

## تقييم مشعرات الكريات الحمراء في التشخيص التفريقي بين فقر الدم بعوز الحديد وخلة التلاسيميا بيتا

د. سوزان الشمالي\*

د. فراس حسين\*\*

ريم عمران\*\*\*

(تاريخ الإيداع 2 / 4 / 2021. قَبْلُ للنشر في 6 / 6 / 2021)

### □ ملخّص □

**مقدمة:** تؤثر فاقات الدم على أكثر من ثلث سكان العالم، وتشكل فاقات الدم صغيرة الحجم نسبة مهمة منها. يعتبر فقر الدم بعوز الحديد IDA وخلة التلاسيميا بيتا BTT أهم الأسباب المؤدية لفقر الدم صغير الحجم بشكل عام، وفي بلدنا بشكل أخص نظراً لانتشارهما بشكل واسع. يعتمد التشخيص المؤكد للتفريق بينهما على دراسات الحديد (Iron studies) (الحديد والسعة الرابطة، قياس فيرتين المصل، ومستقبلات الترانسفيرين المصلية) بالنسبة لIDA، وعتار نسبة HbA2 بالنسبة لBTT.

**الهدف:** تقييم مشعرات الكريات الحمراء (الصيغ الرياضية) في التشخيص التفريقي بين فقر الدم بعوز الحديد وخلة التلاسيميا بيتا عن طريق مقارنتها مع المعايير الذهبية في التشخيص

**الطرائق:** شملت عينة الدراسة 110 مريضاً من مرضى فقر الدم صغير الحجم ناقص الصباغ تبعاً لاختبار تعداد الدم العام والصيغة CBC الذي أجري في شعبة الدمويات في المخبر المركزي - مستشفى تشرين الجامعي باللاذقية ومخبر ما قبل الزواج وذلك خلال الفترة الواقعة بين شهر حزيران 2020 وشباط 2021 وملء استمارة البحث بمعلومات المرضى وأخذ العينات المناسبة لإجراء CRP والفيرتين وقياس الخضاب.

شملت العينة النهائية 50 مريض يعاني من فقر الدم بعوز الحديد Iron deficiency anemia IDA و50 مريض يعاني من خلة التلاسيميا بيتا Beta thalassemia trait BTT و10 مرضى عوز الحديد وخلة التلاسيميا بيتا معاً.

**النتائج:** كان أهم مشعر في دراستنا هو Jayabose بحسب مشعر Youden عند نقطة القطع العتبية الحدية 220 أما حسب دراستنا أفضل نقطة قطع تحققت عند النقطة 224 بينما Bessman كان الأقل أهمية حسب مشعر Youden، وكان England and Fraser و Srivastava الأكثر حساسية في تشخيص IDA و Ricerca هو الأكثر حساسية في تشخيص BTT

**الخلاصة:** تبين نتائجنا اعتماداً على مشعر Youden الذي يأخذ بالحسبان الحساسية والنوعية، أن مشعر Jayabose هو المشعر الأفضل من بين المشعرات المدروسة في التمييز بين فقر الدم بعوز الحديد وخلة التلاسيميا وأن قيمة ال cut-off بالنسبة لمشعر Jayabose بلغت 224 حسب نتائجنا

**الكلمات المفتاحية:** فقر الدم بعوز الحديد-خلة التلاسيميا بيتا-مشفرات الكريات الحمراء

\* مدرس - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

\*\* استاذ مساعد - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

\*\*\* طالبة دراسات عليا - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

## Evaluating RBC indices in the differential diagnosis between iron deficiency anemia and beta-thalassemia trait

Dr. Susan Alshkali\*

Dr. Firas Hussein\*\*

Reem Omran\*\*\*

(Received 2 / 4 / 2021. Accepted 6 / 6 / 2021)

### □ ABSTRACT □

Background: Anemia affects more than third of world's population and microcytic hypochromic anemia constitute an important part of anemia

Iron deficiency anemia IDA and beta thalassemia trait BTT are the most common causes of microcytic hypochromic anemia particularly in Syria

To confirm diagnosis we depend on iron studies (iron-TIBC-transferrin receptors) for IDA and hemoglobin analysis for BTT

Purpose: to evaluate the role of RBC indices and formulas in the differential diagnosis between iron deficiency anemia (IDA) and beta-thalassemia trait (BTT) by comparing them with the gold standards of diagnosis.

Methods: This study included 110 outpatients and with hypochromic microcytic anemia according to their complete blood count, all of them underwent the following blood tests: CRP-Ferritin- Hb A2 measurement by hemoglobin electrophoresis\HPLC, and then distributed into 2 groups: 50 patients with iron deficiency anemia, 50 patients with beta thalassemia trait. Ten patients were found to have both IDA and BTT. The study took place in the central laboratory at Tishreen University Hospital in Latakia, between June 2020 and February 2021.

Results: Jayabose was the best discriminant index according to Youden index that is based on sensitivity and specificity (sensitivity+specificity-100)

England and Fraser and Srivastava was the best index for diagnosis of IDA and Ricerca was the best index for diagnosis of BTT

The best cut-off of jayabose was found to be at the point 224 by using Receiver Operation Characteristic (ROC Curve)

Conclusion: according to Youden index, the most important index to discriminate between iron deficiency anemia and beta thalassemia trait was jayabose, and its cut-off is at the point 224

**Key words:** iron deficiency anemia-beta thalassemia trait- red cell indices

\*Assistant Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

\*\*Associate Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

\*\*\*Postgraduate Student - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

## مقدمة:

فقر الدم هو من أكثر اضطرابات الدم شيوعاً حول العالم، ويكون تركيز الهيموغلوبين و/أو عدد كريات الدم الحمراء أقل من الطبيعي وغير كافي لتلبية الحاجات الفيزيولوجية للفرد، التي تختلف حسب العمر، والجنس، والارتفاع عن سطح البحر، والسلوكيات، وخلال المراحل المختلفة من الحمل [1] تؤثر فاقات الدم على أكثر من ثلث سكان العالم [2] ، وتشكل فاقات الدم صغيرة الحجم نسبة مهمة منها، يعتبر فقر الدم بعوز الحديد IDA وخلة التلاسيميا بيتا BTT أهم الأسباب المؤدية لفقر الدم صغير الحجم بشكل عام، وفي بلدنا بشكل أخص نظراً لانتشارهما بشكل واسع. يعتمد التشخيص المؤكد للتفريق بينهما على دراسات الحديد Iron studies (الحديد والسعة الرابطة للحديد، قياس فيريتين المصل، ومستقبلات الترانسفيرين المصلية) بالنسبة لIDA، وقياس نسبة HbA<sub>2</sub> بالنسبة لBTT.

طور علماء الدم في أوائل السبعينات العديد من المشعرات (الصيغ الرياضية) للتمييز بين IDA و BTT التي تعتمد على مشعرات الكريات الحمراء البسيطة والمتوفرة لكن بعض الصيغ الرياضية تتطلب تحاليل وطرائق غير متوفرة في البلدان ذات مصادر الدخل المحدود كلك ترتيب أهمية هذه المشعرات ليس ثابتاً [3][4][5][6]

جدول 1. المشعرات الرياضية المدروسة للتمييز بين IDA و BTT

Discriminate index اسم المشعر	Calculation طريقة الحساب	Cut off value
Matos & Carvalho Index (MCI) [7]	$(RBC \times 1.91) + (0.44 \times MCHC)$	<23.85 IDA >23.85 BTT
England and Fraser (E&F)[8]	$MCV - RBC - (5 Hb) - 3.4$	>0 IDA <0 BTT
Mentzer [9]	$MCV / RBC$	>13 IDA <13 BTT
Bessman[10]	RDW	>15 IDA <15 BTT
Ricerca [11]	$RDW / RBC$	>4.4 IDA <4.4 BTT
Green and King (G&K)[12]	$MCV^2 \times RDW / 100 * Hb$	>65 IDA <65 BTT
Jayabose [13]	$MCV \times RDW / RBC$	>220 IDA <220 BTT
Sirdah [14]	$MCV - RBC - 3 * HGB$	>27 IDA <27 BTT
Sirvastava[15]	MCH/RBC	>3.8 IDA <3.8 BTT
Ehsani [16]	$MCV - 10 * RBC$	>15 IDA <15 BTT
RBC	RBC	<5 IDA >5 BTT

## أهمية البحث وأهدافه

### أهمية البحث:

إن التشخيص التفريقي لفقر الدم صغير الخلايا له أهمية سريرية كبيرة حيث يصحح نقص الحديد عند مرضى IDA بإعطاء مكملات الحديد بينما يجب تجنب إعطائه عند مرضى BTT إلا في حالة وجود عوز حديد مثبت ومرافق. ونتيجة الكلفة العالية للمعايير الذهبية في التشخيص (الفيريتين ورحلان خضاب الدم لقياس HBA<sub>2</sub>)، تم تطوير العديد من المشعرات لسهولة حسابها كونها تعتمد على مشعرات الكريات الحمراء الموجودة في تقرير تعداد الدم والصيغة.

### أهداف البحث:

يهدف هذا البحث إلى تحديد أهمية مشعرات الكريات الحمراء المدروسة، ومصداقيتها في التمييز بين فقر الدم بعوز الحديد وخلة التلاسيميا بيتا عن طريق مقارنتها مع المعايير الذهبية وتحديد أكثر المشعرات السابقة موثوقية للاستخدام في مجتمعنا وتحديد قيمة Cut-off جديد خاص للمشعر الأفضل.

## طرائق البحث ومواده

شملت عينة الدراسة 110 مريضاً من مرضى فقر الدم صغير الحجم ناقص الصباغ (خضاب أقل من 13 g/dl لدى الذكور وأقل من 12 g/dl لدى الإناث ومشعر حجم الكرية الحمراء الوسطي MCV لديهم أقل من 76 fL) تبعاً لاختبار تعداد الدم العام والصيغة الذي أجري في شعبة الدمويات في المخبر المركزي - مستشفى تشرين الجامعي باللاذقية وذلك خلال الفترة الواقعة بين شهر حزيران 2020 وشباط 2021.

ثم تم استجواب المرضى عن الأدوية المتناولة (خاصة الحديد والأدوية التي تؤثر على امتصاص الحديد مثل: مثبطات مضخة البروتون PPI)، وفيما لو خضعوا لعملية نقل دم مؤخراً، أو يعانون من مرض التهابي حاد أو مزمن، وتم انتقاء المرضى حسب معايير الإدخال وملء استمارة البحث بمعلومات المرضى وأخذ العينات المناسبة لإجراء CRP، والفيريتين، وقياس الخضاب HBA<sub>2</sub>، وتم حفظ العينات، وتجميدها بدرجة الحرارة المناسبة وإجراء الاختبارات خلال أسبوعين على الأكثر

استخدم جهاز ARKRAY الذي يعتمد مبدأً hplc والرحلان الكهربائي الشعري لقياس الخضاب HBA<sub>2</sub> وكيبت AYA لمعايرة الفيريتين

شملت العينة النهائية 50 مريض يعاني من فقر الدم بعوز الحديد، و50 مريض يعاني من خلة التلاسيميا بيتا، و10 مريض يعاني من عوز حديد وخلة تلاسيميا بيتا.

### معايير الإدخال في الدراسة:

- MCV < 76 fl
- HB < 12 g/dl عند الإناث
- HB < 13 g/dl عند الذكور
- CRP < 6 mg/l
- MCH < 27 PG
- MCHC < 30 g/dl

## معايير الاستبعاد في الدراسة:

نقل دم حديث.

تناول الحديد وبعض الأدوية التي تؤثر على امتصاص الحديد.

وجود أمراض حادة أو مزمنة.

كما تم لاحقاً استبعاد المرضى ذوي قيم الخضاب HbA2 أقل من 2% في مجموعة عوز الحديد لنفي وجود تلاسيما ألفا مرافقة كونها ليست من ضمن أهداف البحث على الرغم أن الرحلان الطبيعي لا ينفي التلاسيما الفا ولا بد من

كشف الطفرات بإجراء PCR

## المسألة الأخلاقية:

تم الحصول على موافقة مستتيرة خطية من جميع المرضى المشاركين بالبحث (النموذج المعتمد في كلية الطب البشري بجامعة تشرين)، كما تمت الموافقة على إجراء البحث من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية الطب البشري بجامعة تشرين ومن قبل مجلس جامعة تشرين.

## الدراسة الإحصائية Statistical Study

**تصميم الدراسة:** كان تصميم الدراسة المستخدم في بحثنا cross sectional analytic

### 1- إحصاء وصفي Description Statistical

وهو عبارة عن متغيرات كمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت، ومتغيرات نوعية qualitative تكرارات مع النسب المئوية.

### 2- إحصاء استدلالي Inferential Statistical

تم إجراء اختبار One Way ANOVA لدراسة فروقات المتوسطات بين أكثر من مجموعتين مستقلتين، وحساب الحساسية Sensitivity والنوعية Specificity والقيمة التنبؤية الإيجابية PPV والقيمة التنبؤية السلبية NPV ومشعر Youden's index لكل مشعر من مشعرات الكريات الحمر على حده وتكون تلك المشعرات أكثر موثوقية كلما اقتربت قيمة مشعر Youden من 100%.

وتم إجراء منحنى Receiver Operation Characteristic (ROC Curve) للمشعر الأفضل، والاعتماد على المساحة تحت المنحنى Area Under Curve (AUC) حيث درجة الدقة عالية عندما تكون بين 1 - 0.9 واعتبرت النتائج مهمة احصائياً مع  $p\text{-value} < 5\%$ .

تم اعتماد برنامج IBM SPSS statistics(version20) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج

## النتائج والمناقشة

### النتائج:

#### توزع عينة الدراسة تبعاً لبيانات المرضى:

#### التوزع تبعاً للعمر:

تراوحت أعمار المرضى المشاركين بين 19-62 سنة وبمتوسط عمري قدره 38 سنة، كانت متوسطات أعمار المرضى في المجموعات المرضية الثلاثة متقاربة كما يأتي:

جدول 2. يوضح متوسط أعمار المرضى لكل مجموعة:

المجموعة المرضية	عوز حديد	خلة تلاسيميا بيتا	عوز حديد + خلة تلاسيميا بيتا
متوسط العمر	39.5	37.5	39

وعند استخدام اختبار One Way ANOVA لدراسة توزع أعمار المرضى في المجموعات الثلاثة، كانت قيمة (P= 0.6) وهذا يشير إلى عدم وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعات الثلاثة بالنسبة لأعمار المرضى.

#### التوزع تبعاً للجنس:

شملت عينة الدراسة 110 مريضاً، كان عدد الذكور منهم 48 مريضاً بنسبة (43.6%) ، وعدد الإناث 62 مريضة وبنسبة (56.4%).

جدول 3. توزع المرضى ذكور وإناث في كل مجموعة مرضية:

الجنس	عوز حديد	خلة تلاسيميا	عوز حديد وخلة تلاسيميا
ذكر	22	21	5
أنثى	28	29	5

لوحظ عدم وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعات الثلاثة بالنسبة لجنس المرضى حيث كانت قيمة P-value=0.9

#### التوزع وفقاً لنتائج CBC ومقاييسه Ferritin والفيبرتين وقياس الخضاب:

تم تلخيص نتائج اختبار CBC وكذلك متوسط قيم Ferritin وقيمة HBA2 لكل مجموعة مرضية في الجدول الآتي:

جدول 4. يبين متوسط نتائج اختبار CBC وكذلك متوسط قيم Ferritin وقيمة HBA2 لكل مجموعة مرضية

المشعر	مرضى عوز الحديد	مرضى خلة التلاسيميا	مرضى عوز حديد وخلة تلاسيميا	قيمة P value
MCV	71.9±3.5	65.3±5.3	62.4±5.8	0.0001
RBC	4.2±0.6	5.2±0.6	5.3±0.5	0.0001
HCT	30.4±4.7	34.3±3.9	32.9±3.3	0.0001
MCH	23.7±2.1	20.7±3.6	19.4±1.6	0.0001
MCHC	32.9±2.1	32.4±1.6	31.3±2.2	0.04
RDW (%)	16.5±3.5	15.02±2.4	19.2±1.4	0.0001
RDW(FL)	40.8±7.6	33.4±7.3	39.8±6.8	0.0001
PLT	341.9±124.04	294.3±77.09	304.2±100.04	0.006

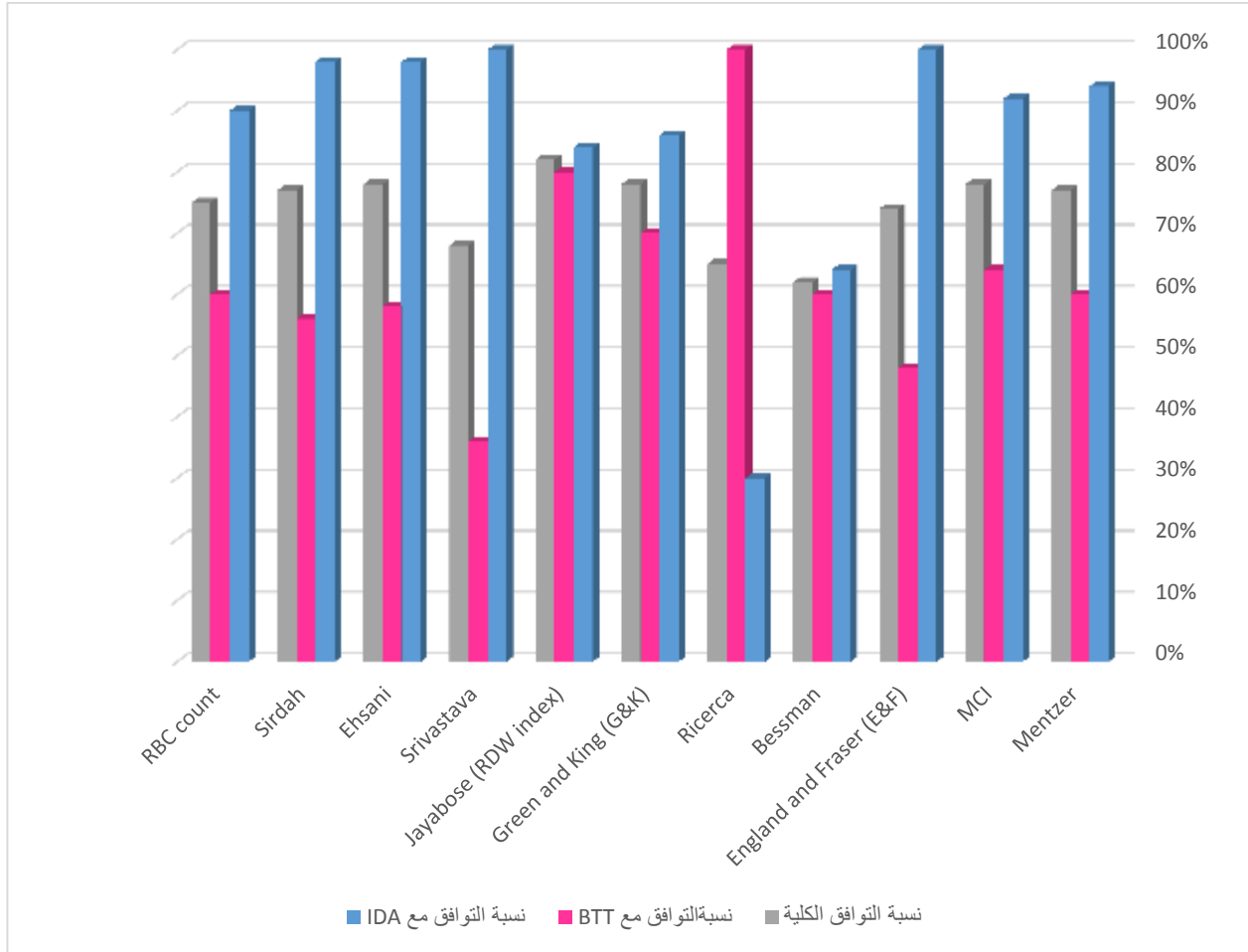
0.0001	10.2±0.7	11.02±1.08	9.9±1.3	HGB
0.000001	6.4±3.2	53.6±18.9	7.8±2.9	Ferritin
0.001	4.6±0.6	4.8±0.7	2.5±0.4	HBA <sub>2</sub>

### التوافق بين المشعرات ونوع المرض المشخص وفقاً للمعايير الذهبية:

يظهر الجدول التالي نسب التوافق بين التشخيص الحقيقي للمرض بالاعتماد على المعايير الذهبية في التشخيص وهو انخفاض الفيريتين أقل من 10 نانوغرام/مل عند الإناث وأقل من 15 نانوغرام/مل عند الذكور أما المعيار الذهبي في تشخيص BTT ارتفاع نسبة HBA<sub>2</sub> أكثر من 3.5%.

جدول 5. يبين نسب التوافق بين التشخيص الحقيقي للمرض بالاعتماد على المعايير الذهبية والمرض المشخص بالاعتماد على مشعرات الكريات الحمراء.

نسبة التوافق الحقيقية من العدد الكلي (100)	التشخيص				المشعرات
	خلة تلاسيما (50)		عوز الحديد (50)		
	غير موافق	موافق	غير موافق	موافق	
47+30=77(77%)	20(40%)	30(60%)	3(6%)	47(94%)	Mentzer
46+32=78(78%)	18(36%)	32(64%)	4(8%)	46(92%)	MCI
50+24=74(74%)	26(52%)	24(48%)	0(0%)	50(100%)	England and Fraser (E&F)
32+30=62(62%)	20(40%)	30(60%)	18(36%)	32(64%)	Bessman
15+50=65(65%)	0(0%)	50(100%)	35(70%)	15(30%)	Ricerca
43+35=78(78%)	15(30%)	35(70%)	7(14%)	43(86%)	Green and King (G&K)
42+40=82(82%)	10(20%)	40(80%)	8(16%)	42(84%)	Jayabose (RDW index)
50+18=68(68%)	32(64%)	18(36%)	0(0%)	50(100%)	Srivastava
49+29=78(78%)	21(42%)	29(58%)	1(2%)	49(98%)	Ehsani
49+28=77(77%)	22(44%)	28(56%)	1(2%)	49(98%)	Sirdah
45+30=75(75%)	20(40%)	30(60%)	5(10%)	45(90%)	RBC count



الشكل (1) يبين نسب التوافق بين التشخيص الحقيقي للمرض بالاعتماد على المعايير الذهبية (قياس الفيريتين لتشخيص فقر الدم بعوز الحديد وقياس الخضاب  $HbA_2$  لتشخيص خللة التلاسيما بيتا) والتشخيص المعتمد على مشعرات الكريات الحمراء

### الحساسية والنوعية والقيم التنبؤية الإيجابية والسلبية وقيمة مشعر Youden لكل مشعر من المشعرات:

تم حساب الحساسية والنوعية والقيم التنبؤية الإيجابية PPV والسلبية NPV وقيمة مشعر Youden لكل مشعر من المشعرات وتم الاعتماد على مشعر Youden في ترتيب أهمية هذه المشعرات وهو (الحساسية+النوعية-100) جدول 6. يبين قيم الحساسية والنوعية والقيم التنبؤية الإيجابية PPV والسلبية NPV وقيمة مشعر Youden لكل مشعر من المشعرات.

المشعرات	التشخيص	الحساسية (%)	النوعية (%)	PPV %	NPV %	قيمة مشعر Youden (%)
Mentzer	BTT	60	94	90	70	54
	IDA	94	60	70	90	54
MCI	BTT	64	92	88.9	71.9	56
	IDA	92	64	71.9	88.9	56
England and Fraser(E&F)	BTT	48	100	100	65.78	48
	IDA	100	48	65.78	100	48



24	61.5 62.5	62.5 61.5	64 60	60 64	BTT IDA	Bessman
30	100 58.8	58.8 100	30 100	100 30	BTT IDA	Ricerca
56	74.1 83.3	83.3 74.1	86 70	70 86	BTT IDA	Green and King (G&K)
64	80.7 83.3	83.3 80.7	84 80	80 84	BTT IDA	Jayabose (RDW index)
36	60 100	100 60	100 36	36 100	BTT IDA	Srivastava
56	70 96.7	96.7 70	98 58	58 98	BTT IDA	Ehsani
54	69 96.5	96.5 69	98 56	56 98	BTT IDA	Sirdah
50	69 85	85 69	90 60	60 90	BTT IDA	RBC count

ومن خلال النتائج تبين أن مشعر Jayabose عند نقطة القطع 220 هو الأهم في التمييز بين فقر الدم بعوز الحديد وخلة التلاسيما بيتا بالاعتماد على مشعر Youden

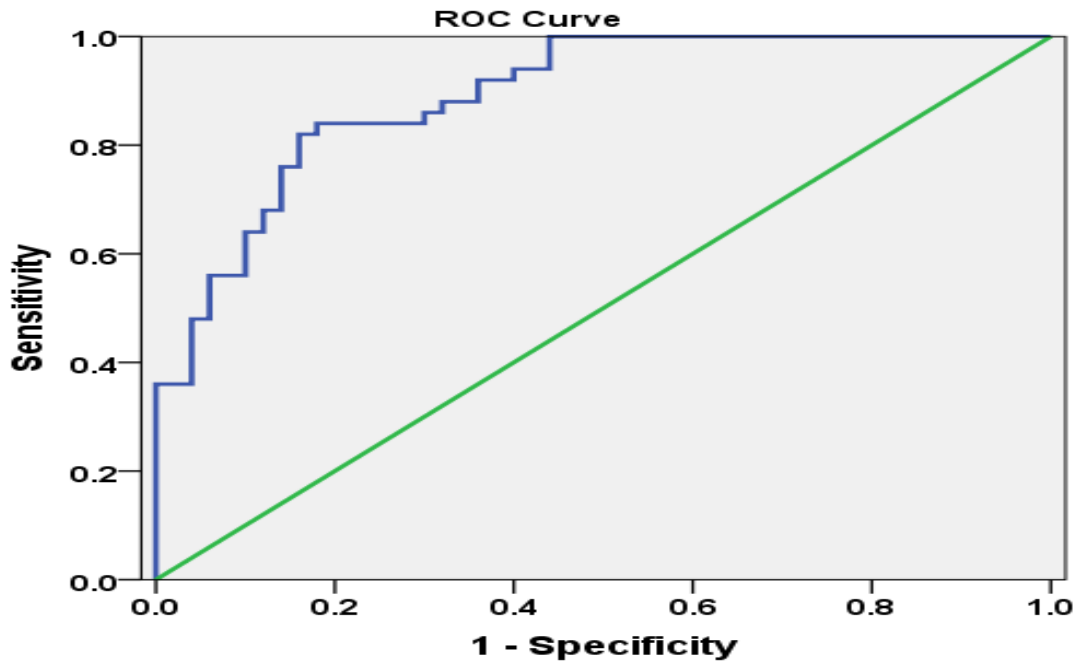
تم استخدام منحنيات Receiver Operation Characteristic (ROC Curve) للمشعر Jayabose لمعرفة نقطة القطع الأفضل وتم الاعتماد على المساحة تحت المنحنى (AUC) Area Under Curve .

بلغت المساحة تحت المنحنى  $AUC=0.89[0.83 - 0.95]$

أفضل نقطة قطع تحققت عند النقطة 224 حسب نتائجنا بينما كانت 220 حسب الدراسات السابقة.

الحساسية  $84\% [66 - 95]$  .

النوعية  $82\% [59 - 92]$



الشكل 2 مخطط يمثل منحنى ROC لقيم مشعر Jayabose للتمييز بين فقر الدم بعوز الحديد وخلة التلاسيميا بيتا في عينة 100 مريض

### المناقشة:

يهدف هذا البحث إلى تحديد أهمية مشعرات الكريات الحمراء المدروسة، ومصداقيتها في التمييز بين فقر الدم بعوز الحديد وخلة التلاسيميا بيتا عن طريق مقارنتها مع المعايير الذهبية (انخفاض الفيرتين أقل من 10 نانوغرام/مل عند الإناث وأقل من 15 نانوغرام/مل عند الذكور عند مرضى IDA وارتفاع نسبة HBA2 أكثر من 3.5% عند مرضى BTT)، وتحديد أكثر المشعرات السابقة موثوقية للاستخدام في مجتمعنا وتحديد قيمة Cut-off جديد خاص للمشعر الأفضل وشملت عينة الدراسة 110 مريضاً من مرضى فقر الدم صغير الحجم ناقص الصباغ (خضاب أقل من 13 g/dl لدى الذكور وأقل من 12 g/dl لدى الإناث ومشعر حجم الكرية الحمراء الوسطي MCV لديهم أقل من 76) (FL تبعاً لاختبار تعداد الدم العام والصيغة الذي أجري في شعبة الدمويات في المخبر المركزي - مستشفى تشرين الجامعي باللاذقية وتم تقسيمهم إلى 50 مريض يعاني من فقر الدم بعوز الحديد و50 مريض يعاني من خلة التلاسيميا بيتا الصغرى و10 مرضى عوز الحديد وخلة التلاسيميا بيتا معاً ونظراً لقلّة عدد المرضى في المجموعة الثالثة لم يتم حساب مشعرات هذه المجموعة

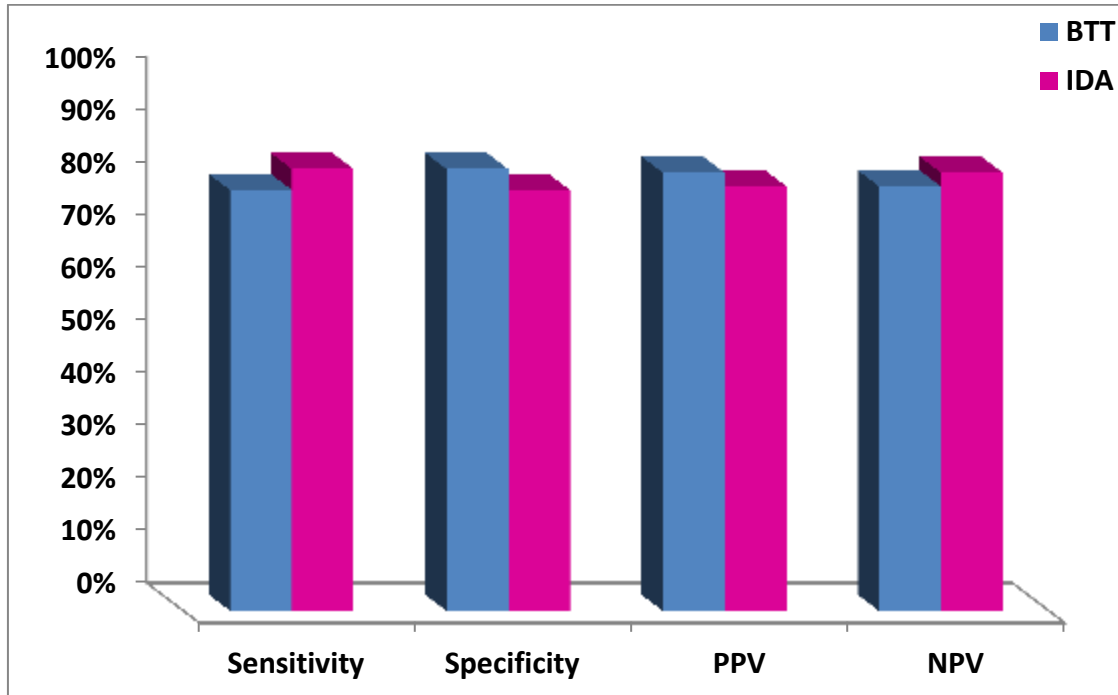
تم حساب متوسطات قيم RBC, HCT, HGB, MCH, MCHC, RDW, PLT, MCV بين المجموعات الثلاث وكانت قيمة P-value أقل من 0.05 أي هناك فروقات هامة إحصائياً بالنسبة لهذه المشعرات بين المجموعات الثلاث

نلاحظ من الجدول رقم (5) أن متوسط قيم RBC, HCT, HGB كانت قيمها أعلى لدى مرضى خلة التلاسيميا وعلى العكس من ذلك كان متوسط MCH, MCHC, RDW, PLT, MCV كانت أعلى عند مرضى فقر الدم بعوز الحديد

تم حساب الحساسية، والنوعية، والقيم التنبؤية الإيجابية، والسلبية، ومشعر Youden، للمشعرات التي تمت دراستها حيث كان England and Fraser (E&F) و Srivastava الأكثر حساسية في تشخيص IDA (100%) يليه Sirdah و Ehsani (98%) يليه Mentzer (94%) و MCI (92%) يليه Jayabose (84%) بينما كان Bessman و Ricerca الأقل حساسية في تشخيص IDA (30%-64%) على الترتيب. وكان Ricerca الأكثر حساسية في تشخيص BTT (100%) يليه Jayabose (80%) بينما كان Srivastava الأقل حساسية في تشخيص BTT (36%)

وعند حساب نسبة التوافق بين التشخيص المُعتمَد على مُشعرات الكريات الحمراء والتشخيص الحقيقي المُعتمَد على المعايير الذهبية في التشخيص كانت أعلى نسبة توافق مع IDA عند England and Fraser (E&F) و Srivastava حيث وصلت نسبة التوافق إلى 100% أما أعلى نسبة توافق مع BTT كانت عند Ricerca حيث وصلت نسبة التوافق الكلية إلى 100% أما نسبة التوافق الكلية كانت أعلى عند jayabose حيث بلغت 82% أي إن معظم عينات الدراسة كانت متوافقة مع التشخيص الحقيقي ل IDA فقط أو BTT فقط وبالتالي هذه المُشعرات قليلة المصادقية في التمييز بين المرضين

وبحسب مشعر Youden الذي يعتمد على الحساسية والنوعية (الحساسية+النوعية-100) تم ترتيب أهمية هذه المشعرات (RDW index) ، Jayabose ، MCI ، Green and King (G&K) ، Sirdah ، Ehsani ، Mentzer ، RBC count ، England and Fraser (E&F) ، Srivastava ، Ricerca ، Bessman حيث كان أهم مشعر في دراستنا هو jayabose بحسب مشعر Youden:



الشكل 3. يبين الحساسية والنوعية والقيم التنبؤية الإيجابية والسلبية لمشعر Jayabose

وقد توافقت دراستنا مع دراسة ل Januária Fonseca Matos et al 2013 حيث كان مشعر jayabose هو الأهم في التمييز بين المرضين وكان مشعر Youden 74.6% [17] كذلك توافقت دراستنا مع دراسة Aysin Demir el al 2002 وكان مشعر jayabose وعدد الكريات الحمراء أهم المشعرات المدروسة حيث كان مشعر Youden لمشعر jayabose 80% [18] كذلك توافقت مع دراسة Tahir Jamee et al 2017 حيث كان Jaysbose هو الأهم و مشعر Youden 83% [19] كذلك توافقت دراستنا مع دراسة ل Shashikant Adlekha عام 2013 وكانت قيمة Youden 80% [20] وتخالفت مع العديد من الدراسات حيث:

في دراسة [21] Demir et al و [22] Beyan et al كان مشعر RBC count هو الأفضل في التمييز بين BTT و IDA وكان Youden 82% و 73.3% على التوالي أما في دراستنا كان Youden 50% وكان متوسط RBC (4.2±0.6) عند مرضى IDA و (5.3±65.3) عند مرضى BTT

وفي دراسة ل Ehsani et al [16] عام 2009م كان مشعر Mentzer هو الأفضل وكانت قيمة Youden 90% أما في دراستنا كانت قيمة Youden 54%

وفي دراسة ل Ntaios et al [23] عام 2007م كان Green and King هو الأفضل وكانت قيمة Youden 70.86 بينما في دراستنا كانت 56%

وفي دراسة ل Amal Zaghloul et al عام 2016م [24] كان مشعر England and Fraser هو الأفضل و كانت قيمة Youden 70.4% أما في دراستنا كانت قيمة Youden 48%

وخلال الخمسين عام الماضية، حاول عدد كبير من العلماء في مجموعات سكانية مختلفة تقييم هذه المشعرات أو حتى إنشاء واقتراح مشعرات جديدة تكون أكثر موثوقية، ومع ذلك لم توفر أي من هذه المشعرات حساسية بنسبة 100% ونوعية بنسبة 100% ضمن المجموعات السكانية المستهدفة ولم يكن هناك مشعر متفوق على الآخر وعلى الرغم من كون هذه المشعرات للتمييز بين IDA و BTT بسيطة وغير مكلفة، لكن هناك بعض القيود حيث يمكن تطبيقها فقط للتشخيص التفريقي أو المسح، وليس للتشخيص النهائي، كذلك لا تصلح في الحالات المعقدة، حيث تعطي نتائج غير صحيحة عند مرضى BTT مع IDA الشديد المرافق

يُعزى هذا الاختلاف بين السكان إلى الاختلافات في الطفرات المسببة للتلاسيما بين المجموعات السكانية المختلفة [25] وإلى الاختلاف في نسبة الذكور والإناث بين الدراسات حيث لوحظ في دراسة وجود فروقات هامة إحصائياً بالنسبة لهذه المشعرات بين الذكور والإناث عند مرضى BTT و IDA [26] كذلك اختلاف الأجهزة المستخدمة والاختلاف في بعض معايير الإدخال والإخراج وعتبات الكشف عن IDA و BTT مثل اختلاف القيم المرجعية ل HbA2 ففي دراسة كانت قيمة HBA2 لتشخيص BTT أكثر من 3.2% [6] والاختلاف في قيم مشعر MCV حيث يعتبر بعضها القيمة الطبيعية بين 80-95 فيمتولتر [27]

## الاستنتاجات والتوصيات

### الاستنتاجات:

المشعرات الأكثر حساسية في تشخيص IDA (E&F) England and Fraser و Srivastava، بينما Ricerca الأكثر حساسية في تشخيص BTT.

تُبيّن نتائجنا أنّ قيم RBC, HCT, HGB كانت أعلى لدى مرضى خللة التلاسيميا وأنّ قيم MCH, MCHC, RDW, PLT, MCV أعلى لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد. اعتماداً على مُشعر Youden الذي يأخذ بالحسبان الحساسية والنوعية، فإنّ مُشعر Jayabose هو المُشعر الأفضل من بين المُشعرات المدروسة للتفريق بين الإصابة بفقر الدم بعوز الحديد وخللة التلاسيميا، كما وجدنا أنّ قيمة ال-cut-off بالنسبة لمشعر Jayabose 224 حسب نتائجنا مقارنة بالقيمة العالمية 220. لا يوجد مشعر يقدم حساسية ونوعية 100%، وبالتالي يبقى المعيار الذهبي في التشخيص انخفاض الفيريتين عند مرضى IDA، وارتفاع نسبة الخضاب HBA2 عند مرضى BTT.

### التوصيات والتوجهات البحثية المستقبلية:

التوسع في حجم العينة المدروسة  
دراسة مشعرات أخرى موجهة في التمييز بين IDA و BTT  
دراسة أهمية هذه المشعرات عند ترافق المرضين  
دراسة أمراض أخرى تدخل في التشخيص التفريقي لفقر دم صغير الحجم مثل فقر الدم المرافق للأمراض الالتهابية، والتلاسيميا الفا  
دراسة مشعرات أخرى موجهة في التمييز بين فقر الدم بعوز الحديد وخللة التلاسيميا بيتا  
دراسة أهمية هذه المشعرات عند الأطفال

## Reference

1. WHO | Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. WHO 2018.
2. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M *et al.* A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;**123**:615–24.
3. Hoffmann JJML, Urrechaga E, Aguirre U. Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2015;**53**:1883–94.
4. Okan V, Cigiloglu A, Cifci S *et al.* *Red Cell Indices and Functions Differentiating Patients with the  $\beta$ -Thalassaemia Trait from Those with Iron Deficiency Anaemia.*, 2009.
5. Kumar A, Saha D, Kini J *et al.* The role of discriminant functions in screening beta thalassemia trait and iron deficiency anemia among laboratory samples. *J Lab Physicians* 2017;**9**:195–201.
6. Jameel T, Baig M, Ahmed I *et al.* Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices. *Pakistan J Med Sci* 2017;**33**:665–9.
7. Matos JF, Dusse LMS, Borges KBG *et al.* A new index to discriminate between iron deficiency anemia and thalassemia trait. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2016;**38**:214–9.
8. England JM, Fraser PM. DIFFERENTIATION OF IRON DEFICIENCY FROM THALASSÆMIA TRAIT BY ROUTINE BLOOD-COUNT. *Lancet* 1973;**301**:449–52.
9. Mentzer WC. DIFFERENTIATION OF IRON DEFICIENCY FROM THALASSÆMIA TRAIT. *Lancet* 1973;**301**:882.
10. Bessman JD, Feinstein DI. Quantitative anisocytosis as a discriminant between iron deficiency and thalassemia minor. *Blood* 1979;**53**:288–93.

11. Ricerca BM, Storti S, d'Onofrio G *et al.* Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait: a new approach. *Haematologica* 1987;**72**:409–13.
12. Green R, King R. A new red cell discriminant incorporating volume dispersion for differentiating iron deficiency anemia from thalassemia minor. *Blood Cells* 1989;**15**:481–95.
13. Jayabose S, Giamelli J, LevondogluTugal O *et al.* Differentiating iron deficiency anemia from thalassemia minor by using an RDW-based index. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;**21**.
14. Sirdah M, Tarazi I, Al Najjar E *et al.* Evaluation of the diagnostic reliability of different RBC indices and formulas in the differentiation of the  $\beta$ -thalassaemia minor from iron deficiency in Palestinian population. *Int J Lab Hematol* 2008;**30**:324–30.
15. Schriever HG, Srivastava PC. DIFFERENTIATION OF THALASSÆMIA MINOR FROM IRON DEFICIENCY. *Lancet* 1973;**302**:154–5.
16. Ehsani MA, Shahgholi E, Rahiminejad MS *et al.* A new index for discrimination between iron deficiency anemia and beta-thalassemia minor: Results in 284 patients. *Pakistan J Biol Sci* 2009;**12**:473–5.
17. Fonseca Matos J, Sant' LM, Dusse A *et al.* Comparison of discriminative indices for iron deficiency anemia and  $\beta$  thalassemia trait in a Brazilian population) Comparison of discriminative indices for iron deficiency anemia and  $\beta$  thalassemia trait in a Brazilian population Comparison of discriminative indices for iron deficiency anemia and  $\beta$  thalassemia trait in a Brazilian population. *Hematology* 2013;**18**:169–74.
18. Demir A, Yarali N, Fisgin T *et al.* Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia. *Pediatr Int* 2002;**44**:612–6.
19. Jameel T, Baig M, Ahmed I *et al.* Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices. *Pakistan J Med Sci* 2017;**33**:665–9.
20. Adlekha S, Chadha T, Jaiswal R *et al.* Screening of  $\beta$ -thalassaemia trait by means of red cell indices and derived formulae. *Med J Dr DY Patil Univ* 2013;**6**:71.
21. Demir A, Yarali N, Fisgin T *et al.* Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia. *Pediatr Int* 2002;**44**:612–6.
22. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Predictive value of discrimination indices in differential diagnosis of iron deficiency anemia and beta-thalassemia trait. *Eur J Haematol* 2007;**78**:524–6.
23. Ntaios G, Chatzinikolaou A, Saouli Z *et al.* Discrimination indices as screening tests for  $\beta$ -thalassemic trait. *Ann Hematol* 2007;**86**:487–91.
24. Zaghoul A, Al-bukhari TAMA, Bajuaifer N *et al.* Introduction of new formulas and evaluation of the previous red blood cell indices and formulas in the differentiation between beta thalassemia trait and iron deficiency anemia in the Makkah region. *Hematology* 2016;**21**:351–8.
25. Kyriacou K, Al Quobaili F, Pavlou E *et al.* Molecular characterization of  $\beta$ -thalassemia in Syria. *Hemoglobin* 2000;**24**:1–13.
26. Sirdah M, Al Mghari K, Abuzaid AH *et al.* Should sex differences be considered when applying mathematical indices and formulas for discriminating  $\beta$ - thalassemia minor from iron deficiency? *Pract Lab Med* 2018;**11**:1–9.
27. Pagana K, Pagana T, Pagana T. *Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference*. 14th ed. Mosby, 2018.