

## دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل

### C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة

#### حمص - سوريا

طالبة الماجستير: مروة محمد حمدان  
كلية الصيدلة - جامعة  
البعث

قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة/ ماجستير التشخيص المخبري

الدكتور المشرف: د. سلاف الوسوف

#### الملخص

##### خلفية الدراسة:

يُعد فقر الدم الناتج عن الأمراض المزمنة أو ما يُعرف بفقر الدم الناتج عن الالتهاب Anemia of Inflammation من أهم أنواع فقر الدم حول العالم والمُرتبط بالفشل الكلوي، ومنذ بدء العلاج بالإريثروبويتين المأشوب في بداية عام 1990م ازداد الاهتمام بتحقيق قيم الخضاب الهدف ودراسة العوامل المسؤولة عن ضعف الاستجابة للعلاج، وبشكل خاص عوز الحديد والالتهاب.

##### الهدف من الدراسة:

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم حالة الالتهاب عند مرضى الفشل الكلوي المعالجين بالديال الدموي، ودراسة وجود علاقة ارتباط بين البروتين المتفاعل C (CRP) كواسم التهابي ومعالم تقييم فقر الدم وحالة الحديد لدى المرضى.

##### طريقة العمل:

دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة حمص- سوريا

أجريت هذه الدراسة على 73 مريضاً من مرضى الفشل الكلوي الذين يخضعون للعلاج بالديال الدموي HD في قسم الكلية الصناعية في مشفى الباسل التخصصي في مدينة حمص، ويوجد عينة ضابطة شملت 25 فرداً من الأصحاء في نفس الفئة العمرية، وذلك في الفترة الممتدة بين شهري أيار وأيلول من عام 2020.

تم جمع عينات دم من المرضى والأصحاء، وأجريت التحاليل المخبرية، والتي شملت: تعداد الدم الكامل CBC بواسطة جهاز الدمويات الآلي (الخضاب Hb والهيماتوكريت Hct ومناسب الكريات الحمر وتعداد الكريات البيضاء WBC)، أما الاختبارات الكيميائية فكانت: البروتين المتفاعل C (CRP)، حديد المصل، السعة الكلية الرابطة للحديد TIBC وفيريتين المصل.

#### النتائج:

تبين بنتيجة الدراسة واعتماداً على قيم الخضاب Hb، وجود فقر الدم عند جميع مرضى الدراسة، حيث بلغت نسبة مرضى فقر الدم صغير الحجم Microcytic Anemia (32.9%)، أما نسبة مرضى فقر الدم سوي الحجم Normocytic Anemia فكانت (67.1%).

وُجدت مستويات البروتين المتفاعل C (CRP) أعلى وبفرق معنوي ( $P < 0.05$ ) عند عينة المرضى مقارنة بالعينة الضابطة، وبمتوسط بلغ (9.43 mg/L) لعينة المرضى مما يُشير لوجود حالة من الالتهاب المزمن.

وجدنا ارتباطاً معنوياً سلبياً بين البروتين المتفاعل C والخضاب ( $r^2 = 0.080$ )، وارتباطاً معنوياً إيجابياً بين البروتين المتفاعل C وفيريتين المصل ( $P = 0.015$ )، وبالتالي يوجد تأثير لالتهاب على فقر الدم والقيمة التشخيصية لفيريتين المصل. ( $r^2 = 0.132$ ,  $P = 0.002$ )

#### الخلاصة:

يوجد دور للالتهاب المزمن في تطوير فقر الدم عند مرضى الفشل الكلوي، فضلاً عن تأثيره على القيم المخبرية لتقييم حالة الحديد (الفيريتين والسعة الكلية الرابطة للحديد) مما يجعل تفسير النتائج مُربكاً بوجود الالتهاب عند المرضى، حيث إن فيريتين المصل يُمكن أن يرتفع بشكل مستقل وغير معبر عن الحديد.

**الكلمات المفتاحية:** الفشل الكلوي، فقر الدم، الالتهاب، الديال الدموي، البروتين المتفاعل C، الفيريتين.

## Correlation Between C-Reactive Protein and Anemia in Hemodialysis Patients in Homs city - Syria

### Abstract

**Background:** Anemia of Chronic Disease (or Anemia of Inflammation) is one of the most important types of anemia associated with kidney failure around the world. Since the start of recombinant erythropoietin therapy in the early 1990s, interest has increased in achieving target hemoglobin values and in studying the factors responsible for poor response to treatment, especially iron deficiency and inflammation.

**Aim of the study:** This study aims to evaluate chronic inflammation in hemodialysis patients, and to assess the correlation between serum C-reactive protein (CRP) as the marker of inflammation and anemia assessment parameters, and iron status in hemodialysis patients.

**Methods:** This study was conducted on 73 kidney failure patients who were undergoing on hemodialysis (HD) in the Department of Artificial kidney in Al-Basil Hospital in Homs, with the presence of a control sample that included 25 healthy people on the same age group, during the period from May to September of the year 2020.

Blood samples were collected from patients and healthy people, and laboratory measurements were performed, which included: C.B.C complete blood count by automated hematology analyzer (including: Hemoglobin, Hematocrit, Red blood cell (RBC) indices, and white blood cells count WBC), Serum C-reactive protein (CRP), serum iron, total iron binding capacity (TIBC) and serum ferritin.

**Results:** Depending on the Hemoglobin (Hb) values, We found that all the patients in the study had anemia, where (32.9%) of patients had Microcytic anemia, while the percentage of Normocytic Anemia patients was (67.1) %.

CRP levels were found to be significantly higher with a significant difference ( $P < 0.05$ ) in the patient sample compared to the control sample, with an average of (9.43 mg/L).

We found a significant negative correlation between serum CRP and Hemoglobin ( $r^2 = 0.080$ ,  $P = 0.015$ ), a positive significant correlation between serum CRP and serum ferritin ( $r^2 = 0.132$ ,  $P = 0.002$ ), Thus there is an effect of inflammation on anemia and the diagnostic value of serum ferritin.

**Conclusion:** There is a role for chronic inflammation in the development of anemia in patients with renal failure, as well as its impact on the laboratory values for assessing iron status (ferritin and total iron-binding capacity), which makes The interpretation of

دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة حمص- سوريا

the results is confusing in the presence of inflammation, since serum ferritin can be elevated independently and not expressed by iron overload.

**Key words:** Kidney failure, anemia, inflammation, hemodialysis, C-reactive protein, ferritin.

## المقدمة:

يُعرّف المرض الكلوي المزمن Chronic Kidney Disease بأنه متلازمة سريرية تتصف بوجود تدهور مُتدرّج تدريجي غير عكوس في وظيفة الكلى، ويُشخص بوجود معدل ترشيح كبيبي أقل من ( $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) لمدة ثلاثة أشهر متواصلة أو أكثر، وقد يترافق ذلك مع وجود شذوذات بنيوية في الكلى [1].

يُصنّف المرض الكلوي المزمن اعتمادًا على مُعدل الترشّيح الكبيبيّ إلى خمس مراحل من G1 إلى G5، حيث ينخفض الترشّيح الكبيبيّ إلى أقل من ( $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) في المرحلة G5 والتي تُعرف بالمرحلة النهائية للمرض الكلوي End Stage Renal Disease (مرحلة الفشل الكلويّ Kidney failure)، وعندها يصبح المرضى بحاجة للعلاج الكلوي البديل [2]. حيث يُعدّ الديال الدموي أشيع أنواع العلاج الكلوي البديل عند مرضى الفشل الكلوي حول العالم، حيث تُدرّ عدد المرضى المعالجين بالديال في نهاية عام 2016 بحوالي 3 مليون مريض ومعظمهم من المعالجين بالديال الدموي HD [3]. يُعدّ فقر الدم أشيع اختلالات الفشل الكلوي والمرتبطة بزيادة خطر الأمراض القلبية الوعائية والوفيات عند مرضى الفشل الكلوي، ويعزى السبب الأساسي لفقر الدم إلى انخفاض إنتاج هرمون الإريثروبويتين من الكلى نتيجة فقدان الوظيفة الكلوية. وهناك أسباب أخرى لتطور فقر الدم مثل (عوز الحديد والالتهاب ومقاومة الإريثروبويتين الناتجة عن السموم اليوريمية وقصر عمر كريات الدم الحمراء في الدوران). وقد شكّل توافر الإريثروبويتين البشري المأشوب في أواخر الثمانينات، نظرةً وفهمًا جديدًا لعلاج فقر الدم لدى مرضى الكلى المزمنين ومرضى الفشل الكلوي، وأثبتت فعالية في زيادة نسبة الخضاب عند المرضى وتقليل الحاجة إلى عمليات نقل الدم المتكرر [4].

لكن نظراً لشيوع فقر الدم عند مرضى الفشل الكلوي حتى في المراحل المبكرة، تم دراسة وجود أسباب أخرى لتطویر فقر الدم، حيث يُعتقد بأنه من أهم العوامل المساهمة في إحداث فقر الدم هي الالتهاب وعدم تنظيم حالة الحديد في الجسم (أو ما يُعرف بعوز الحديد الوظيفي) [5].

حيث ازداد الاهتمام على مدى الخمسة عشر عامًا السابقة بدراسة الالتهاب عند مرضى الفشل الكلوي، وأصبح الالتهاب المزمن مُخفض الدرجة Low grade-chronic inflammation أحد أهم الموجودات المرضية وأحد أهم عوامل الخطورة للإمراضية والوفيات عند مرضى الفشل الكلوي، حيث تم ربطه مع كل من الأمراض القلبية الوعائية وسوء التغذية وضياح البروتين [6].

يُعزى الالتهاب المزمن عند مرضى الفشل الكلوي إلى عدة أسباب، تنقسم إلى أسباب غير متعلقة بالديال (وأهمها زيادة إنتاج السيتوكينات الالتهابية ونقصان تصفيتها من الدوران نتيجة انخفاض الوظيفة الكلوية، والإجهاد التأكسدي والحمض الاستقلابي والإنتانات المزمنة والمتكررة)، وأسباب متعلقة بعملية الديال بحدّ ذاتها (مثل وجود شوائب في سائل الديال، والحمل البيولوجي لسائل الديال وعدم التوافق الحيوي مع أغشية المراشح المستخدمة في أجهزة الديال) حيث يكون الدم على تماس مباشر مع سطوح هذه الأغشية، وكل ذلك يلعب دوراً إضافياً في تطویر الالتهاب المزمن عند مرضى الديال الدموي.

تم التوجه لدراسة الارتباط بين الالتهاب وفقر الدم نظراً لأن الالتهاب قد يلعب دوراً مهماً في الفيزيولوجيا المرضية لفقر الدم، وذلك من خلال دوره في إحداث مقاومة على العلاج بالإريثروبويتين المأشوب وتثبيط فعالية الارتباط مع سلائف الكريات الحمر في النقي، ومن جهة ثانية من خلال دور الالتهاب في اختلال تنظيم وتوازن الحديد في الجسم، حيث يرتفع الإنتاج الكبدي لبروتين الهبيسيدين بتأثير الالتهاب، مما يقود إلى تثبيط امتصاص الحديد من الامعاء ومنع تحرره من البالعات في الشبكة البطانية، أي يحدث

عوز وظيفي في الحديد يتمثل بوجود فيريتين مرتفع وسعة كلية رابطة للحديد منخفضة. [6]

ومن هنا أصبح مرضى الديال الدموي هدفاً ومحط أنظار للباحثين في جميع أنحاء العالم، بهدف محاولة تحسين جودة عملية الديال الدموي وتخفيف المضاعفات الناجمة وتحسين نوعية حياة المرضى ومطاوعتهم للعلاج. [3]

### هدف البحث:

يهدف البحث إلى تقييم حالة الالتهاب المزمن عند مرضى الفشل الكلوي والمعالجين بالديال الدموي، ودراسة وجود علاقة ارتباط بين البروتين المتفاعل C كواسم التهابي ومعالم تقييم فقر الدم وحالة الحديد عند المرضى، وذلك من أجل التأكيد على أهمية التقييم المخبري الصحيح لفقر الدم عند مرضى الديال الدموي.

### المواد وطرائق العمل:

#### العينات المدروسة:

تم إجراء هذا البحث في قسم الكلية الصناعية في مشفى الباسل التخصصي في حمص ومخابر مديرية صحة حمص، وذلك في الفترة الممتدة بين شهر أيار 2020 وحتى نهاية شهر أيلول 2020. حيث شملت الدراسة مجموعتين هما المرضى والأصحاء (الشكل 1)، وكانوا كالتالي:

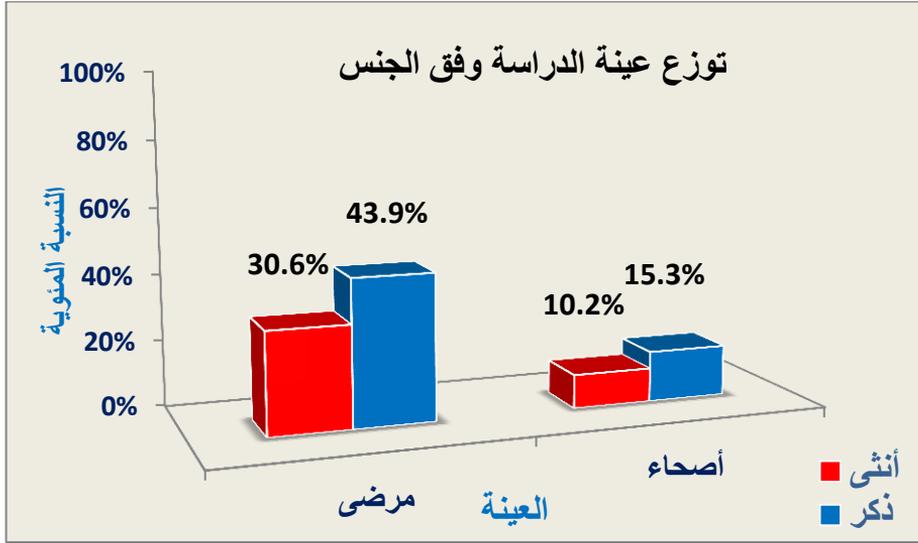
- شملت مجموعة المرضى (73) عينة دم لمرضى معالجين بالديال الدموي، كان منهم (43) مرضى ذكور و(30) مريضات إناث، وتراوحت أعمارهم بين (36-65) سنة بمتوسط 50 سنة.

دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة حمص- سوريا

- شملت المجموعة الضابطة (25) عينة دم لأشخاص أصحاء، كان منهم (15) ذكور و (10) إناث، وبنفس الفئة العمرية حيث تراوحت الأعمار بين (38-62) سنة، لغرض إجراء المقارنة مع مجموعة المرضى.

معايير الاستبعاد: تضمنت معايير الاستبعاد في الدراسة التالي:

1. وجود إنتان حاد في وقت الدراسة.
2. تعرض المريض لنقل دم قبل أسبوعين على الأقل من وقت الدراسة.
3. أن لا تقل مدة العلاج بالديال الدموي عن 6 أشهر على الأقل قبل الدراسة.
4. تناول بعض أنواع الأدوية مثل مثبطات المناعة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs.



الشكل (1): توزع العينة وفق الإصابة بالفشل الكلوي والجنس.

الأجهزة والأدوات المستخدمة:

- جهاز الدمويات الآلي (mindray, BC-5000)
- جهاز مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer

- جهاز I-chroma/Korea
- مثقلة أنابيب
- حمام مائي
- محاقن 5ml، أنابيب جافة سعة 5ml، أنابيب EDTA، ميكروبييت بسعات مختلفة.

#### المواد المستخدمة:

- عتيدة لمعايرة البروتين المتفاعل C (Spanish/Biosystem)
- عتيدة لمعايرة حديد المصل (Spanish/Biosystem)
- عتيدة لمعايرة السعة الكلية الرابطة للحديد TIBC (Spanish/Biosystem)
- عتيدة لمعايرة الفيريتين (I-chroma/Boditech Med Inc.)

#### طريقة العمل:

جُمعت عينات الدم من الأصحاء والمرضى (بالنسبة للمرضى تم الجمع قبل بدء جلسة الديال الدموي وبعد تعبئة الاستمارة والتأكد من عدم وجود أحد معايير الاستبعاد)، حيث تم جمع 5 ml من الدم الوريدي، وقُسم الدم إلى جزأين:

- الجزء الأول (2.5 ml) تم جمعه في أنابيب EDTA لإجراء تعداد الدم الكامل CBC.
  - الجزء الثاني تم جمعه في أنابيب معقمة جافة ووضعها في الحمام المائي بدرجة 37°C لمدة نصف ساعة، بعد ذلك تم فصل المصل Serum باستخدام مثقلة الأنابيب بسرعة 3000 دورة/الدقيقة لمدة 10 دقائق.
- تم إجراء الفحوص الكيميائية الحيوية على المصل بعد جمعه مباشرةً.

## التحليل الإحصائي:

تم إجراء التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Statistical Package for Social Sciences (SPSS 24)، باستخدام الاختبارات الإحصائية التالية: اختبارات لعينيتين مستقلتين للمقارنة بين متوسطي عينيتين مستقلتين، تحليل التباين الأحادي للمقارنة بين متوسطات عينات مستقلة، ارتباط بيرسون لتحديد قيمة ومعنوية الارتباط بين متغيرات كمية، والانحدار الخطي من أجل إيجاد نموذج تنبؤي للعلاقة بين متغير مستقل ومتغير تابع. حيث تم اعتبار الفروق عند عتبة الدلالة ( $p \text{ value} < 0.05$ ) مهمة إحصائياً.

## النتائج:

### • توصيف عينة الدراسة:

أجريت هذه الدراسة في مشفى الباسل التخصصي في حمص في الفترة الممتدة بين شهري أيار وأيلول من عام 2020، وشملت الدراسة على (73) مريضاً من مرضى الفشل الكلوي والمعالجين بالديال الدموي و(25) فرداً من الأصحاء كعينة ضابطة.

يبين الجدول (1) توصيف كمي لمعالم المتغيرات المدروسة.

الجدول (1): توصيف العينات المدروسة وفق المجموعات (أصحاء-مرضى)

انحراف معياري	متوسط	أعلى قيمة	أدنى قيمة	عدد	نوع العينة	المتغيرات
7.23	50.20	62	38	25	أصحاء	العمر (سنة)
7.57	50.58	65	36	73	مرضى	
1.16	14.31	17	12.6	25	أصحاء	الخصاب (g/dL)
0.85	8.13	10.3	6.3	73	مرضى	
3.84	44.47	52	39	25	أصحاء	الهيماتوكريت (%)
2.79	26.12	32.7	20	73	مرضى	
7.45	83.67	95	72	25	أصحاء	الحجم الوسطي للكريات الحمراء (fL) MCV
4.99	81.77	93.3	68.6	73	مرضى	
0.50	32.72	34.4	32.2	25	أصحاء	التركيز الوسطي للخصاب MCHC (%)
0.77	31.08	32.4	27.7	73	مرضى	
0.43	7.26	7.8	6.4	25	أصحاء	تعداد الكريات البيضاء (X10 <sup>3</sup> /μL)
0.64	7.49	9.2	6.5	73	مرضى	
9.94	84.16	112	67	25	أصحاء	حديد المصل (μg/dL)
7.12	57.10	63	41	73	مرضى	
17.91	318.36	351	284	25	أصحاء	السعة الكلية الرابطة للحديد (%)
19.28	238.64	305	198	73	مرضى	
0.23	1.57	1.88	1.22	25	أصحاء	البروتين المتفاعل C (mg/L)
4.30	9.43	19.3	3.6	73	مرضى	
29.74	115.10	170	78.9	25	أصحاء	فيريتين المصل (ng/mL)
152.64	539.64	870.2	182.5	73	مرضى	

• فروق المتوسطات للمعالم المدروسة:

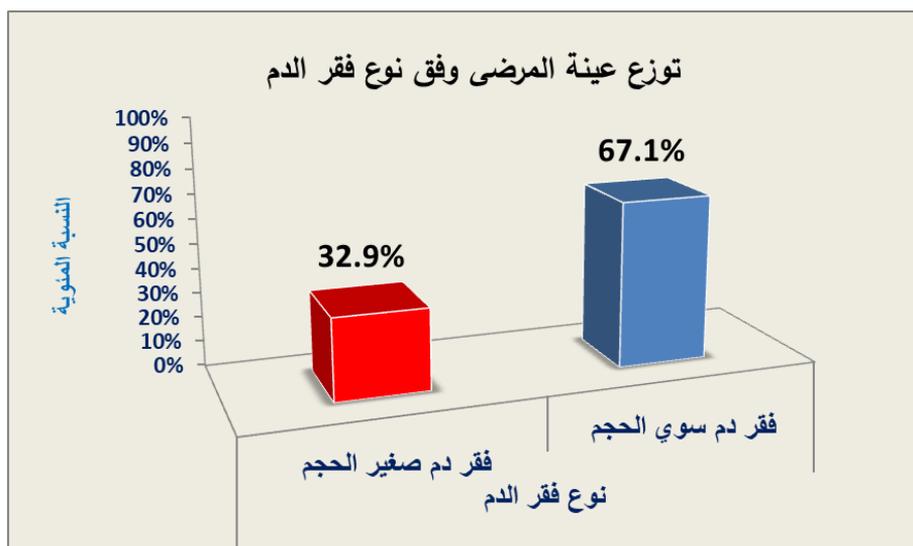
دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة حمص- سوريا

يبين (الجدول 2) فروق متوسطات المعالم المخبرية المدروسة عند كل من عينة المرضى وعينة الأصحاء. حيث نلاحظ أن متوسط قيم الخضاب عند مجموعة المرضى في الدراسة بلغ (8.13 g/dL) وبمجال تراوح بين (6.3 - 10.3 g/dl)، أي أن جميع مرضى الدراسة كانوا يعانون من فقر الدم (حيث اعتماداً على معايير WHO، يُشخص فقر الدم عندما يكون تركيز الخضاب أقل من 13 g/dl عند الذكور وأقل من 12 g/dl عند الإناث). [7].

الجدول (2): فروق متوسطات المعالم المخبرية المدروسة عند كل من عينة المرضى وعينة الأصحاء						
الفرق لصالح عينة	p-value	مرضى (73)		أصحاء (25)		المجموعة المتغيرات
		انحراف معياري	متوسط	انحراف معياري	متوسط	
الأصحاء	0.000	0.85	8.13	1.16	14.31	الخضاب (g/dL)
الأصحاء	0.000	2.79	26.12	3.84	44.47	الهيماتوكريت (%)
لا يوجد فروق	0.154	4.99	81.77	7.45	83.67	الحجم الوسطي للكريات الحمراء MCV (fL)
الأصحاء	0.000	0.77	31.08	0.50	32.72	التركيز الوسطي للخضاب MCHC (%)
لا يوجد فروق	0.103	0.64	7.49	0.43	7.26	تعداد الكريات البيضاء ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )
الأصحاء	0.000	7.12	57.10	9.94	84.16	حديد المصل ( $\mu\text{g/dL}$ )
الأصحاء	0.000	19.28	238.64	17.91	318.36	السعة الكلية للرابطة للحديد (%)
المرضى	0.000	4.30	9.43	0.23	1.57	البروتين المتفاعل C (mg/L)

المرضى	0.000	152.64	539.64	29.74	115.10	فيريتين المصل (ng/mL)
--------	-------	--------	--------	-------	--------	--------------------------

وبالاعتماد على قيمة الحجم الوسطي للكريه الحمراء MCV، وجدنا أنّ غالبية المرضى كان لديهم فقر دم سوي الحجم بنسبة 67.1%، أما مرضى فقر الدم صغير الحجم كانت نسبتهم 32.9% من العينة المدروسة (الشكل 2) علماً أنه لم نجد فرقاً معنوياً بين العينيتين بالنسبة للحجم الوسطي للكريه الحمراء MCV.



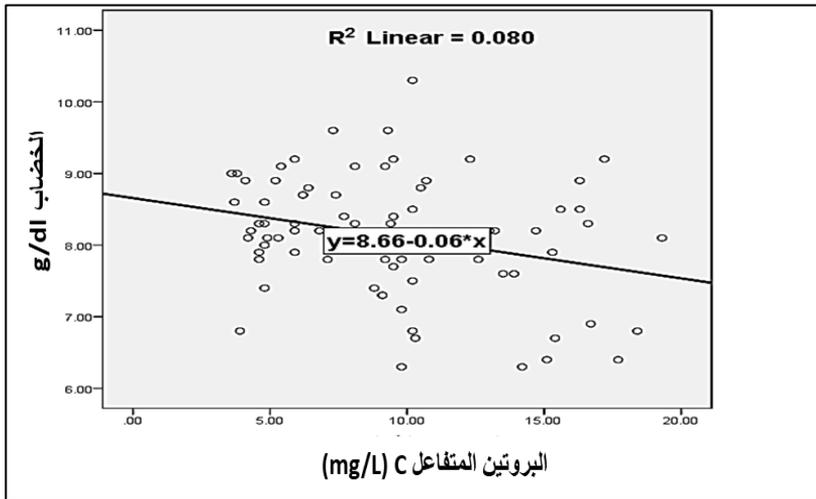
الشكل (2): توزع المصابين بالفشل الكلوي والمعالجين بالديال الدموي وفق نوع فقر الدم. يوضح (الجدول 2) أن مستويات البروتين المتفاعل C كانت مُرتفعة عند عينة المرضى ويفارق معنوي ( $P < 0.05$ ) مقارنة بعينة الأصحاء، حيث بلغ متوسط البروتين المتفاعل C عند عينة المرضى (9.4 mg/L)، بينما لم يكن هناك فرق معنوي بالنسبة لتعداد الكريات البيضاء WBC بين عينة المرضى وعينة الأصحاء. أيضاً يبين (الجدول 2) ارتفاع مستويات الفيريتين عند عينة المرضى ويفارق معنوي ( $P < 0.05$ ) عن عينة الأصحاء، وتزامن ذلك مع وجود مستويات منخفضة من السعة الكلية الرابطة للحديد TIBC ويفارق معنوي عن عينة الأصحاء.

• علاقات الارتباط:

عند دراسة علاقة ارتباط بيرسون بين البروتين المتفاعل C وباقي متغيرات الدراسة، كانت النتائج كالتالي:

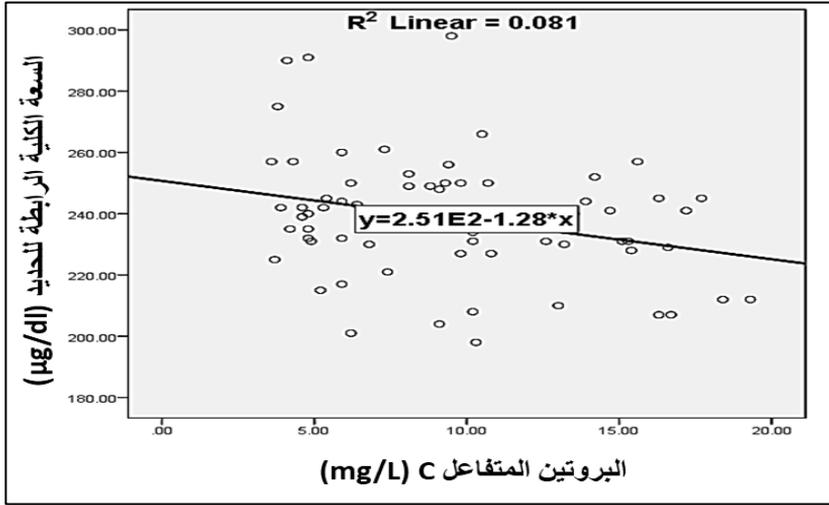
الجدول (3): نتائج ارتباط بيرسون بين البروتين المتفاعل C وباقي المتغيرات المدروسة				
الارتباط	p-value	معامل ارتباط بيرسون	العدد	المرضى المتغيرات
-	-	-	73	البروتين المتفاعل C (mg/L)
سلبى معنوي	0.015	-0.283*	73	الخصاب (g/dL)
غير معنوي	0.150	-0.170	73	الهيماتوكريت (%)
سلبى معنوي	0.014	-0.285*	73	السعة الكلية الرابطة للحديد (%)
إيجابي معنوي	0.002	0.363**	73	فيريتين المصل (ng/ml)

• وجود ارتباط معنوي سلبى  $p < 0.05$  ومعامل الارتباط  $(r = -0.283)$  بين البروتين المتفاعل C والخصاب لدى عينة المرضى، حيث أنه مع ازدياد البروتين المتفاعل C يتناقص الخصاب (الشكل 3).



الشكل(3): العلاقة بين البروتين المتفاعل C والخضاب ضمن مجموعة المرضى.

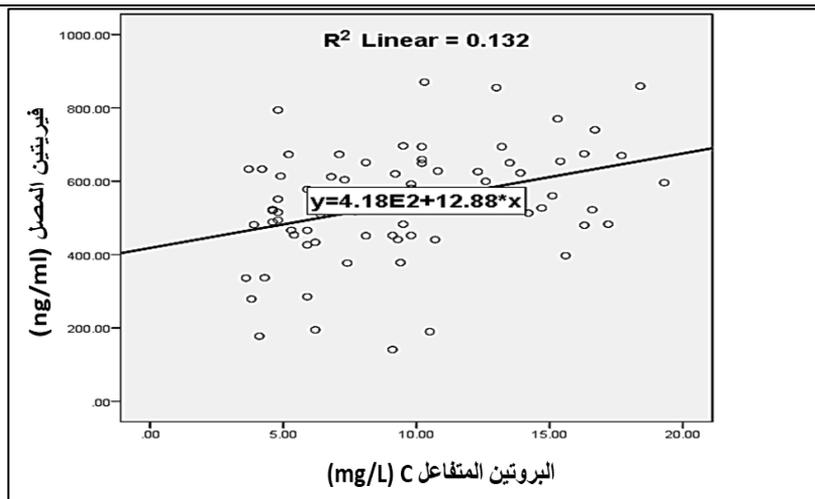
- وجود ارتباط معنوي سلبى  $p < 0.05$  ومعامل الارتباط  $(r = -0.285)$  بين البروتين المتفاعل C والسعة الكلية الرابطة للحديد TIBC لدى عينة المرضى، حيث أنه مع ازدياد البروتين المتفاعل C تتناقص السعة الكلية الرابطة للحديد TIBC (الشكل 4).



الشكل(4): العلاقة بين البروتين المتفاعل C والسعة الكلية الرابطة للحديد TIBC ضمن مجموعة المرضى.

- وجود ارتباط معنوي إيجابي  $p < 0.05$  ومعامل الارتباط  $(r = 0.363)$  بين البروتين المتفاعل C وفيريتين المصل لدى عينة المرضى، حيث أنه مع ازدياد البروتين المتفاعل C يزداد فيريتين المصل (الشكل 5).

دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة حمص- سوريا



الشكل (5): العلاقة بين البروتين المتفاعل C وفيريتين المصل ضمن مجموعة المرضى. المناقشة:

- أظهرت نتائج قيم الخضاب والهيماتوكريت في (الجدول 2) أن جميع مرضى الدراسة يعانون من فقر الدم، والذي يعد أهم مضاعفات الفشل الكلوي، حيث يعرف فقر الدم كلوي المنشأ بأنه فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ مع عدم وجود قلة كريات بيضاء أو قلة صفيحات.
- وجدنا أن غالبية عينة المرضى كان لديهم فقر دم سوي الحجم، وبالتالي يمكن أن يُعزى فقر الدم هنا بشكل أساسي إلى الفشل الكلوي وانخفاض إنتاج هرمون الإريثروبويتين من الكلى، والمعروف بدوره في تحفيز تكوّن الكريات الحمراء في نقي العظم. أما مرضى فقر الدم ناقص الحجم فقد يعزى سببه إلى عوز الحديد، حيث نلاحظ في (الجدول 2) أن كلاً من قيم حديد المصل والسعة الكلية الرابطة للحديد كانت أقل ويفارق معنوي عند عينة المرضى، على الرغم من تزامن ذلك مع وجود قيم فيريتين مرتفعة لدى عينة المرضى وبمتوسط بلغ ( 539.6 ng/ml) وهنا نجد هذه المفارقة التشخيصية التي قد تعود لوجود حالة عوز الحديد الوظيفي.

- يُبين (الجدول 2) أنه يوجد فرق معنوي في مستويات البروتين المتفاعل C بين كل من عينة المرضى وعينة الأصحاء، وبمتوسط بلغ (9.4 mg/L) عند عينة المرضى، يُشير هذا الارتفاع الطفيف إلى وجود حالة من الالتهاب المزمن عند مرضى الدراسة حيث يُعرف البروتين المتفاعل CRP بأنه أحد متفاعلات الطور الحاد ويتم إنتاجه في الكبد بتحفيز من السيتوكينات الالتهابية بشكل خاص IL-1b و TNF-a. يُعدّ الالتهاب جزءاً أساسياً من الموجودات المرضية عند مرضى الفشل الكلوي والمرضى المُعالجين بالديال الدموي HD، ترتفع فيه مستويات البروتين المتفاعل C (CRP) والسيتوكينات الالتهابية في البلازما بشكل مزمن مع تقدم الإصابة [8]. ويُعزى الالتهاب عند مرضى الديال الدموي إلى أسباب متعلقة بعملية الديال بحدّ ذاتها، والتي تنطوي على ملامسة الدم لأجزاء جهاز الديال خارج الجسم، مما يحمل خطورة التعرض للملوثات والبيروجينات، فضلاً عن الغشاء المستخدم في الديال والذي قد يكون مسؤول بشكل كبير عن إحداث الالتهاب المزمن نتيجة عدم التوافق الحيوي للغشاء. [6]
- جاء ذلك متوافقاً مع نتائج عدة دراسات، منها دراسة (Rubab) وزملائه التي نُشرت في المجلة السعودية لأمراض وزرع الكلى عام 2015، ووجدت الدراسة أنه في مجموعة المرضى كانت مستويات كل من الخضاب والهيماتوكريت وحديد المصل والسعة الكلية الرابطة للحديد أقل وبفارق معنوي مما كانت عليه في المجموعة الضابطة، أما مستويات الفيريتين والبروتين المتفاعل C كانت أعلى في عينة المرضى ويفرق معنوي مقارنة بالمجموعة الضابطة. [9]
- وتدعم هذه النتائج أيضاً نتائج دراسة (Elmenyawi) وزملائه والتي أُجريت في المعهد الوطني لأمراض الكلى في مصر عام 2017، ووجدت الدراسة أن مستويات كل من الخضاب والفيريتين والبروتين المتفاعل C عند عينة المرضى كانت أعلى وبفارق معنوي مقارنة بالعينة الضابطة، ولم يكن هناك فرق معنوي من حيث تعداد الكريات البيضاء WBC بين عينة المرضى وعينة الأصحاء. [10]

- وجدنا عند دراسة علاقة البروتين المتفاعل C (CRP) مع باقي المتغيرات المدروسة (الجدول 3) أنه يوجد ارتباط عكسي معنوي بين الـ CRP والخضاب، وارتباط معنوي إيجابي بين الـ CRP والفيبريتين عند مرضى الديال الدموي. حيث إن ارتفاع الواسم الالتهابي CRP يتزامن مع انخفاض قيم الخضاب وارتفاع قيم فيبريتين المصل، ويُعد هذا النمط من فقر الدم مُشابهًا لفقر الدم الناتج عن الأمراض المزمنة ACD (أو ما يُعرف بفقر الدم الناتج عن الالتهاب Anemia of Inflammation).
- ويمكن تفسير ما سبق بأنه في حالة الالتهاب المزمن ترتفع مستويات السيتوكينات المعززة للالتهاب (مثل الإنترلوكين 6)، والتي تقوم بدورها بتنشيط فعالية ارتباط هرمون الإريثروبويتين مع مستقبلاته في الخلايا سليفة الأرومة الحمراء في نقي العظم، وبالتالي تحدث مقاومة للإريثروبويتين وينخفض إنتاج الكريات الحمراء من النقي ويتطور فقر الدم. [11]
- ومن جهة أخرى، إن هذه السيتوكينات الالتهابية المرتفعة تُحفّز التعبير الجيني عن بروتين الهيبسيدين الذي يعد المنظم الأساسي لاستتباب الحديد في الجسم، وكنتيجة لمستويات الهيبسيدين المرتفعة يحدث تثبيط لامتصاص الحديد من الخلايا المعوية، ويتم احتباس الحديد ضمن المخازن والبالعات في النسيج الشبكي البطاني للطحال، أي يحدث انخفاض في توافر الحديد في نقي العظم (عوز الحديد الوظيفي) مما يؤثر سلبيًا أيضًا على تصنيع الكريات الحمراء ويقود لفقر الدم بعوز الحديد. [12]
- يُعتبر الفيبريتين هو البروتين الرئيسي المُخزن للحديد في الأنسجة، وهو واسم لتقييم حالة الحديد، ولكن تجدر الإشارة إلى أن الفيبريتين هو أيضًا أحد بروتينات الطور الحاد والذي ترتفع مستوياته بوجود الالتهاب. بالتالي هذا يفسر ارتفاع مستوى الفيبريتين في دراستنا، حيث يتركب الفيبريتين من تحت وحدتين ثقيلة H وخفيفة L، وفي حالة الالتهاب يتم تفعيل تصنيع السلسلة الثقيلة والسلسلة الخفيفة من الفيبريتين بواسطة السيتوكينات الالتهابية مثل الإنترلوكين  $1\beta$ -(IL) وعامل

- الناخر للورم  $\alpha$ -(TNF) والإنترلوكين IL-6 بشكل غير معتمد على الحديد، بالتالي ترتفع مستويات الفيريتين بشكل مستقل وغير معبر عن الحديد. [13][14]
- وتتفق النتائج السابقة مع نتائج عدة دراسات منها دراسة (Owen & Lowrie) في عام 1998، ودراسة (Heidari) وزملائه في عام 2015 في إيران، حيث تم إيجاد علاقة ارتباط عكسية بين البروتين المتفاعل C والخضاب، بالتالي وجود ارتباط بين الالتهاب وفقر الدم عند المرضى. [12][15]
  - أيضا تتفق نتيجتنا مع نتائج دراسة (Bradbury) وزملائه في عام 2008، حيث قيمت الدراسة التأثير المحتمل للالتهاب على الاستجابة للعلاج بهرمون الإريثروبويتين، وخُصت الدراسة إلى أن المرضى الذين كانت لديهم مستويات أعلى من البروتين المتفاعل CRP (كواسم للالتهاب)، احتاجوا لجرعات أعلى من الإريثروبويتين المأشوب للوصول إلى الخضاب الهدف. وأيضًا وجدت الدراسة ارتباطًا بين المستويات المرتفعة من الـ CRP مع مستويات الخضاب الأقل. والآلية المتوقعة هي أن الالتهاب قد يؤدي إلى إبطاء تطور ونضج خلايا سليفة الارومة الحمراء، وقد يلعب الالتهاب دورًا في قصر عمر الكرية الحمراء في الدوران. بالإضافة إلى أن الالتهاب قد يسبب نقص الحديد الوظيفي، حيث من المعروف أن السيتوكينات تزيد من مستويات الهيبسيدين، والذي بدوره ينظم امتصاص الحديد من الأمعاء، وتحريره في الدوران ونقل الحديد المخزن من خلايا الكبد.
  - ونجد أيضًا هذه النتائج متفقة مع نتائج دراسة (Ali & Salih) التي نشرت في المجلة السعودية لأمراض وزرع الكلى عام 2018، حيث وجدت الدراسة ارتباط مستويات البروتين المتفاعل CRP الأعلى مع حدوث عوز الحديد الوظيفي، مما يشير لارتباط الـ CRP مع فقر الدم الناتج عن الالتهاب عند مرضى الديال. [16]

### الاستنتاجات والتوصيات:

يعدّ الالتهاب المزمن منخفض الدرجة من أهم الموجودات المرضية عند مرضى الفشل الكلوي الخاضعين للعلاج بالديال الدموي. وإنّ وجود الالتهاب المزمن يرتبط بتطوير فقر الدم وذلك من خلال عدّة آليات منها على مستوى مستقبلات الإريثروبويتين في الخلايا سليفة الكريات الحمراء في النقي، ومن جهة أخرى عبر اختلال توازن الحديد في الجسم وإحداث عوز الحديد الوظيفي. إن وجود الالتهاب المزمن يُنقص من القيمة التشخيصية لفيريتين المصل حيث يمكن أن يرتفع عيار الفيريتين بتواسط السيتوكينات الالتهابية وبشكل مستقل وغير مُعبّر عن الحديد. بالتالي نوصي بعدم الاعتماد على قيمة فيريتين المصل لوحده كاختبار رئيسي لتشخيص فرط حمل الحديد عند مرضى الديال الدموي بل يجب ربط نتيجة الفيريتين مع قيمة كل من حديد المصل والسعة الكلية الرابطة للحديد لإعطاء التشخيص الصحيح.

### المراجع:

- 1) Ammirati A. L. (2020). Chronic Kidney Disease. **Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)**, 66Suppl 1(Suppl 1), s03–s09.
- 2) Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E. (2019). Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. **JAMA**, 322(13), 1294–1304.
- 3) Shahgholian, N., & Yousefi, H. (2018). The lived experiences of patients undergoing hemodialysis with the concept of care: a phenomenological study. **BMC nephrology**, 19(1), 338.

- 4) Evans, M., Suttorp, M. M., Bellocco, R., Hoekstra, T., Qureshi, A. R., Dekker, F. W., & Carrero, J. J. (2016). Trends in haemoglobin, erythropoietin-stimulating agents and iron use in Swedish chronic kidney disease patients between 2008 and 2013. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, 31(4), 628–635.
- 5) Wagner, M., Alam, A., Zimmermann, J., Rauh, K., Koljaja-Batzner, A., Raff, U., Wanner, C., & Schramm, L. (2011). Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, 6(7), 1573–1579.
- 6) Akchurin, O. M., & Kaskel, F. (2015). Update on inflammation in chronic kidney disease. **Blood purification**, 39(1-3), 84–92.
- 7) JOHNSON, R. J., FEEHALLY, J., FLOEGE, J., & TONELLI, M. (2018) - **Comprehensive Clinical Nephrology**. Elsevier Health Sciences, London, 1333p.
- 8) Miyamoto, T., Carrero, J. J., & Stenvinkel, P. (2011). Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease. **Current opinion in nephrology and hypertension**, 20(6), 662–668.
- 9) Rubab, Z., Amin, H., Abbas, K., Hussain, S., Ullah, M. I., & Mohsin, S. (2015). Serum hepcidin levels in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. **Saudi journal of**

**kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia**, 26(1), 19–25.

- 10) Elmenyaw, A., Hassan, A., Said, S., Sawar, S. (2017). Relationship Between Hepcidin, Ferritin and C-Reactive Protein in Hemodialysis Patients. **The Egyptian Journal of Hospital Medicine**, 69(2), 1786-1793.
- 11) Schooley, J. C., Kullgren, B., & Allison, A. C. (1987). Inhibition by interleukin-1 of the action of erythropoietin on erythroid precursors and its possible role in the pathogenesis of hypoplastic anaemias. **British journal of haematology**, 67(1), 11–17.
- 12) Owen, W. F., & Lowrie, E. G. (1998). C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. **Kidney international**, 54(2), 627–636.
- 13) Nakanishi, T., Kuragano, T., Nanami, M., Otaki, Y., Nonoguchi, H., & Hasuiki, Y. (2010). Importance of ferritin for optimizing anemia therapy in chronic kidney disease. **American journal of nephrology**, 32(5), 439–446.
- 14) Torti, F. M., & Torti, S. V. (2002). Regulation of ferritin genes and protein. **Blood**, 99(10), 3505–3516.
- 15) Heidari, B., Fazli, M. R., Misaeid, M. A., Heidari, P., Hakimi, N., & Zeraati, A. A. (2015). A linear relationship between serum high-sensitive C-reactive protein and hemoglobin in hemodialysis patients. **Clinical and experimental nephrology**, 19(4), 725–731.
- 16) Ali, A., & Salih, R. M. (2018). Renal anemia syndromes in iraqi hemodialysis patients according to iron status. **Saudi**

**journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia, 29(1), 127–135.**

