



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة ديالى  
كلية التربية للعلوم الصرفة

## العلاقة بين مستويات الهيبسيدين والتصفية الكلوية والالتهابية لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن في مركز ابن سينا للديلزة / بعقوبة

رسالة مقدمة إلى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

من قبل

أثير شهاب احمد

بكالوريوس علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة ديالى 2003- 2004

بإشراف

د. حميد محمود مجيد

استاذ

## المقدمة INTRODUCTION

يعرف مرض الفشل الكلوي CKF بأنه انخفاض الوظيفة الإخراجية الكلوية ليصل معدل الترشيح الكبيبي GFR الى أقل من 60 مل / دقيقة ، أو وجود دليل على ضرر كلوي مثل proteinuria لمدة تزيد على ثلاثة اشهر (Genovese وآخرون، 2010).

يُعد مرض الكلى المزمن CKF مشكلة صحية عالمية ، وأن الانتشار الواسع لهذا المرض يلقي بظلاله على المختصين والباحثين في فهمه ومنعه من الانتشار بين المجتمعات من خلال فهم آليات عمله وتطوره ومنعه من الوصول الى مراحله النهائية والتي تتطلب الزراعة الكلوية (Khan وآخرون، 2005) .

وغالباً ما يصاحب التراجع في الوظائف الكلوية فقر الدم والذي لا يزال واحد من أكثر الظواهر المرئية و المميزة للفشل الكلوي المزمن و لأكثر من 150 عاماً. وهو فقر دم سوي الكريات Normocytic وسوي الصباغ Normochromic مع انتاج خلوي طبيعي لنخاع العظم ( Babitt and Lin، 2012) .

إمراضيه فقر الدم لدى مرضى CKF متعددة الاسباب ، فعلى الرغم من عدم كفاية انتاج هرمون الارثروبويتين (EPO) والذي يعد العامل الاكثر أهمية في إمراضيه فقر دم CKF ، إلا أن هناك عوامل أخرى تلعب دورها في المساهمة في حدوث فقر الدم الخفيف Mild anemia بالرغم من استخدام بدائل erythropoietin البشري وبقية العوامل المحفزة على انتاج خلايا الدم الحُمُر erythropoiesis –stimulating agents (ESA) ومن هذه العوامل هو قصر حياة خلية الدم الحمراء ، وفقد الدم ، ونقص الحديد ، ونقص عوامل التغذية الاخرى ، وتحلل الدم ووجود uremic inhibitors of erythropoiesis (Akel وآخرون، 2017) .

كفاية الخزين من الحديد ضرورية للاستفادة القصوى من المعالجة بـ ESA. حوالي 3/4 حديد الجسم موجود في خلايا الدم الحُمُر في الدوران ، و 1/4 المتبقي مخزن بشكل رئيسي في الكبد ونخاع العظم ، وبسبب الطلب المتكرر على الحديد من النخاع الاحمر فإن فائض خزين الحديد يعد واحد من العوامل العلاجية المحفزة لإنتاج خلايا الدم الحُمُر ، لذا فإن الإضافات الغذائية من الحديد ضرورية وشائعة الاستعمال في فترة قبل العلاج بـ EPO الا ان تطور المرض وعلاقته بفقر الدم ناتج عن فائض الحديد بسبب تكرار نقل الدم للمرضى ( Malyszko and Mysliwiec، 2007).

في الوقت الحاضر فائض الحديد غير شائع في حين نقصه أصبح أكثر شيوعاً ، إذ ان النقص يحد من انتاج خلايا الدم الحُمُر ويضعف من الاستجابة الى EPO.

إن المحافظة على توازن الحديد ضرورة صحية ، ومنذ اكتشاف hepcidin في العقدين الماضيين فقد زاد تفهم المختصين والباحثين للسيطرة الجزيئية على ايض الحديد حيث ان الاخير ببنيدي مضاد ميكروبي في الدوران يصنع بشكل رئيسي في الكبد ، ويعد حديثاً عامل منظم لحديد الغذاء المتناول وانتقاله من البلاعم الكبيرة macrophages ومخازنه في الكبد بارتباطه بناقل الحديد على سطح الخلية ferroportin وترتفع تراكيز hepcidin الدوران عادة في مرضى CKD (Zaritsky وآخرون ، 2009، Carvalho وآخرون ، 2011) ، في حالات الالتهابات inflammation التي ترجع الى الخمج infection ، و وَسَط يوريمي uremic milieu ، وارتفاع مستويات السايوتوكينات الالتهابية ، وتكرار حدوث الجلطات الشريانية arteriosclerosis ، وهناك عوامل اخرى تتعلق بالغسيل الكلوي والتي ربما تساهم في هذه العملية مثل عدم نقاوة محلول الديليزة impure dialysate ، واغشية الديليزة الحيوية غير متوافقة bioincompatible dialysis membranes ، والتهابات داغل (intercurrent infections) Bemelmans وآخرون ، 1993؛ Schindler وآخرون ، 2000) ، مما تسبب سوء تنظيم الحديد ونقصه hypoferremia مع فقر دم مرتبط بالحالة الالتهابية (Ganz، 2006) ، مما له الاثر في مقاومة العوامل المحفزة لإنتاج خلايا الدم الحمراء ESA. لذا يجب اولاً معالجة فقر الدم بإعطاء جرع تحفيزية من ESA لتخفض مستويات مصل hepcidin او تثبيط فعله والذي يعد استراتيجية مؤثرة لإعادة استتباب الحديد وتحسين فقر الدم لدى مرضى CKD (Malyszko and Mysliwiec، 2007).

هدفت الدراسة:

- 1- تقدير مستويات hepcidin و Epo المصل لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن بمراحله الثالثة والرابعة والخامسة ( قبل وبعد الغسيل الدموي ) ومقارنتها بالاصحاء .
- 2- تقدير مستويات خزين الحديد ( الفيريتين ) وحديد الدوران لدى مرضى CKD من خلال المراحل المشار اليها اعلاه ومقارنتها بالاصحاء .
- 3-دراسة علاقة الارتباط بين مستويات hepcidin المصل وكل من حديد الدوران والفيريتين .

## الخلاصة

ان انخفاض افراز هرمون erythropoietin يرجع بشكل رئيسي الى التدهور في الوظائف الكلوية مما له الاثر الفعال في تطور فقر الدم لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن ، اذ يعد الفشل الكلوي المزمن حالة التهابية مزمنة ينتج عنها العديد من العوامل مثل العدوى ، و زيادة تركيز اليوريا في الدم ، و ارتفاع مستويات السايٲوكينات الالتهابية ، وتكرار حدوث الجلطات الشريانية وغيرها من العوامل الاخرى . ومنذ العام 2000 وبعد اكتشاف هرمون hepcidin وجد بان مستوياته ترتفع لدى مرضى الكلى المزمن مما له دور سلبي في استتباب حديد الدوران لدى هؤلاء المرضى . ولغرض البحث في هذه العلاقة جاءت هذه الدراسة التي شارك فيها 109 شخص من مرضى الفشل الكلوي المزمن تراوحت اعمارهم بين 40-60 سنة في مركز ابن سينا / مستشفى بعقوبة التعليمي للمدة من الاول من آب الى الاول من كانون الاول 2018 . وزعت الى اربعة مجاميع تبعاً لمرحلة الفشل الكلوي المزمن المرحلة الثالثة ضمت 27 مريض (18 ذكور ، 9 اناث )، والمرحلة الرابعة ضمت ايضاً 27 مريض (11 ذكور ، 16 اناث) ، والمرحلة الخامسة بدون غسيل دموي ، ايضاً 27 مريض (11 ذكور، 16 اناث ) ، والمرحلة الخامسة تحت الغسيل الدموي ضمت 28 مريض (16 ذكور، 12 اناث ) قورنت بمجموعة اصحاء مكونة من 27 شخصاً (13 ذكور، و 14 اناث ) .

أظهرت نتائج الدراسة وجود انخفاض معنوي بمستوى احتمالية ( $P < 0.05$ ) في مستوى معدل الترشيح الكبيبي لدى مرضى المرحلة الخامسة بدون غسيل الدموي مقارنة بالأصحاء اذ بلغت (8.31 ± 0.62)، ( $111.95 \pm 3.46$  مل/ دقيقة على التوالي ، كما أشارت النتائج إلى وجود انخفاض في مستوى هرمون الارثروبويتين لدى مرضى المرحلة الخامسة تحت الغسيل الدموي مقارنة بالأصحاء اذ بلغت ( $565.02 \pm 53.06$  ،  $39.88 \pm 1005.63$ ) ملي وحدة دولية /مل على التوالي .

وأشارت النتائج إلى وجود انخفاض معنوي بمستوى احتمالية ( $P < 0.05$ ) في مستويات كل من الهيموغلوبين وحجم مكداس الدم لدى مرضى المرحلة الخامسة تحت الغسيل الدموي مقارنة بالأصحاء ، إذ بلغت ( $0.32 \pm 8.52$  ،  $0.29 \pm 12.88$ ) غرام/ ديسيلتر ، ( $0.91 \pm 27.28$  ،  $0.89 \pm 40.66$  %) على التوالي .