

## Assessment of hemodialysis patients' response to Erythropoietin

Dr. Ibrahim Sulaiman\*

Dr. Firas Hussein\*\*

Roba AL Abdullah\*\*\*

(Received 1 / 11 / 2022. Accepted 27 / 11 / 2022)

### □ ABSTRACT □

**Introduction:** Anemia is a common complication in hemodialysis patients and its presence is associated with a reduced quality of life, increases mortality rates, and its treatment constitutes an economic burden.

**Research Methods:** A prospective study was conducted that included 112 hemodialysis patients at Tishreen University Hospital in Lattakia, during the period from October 2021 to March 2022. Erythropoietin was administered to each patient with a hemoglobin value  $\leq 11.5$  g/dl in initial doses. 20-50 units/kg\*3 weekly, then the dose was later adjusted according to the hemoglobin values that were monitored monthly, but not to exceed 300 units/kg weekly. The type of erythropoietin used was subcutaneous alpha and beta.

**Results:** The number of patients who responded to the treatment was 35 patients. By comparing the characteristics of the responding patients with the non-responders, we noticed that there was no significant difference in the demographic characteristics or the cause of renal insufficiency, and that URR% was statistically significant by 5% higher within the responders group, and for the values of both Ferritin, calcium and PTH were statistically significant after 6 months, and there was a close relationship between high ERI values, high PLR values, and non-response to treatment. A significant decrease in dependence on blood transfusion occurred. All patients with severe anemia. We reached the maximum dose of erythropoietin in 84 patients out of 112, of whom only 17 patients achieved a response at the end of the study from those treated with the maximum dose, while 8 patients reached the target hemoglobin without reaching the target. for the maximum dose of erythropoietin. **Conclusions:** Ferritin, PTH, Ca and the adequacy of dialysis played a role in the response to erythropoietin, and there was a significance of the ERI and the ratio of platelets to lymphocytes in predicting non-response, while increasing the dose of erythropoietin did not increase the chances of improving hemoglobin values in our study.

Key words: hemodialysis patients, erythropoietin, anemia.

---

\* Professor-department of internal medicine, faculty medicine, Tishreen university, Lattakia, Syria.

\*\*Assistant professor\_department of internal medicine (Hematology disease) \_faculty of medicine, Tishreen university, Lattakia, Syria.

\*\*\*postgraduate student (master)department of internal medicine, faculty medicine, Tishreen university, Lattakia, Syria. [roba.alabdullah@tishreen.edu.sy](mailto:roba.alabdullah@tishreen.edu.sy)

## تقييم استجابة مرضى التحال الدموي على الإريثروبويتين

د. إبراهيم سليمان \*

د. فراس حسين \*\*

ريا العبد الله \*\*\*

(تاريخ الإيداع 1 / 11 / 2022. قُبِلَ للنشر في 27 / 11 / 2022)

### □ ملخص □

**المقدمة:** فقر الدم هو أحد المضاعفات الشائعة عند مرضى التحال الدموي ويرتبط وجوده بانخفاض نوعية الحياة، كما أنه يزيد معدلات الوفيات، ويشكل علاجه عبئاً اقتصادياً.

**طرائق البحث:** تم إجراء دراسة مستقبلية تضمنت 112 مريضاً من مرضى التحال الدموي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، خلال الفترة الممتدة من شهر تشرين الأول 2021 حتى شهر آذار عام 2022. تم إعطاء الإريثروبويتين لكل مريض لديه قيمة خضاب  $\geq 11.5$  غ / دل بجرعات بدئية 20-وحدة/50 كغ\*3 أسبوعياً ثم عدلت الجرعة لاحقاً حسب قيم الخضاب التي تم مراقبتها شهرياً على ألا تتجاوز 300 وحدة /كغ أسبوعياً، كان نوع الإريثروبويتين المستخدم هو ألفا وبيتا تحت الجلد.

**النتائج:** بلغ عدد المرضى المستجيبين للعلاج 35 مريض، بمقارنة خصائص المرضى المستجيبين مع غير المستجيبين لاحظنا أنه لا فرق هام في الخصائص الديموغرافية أو سبب القصور الكلوي، كما أنّ %URR كانت أعلى بمقدار 5% بشكل هام إحصائياً ضمن مجموعة المستجيبين، وبالنسبة لقيم كل من الفيريتين والكالسيوم وال PTH كانت هامة إحصائياً بعد 6 أشهر، كما كان هناك علاقة وثيقة بين ارتفاع قيم ال ERI وارتفاع قيم ال PLR وعدم الاستجابة على العلاج. حصل نقص هام في الاعتماد على نقل الدم جميعهم من المرضى ذوي فقر الدم الشديد وصلنا للجرعة القصوى من الإريثروبويتين عند 84 مريضاً من أصل 112، كان من بينهم 17 مريض فقط حققوا استجابة في نهاية الدراسة من المعالجين بالجرعة القصوى، في حين وصل 8 مريض للخضاب الهدف دون الوصول للجرعة القصوى من الإريثروبويتين. **الاستنتاجات:** لعب كل من الفيريتين وال PTH وال Ca وكفاية التحال دور في الاستجابة للإريثروبويتين وكان هناك أهمية لمشعر مقاومة الإريثروبويتين ERI ونسبة الصفائح على المفاوضات في التنبؤ بعدم الاستجابة بينما لم يزد رفع جرعة الإريثروبويتين من فرص تحسن قيم الخضاب في دراستنا.

**الكلمات المفتاحية:** مرضى التحال الدموي، الإريثروبويتين، فقر الدم.

\*أستاذ-قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

\*\*أستاذ مساعد-قسم الباطنة (أمراض الدم)- كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

\*\*\*طالبة دراسات عليا (ماجستير)-كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

**مقدمة:**

إن فقر الدم هو أحد المضاعفات الشائعة عند مرضى القصور الكلوي المزمن CKD [1]. من الجدير بالذكر أن مرضى الداء الكلوي المزمن (CKD) يسبب فقر الدم في الغالب نتيجة لانخفاض إنتاج الإريثروبويتين (EPO) في الكلى، ومع ذلك، في الداء الكلوي المزمن المتقدم وفي المرضى الذين يخضعون للتحال الدموي، تم العثور على العديد من السمات النموذجية لفقر الدم الالتهابي أو ما يسمى فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة (ACD / AI) التي تساهم في التسبب في فقر الدم وشدته [2]. بالإضافة لأسباب أخرى لفقر الدم عند مرضى الداء الكلوي المزمن (فقدان الدم، القرحة الهضمية، توسع الأوعية الدموية في الجهاز الهضمي، انحلال الدم، أسباب متعلقة بالتحال: فقدان الدم أثناء العلاج -انحلال الدم: ديالة ملوثة، نقص الأسمولية أو سخونة زائدة في الديال، تدفق عالي من خلال إبر قياس ضيقة)، أسباب متعلقة بالعلاج: ضعف الالتزام بعلاج ESA أو الجرعات غير الصحيحة، كابتات المناعة -ACE-I، عدم تنسج الكرية الحمراء النقي (PRCA)، عوز المقويات الدموية: عوز الحديد -B12 أو عوز حمض الفوليك، ضعف استجابة النقي: {العدوى المزمنة أو الالتهابات - السُموم البيروميائية - فرط نشاط جارات الدرق (تليف نقي العظم) -عوز الكارنيتين -الألومنيوم الزائد}. فيما يتعلق بالمرض الأساسي المسبب للقصور الكلوي المزمن أو مرض آخر غير ذي صلة: الورم النقوي المتعدد - خلل التنسج النقوي - مرض فقر الدم المنجلي أو أمراض الهيموغلوبين الأخرى -SLE- انحلال الدم المناعي الذاتي -مرض الاضطرابات الهضمية - ورم خبيث غير مكتشف -قصور الغدة الدرقية، سوء التغذية [1] يصبح القصور الكلوي سبباً لفقر الدم عندما تنخفض قيمة GFR تحت 60 مل/د/1.73م<sup>2</sup>. [3]. تطور علاج فقر الدم عند مرضى القصور الكلوي بدءاً من العلاج الفموي بمركبات الحديد مروراً بنقل الدم المكثف واستخدام rHuEPO والحديد الوريدي وحالياً يتم دراسة HIF (Hypoxia Inducible Factors) Inhibitors مثبطات العامل المحدث لنقص الأكسجة.

الإريثروبويتين: هو (165-أمينواسيد غليكوبروتين) وهو (بروتين سكري) كتلته الذرية (30.4 كيلو دالتون) محرض لتشكيل الكريات الحمر يفرز من الكلية تحديداً من المنطقة المجاورة للأنيبيب الكلوية من قبل الخلايا الفيروبلاست (الأرومة الليفية).<sup>1</sup> لإنتاج الكبد من الإريثروبويتين مهم في الحياة الجنينية لكن ليس عند البالغين. -الكلية تنظم إنتاج الكريات الحمر عن طريق التحسس لتركيز الاوكسجين -والتحكم بالحالة الحجمية (افراز الملح والماء).<sup>1</sup> الإريثروبويتين خارجي المنشأ (الإريثروبويتين البشري المؤشب) يتم انتاجه بواسطة تقنية الحمض النووي cell culture المؤشب في زراعة الخلايا له أنواع قصيرة التأثير: تم استخدامها منذ ما يقارب ال 20 سنة الأخيرة مثال عنها: EPO- B (cinnapoietin)/ EPO- A (Erypro)

وهناك أنواع مديدة التأثير ك Darbepoetin. يطلق عليها مجتمعة عوامل تحفيز الكريات الحمر ESA.<sup>1</sup> فقر الدم عند البالغين المصابين بالداء الكلوي المزمن: انخفاض قيم الخضاب لقيم أدنى من 12 غ / دل عند النساء وأدنى من ال 13 غ/دل عند الرجال.<sup>4</sup>

هناك مشعر لمقاومة الإريثروبويتين يسمى (ERI) (erythropoietin resistance index) وهو عبارة عن ناتج قسمة الجرعة الأسبوعية من الإريثروبويتين المعدلة حسب الوزن (مقدرة بالوحدة الدولية لكل كيلوغرام في الأسبوع) على تركيز الهيموغلوبين مقدّر (غ / دل) وحسابها لمدة 3 أشهر.. [5-6-7]

## أهمية البحث وأهدافه:

بما أن فقر الدم من الاضطرابات المرافقة لمرضى الداء الكلوي المزمن وخاصة مرضى التحال، وهذا الاضطراب يؤثر على حياة المرضى بشكل كبير ويات بوجود وسائل متعددة لعلاجها ومنها إعطاء الإريثروبويتين ونظراً لقيمة التحال الدموي عند مرضانا وأيضاً تأثير الحالة الاقتصادية على عدم اتباع القواعد المثلى في علاج فقر الدم وملاحظة أن كثيراً من مرضانا لديهم فقر دم غير مصحح فمن المفيد دراسة المشكلة ومحاولة لتحسين ظروف العلاج ولمعرفة فيما إذا كانت استجابة مرضانا للإريثروبويتين مقبولة وفيما إذا كان يوجد عوامل يمكن تحسينها، لذلك نقوم بهذا البحث. كما وجدت العديد من الدراسات مساهمة اعطاء الإريثروبويتين لدى مرضى التحال الدموي بتحسين الأعراض المرتبطة بفقر الدم، كما أنه قلل الحاجة إلى عمليات نقل الدم واختلاطاتها، فهدفنا في هذا البحث، دراسة استجابة مرضى التحال الدموي على الإريثروبويتين. ودراسة العلاقة بين تحسن قيم الخضاب عند إعطاء الإريثروبويتين وكل من المتغيرات التالية:

PTH /TSH/ وجود سبب مشترك لفقر الدم (عوز الحديد)/التقليل من المرضى المعتمدين على نقل الدم/  
الانتانات الجهازية/العمر (بالسنوات)/الجنس/سبب القصور الكلوي/نسبة الصفائح على للمفاويات/  
مشعر المقاومة على الإريثروبويتين

## طرائق البحث ومواده:

### تصميم الدراسة: (observational study (prospective)

مكان وزمان الدراسة: قسم التحال الدموي في مستشفى تشرين الجامعي من شهر تشرين الأول 2021 حتى شهر آذار 2022 م.

مدة الدراسة: ستة أشهر.

معايير الاشتمال: كل مرضى التحال الدموي الذين قيم الخضاب لديهم  $\geq 11.5$  غ/دل سواء كانوا يأخذون الإريثروبويتين سابقاً أم لا.

معايير الاستبعاد: مرضى التحال الدموي الذين لديهم قيم خضاب تتجاوز 11.5 غ/دل

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 112 مريضاً.

### طريقة الدراسة:

كان جميع المرضى في هذه الدراسة على دراية تامة بالإجراء وقد تم أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية.

عند بداية الدراسة شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات التالية: العمر، السوابق المرضية، السوابق الدوائية، السوابق الجراحية، العادات الشخصية سبب القصور الكلوي تاريخ بدء التحال، خلال فترة الدراسة وبعد انتهاء الدراسة تم تدوين أي حالة نقل دم أو تعويض حديد وريدي.

\* تم أخذ مرضى التحال الدموي وفقاً لمعايير الاشتمال والاستبعاد، تم سحب دم وريدي لجميع مرضى الدراسة وإجراء ما يلي:

قيمة واحدة ل مستويات مايلي: الفيريتين-PTH-crp-p-ca-albu-TSH-crea

Cbc قيمة كل شهر لمدة ستة أشهر. تم معايرة البولة قبل وبعد الجلسة مرة شهرياً لتقييم URR

تم إعطاء الإريثروبويتين بجرعة أسبوعية ما يعادل 20-50 وحدة/كغ \* 3. [4]

تمت في الجرعة البدئية مراعاة كل من: تدني قيم الخضاب- الحالة العامة- وزن الجسم.

\*تم تعديل جرعة الإريثروبويتين حسب مايلي:

الهدف زيادة الخضاب 1-2 غ/دل شهرياً على ألا تتجاوز ال 13 غ/دل، القيمة الموصى بالوصول إليها هي 11.5 غ/دل لتجنب الآثار الجانبية للإريثروبويتين، تم رفع الجرعة 25% إذا كان الارتفاع في قيم الخضاب قليلاً وتم خفض الجرعة 25-50% إذا كان الارتفاع في قيم الخضاب أكثر من 2 غ/دل شهرياً، كان الإريثروبويتين المعطى من نوع الفا ((Erypro4000 وبيتا (cinnapioetin 10000) لتوافر النوعين في مستشفى تشرين الجامعي وكانت طريقة الإعطاء تحت الجلد بعد انتهاء جلسة التحال الدموي

### طرق التحليل الإحصائي:

1- إحصاء وصفي Description Statistical

متغيرات كمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت.

متغيرات نوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية.

2- إحصاء استدلال Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء

اختبار Independent T student للفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين. وتم تحليلها بواسطة اختبار test

rank signed Wilcoxon في حال المقارنة بين مجموعتين

اختبار One Way ANOVA لدراسة فروقات المتوسطات بين عدة مجموعات مستقلة.

معامل الارتباط Pearson Correlation لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية.

اختبار Chi-square لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية.

وتم حساب مجال الثقة (95 % (Interval Confidence % CI ونسبة الأرجحية (OR) Ratio Odds تعتبر النتائج

هامية إحصائياً مع  $p\text{-value} < 0.05$ .

تم التأكد من معاملات الارتباط باستخدام اختبار Spearman Rho correlation ودقة النتائج باستخدام اختبار

ROC curve estimation

اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (Version 20) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

### النتائج والمناقشة:

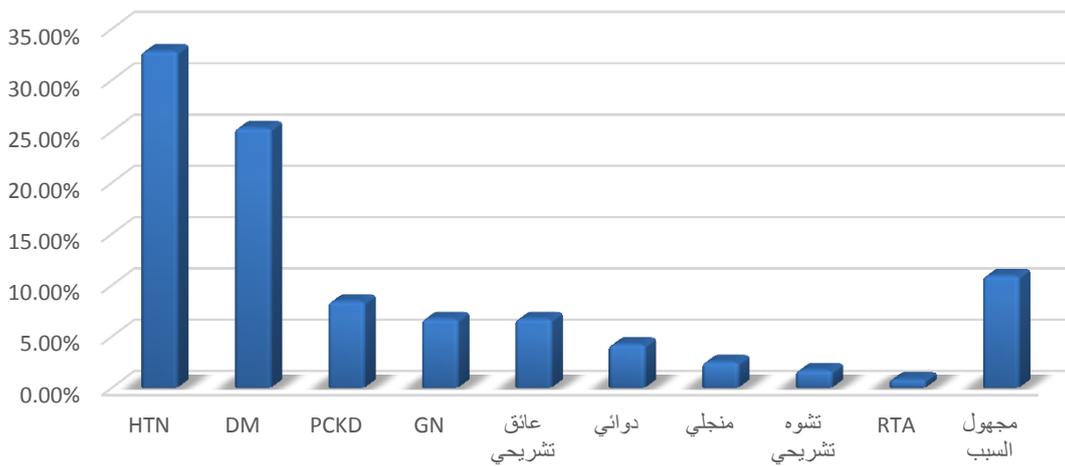
- شملت دراستنا 119 مريض قصور كلوي مزمن معالج بالتحال الدموي في شعبة أمراض الكلية في مستشفى تشرين الجامعي، بلغ عدد الذكور 61 مريضاً بنسبة (51.3%) والإناث 58 مريضة بنسبة (48.7%)، وتراوح أعمار المرضى بين 20 و 77 عاماً ويعمر وسطي  $52.8 \pm 14.6$  سنة، وتراوح مدة الاعتماد على التحال بين عام واحد و 15 عام وسطياً  $4.5 \pm 2.6$  سنة

الجدول (1): توزيع مرضى التحال الدموي في عينة الدراسة حسب الفئات العمرية

النسبة المئوية	عدد المرضى	الفئة العمرية
23.5%	28	> 40 سنة
37%	44	40 – 59 سنة
39.5%	47	≤ 60 سنة
100%	119	المجموع

كان فرط التوتر الشرياني السبب الرئيسي للداء الكلوي في 32.8% ويليه الداء السكري في 25.3% وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية [1]

الشكل (1): توزيع مرضى التحال الدموي في عينة الدراسة حسب السبب الرئيس المؤدي للقصور الكلوي



قمنا بإجراء تحاليل دموية لجميع المرضى في بداية الدراسة

الجدول (2): الخصائص المخبرية لمرضى التحال الدموي في عينة الدراسة

المتوسط ± الانحراف المعياري	القيمة العظمى	القيمة الدنيا	التحليل
1.6 ± 8.8	11.5	6.2	Hb
112 ± 169	795	27	PLR
172.3 ± 181.5	833	11	Ferretin
1.4 ± 2.4	6.8	0.5	TSH
397.9 ± 466.2	1714	3.3	PTH
1.3 ± 8.2	11.2	4.7	Ca
2.5 ± 6.7	13.6	2.1	Pi
0.7 ± 3.9	5.6	1.7	Albumin
22 ± 36.5	150	0	CRP

بتقسيم المرضى في بداية الدراسة لمجموعات حسب شدة فقر الدم: خفيف قيم الخضاب أعلى من 10 غ/دل-متوسط قيم الخضاب من 8-10 غ/دل-شديد قيام الخضاب أقل من 8 غ/دل [12] كان نسبة المرضى الذين لديهم فقر دم خفيف 7.6% والذين لديهم فقر دم متوسط 21% النسبة الأكبر لديهم فقر دم شديد 71.4%

الجدول (3): توزع المرضى في عينة الدراسة حسب درجة فقر الدم

النسبة المئوية	عدد المرضى	درجة فقر الدم
7.6%	9	خفيف
21%	25	متوسط
71.4%	85	شديد
100%	119	المجموع

قمنا بتقييم خضاب المرضى بعد 3 أشهر من العلاج بجرعة بدئية أسبوعية من الإريثروبويتين ما يعادل 20-50 وحدة/كغ \* 3 وتعديلها كل شهر حسب ما ذكر سابقاً تمت في الجرعة البدئية مراعاة كل من: تدني قيم الخضاب- الحالة العامة-وزن الجسم.

حيث عرف الاعتماد على نقل دم أنه نقل وحدتين أو أكثر من الكريات الحمر كل 28 يوم لمدة 3 أشهر على الأقل [13-14] بلغ عدد المرضى المستجيبين للعلاج حسب التعريف الذي اعتمدهنا 25 مريض (21%)، حيث تم تعريف الاستجابة على أنها تحسن قيم الخضاب 0.7 غ/دل شهرياً، [4] بمقارنة القيمة البدئية للخضاب والاعتماد على نقل الدم قبل وبعد 3 أشهر من العلاج:

الجدول (4): مقارنة بين القيم الأولية للخضاب ونتيجة الاعتماد على نقل الدم قبل وبعد 3 أشهر من العلاج بالإريثروبويتين

P value	القيمة بعد 3 أشهر	القيمة البدئية		
0.010	1.8 ± 9.1	1.6 ± 8.8	الخضاب (غ/دل)	
0.052	16 (13.5%)	9 (7.6%)	خفيف	درجة فقر الدم
	42 (35.3%)	25 (21%)	متوسط	
	61 (51.2%)	85 (71.4%)	شديد	
0.050	10 (8.5%)	18 (15.4%)	الاعتماد على نقل الدم	

كما قمنا بمقارنة خصائص المرضى المستجيبين مع غير المستجيبين فكان لا فرق هام في الخصائص الديموغرافية عند المستجيبين وغير المستجيبين للعلاج بعد 3 أشهر

الجدول (5): مقارنة بين الخصائص الديموغرافية للمستجيبين وغير المستجيبين للعلاج

P value	غير المستجيبين (94)	المستجيبون (25)		
0.786	48 (51.1%)	13 (52%)	ذكور	الجنس
	46 (48.9%)	12 (48%)	إناث	
0.694	14.4 ± 53	16.9 ± 51.2	العمر	
0.819	13 ± 69.8	15.2 ± 68.8	الوزن	
0.388	2.6 ± 4.4	3.8 ± 5.2	مدة التحال	

لا فرق في الجرعة بين المستجيبين وغير المستجيبين بعد 3 أشهر وبالتالي لم ينجم نقص الاستجابة عن نقص جرعة العلاج أو نقص كفاية التحاليل بل كان هناك عوامل أخرى

الجدول (6): مقارنة جرعة الإريثروبويتين المستخدمة بين للمستجيبين وغير المستجيبين للعلاج

P value	غير المستجيبين (94)	المستجيبون (25)	
0.773	1684 ± 9797	2336 ± 9637	جرعة الإريثروبويتين
0.693	18.9 ± 141	16.4 ± 139.5	جرعة الإريثروبويتين / كغ
0.367	10.5 ± 65.6	14.5 ± 68.8	فعالية التحاليل %

الجدول (7): مقارنة التحاليل المخبرية بين للمستجيبين وغير المستجيبين للعلاج

P value	غير المستجيبين (94)	المستجيبون (25)	
0.040	105.2 ± 124.2	206 ± 282.6	Ferretin
0.033	90.1 ± 150.8	40.5 ± 103	PLR
0.341	1.3 ± 2.3	1.1 ± 2.7	TSH
0.045	282.7 ± 427.3	170.3 ± 145.5	PTH
0.044	1.1 ± 8.2	1.8 ± 9.01	Ca
0.529	2.7 ± 6.7	1.9 ± 6.2	Pi
0.569	0.7 ± 3.9	0.7 ± 4	Albumin
0.009	23.9 ± 37.9	4.5 ± 7.6	CRP

- نجد من الجدول السابق أن قيم الـ CRP (p value =0.009) والـ PTH (p value = 0.045) والـ PLR (p value = 0.033) والفيريتين (p value =0.040) والكالسيوم (p value =0.044) فقط تحمل دلالة إحصائية هامة لدى مقارنتها بين المستجيبين وغير المستجيبين بعد 3 أشهر
- قمنا بتعديل جرعة الإريثروبويتين عند المرضى على ألا تزيد الجرعة عن 300 وحدة /كغ أسبوعياً والمتابعة بعد 6 أشهر من بدء العلاج، توقفت متابعة 7 مرضى (5.9%) بعد 6 أشهر لأسباب متعددة كالوفاة أو الانتقال للعلاج في مشفى آخر، فأصبحت العينة الكلية 112 مريضاً، بلغ عدد المرضى المستجيبين للعلاج حسب التعريف الذي اعتمدهنا 35 مريض (31.25%).

الجدول (8): تقييم الاستجابة للعلاج بالإريثروبويتين عند نقطة المتابعة الثانية بعد 6 أشهر

المتوسط ± الانحراف المعياري	القيمة العظمى	القيمة الدنيا	
1.8 ± 9.2	12.4	6.4	الخصاب بعد 6 أشهر (غ/دل)
1.7 ± 1.06	4.6	1.7-	مقدار التغير عن القيمة السابقة (غ/دل)
3659 ± 19271	24000	10000	جرعة الإريثروبويتين الإجمالية (وحدة)
38.3 ± 280	388.9	158.8	جرعة الإريثروبويتين مبنية على الوزن (وحدة/كغ)
%37.6 ± 100.1	%250	%0	معدل الزيادة في الجرعة بناء على الوزن (%)

الجدول (9): مقارنة بين قيم الخضاب والاعتماد على نقل الدم قبل وبعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر من العلاج بالإريثروبويتين

P value	القيم بعد 6 أشهر	القيم بعد 3 أشهر	القيم البدئية	
0.022	1.8 ± 9.2	1.7 ± 9.1	1.6 ± 8.8	الخضاب (غ/دل)
0.001>	18 (16.1%)	16 (14.3%)	9 (7.6%)	خفيف
	44 (39.3%)	42 (37.5%)	25 (21%)	متوسط
	50 (44.6%)	54 (48.2%)	85 (71.4%)	شديد
0.005	5 (4.5%)	10 (8.5%)	18 (15.4%)	الاعتماد على نقل الدم

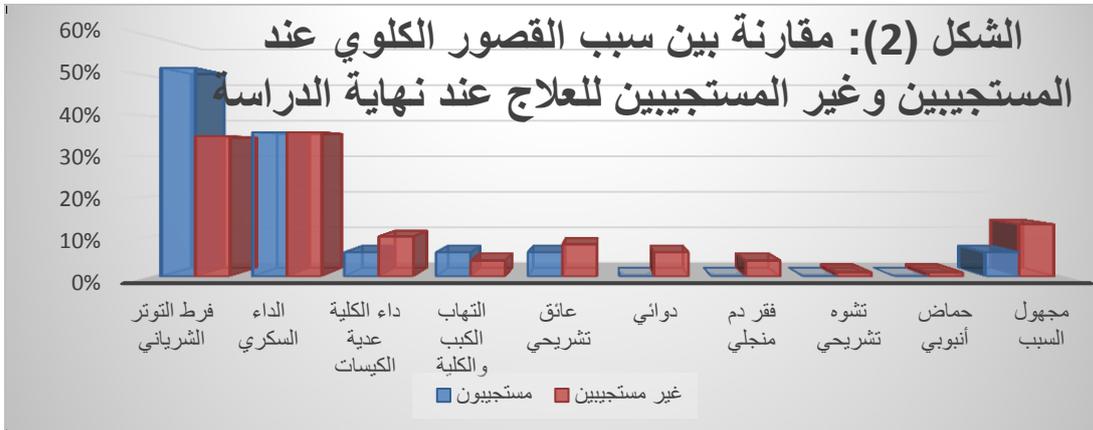
من الجدول نجد أن الفرق في قيم الخضاب في نهاية الدراسة ذو أهمية إحصائية ( $p \text{ value}=0.022$ ) ونلاحظ نقص في عدد حالات فقر الدم الشديد ( $P \text{ value}=0.001$ ) ونلاحظ نقص هام في الاعتماد على نقل الدم جميعهم من المرضى ذوي فقر الدم الشديد ( $p \text{ value}=0.005$ )

قمنا بمقارنة خصائص المرضى المستجيبين مع غير المستجيبين

الجدول (10): مقارنة بين الخصائص الديموغرافية للمستجيبين وغير المستجيبين للعلاج عند نهاية الدراسة

P value	غير المستجيبين (77)	المستجيبون (35)	
0.891	40 (51.9%)	19 (54.3%)	ذكور
	37 (48.1%)	16 (45.7%)	إناث
0.302	14.5 ± 53.2	16.8 ± 49.2	العمر
0.800	12.8 ± 69.8	16.2 ± 69.4	الوزن
0.909	2.9 ± 4.6	1.9 ± 4.4	مدة التحال

• من الجدول السابق نلاحظ أنه لا فرق هام في الخصائص الديموغرافية عند المستجيبين وغير المستجيبين للعلاج عند نهاية الدراسة  
بالمقارنة بين سبب القصور الكلوي عند المستجيبين وغير المستجيبين للعلاج عند نهاية الدراسة لا فرق بين المجموعتين ( $P \text{ value}=0.520$ )



الجدول (11): مقارنة جرعة الإريثروبويتين المستخدمة بين للمستجيبين وغير المستجيبين للعلاج عند نهاية الدراسة

P value	غير المستجيبين (77)	المستجيبون (35)	
0.490	3630 ± 19455	4009 ± 18546	جرعة الإريثروبويتين
0.535	39.1 ± 280.7	30.9 ± 273.9	جرعة الإريثروبويتين / كغ
0.016	11.2 ± 65.4	5.8 ± 70.6	فعالية التحال %

• نلاحظ من الجدول أنه لا فرق في الجرعة بين المستجيبين وغير المستجيبين مع ملاحظة أن فعالية التحال كانت أعلى بمقدار 5% بشكل هام إحصائياً ضمن مجموعة المستجيبين (P value = 0.016)

الجدول (12): مقارنة التحاليل المخبرية بين للمستجيبين وغير المستجيبين للعلاج عند نهاية الدراسة

P value	غير المستجيبين (77)	المستجيبون (35)	
0.016	102.5 ± 177.5	105.2 ± 268.5	Ferretin
0.015	106 ± 208.5	66 ± 160.7	PLR
0.644	1.4 ± 2.3	1 ± 2	TSH
0.044	316.9 ± 487.7	101.8 ± 205.6	PTH
0.038	1.2 ± 8.1	1.7 ± 9.2	Ca
0.847	2.4 ± 6.5	3 ± 6.2	Pi
0.940	0.7 ± 3.9	0.8 ± 3.9	Albumin
0.070	37 ± 22.7	32.5 ± 16	CRP

• نجد من الجدول السابق أن قيم الفيريتين (P value=0.016) و ال PTH (P value=0.044) وال PLR (P value=0.015) والكالسيوم (P value = 0.038) هامة إحصائياً في حين ال CRP كانت قريبة من الأهمية الإحصائية ولكنها لم تصل إليها عند مقارنة نتيجة الاستجابة بعد 6 أشهر

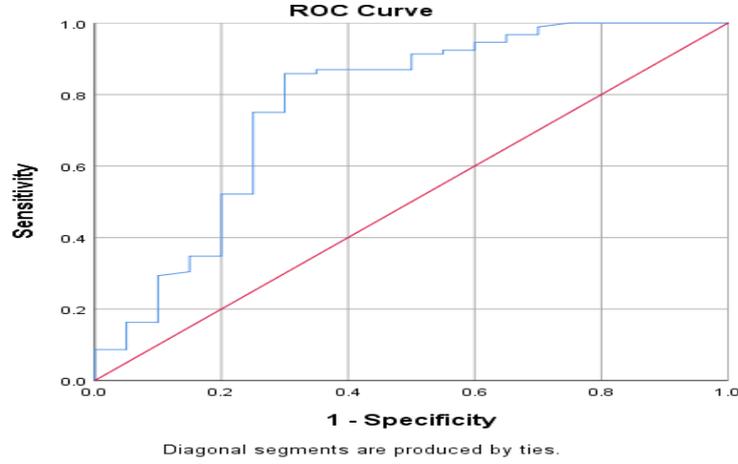
وصلنا للجرعة القصوى من الإريثروبويتين عند 84 مريضاً من أصل 112 (75%)، كان من بينهم 27 مريضاً فقط حققوا استجابة في نهاية الدراسة بنسبة 32.2% من المعالجين بالجرعة القصوى، في حين وصل 8 مريضاً للخصاب الهدف دون الوصول للجرعة القصوى من الإريثروبويتين 28.6% من غير الواصلين للجرعة القصوى وهو ما يشير أن رفع جرعة الإريثروبويتين لم يزد من فرص تحسن قيم الخصاب في دراستنا (P Value = 0.796)

قمنا بحساب مشعر المقاومة ERI عند جميع المرضى خلال الدراسة ثم مقارنة بين المستجيبين وغير المستجيبين فكانت P Value = 0.001 بالتالي كان مشعر مقاومة الإريثروبويتين هاماً إحصائياً في التنبؤ بالمقاومة على العلاج.

• قمنا بإجراء تحليل ROC لتحديد نقطة قطع بغرض التنبؤ بعدم الاستجابة على الإريثروبويتين بالنسبة لمشعر ERI

P Value	مجال الثقة (95% CI)		المساحة تحت المنحنى
	الحد الأعلى	الحد الأدنى	
0.001 >	0.904	0.634	0.769

وهذا يعكس علاقة وثيقة بين ارتفاع قيم الـ ERI وعدم الاستجابة على العلاج  
نقطة القطع الأعلى حساسية ونوعية كانت  $ERI=14.84$  بحساسية 86% ونوعية 70%

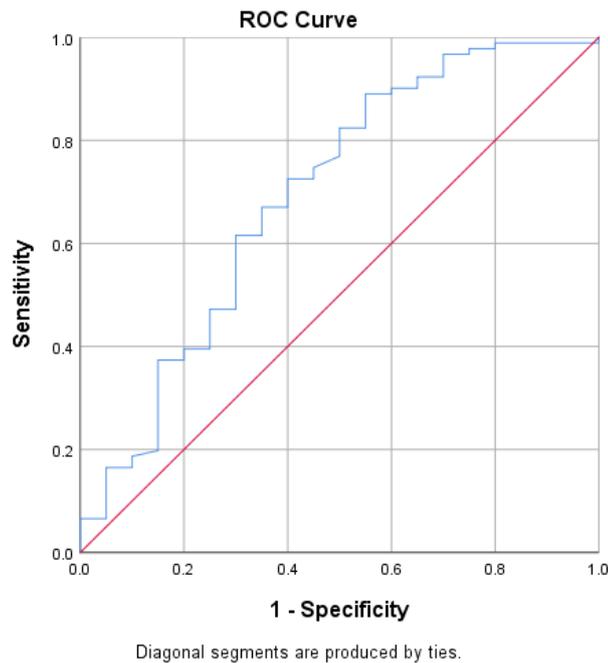


الشكل (3): مخطط ROC يظهر الارتباط بين ERI وعدم الاستجابة على العلاج

قمنا أيضاً بإجراء تحليل ROC لتحديد نقطة قطع لـ PLR بغرض التنبؤ بعدم الاستجابة على الإريثروبويتين

P Value	مجال الثقة (95% CI)		المساحة تحت المنحنى
	الحد الأدنى	الحد الأعلى	
0.007	0.553	0.834	0.694

وهذا يعكس علاقة وثيقة بين ارتفاع قيم الـ PLR وعدم الاستجابة على العلاج  
نقطة القطع الأعلى حساسية ونوعية كانت  $PLR=124.2$  بحساسية 67% ونوعية 65%



الشكل(4): مخطط ROC لإظهار الارتباط بين PLR وعدم الاستجابة على العلاج

#### المناقشة

في هذه الدراسة، تم تحديد نقطتي متابعة إحصائية بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر من إعطاء الإريثروبويتين لمرضى التحال الدموي الذين لديهم قيم خضاب أقل أو تساوي 11.5 غ / دل. بالنسبة لسبب القصور الكلوي المؤدي للتحال كانت الأسباب الرئيسية فرط التوتر الشرياني والداء السكري من أهم الأسباب وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية [1] الفرق في قيم الخضاب له أهمية إحصائية ( $p \text{ value}=0.022$ ) ونلاحظ نقص في عدد حالات فقر الدم الشديد ( $p \text{ value } 0.001$ ) ونلاحظ نقص هام في الاعتماد على نقل الدم جميعهم من المرضى ذوي فقر الدم الشديد ( $p \text{ value}=0.005$ ) مما يقلل من الآثار الجانبية لنقل الدم ويحسن من نوعية الحياة وهو من أهم الأهداف للعلاج بالإريثروبويتين لدى مرضى التحال المصابين بفقر الدم. [4]

وجدنا أن قيم الفيريتين ( $p \text{ value}=0.016$ ) و الكالسيوم ( $p \text{ value}=0.038$ ) و ال PTH ( $p \text{ value}=0.044$ ) و plr ( $p \text{ value}=0.015$ ) هامة إحصائياً في حين ال CRP كانت قريبة من الأهمية الإحصائية ( $p \text{ value}=0.070$ ) ولكنها لم تصل إليها عند مقارنة نتيجة الاستجابة بعد 6 أشهر الذي قد يفسر بأنه لا يوجد إجماع حول المستويات الحدية للواسمات الالتهابية التي تميز على النحو الأمثل الحالات الالتهابية الحادة وبالتالي صعوبة ضبطها لدى مرضى التحال الدموي . [10]

قمنا بحساب مشعر المقاومة ERI عند جميع المرضى خلال الدراسة ثم مقارنة بين المستجيبين وغير المستجيبين: نقطة القطع الأعلى حساسية ونوعية كانت  $ERI=14.84$  بحساسية 86% ونوعية 70% وهذا كان أعلى من القيم المذكورة في أحد الدراسات التي اعتبرت ERI أكثر من 9 وحدة /كغ/ في الاسبوع / غ / دل يمكن أن تعتبر كمعيار للمقاومة، وفي بعض الدراسات اعتبر قيمة أكثر من 15 وحدة / كغ/ في الأسبوع / غ / دل ذو أهمية في إنذار الوفيات [7]

تشابهت دراستنا مع الدراسة المصرية Assessment Of Erythropoietin Efficacy And Dosing In 2021 Hemodialysis Patients من حيث مدة الدراسة-لم يكن هناك فرق كبير في الخصائص الديموغرافية بين المجموعات ففي

دراستنا وجد أنه لا فرق هام في الخصائص الديموغرافية ( الجنس - العمر - الوزن - مدة التحال ) عند المستجيبين وغير المستجيبين للعلاج عند نهاية الدراسة ، كان لارتفاع كفاية التحال تأثير إيجابي على مستويات الهيموجلوبين المرتفعة في نهاية الدراسة المصرية (P value =0.006) وتم ملاحظة أن كفاية التحال كانت أعلى بمقدار 5% بشكل هام إحصائياً (p value=0.016) ضمن مجموعة المستجيبين في دراستنا، كما انه لم يكن هناك فرق بين المجموعات في قيم ال TSH، يعد

فرط التوتر الشرياني وداء السكري من أكثر الأسباب شيوعاً عند كل مرضى الداء الكلوي في الدراستين . [8] في حين اختلفت معها دراستنا حيث لم يُعطى المرضى جرعة ثابتة بل تم تعديل الجرعة شهرياً حسب الاستجابة والوزن وقيم الخضاب تطبيقاً لتوصيات ال KDIGO طريقة إعطاء الإريثروبويتين تحت الجلد - الإريثروبويتين المعطى ألفا وبيتا لتوافر النوعين في مستشفى تشرين الجامعي ولعدم وجود تفضيل حتى الآن لطريقة الإعطاء أو نوعا الإريثروبويتين. كما في الدراسة المصرية: تمت مراقبة مخزون الحديد عن طريق TSAT والفيريتين تم تعويض الحديد لدى كل المرضى الذين لديهم استطباب لذلك لم يكن هناك اختلاف كبير في خصائص خط الأساس بين مجموعتي الدراسة بخصوص معاملات الحديد. [8]

لم يتم دراسة البروتين المُتفاعل C لم يكن لقيم الكالسيوم المتأين، الفوسفور، الألبومين بين المجموعتين أهمية إحصائية أما بالنسبة ل PTH الارتباط سلبي ضعيف بين مستويات PTH ومستويات الهيموجلوبين في نهاية الدراسة (قد يكون بسبب الإجراء التصحيحي لفرط نشاط جارات الدرق مثل فيتامين د والكالسيوم حيث المرضى يتلقونهم في بعض الأحيان بشكل مفرط). [8] أما في دراستنا تم مراقبة مخزون الحديد عن طريق سحب الفيريتين فقط. تم تعويض الحديد عند بعض المرضى. وجدنا أن كل من قيم الفيريتين (p value=0.038) و الكالسيوم (p value=0.044) و ال PTH (p value=0.044) هامة إحصائياً في حين ال CRP كانت قريبة من الأهمية الإحصائية (p value=0.070) ولكنها لم تصل إليها عند مقارنة نتيجة الاستجابة بعد 6 أشهر في دراستنا تم دراسة PLR , ERI كمشعر للمقاومة والاستجابة لدراسة مدى قدرتهم على التنبؤ بالاستجابة للعلاج أو عدم الاستجابة نظراً لتكلفتهم المنخفضة وسهولة حسابهم ، كما تم دراسة نسبة الاعتماد على نقل الدم وتحسن ذلك أو عدمه بعد إعطاء الإريثروبويتين حيث وجد نقص هام في الاعتماد على نقل الدم جميعهم من المرضى ذوي فقر الدم الشديد (p value =0.005)

تشابهت دراستنا أيضاً مع الدراسة الهندية Assessment of erythropoietin for treatment of anemia in 2016 chronic kidney failure- ESRD patients ، بأن فرط التوتر الشرياني وداء السكري من أكثر الأسباب شيوعاً لدى مرضى الداء الكلوي ، لم يزد رفع جرعة الإريثروبويتين من فرص تحسن قيم الخضاب في دراستنا وهذا ما توصلت إليه الدراسة الهندية ولكن حددت ذلك عند قيم خضاب أعلى من 11 غ /دل واختلفت عنها دراستنا بأن الإريثروبويتين المعطى ألفا وبيتا المتابعة لمدة 6 أشهر ذلك يعود لعدم توفر الدواء لمدة أطول لإعطاؤه بجرعات مناسبة. كما أنه سحب في الدراسة الهندية فقط خضاب وفيريتين وحديد. تم دراسة الفرق بين التوتر الشرياني ودرجاته قبل وبعد الدراسة ، لم يتم التطرق للخصائص الديموغرافية، [9] أما في دراستنا: تم دراسة كل من المتغيرات التالية CRP- Albumin- Pi- Ca- PTH - TSH - Ferritin لمعرفة أهميتها في تقييم المرضى لتحقيق الاستجابة للعلاج ، لم يتم دراسة التوتر الشرياني وتغيراته رغم المتابعة الدورية عند تعديل جرعة الإريثروبويتين، تم دراسة ال ERI,PLR كمشعر للمقاومة والاستجابة ودراسة تحسن عدد المرضى المعتمدين على نقل الدم ، بمقارنة خصائص المرضى المستجيبين مع غير المستجيبين وجد أنه لا فرق هام في الخصائص الديموغرافية ( الجنس - العمر - الوزن - مدة التحال ) عند المستجيبين وغير المستجيبين للعلاج عند نهاية الدراسة

## الاستنتاجات والتوصيات

### الاستنتاجات:

وجدنا أن قيم الفيريتين والكالسيوم وال PTH هامة إحصائياً، في حين الـ CRP كانت قريبة من الأهمية الإحصائية ولكنها لم تصل إليها عند مقارنة نتيجة الاستجابة بعد 6 أشهر، ونلاحظ نقص هام في الاعتماد على نقل الدم جميعهم من المرضى ذوي فقر الدم الشديد.

وجد بمقارنة خصائص المرضى المستجيبين مع غير المستجيبين أنه لا فرق هام في الخصائص الديموغرافية (الجنس -العمر- الوزن- مدة التحال) عند المستجيبين وغير المستجيبين للعلاج عند نهاية الدراسة كما أنه بمقارنة سبب القصور الكلوي عند المرضى المستجيبين مع غير المستجيبين وجد أنه لا فرق هام في نهاية الدراسة.

لوحظ أنه لا فرق في الجرعة بين المستجيبين وغير المستجيبين مع ملاحظة أن فعالية التحال كانت أعلى بمقدار 5% بشكل هام إحصائياً ضمن مجموعة المستجيبين

لم يزد رفع جرعة الإريثروبويتين من فرص تحسن قيم الخضاب في دراستنا، لم يؤثر نقل الدم على متوسط تراكيز الخضاب خلال الدراسة، وكان لتسريب الحديد فائدة إحصائية في تحسين متوسط قيم الخضاب عند المرضى الذين استطب تسريبه لديهم.

وجدت علاقة وثيقة بين ارتفاع قيم الـ ERI وعدم الاستجابة على العلاج، وهناك أهمية إحصائية لنسبة الصفائح على اللمفاويات PLR كمشعر للتنبؤ بالاستجابة

### التوصيات:

المتابعة الدقيقة والخاصة بكل مريض على حدى من حيث جرعة الإريثروبويتين لتباين الاستجابة لتعدد العوامل المساهمة في الاستجابة والمقاومة للإريثروبويتين، والضببط الجيد لقيم الكالسيوم وال PTH والالتهاب لتحسين الاستجابة للإريثروبويتين، إجراء الفيريتين و TSAT قبل البدء بإعطاء الإريثروبويتين، والافضل TSAT لأن مستوى الفيريتين ليس مشعر جيد لتقييم مستوى متطلبات الحديد ، كما تم إثباته مؤخراً في دراسة [7]DRIVE والتعويض المناسب للحديد عند القيم الموصى بها قبل البدء بالإريثروبويتين، إجراء جلسات التحال الدموي ثلاث مرات أسبوعياً والتقييم المستمر لكفاية التحال لأن هذا يحسن الاستجابة على العلاج كما نوصي بالقيام بدراسات لفترات زمنية أطول وعلى عدد أكبر من مرضى التحال الدموي لحساب الـ ERI أكثر قوة وقابلية للتعميم وهل هناك أهمية ل قيمة CRP معينة بالتنبؤ بعدم الاستجابة على الإريثروبويتين كما كان لقيم معينة من البروتين الارتكاسي علاقة بالخطورة القلبية والالتهاب عند مرضى الذاء الكلوي المزمين [11] وأيضاً القيام بدراسات لحساب نسبة الصفائح على اللمفاويات PLR الأذق كمشعر للتنبؤ بالاستجابة كونها مشعر منخفض التكلفة ومتوفر وذو حساسية ونوعية مقبولة .

## References

- [1] Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension Second edition published 2014.
- [2] Anemia of chronic disease/anemia of inflammation. Authors: Clara Camaschella, MD. Günter Weiss, MD. Section Editor: Robert T Means, Jr, MD, MACP Deputy Editor: Jennifer S Tirnauer, MD. This topic last updated: Feb 04, 2022. .uptodate.com.
- [3] Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, Isaac H, Bhandari S. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 2017 Nov 30;18(1):345. Doi: 10.1186/s12882-017-0688-1. PMID: 29191165; PMCID: PMC5709852.
- [4] KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease 2012.
- [5] . Erythropoietin Resistance Index and the All-Cause Mortality of Chronic Hemodialysis Patients. *March 2014. Blood Purification* 37(2):106-112. DOI:10.1159/000358215. Source. PubMed. Okazaki M.a · Komatsu M.a · Kawaguchi H.a · Tsuchiya K.b · Nitta K.b
- [6]. Chait Y, Kalim S, Horowitz J, Hollot CV, Ankers ED, Germain MJ, Thadhani RI. The greatly misunderstood erythropoietin resistance index and the case for a new responsiveness measure. *Hemodial Int.* 2016 Jul;20(3):392-8. Doi: 10.1111/hdi.12407. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26843352; PMCID: PMC4934130.
- [7]. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality: New strategies to prevent cardiovascular risk in chronic kidney disease. Author links open overlay panel Juan M. López-Gómez14 José M. Portolés24 Pedro Aljama34. *Kidney International.* Volume 74, Supplement 111, December 2008, Pages S75-S81
- [8] Mohamed Selim, Mostafa Fawzy, et al. "Assessment Of Erythropoietin Efficacy And Dosing In Hemodialysis Patients." *European Journal of Molecular & Clinical Medicine* 8.2 (2021): 2461-2469.
- [9] Srinivasan R, Fredy IC, Chandrashekar S, Saravanan J, Mohanta GP, Manna PK. Assessment of erythropoietin for treatment of anemia in chronic kidney failure- ESRD patients. *Biomed Pharmacother.* 2016 Aug;82:44-8. doi: 10.1016/j.biopha.2016.04.041. Epub 2016 May 4. PMID: 27470337.
- [10] Inflammation in patients with kidney function impairment. Csaba P Kovesdy, MD, FASN. Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, MPH, PhD. Jeffrey S Berns, MD. Eric N Taylor, MD, MSc updated: : Jun 2022.
- [11] Inflammatory marker mania in chronic kidney disease: pentraxins at the crossroad of universal soldiers of inflammation. Kalantar-Zadeh K. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(5):872. Epub 2007 Aug 16.
- [12] Badireddy M, Baradhi KM. Chronic Anemia. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534803/>
- [13] Gale RP, Barosi G, Barbui T, Cervantes F, Dohner K, Dupriez B, Gupta V, Harrison C, Hoffman R, Kiladjian JJ, Mesa R, Mc Mullin MF, Passamonti F, Ribrag V, Roboz G, Saglio G, Vannucchi A, Verstovsek S. What are RBC-transfusion-dependence and -independence? *Leuk Res.* 2011 Jan;35(1):8-11. doi: 10.1016/j.leukres.2010.07.015. Epub 2010 Aug 7. PMID: 20692036; PMCID: PMC8215731.
- [14] Garcia-Manero G, Almeida A, Giagounidis A, Platzbecker U, Garcia R, Voso MT, Larsen SR, Valcarcel D, Silverman LR, Skikne B, Santini V. Design and rationale of the QUAZAR Lower-Risk MDS (AZA-MDS-003) trial: a randomized phase 3 study of CC-486 (oral azacitidine) plus best supportive care vs placebo plus best supportive care in patients with IPSS lower-risk myelodysplastic syndromes and poor prognosis due to red blood cell transfusion-dependent anemia and thrombocytopenia. *BMC Hematol.* 2016 May 3;16:12. doi: 10.1186/s12878-016-0049-5. PMID: 27148452; PMCID: PMC4855808.