

دراسة العلاقة بين فقر الدم وهرمون الارثروبويتين لدى مرضى العجز الكلوي المزمن في محافظة النجف الاشرف

أ.م. د عبد الزهرة كاظم محمد علي

وفاء هادي موسى الهاشمي

كلية العلوم/ جامعة الكوفة

كلية العلوم/ جامعة الكوفة

الخلاصة :

هدفت الدراسة الحالية الى تأثير هرمون الارثروبويتين Erythropoietin الذي تفرزه الكلية في بعض معايير الدم الفسيولوجية المختلفة ذات العلاقة المباشرة بحدوث فقر الدم لدى مرضى العجز الكلوي المزمن والخاضعين للعلاج بالديليزة الدموية وقد أجريت هذه الدراسة في قسم الكلية الاصطناعية (الديليزة الدموية) في مستشفى الصدر ومستشفى الحكيم في محافظة النجف للمدة من بداية شهر آب 2011 حتى نهاية شهر شباط 2012 , ضمت الدراسة 94 شخصا من كلا الجنسين , وقد قسموا إلى مجموعتين : المجموعة الأولى : ضمنت 70 مريضاً بالعجز الكلوي المزمن فضلا عن المجموعة الثانية : مجموعة السيطرة ضمنت 24 شخصا لم يعانون من أمراض الكلى . وقورنت المجموعتان بشكل عام وكذلك حسب الجنس والعمر ومدة العلاج بالديليزة الدموية . كشفت نتائج التحليل الإحصائي لنتائج هذه الدراسة وجود انخفاض معنوي ($p < 0.05$) في تركيز هرمون الارثروبويتين لدى مرضى العجز الكلوي المزمن عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة , وعند قياس المعايير الدموية وجد أن هناك انخفاضا معنوياً ($p < 0.05$) في تركيز خضاب الدم HB و حجم مكدا الدم PCV وتعداد خلايا الدم الحمر RBC عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة .

نستنتج من الدراسة: إن نقص هرمون الارثروبويتين وقلة فعاليته هو السبب الرئيس في فقر الدم لدى مرضى العجز الكلوي المزمن , بالرغم من أهمية العلاج بالديليزة الدموية لمرضى العجز الكلوي المزمن إلا أنه لهذه العملية تأثيرات جانبية ذات اثر سلبي في تعداد الصفائح الدموية لزرق مادة مانعة للتخثر بالوريد عند العلاج بالديليزة فضلاً عن زيادة العوامل الالتهابية في معدل ترسيب خلايا الدم الحمر في مصل الدم

المقدمة :

إن كلية الإنسان معنية بشكل أساس بالتخلص من الفضلات السائلة في جسمه , وتشكل الكلية أهم أعضاء الإخراج عنده . وعلى الرغم من أن كليتي الإنسان البالغ تشكّلان أقل من 0.5% من وزنه , فأنهما تعالجان 2000 لتر تقريباً من الدم يومياً . ومع كل نبضة قلب يمر 20% تقريباً من حجم الدم خلال الكليتين . هذا إضافة إلى أنهما تنظمان حموضة سوائل أجسامنا , وتضبطان حجم السوائل التي تحيط بخلايانا (العلوي , 2008) أن حدوث أي خلل في الكلى يؤثر على قيامها بوظائفها مما يؤدي إلى خلل في البيئة الداخلية للجسم , فتختل بذلك وظائف بقية أعضاء الجسم , وتعد أمراض الكلى من بين أكثر الأمراض أهمية وانتشاراً في بلدان العالم . العجز الكلوي Renal Failure هو عجز الكلية في أداء وظائفها الثلاث الايضية والإفرازية والهرمونية , مما يؤدي إلى اختلال عام في الجسم نتيجة لإحتباس الماء وتراكم الفضلات النيتروجينية والسموم في السوائل الجسمية فيؤثر سلباً في عمل أعضاء الجسم . ينقسم العجز الكلوي إلى قسمين رئيسيين : العجز الكلوي الحاد والعجز الكلوي المزمن :

العجز الكلوي الحاد Acute Renal Failure هو انخفاض عكسي في عدد النفرونات العاملة ينتج منه ضرر مستمر في نفرونات الكلية وينتج عنه قلة إخراج البول أو انعدامه . وله تأثيرات عديدة في الجسم كارتفاع ضغط الدم وزيادة تركيز ايون البوتاسيوم وتجمع السوائل في الدم والتجاويف الجسمية والمواد الضارة والالكتروليتات الناتجة من العمليات الايضية . (Damjanor , 2009) .

العجز الكلوي المزمن Chronic Renal Failure ويقصد به تدهور الكلية وظيفياً يصاحبه نقصان في كفاءتها التشريحية وفعاليتها الفسلجية والكيموحيوية والتغيرات النسيجية للكلية , يحدث العجز الكلوي المزمن عندما تتمر 75% تقريباً من النفرونات حيث يصبح معدل الترشيح الكبيبي أقل من 15% ml/min (Sabatine , 2008) يعد العجز الكلوي المزمن من الأمراض واسعة الانتشار العالمي ولاسيما في السنوات الأخيرة هذا ما أشارت إليه منظمة الصحة العالمية . وتتراوح نسبة الإصابة بالعجز الكلوي المزمن بالعراق بين 100 – 130 حالة جديدة كل مليون شخص (الحبال , 2002)

من أهم مضاعفات العجز الكلوي المزمن هو فقر الدم Anemia وتتناسب شدته مع مدة المرض وتختلف بحسب الجنس والعمر ومدة العلاج بالديليزة ويعود ذلك إلى نقص هرمون الارثروبويتين الذي يفرز من الكلية وهو من أهم الهرمونات المفزة

من الكلية يحفز على إنتاج وتطور خلايا أدم الأحمر Red Blood Cells في نخاع العظم الأحمر Red bone marrow و حمايتها من التحلل فبذلك يطيل من مدة بقائها , و الأرثروبويتين هو بيبتيدي سكري كبير يحتوي على 165 حامضاً أمينياً ذي وزن جزيئي 34KDa , ينتج من الخلايا البينية للخلايا المولدة للألياف Fibroblast التي ترتبط بإحكام مع الشعيرات الدموية المحيطة بالنبيب Peritubular capillaries في النفرون (Levin et al., 2002) , وكذلك تتناسب شدة مرض العجز الكلوي المزمن طردياً مع مرض السكري وارتفاع ضغط الدم , ومن أخطر مضاعفات العجز الكلوي المزمن هو الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية كانسداد الشرايين حيث يعكس مردوداً سلبياً على الكلية فيؤدي إلى زيادة التدهور الوظيفي للكلى (Kehr , 2004 ; Sandgren et al.,2005)

يعالج مرضى العجز الكلوي المزمن في المرحلة النهائية للمرض بالديليزة الدموية أو زرع الكلية والديليزة الدموية هي تنقيته الدم وتخليصه من المركبات النتروجينية والشوائب المتراكمة لقصور الكليتين، والمحافظة على التوازن المائي والحامضي-القاعدي لسوائل الجسم , وهي بذلك تعوض عن جزء من الوظيفة الابرازية للكلى فقط , ولا تقوم بالوظائف الايضية التي تقوم بها الكلية الطبيعية وبعد عملية الديليزة يتحسن مستوى المتغيرات الكيموحيوية للبلازما ولكن لا تعود إلى الحالة الطبيعية ويعطى إلى المريض بعد الديليزة الارثروبويتين المصنع Epoetin وعنصر الحديد وبعض الفيتامينات الضرورية للجسم للتعويض عن النقص الحاصل أثناء الغسل الدموي (Palmer, 2001). وتعد الديليزة الدموية من أفضل الطرق المتبعة بالوقت الحاضر للتخلص من المواد الضارة والسموم والماء الزائد لتؤدي الأعضاء وظائفها الفسلجية والكيموحيوية بصورة طبيعية ليبقى المريض على قيد الحياة , إلا أنها تترك آثاراً سلبية على المريض لذلك نالت أهمية كبيرة وأصبحت من أهم المواضيع للدراسات الحديثة . إن الدراسة المتوفرة حول إفراز هرمون الارثروبويتين من الكلى ومستواه بالمصل قليلة ومدى تأثيره على النواحي الفسلجية والكيموحيوية لخلايا الدم ونقص الحديد ومقدار خزن الحديد عند نقص هذا الهرمون لدى مرضى العجز الكلوي المزمن .

وقد كان هدف البحث الحالي هو دراسة مستوى هرمون الارثروبويتين الذي تفرزه الكلى ومعرفة تأثيره في معايير الدم الفسيولوجية المختلفة ذات العلاقة المباشرة في أحداث حالة فقر الدم اخذين بنظر الاعتبار تأثير العمر والجنس ومدة العلاج للأشخاص المصابين بالعجز الكلوي المزمن والخاضعين للعلاج بالديليزة الدموية .

المواد وطرق العمل

أجريت هذه الدراسة في مستشفى الصدر والحكيم في قسم الكلية الاصطناعية (الديليزة الدموية) في محافظة النجف وقد ضمت الدراسة 94 شخص من كلا الجنسين , وقد قسمت إلى مجموعتين : المجموعة الأولى : ضمت 70 مريضاً بالعجز الكلوي المزمن وقد استبعد منهم الذين يعانون من أمراض أخرى كالتهاب الكبد الفايروسي وأمراض القلب وكذلك المدخنين منهم .

قسمت هذه المجموعة بحسب الجنس إلى الذكور والإناث :

- الذكور ضمت 41 رجلاً تتراوح أعمارهم (15 - 77) سنة
- الإناث شملت 29 امرأةً تراوحت أعمارهن (16 - 66) سنة .

وقد قسمت بحسب العمر إلى أربع مجاميع :

- الفئة العمرية الأولى تراوحت بين (15 - 30) سنة , العدد 19 مريضاً .
- الفئة العمرية الثانية تراوحت بين (31 - 45) سنة , العدد 24 مريضاً .
- الفئة العمرية الثالثة تراوحت بين (46 - 60) سنة , العدد 13 مريضاً .
- الفئة العمرية الرابعة تراوحت بين (61 - فما فوق) سنة , العدد 14 مريضاً .

وقد قسمت بحسب مدة العلاج بالديليزة إلى أربع مجاميع :

- مدة العلاج الأولى تراوحت (1 - 18) شهراً ويبلغ عددهم 41 مريضاً .
- مدة العلاج الثانية تراوحت (19 - 36) شهراً ويبلغ عددهم 13 مريضاً .
- مدة العلاج الثالثة تراوحت (37 - 55) شهراً ويبلغ عددهم 6 مرضى .
- مدة العلاج الرابعة تراوحت (56 - 74) شهراً ويبلغ عددهم 10 مرضى .

المجموعة الثانية : وهي مجموعة السيطرة وضمت 24 شخصاً لم يعانون من أمراض الكلى منهم 13 امرأة تراوحت أعمارهم (15 – 63) سنة وضمت 11 رجلاً تراوحت أعمارهم (19 – 77) سنة وقسموا حسب العمر كما قسمت المجموعة الأولى وكان عددهم ستة في كل فئة .

جمع عينات الدم Collection of Blood samples

تم سحب عينات من الدم الوريدي للمجموعتين كليهما باستعمال محاقن طبية معقمة نبيلة سعة 5مل من الدم ، نقل قسم من الدم لكل عينة إلى أنابيب حاوية على مادة مانعة للتخثر لقياس المعايير الدموية ، في حين وضع القسم الآخر من الدم في أنابيب خاصة خالية من أية مادة مانعة للتخثر وتركت بدرجة حرارة المختبر لمدة (10- 30) دقيقة ثم نبذت بواسطة جهاز الطرد المركزي الدقيق Centrifuge بسرعة 3000 دورة /دقيقة لمدة (10) دقائق لفصل مصل الدم عن بقية مكوناته. تم فصل المصل وأيضاً نبذت بواسطة الجهاز الطرد المركزي ووضع في مجموعتين من الأنابيب ، وكلاهما حفظ في درجة حرارة (20-) درجة مئوية إلى حين إجراء الفحوصات .

المعايير الهرمونية : قياس الارثروبويتين Erythropoietin Test

تم تقدير تركيز الهرمون الارثروبويتين ، فحص الامتصاص المناعي لوصلة الإنزيم ، التي وصفها الباحث (Sawuyer , 1989) في تقدير تركيز هذه الهرمونات في المصل وقد تمت قراءة الامتصاصية على طول موجي 450nm .

قياس هرمون الارثروبويتين بالطريقة المناعية لها جانبان الايزا Enzyme – linked Imunosorbant Assay(Elysa) لقياس النشاط الحيوي لـ 165 حامض أميني للارثروبويتين ، يستعمل أجساماً مضادة وحيدة النسيلة لفارين مختلفين .في هذه الطريقة أنابيب المعايرة Calibrators والأنابيب القياسية والعينات المرضى سترتبط من جانبين مع أجسام مضادة معلمة بإنزيم من جانب ومن جانب آخر مع البايوتين المرتبط بالأجسام المضادة المغطية لقاع الحفر للصفحة ذات المعايير الدقيقة .

حساب عدد كريات الدم الحمر Estimation of Red Blood corpuscles(RBC)

التعداد الكلي لكريات الدم الحمر Total Red Blood Corpuscles Count استعملت طريقة عداد خلايا الدم ومحلول هايمس (Hymes Fluid) بوصفه محلول تخفيف لتعداد كريات الدم الحمر الكلية (Sood, 1996).

تؤخذ عينة الدم بالماصة الخاصة لحد العلامة 0.5 مل ثم أضيف إليها 2 مل من محلول هايمس في أنبوبة اختبار نظيفة . ورج المزيج جيداً ثم نقلت قطرة من المزيج إلى عداد الخلايا وبعد وضع غطاء الشريحة وتركها لمدة دقيقتين لكي تستقر الخلايا ثم ينقل عداد الخلايا إلى المجهر وتفحص تحت قوى التكبير الكبرى (40x) ، ثم تحسب عدد كريات الدم الحمر في خمس مربعات صغيرة في المربع الكبير الوسطي.

وتحسب:

$$R.B.C_s \text{ } \mu\text{m}^3 = \text{Number R.B.C}_s \text{ counted} \times 10000$$

تقدير تركيز خضاب الدم Hemoglobin Estimation (HB)

تم استعمال جهاز مقياس خضاب الدم (Hemoglobin Meter) ومحلول دراكن . بوصفه محلول تخفيف لتقدير تركيز خضاب الدم في عينة الدم (Sood, 1996).

تمت عملية الفحص بحسب الخطوات الآتية:

وضع (5) مل من محلول دراكن في أنبوبة اختبار نظيفة ثم أضيف إليها (0.02) مل من الدم المسحوب ، رجّت الأنبوبة جيداً ثم تركت بعدها لمدة 10 دقائق ثم تم تصفير مقياس خضاب الدم Hemoglobin Meter بالماء المقطر ، ثم وضعت الأنبوبة في الجهاز إذ ظهرت قيمة (Hb) على شاشة الجهاز بوحدات (g\dl).

قياس مكدها الدم Packed Cell Volume Measurement(Hematocrite)

استعملت الأنابيب الشعرية (Capillary Tubes) وجهاز الطرد المركزي الدقيق (Microcenterfuge) ومقياس مكداس الدم (Hematocrite Reader) لقياس تحديد النسبة المئوية لمكداس الدم (Brown, 1976). تمت عملية الفحص بحسب الخطوات الآتية:

جُعل الدم ينساب في الأنبوبة الشعرية عن طريق الخاصية الشعرية مع ترك مايقرب 15 ملم من الأنبوبة غير مملوء ثم أغلقت إحدى نهايتها بالطين الاصطناعي ثم وضعت في جهاز الطرد المركزي الدقيق بسرعة 10000 دورة في الدقيقة لمدة خمس دقائق بعدها تستخرج وتوضع في قارئ مكداس الدم Hematocrite Reader وتم قراءة النسبة المئوية لمكداس الدم

التحليل الإحصائي

تم استعمال البرنامج الإحصائي (SPSS 19.01) الإصدار 2010 في تحليل النتائج

النتائج Results

تأثير الجنس في تركيز هرمون الارثروبويتين Erythropoietin في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن

تبين من نتائج التحليل الإحصائي في الجدول (1) عدم وجود فرق معنوي ($P>0.05$) في تركيز هرمون الارثروبويتين بين ذكور وإناث مرضى العجز الكلوي المزمن , و يتضح من الجدول نفسه وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز هرمون الارثروبويتين بين ذكور وإناث المرضى مع ذكور وإناث مجموعة السيطرة .

جدول (1) تأثير الجنس في تركيز هرمون الارثروبويتين Erythropoietin في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن

* فرق معنوي عند مستوى احتمالية ($P<0.05$)

الانحراف القياسي ± المتوسط الحسابي				المجاميع المعايير
مجموعة المرضى		مجموعة السيطرة		
الذكور	الإناث	الذكور	الإناث	
11.96 ± 5.59	17.73 ± 12.68	6.35 ± 1.69 *	6.97 ± 2.91 *	Erythropoietin mIU/ml

تأثير الجنس في تركيز خضاب الدم (Hb) ومكداس الدم (PCV) تعداد خلايا الدم الأحمر والصفائح الدموية ومعدل ترسيب خلايا الدم الأحمر لمرضى العجز الكلوي المزمن تحت الديليزة الدموية

يظهر من الجدول (2) عدم وجود فرق معنوي ($P>0.05$) في تركيز خضاب الدم بين ذكور وإناث مرضى العجز الكلوي المزمن تحت الديليزة الدموية , و يتضح من الجدول نفسه وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز خضاب الدم بين ذكور المرضى مع ذكور مجموعة السيطرة وكذلك إناث المرضى مع إناث السيطرة. ومن الجدول نفسه يتضح عدم وجود فروق معنوية ($P>0.05$) في مكداس الدم بين ذكور وإناث مرضى العجز الكلوي المزمن الخاضعين للديليزة الدموية إذ بلغ (28.33 ± 6.61) عند الذكور , أما في الإناث فبلغ (26.49 ± 6.20) , و يتضح من الجدول نفسه وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مكداس الدم بين كل من ذكور وإناث المرضى مع ذكور وإناث مجموعة السيطرة متتالياً. يتضح من النتائج المبينة في الجدول نفسه عدم وجود فرق معنوي ($P>0.05$) في تعداد خلايا الدم الأحمر لذكور مرضى العجز الكلوي المزمن إذ بلغ (3.02 ± 0.69) cell/mm^3 , أما مجموعة الإناث فقد سجلت (3.22 ± 0.71) cell/mm^3 , و يتضح من الجدول نفسه وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تعداد خلايا الدم الأحمر بين ذكور المرضى مع ذكور مجموعة السيطرة وكذلك إناث المرضى مع إناث السيطرة.

جدول (2) تأثير الجنس في تركيز خضاب الدم (Hb) ومكداس الدم (PCV) في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن
* فرق معنوي عند مستوى احتمالية ($P<0.05$)

المعايير المجاميع	الانحراف القياسي $\pm$ المتوسط الحسابي			
	مجموعة المرضى		مجموعة السيطرة	
	الذكور	الإناث	الذكور	الإناث
HB g/dl	8.94 $\pm$ 2.21 *	9.30 $\pm$ 2.61 *	13.20 $\pm$ 0.94	14.71 $\pm$ 1.31
PCV %	26.49 $\pm$ 6.20 *	28.33 $\pm$ 6.61 *	38.33 $\pm$ 5.57	42.33 $\pm$ 4.04
RBC ($\times 10^6$) cell/mm ³	3.22 $\pm$ 0.71 *	3.92 $\pm$ 0.69 *	4.46 $\pm$ 0.76	4.73 $\pm$ 0.51
العدد	29	41	12	12

تأثير العمر في تركيز هرمون الارثروبويتين Erythropoietin في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن

يُتضح من الجدول (3) وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز هرمون الارثروبويتين في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن وللجنس العمرية كافة عند مقارنة مع مجموعة السيطرة , أما عند مقارنة بين مجاميع الفئات العمرية في تركيز المعايير نفسها فقد تبين من النتائج عدم وجود فروق معنوية ($P>0.05$) في تركيز هرمون الارثروبويتين بين الفئات العمرية لمرضى العجز الكلوي المزمن الخاضعين للدليزة الدموية

جدول (3) تأثير العمر في تركيز هرمون الارثروبويتين Erythropoietin في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن

المعايير المجاميع	الانحراف القياسي $\pm$ المتوسط الحسابي			
	العمر (سنة)	مجموعة المرضى	العدد	مجموعة السيطرة
Erythropoietin	30_15	0.98 $\pm$ 5.78 *	19	5.98 $\pm$ 13.85
			6	

6	14.04 ± 18.03	21	3.26 * ± 7.01	45 _ 31	mIU/ml
6	8.88 ± 14.37	15	1.64 * ± 6.73	60 _ 46	
6	11.55 ± 13.12	15	2.28 * ± 6.95	61 فما فوق	

تأثير العمر في تركيز خضاب الدم (Hb) ومكداس الدم (PCV) لمرضى العجز الكلوي المزمن

يتضح من الجدول (4) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في تركيز خضاب الدم (Hb) في دم مرضى العجز الكلوي المزمن والفئات العمرية كافة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة , أما عند المقارنة بين مجاميع الفئات العمرية في تركيز المعايير نفسها فقد تبين من النتائج عدم وجود فروق معنوية ($P > 0.05$) في تركيز خضاب الدم (Hb) بين الفئات العمرية لمرضى العجز الكلوي المزمن الخاضعين للديليزة الدموية ومن الجدول نفسه يتضح أيضاً وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مكداس الدم في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن والفئات العمرية كافة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة , أما عند المقارنة بين مجاميع الفئات العمرية في تركيز المعايير نفسها فقد تبين من النتائج عدم وجود فرقاً معنوياً ($P > 0.05$) بين الفئات العمرية لمرضى العجز الكلوي المزمن , تشير النتائج المبينة في الجدول نفسه وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في تعداد خلايا الدم الحمر في دم مرضى العجز الكلوي المزمن والفئات العمرية كافة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة , أما عند مقارنة بين مجاميع الفئات العمرية في تركيز المعايير نفسها فقد تبين من النتائج عدم وجود فرق معنوي ($P > 0.05$) في تعداد خلايا الدم الحمر بين الفئات العمرية لمرضى العجز الكلوي المزمن.

جدول (4) تأثير العمر في تركيز خضاب الدم (Hb) ومكداس الدم (PCV) وتعداد خلايا الدم الحمر لمرضى العجز الكلوي المزمن تحت الديليزة الدموية

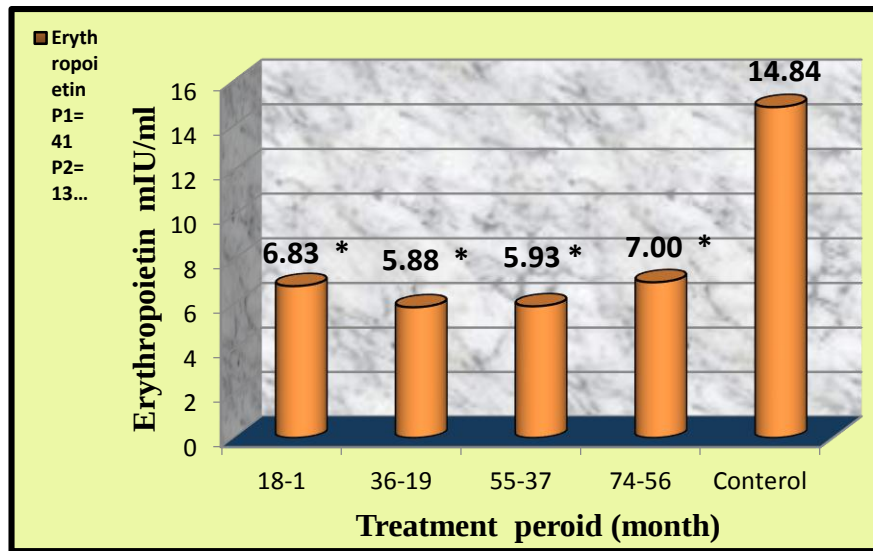
الانحراف القياسي ± المتوسط الحسابي					المجاميع المعايير
العمر (سنة)	مجموعة المرضى	العدد	مجموعة السيطرة	العدد	
30 _ 15	9.18 ± 2.04 *	19	13.70 ± 1.19	6	HB g/dl
45 _ 31	9.04 ± 2.03 *	21	13.78 ± 1.32	6	
60 _ 46	9.03 ± 2.58 *	15	13.82 ± 1.82	6	
61 فما فوق	9.40 ± 3.37 *	15	14.52 ± 1.22	6	
30 _ 15	27.12 ± 4.71 *	19	39.32 ± 2.97	6	PCV %
45 _ 31	26.69 ± 6.38 *	21	40.07 ± 4.06	6	
60 _ 46	27.95 ± 8.40 *	15	41.92 ± 3.90	6	
61 فما فوق	28.99 ± 6.70 *	15	40.02 ± 8.85	6	
30 _ 15	3.13 ± 0.60 *	19	4.49 ± 0.38	6	

* فرق معنوي بين مجموعة المرضى والسيطرة عند مستوى احتمالية ($P < 0.05$)

6	4.56 ± 0.49	21	3.13 ± 0.69 *	45 _ 31	RBC (x10 ⁶) cell/mm ³
6	4.32 ± 1.08	15	3.09 ± 0.95 *	60 _ 46	
6	5.02 ± 0.24	15	3.18 ± 0.61 *	61 فما فوق	

تأثير مدة العلاج في تركيز هرمون الارثروبويتين Erythropoietin في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن

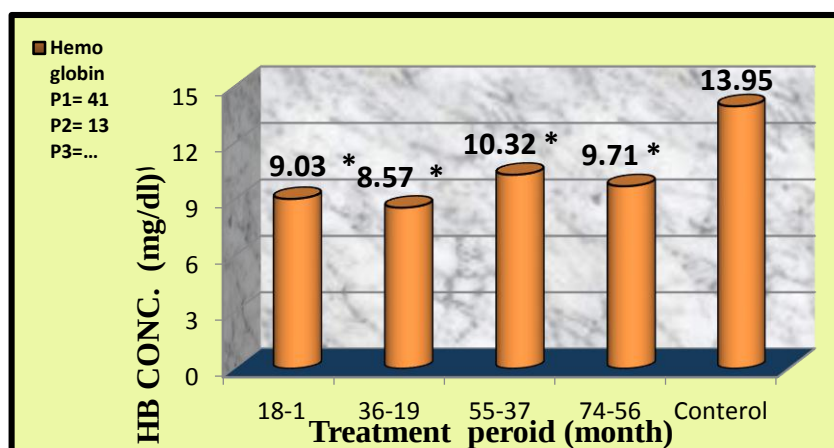
أظهرت نتائج التحليل الإحصائي في الشكل (1) عدم وجود فروق معنوية في تأثير مدة العلاج في تركيز هرمون الارثروبويتين Erythropoietin في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن المصنفة على أساس مدة العلاج. وأشارت النتائج إلى وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز الهرمون في المرضى عند مقارنتها مع السيطرة.



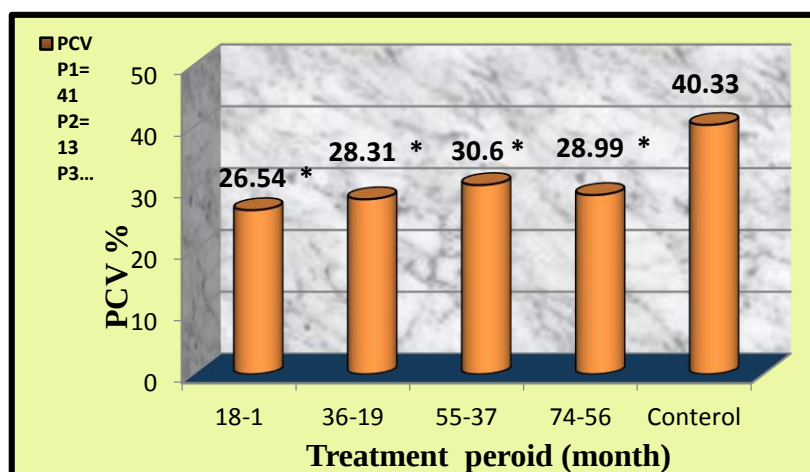
شكل (1) تأثير مدة العلاج في تركيز هرمون الارثروبويتين Erythropoietin في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن

تأثير مدة العلاج بالديليزة في تركيز خضاب الدم (Hb) ومكداس الدم (PCV) لمرضى العجز الكلوي المزمن تحت الديليزة الدموية

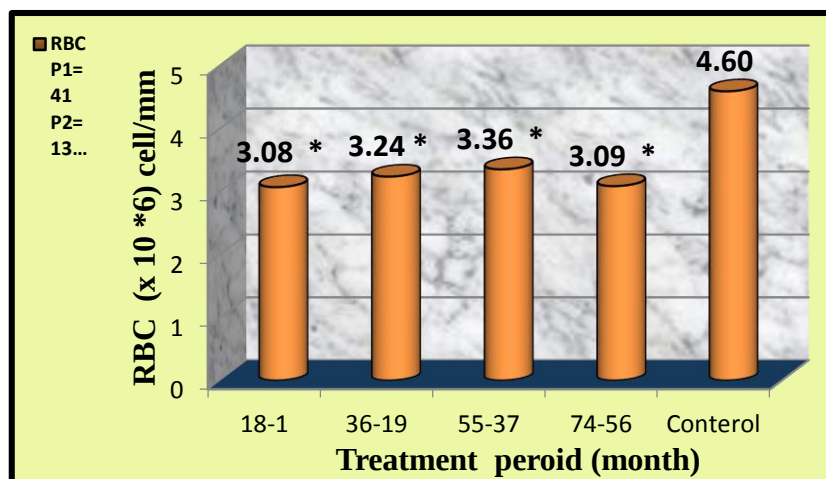
يتضح من الشكل (2) عدم وجود فروق معنوية ($P>0.05$) في تركيز خضاب الدم لدى مرضى العجز الكلوي المزمن ولكافة مدة العلاج بالديليزة الدموية. وأشارت النتائج إلى وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز خضاب الدم عند مقارنتها مع السيطرة. تشير النتائج في الشكل (3) أن مكداس الدم لم يسجل فرقاً معنوياً ($P>0.05$) بين مجموعات مرضى العجز الكلوي المزمن المصنفة على أساس مدة العلاج بالديليزة. وأشارت النتائج إلى وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مكداس الدم عند مقارنتها مع السيطرة. تشير النتائج المبينة في الشكل (4) إلى عدم وجود فرق معنوي ($P>0.05$) في تعداد خلايا الدم الحمر بين مجموعات مرضى العجز الكلوي المزمن المصنفة على أساس مدة العلاج بالديليزة. وأشارت النتائج إلى وجود انخفاض معنوي ($P>0.05$) في تعداد خلايا الدم الحمر عند مقارنتها مع السيطرة.



شكل (2) تأثير مدة العلاج بالديليزة في تركيز خضاب الدم (Hb) لمرضى العجز الكلوي المزمن



شكل (3) تأثير مدة العلاج بالديليزة في حجم مكداس الدم (PCV) لمرضى العجز الكلوي المزمن



شكل (4) تأثير مدة العلاج بالديليزة في تعداد خلايا الدم الحمر لمرضى العجز الكلوي المزمن

المناقشة Discussion

التغيرات في تركيز هرمون الارثروبويتين في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن

إن الانخفاض المعنوي في تركيز هرمون الارثروبويتين في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن لكلا الجنسين و للأعمار جميعاً ومدد العلاج قد تم ملاحظته في نتائج الدراسة الحالية إذ أثبت حدوث انخفاض معنوي في هذا الهرمون المسؤول عن إنتاج وتطور خلايا الدم الحمر مما أدى الإصابة بفقر الدم المزمن لهؤلاء المرضى وهذا يماثل ما توصل إليه كل من : (Besarab et al, 2000) وقد وجد (Scanlon & Sanders, 2007) أن انخفاض مستوى هرمون الارثروبويتين في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن لتليف أنسجة الكلية وتبدل النيبات البولية بأنسجة ليفية وتليف الشعيرات الدموية المحيطة بالنيبات الكلوية فتكون حاجزاً ميكانيكياً بين خلايا الاندوثيلية الفارزة لهذا الهرمون والدم في الشعيرات الدموية من التحسس بنقص الأوكسجين لإنتاج وتحرير الارثروبويتين إلى الدم . أو ربما يعود السبب في ذلك إلى بعض العوامل التي تؤثر في إنتاج وتحرير هرمون الارثروبويتين كتأثره بإشارات المرسل من نخاع العظم مثل الاندروجين androgens وانجيوتنسين angiotensin وعامل الأنسولين المشابه لهرمون النمو (IGF) Insulin – like growth factor إن نخاع العظم يحزر IGF إلى أنسجة الكلية ليحفزها على إنتاج وتحرير الارثروبويتين لكن IGF يتأثر سلباً في ارتفاع مستوى الحموضة في الدم وهذا ما يحصل لدى مرضى العجز الكلوي المزمن (Menon et al, 2006) وقد ذكر Haperin وجماعته (2006) إن سرعة معدل جريان الدم الكلوي يؤدي إلى سرعة انتشار الأوكسجين إلى الأنسجة الكلوية وبذلك إنتاج طاقة كافية للاستفادة منها في عملية الترشيح الكببيي وإنتاج الارثروبويتين والوظائف الأخرى بشكل طبيعي , أما في حالة مرضى العجز الكلوي المزمن فإن معدل جريان الدم الكلوي بطيء مما يعني قلة الأوكسجين في ألتر الواحد من الدم الواصل إلى الكلية في الدقيقة فيؤدي إلى قلة انتشار الأوكسجين إلى الأنسجة وبذلك تقل طاقة الخلايا الكلوية وتتدهور وظائفها الطبيعية فيقتصر على إنتاج كميات قليلة من هرمون الارثروبويتين , وإن استمرار معدل جريان الدم الكلوي بطيئاً مما يعني قلة إنتاج هرمون الارثروبويتين بشكل مزمن و يؤدي إلى الإصابة بفقر دم المزمن لدى مرضى العجز الكلوي المزمن , وهذا ما أشار إليه كل من (Vlahakos et al, 2004) وقد ذكر (2004) Vlahakos وجماعته إن بطناً في سرعة معدل جريان الدم الكلوي في الدقيقة يؤدي إلى سهولة تمييز ثنائي اوكسيد الفسفور PO_2 في الدم الكلوي فتتجمع قرب مراكز الإحساس بالأوكسجين في خلايا المنتجة للارثروبويتين وبذلك لانتحسس هذه المراكز بالأوكسجين الحر وتم يقل إنتاج وتحرير هرمون الارثروبويتين وإن ديمومة استمرار جريان الدم الكلوي ببطئ لدى هؤلاء المرضى يعني ديمومة إنتاج كميات قليلة من الارثروبويتين . إن قلة تركيز هرمون الارثروبويتين ربما لا يعود إلى قلة إنتاجه وتحريره من الجسم فقط وإنما يعود أيضاً إلى زيادة فقدانه من الجسم مع بروتينات البلازما عند تلف الكبيبة الكلوية فتمر من خلالها بروتينات البلازما إلى البول وهذا ما يسمى Proteinuria (Protoles et al, 2006) ومن دراسة أخرى أشارت إلى إن نقص هرمون الارثروبويتين Erythropoietin هو السبب الرئيسي لفقر الدم ويعد كمؤشر لحدوث حالة فقر الدم , وقد أكد (2006) Marsden إن مستوى هرمون الارثروبويتين يقل في مصل مرضى العجز الكلوي المزمن من مستواه في الأشخاص الطبيعيين.

ومن دراسة أخرى أشار Fesler وجماعته (2003) إن قلة الأوكسجين Hypoxia الواصل إلى الكلية بشكل مزمن يؤدي إلى قلة لتحفيز خلايا المحيطة بالنيب على إنتاج وتحرير الارثروبويتين من الكلية .
تأثير مرض العجز الكلوي المزمن في بعض معايير الدم الفسلجية

التغيرات في تركيز خضاب الدم Hb ومكداس الدم PCV وتعداد خلايا الدم الحمر RBC

أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى وجود انخفاض معنوي في تركيز خضاب الدم والنسبة المئوية لمكداس الدم وتعداد خلايا الدم الحمر و هي مؤشرات للإصابة بفقر الدم لدى مرضى العجز الكلوي المزمن , وقد أشارت العديد من الدراسات أن فقر الدم يمثل أحد أهم المضاعفات التي ترافق العجز الكلوي المزمن , وأن شدة فقر الدم في مرضى العجز الكلوي تتناسب طردياً مع حالة التدهور الوظيفي للكلية , واتفقت نتائج هذه الدراسة مع كل من (Costa et al, 2008) وجاءت نتائج هذه الدراسة مطابقة للعديد من الدراسات التي أشارت إلى إن وجود فقر الدم لدى مرضى العجز الكلوي المزمن يعزى إلى نقص في إفراز هرمون الارثروبويتين Erythropoietin المسؤول عن تحفيز عملية تكوين خلايا الدم الحمر (Erythropoiesis) في نخاع العظم , و أن نقص تعداد خلايا الدم الحمر يؤدي إلى انخفاض كل من تركيز خضاب الدم و النسبة المئوية لمكداس الدم , وتقوم الخلايا الطلائية المحيطة بالنيبات الكلوية في تكوين هرمون الارثروبويتين وأي ضرر يصيب تلك الخلايا سوف يسبب انخفاضاً في إفراز هذا الهرمون (Brunelli & Berns, 2009) .

وقد ذكر العلوجي (2008) إن انعدام أو قلة إنتاج هرمون الارثروبويتين يؤدي إلى قلة إنتاج خلايا الدم الحمر في نخاع العظم مما يعني حدوث فقر الدم وتكون خلايا الدم الحمر ذات حجم طبيعي ولون طبيعي (normophilic , normocytic) . و أشارت العديد من الدراسات إلى إن وجود فقر الدم لدى مرضى العجز الكلوي المزمن ليس سببه نقص في تركيز هرمون

الارثروبويتين فقط وإنما يعود أيضا إلى انخفاض فعاليته مما يؤدي إلى عدم ارتباطه بمستقبلات الارثروبويتين الموجودة على سطح الخلية المولدة لخلايا الدم الحمر Eruthroid cell وقد يعود السبب في ذلك إلى تحسس الهرمون من إنزيم Angiotensin – covering enzyme inhibitor (ACE) الذي يعود إلى احد إنزيمات نظام Renin – angiotensin system الذي يزداد لدى هؤلاء المرضى وكذلك هذا الإنزيم يدخل في تركيب بعض الأدوية المستعملة في علاج ارتفاع ضغط الدم وهذا ما أشار إليه (Ohlsson & Aher , 2006) , أو قد يعود السبب في شدة ارتباط هرمون الارثروبويتين مع بعض الأدوية مثل Lenalidomid لعلاج تخثر الدم و Cyclosporine لعلاج ضغط الدم , وإن فعالية هرمون الارثروبويتين وقدرة ارتباطه بمستقبلاتها على سطح الخلية المولدة لخلايا الحمر في نخاع العظم تتأثر في زيادة هرمون جنيب الدرقية Parathormone الذي يزداد عند مرضى العجز الكلوي المزمن (Agrwal et al , 2008) . إن ارتفاع مستوى السايوتوكينات في المصل تؤدي دورا مهما في تقليل فعالية هرمون الارثروبويتين وقدرة ارتباطه بمستقبلاتها على سطح الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمر في نخاع العظم مثل عامل تنخر الورم α -TNF والانتروفيرين كما التي تعيق عمل هرمون الارثروبويتين . (Means .1999) واحد الأسباب المهمة لانخفاض تركيز خضاب الدم هو النقص الحاصل في عنصر الحديد الذي يدخل في التركيب الكيميائي لجزيئه خضاب الدم , إن مرضى العجز الكلوي يعانون من حالة فقدان الشهية وسوء التغذية وتثبيط امتصاص الحديد من الأمعاء بسبب ارتفاع مستوى السايوتوكينات المناعية (Kausz et al, 2000) , ووجد في دراسة أخرى أن زيادة السايوتوكينات الالتهابية تؤثر في الوظائف الحيوية للكبد فيعمل على زيادة خزن الحديد في الخلايا وقلة نقله إلى نخاع العظم لتصنيع خلايا الدم الحمر ويعد هذا احد أسباب حدوث فقر الدم لدى مرضى العجز الكلوي المزمن ومن الأسباب الأخرى التي تؤدي إلى حدوث فقر الدم لدى مرضى العجز الكلوي المزمن تجمع الفضلات النتروجينية في الدم التي تثبط إنتاج الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمر في نخاع العظم (Besarab et al.,2000) , وأشار Trial وجماعته (2001) إلى أن قصر دورة حياة كريات الدم الحمر عند المرضى الذين يعانون من حالة البيريميا ربما يعود السبب في ذلك إلى زياد الإجهاد التأكسدي عند المرضى وانخفاض مستوى مضادات الأكسدة , وقد ذكرت العديد من الدراسات أن تحطم خلايا الدم الحمر في وقت مبكر بسبب زيادة الإجهاد التأكسدي عند المرضى لتجمع الحامض الاميني كواندين Guanidine في البلازما وارتباطه مع أحماض أخرى فيؤدي إلى تحلل خلايا الحمر في وقت مبكر وهذا ما أشار إليه كل من (Deppisch et al, 2001) وقد يعود السبب أيضا في قصر نصف عمر الخلايا الحمر وسرعة تحللها إلى تجمع البولييمرات Myoinositol وكذلك الحامض الاميني monomathylamine في البلازما وهي مواد ذات طبيعة سامة فتؤدي إلى زيادة تحلل خلايا الدم الحمر في وقت مبكر وكذلك تسبب تلف الأعصاب المحيطية . (MacDougall, 2001)

الاستنتاجات

من خلال النتائج الواردة في الدراسة الحالية نستنتج ما يأتي :

1. إن نقص هرمون الارثروبويتين وقلة فعاليته هو السبب الرئيس في فقر الدم لدى مرضى العجز الكلوي المزمن , فضلا عن تأثير هذا الهرمون في عمل ونشاط نخاع العظم في تصنيع خلايا الدم الحمر لانخفاض مستوى الحديد والترانسفيرين في مصل الدم .
2. بالرغم من أهمية العلاج بالديليزة الدموية لمرضى العجز الكلوي المزمن إلا انه لهذه العملية تأثيرات جانبية ذات اثر سلبي في تعداد الصفائح الدموية لزرق مادة مانعة للتخثر بالوريد عند العلاج بالديليزة فضلا عن زيادة العوامل الالتهابية في معدل ترسيب خلايا الدم الحمر في مصل الدم .

المصادر

- ❖ الحبال , محمد جميل عبد الستار (2002) . العجز الكلوي المزمن (متلازمة اليوريميا) . مجلة آفاق طبية , المجلس الطبي العراقي , العدد العاشر , ص70-66 .
- ❖ العلوجي , صباح ناصر (2008) . هرمونات الغدد الصم والغدد التناسلية . مؤسسة دار الفكر للطباعة والنشر , عمان , الأردن .
- ❖ Agarwal , R. ; Davis J. and Smith L. (2008) . Serum albumin is strongly associated with erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients . Clin J Am Soc Nephrol ; 3: 98 – 104 .
- ❖ Besarab , A. ; Amin N. ; Ahsan M. ;Vogels E. ; Zaznwa G. ; Frinak S. ; Zazra J. and Anandan J. (2000) . Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients . J Am Soc Nephrol ;11 : 530 – 538 .
- ❖ Besarab , A;Levin A. (2000) . Defining arenal anemia manangment period . Am J Kidney Dis 36 : S13 – S23 .

- ❖ **Brown**, B. A. (1976) . Hematology : principles and procedures. 2nd ed. Lea and Febiger , Philadelphia , USA.
- ❖ **Brunelli**, S. M. and Berns, J. S. (2009) . Anemia in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease . Nephrology Rounds, 7(8) : 1-6 .
- ❖ **Costa**, E. ; Rocha, S. ; Rocha-Pereira, P. ; Castro, E. ; Miranda, V. ; Faria, M. dS. ; Loureiro, A. ; Quintanilha, A. ; Belo, L. and Santos-Silva, A. (2008) . Band 3 Profile as a Marker of Erythrocyte. Saunders ; 10 : 263 – 258 .
- ❖ **Damjanor** , I. (2009) . Pathophysiology . Saunders Elsevier ;12 : 409 .
- ❖ **Deppisch** , R.M ; Beck W and Goehl H. (2001) . Complet complement components as uremic toxins and their potential role as mediators of microinflammation . Kidney Int suppl ; 78 : S271 – S277 .
- ❖ **Fesler** , P. ; Du Cailar G. ; Ribstein J. and Mimran A. (2003) . Ventricular remodeling and renal function in never – treated essential hypertension . J Am Soc Nephrol ; 14 : 88 – 887 .
- ❖ **Haperin** , M. ; Cheema – Dhadli S. and Kamel S. (2006) . Properties permitting the renal cortex to be the oxygen sensor for relase of erythropoietin : Clinical Implication . Clin J Am Soc Nephrol ;1 : 1049 – 1053 .
- ❖ **Kausz** , AT ; Obrador GT ;Pereira BJ (2000) . Anemia manangmt in patients with chronic renal insufficiency . Am J Kidney Dis 30 (suppl 3) : S39 – S51.
- ❖ **Kehr** , D. ; Nichols G.A. and Gullion (2004) . Longitudinal follow – up and outcomes among apopulation with chronic kidney disease in alarge managed care organization . Arch Intern Med ; 64 : 659 – 663 .
- ❖ **Keith** , D. ; Nichols G.A. and Gullion (2004) . Longitudinal follow – up and outcomes among apopulation with chronic kidney disease in alarge managed care organization . Arch Intern Med ; 64 : 659 – 663 .
- ❖ **Levin** , A. ; Djuedev O. and Duncan J. (2002) . Hemoglobin levels prior to therapy predict survival in chronic kidney disease patients . J Am Soc Nephrol ; 13 : 461 .
- ❖ **MacDougall**, I. C. (2001) . Role of Uremic Toxins in Exacerbating Anemia in Renal Failure. Kidney International, 78 : S67–S72.
- ❖ **Menon** , M. ; Karur V. Bogachera O. ;Cuetara B. and Woj C. (2006) . Signals for stress erythropoiesis receptor – phosphoty – rosin – 343 – stat 5 axis . J Clin Invest ; 116 : 683 – 694
- ❖ **Means**, R. T. (1999). Advances in The Anemia of Chronic Disease. Int J Hematol, 70:7-12.
- ❖ **Mydlik** , M. and Dezsiora K. (2001) . Renal replacement therapy and secondary hyperoxalemia in chronic renal failure . Kidney Int suppl ; 78 : S304 – S307.
- ❖ **Marsden** , J.T. (2006) . Erythropoietin mesurment and dinical application . Ann clin Biochem ; 43 : 97 – 104 .
- ❖ **Ohlsson** , A. and Aher S.(2006) . Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and lov low birlh wieht infants . Cochrane Database Syst Rev ; 3 : CD004865 .
- ❖ **Palmer** , B.F. (2003) . Sexual dysfunction in men and wemen with chronic kidney disease and end – stage renal disease . Adv Ren Replace ther ; 10 : 48 – 60 .

- ❖ **Protoles** , J. ; Lopez – Gomz J.M. and Aligama P. (2006) . Anemia management and treatment response in patients on hemodialysis : The MAR study . J Nephrol ; 19 :352 – 360 .
- ❖ **Sawuyer**(1989) . erythropoietin in mouse ; 74 : 103 – 109 .
- ❖ **Sandgren** , P.E. ; Murray A.M. and Herzog C.A. (2005) . Anemia and new onset congestive heart failure in the general medicare population . Jcard Failly ; 11(2) : 99 – 105
- ❖ **Scanlon** V.C. and Sanders T. (2007) . Essentials of anatomy and p hysiology . F.A. Davis company Philadelphia ; 18 : 228 .
- ❖ **Sood**, R. (1996) . Haematology for Students and Practitioners . 4th ed. , Jaypee Brothers , New Delhi , India .
- ❖ **Sabatine** , M. (2008) . Pocket Medicine . Wolters Kluwer : Lippincott Williams & Wilkins Kluwer Business ; 12 : 4 – 14 .
- ❖ **Trial** , J. ; Rice L. and Alfrey G.P. (2001) . Erythropoietine with drawal alters interactions between young red blood cells , splenic endothelial cells and macrophages : An in vitro model of neocytolysis . J Investing Med ; 49 (4) : 335 – 345 .
- ❖ **Vlahakos** , D. ; Marathias K. ; Agrogannis B. and Madias N. (2004) . Posttransplant erythrocytosis . Kidney Int ; 63 : 1187 – 1194 .

A study of the relationship between anemia and Erythropoietin hormone in patients with Chronic renal Failure in the Holy Governorate of Najaf

**Wafa Hady Mossa AL-Hashimy
kadhim**

**Assis. Prof.Dr. Abdul- Zahraa
the College of Science /University of Kufa**

Sammary

The main aim of the research was to study the effect of erythropoietin excreted by the kidney in hematology and biochemical criteria related directly to anemia in patients with chronic kidney failure , undergoing hemodialysis therapy conducted in the artificial kidney departments in both Al-hakim & Sadr Hospital in Najaf City , starting on the first of August 2011 till the end of February 2012 .The study included (94) people of both sexes filling into two groups: The first group: consisted of (70) patients with chronic kidney failure , The control group consisted of (24) persons never suffered any kidney illness ,The two groups were compared Generally and then according to the sex , age and duration hemodialysis of therapy . Statistical analysis of results revealed that there was a significant decrement ($P < 0.05$) in erythropoietin in patient with chronic kidney failure when compared with the control group , There were also significantly decreased ($P < 0.05$) in the hemoglobin(HB) , pocket cell volumes (PCV) , total count of red blood cells (RBC) and total count of platelets when compared with control group