● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال سوم ، شمارهٔ ۴ پی‌درپی(۸) ، صفحه ۴۶ الی ۵۰ ، پائیز ۱۳۷۹

سطح اریتروپوئیتین در کودکان با درجات مختلف نارسایی مزمن کلیه

دکتر قمرحسینی الهاشمی [۱]، دکتر هادی سرخی [۲(۱)] *، 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 می‌باشد 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 کم‌خونی افزوده می‌گردد. در رابطه با ارتباط شدت اختلال کارکرد کلیه با کم خونی در کودکان اطلاعات کمی در دسترس می‌باشد و از طرفی تأثیر علت از کار افتادن عملکرد کلیه که می‌تواند با تخریب اولیه گلومرول یا توبول همراه باشد نیز کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است که در این بررسی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

مواد و روشها: در این مطالعه ۳۵ کودک با نارسایی مزمن کلیه با میزان فیلتراسیون گلومرول کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه به ازای ۱/۷۳ مترمربع سطح بدن به سه دسته نارسائی 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 گلومرولی مورد مقایسه قرار گرفتند. همچنین میزان اریتروپوئیتین بیماران با گروه کنترل (افراد سالم) مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: متوسط اریتروپوئیتین سرم در گروه کنترل ۱۰/۹mIU/ml بود و بیشترین میزان اریتروپوئیتین در گروه اول با اختلال متوسط کار کلیه (۱۲/۵mIU/ml) و کمترین میزان در گروه سوم (مرحله انتهایی کار کلیه) به میزان ۹/۱mIU/ml بود. میزان اریتروپوئیتین در بیماری توبولر در سه گروه به ترتیب ۱۳/۹mIU/ml ۱۳/۶ و ۱۰/۵ و در بیماری گلومرولر به ترتیب ۷،۱۲/۷۵mIU/ml و ۷/۵ بود.

نتیجه گیری: مقایسه هموگلوبین و اریتروپوئیتین در سه گروه نشان می‌دهد که با تشدید اختلال کار کلیه به شدت کم‌خونی افزوده می‌شود و اگرچه میزان اریتروپوئیتین سرم بیماران اختلاف معنی‌داری 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 معنی‌داری در گروه بیماری توبولر و گلومرولر از نظر میزان اریتروپوئیتین سرم وجود نداشت.

واژه‌های کلیدی: *نارسایی مزمن کلیه، اریتروپوئیتین، کم خونی، کودکان.*

مقدمه

کم خونی یکی از عوارض جدی در نارسایی مزمن کلیه می‌باشد که بدلیل تأثیر گذاری آن بر روی رشد و نمو در کودکان از اهمیت بیشتری برخوردار است (۱). مهمترین علت کم‌خونی در بیماران با نارسایی مزمن کلیه کاهش نسبی تولید اریتروپوئیتین می‌باشد (۳-۱) و عوامل با اهمیت کمتر شامل کاهش طول عمر گلبول قرمز، مهار مغز استخوان توسط توکسین‌های اورمی، از دست دادن خون و کاهش عوامل مورد نیاز برای خونسازی نظیر آهن، فولات و ویتامین‌های محلول در آب است (۸و۴).

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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.8.6]

کلیه محل اصلی تولید اریتروپوئیتین می‌باشد (۹و۱) 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 (۱۱و۱۰و۳). 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 کم‌خونی کمتری دارند(۸).

اکثرمطالعات 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 وگلومرولر 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) کمتراز ۵۰ میلیمتر در دقیقه به ازای ۱/۷۳مترمربع سطح بدن بوده را برحسب شدت نارسایی کلیه به سه دسته نارسایی متوسط کلیه (GFR بین ۵۰-۲۵ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای ۱/۷۳ مترمربع سطح بدن)، نارسایی شدید کلیه (GFR بین ۲۵-۱۰) و مرحله انتهائی کار کلیه (GFR کمتر از ۱۰) 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 ($\frac{KL}{Pcr}$) که K ضریب ثابت ۰/۵۵، L قد (سانتیمتر) و Pcr نیز سطح سرمی کراتینین است تعیین گردید (۱۲و۱۳). 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 ۱۰/۹ mIU/ml بود. میزان هموگلوبین و اریتروپوئیتین به ترتیب در ۱۳ کودک مبتلا به نارسایی متوسط کلیه (گروه اول) حدود ۱۰/۶ mg/dl و ۱۳/۵mIU/ml بود. این میزان در بیماری اولیه توبولی ۱۰/۲۵ mg/dl و ۱۳/۹mIU/ml و گلومرولر حدود ۱۱/۶ g/dl و ۱۲/۷۵mIU/ml بود. در ۱۳ کودک مبتلا به نارسایی شدید کلیه (گروه دوم) میزان هموگلوبین و اریتروپوئیتین به ترتیب ۹/۲ mg/dl و ۹/۷mIU/ml بود که این میزان در بیماران با ابتلا اولیه توبولی ۹/۷ mg/dl و ۱۳/۶mIU/ml و بیماران با ابتلا گلومرول ۸/۵ mg/dl و ۷mIU/ml بوده است. در نهایت در ۱۹ کودک که در مرحله انتهایی کار کلیه (گروه سوم) بوده، متوسط هموگلوبین و اریتروپوئیتین به ترتیب ۶/۸ mg/dl و ۹/۱mIU/ml بود که در مبتلایان اولیه توبولی ۶/۹ mg/dl و ۱۰/۵mIU/ml و گلومرول ۷/۱mg/dl و ۷/۵mIU/ml بوده است.

بحث

کم‌خونی 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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.8.6]

است. اگر چه علل متعددی مسئول کم‌خونی در این بیماران است، ولی کاهش تولید اریتروپوئیتین توسط کلیه مهمترین علت کم خونی در این بیماران می‌باشد (۱۴و۱۱و۷و۴و۳). در این مطالعه در ۱۳ کودک سالم که میزان اریتروپوئیتین سرم آنها اندازه‌گیری گردید، متوسط سطح سرمی آنها ۱۰/۹ میلی‌واحد در میلی‌لیتر بود. البته بر حسب روش اندازه‌گیری‌های متفاوت مقادیر مختلفی از سطح سرمی این هورمون گزارش شده‌است. در چند مطالعه با استفاده از روش رادیو ایمنواسی (RIA) سطح سرمی آن ۱۹/۶ میلی‌واحد در لیتر گزارش شده‌است (۱۰-۸). در یک مطالعه با استفاده از روش ELISA این میزان حدود ۸/۷ میلی‌واحد در لیتر گزارش شده‌است (۱۵). مقایسه متوسط هموگلوبین در سه گروه فوق نشان می‌دهد که با تشدید اختلال کار کلیه، بر شدت کم‌خونی افزوده می‌شود. زیرا با بررسی آماری مشخص گردید که میزان هموگلوبین گروه اول در مقایسه با گروه سوم و گروه دوم با گروه سوم دارای تفاوت معنی‌داری است ($p=0/0001$). همچنین در مقایسه گروه اول و دوم نیز اختلاف معنی‌دار بود ($p=0/02$).

در یک بررسی که در بزرگسالان انجام شد مشاهده گردید که با افزایش اختلال کارکرد کلیه بر شدت کم‌خونی افزوده می‌شود (۱۷). از نظر آماری تفاوت معنی‌داری 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 معنی‌داری بود ($p=0/01$) با توجه به اینکه میزان اریتروپوئیتین در افراد سالم و فاقد کم‌خونی اندازه‌گیری شده‌است پس مقادیر بدست آمده از بیماران فوق که همگی مبتلا به کم‌خونی بوده‌اند، دلالت بر کاهش نسبی (نسبت به کم‌خونی) 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 می‌باشد 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 شده‌است. در مطالعات دیگری که در بزرگسالان نیز انجام شده است این ارتباط دیده شده‌است (۱۸و۱۷و۸و۳). در این مطالعه اثرات بیماری اولیه توبولر و گلومرولر بر شدت کم‌خونی و نیز سطح اریتروپوئیتین سرم مورد ارزیابی قرار گرفت. اگر چه در هر سه گروه بیماران با بیماری اولیه توبولر میزان اریتروپوئیتین بالاتر از بیماری اولیه گلومرولی بوده است ولی این اختلاف از نظر آماری تفاوت مهمی را نشان نداده‌است. در یکی از مطالعات گزارش گردید که بیماران با نارسایی مزمن کلیه بدلیل پیلونفریت مزمن و دریچه خلفی پیشابراه که با بیماری اولیه توبولر باعث نارسایی کلیه می‌شوند، میزان اریتروپوئیتین بطور قابل‌ملاحظه‌ای بالاتر از سایر علل بوده و اختلال در قدرت تغلیظ ادرار و کاهش حجم خون را عامل تحریک سنتز اریتروپوئیتین مطرح کرده‌است (۸).

براساس این مطالعه مشاهده می‌شود که با کاهش عملکرد کلیه بتدریج از میزان اریتروپوئیتین سرم کاسته شده و بر شدت کم‌خونی افزوده می‌شود. همچنین بیماری اولیه توبولر گرچه با سطح اریتروپوئیتین سرمی بیشتری همراه است ولی جهت ارزیابی دقیق‌تر 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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.8.6]

دانشگاه علوم پزشکی شیراز و سرکار خانم ملک‌حسینی جهت انجام آزمایشات مورد نیاز تشکر می‌شود.

****

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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.8.6]

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.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل - بیمارستان کودکان امیرکلا - تلفن: ۵-۳۲۴۲۱۵۱-۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.4.8.6]