

سطح اریتروپوئیتین در کودکان با درجات مختلف نارسایی مزمن کلیه

دکتر قمرحسینی الهاشمی^۱، دکتر هادی سرخی^{۲*}، دکتر عباسعلی قادری^۳
۱- دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی شیراز ۲- استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی بابل
۳- استاد گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

سابقه و هدف: کلیه محل اصلی تولید اریتروپوئیتین در انسان می باشد و در نارسایی مزمن کلیه با تخریب بافت کلیه سلولهای تولید کننده اریتروپوئیتین دچار انهدام شده و کم خونی بروز پیدا کرده و با پیشرفت اختلال کار کلیه بر شدت کم خونی افزوده می گردد. در رابطه با ارتباط شدت اختلال کارکرد کلیه با کم خونی در کودکان اطلاعات کمی در دسترس می باشد و از طرفی تأثیر علت از کار افتادن عملکرد کلیه که می تواند با تخریب اولیه گلوMEROL یا توبول همراه باشد نیز کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است که در این بررسی مورد ارزیابی قرار گرفته اند.

مواد و روشها: در این مطالعه ۲۵ کودک با نارسایی مزمن کلیه با میزان فیلتراسیون گلوMEROL کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه به ازای ۱/۷۲ مترمربع سطح بدن به سه دسته نارسایی متوسط، شدید و مرحله انتهایی کار کلیه تقسیم و میزان هموگلوبین و اریتروپوئیتین سرم با شدت اختلال عملکرد کلیه و نیز بیماری اولیه توبولی و گلوMEROLی مورد مقایسه قرار گرفتند. همچنین میزان اریتروپوئیتین بیماران با گروه کنترل (افراد سالم) مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: متوسط اریتروپوئیتین سرم در گروه کنترل $10/9 \text{ mIU/ml}$ بود و بیشترین میزان اریتروپوئیتین در گروه اول با اختلال متوسط کار کلیه ($12/5 \text{ mIU/ml}$) و کمترین میزان در گروه سوم (مرحله انتهایی کار کلیه) به میزان $9/1 \text{ mIU/ml}$ بود. میزان اریتروپوئیتین در بیماری توبولر در سه گروه به ترتیب $12/9 \text{ mIU/ml}$ ، $12/6$ و $10/5$ و در بیماری گلوMEROLر به ترتیب $7/5$ و $12/75 \text{ mIU/ml}$ بود.

نتیجه گیری: مقایسه هموگلوبین و اریتروپوئیتین در سه گروه نشان می دهد که با تشدید اختلال کار کلیه به شدت کم خونی افزوده می شود و اگرچه میزان اریتروپوئیتین سرم بیماران اختلاف معنی داری از نظر آماری با افراد سالم نداشت ولی با توجه به کم خونی بیماران، دارای کاهش واضح نسبی در رابطه با شدت کم خونی بود. همچنین تفاوت آماری معنی داری در گروه بیماری توبولر و گلوMEROLر از نظر میزان اریتروپوئیتین سرم وجود نداشت.

واژه های کلیدی: نارسایی مزمن کلیه، اریتروپوئیتین، کم خونی، کودکان.

مقدمه

کم خونی یکی از عوارض جدی در نارسایی مزمن کلیه می باشد که بدلیل تأثیر گذاری آن بر روی رشد و نمو در کودکان از اهمیت بیشتری برخوردار است (۱). مهمترین علت کم خونی در بیماران با نارسایی مزمن کلیه کاهش نسبی تولید اریتروپوئیتین می باشد (۱-۳) و عوامل با اهمیت کمتر شامل کاهش طول عمر گلبول قرمز، مهار

مغز استخوان توسط توکسین های اورمی، از دست دادن خون و کاهش عوامل مورد نیاز برای خونسازی نظیر آهن، فولات و ویتامین های محلول در آب است (۴و۸).

□- هزینه این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۳۷۸۱۶ از اعتبارات اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل تأمین شده است.

سطح سرمی کراتینین است تعیین گردید (۱۲ و ۱۳). تشخیص نوع بیماری در ۳۳ کودک با بررسی هیستولوژیکی انجام پذیرفت.

جهت تعیین سطح سرمی اریتروپوئیتین از کیت شرکت Diagnosis و با روش ELISA که در آزمایشگاه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد، استفاده گردید. برای بررسی آماری نتایج حاصله از شاخص میانگین استفاده شد و سپس با استفاده از T-test و با در نظر گرفتن معیار $p < 0.05$ نتایج حاصله مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها

متوسط اریتروپوئیتین سرم در گروه کنترل حدود $10/9 \text{ mIU/ml}$ بود. میزان هموگلوبین و اریتروپوئیتین به ترتیب در ۱۳ کودک مبتلا به نارسایی متوسط کلیه (گروه اول) حدود $10/6 \text{ mg/dl}$ و $13/5 \text{ mIU/ml}$ بود. این میزان در بیماری اولیه توبولی $10/25 \text{ mg/dl}$ و $13/9 \text{ mIU/ml}$ و گلومرولر حدود $11/6 \text{ g/dl}$ و $12/75 \text{ mIU/ml}$ بود. در ۱۳ کودک مبتلا به نارسایی شدید کلیه (گروه دوم) میزان هموگلوبین و اریتروپوئیتین به ترتیب $9/2 \text{ mg/dl}$ و $9/\text{vmlU/ml}$ بود که این میزان در بیماران با ابتلا اولیه توبولی $9/7 \text{ mg/dl}$ و $13/6 \text{ mIU/ml}$ و بیماران با ابتلا گلومرولر $8/5 \text{ mg/dl}$ و $7/\text{vmlU/ml}$ بوده است. در نهایت در ۱۹ کودک که در مرحله انتهایی کار کلیه (گروه سوم) بوده، متوسط هموگلوبین و اریتروپوئیتین به ترتیب $6/8 \text{ mg/dl}$ و $9/1 \text{ mIU/ml}$ بود که در مبتلایان اولیه توبولی $6/9 \text{ mg/dl}$ و $10/5 \text{ mIU/ml}$ و گلومرولر $7/1 \text{ mg/dl}$ و $7/5 \text{ mIU/ml}$ بوده است.

بحث

کم خونی یکی از عوارض شایع نارسایی مزمن کلیه است و از آنجا که بر روی رشد و تکامل کودکان اثر سوء می‌گذارد، در این گروه سنی از اهمیت بیشتری برخوردار

کلیه محل اصلی تولید اریتروپوئیتین می‌باشد (۱ و ۹) و محرک اصلی تولید اریتروپوئیتین در کلیه عدم کفایت اکسیژن است و انتظار می‌رود که با از بین رفتن بافت کلیه، سطح این هورمون در خون کاهش یافته و کم خونی بروز کند (۱۱ و ۱۰ و ۳). در بعضی از بررسی‌ها دیده شده است که مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه که بیماری اولیه آنها اختلال توبولهای کلیه است، بدلیل کاهش نسبی حجم خون، تحریک بیشتری برای تولید اریتروپوئیتین نسبت به بیماران گلومرولی داشته و میزان اریتروپوئیتین سرمی بالاتر و شدت کم خونی کمتری دارند (۸).

اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه در بالغین بوده است و این مطالعه به ارزیابی سطح اریتروپوئیتین در کودکان با نارسایی مزمن کلیه و نیز تأثیر اولیه بیماری توبولر و گلومرولر بر میزان سرمی این هورمون و شدت کم خونی می‌پردازد.

مواد و روشها

در این مطالعه ۴۵ کودک با نارسایی مزمن کلیه که میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) کمتر از 50 میلی‌متر در دقیقه به ازای $1/73$ مترمربع سطح بدن بوده را برحسب شدت نارسایی کلیه به سه دسته نارسایی متوسط کلیه (GFR بین $25-50$ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای $1/73$ مترمربع سطح بدن)، نارسایی شدید کلیه (GFR بین $10-25$) و مرحله انتهایی کار کلیه (GFR کمتر از 10) تقسیم شدند و میزان هموگلوبین و اریتروپوئیتین سرم و همچنین ارتباط سطح آنها با بیماری اولیه توبولر و گلومرولر مورد مقایسه قرار گرفت. هیچکدام از بیماران طی ۲ ماه اخیر تجویز خون یا اریتروپوئیتین نداشتند. در این مطالعه ۱۳ کودک طبیعی بدون هیچ بیماری قبلی بعنوان گروه شاهد جهت مقایسه با اریتروپوئیتین بیماران انتخاب و تحت ارزیابی سطح اریتروپوئیتین قرار گرفتند. همچنین میزان GFR بیماران بر اساس فرمول شوارتز $(\frac{KL}{P_{Cr}})$ که K ضریب ثابت $0.7/55$ L قد (سانتیمتر) و P_{Cr} نیز

است. اگر چه علل متعددی مسئول کم خونی در این بیماران است، ولی کاهش تولید اریتروپوئیتین توسط کلیه مهمترین علت کم خونی در این بیماران می باشد (۱۴و۱۵و۱۶و۱۷و۱۸). در این مطالعه در ۱۳ کودک سالم که میزان اریتروپوئیتین سرم آنها اندازه گیری گردید، متوسط سطح سرمی آنها ۱۰/۹ میلی واحد در میلی لیتر بود. البته بر حسب روش اندازه گیری های متفاوت مقادیر مختلفی از سطح سرمی این هورمون گزارش شده است. در چند مطالعه با استفاده از روش رادیو ایمنواسی (RIA) سطح سرمی آن ۱۹/۶ میلی واحد در لیتر گزارش شده است (۱۰-۸). در یک مطالعه با استفاده از روش ELISA این میزان حدود ۸/۷ میلی واحد در لیتر گزارش شده است (۱۵). مقایسه متوسط هموگلوبین در سه گروه فوق نشان می دهد که با تشدید اختلال کار کلیه، بر شدت کم خونی افزوده می شود. زیرا با بررسی آماری مشخص گردید که میزان هموگلوبین گروه اول در مقایسه با گروه سوم و گروه دوم با گروه سوم دارای تفاوت معنی داری است ($p=0/0001$). همچنین در مقایسه گروه اول و دوم نیز اختلاف معنی دار بود ($p=0/02$).

در یک بررسی که در بزرگسالان انجام شد مشاهده گردید که با افزایش اختلال کارکرد کلیه بر شدت کم خونی افزوده می شود (۱۷). از نظر آماری تفاوت معنی داری بین سطح سرمی اریتروپوئیتین در سه گروه فوق بطور مجزا با گروه کنترل مشاهده نگردید. اگر چه بیشترین سطح سرمی در گروه اول و کمترین میزان در گروه سوم بود، ولی مقایسه سطح هورمون در گروه اول و سوم دارای اختلاف معنی داری بود ($p=0/01$) با توجه به اینکه میزان اریتروپوئیتین در افراد سالم و فاقد کم خونی اندازه گیری شده است پس مقادیر بدست آمده از بیماران فوق که همگی مبتلا به کم خونی بوده اند، دلالت بر کاهش نسبی (نسبت به کم خونی) میزان اریتروپوئیتین سرمی دارد و دلالت دارد که اریتروپوئیتین کافی برای حفظ هموگلوبین در سطح نرمال وجود ندارد یافته مشابهی در بررسی که در

بزرگسالان انجام شده بود گزارش گردیده است (۱۷). در گروه اول، اگر چه همراه با کاهش هموگلوبین و کلیرانس کراتینین، میزان اریتروپوئیتین از میزان نرمال بالاتر است و دارای یک ارتباط منفی با آنها می باشد ولی این افزایش اریتروپوئیتین به میزانی نیست که بتواند هموگلوبین را به مقادیر طبیعی برساند. اما در گروه دوم و بخصوص در گروه سوم، این ارتباط مثبت شده و با کاهش هموگلوبین و کلیرانس کراتینین، میزان اریتروپوئیتین نیز کاهش یافته و بر شدت کم خونی افزوده شده است. در مطالعات دیگری که در بزرگسالان نیز انجام شده است این ارتباط دیده شده است (۱۸و۱۷و۱۶و۱۵). در این مطالعه اثرات بیماری اولیه توپولر و گلمرولر بر شدت کم خونی و نیز سطح اریتروپوئیتین سرم مورد ارزیابی قرار گرفت. اگر چه در هر سه گروه بیماران با بیماری اولیه توپولر میزان اریتروپوئیتین بالاتر از بیماری اولیه گلمرولر بوده است ولی این اختلاف از نظر آماری تفاوت مهمی را نشان نداده است. در یکی از مطالعات گزارش گردید که بیماران با نارسایی مزمن کلیه بدلیل پیلونفریت مزمن و درجه خفیف پیشابراه که با بیماری اولیه توپولر باعث نارسایی کلیه می شوند، میزان اریتروپوئیتین بطور قابل ملاحظه ای بالاتر از سایر علل بوده و اختلال در قدرت تغلیظ ادرار و کاهش حجم خون را عامل تحریک سنتز اریتروپوئیتین مطرح کرده است (۸).

براساس این مطالعه مشاهده می شود که با کاهش عملکرد کلیه بتدریج از میزان اریتروپوئیتین سرم کاسته شده و بر شدت کم خونی افزوده می شود. همچنین بیماری اولیه توپولر گرچه با سطح اریتروپوئیتین سرمی بیشتری همراه است ولی جهت ارزیابی دقیق تر نیاز به تعداد نمونه بیشتری برای اظهار نظر قطعی وجود دارد.

تقدیر و تشکر

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل جهت مساعدت مالی این مطالعه و آزمایشگاه ایمونولوژی

دانشگاه علوم پزشکی شیراز و سرکار خانم ملک حسینی جهت انجام آزمایشات مورد نیاز تشکر می شود.

References

1. Boyd HD, Lappin TRJ. Erythropoietin deficiency in the anemia of chronic disorders. Eur J Hematol 1991; 49: 198-201.
2. Lacombe C, Mageux P. Biology of erythropoietin. Hematologica 1998; 83(8): 724-32.
3. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, et al. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure; relationship to degree of anemia and excretory renal function. Blood 1979; 54: 877-84.
4. Weinberg SG, Lubin A, Wiener SN, et al. Myelofibrosis and renal osteodystrophia. AM J Med 1977; 63: 755-64.
5. Hampers CL, Striess R, Nathan G, et al. Megaloblastic hematopoiesis in uremia and patient on long term hemodialysis. N Eng J Med 1967; 216: 551-54.
6. Beckman BS, Brookins JW, Shadduck PK, et al. Effect of different modes of dialysis on serum erythropoietin level in pediatric. Patient Pediatr Nephrology 1988; 2: 436-41.
7. Loge JP, Lange RD, Moor CV. Characterization of anemia associated with chronic renal insufficiency. AMG Med 1958; 4-17.
8. Mcgonigle RJS, Boineau FG, Beckman B, et al. Erythropoietin and inhibitors of invitro erythropoiesis in the development of anemia in children with renal disease. J Lab Clin Med 1985; 105: 449-56.
9. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, et al. Role of the kidney in erythropoiesis. Nature 1957; 179: 633-34.
10. Beckman BS, Brookins JW, Garcia MM, et al. Measurment of erythropoietin in anephric children. Pediatr Nephrology 1989; 3: 75-9.
11. Caro J, Brown S, Miller O, et al. Erythropoietin level in uremic nephric and anephric patient. J Lab Clin Med 1976; 93: 44-57.
12. Schawrtz GJ, Feid LG, Langford DJ. A simple estimation of glomerular filtration rate in full term infant during first years of life. J Pediatric 1984; 104: 849-54.
13. Schawrtz GJ, Haycock GB, Edelman CM, et al. A simple estimation of glomerular filtration rate in children drived from body lengh and plasma creatinin. Pediatr 1976; 58:259-63.
14. Wallner SF, Kurnick JE, ward HP. The anemia of chronic renal failure and chronic disease invitro study of erythropoiesis. Blood 1976; 47: 561-69.
15. Neo G, Riedel W, Kubeneck M, et al. A sensitive sanswich ELISA for measuring erythropoietin in human serum. Br J Hematol 1992; 80: 285-920.

16. Gidali J, Feher I. Diagnostic value of serum erythropoietin level. *Orv Hetil* 1999; 140(8); 411-5.
17. Ghods AJ, Ghahramani N, Ghorbani. Serum erythropoietin titers in various degree of chronic renal failure. *Iranian Jormal of Medical Sciences* 1993; 18: 74-71.
18. Caro J, Brown S, Miller O, et al. Erythropoietin level in uremic nephric and anephric patient. *J Lab Clin Med* 1976; 93: 44-57.