



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

عَوَامِلُ الْخَطَرِ الْمُرتَبِطَةُ بِفَقْرِ الدَّمِّ مَا بَعْدَ الزَّرْعِ عِنْدَ مَرَضَى زَرْعِ الْكُلْيَةِ

Risk Factors Associated with the Post-Transplant Anemia in Kidney Transplant Patients

بَحْثٌ عِلْمِيٌّ أُعِدَّ لِتَنْيِلِ شَهَادَةِ الدِّرَاسَاتِ الْعُلْيَا فِي الْأَمْرَاضِ الدَّاخِلِيَّةِ

رِئَاسَةُ

الْأُسْتَاذِ الْمُسَاعِدِ الدُّكْتُورِ رَانِدَ

أَبُو حَرْبٍ

إِشْرَافُ

الْمُدْرَسِ الدُّكْتُورِ قُصَيِّ حَسَنِ

إِعْدَادُ طَالِبِ الدِّرَاسَاتِ الْعُلْيَا

يَاسِينَ الْعَبْدُاللهِ

قائمة المحتويات (الفهرس)

العنوان	الصفحة
الفهرس	2
قائمة الجداول	6
قائمة الأشكال	7
قائمة المخططات	8
الاختصارات	10
ملخص البحث	11
ABSTRACT	12
الدراسة النظرية	13
الداء الكلوي المزمن	14
تعريف الداء الكلوي المزمن	14
تصنيف الداء الكلوي المزمن	15
فقر الدم عند مرضى الداء الكلوي المزمن	16
الوبائيات	16
الآلية المرضية	17

19	التعريف والتشخيص
19	التقييم المخبري
20	المعالجة
20	إصلاح عوز الحديد
20	- مرضى الداء الكلوي المزمن دون تحال
22	- مرضى التحال الدموي
23	- مرضى التحال البريتواني
24	العوامل المحرصة لتشكل الكريات الحمر
24	- مرضى الداء الكلوي المزمن دون تحال
25	- مرضى التحال الدموي
25	- مرضى التحال البريتواني
26	فقر الدم عند مرضى زرع الكلية
26	الوبائيات
27	الآلية المرضية وعوامل الخطر
27	أسباب فقر الدم باكرا بعد الزرع
28	أسباب فقر الدم بعد الزرع إجمالا
34	التقييم المخبري والتشخيص
37	المعالجة

38	ملء مخازن الحديد
39	- أهداف المعالجة
39	مركبات الحديد
41	استخدام العوامل المحرضة لتشكل الحمر
41	- تعريف بالعوامل المحرضة لتشكل الحمر
44	- المعالجة بالعوامل المحرضة لتشكل الحمر
45	- التأثيرات الجانبية
46	نقص الاستجابة للعوامل المحرضة لتشكل الحمر
47	علاج الإنتان بفيروس Parvo B19
48	الإنذار
48	فوائد تصحيح فقر الدم عند مجمل مرضى الداء الكلوي المزمن
50	الدراسة العملية
51	أهمية البحث وخلفيته
52	الفرضية البحثية
52	السؤال البحثي
52	هدف الدراسة

53	معايير الاستبعاد
53	معايير الاشتغال
53	حجم العينة
54	مراحل العمل
55	الاستبيان
56	الموافقة المستنيرة
57	نتائج الدراسة
57	- وصف عينة البحث
57	- توزيع عينة البحث حسب مختلف عوامل الخطر
69	- دراسة ارتباط فقر الدم بمختلف عوامل الخطر
76	مقارنة مع الدراسات العالمية
84	مناقشة النتائج
85	الاستنتاج
86	التوصيات
87	المراجع

قائمة الجداول

رقم الصفحة	المحتوى	رقم الجدول
15	تصنيف الداء الكلوي المزمن حسب معدل الرشح الكبي والبيلة الألبومينية	1
20	الخيارات العلاجية لإصلاح عوز الحديد في الداء الكلوي المزمن	2
22	الحديد الخلالي مقابل الفموي في مرضى الداء الكلوي المزمن	3
35	التقييم المخبري لفقر الدم بعد الزرع	4
35	حالات نستبعد فيها عوز الإريثروبويتين كسبب لفقر الدم	5
43	مركبات ESAs المتوفرة	6
46	نقص الاستجابة لمركبات ESAs	7
49	التأثيرات الصحية الناجمة عن تصحيح فقر الدم	8
49	التأثيرات الجانبية الناجمة عن تصحيح فقر الدم	9
57	توزع العينة حسب الجنس	10
58	توزع العينة حسب رقم الخضاب قبل زرع الكلية	11
60	توزع العينة حسب رقم الخضاب بعد شهر من الزرع	12
62	توزع العينة حسب رقم الخضاب بعد 6 أشهر من الزرع	13
64	توزع العينة حسب رقم الكرياتينين بعد شهر من الزرع	14
65	توزع العينة حسب رقم الكرياتينين بعد 6 أشهر من الزرع	15
66	توزع العينة حسب العلاج التحريضي	16
67	نسب ظهور فقر الدم قبل زرع الكلية	17
68	نسب ظهور فقر الدم بعد الزرع بشهر	18
68	نسب ظهور فقر الدم بعد الزرع بـ 6 أشهر	19
69	دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد الزرع برقم الخضاب قبل الزرع	20
70	دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد شهر بطريقة العلاج التحريضي	21
71	دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد شهر برقم الكرياتينين بعد شهر	22
73	دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد 6 أشهر برقم الكرياتينين بعد 6 أشهر	23

24	مقارنة مع الدراسات العالمية - توزيع العينات حسب الجنس	76
25	مقارنة مع الدراسات العالمية - توزيع العينات حسب نمط المتبرع بالكلية	77
26	مقارنة مع الدراسات العالمية - نسبة انتشار فقر الدم بعد الزرع	78
27	مقارنة مع الدراسات العالمية - ارتباط تراجع وظيفة الكلية بظهور فقر الدم	80
28	الدراسة الكورية - الارتباط بين استخدام مثبطات المناعة وظهور فقر دم	81
29	الدراسة الأمريكية - الارتباط بين استخدام مثبطات المناعة وظهور فقر دم	82

قائمة الأشكال

رقم الشكل	المحتوى	رقم الصفحة
1	آلية تطور فقر الدم في الداء الكلوي المزمن	18
2	الإريثروبويتين وسيط أساسي في عملية تشكل الكريات الحمر	28
3	مستويات الحديد والفريتتين والإريثروبويتين والكرياتينين بعد الزرع	30
4	تدبير فقر الدم في مرضى الداء الكلوي المزمن	37

قائمة المخططات

رقم المخطط	المحتوى	رقم الصفحة
1	توزع العينة حسب الجنس	58
2	توزع العينة حسب رقم الخضاب قبل زرع الكلية - كامل العينة	59
3	توزع العينة حسب رقم الخضاب قبل زرع الكلية - الذكور	59
4	توزع العينة حسب رقم الخضاب قبل زرع الكلية - الإناث	60
5	توزع العينة حسب رقم الخضاب بعد شهر من الزرع - كامل العينة	61
6	توزع العينة حسب رقم الخضاب بعد شهر من الزرع - الذكور	61
7	توزع العينة حسب رقم الخضاب بعد شهر من الزرع - الإناث	62
8	توزع العينة حسب رقم الخضاب بعد 6 أشهر من الزرع - كامل العينة	63
9	توزع العينة حسب رقم الخضاب بعد 6 أشهر من الزرع - الذكور	63
10	توزع العينة حسب رقم الخضاب بعد 6 أشهر من الزرع - الإناث	64
11	توزع العينة حسب رقم الكرياتينين بعد شهر من الزرع	65
12	توزع العينة حسب رقم الكرياتينين بعد 6 أشهر من الزرع	66
13	توزع العينة حسب العلاج التحريضي	67
14	نسب ظهور فقر الدم	69
15	دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد شهر بطريقة العلاج التحريضي	71
16	دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد شهر برقم الكرياتينين بعد شهر	72
17	دراسة الارتباط الخطي بين رقم الهيموغلوبين بعد شهر من الزرع ورقم الكرياتينين بعد شهر من الزرع	73
18	دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد 6 أشهر برقم الكرياتينين بعد 6 أشهر	74

74	دراسة الارتباط الخطي بين رقم الهيموغلوبين بعد 6 أشهر من الزرع ورقم الكرياتينين بعد 6 أشهر من الزرع	19
77	مقارنة مع الدراسات العالمية - توزيع العينات حسب الجنس	20
78	مقارنة مع الدراسات العالمية - توزيع العينات حسب نمط المتبرع بالكلية	21
79	مقارنة مع الدراسات العالمية - نسبة انتشار فقر الدم بعد الزرع	22

Abbreviations:

(ACEIs) Angiotensin converting enzyme inhibitors

(ARBs) Angiotensin II receptor blocker

(AZA) azathioprine

(ATG) Anti-thymocyte globulin

[CAPRIT] Correction of Anemia and Progression of Renal Insufficiency in Transplant Patients

(CHOIR) Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency

(CKD) kidney disease Chronic

(CMV) Cytomegalovirus

(CSA) Cyclosporine

(DGF) Delayed graft function

(eGFR) estimated glomerular filtration rate

(ESAs) Erythropoiesis-stimulating agents

(G6PD) Glucose-6-phosphate dehydrogenase

(HIF) Hypoxia-Inducible Transcription Factor

(HLA) Human leukocyte antigen

(KDIGO) The Kidney Disease Improving Global Outcomes

(MCH) Mean cell hemoglobin

(MCHC) Concentration Mean cell hemoglobin

(MCV) Mean cell volume

(MMF) mycophenolate mofetil **(MPA)**

(mTOR) inhibitors mammalian (mechanistic) target of rapamycin

(NHANES) National Health and Nutrition Examination Survey

(Tac) Tacrolimus **(FK)**

(TIBC) Total iron binding capacity

(TREAT) Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy

ملخص البحث

خلفية البحث: يعتبر فقر الدم شائعا نسبيا بين مرضى زرع الكلية، و هناك عوامل خطر عديدة تساهم في حدوث فقر الدم بعد الزرع، و يعتبر فقر الدم ذو تأثير هام على نوعية حياة المريض لارتباطه بزيادة معدل الوفيات و عدة تأثيرات جانبية مثل سوء وظيفة القلب و تفاقم تدهور الوظيفة الكلوية، و يعتمد العلاج على إصلاح عوز الحديد و استخدام العوامل المحرصة لتشكيل الكريات الحمر .

هدف البحث: تهدف هذه الدراسة إلى تحديد نسبة انتشار فقر الدم بعد شهر وبعده ستة أشهر من عملية زرع الكلية و المتغيرات المؤثرة على هذا المعدل (العلاج التحريضي و علاج الصيانة - رقم الخضاب قبل الزرع - رقم الكرياتينين بعد شهر و ستة أشهر من الزرع).

مواد وطرائق البحث: هذه الدراسة حشدية مستقبلية حيث تمت متابعة المرضى لستة شهور وجمع المعلومات التالية : رقم الخضاب قبل الزرع، مثبطات المناعة (العلاج التحريضي و علاج الصيانة)، رقم الكرياتينين و رقم الخضاب بعد شهر و ستة أشهر من الزرع، تمت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS.v25).

النتائج: بلغ عدد العينة 92 مريضا، بلغت نسبة انتشار فقر الدم بعد شهر من زرع الكلية 30.4% (28 مريض) و بعد 6 أشهر 16.3% (15 مريض)، كما وجد أن نسبة حدوث فقر دم بعد الزرع بشهر عند المرضى الذين تلقوا ATG كعلاج تحريضي أعلى منها مقارنة بالمرضى بدون علاج تحريضي (ميثيل بريدنيزولون فقط) (46.3% مقابل 17.6% على الترتيب)، متوسط الكرياتينين عند الذين ظهر لديهم فقر الدم بعد شهر 1.36 مغ / د.ل و بعد 6 أشهر 1.31 مغ / د.ل أعلى من متوسط الكرياتينين عند الذين لم يظهر لديهم فقر دم بعد شهر 1.12 مغ / د.ل و بعد 6 أشهر 1.05 مغ / د.ل، مع وجود أهمية إحصائية لكل النتائج السابقة، متوسط رقم الخضاب قبل الزرع عند المرضى الذين ظهر لديهم فقر دم بعد الزرع 9.21 غ / د.ل ، مقابل 9.58 غ / د.ل عند الذين لم يظهر لديهم دون وجود أهمية إحصائية ($P\text{-value} < 0.05$).

الاستنتاج: تؤكد هذه الدراسة أن معدل انتشار فقر الدم بعد الزرع عال نسبيا (بعد شهر من الزرع 30.4% و بعد ستة أشهر من الزرع 16.3%) و تظهر أن لكل من ارتفاع رقم الكرياتينين ونوع العلاج التحريضي المثبط للمناعة ارتباطا بحدوث فقر الدم بعد الزرع على عكس قيم الخضاب قبل الزرع .

كلمات مفتاحية: فقر الدم، زرع الكلية، نسبة انتشار، عوامل الخطر .

ABSTRACT

Background: Anemia is relatively common after renal transplantation, there are many risk factors considered to be associated with the development of anemia in the renal transplant patient, anemia has a significant effect on patient's quality of life because it increases mortality and have multiple adverse effects, including worsening cardiac dysfunction and exacerbating the decline of kidney function, treatment basically depends on iron deficiency repairing and ESAs therapy .

Objectives: Determining the prevalence of anemia one month and six months post renal transplantation, and risk factors associated with post-transplantation anemia (induction and maintenance therapy, pre-transplantation hemoglobin level, creatinine level one month and six months post-transplantation) .

Materials and Methods: This is a prospective cohort study, we followed patients for six months and collected these data: hemoglobin level before transplantation, immunosuppressant (induction and maintenance therapy), hemoglobin and creatinine levels one month and six months post-transplantation, SPSS.v 25 was used for data analysis.

Results: The number of patients was 92, the prevalence of anemia was 30.4%(28 patient) one month post renal transplantation and 16.3% (15 patient) six months post-transplantation, anemia incidence one month post-transplantation was higher in patients whom received Methylprednisolone+ ATG (46.3%) compared to patients whom received only Methylprednisolone (17.6%), average of creatinine level one month post-transplantation in patients with anemia was higher 1.36 mg / dl compared with patients without anemia 1.12mg / dl, average of creatinine level six months post-transplantation in patients with anemia was higher 1.31 mg / dl compared with patients without anemia 1.05g / dl (P-value less than 5% in all previous results), average of Hb level pre-transplantation in patients with anemia one month post-transplantation was 9.21g / dl (lower) compared with patients without anemia one month post-transplantation 9.58 g / dl (P- value > 0.05) .

Conclusion: This study underscores that anemia has a prevalence one month and six months post renal transplantation 30.4% and 16.3% respectively, the induction therapy with ATG and high creatinine levels had associated with post renal transplantation anemia, whereas hemoglobin level pre-transplantation didn't show correlation with post-transplantation anemia.

Keywords: Anemia, kidney transplantation, prevalence, risk factors

الدراسة النظرية



الداء الكلوي المزمن:

يعتبر الداء الكلوي المزمن مشكلة عالمية واسعة الانتشار، إذ ارتفع عدد المستفيدين من برنامج الرعاية الطبية لمرضى الداء الكلوي الانتهائي (في الولايات المتحدة) من 10000 مريض عام 1973 إلى 661648 مريض عام 2013 .^(1,2)

● تعريف الداء الكلوي المزمن:

يعرف الداء الكلوي المزمن :حسب The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) بوجود شذوذات في بنية الكلية أو وظيفتها تستمر لأكثر من ثلاثة أشهر، قد تشمل هذه الشذوذات مشعرا أو أكثر يدل على أذية كلوية (بيلة ألومين / كرياتنين < 30 ملغ / د / غ ، اضطرابات الرسابة البولية ، اضطرابات أنبوبية و شاردية ، شذوذات نسيجية، اضطرابات بنيوية تشخص تصويريا ، قصة زرع كلوي) أو بوجود معدل رشح كبي (eGFR) > 60 مل / د / م 1.73 م².⁽³⁾

باعتقاد eGFR > 60 مل / د / م² كتعريف له يبلغ معدل انتشار الداء الكلوي المزمن في الولايات المتحدة الأمريكية 4.7% أو 8.3 مليون. في أقطار أخرى خارج الولايات المتحدة تم تسجيل معدلات انتشار للداء الكلوي المزمن - معرفا كارتفاع في مستوى كرياتنين المصل أو انخفاض معدل الرشح الكبّي أو زيادة البيلة الألبومينية - تتراوح بين 1 - 30%.^(4,5)

تم تصنيف الداء الكلوي المزمن حسب: The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) إلى: (3)

- المرحلة الأولى: تعرف بوجود معدل رشح كبي طبيعي $GFR > 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ مع بيلة ألبومينية مستمرة .
- المرحلة الثانية: $eGFR$ بين $60 \text{ to } 89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.
- المرحلة الثالثة a: $eGFR$ بين 45 و $59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.
- المرحلة الثالثة b: $eGFR$ بين 30 و mL/min/1.73 m^2 .
- المرحلة الرابعة: GFR بين 15 و $29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.
- المرحلة الخامسة: $GFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ أو ما يعرف بالداء الكلوي الانتهائي (ESRD) .

الجدول رقم 1: تصنيف الداء الكلوي المزمن حسب معدل الرشح الكبي و البيلة الألبومينية

تصنيف الداء الكلوي المزمن حسب البيلة الألبومينية المستمرة			تصنيف الداء الكلوي المزمن حسب معدل الرشح الكبي مل / د / 1.73 m^2	
A1	A2	A3	G1	$90 \geq$
			G2	89-60
طبيعية إلى خفيفة	متوسطة	شديدة	G3a	59-45
			G3b	44-30
> 30 ملغ / غ	300-30 ملغ / غ	< 300 ملغ / غ	G4	29-15
> 30 ملغ / ممول	300-30 ملغ / ممول	< 300 ملغ / ممول	G5	$15 >$



فقر الدم عند مرضى الداء الكلوي المزمن:

يعتبر فقر الدم شائعاً بين المرحلة الثالثة وحتى الخامسة من الداء الكلوي المزمن وينجم عن العوز النسبي للإريثروبويتين إضافة لعوز الحديد والالتهاب المزمن ولضياح الدم أثناء جلسات التحال الدموي والحاجة المتكررة لسحب الدم والحمية الغذائية المفروضة على المريض، وهو يفاقم اضطراب الوظيفة القلبية عن طريق زيادة حصيل القلب ومقاومة ضخامة البطين الأيسر كما يفاقم تدهور الوظيفة الكلوية ويسبب للإدراك والتركيز الذهني. (6)

يساهم فقر الدم بشكل هام في تخفيض نوعية الحياة لمرضى الداء الكلوي المزمن، فقبل الإريثروبويتين البشري كان مرضى التحال يحتاجون لنقل الدم المتكرر مما يعرضهم لاختلاطات مثل فرط حمل الحديد و الخمج بالتهابات الكبد الفيروسية والتحصن لمستضدات الكريات البيض الإنسانية (HLA). (6)

● الوبائيات:

تظهر معلومات National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) أن مستويات الخضاب تبدأ بالانحدار عند معدل رشح كبي أقل من 75 مل / د / 1.73 م² عند الرجال و أقل من 45 مل / د / 1.73 م² عند النساء، بينما يزداد انتشار قيم خضاب > 13 غ / د.ل مع مستويات للرشح الكبي تحت 60 مل / د / م² عند الرجال وتحت 45 مل / د / م² عند النساء عموماً، و أن انتشار فقر الدم يزداد من 1% بين المرضى الذين لديهم معدل رشح كبي 60 مل / د / 1.73 م² إلى 9% مع معدل رشح 30 و إلى 33 – 67% مع معدل رشح 15 مل / د / م². (7)

بين المرضى الذين يتلقون رعاية صحية منتظمة وجدت القيم التالية للخضاب حسب مرحلة الداء الكلوي: (8)

1. 12.8 g / dl: (CKD stages 1 and 2)

2. 12.4 g /dl : (CKD stage 3)

3. 12 g / dl : (CKD stage 4)

4. 10.9 g / dl : (CKD stage 5)

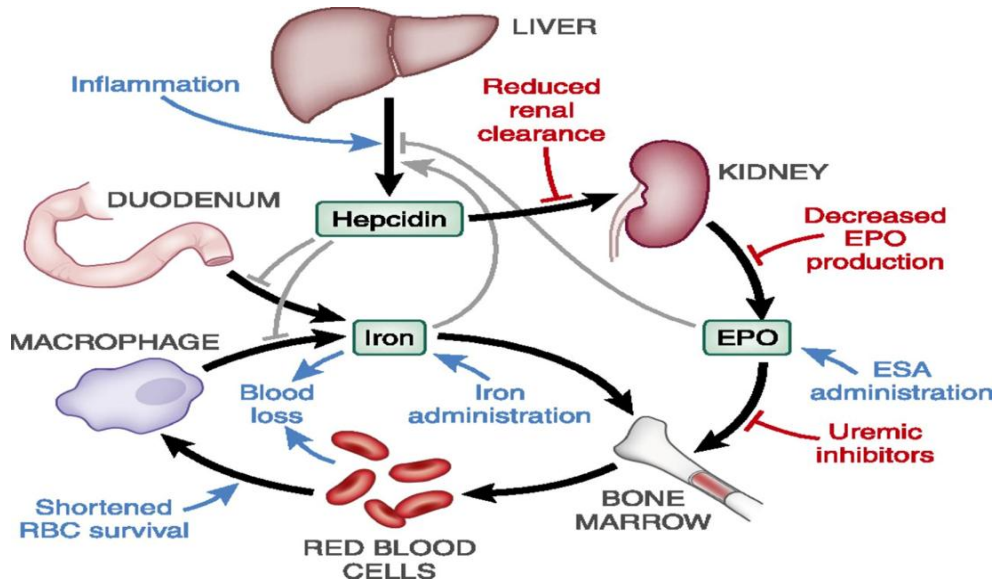
فقر الدم الكلوي المنشأ نموذجيا هو فقر دم معزول سوي الحجم و الصباغ دون نقص مرافق في البيض أو الصفحات ينخفض فيه كل من إنتاج الكريات الحمر و فترة حياتها لكن السبب الأول أكثر أهمية، حيث أن نقي العظم الطبيعي - محرضا بالإريثروبويتين - لديه قدرة معتبرة على زيادة إنتاج الكريات الحمر و معاوضة النقص الحاصل في فترة حياتها عادة، لكن هذه المعاوضة المحرصة بالإريثروبويتين تعتل في حالة الداء الكلوي المزمن إذ تبقى مستويات الإريثروبويتين فيه ضمن المدى الطبيعي ولا يظهر التناسب العكسي مع محتوى الدم الأوكسجين المعهود في أنماط فقر الدم الأخرى. (7)

والإريثروبويتين هو هرمون غليكوبروتيني عموده الفقري 165 حمض أميني و أربع معقدات لسلاسل الكربوهيدرات، يفرز بشكل رئيسي من مولدات الليف الخلالية في القشر الكلوي بالقرب من الخلايا الظهارية الأنبوبية و الشعيرات حول الأنبوبية، وهو يحرض إنتاج الكريات الحمر من خلال ارتباطه بمستقبلات الإريثروبويتين الثنائية المتماثلة التي تتوضع على سليفة الحمراء الباكورة، هذا الارتباط ينقذ السليقات و ما يليها من مولدات الحمر من التمثوت الخلوي المبرمج ويعطيها الفرصة لمواصلة الانقسام و النضوج إلى كريات دم حمراء. (9)

إن النقص في محتوى الدم الأوكسجين المحدث بفقر الدم يحرض إفراز الإريثروبويتين من خلال نظام واسع للتعبير الجيني المرتبط بالأوكسجين، وفي قلب هذه المعادلة تبرز عوامل الانتساخ المحرصة بنقص الأكسجة (HIFs)، لذا يبدو أن المشكلة الأساسية في الداء الكلوي المزمن هي الفشل في زيادة إنتاج الإريثروبويتين استجابة للنقص المزمن في تراكيز الخضاب كما أسلفنا.

إن جرعة ESAs التي يحتاجها مرضى الداء الكلوي المزمن أكبر بكثير من معدلات إنتاج الإريثروبويتين الداخلي عند الناس الأصحاء مما يدل على وجود عوامل أخرى تساهم في إحداث فقر الدم عند مرضى الداء الكلوي المزمن، فالعديد من مرضى الداء الكلوي المزمن لديهم تداخل ما بين فقر الدم بسبب عوز الإريثروبويتين وفقر الدم لمرض مزمن الناجم عن عوز الحديد بسبب الوسائط الالتهابية كالسيتوكينات وعلى رأسها إنترلوكين-1 بيتا و عامل النخر الورمي ألفا و اللذان ينقصان استجابة سليقات الحمر للإريثروبويتين و يحرضان تموتها الخلوي المبرمج.

كذلك يبرز دور الهيبسدين وهو أحد بروتينات الطور الحاد يتحرر من الكبد في الحالات الالتهابية ويلعب دورا مفتاحيا في تنظيم استقلاب الحديد حيث يثبط امتصاص الحديد من الأمعاء و يحرض تدميره في البالعات مما ينقص مستويات حديد الدم المتوفرة لاصطناع الهيموغلوبين. (9)



الشكل رقم 1: آلية تطور فقر الدم في الداء الكلوي المزمن

يظهر الشكل آلية تطور فقر الدم في الداء الكلوي المزمن حيث يؤدي انخفاض التصفية الكلوية وما يصاحبه من انخفاض إنتاج الإريثروبويتين لتراجع إنتاج الكريات الحمر في نقي العظم، كما يحدث نقص في عمر الكريات الحمر تحت تأثير الوسط اليوريميائي، إضافة لحدوث فقر دم في سياق مرض مزمن بتأثير الوسائط الالتهابية كالهيبسدين.

● التعريف و التشخيص:

التعريف الحديث لفقر الدم حسب توصيات الـ KDIGO هو تركيز خضاب أقل من 13 غ / د.ل عند الرجال و أقل من 12 غ / د.ل عند النساء وهو يمثل نفس تعريف منظمة الصحة العالمية لفقر الدم مع الانتباه للفروقات عند الأطفال حسب العمر و كذلك عند سكان المرتفعات. (10)

تتضمن دراسة فقر الدم عند مرضى الداء الكلوي المزمن ما يلي:

- تعداد وصيغة كاملين مع مشعرات الكريات الحمر.
- على الرغم من أن فقر الدم في الداء الكلوي المزمن يكون عادة سوي الحجم والصبغ فإن وجود عوز فيتامين B12 أو حمض الفوليك قد يسبب كبر حجم الكريات بالمقابل فإن عوز الحديد وبعض الاضطرابات الوراثية كالتلاسيميا يمكن أن تسبب صغر حجم الكريات.
- كما يجب إجراء دراسة حديد تتضمن قياس مستوى الحديد والسعة الرابطة و إشباع الترانسفيرين (TSAT) و مستوى الفيريتين و نسبة الكريات الحمر ناقصة الصبغ و محتوى الشبكيات من الهيموغلوبين و MCV و MCH و MCHC والتي تصبح أخفض من المجال الطبيعي بعد عوز الحديد طويل الأمد. (10)

● المعالجة :

الجدول رقم 2: الخيارات العلاجية لإصلاح عوز الحديد في الداء الكلوي المزمن

الخيارات العلاجية لإصلاح عوز الحديد في الداء الكلوي المزمن	
دكستران الحديد	100 ملغ يوميا وريديا أو عضليا ل 10 أيام / الجرعة المطلوبة = 0.0442 (الخضاب الهدف - الخضاب الحالي) وزن الجسم الصافي + 0.26 (وزن الجسم الصافي)
سكروز الحديد	5 جرعات وريديا خلال 14 يوم كل جرعة 200 ملغ أو جرعتان كل واحدة 500 ملغ تسريب وريدي بطيء في الأيام 1، 14،
صوديوم فيريك غلوكونات	250 ملغ تسريب وريدي بطيء
فيروموكسيتول	جرعتان كل واحدة 510 ملغ وريديا بفاصل 3 - 8 أيام بينهما

■ إصلاح عوز الحديد:

A- مرضى الداء الكلوي المزمن بدون تحال:

يستطب إعطاء مركبات الحديد لمعظم مرضى الداء الكلوي المزمن الذين لديهم إشباع الترانسفيرين $\geq 20\%$ مع مستوى فريتئين المصل ≥ 100 نانوغرام / مل حيث تكون مخازن الحديد لديهم منخفضة. كما نعطي مركبات الحديد لمعظم مرضى الداء الكلوي المزمن مع فقر دم الذين لديهم إشباع الترانسفيرين $\geq 30\%$ مع مستوى فريتئين المصل ≥ 500 نانوغرام / مل. ⁽¹¹⁾

بالرغم من أن معظم مرضى الداء الكلوي المزمن مع إشباع ترانسفيرين بين 20% - 30% و مستوى فريتئين المصل بين 100 - 500 نانوغرام / مل تظهر خزعة النقي لديهم مخازن حديد طبيعية، إلا أنهم يظهرون استجابة عند استخدام مركبات الحديد إما بتحسين رقم الخضاب أو بنقص الحاجة للعوامل المحرصة لتشكيل الحمر (ESAs).

عادة لا نعالج المرضى الذين لديهم إشباع الترانسفيرين < 30% أو مستوى الفريتئين < 500 نانوغرام / مل لأنهم عادة لا يستفيدون من العلاج (مع أهمية تقييم كل مريض كحالة مستقلة) (12) .
عمليا نعطي مركبات الحديد فمويا لمعظم مرضى الداء الكلوي المزمن غير الموضوعين على التحال بسبب سهولة توفره وسعره الرخيص وعدم الحاجة لمدخل وريدي.

أهم استطبابات الحديد الوريدي عند مرضى الداء الكلوي المزمن (تشمل عمليا معظم المرضى العرضيين) :

1. عوز الحديد الشديد (إشباع الترانسفيرين > 12%) .
2. فقر الدم الشديد ($Hb > 7$ غ / د.ل) عند المرضى غير العرضيين .
3. خطر فقد الدم المستمر (مثل المرضى الذين لديهم نزف هضمي مزمن) .
4. قصة تأثيرات جانبية للحديد الفموي .
5. قصة سابقة للتعنيدي على الحديد الفموي .

أظهر meta-analysis (5 تجارب ، 1404 مريض داء كلوي مزمن بدون تحال) استجابة أفضل في مستوى الخضاب على الحديد الوريدي قياسا بالفموي، رغم أن نسبة المرضى الذين احتاجوا عوامل محرصة لتكون الحمر (ESAs) قد ازدادت و أن الحاجة لنقل الدم كانت متساوية بين المجموعات. (13)

الجدول رقم 3: الحديد الخلالي مقابل الفموي في مرضى الداء الكلوي المزمن

التأثير	الحديد الخلالي	الحديد الفموي
زيادة مستوى الخضاب	أكثر	أقل
زيادة مستوى الحديد	أكثر	أقل
التفاعلات التحسسية	أكثر	أقل
التأثيرات الهضمية (إمساك، إسهال، غثيان، إقياء)	أقل	أكثر
نوعية الحياة	نفس التأثير	نفس التأثير
الوفيات و الوفيات لأسباب قلبية	نفس التأثير	نفس التأثير

B- مرضى التحال الدموي:

المرضى الذين لديهم إشباع الترانسفيرين $\geq 20\%$ والفريتتين ≥ 200 نغ / مل نعطيهم جرعة تحميل من الحديد الوريدي - بعد نفي الإنتان - بغض النظر عن رقم الخضاب أو كون المريض يتلقى مركبات ESAs.

المرضى الذين لا يتلقون ESAs يجب أن تكرر لديهم جرعة الحديد الوريدي حتى نصل TSAT $\geq 20\%$ قبل إدخال مركبات ESAs، عند التعنيد على جرعات الحديد ينبغي تقييم إمكانية وجود مصدر نزفي ولاسيما هضمي.

المرضى المعالجون بمركبات ESAs ندخل لديهم الحديد الوريدي مع الاستمرار بمركبات ESAs حتى نصل قيم الخضاب المطلوبة. (14)

المرضى الذين لديهم TSAT $\geq 30\%$ مع فريتتين مصل ≥ 500 نغ / مل مع خضاب > 10 غ / د.ل أو الذين يتلقون معالجة ب ESAs نعطي جرعة تحميل من الحديد الوريدي بعد نفي الإنتان، وكما سبق نعطي الحديد الوريدي قبل بدء المعالجة بمركبات ESAs، أما إن كان المريض موضوعا مسبقا على مركب ESA نستمر به مع إعطاء الحديد. (12) ، (15)

عند جميع مرضى التحال الدموي المعالجين بمركبات ESAs يقترح إعطاء جرعات صيانة - أو جرعات صغيرة - من الحديد لضمان فعالية المعالجة، بعد تحقيق الخضاب الهدف نحتاج حوالي 250 - 500 ملغ من الحديد لإبقاء مخازن النقي ملاء كفاية لدعم عملية تشكل الحمر عند العلاج بمركبات ESAs . (16)

يستطب إعطاء الحديد خلالي لجميع مرضى التحال الدموي، حيث أظهر الحديد الوريدي فعالية أكثر من الفموي في رفع مستويات الخضاب و ملء مخازن الحديد. (17)

C- مرضى التحال البريتواني :

نعطي الحديد الوريدي لكافة مرضى التحال البريتواني مع $TSAT \geq 20\%$ و مستوى فريتئين ≥ 100 نغ / مل (وجود عوز حديد مطلق) بغض النظر عن رقم الخضاب. كما نعطي الحديد الوريدي لمرضى التحال البريتواني مع فقر دم شديد أو متوسط (مستوى خضاب > 10 غ / د.ل) مع $TSAT \geq 30\%$ و مستوى فريتئين ≥ 500 نغ / مل حيث يستجيب العديد منهم بتحسّن رقم الخضاب أو انخفاض الجرعة المطلوبة من ESAs (رغم أن معظم هؤلاء المرضى لديهم مخازن حديد طبيعية بخزعة العظم). عادة لا نعالج مرضى فقر الدم مع $TSAT < 30\%$ أو فريتئين < 500 نغ / مل لأنهم لا يستجيبون لإدخال مركبات الحديد. (12)

☒ المعالجة بالعوامل المحرّضة لتشكّل الحمر Erythropoiesis-stimulating agents

(ESAs) :

A- مرضى الداء الكلوي المزمن بدون تحال:

نعطي مركبات ESAs لمعظم مرضى CKD مع خضاب > 10 غ / د.ل و $TSAT < 25\%$ و فريتتين < 200 نغ / مل يستثنى من ذلك مرضى الخباثات الفعالة أو المشخصة حديثاً و لاسيما المتوقع شفاؤهم وكذلك مرضى النشبة الدماغية لأنهم معرضون بشكل أكبر لخطر التأثيرات الجانبية لهذه المركبات.

المرضى الذين لديهم $TSAT \geq 25\%$ و فريتتين ≥ 500 نغ / مل نعالجهم أولاً بمركبات الحديد قبل إدخال ESA لأنهم كثيراً ما يستجيبون على الحديد لوحده. إن استخدام ESAs قلل من الحاجة لنقل الدم و بالتالي من اختلاطاته. (14)

عند مرضى الداء الكلوي المزمن يستطب إعطاء كل من الإيبوتين و الداربوبيوتين تحت الجلد ، حيث أظهرت الدراسات أن الجرعة المطلوبة من الإيبوتين لتحقيق الخضاب الهدف هي أقل بحوالي 30% من الجرعة المطلوبة من نفس المركب إن أعطي وريدياً، بالنسبة للداربوبيوتين يعتبر الإعطاء الوريدي و تحت الجلد بنفس الفعالية. (18)

إن الخضاب الهدف عند معظم مرضى الداء الكلوي المزمن بدون تحال هو بين 10 غ / د.ل و 11.5 غ / د.ل باستخدام أقل جرعة ممكنة من ESAs.

بعض المرضى يبدون تحسناً في نوعية الحياة عند مستويات خضاب ≤ 11.5 غ / د.ل بما يحتمل أن نقبل المخاطر المحتملة لتحقيق هذه الأرقام دوم أن نتجاوز عتبة 13 غ / د.ل. (19) ، (20)

B- مرضى التحال الدموي:

ندخل ESAs عند معظم مرضى التحال الدموي مع مستوى خضاب > 10 غ / د.ل الذين ليس لديهم عوز حديد.

دراسة راجعة شملت 62000 مريض تحال دموي أثبتت أن مستويات خضاب متكافئة تم تحقيقها بجرعات من الإريثروبويتين أقل بـ 25 % عند إدخاله تحت الجلد مقارنة بإدخاله وريديا كما أظهرت أن التأثيرات الجانبية والعواقب كالموت و القبولات المشفوية بسبب حوادث قلبية وعائية (قصور قلب، احتشاء عضلة قلبية حاد، نشبات) كانت أعلى في المرضى المعالجين بالإريثروبويتين وريديا ربما بسبب حاجتهم لجرعات أعلى منه. (20)

في معظم المرضى نبدأ بجرعة إريثروبويتين حوالي 50 وحدة / كغ ثلاث مرات أسبوعيا في المرضى الذين لديهم فقر دم شديد أو عرضي يمكن أن نبدأ بجرعة 100 وحدة / كغ ثلاث مرات أسبوعيا.

يتم تعديل الجرعة شهريا حسب رقم الخضاب على ألا تتجاوز الزيادة في قيمة الخضاب 2 غ / د.ل تجنباً للتأثيرات الجانبية للدواء، وإذا تم تجاوز هذه العتبة فيجب تخفيض الجرعة. (14)
ينبغي تحقيق الخضاب الهدف باستخدام أقل جرعة ممكنة من ESAs. (14)

C- مرضى التحال البريتواني:

ندخل مركبات ESAs عند مستويات خضاب > 10 غ / د.ل مع إشباع ترانسفيرين $< 30\%$ و مستوى فريتتين < 500 نغ / مل.

الجرعة البدئية من الإريثروبويتين هي 50 – 100 وحدة / كغ أسبوعيا ، لكن عمليا معظم المرضى يتلقون 10000 وحدة كل أسبوعين ، والحد الأعلى للجرعة هو 20000 وحدة أسبوعيا. (14)

❖ فقر الدم عند مرضى زرع الكلية:

يعتبر فقر الدم شائعاً بعد زرع الكلية و كثيراً ما لا يعالج، بعض الدراسات سجلت نسبة حدوثه بحوالي 40% بعد سنة من الزرع ⁽²¹⁾، و إن مرضى زرع الكلية الذين يعودون إلى التحال لديهم مستوى خضاب أقل من مرضى الداء الكلوي المزمن الذين لم يجروا زرع كلية من قبل (8.9 غ / د.ل مقابل 10.2 غ / د.ل على الترتيب) مما يزيد من الحاجة للاستشفاء ومن الوفيات. ⁽²²⁾

● الوبائيات:

يقسم فقر الدم بعد زرع الكلية إلى:

- a باكر: يحدث خلال أول ستة أشهر من زرع الكلية
- b متأخر: يحدث بعد مرور ستة أشهر من زرع الكلية

خلال أول ستة أشهر من الزرع حوالي نصف المرضى لديهم فقر دم (خضاب > 13 غ / د.ل عند الذكور، خضاب > 12 غ / د.ل عند الإناث) .

بعد سنة من الزرع حوالي 10 - 40% من المرضى لديهم فقر دم.

خلال أول خمس سنوات بعد الزرع حوالي ثلث المرضى لديهم مستوى خضاب > 12 غ / د.ل بينما مستويات خضاب > 11 غ / د.ل تحدث في 12 - 15%. ⁽²¹⁾

● الآلية المرضية و عوامل الخطر:

مسح أوروبي كبير للمرضى بعد الزرع بستة أشهر إلى خمس سنوات أظهر أن مستويات الخضاب المنخفضة كانت مرتبطة ب: حوادث الرفض الحاد، زيادة عمر المتبرع (و خاصة < 60 سنة)، انخفاض تصفية الكرياتينين، الزرع لأكثر من مرة. (21)

دراسة حديثة شملت 336 متلقيا لكلية مزروعة حللت العوامل المختلفة المرتبطة بفقر الدم بعد سنة من زرع الكلية أظهرت أن نسبة انتشار فقر الدم بعد سنة من الزرع هي 32.7% (فقر الدم المتوسط إلى الشديد 15.2%) و أن العوامل المرتبطة بفقر الدم المتوسط إلى الشديد كانت : تدني وظيفة الكلية، الإناث، نسبة إشباع ترانسفيرين > 10%، البيلة البروتينية. (23)

● أسباب فقر الدم باكرا بعد الزرع:

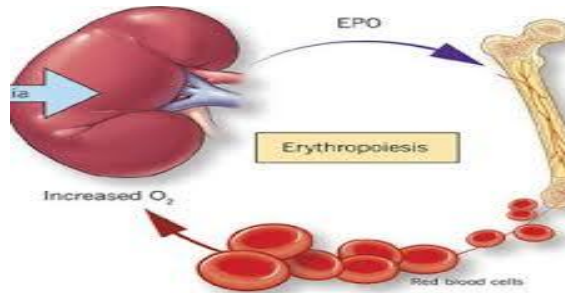
تعود أسباب فقر الدم في الفترة التي تلي الزرع مباشرة إلى: قيم الخضاب المنخفضة أصلا لدى مرضى الداء الكلوي المزمن والنهائي، النزف بسبب العمل الجراحي، سحب الدم المتكرر، فقر الدم التمددي بسبب تسريب كميات كبيرة من السوائل في فترة ما حول الجراحة، كما يعيق عودة الخضاب إلى القيم الطبيعية: سوء وظيفة الطعم، أن يكون عمر المتبرع كبيرا، عوز الحديد. (21)

☒ أهم أسباب فقر الدم بعد الزرع إجمالاً:

1- اضطراب مستويات الإريثروبويتين:

يعود تحسن قيم الخضاب بعد الزرع إلى إنتاج الإريثروبويتين من الكلية الطعم وتراجع الوسط اليوريميائي، تبدأ مستويات الإريثروبويتين بالارتفاع بدءاً من اليوم الثاني للزرع وتصل لحوالي أربعة أضعاف بعد أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع وبعد ذلك الوقت تحدث استعادة للتنظيم بآلية التقييم الراجع السلبي، قد تكون دفقات الإريثروبويتين الباكرة غير كافية لتصحيح فقر الدم بسبب استمرار الوسط اليوريميائي.

قد لا تتلائم الوظيفة الغذائية الصماء للطعم مع الوظيفة الإفرازية ربما بسبب تخرب الخلايا الخلالية حول الأنبوبة المنتجة للإريثروبويتين انتقائياً أو حدوث تنظيم معيب لها. (24)



الشكل رقم 2: الإريثروبويتين وسيط أساسي في عملية تشكّل الكريات الحمر

2- مواصفات المتبرع بالكلية و المتلقي لها:

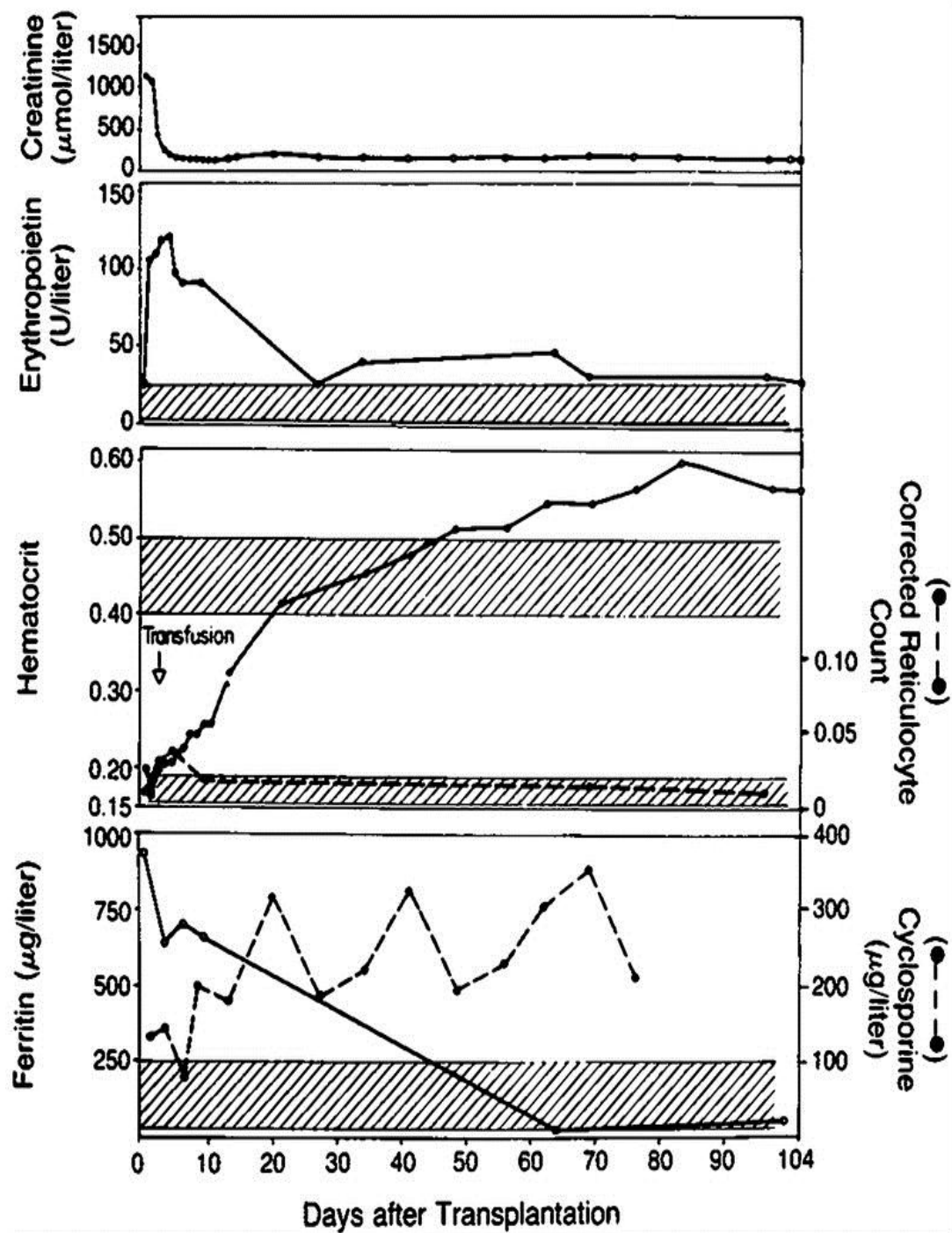
يرتبط عمر المتبرع < 50 سنة بانخفاض مستويات الإريثروبويتين و زيادة حدوث فقر الدم بعد الزرع (25)، بالمقابل تميل المتلقيّة الأنثى أكثر لتملك أرقام خضاب تحت 12 غ / د.ل بعد 6 و 12 شهرا من الزرع ربما بسبب عودة الدورة الشهرية المنتظمة بعد الزرع و نقص الأندروجين النسبي (مقارنة بالذكور). (26)

3- عوز الحديد:

يلعب عوز الحديد دورا هاما في استمرار فقر الدم في الفترة التي تلي الزرع مباشرة، مخازن الحديد بعد الزرع قد تنضب سريعا بسبب النزف الجراحي، سحب الدم المتكرر، استخدام الحديد في تصنيع الحمر (الذي يتعزز بعد الزرع)، كما أن عودة انتظام الدورة الشهرية لدى الإناث بعد الزرع يفاقم عوز الحديد لديهم.

من غير المناسب دوما استخدام مستوى فيريتين المصل لتقييم عوز الحديد كونه أحد بروتينات الطور الحاد التي ترتفع في الحالات الالتهابية، لذا من الضروري استخدام نسبة إشباع الترانسفيرين لتقييم عوز الحديد. (27)

أظهرت دراسة أسترالية نشرت عام 2018 أن وجود إشباع ترانسفيرين > 10% يعد عامل خطر لفقر الدم المتوسط وحتى الشديد بعد الزرع. (23)



الشكل رقم 3: مستويات الحديد والفريتين والإرثروبويتين والكرياتينين بعد الزرع

4-استخدام مثبطات المناعة:

تشمل: azathioprin mycophenolate mofetil وتسمى كذلك

(CellCept ، MMF) ، mycophenolic acid (MPA ، Myfortic) تسبب تثبيطا مناعيا و قد تؤدي لحدوث فقر الدم ، لكن الانخفاض النسبي في قيم الخضاب بسبب هذه الأدوية عادة فقط 0.2 – 0.3 غ / د.ل. (28)

دراسة راجعة كبيرة وجدت أن الارتباط ما بين الميكوفينولات موفيتيل وفقر الدم يعود في جزء منه إلى استخدامه عند مرضى لديهم أصلا نوب رفض حاد. (29)

دراسة أميركية نشرت عام 2002 أظهرت وجود ارتباط بين استخدام ميكوفينولات موفيتيل وحدوث فقر الدم. (30)

Sirolimu (Rapamune) يسبب تثبيطا نقويا و فقر دم وخاصة في الفترة الأولى بعد البدء به و يخف هذا التأثير مع الوقت لكنه قد يكون أشد من ذلك المسجل مع الميكوفينولات موفيتيل، بالمقابل فالمشاركة ما بين السيروليموس و الميكوفينولات قد تزيد من حدوث فقر الدم.

فقر الدم يمكن أن يحدث أيضا مع باقي مركبات target of mammalian (mechanistic) rapamycin (mTOR) inhibitors : everolimus ، temsirolimus. (31)

السيروليموس و مثبطات الكالسينورين (tacrolimus [Prograf, FK, cyclosporine] Neoral ، [GenGra] تسبب فقر دم انحلاليا حيث ترتبط بالمتلازمة الانحلالية اليوريميائية. (32)

الغلوبيولين المضاد للخلايا التيموسية (ATG) : يستخدم إما كعلاج تحريضي أو لمعالجة الرفض الناجم عن مقاومة الستيروئيدات بهدف الوقاية من نوب الرفض الحاد و تأخر وظيفة الطعم. (33)

يتم استعماله عادة وريديا بجرعة كلية 6 – 10 ملغ / كغ (34) و هو يزيد خطر الإنتانات و الخيانات كما يسبب تثبيطا نقويا مما يحدث نقصا في الكريات البيض و الصفائح (35) كما سجلت حالات لحدوث فقر دم بعد تطبيقه (36)، دراسة أميركية نشرت عام 2011 أظهرت أن تطبيقه بجرعة كلية 3 ملغ / كغ عند المرضى منخفضي الخطورة يعطي نفس الفعالية مع تأثيرات جانبية أقل. (37)

دراسة أخرى نشرت عام 2006 أجريت لتقييم فعالية استخدام مشاركة مؤلفة من جرعة منخفضة من ATG (2 ملغ / كغ) + جرعة وحيدة من الريفينوكسيماب (200 ملغ) + جرعة عالية من السيروليموس 12 ملغ يوميا لثلاثة أيام قبل الزرع) كعلاج تحريضي للوقاية من نوب الرفض الحاد و تأخر وظيفة الطعم أظهرت أنها أفضل من استخدام جرعة عالية من ATG.(38)

4- سوء الوظيفة الكلوية:

في الكلية المزروعة مستوى كرياتينين < 2 ملغ / د.ل (< 177 ميكرومول / ل) يرتبط بقوة بحدوث فقر الدم. (39)

5- فشل الزرع والعودة إلى التحال:

يعاني المرضى الذين يعودون للتحال بسبب فشل الزرع من حالة التهابية مزمنة تسبب مقاومة للعوامل المحرصة للإيثروبيوتين، يؤدي استئصال الطعم المزروع إلى تحسن مشعرات الالتهاب المزمن و عودة الحساسية (الاستجابة) للعوامل المحرصة لتشكيل الحمر. (40)

6- متلازمة الكريات البيض العابرة (Passenger leukocyte syndrome):

هي سبب نادر لفقر الدم الانحلالي لدى مرضى زرع الأعضاء الصلبة تحدث في سياق عدم توافق زمر ABO أو RH (الريزيوس) بين المعطي و الآخذ وهي تحدث غالبا بعد زرع عضو من متبرع لديه زمرة دموية O لدى متلق لديه زمرة دموية A أو B، أو بعد زرع عضو من متبرع إيجابي الريزوس لدى متلق سلبي الريزيوس، المتبرع يكون لديه خلايا بائية و بلازمية (تسمى الخلايا البيض المهاجرة) تنتج أنتي آيزوجلوتينين و أنتي ريزيوس (anti-Rh) أنتي بودي والتي بدورها تسبب المتلازمة، تشخص هذه المتلازمة باستخدام اختبار الأنتي غلوبولين (كومباس) المباشر.

العلاج عادة داعم مع إمكانية استخدام فصادة البلازما والمعالجة الحالة للخلايا، دراسة على ثلاثة أشخاص طوروا المتلازمة بينما كانوا يتلقون السيكلوسبورين أظهرت تراجع المتلازمة بعد التحويل إلى التاكروليموس.

(41)

7- الأدوية:

إن استخدام كل من مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs) و حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) يرتبط بحدوث فقر الدم عند مرضى زرع الكلية و ذلك بنمط متعلق بجرعة الدواء. (42)

Ganciclovir يسبب تثبيطاً نقوياً وبالتالي فقر دم بعد زرع الكلية. دراسة كورية نشرت عام 2016 بينت وجود تأثير لاستخدام الأدوية المثبطة لمحور اليرينين _ أنجيوتنسين في حدوث فقر الدم بعد الزرع إذ بلغت نسبة استخدام هذه الأدوية 33.7% مقابل 21.2% في مجموعتي فقر الدم والشاهد على الترتيب. (43)

Trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrim) يسبب أيضاً تثبيطاً نقوياً و فقر دم بعد الزرع، وهذا الأمر صحيح بشكل خاص عند مرضى عوز خميرة G6PD لأن فقر الدم الانحلالي لديهم يمكن أن يتعرض باستخدام المركبات الحاوية على السلفا. (44)

8- الحوادث السريرية والحالات المرضية المرافقة:

نوب الرفض الحاد ترتبط بانخفاض قيم الخضاب بمعدل 0.5 غ / د.ل والذي ربما يعود لانخفاض مستويات الإريثروبويتين (45)، كما تنخفض معدلات الخضاب لمدى مشابه عند مرضى: قصور القلب حديث التشخيص، التهاب المعدة، الداء الوعائي المحيطي، الحوادث الوعائية الدماغية و باقي المراضات المرافقة (21)

دراسة يمنية نشرت عام 2017 أظهرت وجود ارتباط بين كل من نوب الرفض الحاد وتأخر وظيفة الطعم من جهة و حدوث فقر الدم ما بعد الزرع من جهة أخرى. (46)

الإنتانات : CMV ، BK virus ، varicella zoster virus ، tuberculosis ، herpetoviruses ، Parvovirus B19 ، staphylococci ترتبط أيضاً بزيادة الخطر لحدوث فقر الدم. (32)

بينما يعتبر داء الكلية عديد الكيسات عاملاً وقائياً من فقر الدم لارتباطه بزيادة إنتاج الإريثروبويتين، فيما لم يظهر فرط نشاط جارات الدرق الثانوي ارتباطاً بحدوث فقر الدم بعد الزرع في larger retrospective analyses. (47)

10- اضطرابات التغذية:

يعتبر عوز الحديد شائعا بين مرضى زرع الكلية، كما تم تسجيل حالات واضحة من عوز النحاس، حمض الفوليك، فيتامين ب 12 قد تكون عائدة إلى سوء التغذية أو العمر أو الأدوية⁽⁴⁸⁾، فعلى سبيل المثال: في أحد المراكز في باكستان 30% من مرضى فقر الدم بعد الزرع لديهم انخفاض في مستوى الفولات أو فيتامين ب12 ضمن الكريات الحمر. ⁽⁴⁹⁾

في دراسة وحيدة المركز في هنغاريا شملت 992 متلقيا لكلية مزروعة تبين أن وجود انحراف معياري واحد للأعلى في قيم فوسفور الدم (0.8 ملغ / د.ل) كان مرتبطا بانخفاض خضاب الدم بمقدار 0.26 غ / د.ل مع نسبة أرجحية لفقر الدم 1.77. ⁽⁵⁰⁾

● التقييم المخبري والتشخيص:

يشمل التقييم المخبري لمرضى زرع الكلية مع فقر دم الأسباب المشتركة لفقر الدم عند مرضى زرع الكلية وغيرهم، إضافة لتقييم أسباب فقر الدم الخاصة بمرضى زرع الكلية، لاستبعاد الأسباب غير الكلوية لفقر الدم، يجب أن يشمل التقييم المخبري ما يلي:

✓ مشعرات الكريات الحمر / تعداد الشبكيات.

✓ عيار حديد المصل / السعة الكلية الرابطة للحديد / نسبة إشباع الترانسفيرين.

✓ فريتئين المصل / تحري الدم الخفي في البراز.

✓ تحري وجود عوز الفولات أو فيتامين ب 12.

✓ تحري وجود انحلال دموي (بيلروبين لا مباشر، هابتوغلوبين، LDH ...).

✓ كما يجب البحث عن وجود أدوية تسبب فقر الدم وعن دليل على وجود فقد دم أو انحلال دموي.

✓ التثبيط النقوي الشامل يمكن أن يحدث بسبب مثبطات المناعة، العوز الغذائي، الأدوية، الإنتانات الفيروسية.

✓ ينبغي الشك بالمتلازمة الانحلالية اليوريميائية في حال ترافق فقر الدم مع تدهور الوظيفة الكلوية ونقص الصفائح مع دليل على فقر دم انحلاي باعتلال الأوعية الدقيقة. (51)

الجدول رقم 4: التقييم المخبري لفقر الدم بعد الزرع

التقييم المخبري لفقر الدم بعد الزرع
تعداد وصيغة كاملين
الخضاب والهيماتوكريت مع مناسب الكريات الحمر (MCV, MCH, MCHC)
تعداد الشبكيات ومشعراتها
دراسة حديد (حديد، سعة رابطة، نسبة إشباع الترانسفيرين، فيريتين)
تحري الدم الخفي في البراز
مستويات B9, B12 إن لزم
تحري وجود انحلال دموي (بيليروبينات، LDH ، هابتوغلوبين ...) وفق الضرورة

✓ ينبغي التفكير بأسباب أخرى لفقر الدم غير عوز الإريثروبيوتين في الحالات التالية:

1. شدة فقر الدم لا تتناسب مع درجة اعتلال الوظيفة الكلوية.
2. وجود دليل على عوز الحديد.
3. وجود دليل على نقص مرافق في البيض أو الصفائح.

✓ كما أن هناك حالات مرافقة تفاقم شدة فقر الدم كداء الخلايا المنجلية وبعض الأدوية مثل مثبطات جملة الرينين – أنجيوتنسين وكذلك مثبطات المناعة. (51)

✓ كبر حجم الكريات مع نقص البيض أو الصفائح تقترح اضطرابا معمما في تكوّن الدم بسبب سموم أو أعواز غذائية أو عسر تنسج النقي، بالمقابل فإن صغر الحجم قد يعكس وجود عوز حديد.

✓ بالمقابل فإن وجود فقر دم معزول (بدون نقص في البيض أو الصفائح) مع تعداد شبكيات منخفض دون وجود عوز غذائي يقترح وجود إصابة بفيروس Parvo B19 أو وجود الأجسام المضادة للإريثروبيوتين. ⁽²¹⁾

الجدول رقم 5: حالات نستبعد فيها عوز الإريثروبيوتين كسبب لفقر الدم

حالات نستبعد فيها عوز الإريثروبيوتين كسبب لفقر الدم
شدة فقر الدم لا تتناسب مع شدة اعتلال الوظيفة الكلوية
وجود دليل على عوز الحديد
دليل على وجود نقص في الكريات البيض
دليل على وجود نقص في الصفائح

● المعالجة:

استبعاد الأسباب الأخرى لفقر الدم



مستوى الفريتين > 100 نغ / مل نجرب إعطاء حديد وريدي بمفرده 200 – 500 ملغ



مستوى الفريتين < 100 نغ / مل أو عدم استجابة على الحديد الوريدي نعطي إيبوتين 4000 – 6000 وحدة أسبوعيا أو داروبيويتين ألفا 20 – 30 مكغ أسبوعيا



نعدل جرعة ESAs بمعدل 25 – 50% شهريا حتى تحقيق خضاب 10 – 12 غ / د.ل

الشكل رقم 4: تدبير فقر الدم في مرضى الداء الكلوي المزمن

A - نقل الدم:

1- نقل الدم قبل الزرع:

ليس هناك إجماع على تفضيل فائدة نقل الدم قبل الزرع مقابل مضار التحسس وخطر نقل الإلتهابات، عادة لا ننقل الدم روتينيا للمرضى الذين يحضرون لزراعة الكلية. كما يوجد دليل على أن المعالجة بالإريثروبويتين في مرحلة ما قبل الزرع تقلل مع الوقت من الأضرار الارتكاسية المتشكلة مع الوقت نتيجة قلة الحاجة لعمليات نقل الدم. (52) إرشادات KDIGO 2012 توصي بتجنب نقل الدم لمرضى الداء الكلوي المؤهلين لزراعة الأعضاء ما أمكن. (14)

2- نقل الدم في فترة العمل الجراحي و بعد الزرع:

نقل الدم بات غير شائع مع التدبير المناسب، إذ أن الاستخدام المناسب للحديد الوريدي والعوامل المحرصة للإريثروبويتين في مرضى الداء الكلوي المزمن مع أو بدون تحال ينبغي أن يحافظ على قيم الخضاب ≥ 11 غ / د.ل مما يقلل الحاجة لنقل الدم في فترة ما حول الزرع كثيرا. (52) عندما يكون نقل الدم ضروريا فإن مشتقات الدم سلبية CMV و / أو المفلترة مفضلة على المشتقات منزوعة (مخفضة البيض) لأن الفيروسات قد تنتقل بالبلازما، أما تشجيع مشتقات الدم فقد لا يكون ضروريا. (53)

B - تعويض الحديد و ملء مخازنه:

في فترة الزرع يتم استخدام مركبات الحديد عند المرضى الذين لديهم نسبة إشباع ترانسفيرين $> 20\%$ ومستويات فريتئين المصل > 200 نغ / مل، ففي فترة ما حول الجراحة يعتبر مستوى هيماتوكريت $< 30\%$ آمنا و يمكن أن يقلل الحوادث القلبية الوعائية في الفترة الأولى بعد الزرع. تعويض الحديد هام إجمالا وبإمكانه تصحيح فقر الدم حتى عند المرضى ذوي مستويات إريثروبويتين أقل من القيم المثالية المطلوبة. من غير المعروف حتى الآن أيهما أفضل تعويض الحديد فمويا أو وريديا بعد الزرع بانتظار نتائج الدراسات الجارية والمستقبلية. (54)

- أهداف المعالجة: (14)

- عموماً تهدف المعالجة بالحديد إلى تصحيح عوز الحديد ورفع قيمة الخضاب إلى المستوى المطلوب للمريض، حيث نحاول الحفاظ على إشباع ترانسفيرين $\geq 30\%$ ومستوى فريتين المصل ≥ 500 نانوغرام / مل، وعادة يؤمن شوط التسريب الواحد حوالي 1000 مغ من الحديد العنصري.
- بعض المرضى لا يصلون إلى قيم الخضاب المطلوبة رغم تحقيق إشباع ترانسفيرين بحدود 30% ويعتبرون مرشحين للعلاج بمحضرات تشكّل الحمر (ESAs).
- مشعرات الحديد يجب أن يعاد تقييمها بعد المعالجة، نموذجياً بعد شهر من جرعة الحديد الوريدي (أو من آخر جرعة في حال وجود سلسلة جرعات) وكل 3 شهور عند المرضى الذين يتلقون مركبات حديد فموية، إذ يجب التحول إلى المركبات الوريدية في حال بقيت مشعرات الحديد و رقم الخضاب دون المستوى المطلوب .
- المرضى المعندون حتى على الحديد الوريدي لا بد من تقييم إمكانية وجود مصدر نزفي لديهم ولاسيما النزف الهضمي.

● مركبات الحديد:

a. المركبات الفموية :

- عادة نعطي **ferrous sulfate** 325 ملغ 3مرات يوميا والذي يحوي على 65 ملغ من الحديد العنصري، حيث يعطى بين الوجبات إن أمكن تحمله.

- **Ferric citrate** هو خالب فوسفات يمكن أن يستخدم كمركب حديد فموي حيث أظهر فعالية في رفع نسبة إشباع الترانسفيرين و مستوى الفريتتين و تقليل الحاجة لكل من الحديد الوريدي و ESAs سواء عند مرضى التحال أو بدون تحال، هذا و كما حاز المركب على الموافقة في الولايات المتحدة لاستخدامه في علاج فرط فوسفور الدم عند مرضى التحال. (55)

- **بولي بيبتيديات حديد الهيم** توصف بأنها أفضل امتصاصا وتوافرا حيويًا من مركبات الحديد الفموي الأخرى، على كل حال فإن تحليلًا إحصائيًا حديثًا أظهر أن كل من فعاليتها السريعة وتأثيراتها الجانبية مشابهة لباقي المركبات الفموية التي تعتبر أرخص سعرًا. (56)

b. المركبات الوريدية :

- عادة لا نستخدم **iron dextran** في علاج مرضى الداء الكلوي المزمن دون تحالٍ إلا في حال عدم توفر بدائله لأنه يرتبط بخطورة أعلى لحدوث تأثيرات جانبية هامة ولاسيما التآق. (57)
- **Ferumoxytol** الجرعة المفضلة هي 510 ملغ تتبع بجرعة مماثلة بعد 3 – 8 أيام من الجرعة الأولى (البعض يعطي 1020 ملغ كجرعة وحيدة) عادة كافية لتحقيق الأهداف العلاجية. (58)
- **Iron sucrose** الجرعة المفضلة هي 200 ملغ تعطى 5 جرعات خلال أسبوعين وهي جيدة التحمل عادة مع إمكانية إعطاء جرعات أعلى عند الضرورة. (59)
- **Ferric gluconate** في مركب سكروز: الجرعة المفضلة هي 250 ملغ مرة أسبوعيا لثلاث أو أربع جرعات.
- **Ferric carboxymaltose** الجرعة المفضلة 750 ملغ جرعتان خلال أسبوع واحد و هو مركب فعال و آمن نسبيًا. (60)
- **Iron isomaltoside** يمكن أن يعطى بجرعة وحيدة تتجاوز 1000 ملغ وهو متوفر في دول أخرى غير الولايات المتحدة. (61)

أشيع التأثيرات الجانبية لمركبات الحديد هي التآق، هبوط الضغط، الغثيان والإقياء، عدم الارتياح البطني وهي تتراجع تلقائيا عادة، تم تسجيل بعض حالات الأذية الأنبوبية الكلوية عند متلقي مركبات الحديد الوريدي . (62)

يمكن إدخال مركبات الحديد فمويا أو وريديا بناء على شدة فقر الدم، شدة عوز الحديد، قدرة المريض على تحمل الحديد الفموي، مدى استجابة المريض سابقا على الحديد الفموي، وجود قصة سابقة لتأثيرات جانبية للحديد الوريدي، مدى توفر مدخل وريدي.

قد يكون الحديد الوريدي مرتبطا بشكل أكبر بالتأثيرات الجانبية من الفموي. توصيات NICE اقترحت استخدام الحديد الفموي عند المرضى الذين لا يتلقون ESAs لتوفير المركبات الوريدية من أجل الذين لا يتحملون الحديد الفموي أو الذين لم يصلوا للأهداف العلاجية بعد 3 أشهر من المعالجة، كما اقترحت استخدام الحديد الوريدي عند المرضى الذين يتلقون ESAs. (17)

C- العوامل المحرصة لتشكيل الحمر Erythropoiesis-stimulating agents

:(ESAs)

☒ تعريف بمركبات ESAs:

1- الإيبوتين:

هو الإريثروبويتين البشري المؤشب: يحرض تشكل الكريات الحمر عن طريق انقسام و تمايز الخلايا السليفة في نقي العظام يتألف من 165 حمض أميني مع سلاسل مرتبطة بالجليكوزيل ذات رابطة أوكسيجينية وثلاث روابط نتروجينية. (63)

يتم إدخاله إما تحت الجلد أو وريديا مرتين أو ثلاث مرات أسبوعيا (عمر النصف عند الإدخال الوريدي 6 - 8 ساعات) أما الإدخال عبر البريتوان فهو ذو توافر حيوي منخفض جدا. (64)

الجرعة البدئية من الإيبوتين هي 50 - 100 وحدة / كغ أسبوعيا مع إمكانية استخدام جرعات أقل عند المرضى ذوي قيم الخضاب القريبة من 10 غ / د.ل.

عمليا نبدأ عند معظم المرضى بجرعة 4000 - 10000 وحدة تحت الجلد أسبوعيا أو 10000 - 20000 وحدة تحت الجلد كل أسبوعين.

meta-analysis يتضمن سبع تجارب معشاة أظهر عدم وجود فرق بين إعطاء الإيبوتين كل أسبوعين إلى أربعة أسابيع مقارنة بإعطائه أسبوعيا. (18)

للإيبوتين نوعان ألفا وبيتا كلاهما قصير الأمد و يظهران نفس الفعالية في تدبير فقر الدم في الداء الكلوي المزمن، لكن بعض الدراسات تقترح أن الحقن تحت الجلد أقل فعالية في الإيبوتين بيتا منه في الإيبوتين ألفا (65)، دراسات أخرى تظهر أن الإيبوتين بيتا له نصف عمر أطول من الإيبوتين ألفا، و بالتالي قد يتم تحقيق مستويات الخضاب المطلوبة بجرعات أقل منه (66)، لكن إرشادات ال (KDIGO) تقترح أن لنوعي الإيبوتين نفس الفعالية. (67)

2- داروبويوتين ألفا:

هو من مركبات ESAs الجيل الثاني وهو مشابه للإيبوتين يملك سلسلتين مرتبطتين بالغليكوزيل مع رابطتين نيتروجينيتين زائدتين مما يجعل نصف عمره بعد جرعة واحدة وريدية 25.3 ساعة مقابل 8 ساعات للإيبوتين ألفا لذلك يمكن أن يعطى هذا المركب بتواتر أقل من الإيبوتين المعباري بمعدل مرة كل أسبوع أو أسبوعين (68)، حيث أظهرت الدراسات السريرية أن إدخال الداروبويوتين ألفا مرة كل أسبوعين أفضل من الإدخال الأسبوعي للإيبوتين في علاج فقر الدم عند مرضى الداء الكلوي المزمن بدون تحال (69)، وعلى العكس من الإيبوتين فإن الجرعة المطلوبة من الداروبويوتين ألفا هي نفسها سواء كان الإدخال تحت الجلد أو وريديا، عامل التحويل من الإيبوتين ألفا أو بيتا إلى الداروبويوتين ألفا هو 1 : 200. (70)

الداروبويوتين يعطى عادة بجرعة 60 – 200 مكغ تحت الجلد كل أسبوعين إلى أربعة أسابيع وتعديل الجرعات وفواصل الإعطاء حسب الحاجة. (18)

3- Methoxy Polyethylene Glycol Epoetin Beta (C.E.R.A.)

مشتق للإيبوتين تم تطويره عبر تقنيات الهندسة الحيوية البديلة نصف عمر إطراحه 130 ساعة سواء كان الإدخال وريديا أو تحت الجلد حيث أن هناك دراسات تقترح إمكانية إعطاء الدواء مرة واحدة شهريا. (71)

4- Hypoxia-Inducible Transcription Factor Stabilizers

هي مثبطات تنافسية لإنزيمات HIF prolyl hydroxylases and asparagyl

hydroxylase المشتملة في استقلاب HIF و انتساخها.

تسبب زيادة في إنتاج الإريثروبويتين من الكبد و من الكلى المعتلة غير الوظيفية ، هذه المركبات

فعالة فمويا و العديد منها (e.g., roxadustat, daprodustat, vadadustat, and)

(molidustat) يجري اختباره في تجارب الطور الثاني و الثالث السريرية.

نتائج تجارب الطور الثاني تظهر فعالية هذه المركبات سواء في رفع مستوى الخضاب أو الحفاظ عليه

في مرضى الداء الكلوي المزمن سواء مع تحال أو بدون تحال دون اكتشاف تأثيرات جانبية حادة. (6)

، (72)

الجدول رقم 6: مركبات ESAs المتوفرة

مركبات ESAs المتوفرة						
المركب	الجيل الأول	الجيل الثاني			الجيل الثالث	
	إيبوتين ألفا (إيبوجين)	إيبوتين ألفا (بروكرت)	إيبوتين ألفا (إيبركس)	إيبوتين بيتا	داربوبيوتين (آرانسيب)	منشط مستقبل الإريثروبويتين المستمر (ميرسير)
الشركة المصنعة	Amgen	Ortho Biotech	Janssen- Ortho	Roche	Amgen	Roche
البلد	الولايات المتحدة	الولايات المتحدة	العالم باستثناء الولايات المتحدة	أوروبا	أمريكا الشمالية، أوروبا، كندا	أوروبا

✕ المعالجة بالعوامل المحرصة لتشكل الحمر :

المعالجة بالعوامل المحرصة لتشكل الحمر لمدة 12 أسبوعا بعد زرع الكلية و بجرعات أعلى من تلك المستخدمة قبل الزرع قصرت المدة اللازمة لتحسن الهيماتوكريت، وهذا التأثير قد يتعزز في حال وجود اختلاطات (حيث تهبط مستويات الإريثروبويتين). (73)

تعتبر مركبات ESAs فعالة في معالجة فقر الدم فهي تخفف من الحاجة لنقل الدم عند مرضى فقر الدم الشديد وتحسن من نوعية الحياة والأعراض وتحمل الجهد ومن ضخامة البطين الأيسر المرتبطة بالوفيات. (74)

في تجربة عشوائية شملت 92 مريض تلقوا الإيبوتين الوريدي (33000 وحدة) باليوم لثلاث جرعات تبدأ قبل الزرع بثلاث لأربع ساعات لم تظهر المعالجة بالإيبوتين تأثيرا على حدوث أو مدة تأخر وظيفة الطعم بل أظهرت زيادة في خطورة الحوادث الخثرية بعد شهر و بعد سنة. (75)

K/DOQI Anemia 2006 أوصى أن يكون مستوى الخضاب الهدف بين 11 – 13 غ / د.ل عند مرضى الداء الكلوي المزمن (16)، بالمقابل دراسات مسحية عند مرضى زرع الكلية أظهرت زيادة خطورة الوفيات مع مستويات خضاب < 12.5 غ / د.ل. (76)

تجربة Correction of Anemia and Progression of Renal Insufficiency in

Transplant Patients [CAPRIT] المجرة على 125 متلق لكلية مزروعة مع معدل رشح كبي > 50 مل / د / 1.73 م² جعلت المرضى يتلقون الإيبوتين مع مستويات خضاب هدف 13 – 15 غ / د.ل (مجموعة التصحيح الكامل) أو 10.5 – 11.5 غ / د.ل (مجموعة التصحيح الجزئي)، بالمقارنة مجموعة التصحيح الكامل أظهرت : انخفاضا أقل في التصفية الكلوية (2.4 مقابل 5.9)، معدل أقل لتطور الداء الكلوي الانتهائي (4.8 مقابل 21). (77)

هذه النتائج تختلف عن تلك المسجلة في دراسات كبيرة أجريت على مرضى الداء الكلوي المزمن دون

زرع كلية مثل : Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency

و دراسة (CHOIR) Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp

Therapy (TREAT) اللتان أظهرتا زيادة في خطر الحوادث القلبية الوعائية دون تقليل تراجع الوظيفة الكلوية عند محاولة تحقيق قيم خضاب طبيعية باستخدام مركبات ESAs. (78)

إلى أن تثبت دراسات أكبر صحة نتائج تجربة CAPRIT، من الأفضل ألا نستخدم العوامل المحرصة لتشكيل الكريات الحمر مالم يكن مستوى الخضاب $10 > \text{غ / د.ل}$ وأن نحافظ على قيم الخضاب بين $10 - 11 \text{ غ / د.ل}$ ، كما يجب مراقبة ضغط الدم جيدا خلال فترة العلاج. (79)

⊗ التأثيرات الجانبية لمركبات ESAs:

تتضمن ارتفاع متوسط الشدة في مستوى ضغط وزيادة معدل حدوث الحوادث الصمية الخثرية بما في ذلك خثار المداخل الوعائية، ربما ترتبط هذه التأثيرات إلى حد بعيد بزيادة تركيز خضاب الدم لكن هناك بعض الاعتقاد أن مركبات ESAs يمكن أن تعزز قابلية الخثار، النمو الورمي لدى مرضى الخباثات، وتفاقم الحوادث الوعائية لدى مرضى الداء الكلوي المزمن بغض النظر عن تركيز الخضاب.

لذلك ينبغي محاولة استخدام أقل جرعة ممكنة من هذه الأدوية لتجنب تأثيراتها الجانبية المتعددة، وبما أنه لم يتم تحديد حد أعلى آمن لجرعات هذه الأدوية فإن التصعيد في الجرعات غير منصوص به. (10)

-Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT)

أظهرت زيادة في الوفيات المتعلقة بالسرطان عند المرضى الذين لديهم قصة خباثة عند معالجتهم بالداربوبيوتين. (78)

إن مركبات ESAs ينبغي استخدامها بحذر شديد لدى مرضى الخباثات و لاسيما أولئك المتوقع شفاؤهم، وبشكل مماثل فالمرضى الذين لديهم قصة نشبة أو حوادث صمية خثرية يجب استخدام هذه المركبات لديهم بحذر أيضا مع مقارنة الفوائد و المضار. (10)

✕ نقص الاستجابة لمركبات ESAs:

الجدول رقم 7: نقص الاستجابة لمركبات ESAs

نقص الاستجابة لمركبات ESAs	
أسباب ثانوية	أسباب رئيسية
نقص المطاوعة والالتزام بالدواء	عوز الحديد
خسارة الدم	
التسمم بالألمنيوم	الإنتان
فرط نشاط جارات الدرق	
عوز الفولات وفيتامين B12	الالتهاب
اعتلالات الخضاب كالمنجلي	
مضادات عمل الإنجيوكتسين بنوعها	نقص جلسات التحال عن المستوى المطلوب
الأجسام المضادة للإيبوتين	

يعرف نقص الاستجابة للمعالجة بمحرضات الإريثروبيوتين كالتالي: عندما لا يرتفع رقم الخضاب عن المستوى القاعدي بعد أول شهر من المعالجة بمحرضات الإريثروبيوتين بالجرعات المناسبة استناداً إلى وزن الجسم، أو أن يتطلب المريض - بعد العلاج بجرعات ثابتة - زيادتين في الجرعة حتى 50% من الجرعة التي كان سابقاً مستقرًا عليها.

المرضى الذين لديهم عدم استجابة لمحرضات الإريثروبيوتين يحملون إنذاراً أسوأ من أولئك المستجيبين. (47)

أهم أسباب المقاومة لمحرضات الإريثروبيوتين تتمثل في: عوز الحديد، الإنتان والالتهاب، التحال غير الكافي ولا سيما في حالات التحال الذاتي، كما يجب استبعاد نقص الالتزام ونقص المطاوعة للدواء. إذا كان هناك أي شك بوجود عوز حديد فإن تجربة الحديد الوريدي قد تكون مفيدة.

يجب استبعاد عوز فيتامينات ب9 و ب 12 و عوز التيروكسين بالفحوص المخبرية المناسبة كذلك الحال بالنسبة لفرط نشاط جارات الدرق الشديد. (60)

بناء على منشأ المريض العرقي يجب استبعاد اعتلالات الخضاب بإجراء رحلان الخضاب الكهربائي . بعض المرضى الذين يتناولون مركبات ACEIs أو ARBs يحتاجون جرعات أعلى من محرضات الإريثروبيوتين لكن من النادر أن نحتاج لإيقاف المعالجة بهذه الأدوية. بعد استبعاد الأسباب الأخرى ينبغي استقصاء وجود اضطراب بدئي في نقي العظام مثل عسر تنسج النقي عن طريق فحص النقي (بزل أو خزعة)، كما يجب تحري وجود Anti-body mediated PRCA عن طريق قياس مستوى الشبكيات و تحري وجود أضداد الإريثروبيوتين و ربما بزل و خزعة النقي. (25)

D- علاج فقر الدم الناجم عن الإنتان بفيروس Parvovirus B19:

يصحح عن طريق معالجة الإنتان الفيروسي بالغلوبيولين المناعي وتخفيض جرعة مثبطات المناعة لتسهيل التخلص من الفيروس. (80)

● الإنذار:

فقر الدم الذي يستدعي نقل الدم هو عامل خطر لنقل الإنتانات وللتهنؤس المناعي الذي يؤثر على إمكانية إعادة زرع الكلية مستقبلا في حال الحاجة لذلك. (81)

كما يعتبر فقر الدم بعد الزرع مرتبطا بسوء الوظيفة الانقباضية وضخامة البطين الأيسر وزيادة معدل الوفيات (82)، وقد يقلل من بقيا الطعم ويسبب لنوعية الحياة والوظيفة الذهنية. (83)

multivariate analysis لأربع سنوات (اعتمد تعريفا لفقر الدم برقم خضاب أقل من 13 غ / د.ل عند الذكور و أقل من 12 غ / د.ل عند الإناث) أظهر ارتباط فقر الدم بزيادة معدل الوفيات (hazard ratio [HR] 1.69, 95% CI 1.15–2.5) و فشل الطعم (HR 2.56, 95% CI 1.48–4.1) (84)

بالمقابل فإن لتصحيح فقر الدم عند مرضى الداء الكلوي المزمن عموما فوائد عديدة حسب التجارب السريرية أهمها:

- يعاكس معظم التأثيرات القلبية الوعائية الناجمة عن فقر الدم.
- يحسن نوعية الحياة، نمط النوم، الوظيفة الإدراكية.
- يحسن التغذية، الوظيفة الجنسية، انتظام الدورة الشهرية عند الإناث.
- يحسن الوظيفة المناعية ووظيفة الصفائح. (85)

الجدول رقم 8: التأثيرات الصحية الناجمة عن تصحيح فقر الدم

التأثيرات الصحية الناجمة عن تصحيح فقر الدم	
التأثيرات العامة	التأثيرات القلبية الوعائية
تقليل نقل الدم	إنقاص حصيل القلب
تحسين تحمل الجهد	إنقاص حجم الضربة
تحسين نوعية الحياة	إنقاص معدل ضربات القلب
تحسين نمط النوم وتحسن التغذية	التقليل من النوب الخناقية
تحسين الوظائف الإدراكية	التقليل من الإقفار القلبي
تحسين الوظيفة المناعية	تراجع في ضخامة البطين الأيسر
تحسين وظيفة العضلات	
تحسين وظيفة الصفائح	الثبات في توسع البطين الأيسر
تحسن الاكتئاب	

الجدول رقم 9: التأثيرات الجانبية الناجمة عن تصحيح فقر الدم

التأثيرات الجانبية الناجمة عن تصحيح فقر الدم
زيادة المقاومة الوعائية المحيطية
زيادة لزوجة الدم
ارتفاع التوتر الشرياني
ختار المداخل الوعائية
زيادة خطر النشبات

الدراسة العملية

○ أهمية البحث وخلفيته:

يرتبط فقر الدم بعد زرع الكلية بزيادة حدوث فشل الزرع والحوادث القلبية الوعائية، وهنا تكمن أهمية دراسة معدل انتشار فقر الدم بعد زرع الكلية والعوامل المرتبطة بحدوثه.

يتأثر معدل حدوث فقر الدم بعد زرع الكلية بعدة عوامل:

- فقر الدم باكراً بعد الزرع: يحدث بسبب النزف أثناء العمل الجراحي، سحب الدم المتكرر، نضوب مخازن الحديد.
- فقر الدم المستمر (المتأخر) بعد الزرع يعود لعدة عوامل أهمها:
 - ✓ اضطراب مستويات الإريثروبويتين.
 - ✓ استخدام مثبطات المناعة.
- حيث يتم وضع المريض على مجموعة من الأدوية المثبطة للمناعة وتختلف البروتوكولات العلاجية بين مراكز الزرع تبعاً لخبرتها الخاصة وتجاربها السريرية.
- أهم البروتوكولات العلاجية:

1-بردنيزولون فموي + أزانثوبرين + سيكلوسبورين.

2-بردنيزولون فموي + ميكوفينولات موفتيل + سيكلوسبورين.

3-بردنيزولون فموي + ميكوفينولات موفتيل + تاكروليموس.

ويعتبر البروتوكول الأخير هو الأفضل والأوسع انتشاراً بين مراكز الزرع.

✓ الإنتانات.

✓ الأعواز الغذائية.

✓ أدوية وعوامل أخرى.

تشخيص فقر الدم بعد الزرع يجب أن يشتمل على تقييم أسباب فقر الدم المشتركة بين مرضى زرع الكلية وغيرهم وذلك للتأكد من استبعاد الأسباب غير الكلوية لفقر الدم.

سنعتمد في تحري فقر الدم التعريف الموضوع من قبل منظمة الصحة العالمية والذي تم اعتماده لاحقا من قبل الجمعية الأمريكية للزرع حيث يحدد فقر الدم بما يلي: $Hb < 12 \text{ g/dl}$ عند الإناث $Hb < 13 \text{ g/dl}$ عند الذكور.

○ الفرضية البحثية:

تفترض الدراسة معدلا عاليا نسبيا لانتشار فقر الدم خلال الستة شهور الأولى من زرع الكلية.

○ السؤال البحثي:

ما هو معدل انتشار فقر الدم بعد شهر وستة أشهر من زرع الكلية وما هي العوامل المختلفة المؤثرة على هذا المعدل؟

○ هدف الدراسة:

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد نسبة انتشار فقر الدم بعد شهر وبعد ستة أشهر من عملية زرع الكلية وتحديد المتغيرات المؤثرة على هذا المعدل (العلاج التحريضي وعلاج الصيانة المستخدم – رقم الخضاب قبل الزرع – رقم الكرياتينين بعد شهر و ستة أشهر من الزرع).

المواد وطرائق الدراسة:

● نمط الدراسة :

حشدية مستقبلية Prospective Study.

● مكان الدراسة:

مستشفى الأسد الجامعي بدمشق.

● زمن الدراسة:

تمت متابعة أضاير زرع الكلية في عيادة الزرع من عام 2018 حتى 2019 ومتابعة المرضى لجمع بياناتهم.

• معايير الاشتغال:

المرضى الذين خضعوا لعملية زرع كلية بعد ستة أشهر على الأقل من تاريخ بدء الدراسة متضمنةً المرضى الذين توفوا مع طعم وظيفي لأي سبب آخر.

• معايير الاستبعاد:

المرضى الذين خضعوا لإجراء زرع الكلية خلال أقل من ستة شهور من جمع بياناتهم.

المرضى الذين حدث لديهم فقر الدم لأسباب غير متعلقة بزرع الكلية.

المرضى الذين فشل لديهم الزرع وعادوا للتحال خلال ستة أشهر من الزرع.

• حجم العينة:

تم حساب حجم العينة من خلال آلة حاسبة الكترونية موجودة على الموقع الكتروني: www.raosoft.com مع اعتبار فاصل ثقة 95 % ومقدار خطأ مسموح لا يتجاوز 5% وباعتبار حجم الجمهرة 120 نسبة لإحصائيات زرع الكلية وجد أن حجم العينة الأدنى المقبول هو 92 مريضاً.

• مراحل العمل:

- تمت متابعة أضاير المرضى الذين أجروا عملية زرع كلية من نيسان 2018 حتى تاريخ نيسان 2019 وذلك في عيادة زرع الكلية في المستشفى.
- تم جمع المعلومات التالية عن المرضى: رقم الخضاب قبل الزرع، مثبطات المناعة (العلاج التحريضي وعلاج الصيانة المستخدم)، رقم الكرياتينين بعد شهر وستة أشهر من الزرع.
- تم تحديد رقم الخضاب بعد شهر وستة شهور من الزرع بمتابعة السجلات.
- في الحالات التي لم يتمكن من متابعة المريض فيها حتى إتمام ستة أشهر على زرع الكلية تم استبعاد هذا المريض من الدراسة.
- تم تحضير كل المرضى قبل الزرع بميثيل بردينيزولون وريدي (sulo-medrol) كعلاج مثبط للمناعة ثم وضع المرضى على بردينيزولون فموي مع تخفيض تدريجي + ميكوفينولات موفتيل 1 غ + تاكروليموس بجرعة 0.2 ملغ/كغ أو سيكلوسبورين 6-10 ملغ/كغ.
- تم تحضير المرضى عاليي الخطورة بإجراء جلسات فصادة بلازما و/أو ATG (بجرعة كلية 5 ملغ / كغ (/ ريتوكسيماب / سيموليكت (Basliximab).
- تم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج SPSS وتم اعتبار جميع قيم P الأقل من 0.05 ذات قيمة إحصائية بالنسبة للمتغيرات الكمية وتم حساب المتوسط المعياري ثم تم استخدام الاختبار t-test.
- بالنسبة للمتغيرات الكيفية تم حساب النسبة المئوية واستخدام اختبار chi-square .
- كما تمت الاستعانة بخبير إحصائي لإنجاز الحسابات اللازمة.

عوامل الخطر المرتبطة بفقر الدم ما بعد الزرع عند مرضى زرع الكلية في مستشفى الأسد الجامعي
بدمشق

_____ الاستبيان _____

اسم المريض: _____ العمر: _____

الجنس: _____ رقم الإضبارة: _____

تاريخ زرع الكلية:

رقم الخضاب قبل زرع الكلية :

رقم الخضاب بعد شهر من الزرع :

رقم الخضاب بعد ستة أشهر من الزرع :

رقم الكرياتينين بعد شهر من الزرع :

رقم الكرياتينين بعد ستة أشهر من الزرع :

عمر المتبرع :

العلاج التحريضي المستخدم

■ الموافقة المستنيرة:

- عنوان البحث: نسبة انتشار فقر الدم بعد زرع الكلية وعوامل الخطر المرتبطة بحدوثه.
- قبل الموافقة على المشاركة في هذا البحث يرجى الاطلاع على ما يلي:
- سيتم الاطلاع على بعض المعلومات ضمن الملف الطبي من قبل الباحثين المشاركين في الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى مع متابعة حالة المريض وإجراء بعض التحاليل الطبية.
- تفسير الإجراءات: يهدف هذا البحث إلى تحديد نسبة انتشار فقر الدم عند مرضى زرع الكلية في مشفى الأسد الجامعي بعد شهر وستة أشهر وعوامل الخطر المرتبطة بحدوثه.
- المخاطر: لا توجد مخاطر ناجمة عن المشاركة في هذا البحث، كما أن عدم الموافقة على المشاركة في الدراسة لن يؤثر على تدبير الحالة المرضية في المشفى وسيتم اتباع الخطة المعتمدة تقليدياً.
- الانسحاب: المشاركة في هذه الدراسة طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب في أية مرحلة.
- السرية: كل المعلومات التي سوف تستخدم في الدراسة ستبقى سرية ولن يطلع عليها إلا القائمون على البحث.
- الكلفة: تكلفة تحليل عيار مستوى خضاب الدم قبل زرع الكلية وبعده بشهر وستة أشهر وعيار كرياتينين المصل بعد شهر وستة أشهر من زرع الكلية ولا يوجد أية مكافآت مادية مقابل الاشتراك في البحث.
- الموافقة: لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه، وكانت لدي الفرصة لطرح الأسئلة والحصول على إجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الدخول في هذه الدراسة.

التاريخ

توقيع المشارك

اسم المشارك

.....

.....

.....

■ نتائج الدراسة:

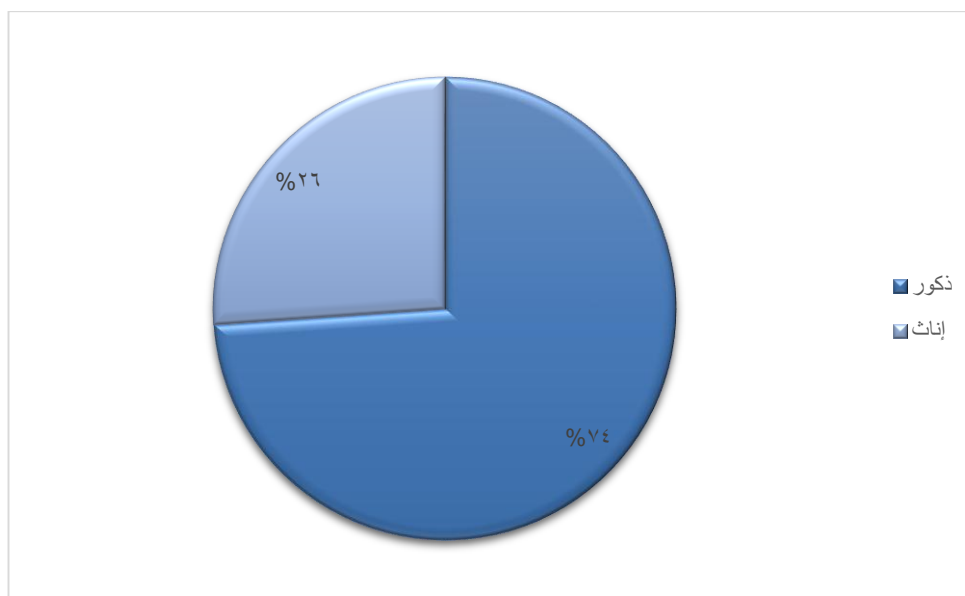
- تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفية (شرحا وصفيا) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة، كما تحتوي أيضا دراسة إحصائية استدلالية تتمثل بالمقارنات و الاختبارات و الدلالات الإحصائية و ذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSSv. 25).

■ وصف عينة البحث:

- توزيع العينة حسب الجنس:

الجدول رقم 10: توزيع العينة حسب الجنس

النسبة المئوية	العدد	الجنس
73.9%	68	ذكور
26.1%	24	إناث
100%	92	المجموع

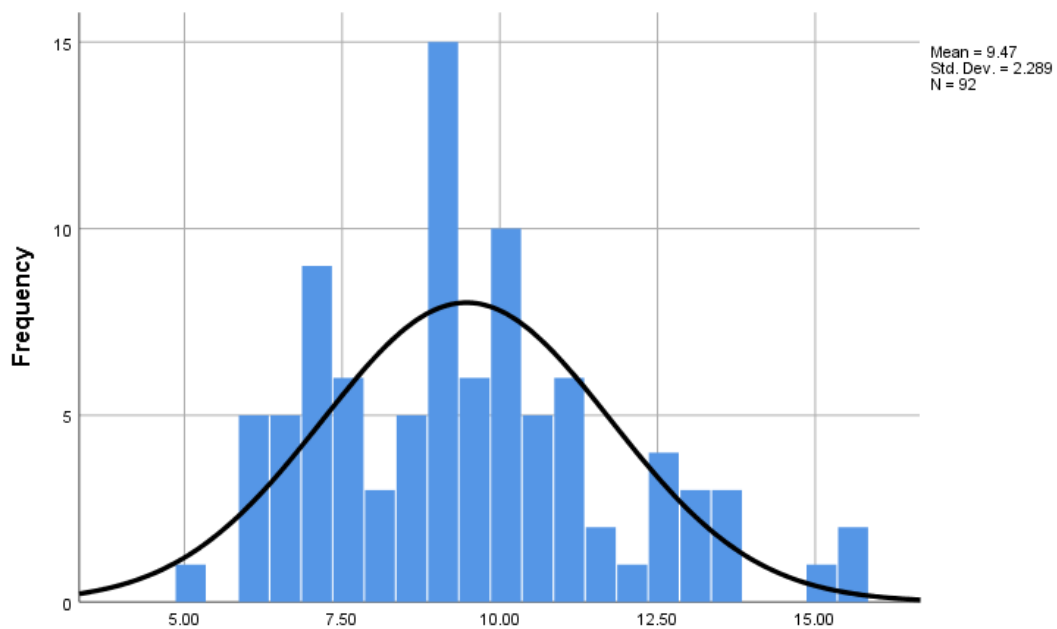


المخطط رقم 1: توزيع العينة حسب الجنس

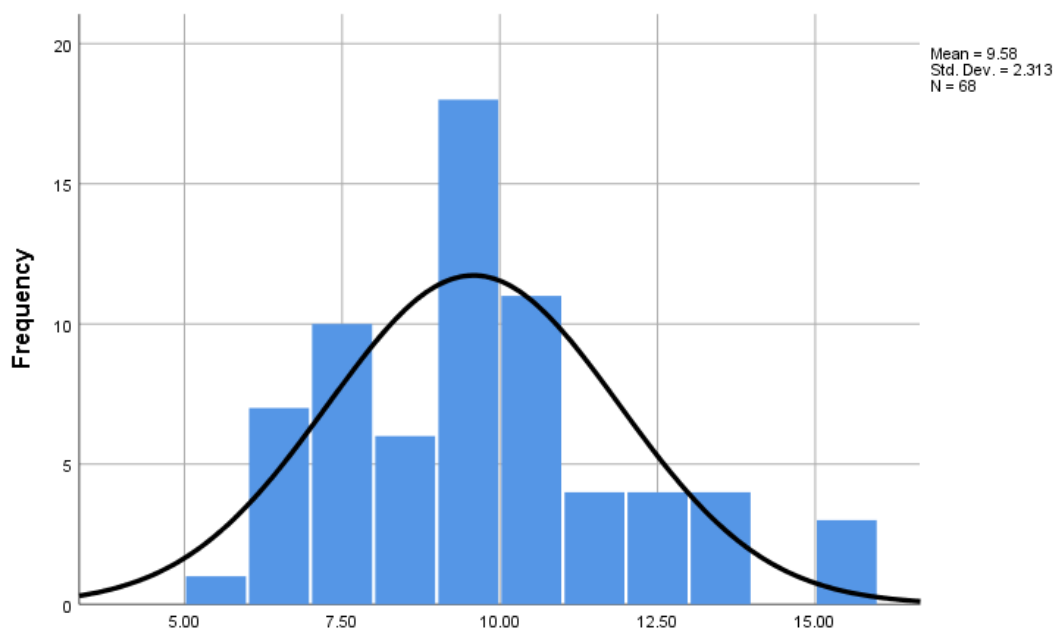
■ توزيع العينة حسب رقم الخضاب قبل زرع الكلية:

الجدول رقم 11: توزيع العينة حسب رقم الخضاب قبل زرع الكلية

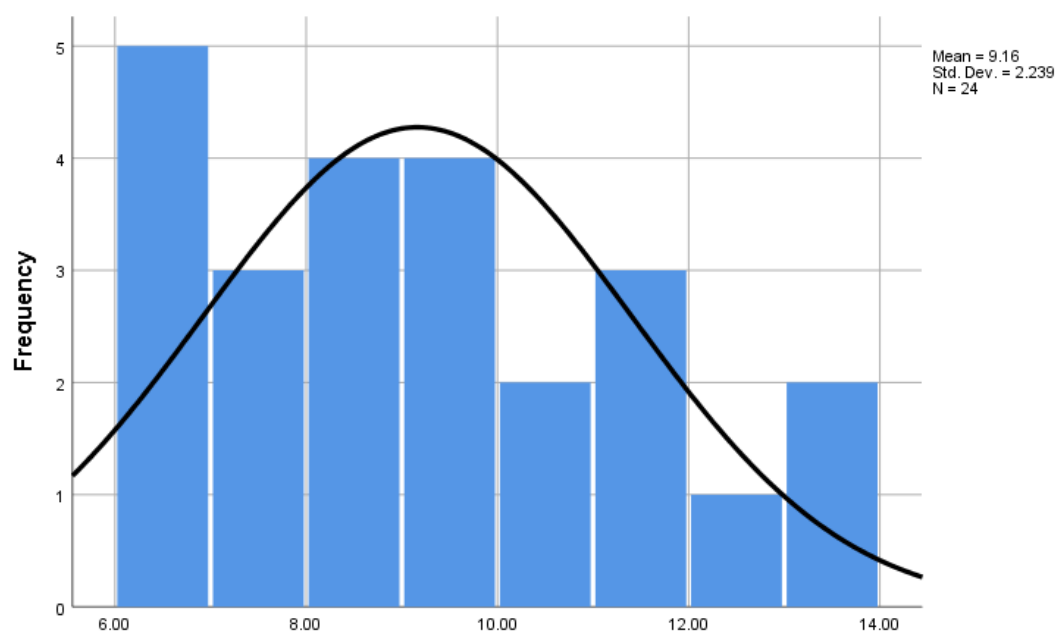
رقم الخضاب قبل زرع الكلية	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
عند كامل العينة	9.4728	2.28887	5.1	15.6
عند الذكور	9.5824	2.31252	5.1	15.6
عند الإناث	9.1625	2.23914	6	13.6



المخطط رقم 2: توزيع العينة حسب رقم الخضاب قبل زرع الكلية - كامل العينة



المخطط رقم 3: توزيع العينة حسب رقم الخضاب قبل زرع الكلية - الذكور

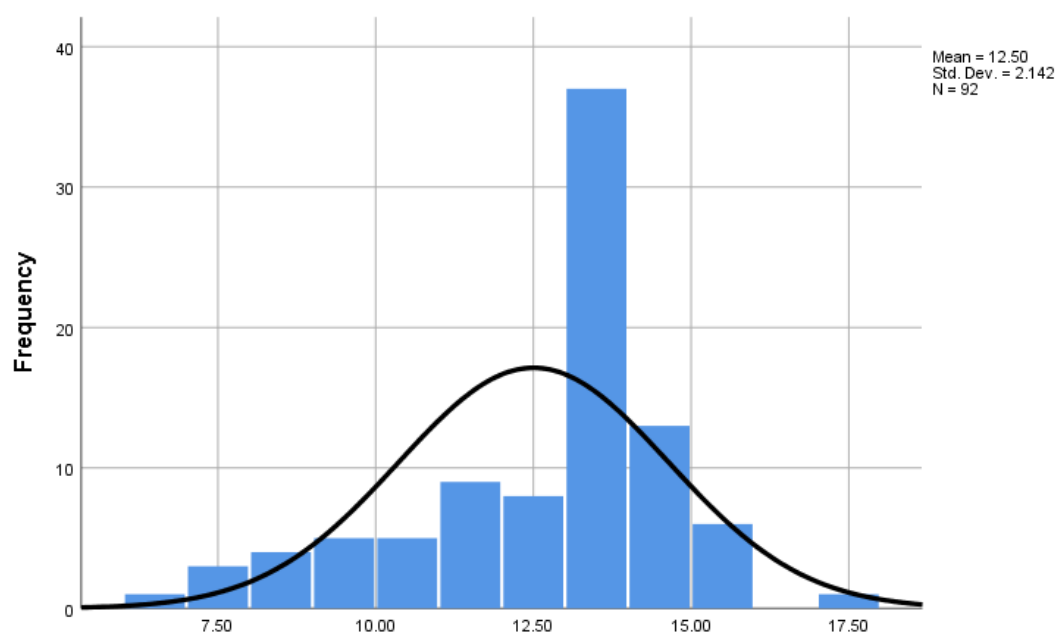


المخطط رقم 4: توزيع العينة حسب رقم الخضاب قبل زرع الكلية - الإناث

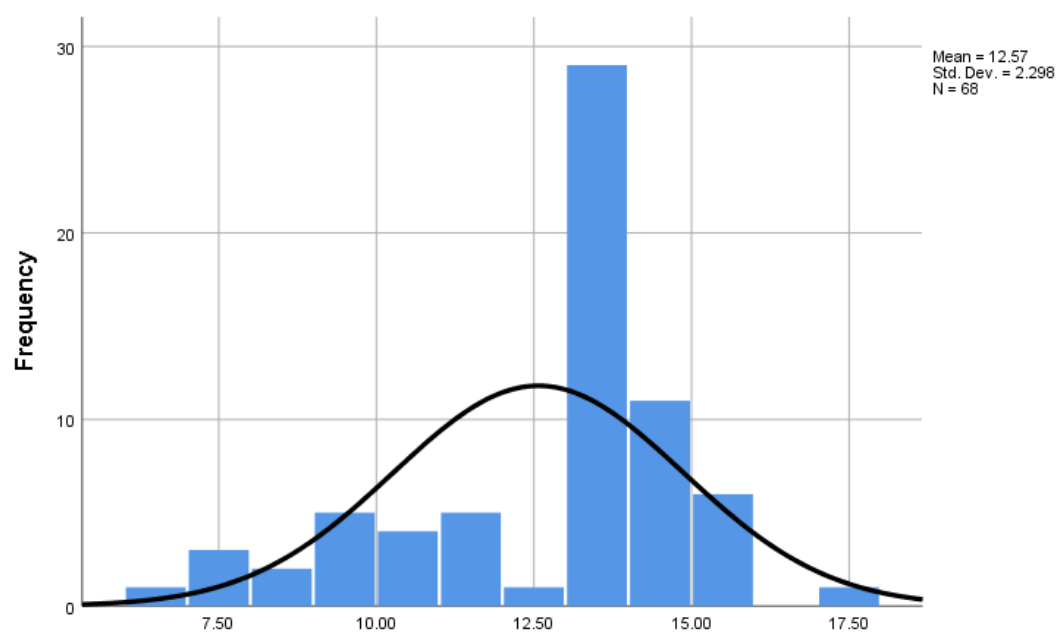
■ توزيع العينة حسب رقم الخضاب بعد شهر من الزرع:

الجدول رقم 12: توزيع العينة حسب رقم الخضاب بعد شهر من الزرع

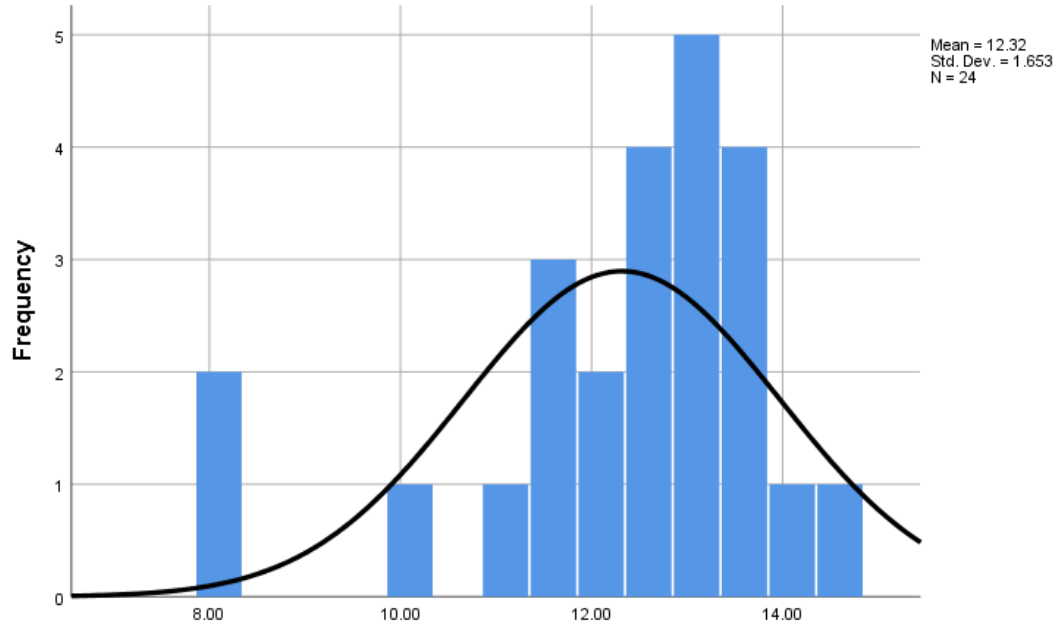
رقم الخضاب بعد شهر من الزرع	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
عند كامل العينة	12.5033	2.14243	6	17.9
الذكور	12.5691	2.29771	6	17.9
الإناث	12.3167	1.65284	8.1	14.8



المخطط رقم 5: توزيع العينة حسب رقم الخضاب بعد شهر من الزرع - كامل العينة



المخطط رقم 6: توزيع العينة حسب رقم الخضاب بعد شهر من الزرع - الذكور

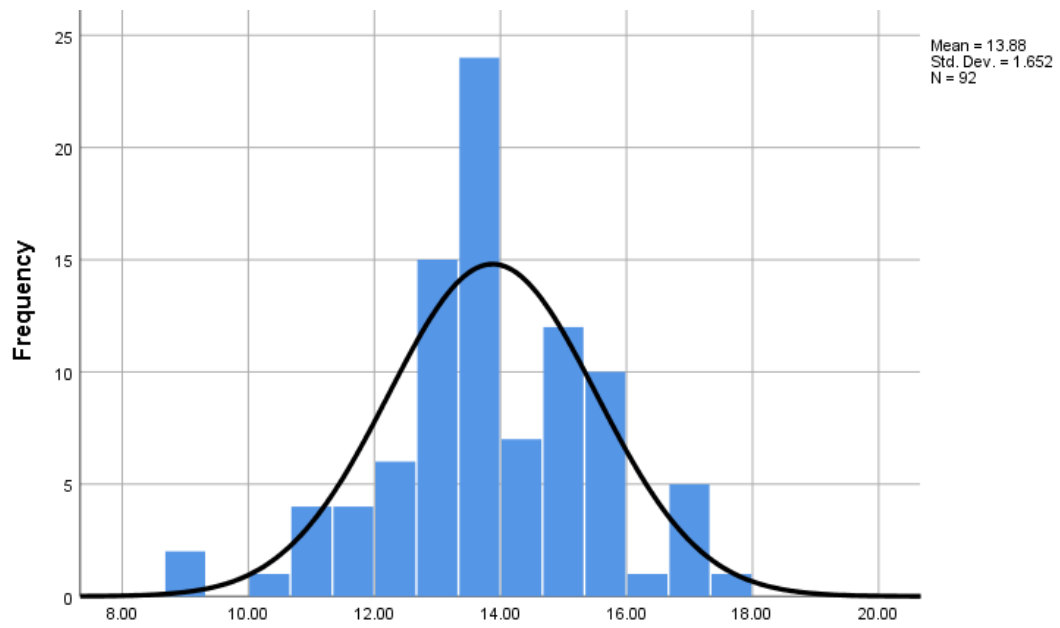


المخطط رقم 7: توزيع العينة حسب رقم الخضاب بعد شهر من الزرع - الإناث

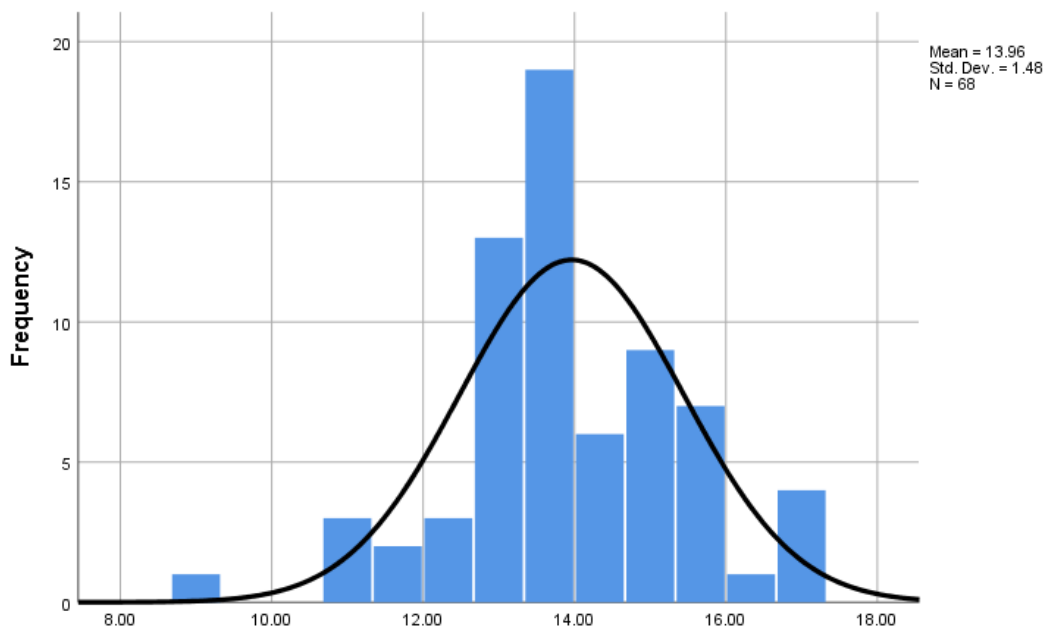
■ توزيع العينة حسب رقم الخضاب بعد 6 أشهر من الزرع:

الجدول رقم 13: توزيع العينة حسب رقم الخضاب بعد 6 أشهر من الزرع

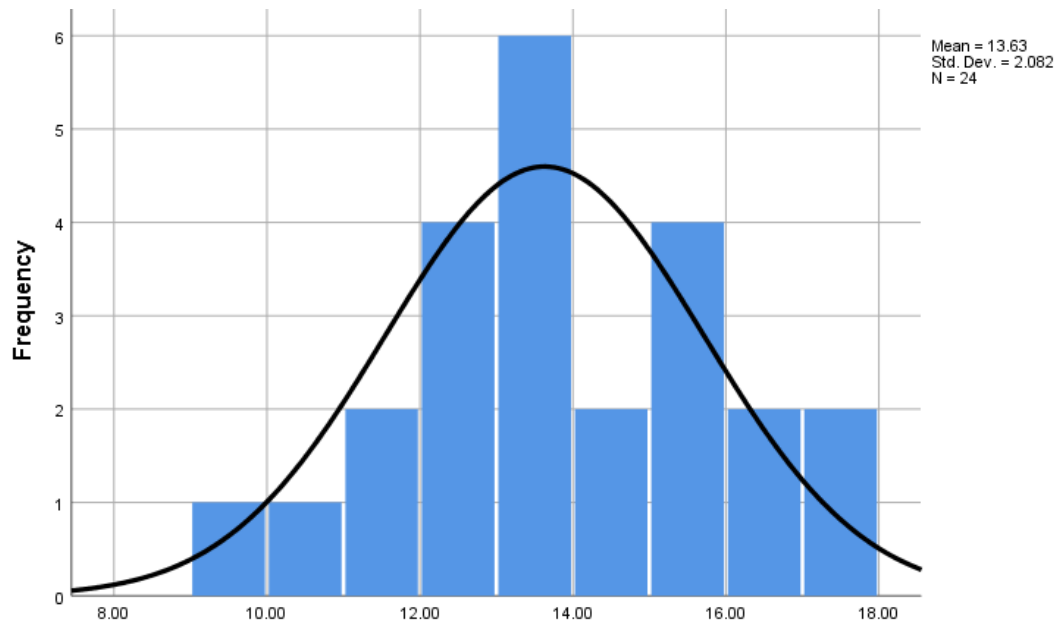
رقم الخضاب بعد 6 أشهر من الزرع	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
عند كامل العينة	13.8751	1.65249	9	17.4
عند الذكور	13.9619	1.48034	9.3	17.2
عند الإناث	13.6292	2.08211	9	17.4



المخطط رقم 8: توزيع العينة حسب رقم الخضاب بعد 6 أشهر من الزرع - كامل العينة



المخطط رقم 9: توزيع العينة حسب رقم الخضاب بعد 6 أشهر من الزرع - الذكور

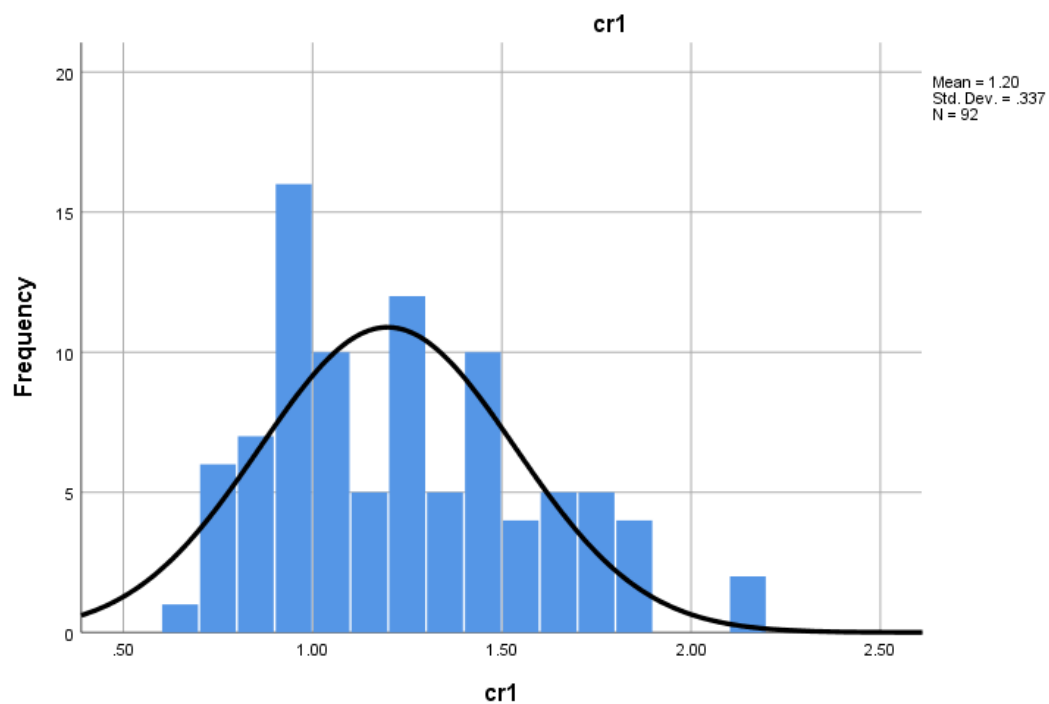


المخطط رقم 10: توزيع العينة حسب رقم الخضاب بعد 6 أشهر من الزرع - الإناث

■ توزيع العينة حسب رقم الكرياتينين بعد شهر من الزرع:

الجدول رقم 14: توزيع العينة حسب رقم الكرياتينين بعد شهر من الزرع

رقم الكرياتينين بعد شهر من الزرع	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الصغرى	القيمة العليا
	1.1980	0.33698	0.6	2.1

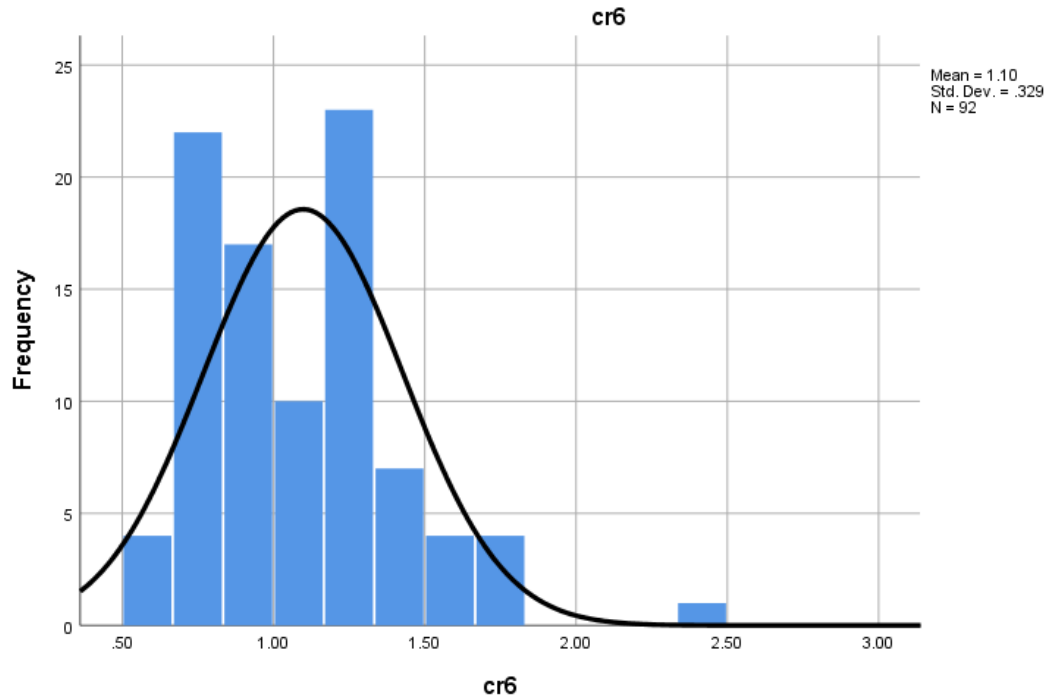


المخطط رقم 11: توزيع العينة حسب رقم الكرياتينين بعد شهر من الزرع

■ توزيع العينة حسب رقم الكرياتينين بعد 6 أشهر من الزرع:

الجدول رقم 15: توزيع العينة حسب رقم الكرياتينين بعد 6 أشهر من الزرع

القيمة العليا	القيمة الصغرى	الانحراف المعياري	المتوسط	رقم الكرياتينين بعد 6 أشهر من الزرع
2.5	0.6	0.32947	1.0979	

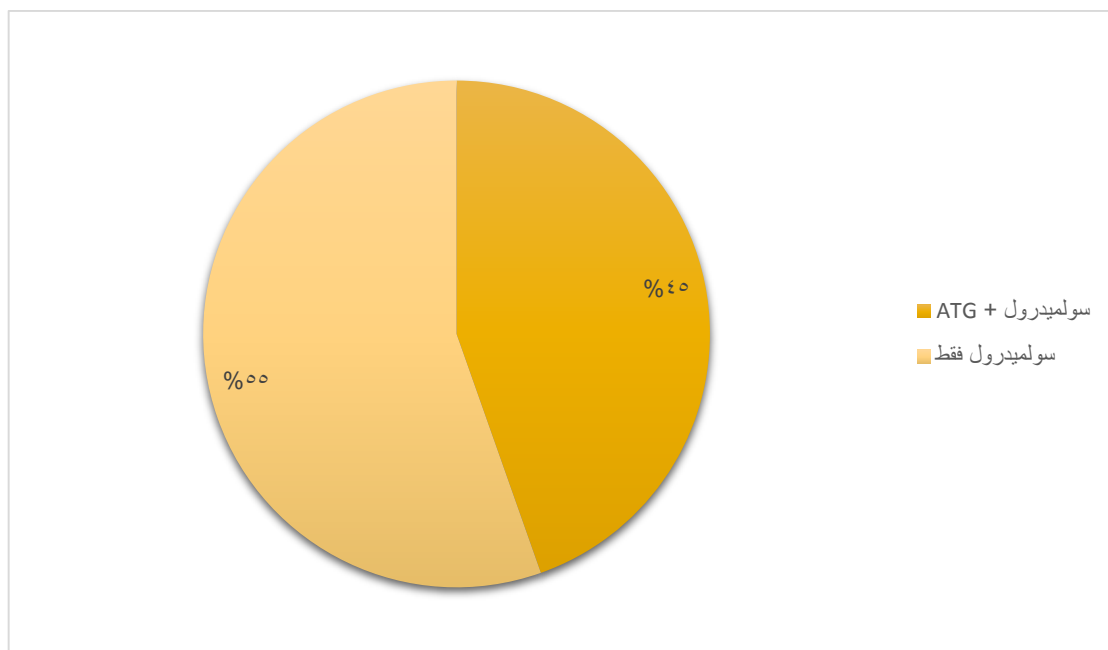


المخطط رقم 12: توزيع العينة حسب رقم الكرياتينين بعد 6 أشهر من الزرع

■ توزيع العينة حسب العلاج التحريضي:

الجدول رقم 16: توزيع العينة حسب العلاج التحريضي

النسبة المئوية	العدد	العلاج التحريضي
%44.6	41	سولميديرون + ATG
%55.4	51	سولميديرون فقط
%100	92	المجموع



المخطط رقم 13: توزيع العينة حسب العلاج التحريضي

■ نسب ظهور فقر الدم قبل زرع الكلية:

الجدول رقم 17: نسب ظهور فقر الدم قبل زرع الكلية

ظهور فقر الدم	العدد	النسبة
الذكور ($HB < 13$)	68/61	89.7%
الإناث ($HB < 12$)	24/21	87.5%
كامل العينة	92/82	89.1%

■ نسب ظهور فقر الدم بعد الزرع بشهر:

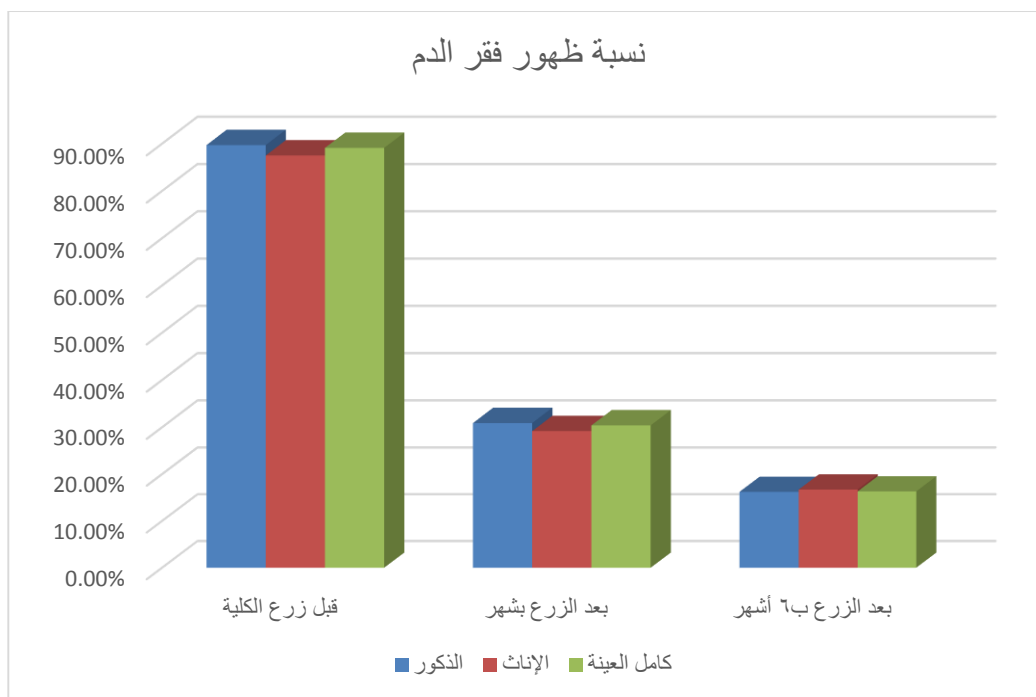
الجدول رقم 18: نسب ظهور فقر الدم بعد الزرع بشهر

النسبة	العدد	ظهور فقر الدم
%30.9	68/21	الذكور (HB<13)
%29.2	24/7	الإناث (HB<12)
%30.4	92/28	كامل العينة

■ نسب ظهور فقر الدم بعد الزرع بـ 6 أشهر:

الجدول رقم 19: نسب ظهور فقر الدم بعد الزرع بـ 6 أشهر

النسبة	العدد	ظهور فقر الدم
%16.2	68/11	الذكور (HB<13)
%16.7	24/4	الإناث (HB<12)
%16.3	92/15	كامل العينة



المخطط رقم 14: نسب ظهور فقر الدم

■ دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد الزرع بشهر برقم الخضاب قبل الزرع:

وجد أن أرقام الخضاب قبل الزرع بلغت قيمة أقل عند المرضى الذين ظهر لديهم فقر دم بعد الزرع بشهر مقارنة بالذين لم يظهر لديهم.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

متوسط الخضاب قبل الزرع عند الذين ظهر لديهم فقر دم بعد شهر 9.21 .

متوسط الخضاب قبل الزرع عند الذين لم يظهر لديهم فقر دم بعد شهر 9.58 .

الجدول رقم 20: دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد الزرع بشهر برقم الخضاب قبل الزرع

	فقر دم بعد شهر	N	Mean	Std. Deviation
Hb قبل الزرع	يوجد	28	9.2179	2.72724
	لا يوجد	64	9.5844	2.08283

$$p\text{-value}=0.529>0.05$$

وبالتالي لا يوجد تأثير هام إحصائياً لرقم الخضاب قبل الزرع في حدوث فقر دم بعد الزرع بشهر.

■ دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد شهر بطريقة العلاج التحريضي:

وجد أن نسبة ظهور فقر دم بعد الزرع بشهر عند المرضى الذين كان علاجهم التحريضي ATG (46.3%) أعلى منها مقارنة بالمرضى الذين اقتصر علاجهم على سولميديرول فقط (17.6%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Chi-square:

الجدول رقم 21: دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد شهر بطريقة العلاج التحريضي

	المجموع	عدم ظهور فقر دم بعد الزرع بشهر	ظهور فقر دم بعد الزرع بشهر	
p-	41	22 (53.7%)	19 (46.3%)	سولميديرول + ATG
	51	42 (82.4%)	9 (17.6%)	سولميديرول فقط
	92	64	28	المجموع

$$\text{value}=0.003<0.05$$

وبالتالي يوجد ارتباط بين استخدام العلاج التحريضي بال ATG وظهور فقر دم بعد الزرع بشهر حيث بدأ أن إعطاء ATG يساهم في حدوث فقر الدم.



المخطط رقم 15: دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد شهر بطريقة العلاج التحريضي

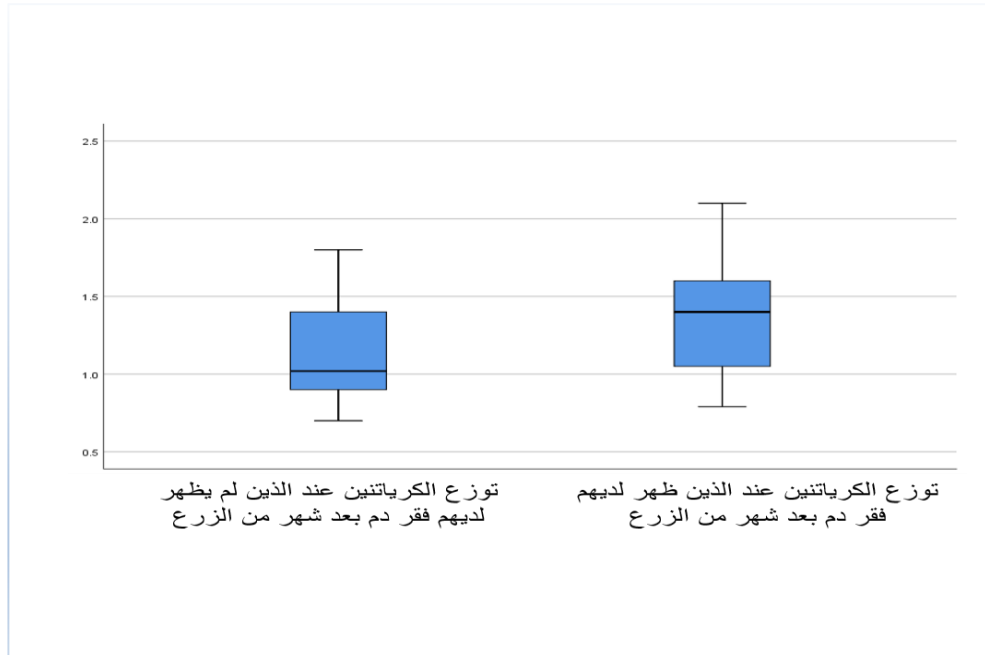
- دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد شهر برقم الكرياتينين بعد شهر:
- وجد أن أرقام الخضاب بعد شهر من الزرع بلغت قيمة أدنى عند المرضى الذين سجلوا قيم كرياتينين مرتفعة مقارنة بأولئك الذين سجلوا قيم كرياتينين طبيعية أو قريبة من الطبيعية. ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:
- متوسط الكرياتينين بعد شهر عند الذين ظهر لديهم فقر الدم بعد شهر 1.36 .
- متوسط الكرياتينين بعد شهر عند الذين لم يظهر لديهم فقر دم بعد شهر 1.12.

الجدول رقم 22: دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد شهر برقم الكرياتينين بعد شهر

	فقر دم بعد شهر	N	Mean	Std. Deviation
Cr بعد شهر	يوجد	28	1.3600	.37639

$$p\text{-value}=0.002<0.05$$

وبالتالي يوجد ارتباط بين رقم الكرياتينين وظهور فقر دم بعد الزرع بشهر حيث كان ارتفاع قيمة الكرياتينين مترافقا مع ظهور فقر الدم.



المخطط رقم 16: دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد شهر برقم الكرياتينين بعد شهر

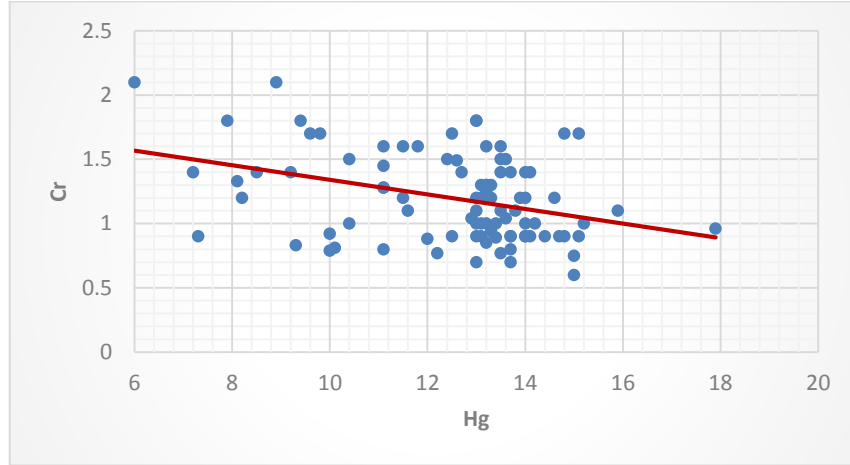
■ دراسة الارتباط الخطي بين رقم الهيموغلوبين بعد شهر من الزرع ورقم الكرياتينين بعد شهر من الزرع:

عن طريق اختبار r person correlation:

Person correlation = $-0.360 \rightarrow$ moderate negative correlation

بنتيجة هامة إحصائياً $\rightarrow p\text{-value}=0.000<0.05$

أي يوجد علاقة (تناسب عكسي بين Cr والهيموغلوبين) بنتيجة هامة إحصائياً .



المخطط رقم 17: دراسة الارتباط الخطي بين رقم الهيموغلوبين بعد شهر من الزرع ورقم الكرياتينين بعد شهر من الزرع

■ دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد 6 أشهر برقم الكرياتينين بعد 6 أشهر:

وجد أن أرقام الخضاب بعد ستة أشهر من الزرع بلغت قيمة أدنى عند المرضى الذين سجلوا قيم كرياتينين مرتفعة مقارنة بأولئك الذين سجلوا أرقام كرياتينين طبيعية أو قريبة من الطبيعية بعد ستة أشهر من الزرع.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

متوسط الكرياتينين بعد 6 أشهر عند الذين ظهر لديهم فقر دم بعد 6 أشهر 1.31.

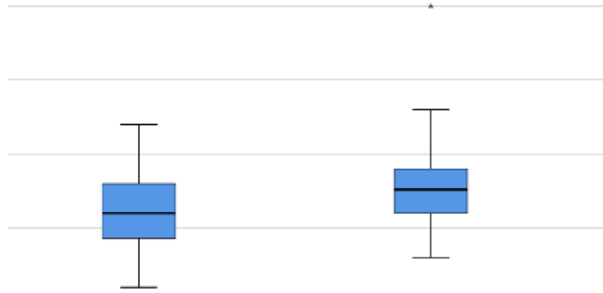
متوسط الكرياتينين بعد 6 أشهر عند الذين لم يظهر لديهم فقر دم بعد 6 أشهر 1.05.

الجدول رقم 23: دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد 6 أشهر برقم الكرياتينين بعد 6 أشهر

	فقر دم بعد 6 أشهر	N	Mean	Std. Deviation
Cr بعد 6 أشهر	يوجد	15	1.3187	.42898
	لا يوجد	77	1.0549	.29083

$$p\text{-value}=0.004<0.05$$

وبالتالي يوجد ارتباط بين رقم الكرياتينين وظهور فقر دم بعد الزرع بـ 6 أشهر حيث كان ارتفاع قيمة الكرياتينين مترافقا مع ظهور فقر الدم.



المخطط رقم 18: دراسة ارتباط ظهور فقر دم بعد 6 أشهر برقم الكرياتينين بعد 6 أشهر

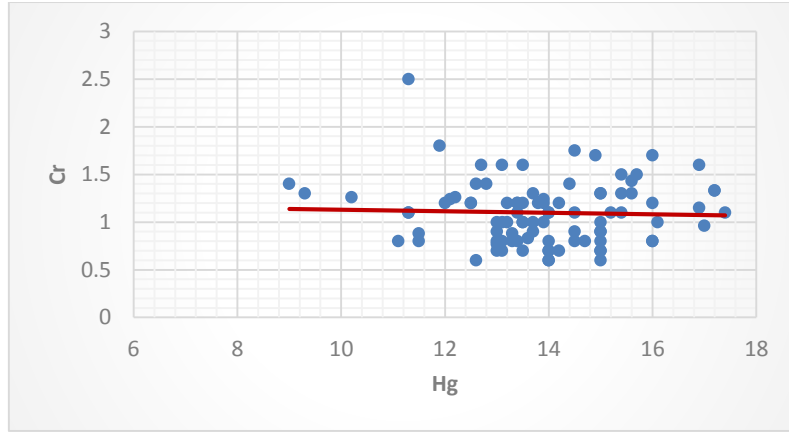
■ دراسة الارتباط الخطي بين رقم الهيموغلوبين بعد 6 أشهر من الزرع ورقم الكرياتينين بعد 6 أشهر من الزرع:

■ عن طريق اختبار r person correlation

■ Person correlation = $-0.041 \rightarrow$ very weak negative correlation

■ بنتيجة غير هامة إحصائياً $\rightarrow p\text{-value}=0.697>0.05$

■ أي يوجد علاقة ضعيفة جداً (تناسب عكسي بين Cr والهيموغلوبين) غير هامة إحصائياً.



المخطط رقم 19: دراسة الارتباط الخطي بين رقم الهيموغلوبين بعد 6 أشهر من الزرع ورقم الكرياتينين بعد 6 أشهر من الزرع

المقارنة مع الدراسات العالمية:

■ ستنتم مقارنة دراستنا بثلاث دراسات عالمية:

الدراسة الأولى:

■ دراسة أجريت في أستراليا من قبل Andy K.H. Lim, Arushi Kansal and John Kanellis

شملت 336 مريض زرع كلية في الفترة الممتدة بين 1 / 1 / 2011 إلى 31 / 12 / 2015 بهدف

دراسة عوامل الخطر المرتبطة بحدوث فقر الدم خلال السنة الأولى من زرع الكلية و نشرت عام

2018.⁽²³⁾

الدراسة الثانية:

- دراسة أجريت في كوريا الجنوبية من قبل Youngil Chang, Tariq Shah, David Min, Jae Wook .Yang

شملت الدراسة 570 مريض زرع كلية في الفترة الممتدة بين عامي 2008 و 2011 بهدف دراسة عوامل الخطر المرتبطة بحدوث فقر الدم بعد زرع الكلية و نشرت في عام 2016.⁽⁴³⁾

الدراسة الثالثة:

- دراسة أجريت في اليمن من قبل Arwa M. Othman, Nagib W. Abuasba, Riyadh Saif- Ali

شملت 113 مريض زرع كلية في الفترة الممتدة بين 1 / 2011 إلى 12 / 2014 بهدف دراسة عوامل الخطر المرتبطة بحدوث فقر الدم بعد زرع الكلية و نشرت عام 2017.⁽⁴⁶⁾

الدراسة الرابعة:

- دراسة أجريت في الولايات المتحدة من قبل Peter D. Yorgina , John D. Scandlingb, Amir Belsona, Jaime Sancheza, Steven R. Alexander and Kenneth A. Andreonic

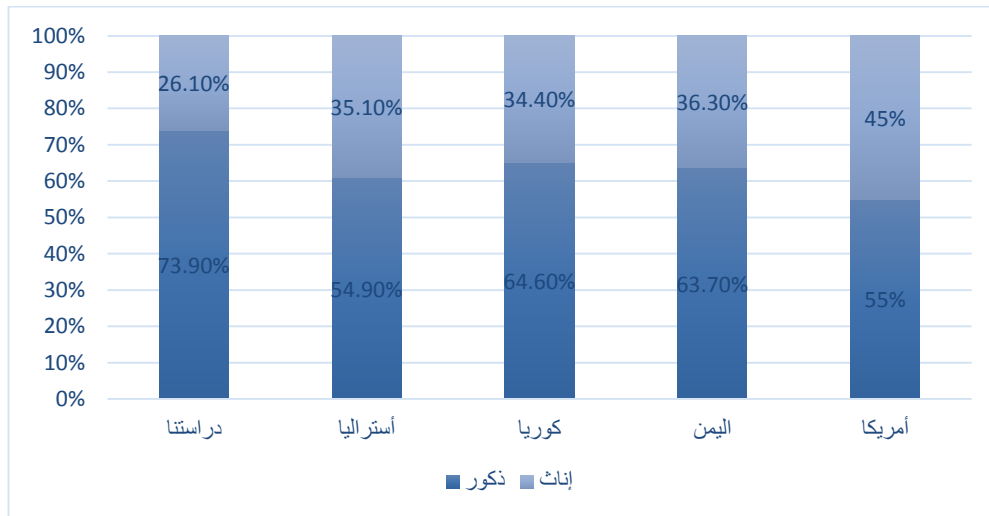
شملت الدراسة 88 مريض زرع كلية في جامعة ستانفورد و 40 مريضا في جامعة كارولينا الشمالية تمت متابعتهم لمدة خمس سنوات بين عامي 1995 و 2001 بهدف تحديد نسبة انتشار فقر الدم متأخر الحدوث بعد زرع الكلية و عوامل الخطر المرتبطة بحدوثه و نشرت عام 2002.⁽³⁰⁾

- مقارنة مع الدراسات العالمية:

- توزيع العينات حسب الجنس:

الجدول رقم 24: مقارنة مع الدراسات العالمية - توزيع العينات حسب الجنس

الجنس	دراستنا	أستراليا	كوريا	اليمن	أمريكا
ذكور	73.9%	64.9%	64.6%	63.7%	55%
إناث	26.1%	35.1%	34.4%	36.3%	45%

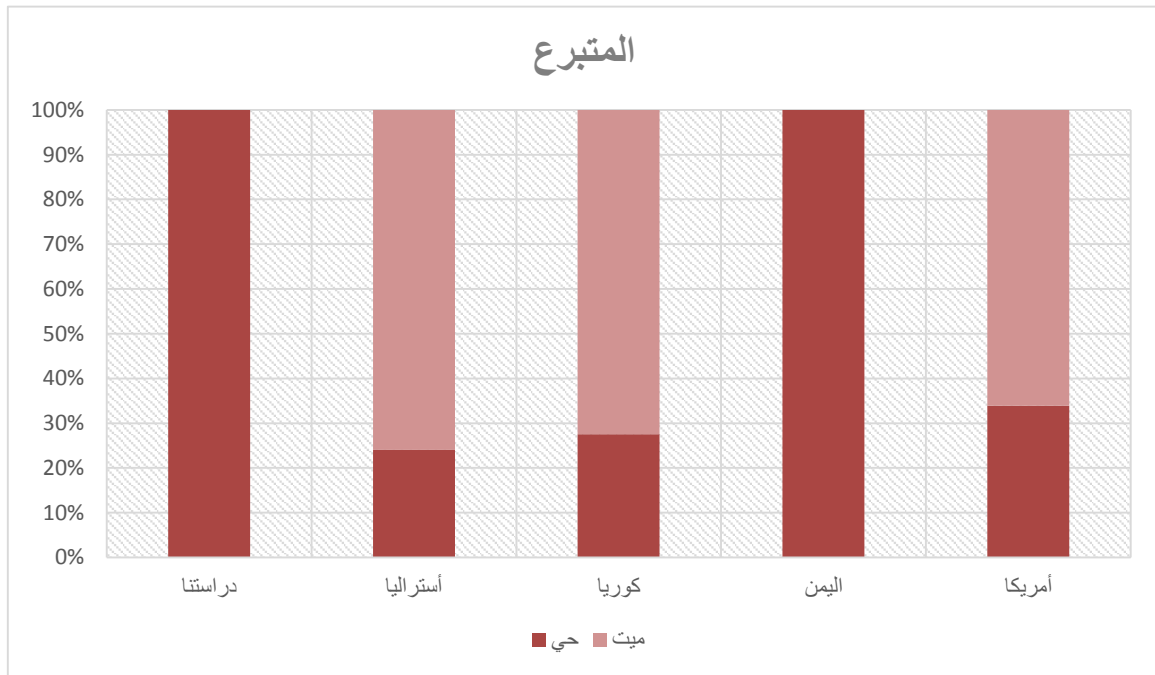


المخطط رقم 20: مقارنة مع الدراسات العالمية - توزيع العينات حسب الجنس

■ توزيع العينات حسب نمط المتبرع بالكلية:

الجدول رقم 25: مقارنة مع الدراسات العالمية - توزيع العينات حسب نمط المتبرع بالكلية

المتبرع	دراستنا	أستراليا	كوريا	اليمن	أمريكا
حي	%100	%24	%27.5	%100	%30.5
ميت	%0	%76	%72.5	%0	%69.5

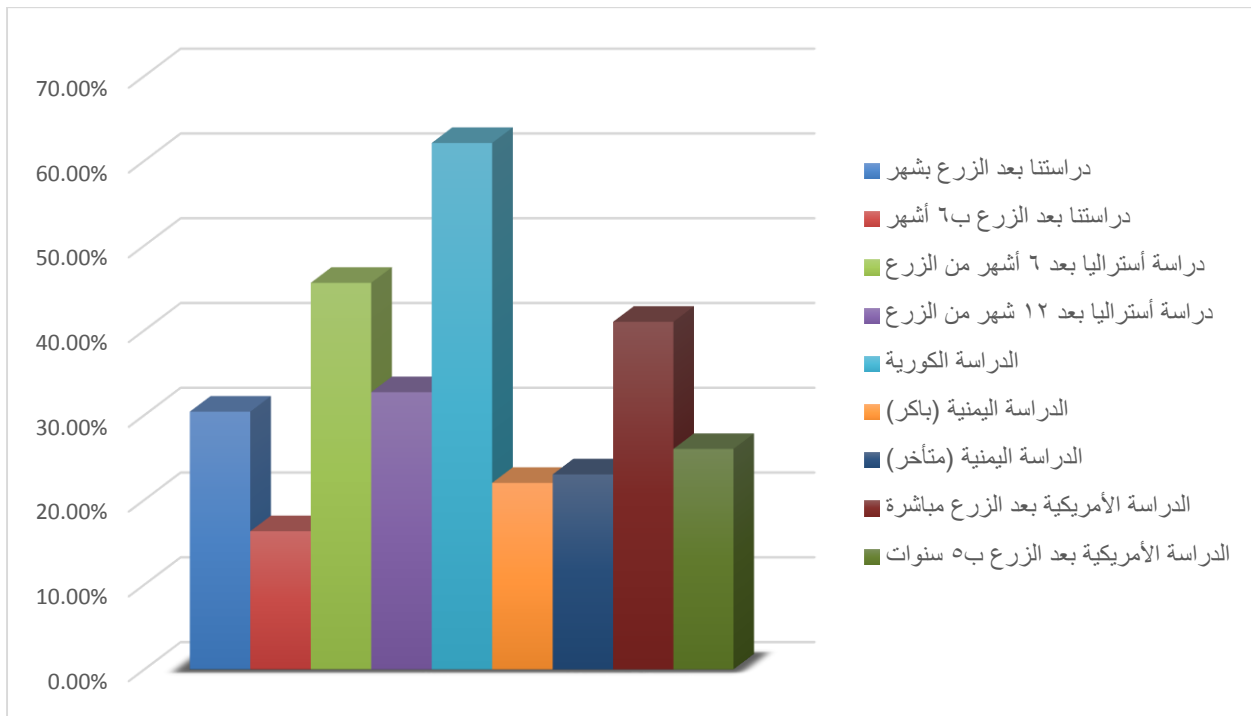


المخطط رقم 21: مقارنة مع الدراسات العالمية - توزيع العينات حسب نمط المتبرع بالكلية

- نسبة انتشار فقر الدم بعد الزرع:

الجدول رقم 26: مقارنة مع الدراسات العالمية - نسبة انتشار فقر الدم بعد الزرع

ظهور فقر الدم	الفترة الزمنية	النسبة
في دراستنا	بعد الزرع بشهر	30.4%
	بعد الزرع بـ 6 أشهر	16.3%
دراسة أستراليا	بعد 6 أشهر من الزرع	45.6%
	بعد 12 شهر من الزرع	32.7%
الدراسة الكورية	بين 2 لـ 6 أشهر	62.1%
الدراسة اليمنية	باكر	22%
	متأخر	23%
الدراسة الأميركية	بعد الزرع مباشرة	41%
	بعد 5 سنوات من الزرع	26%



المخطط رقم 22: مقارنة مع الدراسات العالمية - نسبة انتشار فقر الدم بعد الزرع

■ ارتباط تراجع وظيفة الكلية بظهور فقر الدم في الدراسات كان حسب الآتي:

الجدول رقم 27: مقارنة مع الدراسات العالمية - ارتباط تراجع وظيفة الكلية بظهور فقر الدم

الدراسة	P_value	الارتباط
في دراستنا: حسب الكرياتينين	0.002<0.05	يوجد
	0.004<0.05	يوجد
أستراليا: حسب eGFR	<0.001<0.05	يوجد
	<0.001<0.05	يوجد
في كوريا: حسب DGF	<0.001<0.05	يوجد
	<0.001<0.05	يوجد
في اليمن: حسب DGF	0.004<0.05	يوجد
	0.12>0.05	لا يوجد
في أمريكا: حسب الكرياتينين	0.033<0.05	يوجد

مثبطات المناعة:

الدراسة الأسترالية أظهرت وجود ارتباط بين استخدام العامل المثبط للمناعة intravenous

immunoglobulin وظهر فقر دم بعد الزرع بـ 6 أشهر حيث كانت $p\text{-value}=0.023<0.05$

أما الدراسة الكورية فظهر لديها ارتباط بظهور فقر دم عند بعض مثبطات المناعة وهي Sirolimus, FK,

Thymoglobulin، أما باقي العوامل وهي: CSA, MPA, Steroids فلم يظهر عندها ارتباط.

الجدول رقم 28: الكورية - الارتباط بين استخدام مثبطات المناعة وظهر فقر دم

أما	Use of:	p-value
	Cyclosporine (CSA)	$0.6>0.05$
	Tacrolimus (FK)	$0.003<0.05$
	MPA	$0.904>0.05$
	Sirolimus	$<0.001<0.05$
	Steroids	$0.329>0.05$
	Thymoglobulin	$<0.001<0.05$

الدراسة اليمينية فلم يظهر عندها ارتباط بين استخدام العوامل المثبط للمناعة وهي (Csa, Tac) وظهر

فقر دم، حيث كانت $p\text{-value}=0.410>0.05$

■ أما الدراسة الأمريكية فكانت نتائجها كالتالي:

الجدول رقم 29: الدراسة الأمريكية - الارتباط بين استخدام مثبطات المناعة وظهور فقر دم

Use of:	1year		5 years	
	p-value	الارتباط	p-value	الارتباط
Tacrolimus/CsA	0.13>0.05	لا يوجد	0.50>0.05	لا يوجد
MMF/AZA	<0.0001	يوجد	0.003<0.05	يوجد
Dual/triple therapy	0.02<0.05	يوجد	0.58>0.05	لا يوجد

dual immunosuppression : cyclosporine (CsA)+prednisone

triple immunosuppression : CsA+azathioprine (AZA)+ prednisone

مناقشة النتائج:

- أجريت الدراسة بهدف تحديد نسبة انتشار فقر الدم عند مرضى زرع الكلية وعوامل الخطر المؤثرة في إحداثه باعتباره عاملاً مؤثراً في تحسين البقاء ونوعية الحياة لمرضى زرع الكلية.
- بلغ عدد العينة 92 مريضاً (73.9% ذكور و 26.1% إناث) خضعوا لعملية زرع الكلية في مشفى الأسد الجامعي بدمشق وتمت متابعتهم لسنة أشهر بعد عملية الزرع.
- يلاحظ أن نسبة انتشار فقر الدم قبل زرع الكلية مرتفعة بوضوح مع متوسط قيم خضاب 9.47 غ / د.ل و هو أقل من القيم المقبولة عند مرضى الداء الكلوي المزمن (10 - 11.5 غ / د.ل) مما يشير إلى عدم التزام المرضى لدينا باستخدام مركبات الحديد والإيبوتين بالشكل الأمثل.
- يلاحظ أن نسبة استخدام ATG لدينا كعلاج تحريضي مرتفعة نسبياً (44.6%).

- متوسط رقم الكرياتينين بعد شهر من زرع الكلية 1.19 وبعد ستة أشهر 1.09 مما يؤكد التحسن في وظيفة الكلية بعد الزرع تدريجيا كما هو متوقع.
- متوسط رقم الخضاب قبل الزرع عند المرضى الذين ظهر لديهم فقر دم بعد الزرع 9.21 غ / د.ل، مقابل 9.58 غ / د.ل عند الذين لم يظهر لديهم فقر دم دون وجود أهمية إحصائية ($P\text{-value} < 0.05$) مما يستبعد تأثير هام إحصائيا لرقم الخضاب قبل الزرع في حدوث فقر دم بعد الزرع بشهر.
- بلغت نسبة انتشار فقر الدم بعد شهر من زرع الكلية 30.4% (28 مريض) مع فرق طفيف بين الجنسين (ذكور 30.9% مقابل إناث 29.2%).
- بلغت نسبة انتشار فقر الدم بعد 6 أشهر 16.3% (15 مريض) مع فرق طفيف بين الجنسين (ذكور 16.2% مقابل إناث 16.7%).
- كما وجد أن نسبة حدوث فقر دم بعد الزرع بشهر عند المرضى الذين تلقوا ATG كعلاج تحريضي أعلى منها مقارنة بالمرضى بدون علاج تحريضي (ميثيل بريدنيزولون فقط) (46.3% مقابل 17.6% على الترتيب) مما يشير لدور محتمل لاستخدام ATG في حدوث فقر الدم بعد الزرع.
- متوسط الكرياتينين عند الذين ظهر لديهم فقر الدم بعد شهر 1.36 مغ / د.ل وبعد 6 أشهر 1.31 مغ / د.ل أعلى من متوسط الكرياتينين عند الذين لم يظهر لديهم فقر دم بعد شهر 1.12 مغ / د.ل وبعد 6 أشهر 1.05 مغ / د.ل وبالتالي يوجد ارتباط بين رقم الكرياتينين وظهور فقر دم بعد الزرع بشهر و ستة أشهر حيث كان ارتفاع قيمة الكرياتينين مترافقا مع ظهور فقر الدم.

وبالمقارنة مع الدراسات العالمية نجد أن:

- حجم عينة البحث في دراستنا (92 مريضا) أقل مقارنة بالدراسات العالمية (الدراسة الأسترالية : 336 مريضا / الدراسة الكورية : 570 مريضا / الدراسة اليمنية : 113 مريضا / الدراسة الأمريكية : 128 مريضا) لكنه يبقى مقبولا نسبيا بالنظر لمحدودية عمليات زرع الكلى نسبيا في بلادنا قياسا بالمعدلات العالمية.
- نسبة الذكور بين مرضى زرع الكلية في دراستنا هي أعلى من مثيلاتها في الدراسات العالمية (73.9% في دراستنا مقابل 55% / 64.6% / 64.9% في الدراسات الأخرى) و ربما يدل ذلك على عدم تكافؤ فرص الرعاية الصحية بين الجنسين في مجتمعنا.
- تم قطف الكلى المزروعة من متبرعين أحياء بنسبة 100% في دراستنا و في الدراسة اليمنية بينما كانت نسبة المتبرعين الأحياء / الأموات منخفضة في الدراسات الأخرى (الدراسة الأسترالية : 76% / 24% _ الدراسة الكورية : 72.5% / 27.5% _ الدراسة الأمريكية : 69.5% / 30.5%).
- إن نسب انتشار فقر الدم بعد الزرع في دراستنا منخفضة نسبيا مقارنة بالدراسات العالمية (الدراسة الأسترالية : 45.6% بعد 6 أشهر و 32.7% بعد 12 شهر / الدراسة الكورية : 62.1% / الدراسة الأمريكية : 41% بعد الزرع مباشرة و 26% بعد خمس سنوات من الزرع) لكنها قريبة من مثيلاتها في الدراسة اليمنية : 22 - 23%

(يفسر ذلك بأن مصدر الكلى المزروعة في دراستنا و في الدراسة اليمنية هو متبرعون أحياء على عكس الدراسات الأخرى).

■ وجدنا ارتباطا بين وظيفة الكلية (ممثلة برقم الكرياتينين بعد الزرع) و حدوث فقر الدم بعد الزرع حسب نتائج دراستنا و هو ما يتوافق مع نتائج دراسات المقارنة الأخرى جميعها (يستثنى من ذلك نتائج الدراسة الأمريكية بعد سنة من الزرع $P_value = 0.12 > 0.05$).

■ أظهرت نتائج دراستنا وجود ارتباط بين استخدام ATG كعلاج تحريضي و حدوث فقر الدم بعد الزرع و بشكل مماثل أظهرت نتائج الدراسة الأسترالية وجود ارتباط بين استخدام IVIG و حدوث فقر الدم، فيما أظهرت نتائج الدراستين الكورية و الأمريكية وجود ارتباط بين استخدام بعض مثبطات المناعة و حدوث فقر الدم، أما الدراسة اليمنية فلم يظهر فيها ارتباط بين استخدام العوامل المثبط للمناعة و حدوث فقر دم بعد الزرع حيث كانت $Pvalue = 0.410 > 0.05$).

■ الاستنتاج:

تظهر هذه الدراسة أن لفقر الدم بعد زرع الكلية بشهر وستة أشهر معدل انتشار عاليا نسبيا (30.4% بعد شهر و 16.3% بعد 6 أشهر) لكنه يبقى أخفض من النسب العالمية (بحدود 40%) (21) و يفسر ذلك بأن مصدر الكلى المزروعة لدينا هو متبرعون أحياء، كما تظهر أن لكل من ارتفاع رقم الكرياتينين و استخدام ATG كعلاج تحريضي ارتباطا بحدوث فقر الدم (و يفسر ذلك بأن ATG يسبب تثبيطا نقويا (36))، وهو ما يتوافق مع معظم الدراسات العالمية التي بينت وجود دور لانخفاض تصفية الكرياتينين (45) و استخدام مثبطات المناعة في حدوث فقر الدم بعد الزرع (30)، فيما لم يظهر أن لرقم الخضاب قبل الزرع علاقة بحدوث فقر الدم بعد الزرع.

■ التوصيات:

1. مراقبة خضاب الدم بشكل حثيث لدى المرضى المتلقين للـ ATG لتشخيص فقر الدم لديهم باكرا ومعالجته بالشكل المناسب.
2. ليس لرقم الخضاب قبل الزرع مباشرة أهمية إحصائية في إحداث فقر الدم بعد الزرع وبالتالي يمكن الذهاب للزرع بأرقام خضاب منخفضة نسبيا والاكتفاء بنقل الدم في الفترة ما حول الجراحة.
3. علاج جميع الأسباب المؤدية لخلل في وظيفة الطعم.
4. إجراء دراسات مشابهة مع عوامل خطر أخرى لتحري باقي أسباب فقر الدم بعد الزرع لدينا وتعديل خطة العمل بالشكل المناسب.
5. توعية المرضى لأهمية الاستمرار في مراقبة أرقام الخضاب بعد الزرع نظرا لإمكانية حدوث فقر الدم متأخرا.
6. دراسة إمكانية تخفيض جرعة ATG المستخدمة كعلاج تحريضي (عن طريق مشاركته مع أدوية أخرى مثلا) بما يمكن من تقليل احتمالية تطور فقر الدم بعد الزرع بسبب هذا العلاج.
7. تجنب أي تأخير في قطف الطعم والحرص على إنجاز عملية نقل الكلية من المتبرع للآخذ دونما تأخير.
8. نتائج الدراسة تدعم صحة الممارسة السائدة لدينا في قطف الكلى المزروعة من متبرعين أحياء.

■ المراجع :

1. United States Renal Data System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2010.
2. United States Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2013.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1.
4. Choi HS, Sung KC, Lee KB. The prevalence and risk factors of microalbuminuria in normoglycemic, normotensive adults. *Clin Nephrol* 2006; 65:256.
5. Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP, et al. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:727.
6. Majernikova M, Rosenberger J, Prihodova L, et al. Posttransplant Anemia as a prognostic factor of mortality in kidney-transplant recipients. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6987240.
7. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2002;162:1401-1408.

8. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20: 501–510.
9. Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11:349–410.
10. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:11–23.
11. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968.
12. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, et al. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005; 68:2846.
13. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, et al. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 68:677.
14. Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012; 2:288.
15. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50:1694.
16. KDOQI, National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:S11.
17. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng8/resources/chronic-kidney-disease-managing-anaemia-51046844101> (Accessed on May 26, 2016).
18. Hahn D, Esezobor CI, Elserafy N, et al. Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD011690.
19. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm> (Accessed on July 28, 2011).

20. Wright DG, Wright EC, Narva AS, et al. Association of Erythropoietin Dose and Route of Administration with Clinical Outcomes for Patients on Hemodialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1822.
21. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003; 3:835.
22. Arias M, Escallada R, de Francisco AL, et al. Return to dialysis after renal transplantation. Which would be the best way? *Kidney Int Suppl* 2002; :85.
23. Lim AK, Kansal A, Kanellis J. Factors associated with anaemia in kidney transplant recipients in the first year after transplantation: A cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2018;19:252.
24. Kalantzi M; Kalliakmani P; Papachristou E; Papasotiriou M; Savvidaki E; Zavvos V; Karavias D; Goumenos DS; Vlachoianis JG. Parameters influencing blood erythropoietin levels of renal transplant recipients during the early posttransplantation period. *Transplant Proc* 2014; 46: 3179.
25. Iwamoto H, Nakamura Y, Konno O, Hama K, Yokoyama T, Kihara Y, et al. Correlation between post kidney transplant anemia and kidney graft function. *Transplant Proc* 2014; 46: 496–8. DOI.
26. Chakhtoura Z, Meunier M, Caby J, et al. Gynecologic follow up of 129 women on dialysis and after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;187:1–5.
27. Bamgbola OF. Spectrum of anemia after kidney transplantation: pathophysiology and therapeutic implications. *Clin Transplant* 2016;30:1185e94. <https://doi.org/10.1111/ctr.12813>.
28. Diekmann F, Rovira J, Diaz-Ricart M, Arellano EM, Vodenik B, Jou JM, VivesCorrons JL, Escolar G, Campistol JM. mTOR inhibition and erythropoiesis: microcytosis or anaemia? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 537–44. Duhem A, Kamar.
29. Sobiak J, Kamińska J, Głyda M, et al. Effect of mycophenolate mofetil on hematological side effects incidence in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2013; 27:E407.
30. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, Sanchez J, Alexander SR, Andreoni KA. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem? *Am J Transplant* 2002; 2: 429–435.

31. Murakami N, Riella LV, Funakoshi T. Risk of metabolic complications in kidney transplantation after conversion to mTOR inhibitor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Transplant* 2014; 14: 2317.
32. Kim HC, Park SB, Han SY, Whang EA. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35:302.
33. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:798-802.
34. Thiagarajan U, Ponnuswamy A, Bagul A (2013) Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. *American journal of nephrology* 37: 586–601.
35. Hardinger KL, Schnitzler MA, Miller B, et al. Five-year follow up of thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation. *Transplantation* 2004;78(1):136–41.
36. Atgam (lymphocyte immune globulin, antithymocyte globulin [equine]) [prescribing information]. New York, NY: Pfizer Inc; March 2015.
37. Pankewycz O, Leca N, Kohli R, *et al.* Low- dose rabbit antithymocyte globulin induction therapy results in prolonged selective lymphocyte depletion irrespective of maintenance immunosuppression. *Transplant Proc* 2011; **43**: 462.
38. Ravichandran P, Natrajan T, Jaganathan R. Combination treatment of low dose Anti-Thymocyte Globulin induction (ATG), Rituximab and high dose Sirolimus as agents in immune-conditioned recipients. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 1973.
39. Imoagene-Oyedeji AE, Rosas SE, O'Doyle AM, et al. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3240.
40. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2494.
41. Antunes MB, Malheiro J, Dias L, Martins LS, Pedroso S, et al. (2019) Severe passenger lymphocyte syndrome associated to Rh

antibodies after donor living renal transplantation. *Port J Nephrol Hypert* 33: 115-117.

42. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, et al. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81:1112.

43. Chang Y, Shah T, Min DI, Yang JW. Clinical risk factors associated with the post-transplant anemia in kidney transplant patients. *Transpl Immunol.* 2016;38:50–3.

44. Mix TC, Kazmi W, Khan S, et al. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:1426.

45. Huang Z; Song T; Fu L; Rao Z; Zeng D; Qiu Y; Wang X; Xie L; Wei Q; Wang L; Lin T. Post-renal transplantation anemia at 12 months: prevalence, risk factors, and impact on clinical outcomes. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 1577.

46. Othman, A. M., Abuasba, N. W., & Saif-Ali, R. (2017). Factors Associated with Post-Transplant Anemia among Renal Transplant Recipients with Functioning Grafts in Sana'a City, Yemen. *Yemeni Journal for Medical Sciences*, 11(1), 24-30. <https://doi.org/10.20428/YJMS.11.1.A4>.

47. Gill JS, Abichandani R, Khan S, et al. Opportunities to improve the care of patients with kidney transplant failure. *Kidney Int* 2002; 61:2193.

48. Iorember F, Aviles D. Anemia in nephrotic syndrome: approach to evaluation and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(8):1323–30.

49. Mahmud SN, Aziz R, Ahmed E, et al. Anemia characteristics after renal transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34:2428.

50. Kovesdy CP, Mucsi I, Czira ME, et al. Association of serum phosphorus level with anemia in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011; 91:875.

51. Le Meur Y, Lorgeot V, Comte L, et al. Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: Relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:10–17.

52. Linde T, Ekberg H, Forslund T, et al. The use of pretransplant erythropoietin to normalize hemoglobin levels has no deleterious

effects on renal transplantation outcome. *Transplantation* 2001; 71:79.

53. Nichols WG, Price TH, Gooley T, et al. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. *Blood* 2003; 101:4195.

54. Djamali A, Becker YT, Simmons WD, et al. Increasing hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76:81.

55. Lewis JB, Sika M, Koury MJ, et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:493.

56. Dull RB, Davis E. Heme iron polypeptide for the management of anaemia of chronic kidney disease. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40:386.

57. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:338.

58. Provenzano R, Schiller B, Rao M, et al. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:386.

59. Macdougall IC, Roche A. Administration of intravenous iron sucrose as a 2-minute push to CKD patients: a prospective evaluation of 2,297 injections. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:283.

60. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:833.

61. Kalra PA, Bhandari S, Saxena S, et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:646.

62. Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65:2279.

63. Macdougall IC, Roger SD, de Francisco A, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: New insights. *Kidney Int.* 2012;81: 727–732.

- 64 . Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med*. 1998;339:578–583.
65. Veys N, Dhondt A, Lameire N: Pain at the injection site of subcutaneously administered erythropoietin: phosphate-buffered epoetin alpha compared to citrate-buffered epoetin alpha and epoetin beta. *Clin Nephrol* 1998; 49: 41–44.
66. Loughnan A, Ali GR, Abeygunasekara SC: Comparison of the therapeutic efficacy of epoetin beta and epoetin alfa in maintenance phase hemodialysis patients. *Ren Fail* 2011; 33: 373–375.
67. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2: 279.
68. Holger Schmid. Cost-effectiveness of continuous erythropoietin receptor activator in anemia. *Clinicoecon Outcomes Res* 2014; 6:319–330.
69. Kawahara K, Minakuchi J, Yokota N, Suekane H, Tsuchida K3, Kawashima S. Treatment of renal anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in predialysis chronic kidney disease patients: Haemoglobin profile during the 6 months before initiation of dialysis. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20 Suppl 4:29–32. doi: 10.1111/nep.1264.
- 70 . Fernando Carrera and Michel Burnier. Use of darbepoetin alfa in the treatment of anaemia of chronic kidney disease: clinical and pharmacoeconomic considerations. *NDT Plus* 2009; 2(Suppl 1): i9–i17.
71. Carrera F, Lok CE, de Francisco A, et al. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: A randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25: 4009–4017.
72. Bernhardt W, Wiesener MS, Scigalla P, et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2151–2156.
73. Van Loo A, Vanholder R, Bernaert P, et al. Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after

renal transplantation: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1815.

74. Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1):CD003266. doi: 10.1002/14651858.CD003266.pub3.

75. Aydin Z, Mallat MJ, Schaapherder AF, et al. Randomized trial of short-course high-dose erythropoietin in donation after cardiac death kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2012; 12:1793.

76. Heinze G, Kainz A, Hörl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ* 2009; 339:b4018.

77. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:360.

78. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2019.

79. NKF-DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 S1:186.

80. Pabisiak K, Stępniewska J, Ciechanowski K. Pure red cell aplasia after kidney transplantation: Parvovirus B19 culprit or coincidence? *Ann Transplant* 2019;24:123- 31.

81. Gurlek Demirci B, Sezer S, Sayin CB, et al. Post-transplantation Anemia predicts cardiovascular morbidity and poor graft function in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2015;47(4):1178–81.

82. Ichimaru N, Obi Y, Nakazawa S, et al. Post-transplant Anemia has strong influences on renal and patient outcomes in living kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2016;48(3):878–83.

83. Majernikova M, Rosenberger J, Prihodova L, et al. Anemia has a negative impact on self-rated health in kidney transplant recipients with well-functioning grafts: findings from an 8-year follow-up study. *Qual Life Res.* 2016;25(1):183–92. 11.

84. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients--a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 7:818.

85. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16: 2180–2189.