

استجابة فقر الدم عند مرضى التحال الدموي المزمن في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية للعلاج بالإريتروبويتين

الدكتور عبد الفتاح عباس*

(تاريخ الإيداع 29 / 10 / 2007. قُبل للنشر في 3 / 3 / 2008)

□ الملخص □

أجريت هذه الدراسة في وحدة التحال الدموي في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية وشملت 67 مريضاً يخضعون للتحال الدموي المزمن لفترة تزيد عن ستة أشهر، ويعالجون بهرمون الإريتروبويتين منذ أربعة أشهر على الأقل ويتناولون مركبات الحديد الفموية وكان هدف الدراسة تقييم استجابة فقر الدم عند هؤلاء المرضى للعلاج بالإريتروبويتين، ولقد تبين بنتيجة الدراسة وجود نقص واضح في الاستجابة للعلاج بالإريتروبويتين، حيث كان خضاب الدم أقل من 10 غ/دل عند 49 مريضاً، أي ما يشكل 73.13% من المرضى، وكان السبب الرئيس لنقص الاستجابة هو نقص الحديد المطلق (نقص مخازن الحديد) الذي تم الاستدلال عليه بغيار فيريتين المصل، بينما كان وجود حالة التهابية مزمنة أو فرط نشاط جارات الدرق الشديد سبباً لنقص الاستجابة عند بعضهم الآخر، نستنتج من ذلك أنه يجب الاهتمام بتصحيح النقص في مخازن الحديد قبل بدء العلاج بالإريتروبويتين والاستمرار بمراقبة توافر الحديد في أثناء العلاج وأن إعطاء مركبات الحديد الفموية غير كاف، ويفضل أن يكون التعويض بإعطاء مركبات الحديد بالطريق الوريدي عند هؤلاء المرضى، كما يجب الاهتمام باكتشاف وعلاج الأمراض الالتهابية المزمنة وحالات فرط نشاط جارات الدرق الشديدة .

كلمات مفتاحية: فقر الدم، التحال الدموي، الإريتروبويتين، الفيبريتين.

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

Responsiveness of Anemia in Chronic Hemodialysis Patients at AL – Assad University Hospital, Lattakia, to Treatment by Erythropoietin

Dr . Abdulfattah Abbas *

(Received 29 / 10 / 2007. Accepted 3/3/2008)

□ ABSTRACT □

This study was carried out in the Hemodialysis Unit at AL-Assad University Hospital, Lattakia, and included 67 patients with chronic hemodialysis for more than 6 months, treated by erythropoietin and oral iron compounds for 4 months at least. We found out low responsiveness to treatment (Hb < 10g/dl) in 49 patients (73.13%). The major cause of low responsiveness was absolute iron deficiency (low body iron stores) expressed by low serum ferritin. Other causes were chronic inflammatory states and severe hyperparathyroidism . We conclude that:

- We have to correct body iron stores before initiating therapy with erythropoietin and make regular assessment of iron state during therapy.
- The oral administration of iron is inadequate and the IV route is preferable in these patients.
- We have to find out and treat chronic inflammatory states and hyperparathyroidism.

Keywords: Anemia, Hemodialysis, Erythropoietin, Ferritin.

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

المقدمة:

يعتبر فقر الدم أحد أهم الاختلالات للمرض الكلوي المزمن (CKD) وأكثرها شيوعاً وأن السبب الرئيس لفقر الدم عند هؤلاء المرضى هو نقص إنتاج هرمون الإريثروبويتين (الهرمون المحرض لتكوين الكريات الحمر) في الكليتين.

وإذا بقي فقر الدم المزمن بلا علاج، فإنه سيسبب مضاعفات في إطار سوء نوعية الحياة وازدياد خطر الاختلالات القلبية الوعائية.

ولقد أدى إدخال العلاج بالإريثروبويتين عند مرضى التحال الدموي إلى تحسين نوعية حياة هؤلاء المرضى والتقليل من عمليات نقل الدم لهؤلاء المرضى وما قد ينجم عن عمليات النقل هذه من إمكانية نقل بعض الأحمال والتأثير السلبي على نجاح اغتراس الكلية عندهم.

ولقد أثبتت الدراسات أنه بشكل عام يجب أن نحافظ عند مرضى القصور الكلوي المزمن على تركيز خضاب (Hb) < 11 غ/دل [هيماتوكريت Hct < 33%] أو أن يصلوا هذا الهدف خلال 4 أشهر من بدء العلاج بغض النظر عن العمر والجنس والعرق [2،1].

ولكن قد تحدث عند بعض المرضى استجابة ناقصة للعلاج بالإريثروبويتين، وإن الأسباب الشائعة لهذه الاستجابة الناقصة هي عوز الحديد سواء كان مطلقاً أو وظيفياً، وكذلك الأسباب الالتهابية، الخسارة المزمنة للدم، فرط نشاط جارات الدرق، خاصة المترافق بالتهاب عظم تليفي، التسمم بالألمنيوم، الخبثات، أسواء التغذية، انحلال الدم، عدم كفاية التحال [4،3].

هدف البحث وأهميته:

يهدف البحث لدراسة مدى استجابة فقر الدم عند مرضى التحال الدموي المزمن في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية للعلاج بهرمون الإريثروبويتين وتحديد العوامل التي تؤثر على هذه الاستجابة لما لذلك من أهمية في العمل على توفير أفضل الشروط للاستفادة القصوى من هذا العلاج.

العينة وطريقة البحث:

أجريت هذه الدراسة على مرضى التحال الدموي المزمن في وحدة التحال الدموي في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية في عام 2007 المعالجين بهرمون الإريثروبويتين (Epoetin alfa).

عند هؤلاء المرضى قمنا بمتابعة تركيز الخضاب والفيبريتين والكالسيوم والفوسفور وهرمون جارات الدرق الكامل (int – PTH) والبروتين الارتكاسي C (CRP)، وكان جميع مرضى الدراسة يتناولون مركبات الحديد الفموية.

ولقد تم تقسيم المرضى إلى المجموعات الأربعة التالية وفقاً لقيمة الخضاب والفيبريتين :

المجموعة I : الخضاب > 10 غ/دل والفيبريتين > 300 مكغ/ل.

المجموعة II : الخضاب > 10 غ/دل والفيبريتين ≤ 300 مكغ/ل.

المجموعة III : الخضاب ≤ 10 غ/دل والفيبريتين > 300 مكغ/ل.

المجموعة IV : الخضاب ≤ 10 غ/دل والفيبريتين ≤ 300 مكغ/ل.

النتائج:

الجدول رقم (1) يوضح توزيع المرضى حسب الجنس

الجنس	عدد المرضى	النسبة المئوية %
ذكور	37	55.22 %
إناث	30	44.78 %
المجموع	67	100 %

الجدول رقم (2) يوضح توزيع المرضى على المجموعات

المجموع	ذكور		إناث		الإجمالي	
	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %
المجموعة I	17	25.37 %	24	35.82 %	41	61.19 %
المجموعة II	5	7.46 %	3	4.48 %	8	11.94 %
المجموعة III	13	19.40 %	2	2.99 %	15	22.94 %
المجموعة IV	2	2.99 %	1	1.49 %	3	4.48 %

يلاحظ أن المجموعة I تضم أكثرية المرضى تليها المجموعة III فالمجموعة II فالمجموعة IV

الجدول رقم (3) يوضح قيم الخضاب والفيبريتين و CRP و PTH في كل من المجموعات الأربع معروضة على شكل Mean ± SD

المجموعة I	المجموعة II	المجموعة III	المجموعة IV	
8.5 ± 0.3	7.3 ± 0.2	10.48 ± 0.26	11.02 ± 0.18	الخضاب غ/دل
74.83 ± 2.36	860.26 ± 35.40	93.24 ± 2.36	540.35 ± 25.30	الفيبريتين مكغ/ل
2.3 ± 0.5	8.5 ± 1.5	3.5 ± 0.67	1.96 ± 0.13	CRP ملغ/ل
263.4 ± 36.4	568 ± 22	311 ± 27	240.3 ± 37.15	int-PTH بيكوغرام/مل

الجدول رقم (4) يوضح الاستجابة للعلاج بالإريتروبوئين

	ذكور		إناث		الإجمالي	
	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %
استجابة ناقصة (الخضاب > 10 غ/دل)	22	32.83 %	27	40.30 %	49	73.13 %
استجابة جيدة (الخضاب ≤ 10 غ/دل)	15	22.39 %	3	4.48 %	18	26.87 %

المناقشة:

لقد شملت الدراسة 67 مريضاً (37 ذكر و 30 أنثى) وكان متوسط عمر المرضى 52.43 سنة، وكانت مدة العلاج بالتحال الدموي تتراوح بين 6 أشهر وتسع سنوات، حيث تم اختيار الحد الأدنى لمدة التحال ستة أشهر، وذلك للتخفيف من تأثير التراكم العالية المزمدة للسموم اليوريميائية على تكوين الكريات الحمر، وأيضاً لتحسين تغذية المريض [2]. جميع مرضى الدراسة كانوا يخضعون للتحال الدموي مرتين أسبوعياً وبمعدل 4 - 5 ساعات للجلسة الواحدة، وكانوا قد تلقوا العلاج بالإريتروبوئين (Epoetin alfa) بجرعة 4000 وحدة دولية وريدياً بعد كل جلسة لمدة أربعة أشهر على الأقل، وكانوا أيضاً يتناولون مركبات الحديد الفموية.

ولقد تم اختيار عيار تركيز الخضاب لتقدير درجة فقر الدم عند هؤلاء المرضى لأنه المشعر الأولي الذي يمكن أن يقاس مباشرة وله معيار دولي ولا يتأثر بالفروقات في التقنية بخلاف قيمة الهيماتوكريت التي لا يتم قياسها مباشرة بواسطة تحليل تعداد الدم الآلي وليس لها معيار عالمي معروف، وقد تختلف تبعاً للتقنية المستخدمة. ولأن تركيز الخضاب لا يعتمد على كمية الخضاب الموجودة في العينة فقط، وإنما أيضاً على حجم البلازما التي يتمدد بواسطتها فإن توقيت جمع العينة حيوي في مرضى التحال الدموي، وقد كان موحداً في مرضى دراستنا، حيث تم أخذ العينة في بداية الجلسة المسبقة بيومين من دون تحال عند جميع المرضى.

كما تم عيار فيريتين المصل لأنه فحص معياري يستخدم لتقييم مخازن الحديد في الجسم إلا أن الفيريتين يتصرف كعنصر طور حاد إيجابي، وقد ترتفع مستوياته في المصل 2 - 4 مرات خلال الالتهابات حتى الخفيفة منها، وكذلك الأمر في الخباثات أو أمراض الكبد، وهذا عائد إلى ازدياد الإفراز من الخلايا الشبكية البطانية من دون أي تغيرات في مخازن حديد البدن، وخلال المعالجة بالإريتروبوئين، فإن العلاقة بين فيريتين المصل ومخازن الحديد قد تتغير ولذلك فإن قيمة فيريتين مصل 100 مكغ/ل يجب أن تعتبر الحدود الدنيا لمخازن الحديد عند هؤلاء المرضى وفي الممارسة العملية وللحصول على الحد الأدنى من المعايير المنصوح بها سيكون من الضروري أن نطمح إلى مستوى فيريتين مصل يتراوح بين 200 - 500 مكغ/ل [5] لذلك اعتمدنا مستوى 300 مكغ/ل في دراستنا كقيمة حدية للفيريتين.

كما أن السيتوكينات البادئة للالتهاب مثل أنترلوكين 6 والعامل المنخر للورم (TNF) قد تؤثر بشكل سلبي على عملية تشكل الكريات الحمر مؤدية إلى فقر دم ونقص حساسية للعلاج بالإريتروبوئين [6،7]، لذلك قمنا بمعايرة البروتين الارتكاسي C لتحري وجود حالة التهابية حيث إنه في غياب إنتان صريح يعرف الالتهاب بأنه تركيز CRP يتراوح بين 5 - 20 ملغ/ل.

كما قمنا بمعايرة هرمون الدرق لأن هناك تقارير عديدة تشير إلى أن التراكيز المرتفعة لهرمون جارات الدرق البلازما تؤدي لنقص الحساسية للعلاج بالإريتروبوئين بسبب آثاره السمية على تركيب الإريتروبوئين وعلى الخلايا الجزعية للسلسلة الحمراء في نقي العظام وعلى تليف نقي العظام بالتداخل في استقلاب كالسيوم العظام وأيضاً على زيادة هشاشة الكريات الحمراء وانحلالها [8].

أظهرت نتائج الدراسة بأن المجموعة الأولى ضمت 41 مريضاً (17 ذكراً و 24 أنثى) ما يشكل 61.19 % من عينة البحث وكان متوسط قيمة الخضاب في هذه المجموعة 8.5 غ/دل ومتوسط قيمة الفيريتين 74.83 مكغ/ل، وهذا يبين أن نقص الاستجابة عند هؤلاء المرضى ناجم بشكل رئيس عن نقص مخزون الحديد في الجسم على الرغم من تناول مركبات الحديد الفموية، مما يدل على أن تناول مركبات الحديد الفموية غير كاف لتعويض نقص الحديد وإشباع

مخازن الحديد إما بسبب سوء امتصاصها عن طريق جهاز الهضم أو بسبب عدم التزام المرضى بتناولها بسبب آثارها الجانبية المزعجة.

أما المجموعة الثانية التي ضمت 8 مرضى (5 ذكور و 3 إناث) فقد كان متوسط قيمة الخضاب فيها 7.3 غ/دل ومتوسط قيمة الفيريتين 860.26 مكغ/ل، مما يدل على أن نقص الاستجابة في هذه المجموعة قد يكون عائداً لوجود حالة التهابية مزمنة حيث كان متوسط قيمة (CRP) 8.5 ملغ/ل كما تم كشف وجود مستويات عالية من هرمون جارات الدرق (أكثر من خمسة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي) عند ثلاثة من هؤلاء المرضى (الحد الأعلى الطبيعي 76 بيكوغرام/مل).

أما المجموعة الثالثة التي ضمت 15 مريضاً (13 ذكراً و 2 أنثى) فقد كان متوسط قيمة الخضاب 10.84 غ/دل والفيريتين 93 مكغ/ل فيدل على استجابة جيدة للعلاج ولكن هناك نقص في تعويض مخازن الحديد التي استهلكت في مرحلة التصحيح أو أنه لم يتم تصحيح مخازن الحديد الناقصة في الجسم قبل البدء بالعلاج بالإريتروبولين . أما المجموعة الرابعة التي ضمت 3 مرضى فقط (2 ذكر وأنثى واحدة) فقد كان متوسط قيمة الخضاب 11.02 غ/دل ومتوسط قيمة الفيريتين 540.35 مكغ/ل فتشير إلى أن نسبة قليلة جداً من المرضى 4.48% قد استجابت بشكل جيد للعلاج، وكان لديها مستويات جيدة من الفيريتين قبل البدء بالعلاج وتم تعويض الحديد عندها بشكل جيد.

الاستنتاجات والتوصيات:

- يوجد نقص واضح في الاستجابة للعلاج بالإريتروبولين عند مرضى التحال الدموي المزمن في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية.
- السبب الرئيس لنقص الاستجابة هو نقص مخزون الحديد عند هؤلاء المرضى.
- العلاج بمركبات الحديد الفموية غير كاف لتعويض نقص الحديد عند هؤلاء المرضى بسبب نقص الامتصاص أو عدم التزام المرضى بتناولها نظراً لآثارها الجانبية المزعجة .
- يجب توفير مركبات الحديد التي تعطى بالطريق الوريدي.
- يجب البدء بتصحيح النقص في مخازن الحديد في الجسم قبل بدء العلاج بالإريتروبولين والاستمرار بإعطاء الحديد في أثناء العلاج مع المراقبة المتكررة لتركيز الفيريتين.
- ضرورة البحث عن الأسباب الأخرى لنقص الاستجابة للعلاج بالإريتروبولين، خاصة وجود حالات التهابية مزمنة أو تراكيز عالية جداً من هرمون جارات الدرق.
- لزيادة فعالية العلاج بالإريتروبولين يجب تحسين التحال الدموي بالوصول إلى برنامج يتضمن ثلاث جلسات تحال دموي أسبوعياً واستخدام الماء الفائق النقاء في تحضير سائل التحال واستخدام أغشية التحال الأكثر تطابقاً من الناحية الحيوية والتقليل قدر الإمكان من سحب العينات الدموية والنزف من مواضع وخز الإبر وعدم إعطاء جرعات عالية غير ضرورية من المميعات الدموية.

المراجع:

- 1 - NKF-K/ DOQI *Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease. Am J Kidney Dis* 2001, 37 [1suppl1]: S182 – S238 .
- 2 - WALTER, H. VAN REUTERGHEM, H. *Optimal treatment of renal anemia: improving the efficacy and efficiency of renal anemia therapy in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant* 2005, 20 [suppl 3]: iii 25 – iii 32.
- 3 - MACDOUGALL, I.C. *Poor response to erythropoietin : practical guidelines on investigation and management. Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 607 – 614.
- 4 - RICHARDSON, D. *Clinical factors influencing, sensitivity and response to epoetin . Nephrol Dial Transplant* 2002, 17[Suppl 1]: 53 – 59 .
- 5 - SARGENT, J.A. ;ACCHIARDO, S.R. *Iron requirements in hemodialysis. Blood purif* 2004 , 22: 112 – 123 .
- 6 - NITTA, K. ; AKIBA, T.; TAKEI, T. et al. *Inflammation and resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. Acta Heamatol* 2002, 108: 168 – 170.
- 7 - MACDOUGALL, I.C. ;COOPER, A.C. *Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro – inflammatory cytokines. Nephrol Dial Transplant* 2002, 17[suppl 11]: 39 – 43.
- 8 - DRÜEKE, T.B. ; ECKARDT, K.U. *Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. Nephrol Dial Transplant* 2002. 17[suppl 5]: 28 – 31 .