييزُ فقرِ الدّمِ مخبرياً بانخفاضِ مستوى الخضاب أو الهيماتوكريت دونَ حدٍّ معيَّنٍ (المجال الطّبيعيّ). ونستطيعُ أن نحدّدَ درجةَ فقرِ الدّمِ بالاعتمادِ على انحرافِ خضاب/ هيماتوكريت المريضِ عن القيمِ المتوَقَّعةِ للأشخاصِ الطّبيعيّين في العمرِ والجنس نفسهما.

التّصنيفُ البدئيُّ لفقرِ الدّم: يمكنُ تصنيفُ فقرِ الدّم وظيفيّاً في ثلاثِ فئاتٍ أساسيّة: (١) خللُ إنتاجِ نقيٍّ العظم (نقيّ عظم ناقصُ التّكاثر)، (٢) خللُ نضجِ الكريّاتِ الحمراء (التّصنيعُ غيرُ الفعّال)، (٣) نقصُ مدّةِ بقاءِ الكريّاتِ الحمراء (خسارةُ الدّمِ أو الانحلال). [٥]

يترافقُ عادةً فقرُ الدّم ناقصُ التّكاثرِ مع انخفاضِ مُشعِرِ إنتاجِ الشّبكيّاتِ *Reticulocytes Production Index* (RPI) وتغيّراتٍ ضئيلةٍ أو معدومةٍ في الحالةِ الشّكليّةِ للكريّاتِ الحمراء (فقرُ دمٍ سويُّ الحجمِ سويُّ الصّباغ). أمّا في فقرِ الدّمِ النّاتجِ عن اضطّاباتِ النّضجِ فيكونُ RPI مرتفعاً بشكلٍ ضئيلٍ إلى معتدلٍ مصحوباً إمّا بزيادةٍ أو بنقصانٍ في مناسبِ الكريّاتِ الحمراء. وينتجُ عن زيادةِ تخريبِ الكريّاتِ الحمراء الثّانويّ للانحلال ارتفاعٌ في RPI ثلاثةَ أضعافِ قيمتِه الطّبيعيّةِ على الأقلّ، رغمَ كفايةِ الحديدِ المتوفّر.

عندما يكونُ فقرُ الدّمِ ناجماً عن النّزفِ لا يسبّبُ عادةً زيادةً في قِيَم RPI أكثرَ من (٢-٢,٥ ضعفاً) بسببِ القيودِ الّتي يفرضُها توافرُ الحديدِ على توسّعِ نشاطِ النّقيِّ التّكاثريّ. [٥]




**مخطط رقم (١-١)**: خوارزميّة تصنيف فقر الدّم.

CBC, complete blood count.

### ١-٤-١ خللُ إنتاجِ نقيّ العظم:

فقرُ الدّمِ المترافقُ بكريّاتٍ سويّةِ الحجمِ سويّةِ الصّباغِ وانخفاضٍ في استجابةِ الشّبكيّات (RPI < 2-2.5) هو فقرُ دمٍ ناقصُ التّكاثر.

يشكّلُ فقرُ الدّم ناقصُ التّكاثرِ ٧٥% على الأقلّ من مجملِ حالاتِ فقرِ الدّمِ في الطّبيعة. ويعكسُ فشلاً نسبيّاً أو مطلَقاً في عملِ نقيّ العظم، بحيثُ لا يتكاثرُ بشكلٍ يتلاءمُ مع درجةِ فقرِ الدّم.[٥]

يكونُ عوزُ الحديدِ الخفيفُ أو المعتدلُ أوّلَ الالتهابِ هو السّببُ في معظمِ حالاتِه. تضمُّ هذه الفئةُ عوزَ الحديدِ الباكرِ (قبلَ تطوّرِ نقصِ الحجمِ والصّباغ) والالتهاباتِ الحادّةَ والمزمنةَ (ومن ضمنِها العديدُ من الخباثات)، والقصورَ الكلويَّ وحالاتِ نقصِ الاستقلاب (مثل سوءِ التّغذيةِ البروتينيّة) وفقرَ الدّمِ النّاتجَ عن أذيّةِ النّقي.

يتعلّقُ فقرُ الدّمِ المرافقُ للالتهاباتِ جزئيّاً باضطّراباتِ استقلابِ الحديد بشكلٍ مشابهٍ لفقرِ الدّم بعوزِ الحديد. تتّصفُ أنماطُ فقرِ الدّمِ المرافقةُ للأمراضِ الكلويّةِ والالتهابِ والأورامِ وحالاتِ نقصِ الاستقلاب بخللِ استجابةِ الاريثروبيوتين لفقرِ الدّم. [٥]

على العموم، يتميّزُ فقرُ الدّمِ ناقصُ التّكاثرِ بكريّاتٍ حمراء سويّةِ الحجمِ سويّةِ الصّباغ. رغمَ أنّنا قد نشاهدُ في الحالاتِ الخفيفةِ من عوزِ الحديد أو الأمراضِ الالتهابيّةِ المزمنةِ كريّاتٍ صغيرةِ الحجم ناقصةِ الصّباغ.

تشملُ الاختباراتُ المفتاحيّةُ للتّفريقِ بينَ الأشكالِ المختلفةِ من فقرِ الدّم ناقصِ التّكاثر: حديدَ المصلِ والسّعةَ الإجماليّةَ الرّابطةَ للحديد وتقييمَ وظيفةِ الكلية والغدّةِ الدّرقيّةِ بالإضافةِ لخزعةٍ أو رشافةٍ من النّقيّ لكشفِ أذيّةِ النّخاع أو الأمراضِ الارتشاحيّة، وفريتين المصلِ لتقييمِ مخازنِ الحديد.

يبدي فقرُ الدّمِ المرافقُ لحالةٍ التهابيّةٍ حادّةٍ أو مزمنةٍ نمطاً مميّزاً، فيكونُ حديدُ المصلِ منخفضاً والسّعةُ الإجماليّةُ منخفضةً أو طبيعيّةً، ونسبةُ إشباعِ التّرانسفرين منخفضةً، وفريتين المصلِ طبيعيّاً أو مرتفعاً. يكونُ الهيبسيدين مسؤولاً عن هذه التغيّرات في قيمِ الحديد، وهو يزدادُ في الحالاتِ الالتهابيّة.[٥]

نشاهدُ أيضاً نمطاً مميّزاً من النّتائجِ في حالاتِ عوزِ الحديد الخفيفةِ والمتوسّطة، فيكونُ حديدُ المصل منخفضاً والسّعةُ الإجماليّةُ مرتفعةً، ونسبةُ إشباعِ التّرانسفرين منخفضةً، وفريتين المصل منخفضاً أيضاً.

تُشخَّصُ أذيّةُ النّقيّ الدّوائيّة والمسَبَّبةُ بأمراضٍ ارتشاحيّةٍ مثل اللّوكيميا واللّمفوما وعسرِ تصنّعِ النّقيّ وفقَ الفحوصاتِ الشّكليّةِ للدّمِ المحيطيّ ونقيّ العظم. فلا بُدَّ من إجراءِ خزعةِ نقيّ في الأمراضِ التليّفيّةِ والارتشاحيّة.[٥]

### ١-٤-٢ اضطّراباتُ النّضج:

نكونُ أمامَ أحدِ اضطّراباتِ نضجِ الكريّاتِ عندَ مواجهةِ فقرِ دمٍ مصحوبٍ بمُشعِرِ إنتاجِ شبكيّاتٍ منخفضٍ بشكلٍ غيرِ مُلائِم، مع وجودِ كريّاتٍ صغيرةِ الحجمِ في اللّطاخةِ واضطّرابٍ في مَنَاسِبِ الكريّاتِ الحمراء.

تُصَنَّفُ اضطّراباتُ النّضجِ في فئتين: خللُ النّضجِ النّوويّ المترافقُ بكريّاتٍ كبيرةِ الحجم، وخللُ نضجِ السّيتوبلازما المترافقُ بكريّاتٍ صغيرةِ الحجمِ ناقصةِ الصّباغ نتيجةَ اضطّراباتٍ في اصطناعِ الخضابِ عادةً.[٥]

يعكسُ الانخفاضُ غيرُ الملائمِ في RPI اصطناعاً دمويّاً غيرَ فعّالٍ ناتجاً عن التّخريبِ في النّقيّ والّذي يمنعُ تطوّرَ سلائفِ الكريّاتِ الحمراء. ويُظهِرُ فحصُ النّقيّ فرطَ تصنيعٍ في الكريّاتِ الحمراء.

ينتجُ خللُ نضجِ النّوى عن نقصِ فيتامين B9 أو B12، أو عن أذيّةٍ دوائيّةٍ أو عسرِ تصنُّعٍ نقويّ. في حين يكونُ السّببُ في خللِ نضجِ السّيتوبلازما هو عوزُ الحديدِ الشّديد أو الاعتلالاتُ في اصطناعِ الهيمِ أو الغلوبين.

يشغلُ عوزُ الحديدِ دوراً استثنائيّاً في تصنيفِ فقرِ الدّم: إذا كانَ فقرُ الدّمِ مُعوز الحديدِ *Iron Deficiency Anemia* (IDA) خفيفاً إلى متوسّطٍ يتمُّ عندَها إضعافُ تكاثرِ الكريّاتِ الحمراء في النّقيّ ويُصَنَّفُ فقرُ الدّم على أنّه ناقصُ التّكاثر. أمّا إذا كان فقرُ الدّمِ شديداً ومزمناً، فسيحدثُ عندَها فرطُ تكاثرٍ في النّقيّ رغمَ عدمِ كفايةِ الواردِ من الحديد ويُصَنَّفُ فقرُ الدّمِ كاصطناعٍ دمويٍّ غيرِ فعّال معَ خللِ نضجٍ سيتوبلازميّ. في كلتا الحالتَين، وبوجودِ RPI منخفضٍ بشكلٍ غيرِ مُلائِمٍ وصِغَرٍ في حجمِ الكريّاتِ والنّمطِ الكلاسيكيّ من قِيَمِ الحديد، يمكنُ تشخيصُ عوزِ الحديد بسهولةٍ وتفريقِ الحالةِ عن اضطّراباتِ النّضجِ السّيتوبلازميّةِ الأخرى كالثّلاسيميا.[٥]

### ١-٤-٣ فقرُ الدّمِ الانحلاليّ أو بسببِ خسارةِ الدّم:

يترافقُ فقرُ الدّمِ الانحلاليّ بـ /٢,٥/ ضعف إنتاجِ الكريّاتِ الحمراء الطّبيعيّ. يمكنُ رؤيةُ هذا التّحفيزِ في الاصطناعِ الدّمويّ في اللّطاخةِ الدّمويّةِ عبرَ ظهورِ أعدادٍ زائدةٍ من الكريّاتِ كبيرةِ الحجمِ متعدّدةِ الصّباغ.

قلّما يُستَطَبُّ إجراءُ فحصٍ للنّقيّ إذا كان الارتفاعُ في مُشعِرِ إنتاجِ الشّبكيّاتِ مُلائِماً للحالة.

عادةً ما تكونُ مناسبُ الكريّاتِ الحمراء سويّةً أو زائدةً قليلاً وتعكسُ الزّيادةَ في تعدادِ الشّبكيّات.

في حالةِ الخسارةِ الحادّةِ للدّمِ لا نشاهدُ ارتفاعاً في RPI بسببِ الوقتِ اللّازمِ لزيادةِ إنتاجِ الاريثروبيوتين وزيادةِ تكاثرِ النّقيّ بالنّتيجة. في حين قد ترتبطُ خسارةُ الدّمِ تحتَ الحادّ بزيادةٍ متوسّطةٍ أو معتدلةٍ في تعدادِ الشّبكيّات. ويترافقُ فقرُ الدّم النّاتجُ عن النّزفِ المزمنِ بعوزِ حديدٍ أكثرَ ممّا يتظاهرُ بزيادةٍ في إنتاجِ الكريّات. [٥]

**١-٥ أعراضُ فقرِ الدّم وعلاماتُه:** [٥]

في أغلبِ الأحيان نميّزُ فقرَ الدّمِ عبرَ نتائجَ تحاليلٍ مخبريّةٍ روتينيّةٍ غيرَ طبيعيّة. وبالمقابل قلّما يراجعُ المرضى بأعراضٍ وعلاماتِ فقرِ الدّمِ المتقدّم.

فقرُ الدّمِ الحادّ يحدثُ بسببِ خسارةٍ أو انحلالِ الدّم. إذا كانت خسارةُ الدّمِ خفيفةً، يُعزَّزُ إيصالُ الأكسجين عبرَ تغييراتٍ في منحنى تفكُّكِ الأكسجين والخضاب يسبّبُها انخفاضُ درجةِ الحموضةِ pH أو ارتفاعُ مستوى ثنائي أكسيد الكربون $CO_2$ (تأثير Bohr). في الحالاتِ الحادّةِ من خسارةِ الدّم يسيطرُ نقصُ الحجمِ على الصّورةِ السّريريّة، ولا تعكسُ مستوياتُ الخضاب والهيماتوكريت الحجمَ الضّائعَ من الدّم.

في انحلالِ الدّمِ الحادّ ترتبطُ الأعراضُ والعلاماتُ بالآليّةِ المسبّبةِ لتخريبِ الكريّاتِ الحمراء. فالانحلالُ داخلَ الأوعيةِ المترافقُ مع انطلاقِ الخضابِ الحرّ قد يتظاهرُ بألمٍ حادٍّ في الظّهر، ووجودِ الخضابِ الحرّ في البلازما والبول، والقصورِ الكلويّ.

بينما تعتمدُ الأعراضُ المرتبطةُ بفقرِ الدّمِ المزمنِ على عمرِ المريضِ وكفايةِ الواردِ الدّمويّ إلى الأعضاءِ الأساسيّة. تتضمّنُ الأعراضُ النّاتجةُ عن فقرِ الدّمِ المعتدلِ التّعبَ وانخفاضَ القدرةِ على تحمّلِ الجهدِ وضيقِ التّنفّسِ وتسرّعِ القلب (تحديداً مع الجهدِ الفيزيائيّ).

ولكن، نتيجةً لآليّاتِ المعاوضةِ الدّاخليّةِ الّتي تتحكّمُ بمنحنى تفكُّكِ الأكسجين والخضاب فإنَّ البدءَ التّدريجيَّ لفقرِ الدّم -لا سيّما عندَ المرضى الشّباب- قد لا يرتبطُ بالضّرورةِ بظهورِ أعراضٍ وعلاماتٍ حتّى يصبحَ فقرُ الدّمِ شديداً (قيمةُ خضاب أقلّ من ٧٠-٨٠ غ/ل، أو ٧-٨ غ/دل).

عندما يتطوّرُ فقرُ الدّمِ على مدى أيّامٍ أو أسابيع يكونُ حجمُ الدّمِ في الجسمِ طبيعيّاً أو زائداً بشكلٍ طفيف، وتساعدُ التّغيّراتُ في النّتاجِ القلبيِ على تغطيةِ النّقصِ الكلّيّ في السّعةِ الرّابطةِ للأكسجين.

كما تُعَدُّ التّعديلاتُ على منحنى تفكُّكِ الخضابِ والأكسجين مساهمةً جزئيّاً في الاستجابةِ التّعويضيّةِ لفقرِ الدّم، حيثُ تستطيعُ هذه الآليّةُ الحفاظَ على أكسجةٍ طبيعيّةٍ للنّسجِ في مواجهةِ نقصٍ لا يتجاوزُ (٢٠-٣٠ غ/ل) من تركيزِ الخضاب.

يُحصَلُ على توصيلٍ أفضلَ للأكسجين إلى الأعضاءِ الحيويّةِ عبرَ تحويلِ الدّم عن الأعضاءِ الغنيّةِ نسبيّاً بالتّرويةِ الدّمويّة، وبالتّحديدِ الكِلَى والجلدِ والأمعاء.

## ١-٦ التّقييمُ المخبريُّ البدئيُّ لفقرِ الدّم:

يُظهرُ الجدولُ قائمةَ التّحاليلِ المستَخدَمةِ في التّقييمِ الأوّليّ لفقرِ الدّم:

**LABORATORY TESTS IN ANEMIA DIAGNOSIS**

I. Complete blood count (CBC)
- A. Red blood cell count
  1. Hemoglobin
  2. Hematocrit
  3. Reticulocyte count
- B. Red blood cell indices
  1. Mean cell volume (MCV)
  2. Mean cell hemoglobin (MCH)
  3. Mean cell hemoglobin concentration (MCHC)
  4. Red cell distribution width (RDW)
- C. White blood cell count
  1. Cell differential
  2. Nuclear segmentation of neutrophils
- D. Platelet count
- E. Cell morphology
  1. Cell size
  2. Hemoglobin content
  3. Anisocytosis
  4. Poikilocytosis
  5. Polychromasia

II. Iron supply studies
- A. Serum iron
- B. Total iron-binding capacity
- C. Serum ferritin

III. Marrow examination
- A. Aspirate
  1. M/E ratio[a]
  2. Cell morphology
  3. Iron stain
- B. Biopsy
  1. Cellularity
  2. Morphology

[a]M/E ratio, ratio of myeloid to erythroid precursors.

**جدول رقم (١-١)**: الفحوص المخبريّة المستخدمة في تشخيص فقر الدّم.

يجبُ إجراءُ تعدادِ دمٍ كاملٍ والّذي يتضمّنُ قِيَمَ الخضاب والهيماتوكريت ومَنَاسِبَ الكريّاتِ الحمراء: مثلَ حجمِ الكريّةِ الوسطيّ *Mean Corpuscular Volume* (MCV) مُقَدَّراً بالفيمتوليتر، وخضابِ الكريّةِ

الوسطيّ (MCH) *Mean Corpuscular Hemoglobin* مُقَدَّراً بالبيكوغرام في الخليّة، والتّركيزِ الوسطيّ للخضابِ في حجمِ الكريّةِ الحمراء *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) مُقَدَّراً بالغرام في اللّيتر. [٥]

| CHANGES IN NORMAL HEMOGLOBIN/HEMATOCRIT VALUES WITH AGE AND PREGNANCY | | |
|---|---|---|
| **AGE/SEX** | **HEMOGLOBIN g/dL** | **HEMATOCRIT %** |
| At birth | 17 | 52 |
| Childhood | 12 | 36 |
| Adolescence | 13 | 40 |
| Adult man | 16 (±2) | 47 (±6) |
| Adult woman (menstruating) | 13 (±2) | 40 (±6) |
| Adult woman (postmenopausal) | 14 (±2) | 42 (±6) |
| During pregnancy | 12 (±2) | 37 (±6) |

**جدول رقم (١-٢)**: التّفاوت الطّبيعيّ لقِيَمِ الخضاب والهيماتوكريت بحسب العمر والحمل.

يُوجَدُ عددٌ من العواملِ الفيزيولوجيّةِ الّتي تؤثّرُ في نتيجةِ تعدادِ الدّمِ الكاملِ، منها العمرُ والجنسُ والحملُ والتّدخينُ والارتفاعُ عن سطحِ البحر: يمكنُ أن نلاحظَ قِيَماً مرتفعةً من الخضاب بشكلٍ طبيعيّ لدى الرّجالِ والنّساءِ الّذين يدخّنون بشراهةٍ أو يعيشون في مناطقَ مرتفعة. يعكسُ ارتفاعُ الخضاب بسببِ التّدخينِ المعاوَضَةَ الطّبيعيّةَ النّاتجةَ عن توضُّعِ CO مكان $O_2$ في المواقعِ الرّابطةِ على الخضاب.

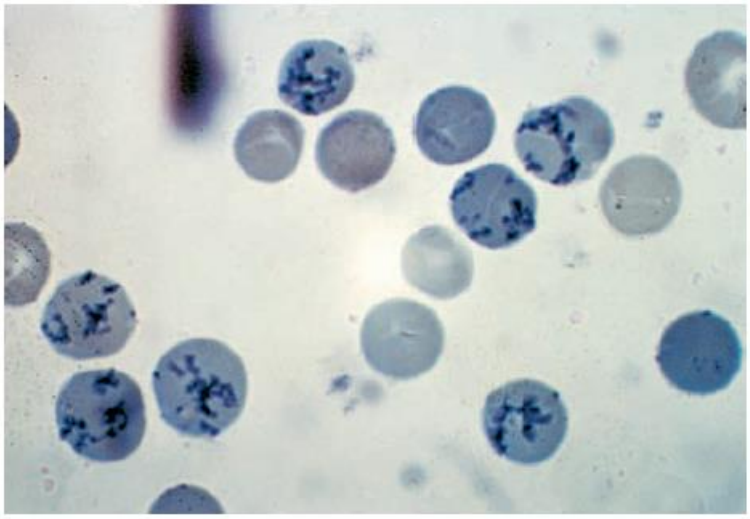
نحصلُ على معلوماتٍ مهمّةٍ أيضاً من خلالِ تعدادِ الشّبكيّات ودراسةِ مخزونِ الحديد الّذي يشملُ حديدَ المصلِ والسّعةَ الإجماليّةَ الرّابطةَ للحديد (وهو مقياسٌ غيرُ مباشرٍ لمستوى التّرانسفرين) وفريتين المصل.

عادةً ما تعكسُ التّبدلاتُ الملحوظةُ في مَنَاسِبِ الكريّاتِ الحمراء اضطّراباتٍ في النّضجِ أو عوزاً في الحديد. من المهمّ إجراءُ تقييمٍ دقيقٍ للطاخةِ الدّمِ المحيطيّةِ، وغالباً ما تقدّمُ المختَبَراتُ وصفاً للكريّات الحمراءِ والبيضاء مع تعدادٍ تفريقيٍّ للكريّاتِ البيضاء وتعدادِ الصّفيحات.

### ١-٦-١ تعدادُ الشّبكيّات:

التّعدادُ الدّقيقُ للشّبكيّاتِ هو مفتاحُ التّصنيفِ البدئيّ لفقرِ الدّم.

الشّبكيّاتُ هي الكريّاتُ الحمراء الّتي خرجَتْ حديثاً من نقيّ العظم، ويمكنُ رؤيتُها عبرَ التّلوينِ بصباغٍ يقومُ بترسيبِ RNA الرّيبوزومات، فتبدو هذه التّرسّباتُ بشكلِ بقعٍ مُنَقَّطَةٍ سوداءَ أو زرقاء. ويتمُّ استقلابُ بقايا الـ RNA خلالَ السّاعاتِ الـ /٢٤-٣٦/ الأولى من دورةِ حياةِ الشّبكيّةِ في الدّوران. [٥]



**شكل رقم (١-١٠): الشّبكيّات**. يوضّح التّلوين باستخدام زرقة الميتيلين بقايا RNA في الكريّات الحمراء حديثة التّشكّل.

في الحالةِ الطّبيعيّةِ، يتراوحُ تعدادُ الشّبكيّاتِ بينَ (١-٢%) ويعكسُ الاستبدالَ اليوميَّ لِـ (٠,٨-١% )من تعدادِ الكريّاتِ الحمراء في الدّوران. ويُقدّمُ تعدادُ الشّبكيّاتِ المصَحَّحُ مِقياساً موثوقاً لإنتاجِ الكريّاتِ الحمراء.

في التّصنيفِ البدئيّ لفقرِ الدّم يُقارَنُ تعدادُ شبكيّاتِ المريض مع الاستجابةِ الُمتَوَقَّعةِ للشّبكيّات. وعموماً إذا كانت استجابةُ الاريثروبيوتين ونقيّ العظم لفقرِ الدّم المعتَدِلِ طبيعيّةً (قيمةُ الخضاب أقلّ من ١٠٠ غ/ل) يزدادُ مُعَدَّلُ إنتاجِ الكريّات الحمراء لِضِعْفَي أو ثلاثةِ أضعافِ الُمعَدَّلِ الطّبيعيّ خلالَ الأيّامِ

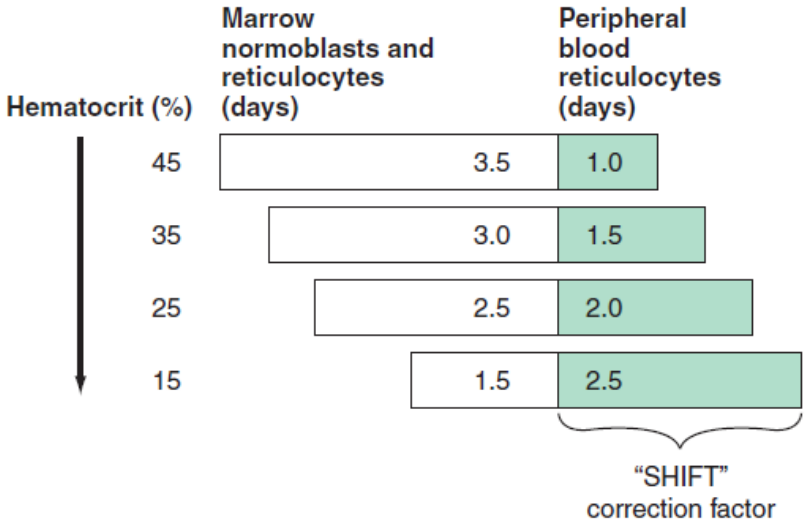
العشرةِ الّتي تَلِي بدْءَ حالةِ فقرِ الدّم. أمّا الاستجابةُ الّتي تَقِلُّ عن ذلك في حالةِ فقرِ الدّم المؤَكَّدِ فتُعبِّرُ عن نقصٍ في استجابةِ نقيّ العظم.[٥].

بهدفِ الاعتمادِ على تعدادِ الشّبكيّات في تقديرِ استجابةِ النّقيّ يجبُ الانتباهُ إلى عمليَّتَي تصحيح. يُعدِّلُ التّصحيحُ الأوّلُ تعدادَ الشّبكيّاتِ بناءً على الانخفاضِ في عددِ الكريّاتِ الحمراء الجائلةِ في الدّوران.

قد تزدادُ نسبةُ الشّبكيّاتِ في فقرِ الدّم لكنَّ العددَ المطلقَ لا يتغيّر. ولِتصحيحِ هذا التّأثيرِ تُضرَبُ نسبةُ الشّبكيّاتِ بنسبةِ خضاب/ هيماتوكريت المريضِ إلى الخضاب/ الهيماتوكريت الطّبيعيّ بالنّسبةِ لعمرِ وجنسِ المريض. وبذلك نحصلُ على تعدادِ الشّبكيّاتِ المصَحَّحِ بالنّسبةِ لفقرِ الدّم.

بهدفِ تحويلِ تعدادِ الشّبكيّاتِ المصَحَّحِ إلى مُشعِرٍ لإنتاجِ النّقيّ يلزمُ إجراءُ تصحيحٍ آخرَ اعتماداً على إذا ما كانَت بعضُ الشّبكيّاتِ في الدّورانِ قد تحرَّرَت من النّقيّ قبلَ إتمامِ نضجِها. نقومُ هنا بفحصِ لطاخةِ دمٍ محيطيّةٍ لكشفِ وجودِ خلايا كبيرةٍ مُتَعدِّدَةِ الصّباغ. وتُدعى الخلايا الّتي تُمثِّل الشّبكيّاتِ ناقصةَ الصّباغ بخلايا "shift".[٥]

يوضّحُ الشّكلُ العلاقةَ بين درجةِ الـ "shift" وبينَ عاملِ التّصحيحِ اللّازمِ استخدامُه.




**شكل رقم (١-١١)**: تصحيح تعداد الشّبكيّات

من الضّروريّ إجراءُ هذا التّصحيحِ لأنَّ هذه الخلايا غيرَ النّاضجةِ ستمضي في الدّورانِ زمناً يزيدُ عن يومٍ واحدٍ بوصفِها شبكيّاتٍ وتعطينا بالتّالي تقديراً خاطئاً بارتفاعِ الإنتاجِ اليوميّ للكريّاتِ الحمراء.

يتراوحُ عاملُ التّصـــحيحِ الثّاني بين /١/ و/٣/ اعتماداً على شـــدّةِ فقرِ الدّم، وعادةً ما يُســـتَخدَمُ العاملُ /٢/، فنقومُ بحالةِ وجودِ تعدُّدٍ في الصّباغِ بتقسيمِ تعدادِ الشّبكيّاتِ بعدَ تصحيحِه ليوافقَ فقرَ الدّم على الرّقم /٢/ ليتناسَبَ مع تطاولِ مدّةِ نضجِ الشّبكيّات.

عندَ غيابِ الخلايا متعدَّدةِ الصّباغِ في اللّطاخةِ المحيطيّةِ يصبحُ إجراءُ التّصحيحِ الثّاني غيرَ ضروريّ.

يكونُ سـببُ تحريرِ الشّـبكيّات غيرِ النّاضـجةِ عادةً هو زيادةُ التّحفيزِ بالاريثروبيوتين. لكن عندَ اختلالِ عمليّةِ التّحريرِ من نقيّ العظمِ نتيجةً لحالةٍ ورميّةٍ أو ليفيّةٍ أو اضـــطّراباتٍ أُخرى، فإنَّ ظهورَ الكريّاتِ الحمراء المنوّاةِ أو الخلايا الكبيرةِ متعدِّدَةِ الصّباغِ يستلزمُ إجراءَ التّصحيحِ الثّاني للتّعداد.

بعدَ إجراءِ هذين التّصحيحَيْن على تعدادِ الشّبكيّاتِ ندعوه مُشعِرَ إنتاجِ الشّبكيّات RPI وهو يزوّدُنا بتقديرٍ لإنتاجِ نقيّ العظمِ مقارَنَةً بالوضعِ الطّبيعيّ.

يجبُ دائماً تطبيقُ تصحيحِ الـ "shift" لدى مريضِ فقرِ دمٍ بتعدادٍ عالٍ جدّاً من الشّبكيّاتِ للحصولِ على مُشعِرٍ صحيحٍ لإنتاجِ الكريّاتِ الحمراء الفعّال.

قد يزدادُ إنتاجُ الكريّاتِ الحمراء عندَ مرضى فقرِ الدّمِ الانحلاليّ المزمنِ الشّديدِ بمقدارِ (٦-٧ أضعاف) . لذلكَ فإنَّ هذا المشعِرَ وحدَه يؤكّدُ أنَّ المريض لديه استجابةٌ ملائِمةٌ من الاريثروبيوتين ونقيُّ عظمٍ وظيفيّ ومخزونٌ كافٍ من الحديد المتوفّرِ لتلبيةِ احتياجاتِ تشكيلِ الكريّاتِ الحمراء الجديدة.

إذا كانت قيمةُ RPI أقلّ من /٢/ في مواجَهةِ فقرِ دمٍ مُشَـــخَّصٍ فلا بُدَّ من وجودِ خلَلٍ في تكاثرِ أو نضجِ الخلايا في النّقيّ. [٥]

**CALCULATION OF RETICULOCYTE PRODUCTION INDEX**

**Correction #1 for Anemia:**

This correction produces the corrected reticulocyte count
In a person whose reticulocyte count is 9%, hemoglobin 7.5 g/dL, hematocrit 23%, the absolute reticulocyte count = $9 \times (7.5/15)$ [or $\times (23/45)$]= 4.5%

**Correction #2 for Longer Life of Prematurely Released Reticulocytes in the Blood:**

This correction produces the reticulocyte production index
In a person whose reticulocyte count is 9%, hemoglobin 7.5 gm/dL, hematocrit 23%, the reticulocyte production index

$$= 9 \times \frac{(7.5/15)(\text{hemoglobin correction})}{2(\text{maturation timecorrection})} = 2.25$$

**شكل رقم (١-١٢)**: حساب مشعر إنتاج الشبكيات

### ١-٧ فقرُ الدّمِ مُعوِز الحديد:

يُعرِّضُ نقصُ مخازنِ الحديدِ المريضَ لخطرِ الإصابةِ بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد، والّذي يترافقُ بتغيّراتٍ في البنيةِ والوظيفةِ القلبيّةِ (مثلَ ضخامةِ البطينِ الأيسر، ونقصِ الحجمِ المقذوف، وقصورِ القلبِ الاحتقانيّ) وبِوَهَنٍ عامّ وتَراجُعِ نوعيّةِ الحياة. [٩]

الحديدُ من المكوّناتِ الأساسيّةِ للهيم والخضاب، لذا قد يتسبّبُ نقصُ إيصالِه إلى طلائعِ الكريّاتِ الحمراء في الحَدِّ من عمليّةِ اصطناعِها.[٩]

محدوديّةُ الحديد هي الآليّةُ الشّائعةُ لِعَوَزِه في عدَّةِ حالاتٍ سريريّةٍ، عبرَ أربعِ آليّاتٍ:

نقصُ الحديدِ المطلَقِ (مخازنُ الحديدِ في الجسمِ كافّةً مستَهلَكَةٌ [٩])، وتقييدُ الحديد (إضعافُ حركيّةِ الحديد)، وعوزُ الحديدِ الوظيفيّ (عدمُ التّوازنِ بينَ الزّيادةِ على طلبِ الحديدِ نتيجةَ زيادةِ تفعيلِ نقيّ العظم وبينَ توافرِ الحديد) والآليّةُ الوراثيّةُ المتعلّقةُ بضعفِ نقلِ واستخدامِ الحديد.

قد ينتجُ فقرُ الدّم بعوزِ الحديدِ المطلَقِ عن الحميةِ الفقيرةِ بالحديد أو ضعفِ امتصاصِه أو خسارةِ الحديد الشّديدةِ (مثلَ حالاتِ النّزف)، إلّا أنَّه في هذه الحالاتِ تبقى آليّاتُ تنظيمِ الحديد واصطناعِ الكريّاتِ الحمراء وظيفيّةً وفعّالة.[٩]

أمّا فقرُ الدّم بعوزِ الحديد الوظيفيّ فيتطوّرُ خلالَ تزايدِ اصطناعِ الكريّاتِ الحمراء، النّاتجِ إمّا عن الاريثروبيوتين الذّاتيّ استجابةً لفقرِ الدّم أو عن المعالَجَةِ بمحفِّزاتِ اصطناعِ الكريّاتِ الحمراء ESAs. في هذه الحالةِ يكونُ واردُ الحديد كافياً للحدِّ الطّبيعيّ من اصطناعِ الكريّاتِ الحمراء لكن لا يكفي لحالاتِ زيادةِ تحفيزِ نشاطِ النّقيّ.[٩] أو قد تكونُ هناك كمّيّاتٌ فائضةٌ من الحديدِ لكنَّ الجسمَ عاجزٌ عن تفعيلِها بسرعةٍ كافيةٍ لتلبيةِ احتياجاتِ نقيّ العظم.[١١]

**المعيارُ الأساسيُّ في تشخيصِ فقرِ الدّمِ مُعوِز الحديد هو غيابُ الحديد القابلِ للتّلوينِ في خزعة نقيّ العظم.** [١٢]

فريتين المصل كذلك هو اختبارٌ موثوقٌ في تشخيصِ فقرِ الدّمِ مُعوز الحديد، والمشعِرُ الأفضلُ الممثِّلُ لمخازنِ الحديد في نقيّ العظم. ويُعَدُّ ذا نوعيةٍ وقيمةٍ تنبُّؤيّةٍ إيجابيّةٍ عاليةٍ عند تشخيصِ فقرِ الدّم مُعوز الحديد في الممارسةِ السّريريّة.[١٢]

يُوصي دليلُ الممارسةِ لِـ NKF-KDOQI بقيمةِ خضابٍ (١١ غ/دل) لتدبيرٍ فعّالٍ لفقرِ الدّم.[٢]

**١-٧-١ اختباراتُ واردِ الحديد ومخازنِه:**

تتضمّنُ القياساتُ المخبريّةُ الّتي تعكسُ توافرَ الحديد لاصطناعِ الخضابِ كلّاً من حديدِ المصل والسّعةِ الإجماليّةِ الرّابطةِ للحديد ونسبةِ إشباعِ التّرانسفرين.

يتراوحُ مجالُ القِيَمِ الطّبيعيّةِ لحديدِ المصل بينَ ٩-٢٧ مكمول/ل (٥٠-١٥٠ مكغ/دل)، والقِيَمِ الطّبيعيّةِ للسِّعَةِ الإجماليّةِ الرّابطةِ للحديد بينَ ٥٤-٦٤ مكمول/ل (٣٠٠-٣٦٠ مكغ/دل)، والمجالُ الطّبيعيُّ لنسبةِ إشباعِ التّرانسفرين ٢٥-٥٠%. [٥]

تُحسَبُ نسبةُ إشباعِ التّرانسفرين عبرَ تقسيمِ قيمةِ حديدِ المصلِ مضروبةً بـ /١٠٠/ على السّعةِ الإجماليّةِ الرّابطةِ للحديد. وبالتّالي يقودُ اختلافُ قيمةِ حديدِ المصلِ خلالَ اليومِ إلى اختلافٍ في نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين.

يُستَخدَمُ فريتين المصلِ لتقييمِ المخازنِ الإجماليّةِ للحديد في الجسم. يبلغُ متوسّطُ مستوى فريتين المصلِ لدى الذّكورِ حوالي (١٠٠ غ/ل) تعبيراً عن مخازن تبلغُ نحو /١ غ/ من الحديد. أمّا متوسّطُ فريتين المصل لدى الإناث فيبلغُ نحو (٣٠ غ/ل) ليُعبّرَ عن مخازن أقلّ (حوالي ٣٠٠ مغ). تُعبّرُ القيمةُ (١٠-١٥ غ/ل) من فريتين المصلِ عن استنزافِ مخازن الحديد في جسمِ الإنسانِ الطّبيعيّ.[٥]

لكنَّ الفريتين هو أيضاً من بروتيناتِ الطّورِ الحادّ، ويمكنُ أن يرتفعَ عدّةَ أضعافٍ عن مستوياتِه الطّبيعيّةِ بتواجدِ حالةٍ التهابيّةٍ حادّةٍ أو مزمنةٍ. وبالتّالي، يمكنُ للمستوياتِ العاليةِ من فريتين المصل أن تعكسَ مخازنَ حديدٍ ممتَلِئةً أو غيرَ ممتَلِئة. لذلك، في حين يكونُ لمستوى فريتين المصل المنخفِضِ قيمةٌ تشخيصيّةٌ عاليةٌ لعوزِ الحديد، يبقى لدى العديدِ من مرضى عوزِ الحديد مستوياتٌ أعلى من الفريتين. [٢]

**كقاعدةٍ**، يمكنُ عدُّ فريتين المصل >٢٠٠ غ/ل إشارة إلى وجودِ بعضِ الحديد على الأقلّ في المخازنِ النّسيجيّة.[٩]

تتأثّرُ مستوياتُ كلٍّ من التّرانسفرين والفريتين بعوامل غيرِ متَعلّقةٍ باستقلابِ الحديد. أي أنَّ حساسيَّتَها ونوعيَّتَها قد تختلفُ تبعاً لعمليّاتٍ غيرِ مرتَبطةٍ بحالةِ الحديد. يُبدي التّرانسفرين على سبيلِ المثال تقَلُّباتٍ يوميّةً تتراوحُ بينَ ١٧ و٧٠%، وقد ترتفعُ قيمتُه بحالةِ ارتفاعِ الإستروجين أو البروجسترون (خلالَ الحمل أو في أثناء استخدامِ مانعاتِ الحملِ الفمويّة). [٢]

### ١-٧-١-١ دراساتُ الحديدِ المخبريّة

أ. حديدُ المصل SI والسّعةُ الإجماليّةُ الرّابطةُ للحديد TIBC:

يُعبّرُ حديدُ المصل عن كمّيّةِ الحديدِ الجائلِ في الدّوران مرتَبطاً بالتّرانسفرين ومجالُه الطّبيعيّ (٥٠-١٥٠ غ/دل). في حين السّعةُ الإجماليّةُ الرّابطةُ للحديد هي مقياسٌ غيرُ مباشرٍ للتّرانسفرين في الدّوران. بمجالٍ طبيعيٍّ يبلغُ (٣٠٠-٣٦٠ غ/دل). [٥]

يُعبّرُ مقياسُ نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين TSAT عن نسبةِ سعةِ التّرانسفرين الرّابطةِ للحديد المشغولةِ فعليّاً بالحديد في المصل.[٢] ويُحصَلُ على هذه النّسبةِ (ومجالُها الطّبيعيّ ٢٥-٥٠%) عبرَ المعادَلة:

TSAT= حديد المصل × ١٠٠ / TIBC.

قد تعني القِيَمُ المنخَفِضَةُ لنسبةِ إشباعِ التّرانسفرين نقصاً في الحديد، أو ازدياداً في نشاطِ نقيّ العظم يحدثُ فيه اختلالٌ للتّوازن، بينَ مخازنِ الحديد من جهةٍ وتوزيعِها بينَ الدّوران ونقيّ العظم من جهةٍ أخرى. [١١] تترافقُ حالاتُ عوزِ الحديد بنسبةِ إشباعٍ دونَ ٢٠%، في حين تدلُّ نسبةُ إشباعِ ترانسفرين أعلى من ٥٠% على وجودِ كمّيّاتٍ غيرِ طبيعيّةٍ من الحديد المرتَبطِ بالتّرانسفرين يتمُّ إيصالُها إلى أنسجةٍ غيرِ حاويةٍ على الكريّات الحمراء. وعندَ استمرارِ هذه الحالةِ قد يتطوّرُ إلى فرطِ حملِ حديدٍ في الأنسجة.[٥]

تتقلّبُ مستوياتُ الحديدِ في المصل خلالَ النّهار، وقد تتغيّرُ كثيراً اعتماداً على كمّيّةِ الواردِ من الحديد الغذائيّ. وفي حالةِ الالتهاب، تنخفضُ مستوياتُ حديدِ المصل بسرعةٍ نتيجةَ تقييدِ الحديدِ في البلاعم. لذلكَ لا تعكسُ مستوياتُ نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين بالضّرورةِ نقصَ الحديد وإنّما أيضاً الحالاتِ التّغذويةَ والالتهابيّة.[١٠،١٣]

ب. فريتين المصل Serum Ferritin:

يُعَدُّ الحديدُ الحرُّ سامّاً للخلايا ولذلكَ قامَ الجسمُ بتطويرِ آليّاتِ حمايةٍ منه تعتمدُ على ربطِ الحديد في أنسجةِ تخزينٍ مختلفة. يُخزَّنُ الحديد ضمنَ الخلايا مرتَبطاً ببروتين كفريتين أو هيموسيدرين.

والفريتين هو بروتينٌ ينتجُه الكبد. يتكوّنُ من /٢٤/ تحتَ وحدةٍ تجتمعُ لتشكّلَ بروتيناً كرويّاً يحيطُ بمركزٍ معدنيّ من الحديد. يعملُ الفريتين في الأنسجةِ كبروتين تخزينٍ رابطٍ للحديد، لحجزِ الحديدِ غيرِ المرتَبطِ بالكريّاتِ الحمراء ضمنَ خلايا الجهازِ الشّبكيّ البطانيّ وتثبيطِ نشاطِهِ المولّدِ للجذورِ الحرّة. [٢]

يرتبطُ الأبوفريتين بالحديدِ الحرّ الثّنائيّ ويخزّنُه بشكلِه الثّلاثيّ. عندما يتراكمُ الفريتين داخلَ الخلايا في الجهازِ الشّبكيّ البطانيّ يتراكمُ البروتين المتَشَكِّلُ كهيموسيدرين. يمكنُ إخراجُ الحديدِ من الفريتين أو الهيموسيدرين وتحريرُه من خلايا الجهازِ الشّبكيّ البطانيّ رغمِ أنّ الهيموسيدرين أقلّ توافراً حيوياً.

يحملُ فريتين المصل كمياتٍ قليلةً أو معدومةً من الحديد، ويُعبّرُ وجودُه عن التّوازنِ بينَ إفرازِه (المرتَبطِ مباشرةً باصطناعِ الحديدِ داخلَ الخلويّ أو الالتهاب) وتصفيَتِه عبرَ الكبد ولذلك يُستَخدَمُ كمقياسٍ غيرِ مباشَرٍ لمخازنِ الحديد. [٢]

تحتَ الظّروفِ الطّبيعيّة، ترتبطُ مستوياتُ فريتين المصل مع المخازنِ الكلّيّةِ للحديدِ في الجسم، لذلك يفيدُ تحديدُ قيمةِ الفريتين في تقييمِ استقلابِ الحديد، ويُعطينا في بدايةِ العلاجِ بالحديد قياساً لمخازنِ الجسمِ من الحديد.

تختلفُ القيمةُ الطّبيعيّةُ للفريتين تبعاً لعمرِ وجنسِ المريض. تبلغُ قيمةُ فريتين المصلِ لدى الذّكورِ البالغين حوالي (١٠٠ مكغ/ل)، في حين تبلغ لدى الإناثِ البالغات (٣٠ مكغ/ل).

عندَ استِنزافِ مخازنِ الحديد تصلُ قيمةُ الفريتين إلى مستوىً أقلّ من (١٥ مكغ/ل) وتُعَدُّ قيمةٌ مماثلةٌ مُشَخِّصَةً لغيابِ مخازنِ الحديدِ في الجسم. [٥]

عندما يترافقُ المستوى المنخفضُ للفريتين بفقرِ دمٍ صغيرِ الكريّاتِ ناقصِ الصّباغ يدلُّ ذلك على وجودِ عوزِ حديدٍ عرضيّ. **ويعكسُ انخفاضُ قيمةِ نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين والفريتين معاً عَوَزاً مُطلَقاً في الحديد.**[١٠]

يزدادُ الفريتين في حالاتِ الالتهابِ والإنتانِ والأورامِ والأمراضِ الكبديّة.[١١، ١٤] ولأنَّ تصفيَتَه من الدّورانِ تعتمدُ بشكلٍ كبيرٍ على الجهازِ الشّبكيّ البطانيّ الّذي يُشكِّلُ الكبدُ جزءاً رئيساً منه، فالمرضُ الكبديُّ يُؤثِّرُ بالنّتيجة على تركيزِ فريتين المصل. فنلاحظُ في سياقِ سوءِ الوظيفةِ الكبديّةِ النّاتجةِ عن التهابِ الكبدِ أو تشحُّمِه حدوثَ إضعافٍ لتصفيةِ الفريتين الجائلِ في الدّوران من قِبَلِ الجهازِ الشّبكيّ البطانيّ. وينتجُ عن ذلك مستوياتٍ أعلى من فريتين المصل. [٤]

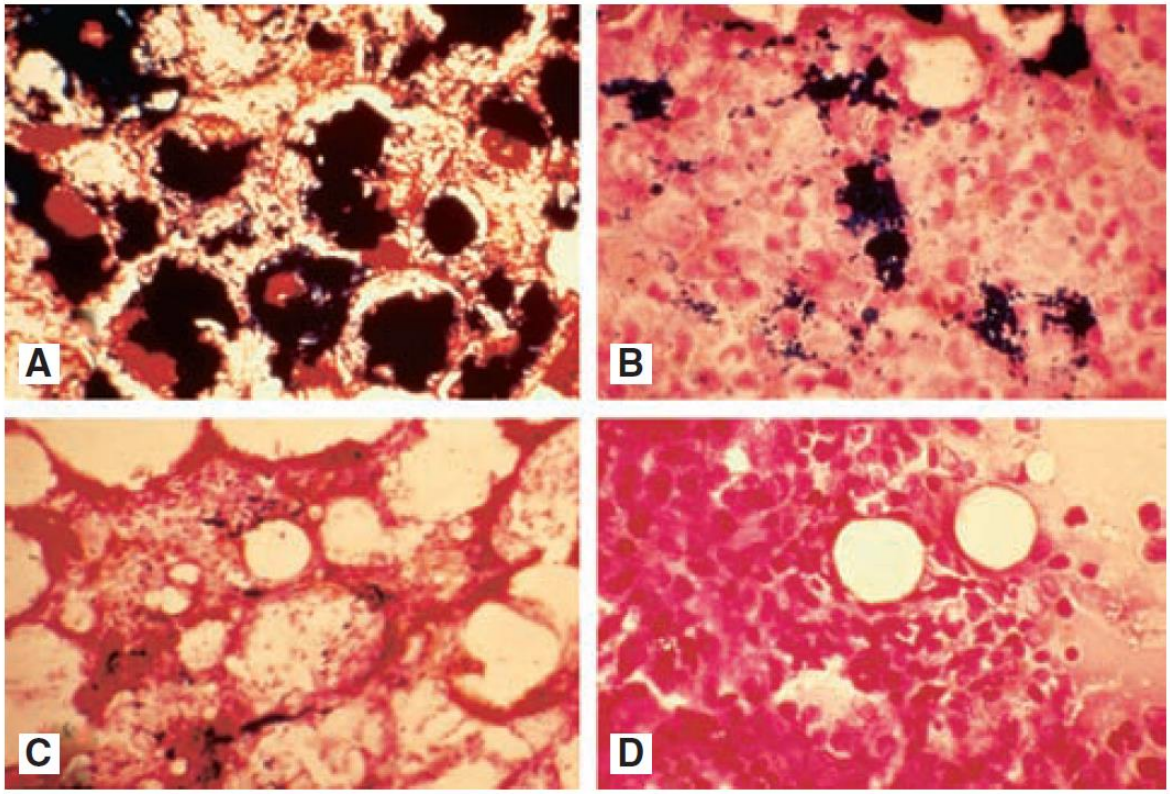
هذا التّقييمُ مُستَقلٌ عن حالةِ الحديد، لذا لا يمكنُ الاعتمادُ على الفريتين في تقييمِ حالةِ الحديدِ لدى المرضى المصابين بمرضٍ كبديّ.

يُؤثّرُ الورمُ الخبيثُ على مستوياتِ فريتين المصل إلى حدّ أنَّه يمكنُ استخدامُه كَمُشعرٍ ورميٍّ في النّوروبلاستوما وداءِ هودجكن لدى الأطفال ولهذا السّببِ لا يمكنُ استخدامُه كذلك لتقييمِ حالةِ الحديدِ لدى مرضى الأورام. [٤]

ت. تقييمُ مخازنِ الحديد في نقيّ العظم:

يمكنُ تقييمُ مخازنِ الحديد في خلايا الجهازِ الشّبكيّ البطانيّ عبرَ رُشافَةِ أو خزعةِ نقيّ العظم الملوّنَةِ للحديد ومع ذلك استُبدِلَت بقياسِ فريتين المصل. والّذي يُعَدُّ مُشعِراً أفضلَ من خزعةِ النّقيّ في كَشفِ فرطِ حِملِ الحديد.[٥]

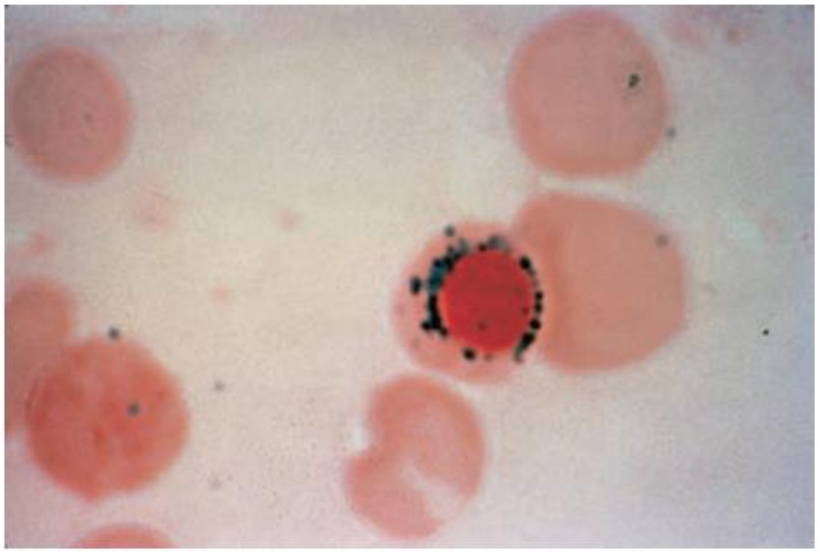
ولكن إلى جانبِ مخازنِ الحديد تزوّدُنا خزعةُ النّقيّ بمعلوماتٍ حولَ الإيصالِ الفعّالِ للحديد إلى سلائفِ الكريّاتِ الحمراء في طورِ النّموّ.




**شكل رقم (١-١٣)**: تلوين زرقة بروسيان لمخازن الحديد في نقيّ العظم: يتم تقييم مخازن الحديد على مقياس من ٠ إلى +٤

A.مخازن حديد زائدة (>+٤)، B.مخازن طبيعية (+٢-٣)، C.المخازن على حدودها الدنيا، D.غياب مخازن الحديد (٠)

عادةً، عندَ تلوينِ لطاخةِ النّقيّ لِكَشفِ الحديد فإنَّ ٢٠-٤٠% من سلائفِ الكريّاتِ الحمراء (وتُدعى سدروبلاست *sideroblasts*) تحوي حبيباتٍ مَرئيَّةٍ من الفريتين في السّيتوبلازما. وهذا يُعبِّرُ عن الحديدِ الفائضِ عن حاجةِ اصطناعِ الخضاب. عندَ تقييدِ تحريرِ الحديدِ من مخازنِه، يمكنُ كشفُ الحديد في الخلايا الشّبكيّةِ البطانيّةِ لكنَّ خلايا سدروبلاست في هذه الحالة تكونُ قليلةً أو معدومة.[٥]



**شكل رقم (١-١٤)**: خلية سيدروبلاست

ث. مستوياتُ بروتوبورفرين الكريّاتِ الحمراء:

البروتوبورفرين *protoporphyrin* هو وسيطٌ في طريقِ اصطناعِ الهيم. وفي حالةِ ضعفِ اصطناعِ الهيم يتراكمُ البروتوبورفرين داخلَ الكريّاتِ الحمراء الأمرُ الَّذي يعكُس الواردَ غيرَ الملائِمِ من الحديد إلى سلائفِ الكريّاتِ الحمراء لدعمِ اصطناعِ الخضاب. القِيَمُ الطّبيعيّةُ هي أقلّ من (٣٠ غ/دل). وفي حالةِ نقصِ الحديد تبلغُ قيمتُه أكثرَ من (١٠٠ غ/دل). من أكثرِ أسبابِ ارتفاعِ قِيَمِه شيوعاً هو عوزُ الحديدِ المطلَقِ أو النّسبيّ.[٥]

ج. المستوياتُ المصليّةُ لبروتينِ مُستَقبِل التّرانسفرين:

لأنَّ الكريّاتِ الحمر تملكُ أكبرَ كمّيّةٍ من مستقبلاتِ التّرانسفرين مُقارنةً بخلايا الجسمِ الأخرى. ولأنَّ هذه المستقبلات TRP تُحَرَّرُ من الخلايا في الدّوران، يمكنُ لمستوياتِها أن تعكسَ مُجمَلَ كتلةِ الكريّات الحمراء في النّقيّ. ترتفعُ قيمةُ TRP في حالةِ عوزِ الحديدِ المطلَق.

قيمتُهُ الطّبيعيّةُ بينَ (٤-٩ غ/ل) وتُكشَفُ بوسائل مناعيّة.

يزدادُ مُؤَخّراً شُيوعُ وتوافرُ هذا الاختبار، ويُقتَرَحُ أن يُستَخدَمَ إلى جانبِ الفريتين في التّفريقِ بينَ عوزِ الحديد وفقرِ الدّمِ المرافقِ للمرضِ المزمن.[٥]

### ١-٧-١-٢ المقاييسُ البديلةُ لتقييمِ حالةِ الحديد

أ. مُحتوى الشّبكيّات من الخضاب CHr:

هو مقياسٌ لكتلةِ الخضابِ في الشّبكيّات. ونظراً لأنَّ إنتاجَ الخضاب معتمِدٌ بشكلٍ كبيرٍ على الحديدِ المتوافرِ حيوياً وأنَّ الشّبكيّاتِ تنمو لِتصبحَ كريّاتٍ حمراء ناضجةً خلالَ بضعةِ أيّام، يمكنُنا أن نعدَّ أنَّ مُحتوى الشّبكيّاتِ من الخضاب يعكسُ التّغييراتِ قصيرةَ الأَمَدِ في الحديد المتوافرِ لاصطناعِ الكريّاتِ الحمراء.

تشملُ المزايا الإضافيّةُ لمحتوى الشّبكيّات من الخضاب تقليلَ كمّيّةِ العيّنةِ الدّمويّةِ اللّازمةِ للتّحاليل (فهو يُجرى على عيّنةِ الدّمِ نفسها المستَخدَمةِ لتعدادِ الدّمِ الكامل)، والكلفةَ المنخفِضةَ مُقارَنةً بالاختباراتِ التّقليديّة.[٤]

ب. نسبةُ الكريّات الحمراء ناقصةِ الصّباغ HRC%:

انخفاضُ الخضابِ الوسطيّ للخليّةِ ينتجُ بعدَ عدّةِ أسابيع من الإنتاجِ غيرِ الكافي للخضاب كنتيجةٍ للواردِ القليلِ من الحديد. ويُعَدُّ HRC% حاليّاً مُشعِراً موثوقاً لعوزِ الحديدِ الوظيفيّ، رغمَ أنَّه غيرُ مُناسبٍ لتقييمِ التّغيّراتِ قصيرةِ الأَمَدِ في حالةِ الحديد. [٤]

ت. مُستَقبِلُ التّرانسفرين المنحلّ sTfR:

يُعبَّرُ عن مُستَقبِلِ التّرانسفرين على سطحِ سلائفِ الكريّاتِ الحمراء. وهو يُسهّلُ إدخالَ الحديد المرتَبِطِ بالتّرانسفرين الجائلِ في الدّوران إلى الكريّاتِ الحمراء. ويرتبطُ ارتفاعُ مستوياتِ مُستَقبِلِ التّرانسفرين المنحلّ معَ نقصِ الحديد.

تشملُ السّلبيّاتُ الّتي تحدُّ من استخدامِ هذا المشعِرِ للدّلالةِ على حالةِ الحديد عدمَ توافرِه على نطاقٍ واسعٍ، وكلفَتَه العالية، وصعوبةَ تفسيرِ قيمَتِه في حالةِ استخدامِ مُحفِّزاتِ اصطناعِ الكريّاتِ الحمراء.

**عموماً**، يبقى هذا المشعِرُ ذا قيمةٍ أقلّ من المقاييس الخلويّةِ مثل CHr وHRC%. [٤]

ث: اختباراتٌ أُخرى:

مثلَ عاملِ حجمِ كريّةِ الدّمِ الحمراء والزّنك بورتوبورفرين. ولا يُنصَحُ بهما في تقييمِ حالةِ الحديد لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن. [٤]

### ١-٨ فقرُ الدّم المرافقُ لقصورِ الكليةِ المزمن:

فقرُ الدّم من الاختلاطاتِ الشّائعةِ لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن. ويتسبّبُ به بشكلٍ أساسيٍّ الإنتاجُ الكلويُّ غيرُ الكافي من الاريثروبيوتين، وغالباً ما يتفاقمُ بفعلِ عَوَزِ الحديد.

بالإضافةِ للأسبابِ الاعتياديّةِ لعَوَزِ الحديد، يتعرَّضُ مرضى التّحالِّ الدّمويّ لخسارةٍ متكرّرةٍ للحديد بسببِ علاجِهم بالتّحالّ (بقاءِ الدّم في جهازِ التّحالّ)، والسّحبِ المتكرّرِ للدّم لأجلِ الاختباراتِ الدّمويّةِ الرّوتينيّة، والإجراءاتِ الجراحيّةِ الّتي قد يخضعون لها وكذلكَ خسارةِ الدّم عبرَ النّزفِ من الجهازِ الهضميّ. كنتيجةٍ إجماليّةٍ لذلك يخسرُ مرضى التّحالّ الدّمويّ ما يقاربُ /١٠٠٠ مغ/ من الحديد سنويّاً.[١٥]

عادةً ما يترافقُ قصورُ الكليةِ المزمن بفقرِ دمٍ ناقصِ التّكاثرِ معتدلٍ إلى شديد، وترتبطُ شدّتُه مع مرحلةِ القصور. تكونُ الكريّاتُ الحمراء سويّةَ الحجمِ والصّباغ، وتعدادُ الشّبكيّاتِ منخفضاً. يزوّدُنا تقييمُ حالةِ الحديد بالمعلوماتِ اللّازمةِ لتفريقِ فقرِ الدّم المرافقِ للقصورِ الكلويّ المزمن عن الأشكالِ الأخرى من فقرِ الدّم ناقصِ التّكاثر.

عادةً ما يتظاهرُ فقرُ الدّم لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن بحديدِ مصلٍ طبيعيّ، ومستوياتٍ طبيعيّةٍ من السّعةِ الإجماليّةِ الرّابطةِ للحديد والفريتين. لكنَّ المرضى المعالجين بالتّحالّ قد يتطوّرُ لديهم عَوَزُ حديدٍ ناجمٍ عن خسارةِ الدّم خلالَ عمليّةِ التّحالّ.[٥]

#### ١-٨-١ خللُ تنظيمِ الحديدِ في مرضى القصورِ الكلويّ المزمن:

يشيرُ عَوَزُ الحديدِ المطلَقِ إلى مخازن حديدٍ غيرِ كافيةٍ في الجسم، في حين يشيرُ عَوَزُ الحديدِ الوظيفيّ إلى حالةٍ لا يُمكنُ فيها استغلالُ كاملِ الحديدِ المتوافرِ حيويّاً في تشكيلِ الشّبكيّات. رغمَ وجودِ مخازن كافيةٍ أو فائضةٍ حتّى من الحديد.[٤] ويكونُ مرضى التّحالّ الدّمويّ عُرضةً لعَوَزِ الحديدِ المطلَقِ والوظيفيّ. [٢]

يحدثُ لديهم عوزُ الحديدِ المطلَق كنتيجةٍ لخسارةِ الدّم عبرَ الاختباراتِ الدّمويّةِ المتكرّرة، والدّمِ المتَبقّي في دارةِ التّحالّ والنّزفِ عبرَ السّبيلِ الهضميّ. [٢] [٢] هذه الخساراتُ بالإضافةِ إلى ضَعفِ امتصاصِ الحديد من السّبيلِ الهضميّ بتأثير الهيبسيدين، قد تُسبّبُ خَلَلاً في توازنِ الحديدِ بما يُقاربُ ١-٣ غ سنويّاً. [٢]

بالمقابل، ينتجُ عَوَزُ الحديدِ الوظيفيّ عن ضعفِ التّوازنِ الهيموديناميكيّ للحديدِ خارجِ الخلويّ.[٤]

وعلى العكسِ من العَوَزِ المطلَقِ يمكنُ أن تكونَ مخازنُ الحديدِ طبيعيّةً، إلّا أنَّ مُعدَّلَ تصـــنيعِ الكريّاتِ الحمراء الأعلى من الطّبيعيّ قد اســـتنفَد كمّيّةَ الحديدِ المتاحة وأدّى إلى اصـــطناعٍ محدودِ الحديد.[٢] ينتجُ عن ذلك نقصُ استجابةٍ على العلاجِ بالاريثروبيوتين وزيادةٌ غيرُ ملائِمَةٍ فيما بعدُ للجرعةِ المعطاةِ منه في حالِ غيابِ التّقييمِ المناسبِ للحديدِ المتوافرِ حيويّاً وتعديلِ جرعاتِ الحديدِ المعيضة.[٤]

يعتمدُ التّشخيصُ المخبريُّ لعَوَزِ الحديدِ المطلّقِ على القِيَمِ المنخفِضةِ لكلٍّ من حديدِ المصلِ ونسبةِ إشباعِ التّرانســـفرين والفريتين. مع ذلك يمكنُ للالتهابِ أن يُقلِّدَ بعضَ نواحي عَوَزِ الحديد عبرَ إضـــعافِ اســـتخدامِ الحـــديـــدِ الموجودِ في المخـــازن في إنتـــاجِ الكريّاتِ الحمراء، وتحريضِ متلازمـــةِ تقييـــدِ اســـتخـــدامِ الحـــديـــد ونقصِ حديدِ المصل.[٩]

ســـوءُ توظيفِ الحديدِ في اصـــطناعِ الكريّاتِ الحمراء هو حالةٌ يحدثُ فيها نقصٌ في إدخالِ الحديدِ إلى طلائعِ الكريّاتِ الحمراء بوجودِ مخازنِ حديدٍ كافيةٍ في الجسم. تحدثُ هذه الحالةُ عندَ مرضى الحالاتِ الإنتانيّة، والالتهاباتِ المزمنة، وأمراضِ القلبِ المزمنة، وآفاتِ الكليةِ المزمنةِ والأورام. [١٠]

ترتكزُ الآليّاتُ الكامنةُ خلفَ إعادةِ توزيعِ الحديدِ خلالَ الحالاتِ الالتهابيّةِ على فرطِ إنتاجِ الهيبســـيدين المحَفَّزِ بالسّيتوكين. [٩] الّذي يرتبطُ بالفيروبورتين ويتسبّبُ بتقويضِه. فينتجُ عن هذا تقييدُ الحديدِ عبرَ تثبيطِ تحرُّرِه من البالعاتِ الكبيرة. [١٥،٤]

والهيبســـيدين هو عبارةٌ عن بروتينٍ ذي وزنٍ جُزيئيٍّ يعادلُ /٢,٧ كيلودالتون/ يُصـــفَّى عبرَ الكليتين. وهذا يعني أنَّ تصفيةَ الهيبسيدين ستتراجعُ في حالةِ القصورِ الكلويّ المزمن وتُؤدّي إلى تعطيلِ دورِه التّنظيميّ. ومن الأســـبابِ الأُخرى المســـؤولةِ عن الارتفاعِ الزّائدِ للهيبســـيدين هو إزمانُ الحالةِ الالتهابيّة، وهو من الاختلاطاتِ الشّائعةِ للقصورِ الكلويّ المزمن. وتكونُ النّتيجةُ الإجماليّةُ للارتفاعِ غيرِ الطّبيعيّ لتراكيزِ الهيبسيدين هي كبحُ كلٍّ من الامتصاصِ المعويّ للحديدِ الفمويّ وتحريرُ الحديدِ من الخلايا البالعةِ والكبديّة.[٦،٤]

بالتّالي، ورغمَ المستوياتِ الطّبيعيّةِ أو المرتفعةِ لفريتينِ المصل، يبقى الحديدُ المرتبطُ بالتّرانسفرين قليلاً.

الأمرُ الّذي يقودُ إلى عَوَزِ الحديدِ الوظيفيّ، المعَرَّفِ بنسبةِ إشباعِ ترانسفرين أقلّ من ٢٠% وفريتين أعلى من ٢٠٠-٥٠٠ مغ/مل. وهذا يزيدُ المخاوفَ تجاهَ المخاطرِ المحتَمَلةِ للتّسمّمِ بالحديدِ وفرطِ حِملِ الحديد. [١٥]

لكنَّ فقرَ الدّمِ النّاتجِ مع ذلك لا يكونُ شـــديداً. يمكنُ إرجاعُ ذلك إلى التّنظيمِ المعاكسِ للهيبســـيدين بوساطةِ فقرِ الدّمِ مُعوز الحديد. لكن قد تُسهمُ فيه آليّةٌ أُخرى ترتبطُ بالتّعبيرِ عن الفيروبورتين على سطحِ طلائعِ الكريّاتِ الحمراء.

إنَّ قيامَ الفيروبورتين الموجودِ على سطحِ سلائفِ الكريّاتِ الحمراء بتصديرِ الحديد لخارجِ الخلايا يتطلَّبُ امتلاكَ الخلايا سِـــعةً إضـــافيَّةً لقَبْطِ التّرانســـفرين المرتبطِ بالحديد بما يتناسَـــبُ ويزيدُ عن الحاجةِ لاصطناعِ الخضاب.

خلالَ الحالةِ الالتهابيّةِ يقومُ الهيبســيدين المتزايدُ بتقويضِ الفيروبورتين وهذا يؤدّي لتوقُّفِ تصــديرِ الحديدِ الفائض، وتتكفَّلُ السّعةُ الإضافيّةُ لقَبْطِ التّرانسفرين المرتبطِ بالحديد بالحفاظِ على اصطناعٍ كافٍ من الخضابِ على الرّغم من التّقييدِ الجهازيّ للحديد. [١٥]

يمتلكُ فريتين المصـــل القدرةَ على التّفريقِ بينَ عَوَزِ الحديدِ الفعليّ وتقييدِ الحديدِ بفعلِ الالتهاب. على الرّغمِ من ذلك، يُحفِّزُ كلٌّ من الالتهابِ وتراكمِ الحديدِ داخلَ الخلايا إنتاجَ الفريتين وهو بشـــكلِهِ المنحلّ قابلٌ للكشــفِ في البلازما والمصــل. الأمرُ الّذي يجعلُ تفســيرَ قِيَمِ الفريتين لدى المرضــى المصــابين بحالاتٍ التهابيّةٍ مرافقةٍ أكثرَ تحدّياً.

عموماً، يتناسـبُ امتصـاصُ الحديدِ الفمويّ عكسـاً مع مسـتوياتِ الهيبسـيدين. قد لا يسـتجيبُ مرضـى فقرِ الدّم الخاضعين للتّحالّ الدّمويّ للعلاجِ بالحديدِ الفمويّ أو تكونُ استجابتُهم ضئيلةً لعدّةِ أسباب.

خلالَ العلاجِ بالاريثروبيوتين قد يزدادُ امتصـاصُ الحديدِ أربعةَ أو خمسـةَ أضـعافٍ نتيجةَ كَبْحِ الهيبسـيدين بتأثيرِ تنشـيطِ اصـطناعِ الكريّاتِ الحمراء. لكن رغمَ ذلك يمكنُ أن تتجاوزَ خسـارةُ الحديدِ بفعلِ التّحالّ الدّمويّ والاختباراتِ الدّمويّةِ هذا الواردَ من الحديد. بالإضافةِ لذلك، يكونُ تحمُّلُ بعضِ المرضى ضعيفاً للعلاجِ بالحديد أو يكونُ لديهم انخفاضٌ شـــديدٌ في الامتصـــاصِ المعويّ للحديد. يمكنُ تعزيزُ امتصـــاصِ الحديدِ الفمويّ بنسبةِ ٣٠% بوساطةِ حمضِ الأسكوربيك، لأنَّه يمنعُ تشكُّلَ المركَّبِ غيرِ المنحلّ وغيرِ القابلِ للامتصاص ويحوّلُ الحديدَ ثلاثيَّ التّكافؤِ إلى حديدٍ ثنائيّ التّكافؤ.

قد يتسبّبُ تراجعُ التّصفيةِ الكلويّةِ بارتفاعِ مستوياتِ الهيبسيدين وإضعافِ امتصاصِ الحديدِ وتحريرِهِ من مخازنِه، وكذلك قد يفعلُ الالتهاب. [٩]

### ١-٨-٢ أهميّةُ تشخيصِ وتصحيحِ فقرِ الدّمِ مُعوِز الحديدِ لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن:

يُعَدُّ علاجُ عَوَزِ الحديدِ تحديداً عنصـــراً مهمّاً في رعايةِ مرضـــى التّحالّ الدّمويّ بفوائِد متعدّدة، منها التّحمّلُ الأفضـلُ للنّشـاطاتِ البدنيّةِ وتحسـينُ الوظائفِ الإدراكيّةِ ووظيفةِ القلبِ والأوعية، وتحسـينُ نوعيّةِ الحياة وانخفاضُ مُعَدَّلِ الاستشفاءِ والوفيَّات.[١٦,٣]

من الضَّـــروريّ الموازَنةُ بينَ العلاجِ بالحديدِ الوريديّ والاريثروبيوتين[١٧]، لأنَّ اســـتجابةَ نقيّ العظم تبقى ضعيفةً في حالِ غيابِ المخازنِ الكافية، رغمَ العلاجِ المنتَظَمِ بالاريثروبيوتين. [١٨,٢]

عندَ عدمِ توفُّرِ الكمّيّاتِ الكافيةِ من الحديدِ لاصـــطناعِ الكريّاتِ الحمراء، قد يؤدّي ذلكَ إلى زيادةٍ غيرِ مُلائمةٍ في الجرعةِ العلاجيّةِ من الاريثروبيوتين، والّتي ترتبطُ بتأثيراتٍ سـلبيّةٍ مُرافقة. وعلى العكسِ من ذلك، فإنَّه لفرطِ حِملِ الحديدِ عواقِبَ سيّئَةً تتضمَّنُ تخريبَ الأنسجةِ بالجذورِ الحرّة، وزيادةَ خطرِ الإنتاناتِ الجهازيَّة، وارتفاعَ مُعَدَّلاتِ الاستشفاء. [١٥]

لذا لا يتطلَّبُ الاسـتخدامُ الفعَّالُ للاريثروبيوتين منعَ نقصِ الحديدِ فحسـب، إنَّما أيضـاً منعَ فرطِ الحديدِ الّذي يُحفِّزُ الشِّـدَّةَ التَّأكسُـديَّةَ ويخفضُ فعاليّةَ استخدامِ الحديدِ عبرَ تفعيلِ الهيبسـيدين وبالتّالي فإنَّ الحفاظَ على المستوياتِ المثاليَّةِ من الحديدِ يُعَدُّ من التَّحدّياتِ الحَرِجة.[١٩,٨,٢]

يبقى الحديدُ الفمويُّ غيرَ جيّدِ التَّحمُّلِ لدى العديدِ من المرضـــى حتَّى في أفضـــلِ الحالات. في حالةِ الأمراضِ الالتهابيَّةِ الحادَّةِ أو المزمنةِ يكونُ لدى المرضى مُسبَقاً آثارٌ جانبيَّةٌ تتعلَّقُ بالالتهابِ الجهازيّ أو العلاجِ الّذي يخضَـــعون له. إضـــافةً لذلك، يقومُ الهيبســـيدين في الحالاتِ الالتهابيَّةِ بتثبيطِ الامتصـــاصِ المعويّ للحديدِ الفمويّ. [١٥]

**بالنّتيجةِ** يُنصَحُ بالتّطبيقِ الوريديّ للحديدِ في مرضى التّحالِّ الدّمويّ المعالَجين بالاريثروبيوتين. [٩]

ويمكنُ تفسيرُ الاستجابةِ السّريريّةِ على المشاركةِ العلاجيَّةِ بينَ الحديدِ الوريديّ والاريثروبيوتين بقدرةِ الطَّريقِ الوريديّ على مُراوَغَةِ تقييدِ الامتصاصِ المعويّ للحديد والمحرَّضِ بالالتهابِ لإيصالِ كمّيّاتٍ كافيةٍ من الحديد إلى الجهازِ الشّبكيّ البطانيّ من جهةٍ، وقدرةِ الاريثروبيوتين على تحريكِ الحديد من الجهازِ الشّبكيّ البطانيّ إلى طلائعِ الكريّاتِ الحمراء عبرَ التّرانسفرين. [١٥]

يُحفِّزُ الحديدُ الوريديّ استجابةً في نقيّ العظم تُعادِلُ خمسةَ أضعافِ الاستجابةِ المحرَّضَةِ بخسارةٍ كمّيّةٍ كبيرةٍ من الدّم لدى فردٍ طبيعيّ. ويتمُّ إدخالُ ٥٠% من الحديدِ الوريديّ في الخضاب خلالَ ٣-٤ أسابيع من إعطائِه لمرضى عَوَزِ الحديد. [٩]

للعلاجِ بالحديد تأثيرٌ مُضادٌّ للالتهاب حيثُ يزيدُ من السّيتوكين المضادِّ للالتهاب Interlukin 4 ويخفضُ عاملَ النَّخرِ الورميّ ألفا TNFα. أي أنَّ الزّيادةَ في قيمةِ الخضاب لا ترتبطُ فقط بتحسُّنِ حالةِ الحديد وإنَّما قد تعكسُ تحسُّناً في الحالةِ الالتهابيَّة.

من جهةٍ أُخرى، يحملُ إعطاءُ الحديد بالطَّريقِ الوريديّ مَخاطرَ فوريَّةً (تأثيراتٍ سميَّةً وتفاعُلاتٍ تَأَقيَّةً)، ومَخاطرَ طويلةَ الأَمَدِ (تراجُعَ وظيفةِ الكريَّاتِ البيضاء متعدِّدَةِ النّوى، اختلالَ وظيفةِ الكبد، وزيادةَ الإمراضيَّاتِ الإنتانيَّةِ والقلبيَّةِ والوعائيَّة). [٣]

### ١-٨-٢-١ المخاطرُ المحتَمَلةُ للعلاجِ بالحديدِ الوريديّ [١٥]

الخيارُ الأفضلُ لدى مرضى التّحالّ الدّمويّ لإعادةِ ملءِ مخازنِ الحديد هو الحديدُ الوريديّ والّذي تُظهِرُ الدّراساتُ فعاليَّتَه باستعادةِ الحالةِ الطّبيعيَّةِ للحديد مُقارَنةً بالحديدِ الفمويّ. إلّا أنَّه مع ذلك يتَوَجَّبُ استخدامُه بحَذَرٍ نظراً لخطورةِ الآثارِ الجانبيَّةِ المتعلّقةِ به.

أ. فرطُ الحساسيَّة:

يمكنُ لمستحضَراتِ الحديد أن تتسبَّبَ بتفاعُلاتِ فرطِ حساسيَّةٍ بما في ذلك التَّفاعُلات التَّأقيَّة الخطيرة والمميتة. على الرَّغم من تراجعِ شيوعِ هذه الحوادثِ مع ظهورِ مستحضَرات الحديد عديمةِ الدّيكستران، أو ذاتِ الدّيكستران منخفضِ الوزن الجُزيئيّ، إلّا أنَّ الحذرَ يبقى واجباً.

تُوصي إدارةُ الأدويةِ الأوروبّيةِ باستخدامِ مرَكَّباتِ الحديد الوريديَّةِ فقط عندما يتوافرُ الفريقُ الطّبّيُّ القادرُ على تقييمِ حالاتِ فرطِ الحساسيَّةِ والتَّعاملِ معها، وبوجودِ مَعَدَّاتِ الإنعاشِ الضَّروريَّةِ عندَ الحاجة. لا بُدَّ أيضاً من مراقبةِ المرضى عن كَثَب أثناءَ تلقّيهم الحديدَ الوريديّ ولمدّةٍ لا تَقِلُّ عن /٣٠ دقيقةً/ بعدَ الانتهاءِ لتَحَرّي أيّ علامةٍ باكرةٍ على فرطِ الحساسيَّة.

ب. العدوى:

يُؤدّي الاستخدامُ المفرِطُ للحديدِ الوريديّ إلى الإضرارِ بالوظيفةِ المناعيَّةِ للجسم، وزيادةِ خطرِ الإصابةِ بالإنتانات. فالكمّيّاتُ المفرِطةُ من الحديدِ الوريديَ تستنفدُ الخلايا التَّائيَّة المساعِدة، وتُضعِفُ قدرةَ الكريَّاتِ البيضاء متعدّدَة النّوى على البلعمة، وتحُدُّ أيضاً من إنتاجِ الأضداد.

نظراً لأهمّيّةِ الحديد في النّموِّ البكتيريّ والفوعةِ الجرثوميَّة، فإنَّ توافرَ الحديد الحرّ أو غيرِ المرتَبطِ قد يُحفّزُ العدوى الجرثوميَّة.

ت. الإجهادُ التَّأكسُديُّ والأمراضُ القلبيَّةُ الوعائيَّة:

يتسبَّبُ الإدخالُ الوريديّ للحديدِ بظهورِ الحديد الحرّ في الدَّوران، المرتَبطِ بارتفاعِ المؤشّراتِ الحيويَّةِ الدَّالَّةِ على الالتهابِ والإجهادِ التَّأكسديَ.

يمكنُ تحويلُ الحديدِ ثُلاثيّ التَّكافؤ الحرّ من مستحضَراتِ الحديدِ إلى حديدٍ ثُنائيّ التَّكافؤ بوساطةِ عواملِ الإرجاع (مثلَ الأسكوربات) والّذي يتفاعلُ فيما بعد مع بيروكسيد الهيدروجين (تفاعل فنتون) مؤدّياً إلى توليدِ جذرِ الهيدروكسيل شديدِ التّفاعل. ثمَّ يُؤكسَدُ الحديد ثُنائيّ التَّكافؤ مجدَّداً إلى حديدٍ ثُلاثيّ التَّكافؤ عبرَ تفاعُل هابر–فايس.

ينتجُ عن هذه التّفاعلاتِ الإنتاجُ المستمرُّ لجذرِ الهيدروكسيل المحَفِّزِ بالحديد واستمرارُ الإجهادِ التّأكسديّ الّذي قد يُسهمُ في إمراضيَّةِ الجهازِ القلبيّ الوعائيّ.

تتسبَّبُ التّراكيزُ الدّوائيَّةُ لمرَكَّباتِ الحديد الوريديَّةِ في إصابةِ الخلايا البطانيَّةِ وخللِ وظيفتِها ويُحرِّضُ التصاقَ الخلايا الوحيدة. يرتبطُ تطوُّرُ تصلُّبِ الشّرايين أيضاً بالجرعةِ السّنويَّةِ التّراكُميَّةِ للحديدِ الوريديّ في مرضى التّحالّ الدّمويّ.

ث. التَّكلُّسُ الوعائيّ:

قد يكونُ للحديد دور في اعتلالِ الشّرايينِ التَّكلُّسيّ اليوريميائيّ CUA المرتَبطِ بمُعدَّلٍ عالٍ من المراضةِ والوفيَّات. وعلى الرَّغمِ من أنَّ CUA مرض نادر، فقد أظهرت دراسةٌ سابقةٌ ارتفاعاً بنسبةِ وقوعِه بينَ مرضى التّحالّ الدّمويّ من ٣,٧% إلى ٥,٧% بينَ عامَي ٢٠٠٧ و٢٠١١م.

يتَّصفُ CUA بتكلُّسٍ وتخثُّرِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ الدَّقيقةِ مُؤدّياً إلى تنخُّرِ الأنسجة. وقد يقودُ اجتماعُ الحديدِ الوريديّ والاستقلابِ غيرِ الوظيفيّ للحديد في مرضى التّحالّ إلى توضُّعِ الحديدِ الحرّ في الأوعيةِ الدّمويَّةِ الصَّغيرةِ الحسَّاسةِ ويتواسطُ تطوُّرَ التّكلُّسِ الوعائيّ.

### ١-٨-٣ مُحدِّداتُ مقاييسِ الحديد التَّقليديَّةِ لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن:

يُستَخدَمُ روتينيَّاً كلٌّ من نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين وفريتين المصل في تقييمِ حالةِ الحديدِ لدى البالغين والأطفالِ المصابين بالقصورِ الكلويّ المزمن، ولا تزالُ KDOQI وKDIGO توصي بهذه المقاييس. [٤] لكن هناكَ مع ذلك مُحدِّداتٌ هامَّةٌ لهذين المعيارَيْن تضعُ فائدتَهما السّريريَّةَ مَوضِعَ الشَّكّ. [٩] [٣, ٢٠]

يُظهِرُ كلٌّ من نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين والفريتين درجةً عاليةً من التَّنوُّعِ الحيويّ والتَّحليليّ لدى البالغين المصَابين بداءٍ كلويٍّ انتهائيّ ESRD. وهذا أحدُ الأسبابِ المفتاحيَّةِ الّتي تدعو المعهدَ الوطنيَّ للصِّحَّةِ للنُّصحِ بعدمِ اعتمادِ هذه المعاييرِ وحدَها في تقييمِ حالةِ الحديد لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن. [٤]

تتأثَّرُ قِيَمُ نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين والفريتين بحالةِ الالتهاب. في حين أنَّ الالتهابَ المزمن هو من الملامحِ المميِّزَةِ لقصورِ الكليةِ المزمن ويعودُ بجزءٍ منه إلى سوءِ التَّغذيةِ والعلاجِ بالتّحالّ. كما أنَّ الإنتانات هي مصدرٌ إضافيٌّ للالتهاب. [٤] كما تختلفُ نتيجةُ نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين وفريتين المصل بشكلٍ كبيرٍ بينَ مرضى التّحالّ والأفرادِ الطّبيعيّين، كنتيجةٍ للعلاجِ المزمن بالحديدِ الوريديّ والاريثروبيوتين (الّذي يمكنُ أن يسبّبَ تغيُّراتٍ متعدِّدَةٍ في النَّتائجِ المخبريَّةِ اعتماداً على كمّيَّةِ وطريقةِ إعطاءِ الجرعة). [٢]

بمجرَّدِ توفُّرِ الحدِّ الأدنى المطلوبِ من الحديد لدى المريض، قد تبدأُ تتأثَّرُ مستوياتُ فريتين المصل بالعواملِ غيرِ المرتبطةِ بالحديد كالالتهابِ وسوءِ التّغذية. فيزيدُ الالتهابُ من اصطناعِ الفريتين ويُقلِّلُ من كمّيّةِ الحديدِ الفمويّ، ويتواسطُ هذه التَّغيُّرات السّيتوكينات الالتهابيَّةُ ومن ضمنِها الانترلوكين ١ وعاملُ النَّخرِ الورميّ ألفا.

يرتبطُ فريتين المصل أيضاً بالبروتينِ C الارتكاسيّ وهو من المشعِراتِ الالتهابيَّةِ الّتي غالباً ما تكونُ مرتفعةً لدى مرضى التّحالّ الدّمويّ ويُعَدُّ مُنبِئاً بالأمراضِ القلبيَّةِ الوعائيَّةِ والوفيَّاتِ ضمنَ هذه الفئة. [٢]

الفريتين هو بروتينٌ داخلَ خلويٍّ مُخزِّنٌ للحديد، ويتأثّرُ تركيزُه المصليُّ بعدَّةِ عوامل، أحدُها كمّيّةُ الحديدِ المخزَّن داخلَ الخلايا. وهو أيضاً من بروتيناتِ الطَّورِ الحادّ، وله دورٌ رئيسٌ في تشخيصِ الحالةِ الالتهابيَّةِ الجهازيَّة مثل متلازمةِ تفعيلِ البالعات. يتأثَّرُ فريتين المصل كذلك بالحالةِ التّغذويَّةِ للمريض. [١, ٣, ٤]

تكونُ القيمةُ الحدّيَّةُ لفريتين المصل لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن بالنّسبةِ لعَوَزِ الحديد المطلّق أعلى بشكلٍ ملحوظٍ كنتيجةٍ للالتهابِ المزمن والإنتاناتِ وسوءِ التَّغذيةِ وليسَت بالضَّرورةِ نتيجةً لفرطِ حِملِ الحديد.[٣]

مُجمَلُ العواملِ السَّابقة تضعُ استخدامَ الفريتين كمُشعِرٍ لحالةِ الحديد في مرضى القصورِ الكلويّ المزمن مَوضِعَ الشَّكّ.

فيما يخصُّ نسبةَ إشباعِ التّرانسفرين فهي مقياسٌ لا يُحصَلُ عليه مباشرةً إنَّما عبرَ قياسِ حديد المصل والسِّعةِ الإجماليَّةِ الرّابطةِ للحديد. والسِّعةُ الإجماليَّةُ الرَّابطةُ للحديد هي عبارةٌ عن بروتين طورٍ حادٍّ سلبيّ وهذا يعني أنَّ الالتهابَ يكبحُ تراكيزَها المصليَّة. وترتبطُ المستوياتُ المنخفضةُ من السِّعةِ الإجماليَّةِ الرَّابطةِ للحديد بارتفاعِ مُعدَّلاتِ المراضةِ لدى المرضى البالغين المعالَجين بالتّحالّ. [٤]

بالتّالي في سياقِ الالتهابِ الجهازيّ، يقودُ انخفاضُ السِّعةِ الإجماليَّةِ الرَّابطةِ للحديد إلى مستوياتٍ أعلى من مستوياتِ نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين بشكلٍ مُستَقِلٍّ عن حالةِ الحديد لدى المريض. وبذلك يكونُ الالتهابُ مسؤولاً عن نقصِ موثوقيَّةِ نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين كمُشعِرٍ لحالةِ الحديد لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن. [٣, ٤]

يكونُ تقييمُ حالةِ الحديد أسهلَ عندما تكونُ كلٌّ من قيمةِ نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين وفريتين المصل مرتفعةً أو منخفضة. في حين أنَّ التّناقض بينَ قيمتَيْهِما يحدُّ من حساسيَّةِ هذه الاختباراتِ في تقييمِ حالةِ الحديد، وتبدو أهمّيّةُ القيمةِ التَّشخيصيَّةِ لِـ CHr أكبرَ في هذه الحالة. [١١]

## ١-٩ مُحتوى الشَّبكيَّات من الخضاب CHr:

كانَ المعيارُ الذَّهبيُّ المعتَمَدُ منذُ وقتٍ طويلٍ في تقييمِ حالةِ الحديد هو دراسةُ خزعةِ نقيّ العظم الملوَّنة. رغمَ ذلك، وبسببِ وجودِ مخازن الحديد لدى مرضى فقرِ الدّم المرافِقِ للالتهابِ المزمن، فهو ليسَ المعيارَ الذَّهبيَّ المثاليَّ في حالةِ نقصِ الحديد. [٦]

في حين أنَّ قياسَ مَنَاسِبِ الكريّاتِ الحمراء بأجهزةِ التَّحليلِ الدّمويّ الآليَّةِ لا يُعَدُّ مُشعِراً حسَّاساً باكراً لاصطناعِ كريّاتٍ حمراء منقوصِ الحديد بسببِ طولِ دورةِ حياتِها نسبيَّاً (١٢٠ يوم) والمجالِ الواسعِ للاختلافاتِ الفرديَّة. [٦] فإنَّه من المفيد سريريَّاً التّعرُّفُ على الخلايا الحديثةِ ناقصةِ الحديد بمجرَّدِ خروجِها من نقيّ العظم كشبكيَّاتٍ والّتي تعكسُ اصطناعَ كريّاتٍ حمراء منقوصَ الحديد.[٦, ٢١]

يسمحُ فحصُ الشّبكيّاتِ بآليَّةِ التَّدفُّقِ الخلويّ بتحديدِ مُحتوى الشّبكيّاتِ من الخضاب CHr أو نسبةِ الشّبكيّاتِ ناقصةِ الخضاب HYPO%.

يُعَدُّ HYPO% مُشعِراً متوسِّطَ الزَّمنِ لاصطناعِ كريّاتٍ حمراء منقوصِ الحديد (خلالَ ٢٠-١٢٠ يوماً)، في حين أنَّ CHr هو مقياسٌ آنيٌّ (تعبِّرُ نتيجتُه عن ٤٨ ساعة). [٦, ٢٢]

تعريف مُحتوى الشّبكيّات من الخضاب:

يقيسُ CHr كمّيّةَ الخضاب الموجودةِ في الشّبكيّات. وهو مقياسٌ غيرُ مباشرٍ للحديدِ الوظيفيّ المتوفِّرِ لإنتاجِ كريّاتٍ حمراء جديدةٍ خلالَ الأيّامِ الثّلاثةِ أو الأربعةِ السَّابقة.[٢٣, ٢٤] وقيمتُه عبارةٌ عن جِداءِ حجمِ الشّبكيّةِ بتركيزِ الخضابِ فيها واللّذان يتمُّ قياسُهُما عبرَ قياسِ تَبَعثُرِ الضَّوءِ عن كلِّ شبكيّةٍ على حِدة. [٦]

يعكسُ مُحتوى الشّبكيّات من الخضاب أكبرَ استطاعةٍ للشّبكيّاتِ على تصنيعِ الخضاب وكذلك مستوياتِ الحديد المستخدَمةِ في اصطناعِ الخضاب. [٦] وهو يقيسُ كمّيّةَ الحديد ضمنَ الشّبكيّات. لذلك يمكنُ استخدامَ هذا الاختبارِ في تقديرِ توافرِ الحديدِ لاصطناعِ الكريّاتِ الحمراء. [٦, ٢٥]

تُحدَّدُ قيمةِ CHr عبرَ قياسِ تَبَعثُرِ الضَّوءِ عن الجسمِ الكرويّ للشّبكيّات الملوَّنةِ بالأكسازين ٧٥٠ من زاويتَين مختلفتَين. فيُقاسُ حجمُ وتركيزُ الخضابِ في كلِّ شبكيّةٍ على حِدة من خلالِ كَمِّ الضَّوءِ المتَبَعثِرِ من زاويتَين مختلفتَين. وتكونُ قيمةُ CHr هي ناتجُ جِداءِ حجمِ الشّبكيّةِ بتركيزِ الخضاب فيها. [٦]

يتراوحُ المجالُ الطّبيعيُّ لِـ CHr بينَ ٢٨,٩- ٣٢,٩ بكغ.

قد تدلُّ القِيَمُ الأدنى من/ ٢٨ بكغ/ على اصـــطناعِ كريّاتٍ حمراء مُعوز الحديد. لكن قد نشـــاهدُ هذه القِيَمَ أيضاً لدى مرضى الثّلاسيميا واعتلالاتِ الخضاب. [٦]

**١-٩-١ المميّزاتُ والفوائدُ:**

-لا يُوجَدُ اختبارٌ آخرُ يُقدّمُ معلوماتٍ مُشابِهة. [٦]

-قياسُ مَنَاسِـبِ الشّـبكيّات مثلَ CHr والّتي يُحصَـلُ عليها بوسـاطةِ أجهزةِ تحليلِ الدّم الآليَّةِ أثبتَت أنَّها مُشـعِرات حسَّاسـة في الكشـفِ الباكرِ عن اصـطناعِ الكريّاتِ الحمراء مُعوز الحديد بسـببِ قِصَرِ دورةِ حياةِ الشّبكيّة (٤ أيّام). [٦]

-في أثناء نضجِ الشّبكيّة وتحوُّلِها إلى كريَّةٍ حمراء، يتناقصُ حجمُها في حين يزدادُ تركيزُ الخضاب فيها وهذا يجعلُ CHr مقياساً أكثرَ استقراراً من تركيزِ الخضاب في الشّبكيّة. [٦]

-لأنَّ مستوياتِ الخضاب في الشّبكيّات تُقاسُ بشكلٍ مباشرٍ فلا يُوجدُ عواملٌ أُخرى عَدَا عن الحديد تُؤثّرُ على قيمةِ CHr. [٨]

-يتميَّزُ بأنَّه لا يتداخلُ مع الحالاتِ الالتهابيَّة، كما له اســـتجابةٌ باكرةٌ للعلاجِ بالحديد وكلفةٌ أقلّ مُقارَنةً بالمقاييسِ التّقليديّة. [٣, ٢٦]

-يُمكّنُنـا من كشـــفِ نقصِ الحـديـدِ الوظيفيّ لـدى متطَوّعين عنـدهم إشـــبـاعٌ بالحـديـد ومُعَالجَين بِـ ESA. [٩]

-عندَ اســـتخدامِ خزعةِ نقيّ العظم الملوَّنةِ بأزرقِ البروســـيان في تحديدِ حالةِ الحديد، بلغَت حســاســيّةُ CHr ٧٣,٩% ونوعيّتُه ٧٣,٣%. وبالتّالي فإنَّ قياسَ CHr في الدّمِ المحيطيّ فعّالٌ في الكشفِ الباكرِ لحالةِ استنفادِ الحديد. [١٢]

-هو مُشعِرٌ مفيدٌ في الكشفِ الباكرِ ومراقبةِ وظيفةِ اصطناعِ الكريّاتِ الحمراء بعدَ (٣-٤ أيّامٍ) من العلاجِ بالاريثروبيوتين لدى مرضى التّحالّ. [١٢]

-يزدادُ CHr بشكلٍ هامّ عندَ مرضى عَوَزِ الحديد بعدَ المعالجةِ بالحديدِ الوريديّ ويصلُ للقِيَمِ الطّبيعيَّةِ بحلولِ اليومِ الرَّابعِ الأمرُ الَّذي يقترحُ أنَّ مُشعِراتِ الشّبكيّاتِ تسمحُ بتقييمٍ آنيّ لاصطناعِ الكريّاتِ الحمراء منقوصِ الحديد ولمراقبةِ الاستجابةِ للمعالجةِ المعيضَةِ بالحديد. [٣, ٨, ٩]

-يكونُ CHr ذا فائدةٍ سريريّةٍ في تحديدِ الحاجةِ لمعيضاتِ الحديدِ لدى مرضى عَوَزِ الحديد الوظيفيّ وتظهرُ أهمّيّةُ ذلك بشكلٍ خاصّ لدى مرضى التّحالّ الدّمويّ المزمن المعالَجين بالاريثروبيوتين، الّذين قد يكونُ لديهم عَوَزُ حديدٍ وظيفيٍّ ويستجيبون للعلاجِ بالحديدِ الوريديّ رغمَ ارتفاعِ قِيَمِ الفريتين لديهم (>٨٠٠ نغ/مل). [٦]

-يُضافُ إلى ذلك، أنَّه وعندَ المقارَنةِ بينَ استخدامِ CHr واستخدامِ نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين مع الفريتين، كان هناكَ انخفاضٌ واضحٌ في التّعرُّضِ للحديد الوريديّ لدى هذه المجموعةِ من المرضى.[٦]

### ١-٩-٢ المحدِّدات:

-في حينَ يبدو واضحاً أنَّ CHr قد يكونُ مُفيداً في ضبطِ جرعاتِ العلاجِ بالحديدِ الوريديّ، لا يُوجد حتّى الآن دراساتٌ تقدّمُ أَدِلَّةً واضحةً على فعاليّته في خفضِ جرعاتِ الاريثروبيوتين إلى الحدِّ الأدنى الضَّروريّ منه. [٦]

-بسببِ الاعتمادِ على حجمِ الخليّةِ في حسابِ CHr فإنَّ ذلك يحدُّ من قيمتِه التّشخيصيَّةِ في حالاتٍ مُعيَّنة. فتكونُ قيمتُه منخفضةً غالباً لدى مرضى الثّلاسيميا ذوي مخازنِ الحديد الممتَلئةِ ولدى مرضى اعتلالاتِ الخضابِ الأخرى المترافِقَةِ بكريّاتٍ حمراء صغيرةِ الحجم. [٦]

### ١-٩-٣ تفسيرُ قِيَمِ CHr:

-من المهمّ تفسيرُ نتائجِ CHr في سياقِ الحالةِ الفيزيولوجيَّةِ العامَّة للكريّاتِ الحمراء لدى المريض، بما في ذلك أيُّ نقلٍ حديثٍ للدّم أو علاجٍ بالحديد أو عوزٍ بفيتامينات B9 أو B12 وكذلك دراسةُ الخضاب. [٦]

-تُعَدُّ قيمةُ CHr دون /٢٨ بيكوغراماً/ مثاليَّةً في دِقّةِ تشخيصِ فقرِ الدّمِ مُعوز الحديد لدى المرضى ذوي قيمةِ MCV أقلَّ من /١٠٠ فيمتوليتر/. [١٢]

-بعدَ الإعطاءِ الوريديّ للحديد يُبدي CHr ارتفاعاً خلالَ الـــ /٤٨/ ساعةً الأولى، ليبلغَ ذروةَ ارتفاعِه بعدَ /٩٦/ ساعةً ويعودُ بعدَها لقيمتِه القاعديَّة. [١١]

-يُمكنُ أن يدلَّ انخفاضُ قيمةِ CHr على عدمِ كفايةِ الواردِ من الحديد في مواجهةِ الطَّلَبِ المتَزايد المحرَّضِ بفعلِ العلاجِ بِـ ESA. [٩]

-حسبَ توصياتِ NKF-KDOQI لِعامِ ٢٠٠٦م، يُنصَحُ باعتمادِ قِيَمٍ أعلى أو تُساوي /٢٩ بيكوغراماً/ لِـ CHr كهدفٍ لتعويضِ الحديد لدى مرضى القصورِ الكلويّ المعالَجين بالتّحالّ. وبعدَما أُوصيَ باستخدامِ CHr من قبلِ KDOQI يمكنُ وصفه مِعياراً ذهبيَّاً في تقييمِ حالةِ الحديد لدى مرضى CKD-HD. [٢٧]

# ثانياً– الدّراسةُ العمليّةُ

## ٢–١ أهمّيّةُ البحث:

يُعَدُّ مرضى القصور الكلويّ المزمن المعالَجين بالتّحالّ الدّمويّ من الفئاتِ الأكثرَ تعرُّضاً لنقصِ الحديد، حيثُ يخسرُ المريضُ (٥–٧ مغ) تقريباً من الحديد في كلّ جلسةِ تحالّ [١]، والّذي يُقدَّر بحوالي /١٠٠٠مغ/ في العام. بالإضافةِ لسحبِ الدَّمِ المتكرّر لإجراءِ التّحاليل، ونقصِ امتصاصِ الحديد في السّبيلِ الهضميّ نتيجةَ ارتفاعِ الهيبسيدين، وكذلك نقصِ الحديد الوظيفيّ.

نقصُ الحديد هذا بالإضافةِ للإنتاجِ الكلويّ المتناقِص للاريثروبيوتين، يجعلُ فقرَ الدَّم من الاختلاطات الشّائعةِ لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن عُموماً، ومرضى التّحالّ بشكلٍ خاص. والّذي تأتي أهمّيّةُ تصحيحِه من أنَّها تؤمّنُ تحمُّلاً أفضلَ للنّشاطاتِ البدنيَّةِ وتحسّنُ الوظائفَ القلبيَّة الوعائيَّة كما توفّرُ نوعيَّةَ حياةٍ أفضلَ ونسبةَ استشفاءٍ ووفياتٍ أقلّ.

يُستخدَم حاليّاً لغرضِ تشخيصِ فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد الاختباراتُ الكيميائيَّةُ الّتي تعايرُ الحديدَ وإشباعَ التّرانسفرين والفريتين، ومن سلبيّاتِ هذه الاختبارات:

أ. عادةً ما تكونُ مستوياتُ حديدِ المصل والسّعة الإجماليَّة الرَّابطة للحديد والفريتين ضمنَ الحدودِ الطّبيعيَّةِ عند مرضى فقرِ الدّمِ التّالي للقصورِ الكلويّ المزمن.[٥]

ب. نسبةُ إشباعِ التّرانسفرين تتأثَّرُ بالتَّقلُّبات اليوميَّةِ لمستوياتِ حديدِ المصل.

ت. فريتين المصل هو بروتين طورٍ حادّ قد يزدادُ في الأمراضِ الالتهابيَّةِ المزمنة، وفي الخباثاتِ والأمراضِ الكبديَّة. كما أنَّ لقِيَمِه اختلافاتٌ تتعلَّقُ بالجنس.

الشّبكياتُ هي أصغرُ الكريّاتِ الحمراءِ الّتي تتحرّرُ من نقيّ العظمِ إلى الدّوران. وهي تنضجُ خلالَ مدَّةٍ تتراوحُ بينَ يومٍ إلى ثلاثةِ أيّامٍ في النّقيّ ثمّ لمدّةِ يومٍ أو اثنين في الدّوران قبلَ أن تصبحَ كريّاتٍ ناضجة. [٦]

أمّا اختبار مُحتوى الشّـبكيّات من الخضـاب فهو يقومُ بقياسِ كتلةِ الخضـابِ في الشّـبكيّات. ونظراً لأنَّ إنتاجَ الخضابِ معتمِدٌ بشكلٍ كبيرٍ على الحديدِ المتوافرِ حيويّاً وأنَّ الشّبكيّاتِ تنمو لِتصبحَ كريّاتٍ حمراء ناضجةً خلالَ بضعةِ أيّام، يمكنُنا أن نعدَّ أنَّ مُحتوى الشّبكيّاتِ من الخضـاب يعكسُ التّغييراتِ قصيرةَ الأَمَدِ في الحديد المتوافرِ لاصطناعِ الكريّاتِ الحمراء. [٤]

## ٢-٢ أهدافُ البحث:

أ. تحرّي حالةَ الحديد لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن المعالَجين بالتّحالّ الدّمويّ في شعبةِ التّحالّ بمشفى المواساةِ الجامعيّ بدمشق.

ب. تقييمُ حسـاسـيَّةِ ونوعيَّةِ اختبارِ مُحتوى الشَّـبكيَّات من الخضـاب في تحديدِ حالةِ الحديد لدى مرضـى القصـورِ الكلويّ المزمنِ المعالَجين بالتّحالّ الدّمويّ، بالمقارنةِ مع الاختباراتِ المسـتَخدَمةِ حاليّاً (دراسـةُ الحديد: حديد المصـل، السِّـعة الإجماليّة الرَّابطة للحديد، نسـبة إشـباع التّرانسفرين، الفريتين).

ت. تحرّي القيمة الحدّيّة لاختبار مُحتوى الشّبكيّات من الخضاب.

ث. المقارنةُ بينَ مُحتوى الشَّبكيَّات من الخضـاب والاختباراتِ التَّقليديَّةِ في ضبطِ المعالَجةِ بالحديد الوريديّ لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن المعالَجين بالتّحالّ الدّمويّ.

ج. مقارنةُ نتائجِ الدِّراسة مع دراساتٍ أُخرى عالميَّة.

## ٢-٣ الموادُّ والطَّرائق:

### ٢-٣-١ مكانُ إجراء الدِّراسةِ وزمانُها:

أُجريَت هذه الدّراسـة، وهي دراسـةٌ مقطعيَّةٌ عرضيَّة *Cross sectional study*، في وحدةِ التّحالّ في مشـفى المواسـاةِ الجامعيّ ومخبرِ مشـفى التّوليدِ الجامعيّ بدمشـق. في المدّةِ الواقعةِ بين شـهرَي آذار ٢٠٢١م وشـباط ٢٠٢٢م. مع مراعاةِ أنَّ جميعَ الحالاتِ المرضـيَّة المدروسـة كانت لمرضـى راجعوا وحدةَ التّحالّ في مشفى المواساة الجامعيّ.

### ٢-٣-٢ مجموعةُ الدّراسة:

تضمَّنت (٥٩) مريضَ قصورٍ كلويّ مزمن معالَجٍ بالتّحالّ ومُصابٍ بفقرِ الدَّم بحسب معاييرِ الإدخال، من الجنسين (٢٧ أنثى و٣٢ ذكراً)، تراوحت أعمارُهم بينَ (٢٢) سنة و(٧٣) سنة، بمتوسّطٍ حسابيّ (٤٧,١) سنة. أُفرِد لكلّ مريضٍ استمارةٌ خاصَّة، وأُخِذَت موافقتُه المستَنيرة.

### ٢-٣-٣ معاييرُ قبولِ المرضى في الدّراسة:

- قصورٌ كلويٌّ مزمن معالَج بالتّحالِّ الدّمويّ.
- العمر أكبر من ٢١ عاماً.
- قيمةُ الخضاب أقلّ من (١٣,٥ غ/دل) للذّكور، وأقلّ من (١٢ غ/دل) للإناث.
- معالَج بالاريثروبيوتين المأشوب الإنسانيّ (rHuEPO).
- أخذُ موافقةِ المريض بعدَ اطّلاعِه على الموافقةِ المستَنيرة.

### ٢-٣-٤ معاييرُ استبعادِ المرضى من الدّراسة:

- نزفٌ هضميّ خلالَ الأسابيع السّتّة الأخيرة.
- نقلُ دمٍ خلالَ الأشهرِ الثّلاثة الأخيرة.
- دليلٌ سريريّ على مرضٍ إنتانيٍّ أو التهابيٍّ فعّال.
- حالةٌ ورميَّة.
- تاريخٌ عائليّ أو شخصيّ لاعتلالِ خضاب.
- سيّدةٌ حامل أو مُرضع.

### ٢-٣-٥ المقاييسُ الأخلاقيَّة (الموافقةُ المستنيرة):

يعتمدُ البحثُ على ضرورةِ سرّيَّة البيانات الّتي حصلنا عليها، مع التّأكيدِ على أخذِ الموافقة من المرضى على المشاركةِ في الدّراسة.

### ٢-٣-٦ استمارةُ موافقةٍ على المشاركةِ في الدّراسة:

أنا الطّبيبةُ نور رياض عامر أقومُ بإجراءِ بحثٍ بعنوان:

القيمةُ التّشخيصيَّةُ لمحتوى الشّبكيَّاتِ من الخضاب في تحديدِ حالةِ الحديد عندَ مرضى القصورِ الكلويّ المزمن الخاضعين للتّحالّ الدّمويّ في شعبةِ غسيلِ الكلية في مشفى المواساة الجامعيّ.

وصفُ البحث: جمعُ عيّناتِ دمٍ من مرضى القصور الكلويّ المزمن الخاضعين للتّحالّ الدّمويّ لإجراءِ الاختباراتِ الدّمويَّة والكيميائيَّة وتسجيلِ النّتائج.

المشاركةُ في البحثِ طواعيَّة لا إكراهَ فيها.

لن تتأثَّرَ رعايةُ المريضِ الصِّحيَّة إن اعتذرَ عن المشاركةِ بالبحثِ أو انسحبَ من الدِّراسة.

لا يترتّبُ على المشاركِ في البحثِ تكاليفُ العلاج.

سنأخذُ معلوماتٍ عن المريض من إضبارةِ المشارك.

تبقى هويّةُ المشاركِ في البحث ومعلوماتُه الشَّخصيَّة طيَّ السِّرِّ والكتمان.

يُملأ من قبلِ المشاركِ بالبحث:

اسمُ المشاركِ: .....

أُقرُّ بأنَّني قرأتُ/ قُرِئَت عليَّ هذه المعلوماتُ الواردةُ أعلاه، وشُرِحَت لي بلغةٍ مفهومةٍ، وفهمتُها، وقد أُتيحَ لي أن أسألَ جميعَ الأسئلةِ المتعلّقةِ بموضوعِ الدِّراسة، وتلقَّيْتُ إجابةً شافيةً، وعليه أتطوّعُ بكاملِ إرادَتي وأهليَّتي للمشاركةِ في هذا البحثِ الّذي تجريه الطّبيبةُ نور رياض عامر في مشفى المواساةِ الجامعيّ بدمشق. وأوافقُ على إعطاءِ المعلوماتِ المطلوبةِ لأغراضِ البحث.

توقيعُ المشارك:

في: / / ٢٠٢١م

### ٢-٣-٧ الأجهزةُ والموادُّ المُستَخدَمةُ في الدِّراسة:

- أنابيبُ جمعِ دمٍ جافّة.
- أنابيبُ جمعِ دمٍ EDTA.
- جهازُ تثفيل.
- مِمَصَّاتٌ يدويَّة.
- أوعيةٌ بلاستيكيَّةٌ صغيرةٌ شفَّافة لمصلِ العيّنات *Cuvette*.
- جهازُ MINDRAY BC-6200 الصِّينيّ.
- جهازُ AMS SAT 450 الإيطاليّ.

### ٢-٣-٨ طرائقُ الدِّراسة:

أُخِذت بيانات المرضى حسبَ الاستبيانِ الآتي:

| **استمارة المريض** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **البيانات الشخصية** | | | رقم الإضبارة: | |
| الرقم: | الاسم: | الجنس: | العمر: | الهاتف: |
| تاريخ تشخيص القصور الكلوي: | | | تاريخ البدء بالتحال الدموي: | |
| **معلومات إضافية** | | | | |
| | | نعم | لا | |
| هل يتلقى علاجاً بالحديد؟ | | | | |
| هل يتلقى علاجاً بالاريثروبيوتين؟ | | | | |
| هل حدث نزف هضمي خلال الأسابيع الستة الأخيرة؟ | | | | |
| هل تم نقل دم خلال الأشهر الثلاثة السابقة؟ | | | | |
| هل يوجد سوابق ورمية؟ | | | | |
| هل هناك تاريخ عائلي لاعتلال خضاب؟ | | | | |
| هل هناك حالة إنتانية/ التهابية فعالة في الوقت الحالي؟ | | | | |
| (للسيدات) هل هي حامل أو مرضع حالياً؟ | | | | |
| **أحدث القيم المخبرية** | | | | |
| الخضاب HGB | | | ..... غ/دل | |
| حديد المصل SI | | | ..... مكغ/دل | |
| الفريتين Ferritin | | | ..... نغ/ مل | |
| السعة الرابطة للحديد TIBC | | | ..... مكغ/دل | |
| نسبة إشباع الترانسفرين TSAT | | | ..... % | |

بعدَ ملءِ الاستبيان، وتوقيعِ الموافقةِ المستَنيرة، جُمِعَت العيّناتُ الدّمويَّةُ المطلوبة من المرضى.

**٢-٣-٨-١ طريقةُ جمعِ العيّنة:**

سُحِبَت العيّناتُ الدّمويَّة الوريديَّة من المرضى قبلَ بدءِ جلسةِ التّحالِّ الأسبوعيَّة الأولى لكلٍّ منهم.

استُخدِمَت في جمعِ العيّنات الأنابيبُ الجافَّةُ للاختباراتِ الكيميائيَّة، وأنابيبُ EDTA للاختباراتِ الدّمويَّة.

جُمِعَت العيّنةُ في الأنبوبِ الجافِّ أوّلاً، ثُمَّ في أنبوبِ EDTA ومُزِجَ الدَّمُ معَ مانعِ التَّخثُّر عبرَ قَلْبِ الأنبوبِ بِلُطفٍ عشرَ مرّات.

كُتِبَت أسماءُ المرضى مباشرةً على العيّنات.

**٢-٣-٨-٢ إجراءُ الاختباراتِ الدّمويَّة:**

أُجرِي على أنابيبِ EDTA اختبارُ تعدادِ الدَّمِ الكامل *Complete Blood Count* (CBC) ومُحتوى الشَّبكيَّات من الخضاب CHr مباشرةً باستخدام جهاز MINDRAY BC-6200 (MINDRAY, China) الّذي تعتمدُ آليَّةُ عملِه على تقنيَّة *SF Cube (S: Scatter, F: Fluorescence, Cube: 3D analysis)*. وسُجِّلَت النَّتائج.

**٢-٣-٨-٣ إجراءُ الاختباراتِ الكيميائيَّة:**

وُضِعَت الأنابيبُ الجافَّة بحرارةِ الغرفة لمدَّةِ /٣٠ دقيقة/ حتّى تمامِ تَشَكُّلِ الخَثَرات، ثُمَّ ثُفِّلَت باستخدامِ مُثَفِّلَةٍ مُبَرِّدة بسرعةِ (٢٠٠٠ دورة/دقيقة) لمدَّةِ /١٠ دقائِق/. فُصِلَ بعدَها مصلُ العيّنات في أوعيةٍ بلاستيكيَّةٍ صغيرة Cuvettes باستخدامِ المِمَصِّ اليدويّ.

وأُجرِيَت عليها الاختباراتُ الكيميائيَّة (حديد المصل SI، السِّعة الإجماليَّة الرَّابطة للحديد TIBC، فريتين المصل Feriitin) باستخدامِ جهاز AMS SAT 450 (AMS, Italy) المعتَمِد على الطَّريقةِ اللَّونيَّة وطريقةِ العكارة Latex *immunoturbidimetric*. وسُجِّلَت النَّتائِج.

### ٢-٣-٨-٤ حسابُ قيمةِ TSAT:

بعدَ قياسِ حديدِ المصل والسِّعة الإجماليَّة الرَّابطة للحديد لكلِّ مريض، حُسِبَت نسبةُ إشباعِ التّرانسفرين TSAT لديه باستخدامِ المعادلة:

$$TSAT = (SI/\ TIBC) \times 100$$

### ٢-٤ التَّحليلُ الإحصائيّ:

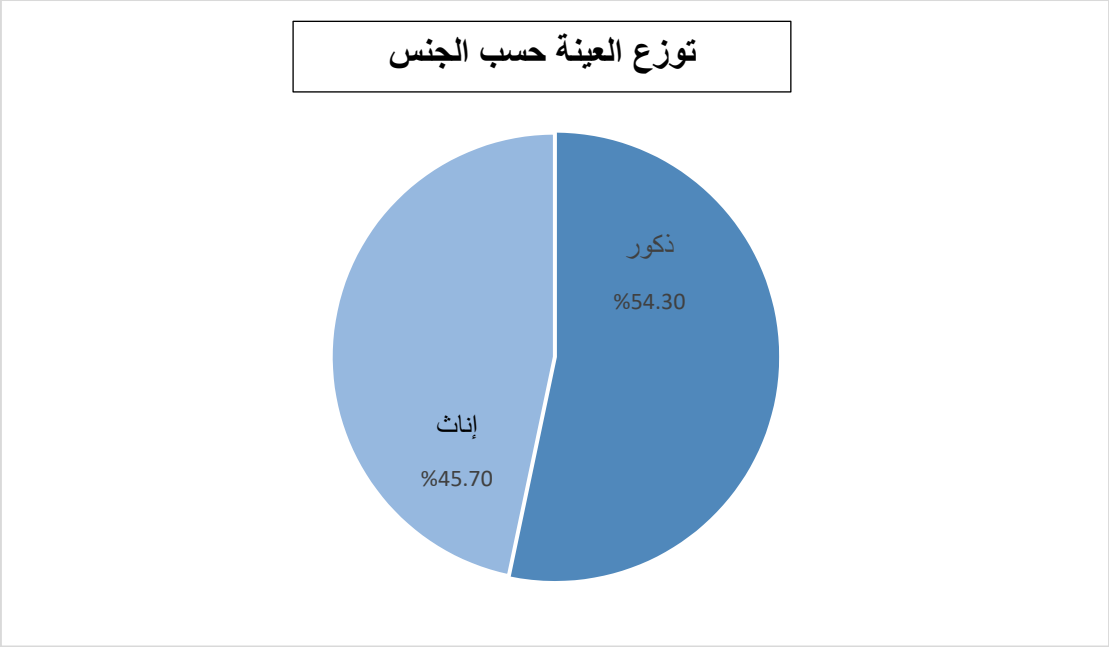
- جُمِعَت البياناتُ من الاستمارات، ثمَّ أُدخِلَت باستخدامِ برنامج (EXCEL 2019)، ثمَّ دُقِّقَت البيانات المدخَلة.
- استُخدِمَ البرنامج الإحصائيّ (SPSS) نسخة رقم /٢٦/ لمعالجةِ البيانات والتَّحليلِ الإحصائيّ.
- اعتُمِدَت قيمةُ دلالةِ P في تحديدِ أهمّيّةِ الفروقات الإحصائيَّة، بحيث إذا كانت القيمة ($P \leq 0.05$) يُعدُّ الفارقُ مهمّاً إحصائيّاً، وتُعدُّ الفروقاتُ ليسَت ذات أهمّيّةٍ إحصائيَّة إذا كانت القيمة ($P > 0.05$).

# ثالثاً– النّتائجُ والدِّراسةُ الإحصائيَّة

## ٣–١ نتائجُ الدِّراسة العمليَّة:

### ٣–١–١ توزُّعُ عيّنة المرضى بحسب الجنس:

دُرِسَـــت حالاتُ (٥٩) مريضـــاً، (٢٧) أنثى و(٣٢) ذكراً. وفيما يلي النّســـب المئويَّة لتوزُّع العيّنة حسبَ الجنس:

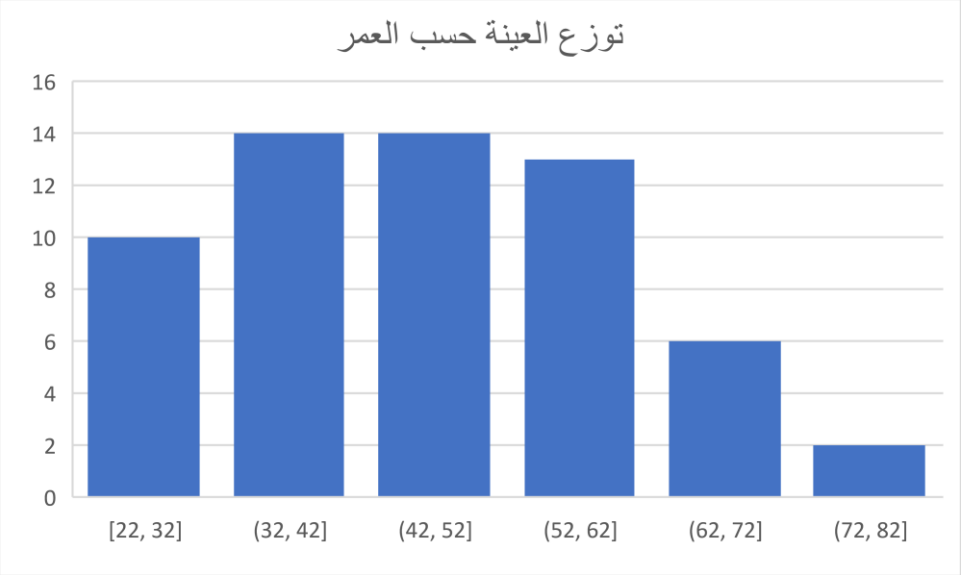



**مخطَّط رقم (٣–١)**: توزّع العيّنة حسب الجنس

يوضِّـــحُ الشَّـــكلُ السَّـــابقُ النِّســـبةَ المئويَّة لتوزُّعِ العيّنة بينَ الجنســـين. بلغَت نســـبةُ الإناث ٤٥,٧% مقابل ٥٤,٣% للذّكور.

### ٣–١–٢ توزُّعُ عيّنة المرضى بحسب العمر:

تراوحَت أعمارُ المرضى بينَ (٢٢) سنة و(٧٣) سنة، بمتوسّطٍ حسابيّ (٤٧,١) سنة.

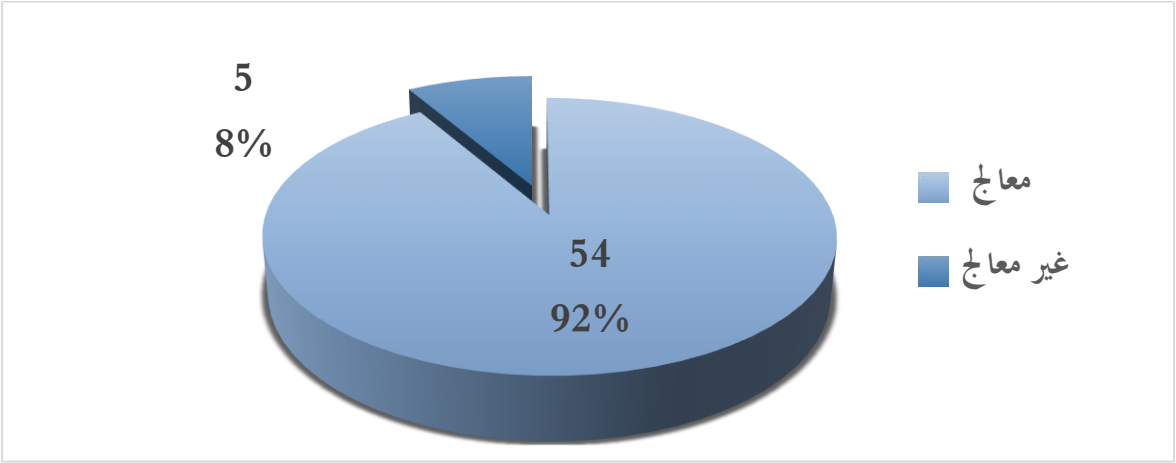



**مخطَّط رقم (٣–٢)**: توزّع العيّنة حسب الفئات العمريّة

يوضّـحُ المخطَّط أعلاه توزُّعَ العيّنة على الفئاتِ العمريَّة. ونلاحظُ أنَّ النِّسـبةَ الأكبر من المرضـى كانت أعمارُهم بينَ (٣٢) و(٥٢) سنة.

### ٣–١–٣ توزُّعُ عيّنة المرضى بحسب المعالجة بالحديد الوريديّ:

كان عددُ المرضى المعالَجين بالحديدِ الوريديّ (٥٤) مريضاً، وغير المعالَجين بالحديد الوريديّ (٥) مرضى، من مُجمَل العيّنة.

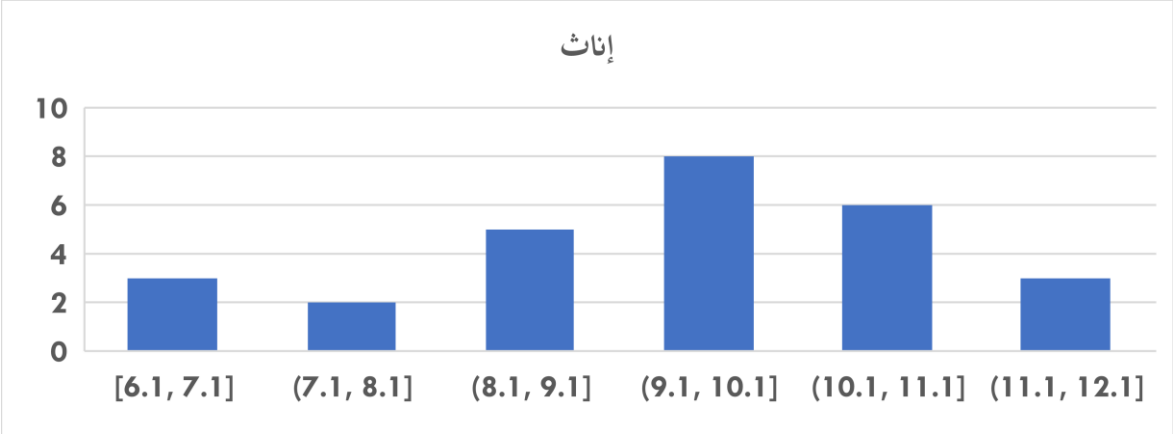



**مخطَّط رقم (٣–٣)**: نوزّع العيّنة حسبَ المعالجة بالحديد الوريديّ

يمكنُ عبرَ الشَّكلِ السَّابق أن نُلاحظَ أنَّ النِّسبَة العُظمى من عيّنَة المرضى تخضعُ للعلاجِ بالحديدِ الوريديّ ٩٢%، في حين أنَّ ٨% فقط من العيّنة هي نسبةُ غير المعالجَين بالحديدِ الوريديّ.

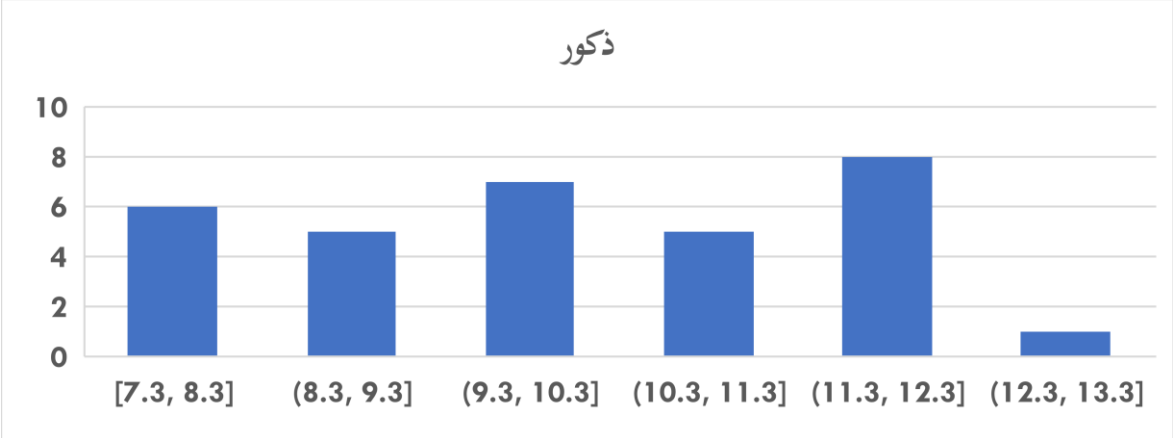
### ٣-١-٤ توزُّعُ عيّنة المرضى بحسب قِيَم الخضاب:

تراوحَت قِيَمُ الخضاب لدى الإناث بينَ (٦,١) و(١١,٩) غ/دل بمتوسّطٍ يبلغُ (٩,٧±١,٥٣)، في حين كانَت قِيَمُ الخضاب لدى الذّكور بينَ (٧,٣) و(١٢,٤) غ/دل بمتوسّطٍ يبلغُ (٩,٧±١,٥٣). وتُوضِّحُ المخطَّطاتُ التَّالية توزُّعَ المرضى على فئاتِ قِيَم الخضاب:




**مخطَّط رقم (٣-٤)**: توزّع قيم الخضاب لدى الإناث

يوضّحُ المخطَّطُ السَّابق توزُّعَ قِيَم الخضاب لدى الإناثِ من عيّنَة المرضى. ويُظهِرُ أنَّ النِّسبةَ الأكبر من الإناث كانَت قِيَمُ الخضاب لديهم تتراوحُ بينَ (٩,١) و (١١,١) غ/دل.




**مخطَّط رقم (٣–٥)**: توزّع قيم الخضاب لدى الذّكور

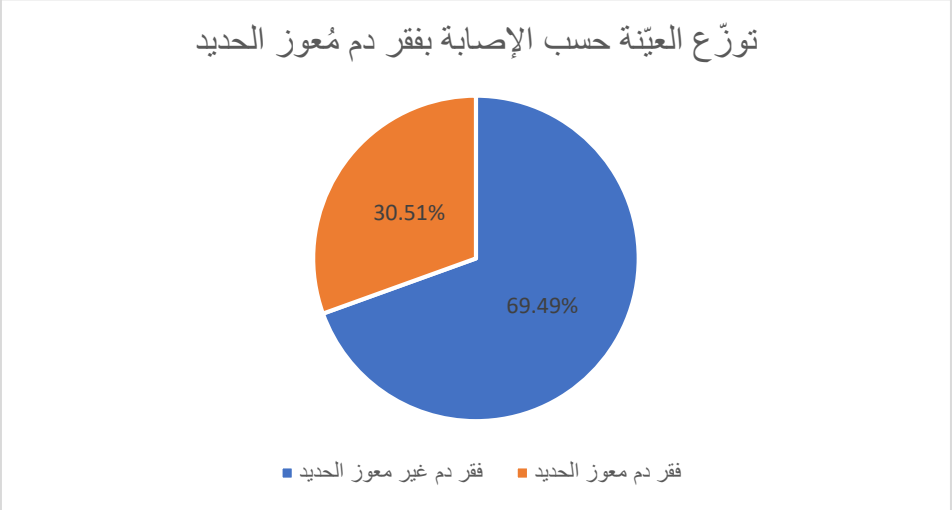
يُوضِّحُ المخطَّطُ السَّابق توزُّع قِيَم الخضاب لدى الذّكورِ من عيّنة المرضى. ويُظهرُ أنَّ النِّسبةَ الأكبر من الذّكور كانَت قِيَمُ الخضابِ لديهم تتراوحُ في فئتَين: بينَ (٩,٣) و(١٠,٣) غ/دل، وبينَ (١١,٣) و(١٢,٣) غ/دل.

نُلاحِظُ بحسب المخطَّطات أعلاه أنَّ مُعظَم المرضى الذّكور والإناث كانَت قيمةُ الخضاب لديهم بينَ (٩) و(١٠) غ/دل تقريباً.

## ٣–١–٥ توزُّعُ عيّنة المرضى حسبَ الإصابةِ بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد اعتماداً على المعيارِ الذَّهبيّ (نسبة إشباع التّرانسفرين والفريتين معاً):

صنَّفنا المرضى ضمنَ مجموعتَين: المجموعة (١) تضمُّ المرضى المصابين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد اعتماداً على المعيارِ التَّالي: [(TIBC > ٢٠) و(Ferritin > ٢٠٠ نغ/مل)]. والمجموعة (٢) تضمُّ المرضى المصابين بفقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحديد الّذين لا ينطبقُ عليهم المعيارُ السَّابق.

فكانَت المجموعة (١) مُكَوَّنة من (١٨) مريضاً، والمجموعة (٢) مُكَوَّنة من (٤١) مريضاً.




**مخطَّط رقم (٣-٦)**: توزّع العيّنة حسب الإصابة بفقر دم معوز الحديد وفقَ المعيار الذّهبيّ

يُوضّحُ الشّكلُ السّابق توزُّع عيّنة المرضى بحسب الإصابةِ بعَوَزِ الحديد وبحسب المعيارِ الذّهبيّ للدِّراسة. ونُشاهدُ من خلالِه أنَّ ٦٩,٥% من المرضى كان فقرُ الدَّم لديهم غيرَ مُعوز الحديد، في حين ٣٠,٥% فقط هم من كانوا مُصابين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد.

### ٣-١-٦ توزُّعُ عيّنة المرضى بحسب القِيَم المخبريَّة:

أُجرِيَت التَّحاليلُ الدّمويَّة للمرضى وسنعرضُ في الجداول التَّالية القِيَمَ المخبريَّة لكلٍّ منها:

تراوحت قِيَم الحجم الوسطيّ للكريّة MCV بينَ (٧١,٤) و(١٠٠) فيمتولتر بمتوسّطٍ حسابيّ (٨٨,٧٤ ± ٥,٦٤).وكانت القِيَم في المجموعة (١) ذاتِ المرضى المصابين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد بينَ (٧١,٤) و(٩٩,٣) فيمتولتر بمتوسّطٍ حسابيّ (٨٨,٨٢ ± ٥,٥١).

بينَما في المجموعة (٢) ذات المرضى المصابين بفقرِ دمٍ غير مُعوز الحديد تراوحت القِيَم بينَ (٨١,٨) و(١٠٠) فيمتولتر بمتوسّطٍ حسابيّ (٨٨,٩ ± ٥,٤٧).

| | | المجموعة الكلّيّة | المجموعة (١) | المجموعة (٢) |
|---|---|---|---|---|
| MCV (fL) [١٠٠-٨٠] | أصغر قيمة | ٧١,٤ | ٧١,٤ | ٨١,٨ |
| | أكبر قيمة | ١٠٠ | ٩٩,٣ | ١٠٠ |
| | المتوسّط الحسابيّ | ٨٨,٧٤ | ٨٨,٨٢ | ٨٨,٩ |
| | الانحراف المعياريّ | ٥,٦٤ | ٥,٥١ | ٥,٤٧ |

**جدول رقم (٣-١)**: القيم المخبريّة للـ MCV

تراوحَت قِيَمُ حديد المصل SI بينَ (١٦) و(١٦٣) مكغ/دل بمتوسّطٍ حسابيّ (٥٤,٢٥ ± ٢٨). وكانَت القِيَم في المجموعة (١) ذات المرضى المصابين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد بينَ (١٦) و(٧١) مكغ/دل بمتوسّطٍ حسابيّ (٥٣,٢ ± ٢٥,٣٧).

بينَما في المجموعة (٢) ذات المرضى المصابين بفقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحديد تراوحَت القِيَم بينَ (٢١) و(١٦٣) مكغ/دل بمتوسّطٍ حسابيّ (٥٤,٦٣ ± ٢٨,٤١).

| | | المجموعة الكلّيّة | المجموعة (١) | المجموعة (٢) |
|---|---|---|---|---|
| SI (mcg/dL) [١٧٠-٦٠] | أصغر قيمة | ١٦ | ١٦ | ٢١ |
| | أكبر قيمة | ١٦٣ | ٧١ | ١٦٣ |
| | المتوسّط الحسابيّ | ٥٤,٢٤ | ٥٣,٢ | ٥٤,٦٣ |
| | الانحراف المعياريّ | ٢٨ | ٢٥,٣٧ | ٢٨,٤١ |

**جدول رقم (٣-٢)**: القيم المخبريّة لحديد المصل

تراوحَت قِيَمُ السِّعة الإجماليّة الرّابطة للحديد TIBC بينَ (٣٠) و(٥٨٥) مكغ/دل بمتوسّطٍ حسابيّ (٣٦٦,٦ ± ١٤٦,٣). وكانَت القِيَم في المجموعة (١) ذات المرضى المصابين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد بينَ (١٧٤) و(٥٤٣) مكغ/دل بمتوسّطٍ حسابيّ (٣٦٣,٦ ± ١٥١,٧٨).

بينَما في المجموعة (٢) ذات المرضى المصابين بفقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحديد تراوحَت القِيَم بينَ (٣٠) و(٥٨٥) مكغ/دل بمتوسّطٍ حسابيّ (٣٦٣,٣ ± ١٤٧,٥).

| | | المجموعة الكلّيّة | المجموعة (١) | المجموعة (٢) |
|---|---|---|---|---|
| **TIBC (mcg/dL) [٤٥٠-٢٥٠]** | أصغر قيمة | ٣٠ | ١٧٤ | ٣٠ |
| | أكبر قيمة | ٥٨٥ | ٥٤٣ | ٥٨٥ |
| | المتوسّط الحسابيّ | ٣٦٦,٦ | ٣٦٣,٦ | ٣٦٣,٣ |
| | الانحراف المعياريّ | ١٤٦,٣ | ١٥١,٧٨ | ١٤٧,٥ |

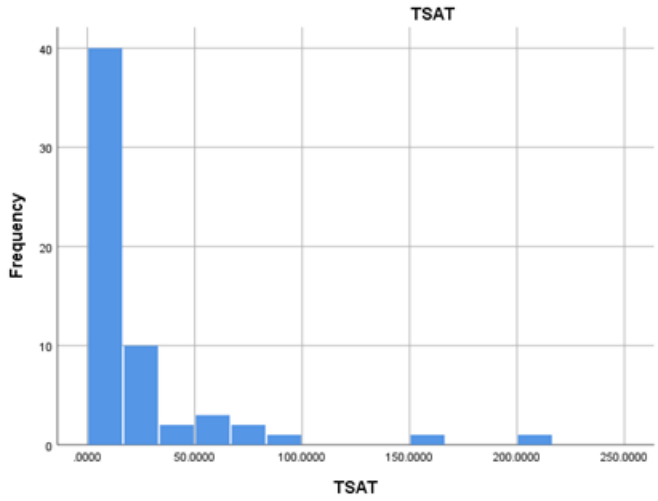
**جدول رقم (٣-٣)**: القيم المخبريَّة للسّعة الإجماليّة الرّابطة للحديد

تراوحَت قِيَمُ نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين TSAT بينَ (٣,٦٤)% و(٢٠٦,٦) % بمتوسّطٍ حسابيّ (٢٤,٨٥ ± ٣٥,٣٨).وكانَت القِيَم في المجموعة (١) ذات المرضى المصابين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد بينَ (٣,٦٤)% و(١٨,٣٩) % بمتوسّطٍ حسابيّ (٢٥,٥٤ ± ٣٦,٣٦).

بينَما في المجموعة (٢) ذات المرضى المصابين بفقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحديد تراوحَت القِيَم بينَ (٤,٦٧)% و(٢٠٦,٦) % بمتوسّطٍ حسابيّ (٢٥,٣٨ ± ٣٥,٥٦).

| | | المجموعة الكلّيّة | المجموعة (١) | المجموعة (٢) |
|---|---|---|---|---|
| **TSAT %** [٥٠-٢٠] | أصغر قيمة | ٣,٦٤ | ٣,٦٤ | ٤,٦٧ |
| | أكبر قيمة | ٢٠٦,٦ | ١٨,٣٩ | ٢٠٦,٦ |
| | المتوسّط الحسابيّ | ٢٤,٨٥ | ٢٥,٥٤ | ٢٥,٣٨ |
| | الانحراف المعياريّ | ٣٥,٣٨ | ٣٦,٣٦ | ٣٥,٥٦ |

**جدول رقم (٣-٤)**: القيم المخبريَّة لنسبة إشباع التّرانسفرين




**مخطّط رقم (٣–٧)**: توزّع قيم نسبة إشباع التّرانسفرين

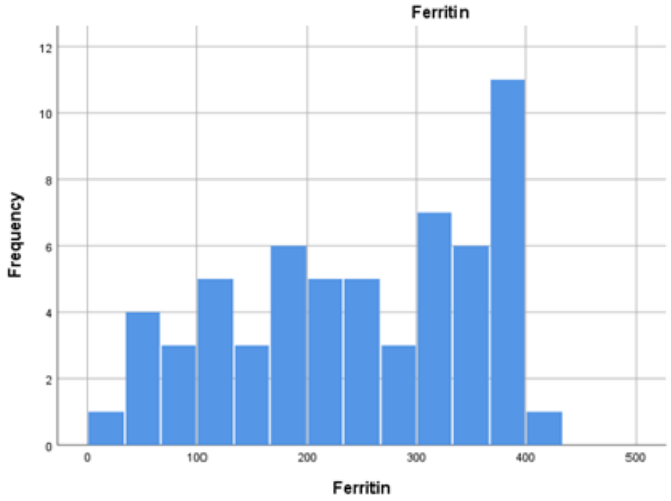
يوضّحُ المخطّطُ السّابق توزّع قِيَم TSAT لعيّنة المرضى. ونُلاحظ أنَّ مُعظَم القِيَم دون ٢٥%

تراوحَت قِيَمُ الفريتين Ferritin بينَ (٢٠) و(٤٠٧) نغ/مل بمتوسّطٍ حسابيّ (٢٤٤ ± ١١٤). وكانَت القِيَم في المجموعة (١) ذات المرضى المصابين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد بينَ (٢٠) و(١٩٨) نغ/مل بمتوسّطٍ حسابيّ (٢٤٢,٨ ± ١١١,١١).

بينَما في المجموعة (٢) ذات المرضى المصابين بفقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحديد تراوحَت القِيَم بينَ (٥٣) و(٤٠٧) نغ/مل بمتوسّطٍ حسابيّ (٢٤٦,٥٣ ± ١١٤,١).

| | | المجموعة الكلّيّة | المجموعة (١) | المجموعة (٢) |
|---|---|---|---|---|
| **Ferritin (ng/mL) [٣٠٠–١٢]** | أصغر قيمة | ٢٠ | ٢٠ | ٥٣ |
| | أكبر قيمة | ٤٠٧ | ١٩٨ | ٤٠٧ |
| | المتوسّط الحسابيّ | ٢٤٤ | ٢٤٢,٨ | ٢٤٦,٥٣ |
| | الانحراف المعياريّ | ١١٤ | ١١١,١١ | ١١٤,١ |

**جدول رقم (٣–٥)**: القيم المخبريّة للفريتين




**مخطّط رقم (٣–٨)**: توزّع قيم الفريتين

يوضّـــحُ المخطّطُ السّـــابق توزُّعَ قِيَم الفريتين لعيّنةِ المرضـــى. ونُلاحظُ أنَّ التَّواترَ الأعلى هو للقِيَم الأعلى من (٣٠٠ نغ/مل).

قُمنا فيما بعد بمقارنةِ قِيَم مُحتوى الشَّـبكيَّات من الخضـاب CHr بين مجموعتَي الدِّراسـة، وكانَ المجالُ الطَّبيعيّ للقِيَم [٢٨–٣٧ بيكوغرام].

تراوحَـت قِيَمُ CHr بينَ (٢٣,٧) و(٣٤,٨) بيكوغرام بمتوسّـــطٍ حســـابيّ (٣٠,٦ ± ٢,٤٥). وكانَت القِيَم في المجموعة (١) ذات المرضـى المصـابين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد بينَ (٢٣,٧) و(٣٣,٤) بيكوغرام بمتوسّطٍ حسابيّ (٢٩,١٨ ± ٢,٨).

بينَمـا في المجموعـة (٢) ذات المرضـــى المصـــابين بفقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحـديـد تراوحَـت القِيَم بينَ (٢٧,٨) و(٣٤,٨) بيكوغرام بمتوسّطٍ حسابيّ (٣١,٣ ± ٢,٠٢).

| | | المجموعة الكلّيّة | المجموعة (١) | المجموعة (٢) |
|---|---|---|---|---|
| **CHr (pg)** [٢٨–٣٧] | أصغر قيمة | ٢٣,٧ | ٢٣,٧ | ٢٧,٨ |
| | أكبر قيمة | ٣٤,٨ | ٣٣,٤ | ٣٤,٨ |
| | المتوسّط الحسابيّ | ٣٠,٦ | ٢٩,١٨ | ٣١,٣ |
| | الانحراف المعياريّ | ٢,٤٥ | ٢,٨ | ٢,٠٢ |

**جدول رقم (٣–٦)**: القيم المخبريَّة لمحتوى الشّبكيّات من الخضاب

### ٣-١-٧ دراسةُ الفرق في قِيَم CHr بين إيجابيّ وسلبيّ فقر الدّم مُعوز الحديد المشَخَّصين بحسب المعيارِ الذّهبيّ:

كان متوسّطُ CHr عندَ المرضى المشَخَّصين بفقرِ الدّمِ مُعوز الحديد (٢٩,١٨) أصغرَ منه عندَ المرضى المشَخَّصين بفقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحديد (٣١,٣٠).

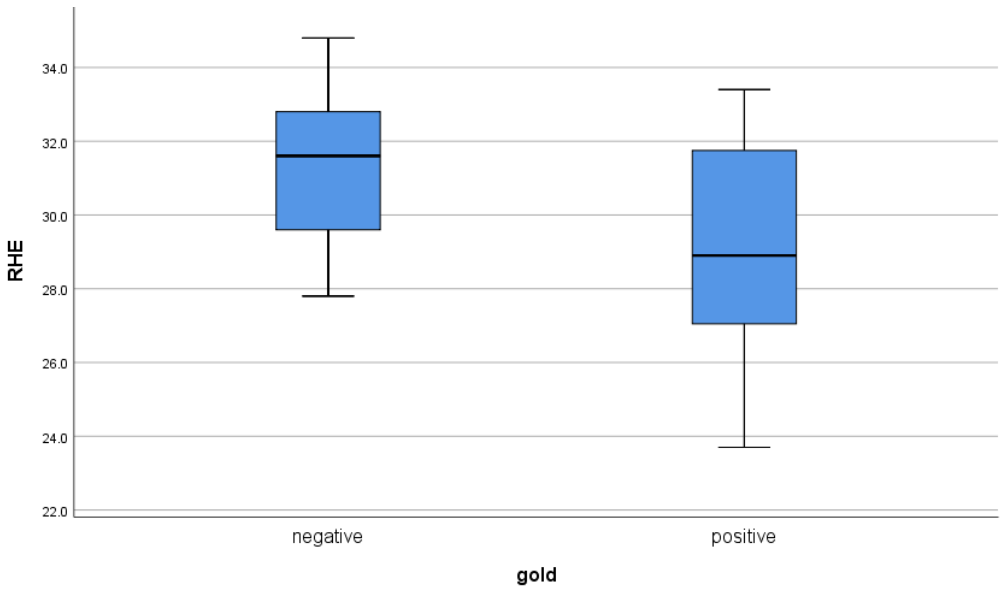
ولمعرفةِ الأهمّيَّةِ الإحصائيَّةِ لهذا الفرق أجرَينا اختبار T-test:

| تشخيص فقر الدّم مُعوز الحديد | العدد | المتوسّط الحسابيّ لِـ CHr | الانحراف المعياريّ |
|---|---|---|---|
| إيجابيّ | ١٨ | ٢٩,١٨ | ٢,٨١ |
| سلبيّ | ٤١ | ٣١,٣٠ | ٢,٠٢ |

**جدول رقم (٣-٧)**: توزّع قيم CHr بين إيجابيّ وسلبيّ عوز الحديد

$$P\text{-}Value = 0.004 < 0.05$$

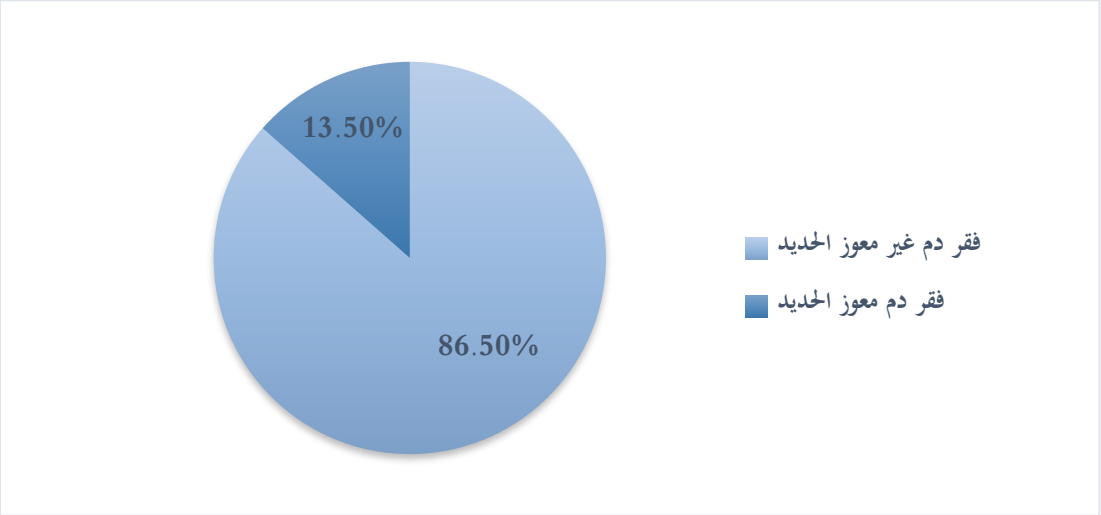
وبالتّالي يُوجَدُ فرقٌ مهمّ إحصائيّاً في قيمةِ CHr بينَ المصابينَ وغيرِ المصابين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد، فيشيرُ نقصانُه إلى وجودِ فقرِ دمٍ مُعوز الحديد.




**شكل رقم (٣-١)**: توزّع قيم CHr بين إيجابيّ وسلبيّ عوز الحديد

### ٣-١-٨ توزُّعُ عيّنةِ المرضى حسبَ الإصابةِ بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد اعتماداً على القيمةِ المرجعيَّة لِـ CHr:

عندَ اعتمادِ القيمةِ المرجعيّة لمحتوى الشّبكيَّاتِ من الخضاب: CHr < ٢٨ بيكوغرام في تشخيصِ فقرِ الدَّم مُعوز الحديد، كان عددُ المرضى إيجابيّي عَوَزِ الحديد (٨) مرضى مُقابل (٥١) مريضاً سلبيّي عَوَزِ الحديد.




**مخطّط رقم (٣-٩)**: توزّع العيّنة حسب الإصابة بفقر دم معوز الحديد وفقَ CHr

يوضّحُ المخطّطُ السَّابقُ توزُّعَ عيّنةِ المرضى حسبَ الإصابةِ بعَوَزِ الحديدِ وفقاً للقيمةِ المرجعيَّةِ لِـ CHr. ونُشاهدُ من خلالِه أنَّ ٨٦,٥% من المرضى كان فقرُ الدَّم لديهم غيرَ مُعوز الحديد، في حين ١٣,٥% فقط هم من كانوا مصابين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد.

### ٣-١-٩ مُقارنةُ نسبةِ المرضى المشَخَّصين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد بينَ المعيارِ الذّهبيّ وCHr:

عندَ الاعتمادِ على المعيارِ الذّهبيّ في تشخيصِ عَوَزِ الحديد لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن المعالَج بالتّحالِّ الدّمويّ (وهو اجتماعُ قيمةُ نسبةِ إشباعِ ترانسفرين أقلّ من ٢٠% مع قيمة فريتين أقلّ من ٢٠٠ نغ/مل)، كان عددُ المرضى المشَخَّصين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد (١٨) مريضاً، مقابل (٤١) مريضاً مشَخَّصين بفقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحديد.

أمّا عندَ الاعتمادِ على القيمةِ الحدّيّةِ المرجعيَّة لِـــ CHr في تشخيصِ عَوَزِ الحديد لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن المعالَج بالتّحالِّ الدّمويّ (وهي القيمةُ الأقلّ من ٢٨ بيكوغرام)، فكان عددُ المرضى المشَخَّصين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد (٨) مرضى، مقابل (٥١) مريضاً مشَخَّصين بفقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحديد.

| | العدد (النسبة %) | |
|---|---|---|
| | **Ferritin & TSAT** | **CHr** |
| **فقر دم مُعوز الحديد IDA** | ١٨ (%٣٠,٥) | ٨ (%١٣,٥) |
| **فقر دم غير مُعوز الحديد NIDA** | ٤١ (%٦٩,٥) | ٥١ (%٨٦,٥) |

**جدول رقم (٣-٨)**: مقارنة بين نسبة مرضى IDA وNIDA حسب المعيار الذّهبيّ وCHr

يمكنُ أن نُلاحظَ بحسب الجدولِ السَّابق أنَّ نسبةَ المرضى المشَخَّصين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد كانَت أقلّ عندَ الاعتمادِ على اختبارِ مُحتوى الشَّبكيَّاتِ من الخضاب، في حينِ ارتفعَت نسبةُ المرضى المشَخَّصين بفقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحديد.

### ٣-١-١٠ التّوافقُ في تشخيصِ فقرِ الدَّم مُعوز الحديد بينَ المعيارِ الذّهبيّ وCHr:

كانَ لدينا (٧) مرضى مشَخَّصين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد بحسب المعياريَن، و(٤٠) مريضاً مشَخَّصين بفقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحديد بحسب المعيارَين أيضاً.

بينَما شخَّصَ CHr مريضاً واحداً بفقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد و(١١) مريضاً بفقرِ الدَّمِ غيرِ مُعوز الحديد بشكلٍ يعاكِسُ المعيارَ الذّهبيّ.

يُوضّحُ الجدولُ التّالي التّوافقَ في تشخيصِ فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد بينَ المعيارِ الذّهبيّ وCHr:

| **CHr** | **Ferritin & TSAT** | |
|---|---|---|
| | **فقر دم مُعوز الحديد**<br>عدد المرضى (نسبة %) | **فقر دم غير مُعوز الحديد**<br>عدد المرضى (نسبة %) |
| **فقر دم مُعوز الحديد** | ٧ (١١,٩) | ١ (١,٧) |
| **فقر دم غير مُعوز الحديد** | ١١ (١٨,٦) | ٤٠ (٦٧,٨) |

**جدول رقم (٣-٩)**: التّوافق في تشخيص فقر الدّم معوز الحديد بين المعيار الذّهبيّ وCHr

نُلاحِظُ أنَّ عددَ الحالاتِ الإيجابيَّةِ الحقيقيَّة بلغَ (٧) حالاتٍ بنسبةِ ١١,٩%، وعددَ الحالاتِ السَّلبيَّةِ الحقيقيَّة بلغَ (٤٠) حالة بنسبةِ ٦٧,٨%.

وبذلكَ تكونُ نسبةُ التَّوافُقِ بلغَت بينَ الاختبارِ المدروس والمعيارِ الذّهبيّ ٧٩,٧%، أي يُوجدُ توافقٌ جيّد بين CHr والمعيار الذّهبيّ في تقييم مرضى CKD-HD من ناحيةِ عَوَزِ الحديد وبالتّالي يمكنُ استخدامُه في تقييمِ حالةِ الحديدِ لديهم.

ويُمكن حسابُ القِيَم التّالية لِقيمة CHr المرجعيّة:

$$\text{الحساسيَّة} = \frac{\text{الحالات الإيجابية الحقيقية}}{\text{الحالات الإيجابية الحقيقية+الحالات السلبية الكاذبة}} = \%٣٩$$

$$\text{النّوعيَّة} = \frac{\text{الحالات السلبية الحقيقية}}{\text{الحالات السلبية الحقيقية+الحالات الإيجابية الكاذبة}} = \%٩٧,٥$$

$$\text{القيمة التّنبّؤيَّة الإيجابيَّة} = \frac{\text{الحالات الإيجابية الحقيقية}}{\text{الحالات الإيجابية الحقيقية+الحالات الإيجابية الكاذبة}} = \%٨٧,٥$$

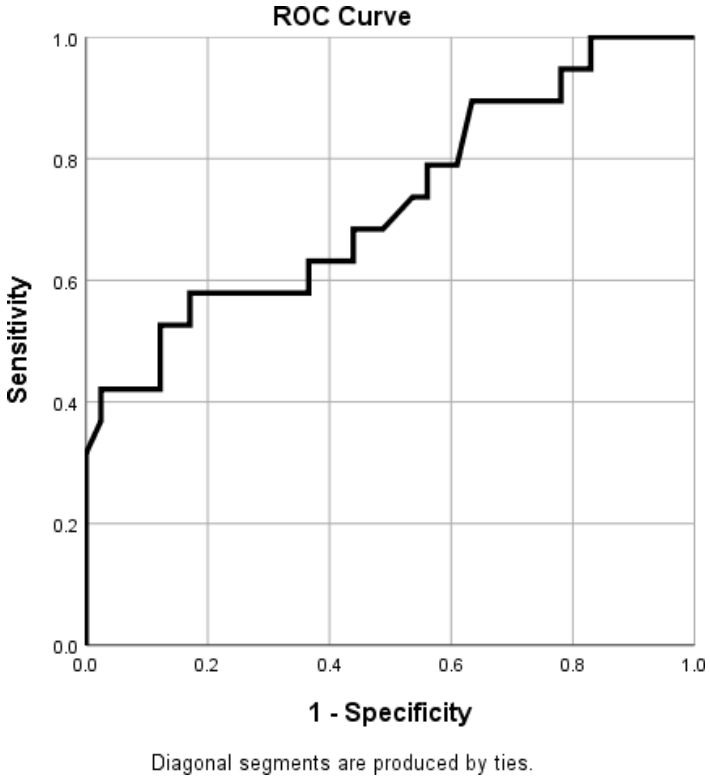
$$\text{القيمة التّنبّؤيَّة السّلبيَّة} = \frac{\text{الحالات السلبية الحقيقية}}{\text{الحالات السلبية الحقيقية+الحالات السلبية الكاذبة}} = \%٧٨,٤$$

### ٣-١-١١ دراسةُ قِيَم CHr كَمُشعِرٍ إنذاريّ في تشخيصِ فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد بمقارنَتِه مع المعيارِ الذَّهبيّ:

قُمنا برسمِ منحني روك

*Receiver Operating Characteristic Curve* (ROC Curve)

لِ CHr وحسابِ المساحةِ تحتَ المنحني *Area under the curve* (AUC):




**شكل رقم (٣-٢)**: منحني روك

AUC (with 95% CI) = 0.727 (0.581 – 0.873) → fair test

P-Value = 0.005 < 0.05

وبالتّالي CHr هو مُشعِرٌ مقبول في تشخيصِ فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد وبقيمةٍ مهمّةٍ إحصائيًّا.

## ٣-١-١٢ حسابُ القيمة الحدّيّة:

| Positive if LessThan or Equal To[a] | Sensitivity | 1 - Specificity |
|---|---|---|
| 22.700 | .000 | .000 |
| 24.650 | .053 | .000 |
| 25.800 | .105 | .000 |
| 26.300 | .158 | .000 |
| 26.700 | .211 | .000 |
| 27.050 | .263 | .000 |
| 27.550 | .316 | .000 |
| 27.850 | .368 | .024 |
| 27.950 | .421 | .024 |
| 28.350 | .421 | .098 |
| 28.800 | .421 | .122 |
| 28.950 | .526 | .122 |
| 29.100 | .526 | .171 |
| 29.350 | .579 | .171 |
| 29.550 | .579 | .195 |
| 29.650 | .579 | .268 |
| 29.800 | .579 | .293 |
| 29.950 | .579 | .341 |
| 30.100 | .579 | .366 |
| **30.300** | **.632** | **.366** |
| 30.450 | .632 | .390 |
| 30.650 | .632 | .415 |

| | | |
|---|---|---|
| 30.850 | .632 | .439 |
| 31.100 | .684 | .439 |
| 31.450 | .684 | .488 |
| 31.650 | .737 | .537 |
| 31.800 | .737 | .561 |
| 31.950 | .789 | .561 |
| 32.100 | .789 | .585 |
| 32.250 | .789 | .610 |
| 32.350 | .895 | .634 |
| 32.500 | .895 | .683 |
| 32.700 | .895 | .732 |
| 32.850 | .895 | .756 |
| 33.000 | .895 | .780 |
| 33.150 | .947 | .780 |
| 33.250 | .947 | .805 |
| 33.350 | .947 | .829 |
| 33.450 | 1.000 | .829 |
| 33.750 | 1.000 | .878 |
| 34.250 | 1.000 | .927 |
| 34.650 | 1.000 | .951 |
| 35.800 | 1.000 | 1.000 |

**جدول رقم (٣–١٠)**: إحداثيّات منحني روك

نُلاحِظ من الجدولِ:

أن القيمة الحدِّيَّة (٣٠,٣) تحقّقُ أعلى حساسيَّة ونوعيَّة معاً، أي إذا كانَت قيمةُ CHr أصغرَ أو تساوي (٣٠,٣) تكونُ حساسيَّتُه *Sensitivity* ونوعيَّتُه *Specificity* في تشخيصِ فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد:

Sensitivity = 63.2%

Specificity = 63.4%

أمَّا القيمةُ التَّنبُؤيَّة الإيجابيَّة (PPV) *Positive Predictive Value* والقيمةُ التَّنبُؤيَّة السَّلبيَّة NPV *Negative Predictive Value*:

PPV = 44.4%

NPV = 78.8%

### ٣-١-١٣ الرَّبطُ بينَ المعالَجةِ بالحديدِ الوريديّ وعَوَزِ الحديد، بحســـب المعيارِ الذَّهبيّ وبحســـب القيمةِ المرجعيّةِ لِـ CHr:

يُوضِّـحُ الجدولُ التَّالي عددَ المرضــى المعالَجين بالحديدِ الوريديّ بالرَّبطِ معَ تشــخيصِــهم بفقرِ الدّمِ مُعوز الحديد حسبَ المعيارِ الذَّهبيّ وحسبَ قيمةِ CHr المرجعيَّة:

| | بحسب المعيار الذّهبيّ عدد (نسبة %) | | بحسب القيمة المرجعيّة لِـ CHr عدد (نسبة %) | | المجموع |
|---|---|---|---|---|---|
| | فقر دم مُعوز الحديد | فقر دم غير مُعوز الحديد | فقر دم مُعوز الحديد | فقر دم غير مُعوز الحديد | |
| مُعالَج بالحديد الوريديّ | ١٧ | **٣٧** | ٧ | **٤٧** | **٥٤** (%٩٢) |
| غير مُعالَج بالحديد الوريديّ | **١** | ٤ | **١** | ٤ | **٥** (%٨) |
| **المجموع** (النسبة %) | **١٨** (%٣٠,٥) | **٤١** (%٦٩,٥) | **٨** (%١٣,٥) | **٥١** (%٨٦,٥) | **٥٩** (%١٠٠) |

**جدول (٣-١١)**: ربط فقر الدّم معوز الحديد مع العلاج بالحديد الوريديّ

يمكنُنا بحسب المعيارِ الذَّهبيّ مُلاحظةَ ما يلي:

يُعالَجُ حاليَّاً (٣٧) مريضــاً لديهم فقر دمٍ غير مُعوز الحديد بنســبةِ ٦٨,٥% من مُجمل المرضــى المعالَجين بالحديد الوريديّ و٩٠,٢% من مُجملِ مرضى فقرِ الدَّم غير مُعوز الحديد.

عندَ الاعتمادِ على CHr في تشخيصِ فقرِ الدَّم مُعوز الحديد نُلاحِظُ الآتي:

يُعالَجُ حاليَّاً (٤٧) مريضــاً لديهم فقر دمٍ غير مُعوز الحديد بنســبةِ ٨٧% من مُجمل المرضــى المعالَجين بالحديد الوريديّ و٩٢,٢% من مُجمل مرضى فقرِ الدّم غيرِ مُعوز الحديد.

ونستنتجُ حسبَ الجدول:

يُوجدُ /١٠/ مرضى فقرِ دمٍ مُعوز الحديد حسبَ المعيارِ الذَّهبيّ مُعالجَين بالحديدِ الوريديّ ومُستَجيبين على العلاج بحسب قيمة CHr لديهم.

يُوجدُ /٧/ مرضى فقرِ دمٍ مُعوز الحديد بحسب المعيارَين مُعالجَين بالحديدِ الوريديّ.

يُوجدُ /٥/ مرضى غيرُ مُعالجَين بالحديدِ الوريديّ: مريضُ فقرِ دمٍ مُعوز الحديد بحسب المعيار الذّهبيّ وغير مُعوز الحديد بحسب CHr، ومريضُ فقرِ دمٍ غير مُعوز الحديد بحسب المعيارِ الذّهبيّ بحاجةٍ لبدءِ العلاجِ بالحديد الوريديّ بحسب CHr، وثلاث مرضى فقرِ دمٍ غير مُعوز الحديد بحسب المعيارِين.

عندَ دراسةِ المرضى الـ /٣٧/ المعالجَين بالحديدِ الوريديّ والمشَخَّصين بفقرِ دمٍ غير مُعوز الحديد بحسب المعيارِ الذَّهبيّ وجدنا أنّ /٢٤/ مريضاً منهم لديهم عَوَزُ حديدٍ وظيفيّ (TSAT<20%, Ferritin>200-500 ng/ml) ويُستَطَبُّ بالنِّسبةِ لهم العلاجُ بالحديدِ الوريديّ، بينَما يُوجدُ /١٣/ مريضاً لديهم مخازنُ حديد ممتلئة حسبَ المعيارَين بنسبةِ ٢٤% من مُجملِ المرضى المعالجَين بالحديدِ الوريديّ ويُستَطبُّ إيقافُ المعالجَةِ لديهم.

# رابعاً– مناقشةُ نتائجِ الدِّراسة والمقارنةُ مع الدِّراساتِ الأخرى:

فقرُ الدَّمِ مُعوز الحديد من الأمراضِ الشَّائعةِ عُموماً، ولدَى مرضى القُصورِ الكلويّ على وجهِ الخُصوص.

وهو يؤثّرُ على جودةِ الحياةِ وعلى مُعدَّلِ المرَاضةِ والوفيَّاتِ بشكلٍ كبير. وبالتَّالي، من الضَّروريّ تشخيصُه باكراً ما أمكَن لتجنُّبِ القدرِ الأكبر من أعراضِه عبرَ توفيرِ العلاجاتِ الملائِمة.

في المُـــقابلِ يُعَدُّ عُنصرُ الحديد في الجسمِ سيفاً ذا حَدَّين، بقدرِ ما يُؤمّنُ وجود النِّسَبِ الطَّبيعيَّة منه استقراراً للجسم وعملِ الكريَّات الحمراء والخضاب فيها، بقدرِ ما تتسبَّبُ مستوياتُه المرتفعة بتأثيراتٍ عكسيّةٍ على مُختَلَفِ الأنسجةِ الّتي تتراكمُ فيها مثلَ الكبدِ والقلب وغيرها.

بناءً عليه نجدُ أنّه من المهمّ تحديدُ حالةِ الحديد عندَ مرضـــى القصـــورِ الكلويّ المزمن المعالَجين بالتّحالّ الدّمويّ. خاصّةً عند المعالَجة بالاريثروبيوتين الإنسانيّ المأشوب rHuEPO الّذي يتطلّبُ كمّيّاتٍ كافيةً من الحديد، ولعلاجِ فقرِ الدّم بحدّ ذاته.

لكن من الممكنِ أن يتسبَّبَ نقصُ الحديد بفشلِ العلاجِ بالاريثروبيوتين لدى هؤلاءِ المرضى، لذا تجبُ مراقبةُ حالةِ الحديد عندَ علاجِهم بالاريثروبيوتين للحفاظِ على التَّوازن بينَ إمدادِهم بالكمّيَّاتِ الضَّـــروريَّة من الحديد وبينَ تجنُّبِ الأضرارِ الجانبيَّة للمعالَجَةِ المديدةِ به.

أُجرِيَت هذه الدِّراسة في مشفى المواساةِ الجامعيّ، وتكوَّنت مجموعةُ المرضى من (٥٩) حالةِ قصورٍ كلويٍّ مزمن معالَجَ بالتّحالّ الدّمويّ ومُصابٍ بفقرِ الدَّم.

تضمَّنَت مجموعةُ المرضى ذكوراً وإناثاً، وبنسبٍ مُتَقاربة بلَغت ٤٥,٧% للإناث و٥٤,٢% للذّكور.

كـانَـت أعلى نســـبةٍ من فقرِ الـدَّم في الفئـةِ العمريَّـة (٣٢-٥٢) ســـنـة، بمتوسّـــطٍ حســـابيّ (٤٧,١ ± ١٤,٢٣). كان أصغرُ مريض بعمر (٢٢) سنة والأكبر بعمر (٧٣) سنة. وهو ما يتوافقُ مع دراسةِ Nuhbegovic et al. عام (٢٠١١م). [١١]

تراوحَت قِيَمُ الخضاب لدى الإناث بينَ (٦,١) و(١١,٩) غ/دل ولدى الذُّكور بينَ (٧,٣) و(١٢,٤) غ/دل بمتوسّطٍ حسابيّ (٩,٧ ± ١,٥٣). وهذا يتوافقُ معَ دراسةِ Dalimunthe and Lubis عام (٢٠١٦م). [٣]

تصنيفُ المرضى في مجموعةِ فقرِ دمٍ مُعوز الحديد (مجموعة ١) ومجموعة فقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحديد (مجموعة ٢) أُجرِيَ اعتماداً على قيمةِ كلٍّ من نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين TSAT وفريتين المصل Ferritin، فكان لدينا /١٨/ مريضاً مصاباً بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد بنسبةِ ٣٠,٥% و/٤١/ مريضاً مصاباً بفقرِ دمٍ غيرِ مُعوز الحديد بنسبةِ ٦٩,٥%.

عندَ مقارنةِ قِيَم مُحتوى الشَّبكيَّات من الخضاب CHr بينَ المجموعتَين كان المتوسّطُ الحسابيّ لدى المجموعة (١) (٢٩,١٨ ± ٢,٨) أقلّ منه لدى المجموعة (٢) (٣١,٣ ± ٢,٠٢). وهذا يتوافقُ مع دراسةِ Dalimunthe and Lubis عام (٢٠١٦م) الّتي بلَغَ فيها المتوسّطُ الحسابيّ (٢٩,٨٨ ± ٣,٧٤) لدى مجموعةِ فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد مُقابل (٣٥,٠٧ ± ٣,٤٥) لدى مجموعةِ فقرِ الدَّم غيرِ مُعوز الحديد. ومعَ دراسةِ .Cai et al عام (٢٠١٧م) الّتي بلَغَ فيها المتوسّطُ الحسابيّ (٢٣,٣ ± ٤) لدى مجموعةِ فقرِ الدَّم مُعوز الحديد مُقابل (٣٢,٥ ± ٥,٩) لدى مجموعةِ فقرِ الدَّمِ غيرِ مُعوز الحديد.

بعدَ دراسةِ الفرقِ في قِيَم CHr بينَ إيجابيّي وسلبيّي فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد حسبَ المعيارِ الذَّهبيّ باستخدامِ اختبارِ T-test وجدنا أنَّ قيمةَ P value = 0.004 < 0.05 وهي ذاتُ دلالةٍ إحصائيَّةٍ مهمّة، وعليه يُشيرُ نقصانُ CHr إلى وجودِ فقرِ دمٍ مُعوز الحديد. وهذا يتوافقُ مع دراسةِ .Cai et al عام (٢٠١٧م). [٢٨]

عندَ دراسةِ التَّوافقِ في تشخيصِ فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد بينَ المعيارِ الذَّهبيّ وCHr كانَت نسبةُ التَّوافق بينَهما ٧٩,٧% وكانَت الإيجابيَّة الحقيقيَّة ١١,٩% فيما بلَغت السَّلبيَّة الحقيقيَّة ٦٧,٨%. وهي أرقامٌ قريبةٌ من النَّتائجِ في دراسةِ .Lukas et al عام (٢٠١٩م) [٢٩] وكانَت فيها نسبةُ التَّوافق ٨٥,٤% وبلَغت الإيجابيَّة الحقيقيَّة ٣١,٧% والسَّلبيَّة الحقيقيَّة ٥٣,٧%.

ولدراسةِ قيمةِ CHr في تشخيصِ فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد لدى مرضى القصورِ الكلويّ المزمن المعالَجين بالتّحالِّ الدّمويّ اعتمَدنا على دراسةِ منحني روك وكانَت المساحةُ تحتَ المنحني تُساوي (٠,٧٢٧)

وقيمةُ P تساوي (٠,٠٠٥) وهي أقلّ من (٠,٠٥) وبالتّالي يمكنُ عدّ CHr مُشعِراً مقبولاً في تشخيصِ فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد بقيمةٍ مهمّةٍ إحصائيّاً.

كانَت القيمةُ الحدّيَّة لِـــ CHr في دراستِنا (٣٠,٣) بيكوغرام وهي القيمةُ الّتي تحقّقُ أعلى توافقٍ بينَ الحساسيَّةِ والنَّوعيَّة فبلَغت الحساسيَّة ٦٣,٢% والنَّوعيَّة ٦٣,٤% بقيمةٍ تنبُؤيَّةٍ إيجابيَّة ٤٤,٤% وقيمةٍ تنبُؤيَّةٍ سلبيَّة ٧٨,٨%.

في دراسةِ .Lukas et al عام (٢٠١٩م) كانَت القيمةُ الحدّيَّة المقتَرَحة لِـــ Ret-He هي (٢٩,٠٥) بيكوغرام بحساسيَّةٍ تبلُغ ٨٦,٧% ونوعيَّةٍ ٨٤,٦% وقيمة تنبُؤيَّة إيجابيَّة ٧٦,٥% وقيمة تنبُؤيَّة سلبيَّة ٩١,٧%. بلَغ التّوافقُ مع المعيارِ الذَّهبيّ (نسبة إشباع التّرانسفرين والفريتين) ٨٥,٤% والمساحة تحت المنحني (٠,٨٨٧) وقيمة P تساوي (٠,٠٠).

في دراسة .Cai et al عام (٢٠١٧م) كانَت القيمةُ الحدّيَّة المقتَرَحة لِـ CHr هي (٢٧,٢) بيكوغرام بحساسيَّةٍ تبلُغ ٨٧,٥% ونوعيَّة ٩٢,٩% وقيمةٍ تنبُؤيَّة إيجابيَّة ٨٩,١% وقيمةٍ تنبُؤيَّةٍ سلبيَّة ٩١,٨%. بلَغت المساحةُ تحتَ المنحني (٠,٩٢٩) وقيمةُ P أقلّ من (٠,٠٥). يُمكنُ أن نعزوَ الاختلاف في القيمةِ الحدّيَّة إلى المعيارِ الذَّهبيّ المستَخدم للمقارنةِ وهو تلوينُ الحديد في خزعةِ النّقيّ باستخدامِ صباغِ زرقةِ البروسيان.

في دراسةِ .Nuhbegovic et al عام (٢٠١١م) كانَت القيمةُ الحدّيَّة المقتَرَحة لِـــ CHr هي (٣١,١) بيكوغرام بحساسيَّةٍ تبلُغ ٥٠% ونوعيَّة ٩٦% وقيمةٍ تنبُؤيَّةٍ إيجابيَّة ٩٣% وقيمةٍ تنبُؤيَّةٍ سلبيَّة ٦٨%.

في دراسةِ Dalimunthe and Lubis عام (٢٠١٦م) كانَت القيمةُ الحدّيَّة المقتَرَحة لِـــ Ret-He هي (٣١,٦٥) بيكوغرام بحساسيَّةٍ تبلُغ ٨١,٥% ونوعيَّةٍ ٦١,١%. بلَغت المساحةُ تحتَ المنحني (٠,٨١٨) وقيمةُ P أقلّ من (٠,٠٥). كما أظهرَتِ الدّراسةُ فرقاً إحصائيّاً مهمّاً في وسطي قيمةِ Ret-He لَدى المرضى قبلَ وبعدَ تطبيقِ العلاجِ بالحديدِ الوريديّ. وهذا يؤكّدُ إمكانيَّةَ استخدامِه في مُراقبَة الاستجابةِ على العلاجِ بالحديدِ الوريديّ.

اعتمدَت دراسةُ .Vidyashankar P. et al عام (٢٠١٣م) على نسبةِ إشباعِ التّرانسفرين والفريتين في تصنيفِ المرضى في مجموعتَي فقرِ دمٍ مُعوز الحديد وغيرِ مُعوز الحديد وأُعطي بعدَها علاج الحديدِ الوريديّ لمرضى فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد وتصنيفُهم بعدَ ذلك في مجموعةٍ مُستَجيبةٍ ومجموعةٍ غيرِ مُستَجيبة على

العلاج بناءً على التغيُّرِ في قيمةِ الخضاب. وأظهرَت الدِّراسةُ فروقاً إحصائيّةً مهمَّة P-Value < 0.05 بينَ المجموعتَين في قِيَمِ كلٍّ من الخضاب ونسبةِ إشباعِ التّرانسفرين وCHr.

كانَت القيمةُ الحدِّيَّة لِـ CHr في دراسةِ Karlsson عام (٢٠١١م) [٣٠] مُساويَةً لِـ (٣٠,٥) بيكوغرام وهي القيمةُ الأقربُ لدراستِنا بحساسيَّةٍ بلَغت ٩٣% ونوعيَّةٍ ٦٩%. وكانَ المعيارُ الذَّهبيّ للمقارنةِ في هذه الدِّراسة هو سلبيَّةُ تلوينِ الحديد في خزعةِ نقيِّ العظم بصباغِ زرقةِ البروسيان.

عندَ استخدامِ CHr في تشخيصِ فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد على عيّنةِ الدِّراسة تبيَّنَ وجودُ /٨/ مرضى إيجابيّي عَوَزِ الحديد بنسبةِ ١٣,٥% مُقابل /٥١/ مريضاً سلبيّ عَوَزِ الحديد بنسبةِ ٨٦,٥%.

وهذا يعني أنَّهُ يتمُّ حاليّاً معالجَةُ /٤٧/ مريضاً لديهم فقرُ دمٍ غيرُ مُعوز الحديد بنسبةِ ٨٧% من مُجمَل المرضى المعالجَين بالحديدِ الوريديّ و٩٢,٢% من مُجمَل مرضى فقرِ الدَّم غيرِ مُعوز الحديد.

توصَّلنا اعتماداً على ذلك إلى وجودِ استطبابٍ لمتابعةِ العلاج لدى /١٠/ مرضى منهم لأنّ قيمة CHr لديهم أفادَت باستِجابَتهم له، واستطباب مُعاكس بإيقافِ المعالجَة لدى /١٣/ مريضاً لديهم مخازنُ حديد ممتلِئة حسبَ المعيارَين بنسبةِ ٢٤% من مُجملِ المرضى المعالجَين بالحديدِ الوريديّ.

في الجدولِ التَّالي مُقارنةٌ لنتائِج هذه الدِّراسة معَ مجموعةٍ من الدِّراساتِ العالميَّة، هدفَت جميعُها إلى تقييمِ دورِ CHr في كشفِ عوزِ الحديد.

**جدول رقم (٤-١)**: مقارنة نتائج هذه الدّراسة مع نتائج بعض الدّراسات العالميّة:

| الدّراسة | هذه الدّراسة | Lukas .et al | Cai et .al | Dalimuthe and Lubis | Karlsson | Nuhbegovic .et al |
|---|---|---|---|---|---|---|
| مكان الدّراسة والعام | سوريا (٢٠٢١م) | إندونيسيا (٢٠١٩م) | الصّين (٢٠١٧م) | إندونيسيا (٢٠١٦م) | السّويد (٢٠١١م) | البوسنة والهرسك (٢٠١١م) |
| عدد الحالات | ٥٩ مريضاً | ٤١ مريضاً | ١٤٠ مريضاً | ٧٢ مريضاً | ٥٤ مريضاً | ٥٣ مريضاً |
| المعيار الذّهبيّ | TSAT & Ferritin | TSAT & Ferritin | تلوين الحديد في خزعة النّقيّ | TSAT & Ferritin | تلوين الحديد في خزعة النّقيّ | TSAT & Ferritin |
| القيمة الحدّيّة | ٣٠,٣ بكغ | ٢٩,٠٥ بكغ | ٢٧,٢ بكغ | ٣١,٦٥ بكغ | ٣٠,٥ بكغ | ٣١,١ بكغ |
| الحساسيّة | %٦٣,٢ | %٨٦,٧ | %٨٧,٥ | %٨١,٥ | %٩٣ | %٥٠ |
| النوعيّة | %٦٣,٤ | %٨٤,٦ | %٩٢,٩ | %٦١,١ | %٦٩ | %٩٦ |

# خامساً– الخُلاصة والاستنتاجات:

مُحتوى الشّبكيّاتِ من الخضاب هو اختبارٌ سهلُ الإجراء، لا يتطلّبُ سحبَ كمّيّاتٍ إضافيّةٍ من الدّم، ويُعطي فكرةً دقيقةً عن التّغييراتِ قصيرةَ الأَمَدِ في الحديد المتوافرِ لاصطناعِ الكريّاتِ الحمراء.

- يُوجَدُ فرقٌ مهمّ إحصائيّاً في قيمةِ CHr بينَ المصابينَ وغيرِ المصابين بفقرِ دمٍ مُعوز الحديد، فيشيرُ نقصانُه إلى وجودِ فقرِ دمٍ مُعوز الحديد.
- CHr هو مُشعِرٌ مقبولٌ في تشخيصِ فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد وبقيمةٍ مهمّةٍ إحصائيًّاً.
- يُوجدُ توافقٌ جيّد (٧٩,٧%) بينَ CHr والمعيار الذّهبيّ في تقييم مرضى CKD-HD من ناحيةِ عَوَزِ الحديد ومن ثمَّ يمكنُ استخدامُه في تقييمِ حالةِ الحديدِ لديهم.
- قدّم CHr معلوماتٍ مهمّةٍ لدى فئة المرضى المعالَجين بالحديدِ الوريديّ من ناحيةِ استكمالِ أو إيقافِ العلاج.

# سادساً- التّوصيات والمُقترَحات:

- التّأكيدُ على إمكانيّةِ اعتمادِ CHr في تشخيصِ فقرِ الدَّمِ مُعوز الحديد لَدى مرضى القصور الكلويّ المزمن المعالَجين بالتّحالّ الدّمويّ CKD-HD.
- التّأكُّدُ من قِيَم CHr قبلَ البَدءِ بالمعالَجةِ بالحديدِ الوريديّ.
- نُوصي بمُتابعةِ قِيَم CHr لَدى المرضى المعالَجين بالحديدِ الوريديّ لإيقافِ المعالَجةِ بالوقتِ المناسب، وتَجنيبِ المريض التّأثيرات الجانبيَّة المتَرتّبَة على تراكُمِ الحديدِ في الجسم.
- أهمّيّةُ القيامِ بدراساتٍ مُستقبليّةٍ أوسع تبدأُ قبلَ بَدءِ مُعالَجةِ المرضى بالحديدِ الوريديّ وتتِمُّ مُتابعتُهُم في أثنائها، ورُبَّما الاعتمادُ فيها على تلوينِ الحديد في خزعة النّقيّ كمِعيارٍ أدقّ للمُقارنة.

## مُحدِّداتُ الدِّراسة

أُجريَت الدِّراسةُ في مركزٍ واحد، الأمرُ الَّذي تسبّبَ في حصرِ عدد المرضى المشمولين بالدِّراسة.

كان من الممكن الحصول على نتائج أفضل لو أُعيدَت التَّحاليل لعيِّنةِ المرضى بعدَ فاصلٍ زمنيّ (ثلاثة أشهر).

كما لم يتسنَّ لنا إجراء الاختبارات للمرضى قبل بَدءِ العلاج بالحديد الوريديّ.

# المراجع

1. Vidyashankar, P., et al., *DIAGNOSIS OF IRON DEFICIENCY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE : VALIDITY OF IRON PARAMETERS, RETICULOCYTE HEMOGLOBIN CONTENT(CHR) AND HYPOCHROMIC RED CELLS IN INFLAMMATORY STATE.* International journal of current research and review, 2013. **5**: p. 83-91.
2. Coyne, D., *Iron indices: what do they really mean?* Kidney Int Suppl, 2006(101): p. S4-8.
3. Dalimunthe, N.N. and A.R. Lubis, *Usefulness of Reticulocyte Hemoglobin Equivalent in Management of Regular Hemodialysis Patients with Iron Deficiency Anemia.* Rom J Intern Med, 2016. **54**(1): p. 31-6.
4. Hayes, W., *Measurement of iron status in chronic kidney disease.* Pediatr Nephrol, 2019. **34**(4): p. 605-613.
5. Longo, D.L., *HARRISON'S: HEMATOLOGY and Oncology* 2nd ed. 2013: McGraw-Hill Education, LLC.
6. Mast, A.E., Blinder, M. A. , & Dietzen, D. J., *Reticulocyte hemoglobin content.* American journal of hematology, 2008. **83**(4): p. 307-310.
7. Ganz, T., *Systemic iron homeostasis.* Physiol Rev, 2013. **93**(4): p. 1721-41.
8. Ogawa, C., et al., *The target hemoglobin content values of reticulocytes for efficient anemia improvement are achieved by low ferritin levels and moderate transferrin saturation: a retrospective observational study.* Hematology, 2020. **25**(1): p. 71-78.
9. Goodnough, L.T., E. Nemeth, and T. Ganz, *Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis.* Blood, 2010. **116**(23): p. 4754-61.
10. Kuragano, T., et al., *Low transferrin saturation (TSAT) and high ferritin levels are significant predictors for cerebrovascular and cardiovascular disease and death in maintenance hemodialysis patients.* PLoS One, 2020. **15**(9): p. e0236277.
11. Nuhbegovic, S., et al., *Importance of hemoglobin content in reticulocytes in the evaluation of iron status in hemodialysis patients.* HealthMED, 2011. **5**: p. 960-964.
12. Chaipokam, J., T.N. Nakorn, and R. Ponlapat, *Diagnostic accuracy of reticulocyte hemoglobin content in Thai patients with microcytic red cells as a test for iron deficiency anemia.* Asian Biomedicine, 2017. **10**: p. s31 - s37.
13. Karagülle, M., et al., *Clinical significance of reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency anemia.* Turk J Haematol, 2013. **30**(2): p. 153-6.
14. Bouri, S. and J. Martin, *Investigation of iron deficiency anaemia.* Clin Med (Lond), 2018. **18**(3): p. 242-244.
15. Foundation, N.K., *Issues in iron management in the hemodialysis*

*patient.* 2014: https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-6796_IBE_IronManagement_Bulletin_Print_1.pdf.
16. Miwa, N., et al., *Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent in the management of haemodialysis patients with iron deficiency.* Int J Lab Hematol, 2010. **32**(2): p. 248-55.
17. Eschbach, J.W., *Iron requirements in erythropoietin therapy.* Best Pract Res Clin Haematol, 2005. **18**(2): p. 347-61.
18. Thomas, C. and L. Thomas, *Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis.* Lab Hematol, 2005. **11**(1): p. 14-23.
19. Garzia, M., et al., *Reticulocyte hemoglobin equivalent: an indicator of reduced iron availability in chronic kidney diseases during erythropoietin therapy.* Lab Hematol, 2007. **13**(1): p. 6-11.

20. Enders, H.M., *Evaluating iron status in hemodialysis patients.* Nephrol Nurs J, 2002. **29**(4): p. 366-70.
21. Brugnara, C., B. Schiller, and J. Moran, *Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states.* Clin Lab Haematol, 2006. **28**(5): p. 303-8.
22. Brugnara, C., *Reticulocyte cellular indices: a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function.* Crit Rev Clin Lab Sci, 2000. **37**(2): p. 93-130.
23. Wysocka, J. and D. Turowski, *[New reticulocyte indices and their utility in hematologic diagnosis].* Pol Merkur Lekarski, 2000. **8**(49): p. 498-502.
24. Piva, E., et al., *Clinical utility of reticulocyte parameters.* Clin Lab Med, 2015. **35**(1): p. 133-63.
25. Buttarello, M., *Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how?* Int J Lab Hematol, 2016. **38 Suppl 1**: p. 123-32.
26. Gelaw, Y., B. Woldu, and M. Melku, *The Role of Reticulocyte Hemoglobin Content for Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia, and Monitoring of Iron Therapy: a Literature Review.* Clin Lab, 2019. **65**(12).
27. Wirawan, R., et al., *Concordance between Reticulocyte Hemoglobin Equivalent and Reticulocyte Hemoglobin Content in CKD Patients Undergoing Hemodialysis.* Acta Med Indones, 2017. **49**(1): p. 34-40.
28. Cai, J., et al., *Evaluation of the Efficiency of the Reticulocyte Hemoglobin Content on Diagnosis for Iron Deficiency Anemia in Chinese Adults.* Nutrients, 2017. **9**(5).
29. Dwi Lily, L., H. Yetti, and T. Ari, *DIAGNOSTIC VALUE OF RETICULOCYTE HEMOGLOBIN AND SOLUBLE TRANSFERRIN RECEPTOR IN DETERMINING THE IRON STATUS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH HEMODIALYSIS PATIENTS.* Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2019. **12**(9): p. 210-214.
30. Karlsson, T., *Comparative Evaluation of the Reticulocyte Hemoglobin Content Assay When Screening for Iron Deficiency in Elderly Anemic Patients.* Anemia, 2011. **2011**: p. 925907.

## Abstract:

**Background and Objectives**: Iron-deficiency anemia is a common complication in CKD patients in general, and CKD-HD patients in particular. This peculiarity is caused by a combination of factors, on top of which, as a result of the disturbance of the work of the kidneys, is the decline in the kidney's production of erythropoietin and its excretion of hepcidin. It is associated with negative effects on the patient's quality of life, heart function, hospitalization and death rates. The aim of this research was to study the iron status of a group of CKD-HD patients by using traditional measures and CHr in order to find a test of better diagnostic value for IDA.

**Methods**: Cross-sectional study conducted at Al Mowasat University Hospital and the University Maternity Hospital laboratory, between March 2021 and February 2022, on (59) CKD-HD patients (27 females and 32 males) with anemia (hg <13.5 g/dl for males, <12 g/dl for females), treated with EPO. Their ages ranged from 22 to 73 years. The following tests were conducted for all patients: SI, TIBC, Ferritin, and a CBC including reticulocytes study. IDA was diagnosed according to the criterion: (TSAT<20% and Ferritin <200 g/L). Cutoff points were determined for CHr from ROC curves.

**Results**: The value of CHr in IDA patients was significantly less than those in NIDA patients. At cut-off value for CHr of 30.3 pg, the sensitivity, specificity, PPV and NPV were 63.2%, 63.4%,44.4% and 78.8%, respectively. Anemia in 68.5% of patients treated with intravenous iron was not IDA.

**Conclusions**: CHr can be used in the study of iron status in patients with CKD-HD, and in monitoring response to intravenous iron therapy.

**Keywords**: Chronic Kidney Disease, Hemodialysis, Iron-Deficiency Anemia, Content of Reticulocyte Hemoglobin, Transferrin Saturation, Ferritin.

## Abstract:

**Background and Objectives**: Iron-deficiency anemia is a common complication in CKD patients in general, and CKD-HD patients in particular. This peculiarity is caused by a combination of factors, on top of which, as a result of the disturbance of the work of the kidneys, is the decline in the kidney's production of erythropoietin and its excretion of hepcidin. It is associated with negative effects on the patient's quality of life, heart function, hospitalization and death rates. The aim of this research was to study the iron status of a group of CKD-HD patients by using traditional measures and CHr in order to find a test of better diagnostic value for IDA.

**Methods**: Cross-sectional study conducted at Al Mowasat University Hospital and the University Maternity Hospital laboratory, between March 2021 and February 2022, on (59) CKD-HD patients (27 females and 32 males) with anemia (hg <13.5 g/dl for males, <12 g/dl for females), treated with EPO. Their ages ranged from 22 to 73 years. The following tests were conducted for all patients: SI, TIBC, Ferritin, and a CBC including reticulocytes study. IDA was diagnosed according to the criterion: (TSAT<20% and Ferritin <200 g/L). Cutoff points were determined for CHr from ROC curves.

**Results**: The value of CHr in IDA patients was significantly less than those in NIDA patients. At cut-off value for CHr of 30.3 pg, the sensitivity, specificity, PPV and NPV were 63.2%, 63.4%,44.4% and 78.8%, respectively. Anemia in 68.5% of patients treated with intravenous iron was not IDA.

**Conclusions**: CHr can be used in the study of iron status in patients with CKD-HD, and in monitoring response to intravenous iron therapy.

**Keywords**: Chronic Kidney Disease, Hemodialysis, Iron-Deficiency Anemia, Content of Reticulocyte Hemoglobin, Transferrin Saturation, Ferritin.

**Syrian Arab Republic**

**Ministry Of High Education and Scientific Research**

**Damascus University**

**Faculty Of Medicine**

**Department Of Laboratory Medicine**

# Diagnostic Value of Reticulocyte Hemoglobin Content in Determining the Iron Status of Chronic Kidney Disease with Hemodialysis Patients in The Hemodialysis Section in Al – Mwasat University Hospital

Scientific research prepared for getting a postgraduate certificate (Master's Degree) in Laboratory Medicine.

By:

Nour Riad Amer

Supervisor:

Prof. Dr. Tahani Ali

2023 / 1444