مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (32) العدد (5) 2010
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (32) No. (5) 2010

فقر الدم كبير الحجم: دراسة سببية و مقاربة تشخيصية خبرة مشفى الأسد الجامعي باللاذقية

الدكتور رياض جالق*
الدكتور ميخائيل جرجس**
سعيد قره فاقي***

(تاريخ الإيداع 28 / 7 / 2010. قُبِل للنشر في 21 / 11 / 2010)

□ ملخّص □

يعد ارتفاع الـMCV مشكلة سريرية شائعة، لكن لم يتم حتى الآن تحديد طيف مسبباته بدقة، أو إيجاد طريقة تشخيص مثالية له.

أجريت الدراسة بهدف تحديد الأسباب الأكثر شيوعاً لارتفاع الـMCV ، والوصول إلى المقاربة التشخيصية المثالية له. حيث شملت الدراسة 50 مريضاً بالغاً لديهم قيم MCV≥100 fl تم انتقاؤهم عشوائيا خلال سنة واحدة من المرضى المراجعين لمشفى الأسد الجامعي والوحدات المهنية التابعة له.

تضمن التقييم:

دراسة التعداد العام والصيغة – فلم الدم – اختبارات وظائف الكبد – عيار الكوبولامين في المصل وعند بعض المرضى بزل النقي و معايرة حمض الفوليك .

كان السبب الأكثر شيوعاً لارتفاع الـMCV المعالجة الدوائية ثم فقر الدم العرطل حيث شكلا معاً أكثر من نصف الحالات، يليهما اضطرابات النقي، ثم أمراض الكبد، ثم فرط الشبكيات أما الكحولية فشكلت 2% من الحالات فقط .

الكلمات المفتاحية: حجم كريات الدم الحمراء الوسطي، الكوبولامين (فيتامينB12)، تباين حجم الكريات الحمراء، متلازمة عسر تصنع النقي، الكريات البيضوية كبيرة الحجم.

* أستاذ مساعد– قسم الأمراض الباطنة–كلية الطب –جامعة تشرين –اللاذقية – سورية.
** أستاذ مساعد– قسم الأمراض الباطنة– كلية الطب – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.
*** طالب دراسات عليا(ماجستير)– قسم الأمراض الباطنة –كلية الطب – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (32) العدد (5) 2010
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (32) No. (5) 2010

Etiology and Diagnostic Evaluation of Macrocytosis

Dr. Reyad Jaleq[*]
Dr. Michael Jerjus[**]
Sa'eed Karafaki[***]

(Received 28 / 7 / 2010. Accepted 21 / 11 / 2010)

□ ABSTRACT □

Elevation of mean cell volume (MCV) is a common clinical problem; but the etiologic spectrum and optimal diagnostic evaluation of macrocytosis are not well defined.

The aim of this study is to determine the most common causes and the best diagnostic evaluation of macrocytosis.

This study includes 50 hospitalized patients with MCV values ≥100 fl.

Assessment included complete blood count, morphologic review, liver function tests, levels of serum cobalamin (Cbl), and in some patients marrow biopsy and levels of serum folate.

Drugs and megaloplastic hematopoiesis are the most common causes of macrocytosis (more than 50% of patients), then come marrow disorders, liver disease and reticlocytosis; alcoholism is only found in 2% of the cases.

Keywords: MCV (Mean Corpuscular Volume), Cbl (Cobalamin = vit B12), RDW (Red cells Distribution Width), MDS (Myeloid Dysplasia Syndrome), MOs (Macro-Ovalocytes).

[*]**Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
[**]**Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
[***]**Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

مقدمة:

يعدّ كبر حجم الكريات من الاضطرابات المخبرية الشائعة والتي لها طيف تشخيصي واسع . حيث تقدم الكتب والمراجع لوائح طويلة ومتضاربة أحياناً لأسباب ارتفاع الـMCV ، فبعضها يرى أن السبب الأكثر شيوعاً هو الكحولية[1] ، بينما لم يدرج بعضها الآخر الكحولية ضمن مسببات كبر حجم الكريات، في حين أن دراسات أخرى وصلت إلى أن فقر الدم العرطل [2] هو السبب الأكثر تواتراً لزيادة حجم الكريات الحمراء.

تحدث الزيادة في حجم الكريات الحمراء كنتيجة للأسباب الآتية:

أ- اضطراب في استقلاب الحمض النووي DNA لطليعة الكريات الحمراء
- عوز الـ B12 .
- عوز الفوليك.
- بعض الأدوية(hydroxyurea –methotrexate–azathoptrine–zidvudine–imatinib)

ب- الانزياح باتجاه الخلايا الفتية
- زيادة تعداد الشبكيات
- إعطاء Erythropoietin
- فقر الدم اللاتنسجي

ت- تبدلات في بنية الغشاء

ث- اضطراب في قدرة الخلية في الحفاظ على محتواها من الماء

أهمية البحث وأهدافه:

أجريت هذه الدراسة بهدف تقييم التواتر النسبي للأسباب المختلفة لارتفاع الـMCV لتحديد السبب الأكثر شيوعاً عند المرضى في بلدنا حالياً، ودراسة قيمة الاستقصاءات المتبعة في تشخيص هذه الحالات بهدف الوصول إلى المقاربة التشخيصية المثالية للمرضى الذين يعانون من ارتفاع الـMCV.

طرائق البحث ومواده:

أجريت الدراسة على المرضى المراجعين لمشفى الأسد الجامعي في اللاذقية – قسم الأمراض الباطنة – والوحدات المهنية التابعة لها خلال عام2009م و الذين لديهم قيم MCV≥100 fl.

تضمنت الإجراءات المتبعة في تقييم المرضى ما يأتي:
- تقييم سريري (استجواب دقيق و فحص سريري).
- تعداد عام وصيغة.
- دراسة فلم الدم.
- تحديد مستويات الكوبولامين المصلي.
- اختبارات وظائف الكبد.
- معايرة حمض الفوليك.

أجري بزل النقي وخزعة النقي عند كل المرضى الذين يعانون من اضطرابات نقي أولية متضمنة ابيضاض الدم، عسر تصنع النقي، ورم النقي، فقر الدم اللاتنسجي، بالإضافة إلى فقر الدم العرطل .

تم تحديد وجود تغيرات عرطلة megaloplastic changes في نقي العظم عند ملاحظة giant bands أو metamyelocytes في السلسلة النقوية، و/أو macronormoblasts ، ووجود عسر تصنع في طلائع الكرية الحمراء Erythroid precursor .

حُدّد فرط التفصص hypersegmintation بفلم الدم بوجود أكثر من 5 معتدلات تحتوي الواحدة منها 5 فصوص و/أو وجود معتدلة تحتوي 6 فصوص و ذلك ضمن كل 100 معتدلة .

أجريت معايرة حمض الفوليك لدى المرضى الذين وجد عندهم تبدلات شكلية عرطلة وكان عيار الكوبولامين لديهم طبيعي .

تم تشخيص الكحولية في المرضى الذين اعترفوا بكونهم كحوليين (يستهلكون مقداراً من الكحول $\leq$ 80غ/ اليوم) وذلك عند وجود ارتفاع بقيم الـGTγ .

بالنسبة للمرضى الكحوليين مع تشمع كبد لم نستطع تحديد فيما إذا كان السبب الرئيس لارتفاع الـ MCV لدى هؤلاء هو الكحولية أم المرض الكبدي، فكان التشخيص الأولي عند هؤلاء المرضى هو الكحول و تشمع الكبد .

شُخّص تصنيع الدم ضخم الأرومات megaloplastic hematopoiesis عند المرضى الذين لديهم موجودات سريرية تقليدية، متضمنة فرط تفصص المعتدلات، وجود كريات بيضوية كبيرة الحجم، و في معظم الحالات الاستجابة للمعالجة بحمض الفوليك والكوبولامين.

التحليل الإحصائي:

أجري التحليل الإحصائي للنتائج باستخدام اختبار الارتباط الجزئي :

$$ry_{1.2,3,...8} = \sqrt{1 - \frac{1 - Ry^2_{1.2,3,....8}}{1 - ry^2_2}}$$

حيث :

$Ry_{1.2,3,...,8}$ معامل الارتباط المتعدد

ry_2 عامل التحديد البسيط

و تم تفسير النتائج كما يأتي:

- أقل من 50 علاقة ضعيفة.
- أكثر من 50 و أقل من 60 علاقة مقبولة.
- أكثر من 60 و أقل من 70 علاقة جيدة.
- أكثر من 70 و أقل من 80 علاقة متينة.
- أكثر من 80 و أقل من 90 علاقة متينة جداً .
- أكثر من 90 و أقل من 100 علاقة شبه تامة.

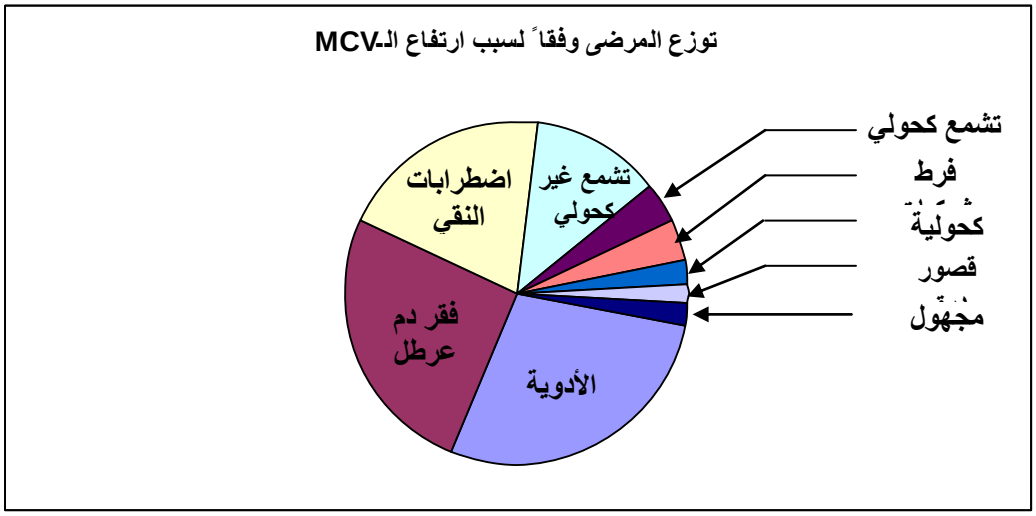
النتائج والمناقشة:

1-توزع المرضى وفقاً لسبب ارتفاع الـMCV :

تم توزيع المرضى وفقاً لسبب ارتفاع الـMCV كما هو مبين في الجدول (1)، أما الشكل (1) فيبين تخطيطياً هذه النسب .

جدول (1) توزيع المرضى وفقاً لسبب ارتفاع الـMCV

التشخيص	العدد(n)	النسبة المئوية(%)
أدوية	14	28
فقر دم عرطل	13	26
اضطرابات نقي	10	20
تشمُع كبد غير كحولي	6	12
تشمُع كبد كحولي	2	4
فرط شبكيّات	2	4
كُحوليّة	1	2
قصور درق	1	2
مجهول	1	2



الشكل (1) توزع المرضى وفقا لسبب ارتفاع الـ MCV

يبين الجدول (1) أن السبب الأكثر شيوعاً لارتفاع الـMCV في دراستنا هو المعالجة الدوائية في 14 مريضاً (28%)، حيث كان لدينا سبعة مرضى معالجين بالهيدروكسي يوريا، أربعة مرضى معالجين بأدوية مضادة للسرطان، مريضين معالجين بالأزاثيوبورين، ومريض واحد معالج بدواء مضاد للاختلاج (فينيتوئين).

يليها فقر الدم العرطل في 13 مريض (26%)، منهم مريض واحد فقط لديه عوز فوليك مقابل 12 مريضاً يعانون من عوز الكوبولامين .

ثم اضطرابات النقي في 10 مرضى (20%) ، أربعة منهم يعانون من ابيضاض دم (مريضين لديهم CLL، مريض ALL، ومريض AML)، أربعة آخرون يعانون من عسر تصنع النقي MDS ، مريض فقر دم لاتنسجي Aplastic anemia، و مريض ورم نقوي متعدد MM .

أما تشمع الكبد فقد شوهد عند ثمانية مرضى (16%)، منهم ستة مرضى تشمع كبد غير كحولي ، و مريضين لديهم تشمع كبد كحولي .

شوهد فرط الشبكيات في مريضين (4%) يعانيان من عوز G6PD.

من الأسباب الأخرى، مريض واحد لديه قصور درق. بينما بقي التشخيص مجهولاً لدى مريض واحد (2%).

كان هناك أكثر من سبب لارتفاع الـMCV عند أربعة مرضى، منهم مريضين لديهما ابيضاض دم معالج دوائياً ، ومريضين لديهما تشمع كبد نقائلي مترافق مع علاج كيماوي).

2-توزع المشاهدات المخبرية وفقاً للسبب الأولي لارتفاع الـMCV:

يبين الجدول (2) النسب المئوية للمشاهدات المخبرية المتنوعة في مرضى الفئات التشخيصية المختلفة .

جدول (2) النسب المئوية للمشاهدات المخبرية المتنوعة في مرضى الفئات التشخيصية المختلفة.

الأسباب	العمر ≤ 70	MCV >110	فقر دم	تفاوت كريات	MO_s	كريات دمعية	كريات هدفية	كريات منواة	RDW >15.5	WBC <3 $.10^9/l$	Plt <100 .109/l	Cbl <200 PG/ml	LDH >220 u/l
الأدوية n =14	14.3	28.6	71.4	42.9	28.6	7.1	7.1	7.1	50	14	7.1	7.1	71.4
فقر دم عرطل n=13	61.5	76.9	92.3	92.3	100	38.5	15.3	7.69	53.8	61.5	76.9	84.6	100
اضطرابات النقي10=n	70	30	100	70	40	20	10	10	90	20	60	10	70
تشمع كبد غير كحولي6=n	33.3	16.7	66.7	50	33.3	0	33.3	16.7	16.7	16.7	33.3	16.7	83.3
تشمع كبد كحولي2=n	0	0	100	50	50	50	100	50	50	0	50	0	50
فرط شبكيات n=2	0	50	100	100	0	0	50	100	50	0	0	0	100
كحولية n=1	0	0	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0

فصور درق n=1	0	0	100	0	0	0	0	0	100	0	0	0	100
مجهول n=1	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100

3-مستويات الكوبولامين المصلي وعلاقتها بالتشخيص:

جدول (3) توزع المرضى وفقاً لعيار الكوبولامين المصلي

عيار الكوبولامين / التشخيص	Cbl < 200	Cbl ≥ 200	المجموع
أدوية	1	13	14
فقر دم عرطل	11	2	13
اضطرابات نقي	1	9	10
تشمع كبد غير كحولي	1	5	6
تشمع كبد كحولي	0	2	2
فرط شبكيات	0	2	2
كحوليّة	0	1	1
قصور درق	0	1	1
مجهول	0	1	1
المجموع	13	37	50

يبين الجدول(3) مقارنة بين مستويات الكوبولامين في الفئات التشخيصية المختلفة. حيث لوحظ انخفاض الكوبولامين المصلي إلى أقل من 200 عند 11 مريضاً (84.6) ممن لديهم فقر دم عرطل مقابل مستويات أعلى عند المرضى الثلاثة الباقين. بالمقابل كانت مستويات الكوبولامين طبيعية عند الغالبية العظمى من المرضى في باقي الفئات التشخيصية.

ومن خلال الدراسة الإحصائية كانت قيمة معامل الارتباط الجزئي للكوبولامين بفقر الدم العرطل بعد افتراض ثبات المتغيرات الأخرى Ryx2.x1,...,x8=0.752 مما يدل على وجود علاقة متينة جداً بين انخفاض عيار الكوبولامين و تشخيص فقر الدم العرطل في حين كانت هذه العلاقة ضعيفة مع باقي الفئات التشخيصية .

3-حجم الكرية الحمراء الوسطي وفقاً للتشخيص:

يبين الجدول (4) توزع المرضى في الفئات التشخيصية المختلفة وفقاً لقيم الـ MCV لديهم، حيث لوحظت قيم الـMCV الأعلى من 110 fl عند 10 مرضى (76.9%) لديهم فقر دم عرطل، مقابل ثلاثة مرضى كانت قيمة الـ MCV لديهم أقل من 110 fl. من خلال الدراسة الإحصائية باستخدام معامل الارتباط الجزئي تبين وجود علاقة متينة جداً بين قيم الـ MCV الأعلى من 110 وفقر الدم العرطل وعلاقة جيدة مع اضطرابات النقي في حين أنها ضعيفة مع باقي الفئات التشخيصية .

جدول (4) توزع المرضى وفقاً لقيم الـMCV

MCV / التشخيص	≥ 110	< 110	المجموع
أدوية	10	4	14
فقر دم عرطل	3	10	13
اضطرابات نقي	7	3	10
تشمع كبد غير كحولي	5	1	6
تشمع كبد كحولي	2	0	2
فرط شبكيات	1	1	2
كحوليّة	1	0	1
قصور درق	1	0	1
مجهول	1	0	1
المجموع	31	19	50

4-توزع المرضى في الفئات التشخيصية وفقاً لقيمة الـ LDH :

جدول (5) توزع المرضى وفقاً لقيمة الـLDH

LDH / التشخيص	≥ 220	< 220	المجموع
أدوية	4	10	14
فقر دم عرطل	0	13	13
اضطرابات نقي	3	7	10
تشمع كبد غير كحولي	1	5	6
تشمع كبد كحولي	1	1	2
فرط شبكيات	0	2	2
كحوليّة	1	0	1
قصور درق	0	1	1
مجهول	0	1	1
المجموع	13	37	50

يبين الجدول (5) توزع المرضى في الفئات التشخيصية وفقاً لقيمة الـ LDH لديهم. حيث نلاحظ ارتفاع الـ LDH > 220 عند كل مرضى فقر دم العرطل، وعند 10 مرضى (71,4%) من أصل 14 مريضاً لديهم ارتفاع MCV ناجم عن المعالجة الدوائية، وعند 7 مرضى (70%) من أصل 10 لديهم اضطراب نقي أولي، وعند المريضين الذين تم تشخيص فرط الشبكيات كسبب لارتفاع الـ MCV لديهم .

وبالدراسة الإحصائية باستخدام معاملات الارتباط الجزئي تبين وجود علاقة شبه تامة بين ارتفاع الـLDH > 220 وكل من فقر الدم العرطل وفرط الشبكيات. بينما كانت العلاقة جيدة بين ارتفاع الـLDH واضطرابات النقي الأولية، وكانت العلاقة ضعيفة مع باقي الفئات التشخيصية.

5-توزع المرضى في الفئات التشخيصية وفقاً لقيمة الخضاب :

جدول (6) توزع المرضى وفقاً لقيمة الخضاب

الخضاب / التشخيص	Hgb ≤ 12	Hgb > 12	المجموع
أدوية	10	4	14
فقر دم عرطل	12	1	13
اضطرابات نقي	10	0	10
تشمع كبد غير كحولي	4	2	6
تشمع كبد كحولي	2	0	2
فرط شبكيات	2	0	2
كحوليّة	1	0	1
قصور درق	1	0	1
مجهول	1	0	1
المجموع	41	9	50

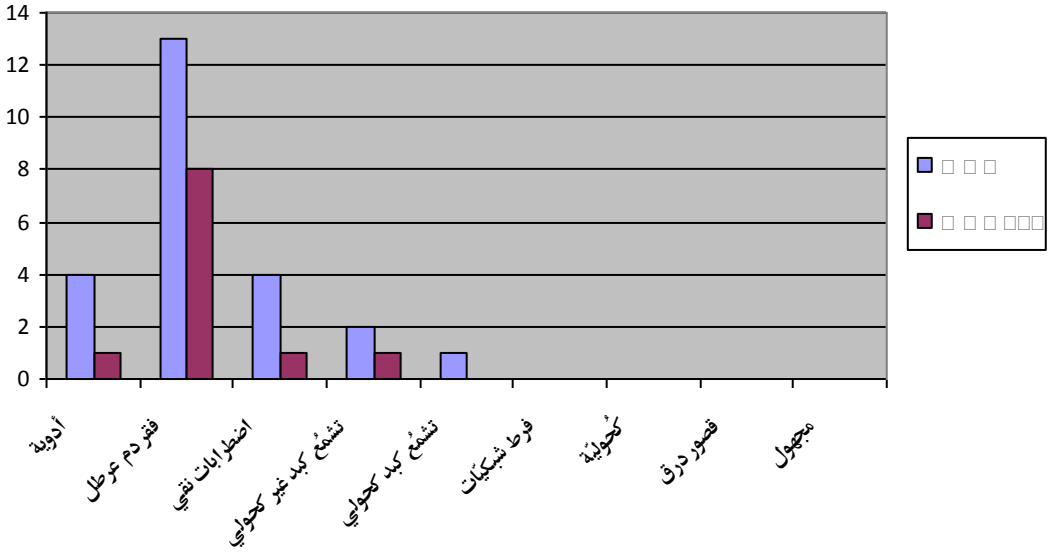
يبين الجدول (6) عدد المرضى الذين يعانون من فقر دم Hb≤12 في كل فئة تشخيصية، حيث نلاحظ وجود فقر الدم عند معظم المرضى في مختلف الفئات التشخيصية، حيث يشاهد فقر الدم عند 10 مرضى (100%) لديهم اضطرابات نقي أولية، و عند 12 مريضاً (92.3%) من أصل 13 مريضاً لديهم فقر دم عرطل، و عند 10 مرضى (71.4%) من أصل 14 مريضاً لديهم ارتفاع MCV ناجم عن المعالجة الدوائية.

وبالدراسة الإحصائية باستخدام معاملات الارتباط الجزئي تبين وجود علاقة شبه تامة بين فقر الدم واضطرابات النقي، وعلاقة متينة جداً بين فقر الدم وفقر الدم العرطل وعلاقة متينة مع المعالجة الدوائية، بينما كانت العلاقة ضعيفة مع باقي الفئات التشخيصية.

6-وجود و توزع الكريات البيضوية كبيرة الحجم في الفئات التشخيصية:

جدول(7) توزع الكريات البيضوية كبيرة الحجم في الفئات التشخيصية

التشخيص	MOs	MOs >3%
أدوية	4	1
فقر دم عرطل	13	8
اضطرابات نقي	4	1
تشمُع كبد غير كحولي	2	1
تشمُع كبد كحولي	1	0
فرط شبكيّات	0	0
كُحوليّة	0	0
قصور درق	0	0
مجهول	0	0



الشكل (2) توزع الكريات البيضوية كبيرة الحجم في الفئات التشخيصية

يبين الجدول (7) وجود وتكرار الكريات البيضوية كبيرة الحجم عند مرضى الفئات التشخيصية المختلفة، حيث شوهدت الكريات البيضوية كبيرة الحجم عند كل المرضى الـ13 الذين يعانون من فقر دم عرطل، وشكل مجموعها أكثر من 3% من الكريات الحمراء الجائلة عند 8 مرضى (61.5%) منهم. هذا العدد من الكريات البيضوية لم يكن مشاهداً أو أنه شوهد بشكل ضئيل جداً في الفئات التشخيصية الأخرى.

مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية :

يبين الجدول (8) ما يأتي:

♦ بالنسبة لدراسة Dr. savage [3] والتي تضمنت أكبر عينة من المرضى (300 مريض) وذلك في مشفى نيويورك التعليمي عام 2001 ، كانت المعالجة الدوائية هي السبب الأكثر شيوعاً، حيث شملت أكثر من ثلث الحالات، أما الكحولية وتشمع الكبد الكحولي فقد شكلت أكثر من ربع الحالات، أما باقي الأسباب فقد كانت أقل تواترا مما هو في باقي الدراسات .

♦ بالنسبة لدراسة Dr. mahmoud [4] عام 1996 والتي شملت 124 مريض، فإن الأسباب الدوائية لا تتعدى 2%، والكحولية 21%، أما السبب الأكثر شيوعاً فكان فقر الدم العرطل، حيث شكل ربع المرضى تقريباً (24 %)، ثم اضطرابات النقي 20%، وكانت نسبة المرضى الذين لم يحدد سبب كبر حجم الكريات لديهم 19% .

♦ أما في دراسة Dr. Keenan W.F.[1] والتي شملت 80 مريضاً، فقد كانت الكحولية السبب الأكثر شيوعا ً (36 %)، أي أكثر من ثلث الحالات،بينما شكل فقر الدم العرطل (16%)، اضطرابات النقي (14%)، وبقي السبب مجهولاً عند أكثر من ربع الحالات (28%).

♦ أما عن دراستنا فكانت الأدوية هي السبب الأكثر شيوعاً (28%) أكثر من ربع الحالات، يليه فقر الدم العرطل (26%) واضطرابات النقي (20%)، أما الكحولية فلم تتجاوز (6%) .

جدول (8) مقارنة مع دراسات سابقة

الأسباب	دراستنا 2009	Savage 2001	Mahmoud 1996	Keenan 1998	Breedveld 1991	Davidson 1988
أدوية	28	37	2	–	1	30
تشمع كبد كحولي	4	13.3	10	10	10	12
كحولية	2	13	11	26	17	10
ارتفاع شبكيات	4	8	–	3	6	–
فقر دم عرطل	26	6.3	24	16	39	13
اضطرابات نقي	20	6	20	14	19	6
تشمع كبد غير كحولي	12	6	2	9	3	6
قصور درق	1	3	12	3	6	–
مجهول	1	7	19	28	9	23

الاستنتاجات والتوصيات:

بالاستناد إلى ما سبق، نقدم المقاربة التشخيصية التالية للمرضى المصابين بكبر حجم الكريات .

القصة المرضية، الفحص السريري، اختبارات وظائف الكبد، قياس الكوبولامين المصلي، فلم دم وشبكيات هي إجراءات يوصى بها عند كل المرضى .

تتضمن المفاتيح التشخيصية المباشرة وجود قصة كحولية، نزف أو فقر دم انحلالي، المعالجة بالأدوية السامة للخلايا، الأزاثيوبورين، الهيدروكسي يوريا، والشذوذات في الفحص السريري مثل اليرقان، التهاب اللسان أو الأعراض العصبية .

❖ إذا تجاوز تعداد الشبكيات 10% فمن المرجح وجود نزف أو انحلال دم ويجب عندها إجراء استقصاءات لاحقة مناسبة (كومبس ، LDH ، البحث عن بؤرة نزفية .....) . على الرغم من أن كبر الكريات الناجم عن فقر الدم الانحلالي قد يكون مرتبط بتعداد شبكيات $\geq 10\%$ ، ولكن ذلك غير شائع .

❖ عند وجود نقص معتدلات و/أو نقص صفيحات مترافقين مع إنتان أو نزف، فإن ذلك يعكس على الأغلب وجود اضطراب نقوي مثل ابيضاض الدم أو فقر الدم اللاتنسجي ويجب أن يقود مباشرة إلى فحص نقي العظم. كما يجب إجراء بزل لنقي العظم عند المرضى الذين لديهم أورمات بفلم الدم، أو عند وجود معتدلات ناقصة التفصص أو ناقصة التحبب (Hypogranulated)، أو عند وجود leukoerythroblastic smear .

يكون بالنسبة لبقية المرضى السؤال الأساسي هو ما إذا كان كبر الكريات مسبباً بعوز الكوبولامين .

❖ إذا تجاوز عيار الكوبولامين 200 بيكوغرام/مل يمكن عادة استثناء عوز الكوبولامين التقليدي .

▪ عند المرضى الذين ظهر لديهم كبر كريات بعد بدء المعالجة بالأدوية السامة للخلايا، الهدروكسي يوريا، الأزاثيوبورين، الأزيتوتيميدين، فإن الأسباب الدوائية هي المرجحة .

▪ المرضى الكحوليين مع قيم MCV > 110 fl وفقر دم طفيف أو غير موجود، من المرجح أن يكون كبر حجم الكريات لديهم ناجم عن الكحولية، حيث يظهر فقر الدم غالباً عند المرضى الذين لديهم كحولية مع تشمع كبد،

ضمن هذه المعطيات فإن كبر حجم الكريات يمكن أن يكون ناجماً عن مرض الكبد، التأثير المباشر للكحول، عوز الفولات، أو بجميع الآليات السابقة .

- عند المرضى غير الكحوليين الذين لديهم دلائل على وجود فشل كبدي، يكون السبب المحتمل لكبر الكريات هو مرض الكبد وحده .
  - ❖ عند المرضى الذين لديهم قيم الكوبولامين المصلي < 200 بيكوغرام/مل .
- يكون عوز الكوبولامين مرجح بشكل كبير عند وجود قيم MCV > 120 fl ، فرط تفصص المعتدلات وكريات حمراء بيضوية كبيرة بتعداد > 3% في فلم الدم . مثل هؤلاء المرضى يجب أن يتلقوا معالجة تجريبية بفيتامين B12 ، المرضى الذين يستجيبون للعلاج يجب إجراء استقصاءات أخرى لهم للتحري عن سبب العوز لديهم (معايرة أضداد العامل الداخلي، اختبار شيلنغ) .
- عند المرضى الذين تغيب لديهم الدلائل الشكلية لتصنيع الدم ضخم الارومات، يجب هنا أخذ الأسباب الأخرى لكبر الكريات بعين الاعتبار.

❖ بعد استبعاد عوز الكوبولامين يجب تجربة الفوليك أسيد خاصة عند المرضى الذين لديهم دلائل على وجود تصنيع دم ضخم الارومات غير مستجيب للمعالجة بالفيتامين B12 . (تنصح هنا الدراسات العالمية بمعايرة HYC, MMA لتأكيد تشخيص عوز الفولات).

❖ التقييم الإضافي قد يشمل اختبارات وظائف الدرق أو التحري عن الراصات الباردة .

نأمل أن تقلل هذه المقاربة عدد الاستقصاءات المخبرية بدون إغفال التشخيص الدقيق.

المراجع:

1. KEENAN, W.F. *Macrocytosis as an Indicator of Human Disease.* Journal of the American Board of Family Medicine, 2, 1998 ,25-26.
2. BREEDVELD, F.C.; BIEGER, R.; VAN WERMESKERKEN, R.K.A. *The Clinical Significance of Macrocytosis.*Acta Medica Scandinavica, 209,1991,319-322.
3. SAVAGE D, G.; OGUNDIPE, A. ; ALLEN, R.H. *Etiology and Diagnostic Evaluation of Macrocytosi*. American Journal of Medical Science, 319, 2001,343-352.
4. MAHMOUD, M.Y.; LUGON, M.; ANDERSON, C.C. *Unexplained Macrocytosis in Elderly Patients.* Oxford Journals , Medicine, 25, 1996,310-312.
5. DAVIDSON, R.J.L.; HAMILTON P.G. *High Mean Red Cell Volume: Its Incidence and Significance in Routine Hematology*. Journal of Clinical Pathology, 31, 1988,493-498.
6. CRAVENS, D.D.; NASHELSKY, J.; OH R.C. *How Do We Evaluate a Marginally Low B12 Level ?,* The Journal of Family Practice, 56, 2007,62-63.
7. ROBINSON, A.R.; MALDINOVIC, J. *Lack of Folate Levels in The Evaluation Of Macrocytosis or Anemia,* American Journal of Medicine , 110, 2001,88-90.
8. WYMER A. ; BEEKER D.M. *Recognition and Evaluation of Red Cell Macrocytosis in The Primary Care Setting* ,Journal of General Internal Medicine, 5, 1990,192-197.
9. COLON-OTERO, G.; MENKE, D.; HOOK, C.C. *A Practical Approach to The Differential Diagnosis and Evaluation of The Adult Patients With Macrocytic Anemia* , Medical Clinics of North America , 76, 1992, 581-597.

10. SEPPA, K.; HEINILA, K.; SILLANAUKEE, P. *Evaluation of Macrocytosis by General Practitioners*, Journal of Studies on Alcohol and Drugs, 57, 1996,97-100.
11. HOFFMAN, R.; BENZ, E.J.; SHATTIL, S.J. *Hematology : Basic Principles and Practice*, 4th. ed. Philadelphia : Churchill Livingstone , 2005, 25-30.
12. FLORENCE ASILINIA; JOSEPH, J. MASSA; STEVEN H. YALE . *Megaloplastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis*, Clinical Medicine and Research, 3, 2006, 236-241.
13. JOYCE KAFERLE ; CHERYL, E. STRZODA . *Evaluation of Macrocytosis* , American Family Physician , 79,3, 2009,203-208.
14. RUMSEY, S.E.; HOKIN, B.; MAGIN, P.J. ; POND, D. *Macrocytosis- An Australian Practice Perspective* , Australian Family Physician , 36,7, 2007, 571-572.