

The role of erythrocytes in predicting the prevalence of iron deficiency in patients with beta thalassemia minor

Dr. Rose Said*
Dr. Rama Ibrahim**
Aram Doon***

(Received 10 / 7 / 2023. Accepted 20 / 9 / 2023)

□ ABSTRACT □

Introduction: Anemia is a common global health condition characterized by a decrease in the number of red blood cells and inadequate hemoglobin. Iron deficiency anemia and thalassemia are among the leading causes of anemia worldwide.

The aim of this study is to investigate red blood cell indices in the coexistence of beta-thalassemia trait (BTT) and iron deficiency anemia (IDA) and evaluate their role in predicting the incidence.

Materials and Methods: The study included 110 samples obtained from patients attending the Hematology Department and Central Laboratory at Tishreen University Hospital in Latakia, between April 2021 and June 2022. The final sample was divided into four groups as follow: 33 patients with coexistent thalassemia trait and iron deficiency, 37 patients with beta-thalassemia trait, 20 patients with iron deficiency anemia, and 20 healthy controls. Complete blood counts, hemoglobin separation by HPLC (to assess BTT), serum ferritin measurement (to assess IDA), and patient data collection using a specific form were conducted for the samples. We used specific form to collect the data.

Results: The study revealed significant statistical differences between the groups (*P-value* <0.05) regarding red blood cells parameters and indices. Red blood cell count in patients with co existent BTT and IDA was within the normal range. The values of Hb, MCV, MCH, and MCHC were decreased, while RDW was increased. The most reliable red blood cell indices in the presence of both diseases were RBC, Hb, and MCV, with threshold values of $6.01 \times 10^{12}/L$, 11.5 grams/dL, and 75.3 femtoliters respectively.

Conclusion: Iron deficiency should be screened in patients with thalassemia trait who have a normal red blood cell count and/or Hb value less than 11.5 grams/dL and/or mean corpuscular volume less than 75.3 femtoliters. The effect of this condition on other red blood cell indices should be assessed.

Keywords: Anemia, iron deficiency anemia, thalassemia, red blood cell indices, serum ferritin.

Copyright



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Assistant Professor, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria. Email: rosesaid1980@hotmail.com

** Assistant Professor, Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Latakia-Syria. Email: ramaibrahim@tishreen.edu.sy

*** Postgraduate student, Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria. Email: aaram.d3oon@gmail.com

دور مشعرات الحمر في التنبؤ بانتشار عوز الحديد لدى مرضى التلاسيميا بيتا الصغرى

د. روز سعيد*

د. راما إبراهيم**

ارام ضعون***

(تاريخ الإيداع 10 / 7 / 2023. قبل للنشر في 20 / 9 / 2023)

□ ملخص □

المقدمة: يعتبر فقر الدم صغير الخلايا ناقص الصباغ أشيع أنواع فقر الدم حول العالم، يتصف بعدم كفاية خضاب الدم الطبيعي وتآثر مشعرات الحمر ويأتي فقر الدم بعوز الحديد والتلاسيميا في مقدمة أسبابه.

الهدف: دراسة مشعرات الحمر وتقييم دورها في التنبؤ بالإصابة بخلة التلاسيميا بيتا وفقر الدم بعوز الحديد معاً.

المواد والطرائق: شملت الدراسة 110 عينات، أخذت من مراجعي قسم أمراض الدم والمخبر المركزي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية في الفترة الواقعة بين شهري نيسان 2021 وحزيران 2022. وتوزعت عينة الدراسة على النحو الآتي: 33 مريض خلة تلاسيميا وعوز حديد مرافق، 37 خلة تلاسيميا بيتا، 20 فقر دم بعوز حديد و20 شواهد أصحاء. تم إجراء تعداد دم كامل وإجراء فصل للخضاب بواسطة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC وقياس فيريتين المصل وتعبئة بيانات المرضى ضمن استمارة خاصة بكل مريض.

النتائج: أظهرت الدراسة فروقات إحصائية هامة بين المجموعات من حيث مشعرات الحمر ($P-value < 0.05$) وكان تعداد الحمر لدى مرضى الترافق ضمن المجال الطبيعي، في حين انخفضت قيمة كل من Hb, MCV, MCH, MCHC وكانت قيمة RDW أعلى من الطبيعي. تمت دراسة المشعرات الأكثر موثوقية بتحديد وجود المرضين معاً وحساب القيمة الحديدية المشخصة لهذه الحالة، وأظهرت الدراسة أن المشعرات Hb, RBC, MCV الأكثر موثوقية بتحديد ترافق خلة التلاسيميا بيتا وفقر الدم بعوز الحديد، وكانت القيمة الحديدية المشخصة لهذه الحالة $6.01 \times 10^{12}/L$ لتعداد الكريات الحمر (RBC)، 11.5 g/dL للخضاب (Hb) و 75.3 fL لحجم الكرية الوسطي (MCV).

الخلاصة: يجب تحري عوز الحديد بمعايرة فيريتين المصل لدى مريض خلة تلاسيميا لديه تعداد حمر طبيعي و/ أو قيمة خضاب أقل من 11.5 g/dL و/ أو حجم كرية وسطي أقل من 75.3 fL ، بالإضافة إلى تأثر بقية مشعرات الحمر.

الكلمات المفتاحية: فقر الدم، فقر الدم بعوز الحديد، التلاسيميا، مشعرات الحمر، فيريتين المصل

حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04



*مدرسة- قسم الطب المخبري - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية rosesaid1980@hotmail.com
**مدرسة-قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة- كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية ramaibrahim@tishreen.edu.sy
*** طالبة ماجستير - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية aaram.d3oon@gmail.com

مقدمة:

يعد فقر الدم صغير الخلايا ناقص الصباغ أكثر أنواع فقر الدم انتشاراً، ويعتبر فقر الدم بعوز الحديد (Iron Deficiency Anemia) IDA المسبب الأكبر لهذه الإصابة حيث يشكل 50% من إصابات فقر الدم ويصيب 42% من الأطفال و40% من النساء الحوامل حول العالم [1] [2]. تتعدد أسباب IDA، إلا أن الأسباب المتعلقة بالعادات الغذائية مازال أكثرها تأثيراً حيث لوحظ انتشاره بنسبة كبيرة في البلدان الفقيرة وبلدان العالم الثالث التي تعاني من سوء في النظام الغذائي وتتبع حمية فقيرة بالحديد خصوصاً لدى الأطفال والنساء [3] [4]. تأتي التلاسيميا في المرتبة الثانية ضمن أشيع أسباب فقر الدم صغير الخلايا ناقص الصباغ، ويشيع انتشارها في مناطق شرق المتوسط بنسبة أكبر من الأماكن الأخرى (2-18%) [3]. تعرف β تلاسيميا الصغرى أو خلة التلاسيميا بيتا (Beta Thalassemia Trait) BTT بأنها اضطراب وراثي تسببه طفرة نقطية في جين السلسلة β المكونة للخضاب، عادةً ما تكون لا عرضية ومصحوبة بفقر دم خفيف ولا تؤكد إلا بارتفاع مستويات الخضاب $A_2 > 3.5\%$ [5].

- يحدث عوز الحديد عندما تفوق حاجة الجسم من الحديد الوارد اليومي أو عندما تحدث في سياق بعض الأمراض كالداء الزلاقي [6، 7]. يشمل فقر الدم بعوز الحديد مجموعة متنوعة من الأعراض بدءاً من التعب والشحوب وانخفاض القدرة على تحمل الجهد البدني وصولاً إلى متلازمة الساق المتململة والتهاب اللسان الضموري وفشل القلب وغيرها [8] [9] [10] [11]. يشخص IDA عن طريق قياس فيريتين المصل الذي يشكل مخزون الحديد ضمن العضوية بالإضافة إلى دراسة مشعرات الحديد الأخرى [12]. كثيراً ما يختلط التشخيص بين IDA وBTT، وأنجزت الكثير من الدراسات بهدف التفريق بين الإصابتين في حين أن الدراسات التي تفترض الإصابة بالمرضىين معاً قليلة ولا تزال الصورة غير كاملة عنها سيما في بلادنا التي تؤهب لحدوث المرضىين في آن واحد وخاصة في المناطق التي تعاني من تدني الوعي الصحي وسوء النظام الغذائي.

- مشعرات الحمر هي عبارة عن قيم تستخدم كمؤشرات لتحديد سبب أو نوع فقر الدم. تحسب كعلاقات رياضية ابتداءً من تعداد الكريات الحمر والخضاب. وهي:

الحجم الوسطي للخلية (Mean cell volume) MCV: يعبر عن حجم الكريات الحمر الوسطي ويقاس بالفيمتولتر fL. تكون القيمة الطبيعية لهذا المشعر ضمن المجال (80-94 fL) وترتفع في حالات معينة كما في فقر الدم بعوز B12 والعلاج الكيميائي في حين تنخفض قيمه في حالات أخرى كفقر الدم بعوز الحديد والتلاسيميا وتسمم الرصاص وغيرها.

كمية الخضاب الوسطي في الكرية (Mean corpuscular hemoglobin) MCH: تعبر عن كمية الخضاب الوسطية ضمن الكرية الحمراء تقاس بال بيكوغرام pg حيث تبلغ قيمتها الطبيعية (27-31 pg) وتنخفض في فقر الدم. تركيز الخضاب الوسطي في الكرية (Mean corpuscular hemoglobin concentration) MCHC: تعني تركيز الخضاب الوسطي في الكرية الحمراء. تقاس بال g/dL وتكون قيمتها الطبيعية ضمن المجال (32-36 g/dL). ترتفع قيمته في تكور الحمر الوراثي وتنخفض في حالات التسمم بالرصاص وفقر الدم الالتهابي.

عرض (سعة) توزع الكريات الحمراء (Red cell distribution width) RDW: تمثل معامل الاختلاف في توزع أحجام كريات الدم الحمراء. تقاس بالنسبة المئوية وتكون ضمن قيمها الطبيعية في المجال (11-15%) وترتفع قيمها في فقر الدم بعوز B9 و B12 وفقر الدم بعوز الحديد [13].

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث:

تأتي أهمية البحث من إمكانية التوجه لتشخيص الإصابة بعوز الحديد/IDA لدى مرضى مشخصين ب تلاسيميا β صغرى وذلك لتحديد حاجة المريض إلى العلاج بالحديد. وسيسمح إيجاد علاقة معنوية بين تغير مشعرات الحمر والإصابة ب IDA مرافق ل BTT بإمكانية الاستغناء عن إجراء معايرة فيريتين المصل (المكلف) لدى مرضى BTT غير المؤهين عادة للإصابة بIDA. كما يمكن أن يسمح هذا البحث بإمكانية التوجه لحالات السلبية الكاذبة في تشخيص التلاسيميا بيتا الصغرى عند ترافقها مع IDA، حيث أن مستويات الخضاب A2 تكون طبيعية بترافقهما أي يحدث نقص تقييم للخضاب A2 عند وجود عوز حديد مرافق.

أهداف البحث:

يهدف البحث إلى:

- إيجاد العلاقة بين مشعرات الحمر وفقر الدم بعوز الحديد لدى مرضى خلة التلاسيميا بيتا وتحديد أهميتها في تمييز المرضى المصابين بالمرضين في الوقت ذاته.
- تحديد المشعرات الأكثر مصداقية في تمييز الإصابة.
- تحديد قيمة حدية Cut off-value لهذه المشعرات توجه لتشخيص الإصابة.

طرائق البحث ومواده:

- شملت عينة الدراسة 110 أشخاص من المراجعين لمستشفى تشرين الجامعي في مدينة اللاذقية (قسم أمراض الدم-المخبر المركزي) خلال الفترة الممتدة بين شهر نيسان 2021 وحزيران 2022 وأجريت في مخبر الدمويات- ومخبر الهرمونات ضمن المخبر المركزي في مستشفى تشرين الجامعي.
- تمت مراجعة وتدقيق بيانات المرضى بهدف اختيار المرضى الذين يحققون معايير الإدخال التي يحددها البحث. تم إدخال المرضى الذين يعانون من فقر دم صغير الخلايا ناقص الصباغ (خضاب أقل من 12 g/dL لدى النساء وأقل من 13 g/dL لدى الرجال ومشعرات حمر أقل من الطبيعي)، حيث تم إجراء CBC للمرضى بواسطة جهاز Medonic M20 Basic وذلك بعد جمع عينات دم كامل على مانع تخثر EDTA.
- تم استبعاد المرضى المعالجين بالحديد أو المعتمدين على نقل الدم أو الذين خضعوا لعملية نقل دم مؤخراً بالإضافة إلى مرضى الخباثات الدموية والأمراض الكبدية وأمراض الخضاب الوراثية الأخرى والمرضى أصحاب الصيغة الالتهابية المرتفعة (من لديهم تعداد كريات بيض مرتفع).
- استخدمت عينات الدم الكامل المجموعة ضمن أنبوب EDTA لإجراء فصل الخضاب باستخدام جهاز ARKRAY-ADAMSTM-HA-8180T الذي يعتمد تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء High Performance Liquid Chromatography (HPLC). تسمح هذه الطريقة بتحديد نسبة الخضاب A2 باعتبار أن ارتفاعه أكثر من 3.5% يعد المعيار التشخيصي لخلة التلاسيميا بيتا وتتصف هذه التقنية بفعالية تشخيصية كبيرة. تم قياس فيريتين المصل (المعيار التشخيصي الذهبي لتشخيص فقر الدم بعوز الحديد) باستخدام مصل المرضى

المجموع ضمن أنابيب جافة بواسطة جهاز FinecareTM الذي يعتمد تقنية المقايسة المناعية التآلفية FIA ويستخدم الكشف المناعي بطريقة الشطيرة.

-شملت العينة النهائية 4 مجموعات دراسة: 33 مريض خلة تلاسيميا مترافقة مع عوز حديد، 37 مريض خلة تلاسيميا، 20 مريض عوز حديد و20 عينة لأشخاص أصحاء، ووضعت معلومات المرضى ضمن استمارة خاصة بكل مريض.

- قسمت الدراسة الإحصائية إلى:

1- إحصاء وصفي: تتضمن استخراج مقاييس النزعة المركزية - مقاييس التشتت واستخدام مخططات الأعمدة والدوائر للتعبير عن النسب المئوية بالنسبة لمجموعات الدراسة.

2- إحصاء استدلال بالاعتماد على القوانين والاختبارات:

- اختبار One way Anova لمقارنة المتوسطات الحسابية بين ثلاث مجموعات أو أكثر
- اختبار T student لمقارنة متوسطين حسابيين بين مجموعتين مستقلتين
- منحنى ROC (RECEIVER OPERATION CHARACTERESTIC) وتحديد القيمة الحدية Cut- off لكل مشعر مدروس.

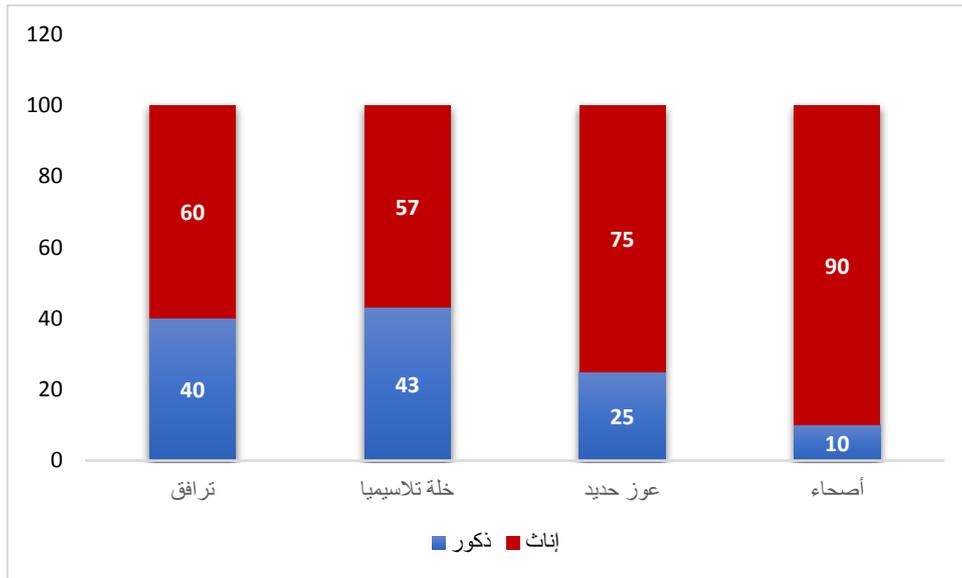
تم اجراء الدراسة الإحصائية بواسطة برنامج IBM SPSS statistics واعتبرت النتائج مهمة احصائياً عند $P\text{-value} < 0.05$

النتائج والمناقشة

النتائج:

✓ توزع عينة الدراسة تبعاً للجنس

تضمنت الدراسة عينات لكلا الجنسين وبطبيعة الحال كانت نسبة الإناث المصابات بفقر الدم أكبر من نسبة الذكور لأنهن أكثر احتمالاً للإصابة، لكن من المفيد أن نشير إلى أخذ نسبة الذكور بعين الاعتبار والتي تعد مهمة نسبياً، حيث شملت العينة 74 أنثى (بنسبة 67%) و36 ذكر (بنسبة 33%) بإجمالي 110 عينات. في حين توزع جنس المرضى في كل مجموعة كما في الشكل 1



الشكل 1 توزيع الجنس ضمن مجموعات عينة الدراسة

✓ توزيع عينة الدراسة تبعاً للعمر

توزعت أعمار المرضى ضمن المجال 12-63 عام بمتوسط 35 عام. بينما بلغ الحد الأعلى والأدنى ومتوسط الأعمار ضمن كل مجموعة على النحو الموضح في الجدول 1:

الجدول 1 متوسط الأعمار ضمن مجموعات الدراسة

الأصحاء	خلة التالاسيميا+عوز الحديد	عوز الحديد	خلة التالاسيميا	
63	55	42	52	الحد الأعلى للعمر
18	28	12	18	الحد الأدنى للعمر
25	40	40	33	المتوسط

✓ مقارنة معايير الكريات الحمر ومشعراتها بين مجموعات الدراسة:

بعد إجراء اختبار One Way-Anova لمقارنة المتوسطات بين المجموعات الأربع بالنسبة لكل مشعر، وجدنا فروقات بين المتوسطات بالنسبة للمشعرات المدروسة جميعاً (RBC, Hb, MCV, MCH, MCHC, RDW) كما هو موضح في الجدول 2 أدناه.

الجدول 2 المتوسط±الانحراف المعياري للمشعرات في المجموعات

P-value	CONTROL	IDA	BTT	ID + BTT	Group/indice
<0.001	4.7±0.3	4.2±0.3	5.9±0.3	4.8±0.9	RBC ($10^{12}/L$)
<0.001	13.4±0.8	10.7±1.3	11.6±0.7	9.8±1.4	Hb (g/dL)
<0.001	83.6±1.9	80.8±8.2	64.8±2.6	66.2±5.5	MCV (fL)
<0.001	29.0±1.2	25.0±2.7	27.0±1.3	20.9±2.2	MCH (pg)
<0.001	34.7±1.0	29.7±2.7	30.4±2.1	31.7±2.26	MCHC (g/dL)
<0.001	13.3±1.0	19.6±3.5	17.0±3.3	17.3±0.2	RDW (%)

✓ نتائج مقارنة المشعرات بين مجموعة الترافق ومجموعة خلة التلاسيميا بيتا BTT

تم إجراء اختبار T-test بين مجموعة الترافق ومجموعة خلة التلاسيميا بيتا واعتبر الاختبار ذو أهمية إحصائية عند قيمة دلالة $P\text{-value} < 0.05$.

وجدنا فروقات إحصائية هامة بين المجموعتين بالنسبة للمتغيرات RBC, Hb, MCH, MCHC، حيث كانت متوسطات هذه المشعرات في مجموعة الترافق أخفض من قيمها في مجموعة BTT. بالمقابل لم نجد فروقات ذات أهمية إحصائية (P -)

بين المجموعتين بالنسبة لكل من المشعرات MCV, RDW بالرغم من كون هذه المشعرات أعلى قليلاً لدى مجموعة الترافق بالمقارنة مع مرضى BTT. يوضح الجدول 3 متوسطات المشعرات بين المجموعتين.

الجدول 3 فروقات المتوسطات واختبار ستودنت بين مرضى الترافق و BTT

P-value	BTT	IDA + BTT	Group/indice
<0.001	5.9±0.3	4.8±0.9	RBC ($10^{12}/L$)
<0.001	11.6±0.7	9.8±1.4	Hb (g/dL)
>0.05	64.8±2.6	66.2±5.5	MCV (fL)
<0.001	27.0±1.3	20.9±2.2	MCH (pg)
<0.01	30.4±2.1	31.7±2.26	MCHC (g/dL)
>0.05	17.0±3.3	17.3±0.2	RDW (%)

✓ نتائج مقارنة المشعرات بين مجموعة الترافق ومجموعة فقر الدم بعوز الحديد IDA

وجدنا فروقات هامة إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة للمتغيرات المدروسة جميعاً ($P\text{-value} < 0.05$). وأشارت نتائجنا إلى أن متوسطات كل من Hb, MCV, MCH, RDW أقل لدى مرضى الترافق منها في حالة عوز الحديد، في حين كانت متوسطات RBC و MCHC أعلى بالنسبة لمرضى الترافق. يوضح الجدول 4 متوسطات المشعرات بين المجموعتين.

الجدول 4 فروقات المتوسطات واختبار ستودنت بين مرضى الترافق و IDA

P-value	IDA	IDA + BTT	Group/indice
<0.001	4.2±0.3	4.8±0.9	RBC ($10^{12}/L$)
<0.01	10.7±1.3	9.8±1.4	Hb (g/dL)
<0.001	80.8±8.2	66.2±5.5	MCV (fL)
<0.001	25.0±2.7	20.9±2.2	MCH (pg)
0.001	29.7±2.7	31.7±2.26	MCHC (g/dL)
<0.01	19.6±3.5	17.3±0.2	RDW (%)

• نتائج مقارنة المشعرات بين مجموعة الترافق ومجموعة الشاهد (الأصحاء)

لم نجد فروقات هامة إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة ل RBC ($P\text{-value} > 0.05$)، في حين كانت الفروقات هامة بالنسبة لبقية المشعرات المدروسة Hb, MCV, MCH, MCHC, RDW. أظهرت النتائج أن قيم متوسطات كل من Hb, MCV, MCH, MCHC كانت أقل لدى مرضى الترافق من الأصحاء، في حين كانت أعلى بالنسبة ل RBC, RDW كما هو موضح في الجدول 5.

الجدول 5 فروقات المتوسطات واختبار ستودنت بين مرضى الترافق والأصحاء

P-value	CONTROL	IDA + BTT	Group/indice
>0.05	4.7±0.3	4.8±0.9	RBC (10 ¹² /L)
<0.001	13.4±0.8	9.8±1.4	Hb (g/dL)
<0.001	83.6±1.9	66.2±5.5	MCV (fL)
<0.001	29.0±1.2	20.9±2.2	MCH (pg)
<0.001	34.7±1.0	31.7±2.26	MCHC (g/dL)
<0.001	13.3±1.0	17.3±0.2	RDW (%)

✓ حساب المساحة تحت المنحني AUC والقيمة الحدية Cut off للمشعرات الدموية المدروسة والتي تسمح

بتشخيص حالة الترافق BTT+IDA

تم إجراء منحني ROC وتحديد القيمة المثلى Cut-off الحدية لكل مشعر والحساسية SENSITIVITY والنوعية SPECIFICITY والمساحة تحت المنحني AUC بالإضافة إلى مشعر Youden (مقياس شائع يعتمد على الحساسية والنوعية لتقييم فعالية المشعر المدروس في التشخيص) [18] المستخدم لتحديد المشعر الأكثر موثوقية وذلك بالنسبة لمجموعة الترافق مع IDA و BTT كما هو موضح في الجدولين 6 و7.

الجدول 6 نتائج منحني ROC بين IDA والترافق

ROC BTT+ID/ ID					
YOUDEN	CUT OFF	SPECIFICITY	SENSITIVITY	AUC	INDICE
83.9%	75.3	94	90	0.93	MCV
66.6%	4.7	100	66.6	0.72	RBC
45%	11.8	100	45	0.63	Hb
62.7%	22.4	73	90	0.85	MCH
45%	21	100	45	0.67	RDW
36.9%	28.1	40	96.9	0.66	MCHC

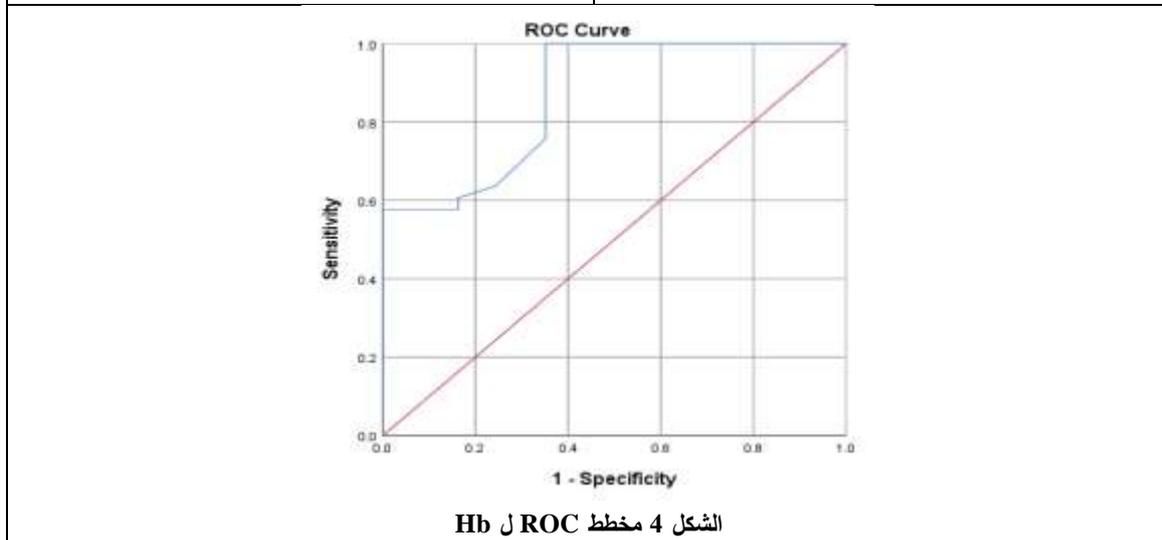
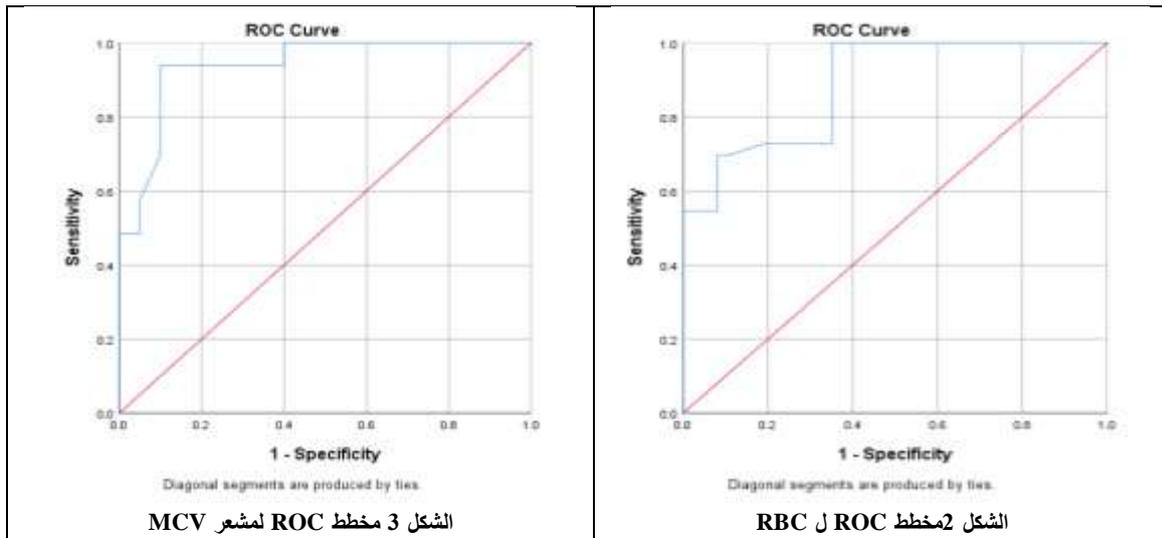
✓ كما هو موضح في (الجدول 6) تمتلك الـ MCV قيمة مساحة تحت المنحني AUC=0.93 وأعلى قيمة لمشعر يودن 83.9% أي أنها المشعر ذو الموثوقية الأكبر للتمييز بين الترافق BTT+IDA والإصابة بـ IDA لوحدها. بلغت القيمة الحدية لـ MCV حسب الجدول 75.3 fL ، وهي ذات حساسية قدرها 90% ونوعية 94%.

✓ بالمثل، تشير النتائج الموضحة في الجدول 7 إلى أن كل من تعداد الكريات الحمر والخضاب يمتلكان أعلى قيم للمساحة تحت المنحني AUC (0.88، 0.86 على التوالي) ، وقيم متقاربة لمشعر يودن (64.9%، 64.8% على التوالي) أي أنهما المشعران الأكثر موثوقية للتمييز بين حالة الترافق BTT+IDA وحالة BTT لوحدها. أما القيمة الحدية المثلى لتعداد الكريات الحمر حسب الجدول 6.01 10¹²/L وهي ذات حساسية 100% ونوعية 64.9%.

✓ وبالنسبة للخضاب Hb فإن القيمة الحدية التي يشير إليها الاختبار هي 11.5 g/dL وتملك حساسية 64.8% ونوعية 100%.

الجدول 7 نتائج منحنى ROC بين BTT والترافق

ROC BTT+ID/ BTT					
YOU DEN	CUT OFF	SPECIFICITY	SENSITIVITY	AUC	INDICE
64.9%	6.01	64.9	100	0.88	RBC
64.8%	11.5	100	64.8	0.86	Hb
40.7	32.7	89.2	51.5	0.68	MCHC
39.7%	68	98	42.4	0.59	MCV
24.3%	11.9	24.4	100	0.51	RDW
12.1%	18.1	13	100	0.50	MCH



المناقشة:

✓ نتائج مقارنة المشعرات بين مجموعة الترافق ومجموعة خلة التلاسيميا بيتا BTT وجدنا فروقات هامة إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة للمتغيرات RBC, Hb, MCH, MCHC وكانت متوسطات هذه المشعرات في مجموعة الترافق أخفض من قيمها في مجموعة BTT. لم نجد فروقات ذات أهمية إحصائية

(P -value >0.05) بين المجموعتين بالنسبة لكل من المشعرات MCV و RDW، وكانت متوسطات هذه المشعرات لدى المرضى حاملي المرضين معا (مجموعة الترافق) أعلى بفارق بسيط من مجموعة الـ BTT. تنشأ المتلازمة السريرية المرتبطة بالتلاسيما بيتا من الإنتاج غير الكافي للخضاب (انخفاض انتاج سلاسل بيتا) وتكون الكريات الحمر غير الفعال أي أنها مترافقة مع تعداد كريات حمر مرتفع وخضاب منخفض مما ينعكس بلا شك على مشعرات الحمر الأخرى أيضاً [5]. وفي سياق الإصابة بفقر الدم بعوز الحديد IDA فإن نقص مخزون الجسم من الحديد يؤثر بشكل رئيسي على اصطناع جزيئات الهيموغلوبين مما يؤدي إلى انخفاض الخضاب وتأثر انتاج الكريات الحمراء [19]، وعند ترافق المرضين تتشارك الآليات السابقة مما يشكل تأثير مضاعف على الخضاب وانخفاضه. وفي حين أنه يشاهد عادة ارتفاع في تعداد الكريات الحمر في خلة التلاسيما بيتا [20]، سيقابله تعداد أخفض نسبياً لدى المرضى المصابين بالتراشق. عند انخفاض مستويات الخضاب، من الطبيعي أن تتخضع بالتوازي معه قيمة MCH المعبرة عن (كمية الخضاب في الكرية الحمراء الواحدة) والذي بدوره وبسبب انخفاض حجم الكرية الوسطي سيؤثر في مشعر MCHC المعبر عن تركيز الخضاب الوسطي في الكرية. عادةً ما تتراشق الإصابة بفقر الدم بعوز الحديد بمراحلها البدئية والمتوسطة بتوليد كريات حمر تكون أصغر حجماً من الطبيعية الجائلة في الدوران، ويتراشق مخبرياً مع ارتفاع في مشعر RDW المعبر عن اختلاف أحجام وأشكال الكريات (وذلك قبل الوصول إلى المرحلة الزمنية التي تصبح فيها جميع الكريات صغيرة الحجم) [21]، مما يفسر ارتفاع متوسط RDW لدى مرضى الترافق عنه لدى مرضى خلة التلاسيما β . يمكن أن يعزى سبب عدم وجود فرق احصائي بين المجموعتين بالنسبة لـ RDW إلى احتمال وجود أعواز غذائية أخرى لم يتم التحري عنها كعوز B9 و B12 لدى مرضى مجموعة التلاسيما بيتا BTT. تميل الكريات الحمراء لأن تكون أصغر حجماً في كل من BTT و IDA أي تتخضع قيم مشعر MCV في هاتين الحالتين، وبمقارنة المتوسطات بين المجموعتين، يمكن أن يرتبط الانخفاض بشدة العوز المرافق له، مما يفسر ارتفاع متوسط MCV لدى مرضى الترافق عن مرضى الـ BTT، كما يمكننا ملاحظة أن الانخفاض الشديد في MCV لدى مريض BTT لا يستثني حدوث عوز الحديد المرافق. توافقت بعض نتائجنا مع دراسة [22] Cheema et al. ودراسة [8] Usman.M et al المجراة في Pakistan عام 2019 و عام 2011 على الترتيب حيث انخفضت متوسطات كل من Hb، RBC، MCH كما ارتفعت قيم RDW لدى مرضى الترافق في دراسة Cheema et al في حين لم يدرس Usman مشعر RDW. اختلفت دراستنا معهما من ناحية MCV, MCHC حيث سجل مرضى الترافق متوسطات أدنى من مجموعة التلاسيما بالنسبة لهذين المشعرين، وقد يعود ذلك لأسباب عرقية أو خصوصية المنطقة التي يتم فيها البحث، وقد يعزى لكون أن إحدى الدراستين قد اشتملت على عينات من الإناث فقط (Usman.M et al) في حين أن الدراسة الأخرى تضمنت عدداً قليلاً من عينات الذكور (Cheema et al.) باعتبار أن الإناث أكثر تأثراً بالإصابة لذلك ينعكس على المشعرات ومقدار انخفاضها. وقد تكون شدة عوز الحديد المأخوذة لدى مرضى الترافق مختلفة بين الدراستين، كما أن MCHC من المشعرات المعتمدة بشكل كبير على حجم الكرية وتركيز الخضاب بالتالي يتبع لاختلافهما وتناسبهما معاً.

✓ نتائج مقارنة المشعرات بين مجموعة الترافق ومجموعة فقر الدم بعوز الحديد IDA

وجدنا فروقات هامة إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة للمتغيرات المدروسة جميعاً (P -value <0.05). وكانت متوسطات كل من Hb, MCV, MCH, RDW أقل لدى مرضى الترافق منها في حالة عوز الحديد، في حين كانت متوسطات RBC, MCHC أعلى بالنسبة لمرضى الترافق.

بشكل مشابه لنتائج المقارنة السابقة، من المنطقي والمرجح في ظل وجود مسبيين لفقر الدم صغير الخلايا ناقص الصباغ أن يكون تأثير المشعرات متعلق بهذين المسبيين ونتيجة لتشارك الآليات. أي أنه من المتوقع انخفاض متوسطات المشعرات Hb, MCV, MCH, RDW لدى مرضى الترافق مقارنة بمرضى فقر الدم بعوز الحديد IDA لوحده. من المرجح أن خصوصية عينتنا تفرض أن أعواز الحديد في مجموعة IDA الداخلة في الدراسة ذات شدات متفاوتة لذا سجلت RDW لدى مرضى IDA متوسطات أعلى من الترافق. كانت متوسطات MCHC أعلى بالنسبة لمرضى الترافق وذلك قد يكون أيضاً بسبب شدة فقر الدم بعوز الحديد في الدراسة لدى أفراد مجموعة IDA والتي تتوافق مع قيم MCV أعلى أي حجم كرية أكبر وبالتالي تركيز أقل. وكما ذكرنا، تتوافق خلة التلاسيميا بيتا مع تعداد كريات حمر مرتفع في حين يتأثر إنتاج الكريات الحمر سلباً عند الإصابة ب IDA، بالتالي من الطبيعي مشاهدة انخفاض أكبر بتعداد الحمر لدى مرضى عوز الحديد مقارنة ب مرضى الترافق. توافقت نتائجنا مع دراسة Usman.M *et al* في باكستان، حيث انخفضت قيم متوسطات الخضاب وحجم الكرية الوسطي وكمية الخضاب في الكرية لدى مرضى الترافق بالنسبة لمرضى عوز الحديد في الدراستين، مع فروق في قيم المتوسطات قد تعود لأسباب تتعلق بالعرق في حين أنها اختلفت معها ببعض النتائج حيث كانت قيم تعداد الحمر RBC و MCHC أعلى لدى مرضى فقر الدم بعوز الحديد قد يعزى سبب الاختلاف إلى عدم كفاية العينة المأخوذة لدى Usman حيث تضمنت الدراسة عدد أقل نسبياً من المرضى مقارنة بدراستنا [8].

• نتائج مقارنة المشعرات بين مجموعة الترافق ومجموعة الشاهد (الأصحاء)

لم نجد فروقات هامة إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة ل RBC ($P\text{-value} > 0.05$)، في حين كانت الفروقات هامة بالنسبة لبقية المشعرات المدروسة Hb, MCV, MCH, MCHC, RDW. أشارت النتائج إلى أن قيم متوسطات كل من Hb, MCV, MCH, MCHC كانت أقل لدى مرضى الترافق منها لدى الأصحاء، في حين أنها أعلى بالنسبة ل RBC, RDW.

يمكن تفسير عدم وجود فرق إحصائي هام بين المجموعتين بالنسبة ل RBC. يكون إنتاج الحمر يرتفع عند الإصابة ب BTT وينخفض عند الإصابة بفقر الدم بعوز الحديد، لذلك يميل تعداد الكريات الحمراء للطبيعي عند ترافق المرضين. لكن يحافظ التعداد لدى مرضى الترافق على متوسط أعلى وذلك يمكن تفسيره بأن يكون تأثير إنتاج الحمر في IDA لا يوازي الارتفاع الصريح له في الخلة. من الطبيعي أن تتخفف قيم مشعرات الحمر لدى مرضى الترافق عن الشواهد الأصحاء بسبب الإنتاج غير الكافي من الخضاب ونفاذ مخزون الحديد في العضوية بشكل رئيسي وحدوث فقر الدم صغير الخلايا ناقص الصباغ. فيما يخص RDW المرتفعة لدى مرضى مجموعة الترافق فالتورط الأكبر هو عوز الحديد المرافق. توافقت هذه النتائج مع دراسة Usman وزملاؤه مع فروق بسيطة في المتوسطات [8].

• مناقشة منحنيات ال ROC والقيم الحدية Cut-off :

✓ كما هو موضح في (الجدول 6) تمتلك ال MCV أعلى قيمة مساحة تحت المنحني AUC=0.93 وأعلى قيمة لمشعر يودن %83.9 أي أنها المشعر ذو الموثوقية الأكبر للتمييز بين الترافق BTT+IDA والإصابة ب IDA لوحدها. بلغت القيمة الحدية ل MCV حسب الجدول 75.3 fL، أي أن قيم $MCV \geq 75.3$ fL ترجح وجود الترافق بحساسية قدرها 90% ونوعية 94%، في حين أن القيم الأعلى ترجح عوز الحديد لوحده.

✓ بالمثل، تشير النتائج الموضحة في (الجدول 7) إلى أن كل من تعداد الكريات الحمر والخضاب يمتلكان أعلى قيم للمساحة تحت المنحني AUC (0.88، 0.86 على التوالي)، وقيم مقاربة لمشعر يودن (64.9%، 64.8%

على التوالي) أي أنهما المشعران الأكثر موثوقية للتمييز بين حالة الترافق BTT+IDA و حالة BTT لوحدها. أما القيمة المثلى المرجحة للتوافق هي القيم التي تقل عن أو تساوي $6.01 \times 10^{12} \text{L}$ بحساسية 100% ونوعية 64.9%، بينما ترجح القيم التي تزيد عن هذه القيمة الحديدية وجود خلة التلاسيما بيتا لوحدها. ✓ أما بالنسبة للخضاب Hb فإن القيمة الحديدية التي تشير إلى حالة الترافق هي القيم التي تقل عن أو تساوي 11.5 g/dL ، في حين ترجح القيم الأعلى الإصابة بخلة التلاسيما لوحدها بحساسية 64.8% ونوعية 100%. لم نحظى بدراسات درست منحني ROC بالنسبة لجميع المشعرات لكن توافقت قيمة Cut off للخضاب في دراستنا (11.5 g/dL) مع دراسة king Lin et al. المجراة في تاوان عام 2014 [23] لكن بحساسية 79.8% ونوعية 82.6% حيث يوصي باستقصاء وجود عوز الحديد لدى مريض تلاسيما بيتا صغرى عند قيمة خضاب أقل من 11.5 g/dL.

الاستنتاجات والتوصيات:

- ✓ تكون قيمة تعداد الكريات الحمراء لدى مرضى خلة التلاسيما المترافقة مع عوز الحديد ضمن المجال الطبيعي
- ✓ عند قيمة خضاب أقل من 11.5 g/dL لدى مريض خلة تلاسيما بيتا يجب الشك بوجود عوز الحديد والتحري عنه.
- ✓ تعتبر قيمة $MCV \leq 75.3 \text{ fL}$ القيمة الحديدية المثلى والتي يمكن عندها الشك بوجود عوز الحديد لدى مريض التلاسيما
- ✓ يعتبر اجتماع البنود الثلاثة الأولى لدى مريض خلة تلاسيما مؤشر هام لتحري عوز الحديد لدى مريض تلاسيما بيتا صغرى
- ✓ تتأثر مشعرات الحمر MCV, MCH انخفاضاً بتوافق خلة التلاسيما بيتا الصغرى مع عوز الحديد
- ✓ يبقى MCHC في الترافق أخفض وأقرب للطبيعي
- ✓ يتأثر RDW ارتفاعاً لدى مرضى التلاسيما المصابين بعوز الحديد المرافق

References

1. prevalence of IDA WHO. [cited 2023; Available from: <https://www.who.int/news/item/20-04-2020-who-guidance-helps-detect-iron-deficiency-and-protect-brain-development>.
2. Albaroudi, I.N., et al., Prevalence, diagnosis, and management of iron deficiency and iron deficiency anemia among Syrian children in a major outpatient center in Damascus, Syria. Avicenna Journal of Medicine, 2018. 8(03): p. 92-103.
3. Warner, M.J. and M.T. Kamran, Iron deficiency anemia. 2017.
4. WHO. WHO IDA epidemiology. [cited 2022 8-10]; Available from: <https://www.who.int/news/item/20-04-2020-who-guidance-helps-detect-iron-deficiency-and-protect-brain-development>.
5. Bain, B.J. and B.J. Wild, Investigation of Variant Haemoglobins and Thalassemias, in Practical Haematology B.J. Bain, I. Bates, and M.A.D. Laffan, Editors. 2017, Elsevier Limited. p. 282-311.

- 6.Nadarajan, V., P. Sthaneshwar, and G. Eow, *Use of red blood cell indices for the identification of iron deficiency among blood donors*. Transfusion Medicine, 2008. **18**(3): p. 184-189.
- 7.NIH. *IDA CAUSES* 2. [cited 2022 10-9]; Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/iron-deficiency-anaemia/#:~:text=Heavy%20periods%20and%20pregnancy%20are,cause%20of%20iron%20deficiency%20anaemia>.
- 8.Usman, M., M. Moinuddin, and S.A. Ahmed, *Role of iron deficiency anemia in the propagation of beta thalassaemia gene*. The Korean Journal of Hematology, 2011. **46**(1): p. 41.
- 9.DeLoughery, T.G., *Iron deficiency anemia*. Medical Clinics, 2017. **101**(2): p. 319-332.
- 10.Percy, L., D. Mansour, and I. Fraser, *Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017. **40**: p. 55-67.
- 11.Cappellini, M., K. Musallam, and A. Taher, *Iron deficiency anaemia revisited*. Journal of internal medicine, 2020. **287**(2): p. 153-170.
- 12.Hoffbrand, A.V., et al., *Postgraduate haematology*. Haemoglobin and the inherited disorders of globin synthesis, ed. S.R. Thein, D. 2016: John Wiley & Sons.
- 13.Sarma, P.R., *Red cell indices*. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition, 1990.
- 14.Chaudhry, H.S. and M.R. Kasarla, *Microcytic hypochromic anemia*. 2017.
- 15.SCIENCE, N.M.L. *Thalassemia Prevalence*. [cited 2023; Available from: <https://www.news-medical.net/health/Thalassemia-Prevalence.aspx>.
- 16.Dolai, T.K., et al., *Prevalance of Iron Deficiency in Thalassemia Minor: A Study from Tertiary Hospital*. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, 2012. **28**(1): p. 7-9.
- 17.Madan, N., et al., *Prevalence of Iron Deficiency in Thalassemia Minor*. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, 2014. **30**(1): p. 75-75.
- 18.Schisterman, E.F., et al., *Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples*. Epidemiology, 2005: p. 73-81.
- 19.Kumar, A., et al., *Iron deficiency anaemia diagnosis: pathophysiology, assessment, practical management*. BMJ open gastroenterology, 2022. **9**(1): p. e000759.
- 20.Hoffbrand, A.V., et al., *Postgraduate haematology*. 2016: John Wiley & Sons.
- 21.Sultana, G.S., et al., *Value of red cell distribution width (RDW) and RBC indices in the detection of iron deficiency anemia*. Mymensingh Med J, 2013. **22**(2): p. 370-6.
- 22.Cheema, A.N., R. Khanum, and S. Hamid, *Impact of Iron deficiency on diagnosis of Beta Thalassemia Trait*. The Professional Medical Journal, 2020. **27**(04): p. 849-852.
- 23.Lin, C.-K., et al., *Underestimation of the coexistence of iron deficiencies and thalassemia minors: a single institution experience in Taiwan*. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2014. **30**(8): p. 409-414.

