

دور الهبسيدين كواسم حيوي في تقدير حالة الحديد لدى مرضى التحال الدموي

الدكتور محمد عماد خياط*

الدكتور عبد الفتاح عباس**

حلا خزامي***

تاريخ الإيداع 30 / 6 / 2013. قُبل للنشر في 29 / 12 / 2013

□ ملخص □

أجريت هذه الدراسة لإثبات دور الهبسيدين في تقدير حالة الحديد لدى مرضى التحال الدموي . تناولت الدراسة 88 مريضاً لديهم داء كلوي بمراحله النهائية (ESRD)End Stage Renal Disease) و معالجين بالتحال الدموي في قسم الكلية الصناعية في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية. تم قياس تركيز الهبسيدين، وتركيز الفيريتين و حساب نسبة إشباع الترانسفيرين (TSAT) بعد قياس السعة الكلية الرابطة للحديد (TIBC)، ومن ثم، تم ربط هذه الواسمات مع الحديد و قورنت من حيث الارتباط الأقوى . تبين من خلال هذه الدراسة أنتركيز الهبسيدين مرتفع لدى جميع مرضى الدراسة ، بالإضافة لوجود علاقة ذات دلالة هامة إحصائياً بين الحديد و الهبسيدين ،حيث إن قيمة P-VALUE أصغر من 0.05. و هذه العلاقة علاقة عكسية، وقوة الارتباط في هذه العلاقة 40% ، وعند المقارنة مع قوة ارتباط الواسمات الأخرى مع الحديد كان للهسيدين الإرتباط الأقوى .

الخلاصة :

يمكن أن يشارك ارتفاع مستوى الهبسيدين لدى مرضى التحال الدموي في التنظيم غير الطبيعي للحديد وفي مقاومة تكون الكريات الحمر ، كما يمكن أن يكون الهبسيدين واسماً جديداً للحديد لدى هؤلاء المرضى.

الكلمات المفتاحية: الهبسيدين -الفيريتين -التحال الدموي - نسبة إشباع الترانسفيرين - السعة الكلية الرابطة للحديد.

* أستاذ مساعد - قسم الطب المخبري- كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

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

*** طالبة دراسات عليا(ماجستير) - قسم الطب المخبري- كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

The Role of Hepcidin as a Biomarker of Iron Status in Haemodialysis Patients

Dr. Mohammad Imad Khayat*
Dr. Abd Alftah Abbas**
Hala Khzame***

(Received 30 / 6 / 2013. Accepted 29 / 12 / 2013)

□ ABSTRACT □

This study is conducted to assess the role of hepcidin as a biomarker of iron status in haemodialysis patients. The study included 88 patients who had end-stage renal disease, and were treated with haemodialysis in the Department of Renal Medicine in Al-Assad University Hospital in Lattakia.

Serum hepcidin and ferritin levels were measured, and transferrin saturation (TSAT) was calculated after measuring the total iron binding capacity (TIBC), these markers were then attached with iron and compared to know the hardest correlation.

Results show that all the patients had high serum hepcidin levels. There was a statistically significant relation between iron and hepcidin ($P=0.003 < 0.05$). This relationship was inversal, hardly 40% (the strongest correlation).

To conclude, these findings suggest that the increased hepcidin in haemodialysis patients may contribute to abnormal iron regulation and erythropoiesis, and may be a novel biomarker of iron status and erythropoietin resistance.

Keywords: hepcidin, ferritin, transferrin saturation (TSAT), total iron binding capacity (TIBC), haemodialysis

* Associate Professor, Department of laboratory, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

** Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

*** Postgraduate Student, Department of laboratory, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

مقدمة:

تعد اضطرابات استتباب الحديد المؤدية إلى عوز الحديد أو فرط حمل الحديد شائعة جداً عبر العالم [1]. يعتمد استتباب الحديد الطبيعي على العلاقة الوثيقة بين امتصاص الحديد الغذائي وحاجة الجسم من الحديد [2]. وهناك احتمال قوي لوجود عامل محوري يلعب دوراً في التواصل بين مخازن الحديد في الجسم وبين الخلايا الامتصاصية المعوية ، عرف العامل السابق كبروتين كبدي يدعى الهبسيدين Hcpidin ، والذي تم كشفه في الأصل كبتيد له خواص مضادة للجراثيم يوجد في الدوران.

إن الهبسيدين هرمون بيتيدي يصطنع في الكبد تم اكتشافه عام 2000 ويبدو أنه هو المنظم الرئيسي لاستتباب الحديد Iron homeostasis عند الإنسان وعند بقية الثدييات [3] ، إن الافتراض بكون هرمون الهبسيدين هو المنظم لاستتباب الحديد في الجسم جعله مسؤولاً بشكل رئيسي عن التأثيرات الملحوظة بين المواقع المميزة تشريحياً لامتصاص الحديد ، إعادة استخدام الحديد والانتقاع به [4-5] .

تم اكتشاف الهبسيدين كبتيد مترافق مع الالتهاب في أثناء التحري عن ببتيدات ذات تأثير مضاد للمكروبات. وتشير Hep- في تسمية الهبسيدين إلى إنتاج هذا الببتيد في الكبد والذي يملك خواصاً مبيدة للمكروبات يشير إليها الجزء -cidin من التسمية هذه [6].

. يثبط الهبسيدين بشكل مباشر البروتين المصدر للحديد (Ferroportin) البروتين الذي يقوم بنقل الحديد خارج الخلايا التي يخترن فيها [7].

يوجد البروتين المصدر للحديد الفروبروتين في الخلايا المعوية Enterocytes والبلاعم . يمنع الهبسيدين ، عن طريق تثبيط (الفروبروتين) الخلايا المعوية من إفراز الحديد في الجملة البابية الكبدية Hepatic portal system منقصاً بذلك بشكل فعال من امتصاص الحديد. يمنع الهبسيدين كذلك تحرر الحديد من البلاعم عن طريق تثبيط البروتين الحديدي لذلك فإن الهبسيدين يحافظ على استتباب الحديد [8] . إن العوامل الرئيسية التي تنظم مستويات الهبسيدين بتحميل الحديد والالتهاب Inflammation وفاعلية تكون الكريات الحمر Erythropoiesis .

1- تحميل الحديد: تؤثر مستويات الحديد المصلية على كمية الهبسيدين المنتجة في الكبد. فتتقص مستويات الحديد المنخفضة من إنتاج الهبسيدين بينما تزيد المستويات المرتفعة من الحديد من إنتاج الهبسيدين [9].

2- الالتهاب: تزيد السيتوكينات الجواله، مثل IL-6 ، من مستويات الهبسيدين ومن المحتمل أنها تسبب إحصاراً شبيكياً بطانياً يكون فيه الإمداد بالحديد غيرفعال ويمكن أن يؤدي إلى حالة من فرط حمل الحديد. يعمل IL-6 على تحريض إنتاج الهبسيدين بربط منشط الانتساخ Transcriptionactivator إلى محرض الهبسيدين [10].

3- فاعلية تكون الكريات الحمر: من المتوقع أن زيادة إنتاج الكريات الدموية الحمر تنقص من إنتاج الهبسيدين وتسبب زيادة في امتصاص وحركة الحديد في الجسم. [11]

الهبسيدين وفقّر الدم عند مرضى التحال الدموي:

إن إنتاج الهبسيدين عند مرضى التحال الدموي يعتمد على حالة الحديد، الالتهاب ، فقر الدم ، نقص الأوكسجة واستخدام Erythropoietin (Epo) [12-13] ويشكل عام تكون مستويات الهبسيدين مرتفعة ومرتبطة بشكل عكسي مع معدل الرشح الكبي (GFR)(Glomerular Filtration Rate) حيث ان مرضى CKD ما قبل التحال الدموي لديهم ما يقرب

2-4 أضعاف الإرتفاع في هبسيدين المصل في حين أن مرضى غسيل الكلى قد يكون لديهم 6-9 أضعاف الزيادة [14] ، مع الأخذ بعين الإعتبار أن تركيز الهبسيدين ينخفض أثناء جلسة التحال . ينجم فقر الدم المشاهد في سياق الداء الكلوي المزمن عن عجز الكلى المريضة عن إنتاج كميات كافية من الإريثروبويتين [15] هذا وتساهم عوامل أخرى في مقاومته يأتي في مقدمتها عوز الحديد. إن عوز الحديد أمر شائع لدى مرضى CKD وخاصة مرضى التحال الدموي [16] لعدة أسباب منها ضياع الدم بالفحوص الدموية المتكررة و الدم المتبقي في الأنابيب وجهاز التحال وضياع الدم عن طريق جهاز الهضم كما أن العلاج بالإيبوتين يزيد معدل إنتاج الكريات الحمر و بالتالي تزداد الحاجة للحديد والذي بالإضافة للضياع الدموي الهام يشكل صعوبة في الحفاظ على مخازن كافية من الحديد لدى مرضى التحال الدموي. يشكل توافر الإريثروبويتين المأشوب البشري, Recombinant humanerythropoietin (rHuEPO) أهم تطور طراً على تدبير فقر الدم عند مرضى القصور الكلوي منذ استحداث التحال والزرع [17]. معظم مرضى CKD مع فقر دم يستفيدون من العلاج بـ Erythropoiesis-stimulating agents ESAs [18] لكن 35٪ لديهم نقص أو عدم استجابة من العلاج بـ ESAs مع الإنتباه إلى أن عوز الحديد يشارك في مقاومة ESAs [19] .

إن التمييز بين عوز الحديد المطلق والوظيفي أمر أساسي لاستيعاب متى يكون Saturation of Transferrin (TSAT) و فريتين المصل (Ferritin) كافيين لدى المرضى المعالجين بالإريثروبويتين [20] , يعتبر عوز الحديد مطلقاً عندما يكون فريتين المصل >12 نغ/مل [21] وحين يكون توصيل الحديد إلى النقي الأحمر ناقصاً, يدل عليه كون مستويات $>16\% \text{TSAT}$ [22], وهذا يمكن علاجه بسهولة عن طريق إعطاء الحديد , معظم المرضى الذين لديهم استجابة ناقصة لـ ESAs يملكون فيريتيناً طبيعياً أو مرتفعاً مع TSAT ناقص وهذا ما يعرف بعوز الحديد الوظيفي حيث تكون هناك حاجة لكميات من الحديد لدعم عملية تركيب خضاب الدم أكبر مما يمكن تحريره من المخازن, وهذا غالباً مايشاهد في الأمراض المزمنة مثل CKD, في هذه الحالة يمكن أن يكون الإمداد بالحديد مفيداً إلا أنه قد يؤدي إلى حمل حديد مفرط.

يعكس TSAT (حديد المصل مضروب بـ 100 ومقسم على السعة الإجمالية الرابطة للحديد (TIBC) الحديد المتوفر حالاً لتركيبة الكريات الحمر , في حين يعكس الفريتين مخزون الحديد أي الحديد الموجود في الخلايا البطانية للكبد , الطحال , نقي العظم. تقليدياً , تعتبر قيم $>20\% \text{TSAT}$ لدى مرضى التحال الدموي مؤشراً لعوز الحديد ولكن أوضحت دراسات عديدة أن $>20\% \text{TSAT}$ مقابل تلك $\leq 20\%$ ليست مميزاً دقيقاً بين المرضى الذين لديهم عوز في الحديد والذين ليس لديهم ذلك [23-24] . وكما في TSAT, فأكثر ما يكون مستوى فريتين المصل دقيقاً في التنبؤ بعوز الحديد أو فرط الحديد حين يكون شديد الإنخفاض أو شديد الإرتفاع , وكما أن فريتين المصل ليس حساساً بشكل ممتاز فهو أيضاً ليس نوعياً بشكل ممتاز , بالإضافة لذلك لا توجد قيمة مفردة لـ TSAT أو فريتين المصل تميز بدقة من هم مرضى CKD الذين لديهم فقر دم وظيفي و من ليس لديه ذلك.

المثال الشائع على هذه المشكلة هو السؤال عن حاجة مرضى CKD الذين يعانون من فقر الدم و $>20\% \text{TSAT}$ و فريتين <500 مغ/مل إلى الإمداد بالحديد لضمان الإستجابة المثلى للعلاج بـ ESAs أي أن الواسمات الحالية التقليدية المستخدمة لتقييم حالة الحديد لا تتمكن من تحديد المرضى المستجيبين على العلاج بـ ESAs لأنها تفتقد التميز والحساسية المطلوبين لتوقع وجود الحديد في المجموعات التي تعاني من CKD . بالمقارنة مع هذه الواسمات وباعتبار أن الهبسيدين هو المنظم المحوري لاستقلاب الحديد لكونه يتحكم بتدفق الحديد من الخلايا المعوية والخلايا الكبدية والبلاعم عن طريق تنويب وتدرج مصدر الحديد (البروتين المصدر للحديد) وأيضاً عن طريق تنظيم مستوى حديد البلازما, فإن قياس مستويات الهبسيدين قبل البدء بعلاج الأنيميا عند مرضى

CKD سيكون كافياً لتوقع الإستجابة للعلاج بالحديد و / أو العلاج بـ ESAs بشكل عالي الدقة. كما أن أغلب الدراسات أكدت تفوق الهبسيدين على الفريتين في إدارة فقر الدم وعلاجه عند مرضى CKD وذلك لأن الهبسيدين يعكس مباشرة توفر الحديد والحاجة لتكوين الكريات الحمر بشكل أفضل من الفيريتين [25-26].

باختصار ، يتوقع أن ارتفاع مستويات الهبسيدين عند مرضى CKD تحتاج إلى الحديد بالحقن الوريدي وتحتاج إلى جرعات rhEPO أعلى نسبياً لقمع إنتاج الهبسيدين. على العكس، يتوقع أن المرضى الذين يعانون من قلة الهبسيدين لديهم استجابة بشكل أفضل للحديد عن طريق الفم ، و اعتماداً على ما سبق قد يصبح تركيز الهبسيدين علامة بيولوجية فريدة من نوعها لتوجيه علاج الحديد في أمراض الكلى المزمنة.

بالإضافة لذلك يمكن أن يصبح الهبسيدين في المستقبل، الهدف في علاج الأنيميا حيث أن إنقاص نسبته تساعد في تحسين الإمتصاص المعوي وتحرير الحديد من مخازنه وهذا يقلل من الحاجة للعلاج الوريدي للحديد ويتغلب على نقص الحديد الوظيفي ويحسن الإستجابة للـ ESAs.

أهمية البحث و أهدافه :

تأتي أهمية البحث من كونه البحث الأول من نوعه في مشافي وزارة التعليم العالي في الجمهورية العربية السورية الذي يحاول إثبات دور الهبسيدين كواسم حيوي في تقدير حالة الحديد لدى مرضى التحال الدموي ، بالإضافة إلى دوره في إدارة فقر الدم لدى هؤلاء المرضى ، وبالتالي فإن هذا البحث يفتح آفاقاً لدراسات مستقبلية أكثر شمولية لمحاولة إجراء مسح لمرضى التحال الدموي قبل البدء بعلاج فقر الدم عندهم وذلك من أجل اتخاذ الإجراءات المناسبة للتقليل من الحالات التي يحدث فيها حمل زائد أو عوز مطلق للحديد، ولذلك فإن هدف البحث هو معايرة مستويات الهبسيدين عند مرضى التحال الدموي من أجل التقييم الدقيق لحالة الحديد لديهم وذلك بقصد:

- الكشف المبكر عن عوز الحديد عند مرضى التحال الدموي
- التمييز بين عوز الحديد المطلق والوظيفي عند مرضى التحال الدموي

طرائق البحث و مواده :

تم إجراء هذا البحث على عينة مؤلفة من 88 مريضاً لديهم داء كلوي بمراحله النهائية (End (ESRD) Stage Renal Disease و معالجين بالتحال الدموي في قسم الكلية الصناعية في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية ، وقد استثنيت العينات في حال وجود: دلائل على نزيف نشط أو خفي. أو نقل الدم أو حديثة التهابية ضمن الأسابيع الأربع الأخيرة.

تضمنت استمارة المريض الاسم، العمر، الجنس ، الوزن ، سبب القصور الكلوي ، عدد جلسات التحال في الأسبوع ، السوابق المرضية ، الأدوية .

تم جمع العينات على أنابيب حاوية مانع تخثر (هيبارين) وذلك قبل جلسة التحال ، تم تنقيط العينة بسرعة 2000 دورة /دقيقة مدة 10 دقائق، ثم حفظت في الدرجة-20 درجة مئوية لمدة تقل عن ثلاثة أشهر مع استثناء العينات المنحلة و الليبيدية.

تمت معايرة الهبسيدين معايرة كمية باستخدام تقنية Sandwich Elisa وبطول موجة 450 نانومتر باستخدام جهاز الإليزا.

تمت معايرة الفريتتين معايرة كمية باستخدام تقنية RIA

خطة التحليل الإحصائي:

تم استخدام الاختبارات الإحصائية الآتية :

- اختبارات **Descriptive Statistics** لبيان الخصائص الإحصائية لأفراد العينة وفق المتغيرات المدروسة.
- اختبار **Pearson Correlation** (معامل الارتباط) لدراسة العلاقات بين المتغيرات.
- الفروق عند عتبة الدلالة ($p \text{ value} \leq 0.05$) عدت هامة إحصائياً .

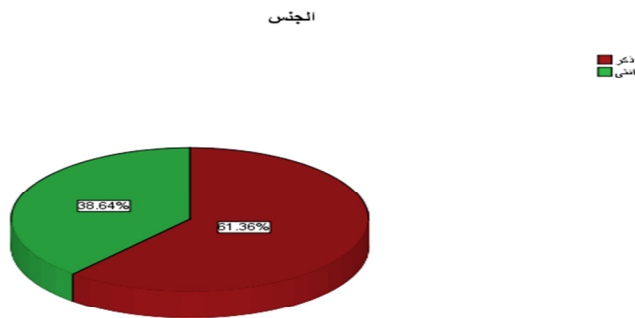
النتائج Results:

خصائص العينة المدروسة حسب الجنس:

بلغ عدد المرضى 88 مريضاً (54 ذكراً و 34 أنثى)، الجدول (1)، الشكل (1)

الجدول رقم (1) يبين توزع المرضى حسب الجنس

الجنس					
	Valid Percent	Percent	Frequency		
	61.363	61.36	54	الذكور	Valid
	38.636	38.63	34	الإناث	
	100	100	88	Total	



الشكل (1)

الجدول رقم (2) يظهر خصائص المرضى من حيث العمر والوزن					
Std. Deviation	Mean	Maximum	Minimum	N	
10.5	55.3	78	17	88	العمر
15.5	74.4	136	35	88	الوزن
				88	Valid N (listwise)

يظهر الجدول خصائص المرضى المشاركين بالدراسة من حيث العمر و الوزن ، تراوحت أعمار المرضى بين 17 و 78 سنة بمتوسط قدره 55 سنة تقريبا" و انحراف معياري قدره 10، بينما تراوحت الأوزان بين 35 و 136 كغ بمتوسط قدره 75 سنة تقريبا وانحراف معياري قدره 15 .

الجدول رقم (4) يبين الخصائص الإحصائية للمشعرات ذات الصلة بالحديد

Descriptive Statistics			
Std. Deviation	Mean	N	
15.17	28.80	88	Hepcidin
127.68	121.59	88	Ferritin
10.66	39.28	88	Fe
115.69	421.35	88	TIBC
3.67	9.69	88	TSAT
1.56	9.50	88	خضاب
12.17	56.78	88	العمر
		88	Valid N (listwise)

يبين الجدول رقم (4) الخصائص الإحصائية للمشعرات ذات الصلة باستقلاب الحديد، حيث بلغ متوسط الهبسيدين 28.8 نغ/مل مع انحراف معياري 15.17 نغ/مل ، وبلغ متوسط الفريتين 121.5 نغ/مل مع انحراف معياري 127.68 نغ/مل ، وبلغ TAST 9.69 % مع انحراف معياري 3.67 % متوسط الخضاب 9.5 غ/دل مع انحراف معياري 1.56 %.

الجدول رقم (3) يبين العلاقة بين الحديد والهبسيدين

Correlations			
	Hepcidin		
	-0.404	Pearson Correlation	Fe
	0.0035	Sig.	
	88	N	

- نلاحظ من الجدول السابق وجود علاقة ذات دلالة احصائية في دراستنا بين الحديد و الهبسيدين ،حيث إن قيمة P-VALUE أصغر من 0.05, و هذه العلاقة علاقة عكسية, (أي أن القيم العالية من الهبسيدين ترافقت مع تراكيز منخفضة من حديد المصل) كما نلاحظ أن قوة العلاقة 40% .

الجدول رقم (4) يبين العلاقة بين الحديد والفريتين

Correlations			
	Ferritin		
	-0.313	Pearson Correlation	Fe
	0.002	Sig.	
	88	N	

- نلاحظ من الجدول السابق وجود علاقة ذات دلالة إحصائية في دراستنا بين الحديد و الفريتين ،حيث أن قيمة P-VALUE أصغر من 0.05, و هذه العلاقة علاقة عكسية, (أي أن القيم العالية للفريتين ترافقت مع تراكيز منخفضة لحديد المصل) كما نلاحظ أن قوة العلاقة 31% .

الجدول رقم (5) يبين العلاقة بين الحديد وTSAT

Correlations			
	TSAT		
	0.33670962	Pearson Correlation	Fe
	0.002967	Sig.	
	88	N	

- نلاحظ من الجدول السابق وجود علاقة ذات دلالة إحصائية في دراستنا بين الحديد و TSAT، حيث أن قيمة P-VALUE أصغر من 0.05, و هذه العلاقة علاقة طردية , كما نلاحظ أن قوة العلاقة 33% .

الجدول رقم (6) يبين العلاقة بين الحديد والخضاب

Correlations			
	خضاب		
	0.068	Pearson Correlation	Fe
	0.004	Sig. (1-tailed)	
	88	N	

- نلاحظ من الجدول السابق وجود علاقة ذات دلالة إحصائية في دراستنا بين الحديد و الخضاب ،حيث أن قيمة P-VALUE أصغر من 0.05, و هذه العلاقة علاقة طردية , (أي كلما نقص تركيز الحديد في المصل ، أدى ذلك إلى انخفاض قيمة الخضاب .

الجدول رقم (7) يبين العلاقة بين الهبسيدين والجنس

Correlations			
	الجنس		
	-0.047	Pearson Correlation	Hepcidin
	0.3297	Sig. (1-tailed)	
	88	N	

- نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الهبسيدين و الجنس حيث أن قيمة P-VALUE أكبر من مستوى الدلالة.

الجدول رقم (9) يبين العلاقة بين الهبسيدين والعمر

Correlations			
	العمر		
	-0.0483	Pearson Correlation	Hepcidin
	0.327	Sig. (1-tailed)	
	88	N	

- نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الهبسيدين و العمر حيث إن قيمة P-VALUE أكبر من مستوى الدلالة.

المناقشة :

بالمقارنة بين علاقة هذه الواسمات مع الحديد، كان للهبيدين العلاقة ذات الارتباط الأقوى وبالتالي يمكن اعتبار الهبسيدين الواسم الأكثر حساسية لدى مرضى الدراسة .
كما تبين من خلال دراستنا عدم وجود علاقة بين الهبسيدين و الجنس أو بين الهبسيدين و العمر .

المقارنة مع الدراسات العالمية :**الدراسات المقارنة:**

• الدراسات العالمية:

• الدراسة التي أجريت في قسم الأطفال بمشفى *Geffen* التابع لجامعة كاليفورنيا عام 2009 بعنوان:**Hepcidin—A Potential Novel Biomarker for Iron Status in Chronic Kidney Disease**

وقد شملت 106 مرضى مصابين بقصور كلوي مزمن، 48 طفلاً في مرحلة (2-4)، 32 بالغ في مرحلة (2-4)، 26 طفلاً لديه ESRD وموضوعين على تحال دموي ، وخلصت الدراسة إلى أن تركيز الهبسيدين يتناسب عكساً مع معدل الرشح الكبي كما أن الهبسيدين يمكن أن يكون واسماً حيويّاً لتقدير حالة الحديد لديهم

• *الدراسة المجراة في قسم أمراض الكلية مشفى Verona التابع لجامعة Verona الإيطالية عام 2011 بعنوان :*

Hepcidin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents

وقد شملت الدراسة 65 مريضاً لديهم ESRD و موضوعين على تحال دموي ، وخلصت الدراسة إلى أن الهبسيدين يتدخل في تنظيم الحديد لدى هؤلاء المرضى كما أنه ذو فائدة في تقييم حالة الحديد لديهم .

الدراسات المحلية : لا توجد دراسة محلية مقارنة بالنسبة لدراستنا

الاستنتاجات والتوصيات :

- 1- ضرورة معايرة الهبسيدين عند مرضى الداء الكلوي النهائي الموضوعين على التحال الدموي.
- 2- قد يكون إعطاء الحديد بالحقن الوريدي مناسباً عند هؤلاء المرضى وهذا يحتاج لدراسات أخرى تأخذ بعين الاعتبار نوع العلاج الذي خضع له المرضى .

المراجع:

- [1]- Andrews NC .Disorders of iron metabolism. `N Engl J Med. 341: 1986-1995, 1999.
- [2]- Finch C .Regulators of iron balance in humans .Blood. 84: 1697-1702, 1994 .
- [3]- Ganz T .Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia ofinflammation .Blood. 102 (3): 783-788, 2003 .
- [4]- Roetto A; Papanikolaou G; Politou M. et al .Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenilehemochromatosis .Nat Genet. 33: 21-22, 2003 .
- [5]- Fleming RE .Advances in understanding themolecular basis for the regulation of dietary iron absorption .Curr Opin Gastroenterol. 21: 201-206, 2005 .
- [6]- Pietrangelo A .Hereditary hemochromatosis-a new look at an old disease .N Engl J Med. 350: 2383-2397, 2004 .
- [7]- Krause A; Neitz S; M gert HJ; Schulz A; Forssmann WG; Schulz-Knappe P .and Adermann K .LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibitsantimicrobial activity .FEBS Lett. 480 (2-3): 147-150, 2000 .
- [8]- Park CH; Valore EV; Waring AJ. and Ganz T .Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver .J. Biol. Chem. 276 (11): 7806-7810, 2001.
- [9]-Zoller H; Koch R O; Theurl I; Obrist P; Pietrangelo A; Montosi G ;Haile D J; Vogel W. and Weiss G .Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload .Gastroenterology. 120: 1412-1419, 2001 .
- [10]- Donovan A; Brownlie A; Zhou Y; Shepard J; Pratt S J; Moynihan J; PawBH; Drejer A; Barut B; Zapata A. et al .Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conservedvertebrate iron exporter .Nature (London). 403: 776-781, 2000.
- [11]- Abboud S. and Haile DJ .A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular ironmetabolism .J Biol Chem. 275: 19906-19912, 2000.
- [12]- Vulpe CD; Kuo YM; Murphy TL; Cowley L; Askwith C; Libina N; GitschierJ. and Anderson GJ .Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of thetransferrin receptor-like family .Nat Genet. 21: 195-199, 1999.
- [13]- McKie AT; Marciani P; Rolfs A ;Brennan K; Wehr K; Barrow D; Miret S; Bomford A; Peters T J; Farzaneh F .and et al .A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in thebasolateral transfer of iron to thecirculation .Mol Cell. 5: 299-309, 2000.
- [14]- Kawabata H; Yang R; Hiramata T; Vuong PT; Kawano S; Gombart AF. andKoeffler HP .Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of thetransferrin receptor-like family .J Biol Chem. 274: 20826-20832, 1999.
- [15]-Sayers MH; English G. and Finch C. Capacity of the store-regulator in maintaining iron balance. Am J Hematol. 47: 194-197, 1994.
- [16]- Roy CN. and Enns CA .Iron homeostasis: new tales from the crypt .Blood. 4020-4027, 2000
- [17]-Bacon BR. Hemochromatosis: diagnosis and management. Gastroenterology. 2001; 120:718-725, 2001.
- [18]- Waheed A; Parkkila S; Saarnio J; Fleming RE; Zhou XY; Tomatsu S ;Britton RS; Bacon BR. and Sly WS .Association of HFE protein with transferrin receptor in cryptenterocytes of human duodenum .Proc Natl Acad Sci USA. 96: 1579-1584, 1999.
- [19] -Feder J N; Gnirke A; Thomas W; Tsuchihashi Z; Ruddy D A; Basava A; Dormishian F; Domingo R; Jr, Ellis M C; Fullan A. and et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet. 13: 399-408, 1996.

- [20]- Feder J N; Tsuchihashi Z; Irrinki A; Lee V K; Mapa F A; Morikang E ;Prass C E; Starnes S M; Wolff R K; Parkkila S. et al .The hemochromatosis founder mutation in HLA-H disrupts beta2-microglobulin interaction and cell surface expression .J Biol Chem. 272: 14025-14028, 1997
- [21]-Bacon BR .Hemochromatosis: diagnosis and management .Gastroenterology. 2001; 120:718-725, 2001.
- [22]- Cox TM. and Peters TJ .Uptake of iron by duodenal biopsy specimens from patients with iron-deficiency anaemia and primary haemochromatosis .Lancet. 1: 123-124, 1978.
- [23]- Atanasiu V; Manolescu B. and Stoian I .Hepcidin-central regulator of iron metabolism .Eur. J. Haematol. 78 (1): 1-10, 2007.
- [24]- Pigeon C; Ilyin G; Courselaud B; et al .A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is over expressed during iron overload .J Biol Chem.; 276: 7811-7819, 2001.
- [25]- Lee G R .The anemia of chronic disease .Semin Hematol. 20: 61-80, 1983.
- [26]- Cortell S. and Conrad ME .Effect of endotoxin on iron absorption .Am J Physiol. 213: 43-47, 1967.