● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال هفتم، شمارهٔ ۱ (پی‌درپی ۲۵)، صفحه ٤۲ الی ٤٥، زمستان ۱۳۸۳
دریافت: ۸۲/۳/۱۳، پذیرش: ۸۳/۳/۱۳

مقایسه اثر استروئید خوراکی و وریدی در پیشگیری از پس زدگی حاد پیوند کلیه در طی دو هفته اول

دکتر فرشید اولیایی، [۱*] دکتر هادی سرخی [۲]، محمود حاجی احمدی [۳]

۱- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استادیار گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی بابل۳- عضو هیأت علمی گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: شروع درمان ضد پس زدگی در بیماران پیوند کلیه به روش های مختلفی صورت می گیرد و در این بین روش تجویز استروئید بسیار متفاوت است. هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثرات ضد پس زدگی بین پردنیزولون خوراکی و وریدی (متیل پردنیزولون) در مدت ۲ هفته اول بستری در بیمارستان می باشد.

مواد و روشها: در یک کارآزمائی بالینی در طی یکسال ، تعداد ٦۰ بیمار بطور تصادفی در دو گروه ۳۱ نفره (گروه تزریقی) و ۲۹ نفره (گروه خوراکی) از نظر میزان پس زدگی بطور کلی و نیز به تفکیک جنس، سن (کمتر یا بیشتر از ۳٥ سال)، علائم بالینی، زمان پس زدگی (هفته اول یا دوم) و نتایج اسکن ایزوتوپ (DTPA) مطالعه شدند.

یافته ها: در طی این مدت ، در گروه خوراکی ۸ مورد و در گروه تزریقی ٦ مورد پس زدگی مشاهده شد که تفاوت قابل ملاحظه ای بین دو گروه وجود نداشت. همچنین از نظر متغیرهای دیگر نیز اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر نوع درمان وجود نداشت. تنها اختلاف معنی دار در نتایج اسکن ایزوتوپ بود که در گروه تزریقی تمام پاسخهای اسکن به نفع پس زدگی ولی در گروه خوراکی ، پاسخ اسکن تنها در ۲٥٪ موارد با حقیقت مطابقت داشت($p=۰/۰٤۹$).

نتیجه گیری: در کوتاه مدت، اختلاف قابل ملاحظه ای بین دو روش تزریقی و خوراکی در درمان ضد پس زدگی پیوند کلیه وجود ندارد. ولی چون تعداد نمونه ها کم بوده است، لازم است برای اطمینان بیشتر، این مطالعه با حجم نمونه بیشتری تکرار شود.

واژه های کلیدی: *پردنیزولون، متیل پردنیزولون وریدی، پس زدگی حاد، پیوند کلیه.*

مقدمه

Induction یا اجرای برنامه داروئی برای پیشگیری از پس زدگی در بیماران پیوند کلیه به روش های مختلفی صورت می گیرد که شکل و میزان داروئی آن از مرکزی به مرکز دیگر متفاوت است. روش سه داروئی با سیکلوسپورین، پردنیزولون و آزاتیوپرین در اکثر مراکز جهان پذیرفته شده ولی میزان تجویز پردنیزولون و شیوه کاهش آن تا حدودی متفاوت است و کمتر می توان در متون کلاسیک نفرولوژی به قواعدی تدوین شده برای استروئید تراپی برخورد کرد. از جمله می توان به شکل خوراکی با شروع۲mg/kg/d و سپس کاهش تدریجی (۱) و یا وریدی ۲g/d–۱ برای سه تا پنج روز و سپس تبدیل به فرم خوراکی(۲) و یا ۲۰۰mg/d خوراکی و با کاهش سریع (۳) اشاره کرد. بهرحال درمان خوراکی ارزانتر است و درضمن چنانچه در بیمار پس زدگی رخ دهد میتوان در مرحله اول از

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.7.0]

پالس متیل پردنیزولون استفاده کرد ولی اگر در حین استفاده از پالس پس زدگی اتفاق بیافتد منطقی بنظر نمی رسد این درمان ادامه یابد.

مطالعات مختلف یا ارجحیت متیل پردنیزولون در دراز مدت نسبت به پردنیزولون (۴) یا ارجحیت متیل پردنیزولون High dose به Low dose (۵) و یا مقایسه بین رژیم های دو و سه داروئی حاوی متیل پردنیزولون (۶) و یا مقایسه ادامه درمان با دو دارو (حاوی متیل پردنیزولون) را متعاقب درمان سه داروئی (۷) نشان میدهد و بنابراین مطالعه مشخصی بر مبنای مقایسه اثر خوراکی و وریدی استروئید در کوتاه مدت یافت نشده است۰ هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثر استروئید خوراکی و تزریقی در جلوگیری از بروز پس زدگی حاد در دو هفته اول پیوند در بیماران پیوند کلیه بیمارستان شهید بهشتی بابل میباشد تا چنانچه ارجحیت یکی از دو روش نشان داده شود ، از آن بعنوان روش اصلی استفاده شود.

مواد و روشها

۶۰ بیمار (بصورت تصادفی ۲۹ بیمار خوراکی و ۳۱ نفر تزریقی) وارد مطالعه شدند. در گروه خوراکی از روز قبل از عمل، به بیماران پردنیزولون بمیزان ۲ mg/kg/d داده و هر ۵ روز ۵–۱۰mg از آن کاسته شد. به گروه وریدی، متیل پردنیزولون از روز قبل از عمل بمیزان ۵۰۰mg/d داده و روزانه ۱۰۰mg کاسته شد تا به ۱۰۰mg/d برسد و سپس بصورت خوراکی باکاهش هر ۵ روز ادامه یابد(۴). مدت بستری دو هفته در نظر گرفته شد و چنانچه در عرض این مدت بیماری دچار افزایش کراتینین می شد تحت بررسی از نظر بالینی (افزایش وزن، سفتی گرافت، درد در محل گرافت، حساسیت در لمس گرافت، بزرگ شدن گرافت، تب و کاهش حجم ادرار)، سونوگرافی (بزرگتر و گرد شدن کلیه و بزرگتر شدن پیرامیدها)، اسکن ایزوتوپ (کاهش در پرفیوژن کلیه و اختلال در عمل دفعی آن)، حد سیکلوسپورین (پائین به نسبت زمان پیوند) و احیاناً بیوپسی کلیه (انفیلتراسیون سلولهای التهابی در بافت انترسیسیوم کلیه و نفوذ در بین اپی تلیوم توبول ها و در موارد شدید تر نفوذ التهاب به لایه های عروقی و بروز هموراژی و نکروز) قرار می گرفت.

در این میان بیمارانی که بدلیل پیوند قبلی یا بروز اولیگوری ناگزیر به استفاده از ATG (Anti thymocyte globulin) بودند، از مطالعه حذف شدند. سعی شد علاوه بر مقایسه رد حاد در دو گروه اصلی، این مسئله بر اساس سن، جنس، زمان بستری (هفته اول یا دوم) علائم و تغییر اسکن ایزوتوپ نیز مقایسه شود.

اطلاعات جمع آوری شده توسط نرم افزار آماری SPSS و بر اساس تستهای پارامتری t و ناپارامتری Wilcoxon و همچنین تست X^2 تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها

در گروه خوراکی ۲۲ بیمار مرد و ۷ بیمار زن و درگروه تزریقی ۱۷ بیمار مرد و ۱۴ بیمار زن بودند. میانگین سنی گروه خوراکی ۳۹/۲ سال و گروه تزریقی ۴۰/۳سال بود. در کل ۱۴مورد پس زدگی، ۸ مورد در گروه خوراکی و ۶ مورد در گروه تزریقی اتفاق افتاد که این اختلاف معنی دار نبود. در گروه خوراکی یک زن در مقابل ۷ مرد دچار پس زدگی شد در حالیکه در گروه تزریقی تعداد زن و مرد دچار پس زدگی مساوی بود که اختلاف آنها اهمیت ندارد. از نظر تفکیک سنی، در گروه خوراکی این نسبت مساوی بود (۴ نفر کمتر و ۴ نفر بیشتر از ۳۵ سال) و در گروه تزریقی دو نفر کمتر و ۴ نفر بیشتر از ۳۵ سال داشتند که این اختلاف معنی دار نیست. از نظر مدت زمان پس زدگی، در گروه خوراکی ۶ مورد در هفته اول (۷۵٪) در مقابل ۴ مورد در گروه تزریقی در هفته اول (۶۶/۷٪) پس زدگی داشتیم که اختلاف معنی دار نیست. از نظر علائم سعی شد مقایسه ای از نظر افزایش وزن بیمار در حین رد حاد، سفت شدن گرافت، حساس شدن، بزرگ شدن کلیه و تب بعمل آید که علیرغم متفاوت بودن درصدها، همبستگی بین نوع علائم و نوع درمان وجود ندارد(جدول ۱).

ولی از نظر نتایج اسکن ایزوتوپ، در گروه خوراکی نتایج اسکن بسیار متفاوت بود (دو نفر پس زدگی، سه نفر نرمال، یک نفر نکروز توبولی حاد و دو نفر مسمومیت با سیکلوسپورین)، در حالیکه هر ۶ نفر در گروه تزریقی ، تغییر اسکن به نفع پس زدگی بوده است و همبستگی معنی داری بین نتایج اسکن و نوع درمان وجود دارد (p=۰/۰۴۹) (لازم به ذکر است که موارد افزایش کراتینین بدلیل مسمومیت با سیکلوسپورین از ابتدا کنار گذاشته شده و تنها موارد پس زدگی وارد آنالیز شده است).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.7.0]

جدول ۱. توزیع علائم پس زدگی برحسب نوع درمان با استروئید در بیماران با پیوند کلیه در بیمارستان شهید بهشتی بابل سال ۸۰-۷۹

علائم / روش	افزایش وزن	سفتی گرافت	حساسیت گرافت	بزرگی گرافت	تب	کاهش حجم ادرار
خوراکی	۵ (٪۵۰)	۱ (٪۳۳)	۲ (٪۵۰)	۳ (٪٦۰)	۵ (٪٦۲/۵)	۳ (٪٤۳)
وریدی	۵ (٪۵۰)	۲ (٪٦٦/۷)	۲ (٪۵۰)	۲ (٪٤۰)	۳ (٪۳۷/۵)	٤ (٪۵۷)
کل	۱۰	۳	٤	۵	۸	۷

بحث

در مطالعه حاضر، اختلاف قابل ملاحظه ای بین نتایج دو گروه مشهود نبود و جز در مورد نتایج اسکن ایزوتوپ DTPA، همبستگی معنی داری بین نتایج مختلف و نوع درمان دیده نشد. دلیل آن می تواند در تعداد کم پس زدگی ها در مدت زمان مطالعه باشد که امری اتفاقی است. در تعداد کل ۶۰ بیمار، تنها ۱۴ مورد پس زدگی اتفاق افتاد که در تجزیه و تحلیل آماری، گرچه در جاهائی بین مقادیر اختلاف ظاهری قابل ملاحظه ای نشان میداد ولی از نظر آماری ارتباط واضحی وجود نداشت. پس زدگی حاد که روندی ایمیونولوژیک است، انتظار می رود در سنین پائین تر بیشتر اتفاق بیفتد ولی در دو گروه سنی ذکر شده، اختلافی وجود نداشت که این هم میتواند ناشی از تعداد کم نمونه ها باشد. در ضمن میزان پس زدگی از نظر زمانی و علائم بالینی هم تفاوتی را بین دو گروه نشان نداد گرچه در مورد علائم بالینی، تقریباً در تمام موارد (غیر از سفت شدن گرافت) تعداد موارد علامتدار در گروه تزریقی کمتر از گروه خوراکی بود. در این بین نکته جالبی که وجود داشت نتایج اسکن DTPA است که در تمام موارد گروه تزریقی نتیجه ای درست داشتند در حالیکه در گروه خوراکی تنها در ۲۵٪ موارد پس زدگی گزارش شده و حتی در ۳۷/۵٪ نرمال بوده است. با توجه به نتایج فوق بهتر است تا حصول نتیجه ای قطعی تر از طریق مطالعاتی با نمونه های بیشتر از روش خوراکی استفاده شود چون اولاً ارزانتر است و ثانیاً چنانچه در بیمار پس زدگی رخ دهد، میتوان در مرحله اول از پالس متیل پردنیزولون استفاده کرد ولی اگر در حین استفاده از متیل پردنیزولون، پس زدگی رخ دهد، منطقی بنظر نمی رسد این درمان ادامه یابد و باید از ATG استفاده کرد که با توجه به مخاطرات آن، بهتر است در استفاده از آن جز در موارد کاملاً ضروری، رغبت زیادی نشان ندهیم گرچه برخی از محققین متیل پردنیزولون به شرط استفاده مداوم در دراز مدت نسبت به پردنیزولون خوراکی ارجحیت دارد(۶و۴).

تقدیر و تشکر

از سرکار خانم موسوی سرپرستار بخش پیوند در جمع آوری داده ها و سرکار خانم مهدی نیا در تایپ مقاله صمیمانه تشکر گردد.

****

References

1. Mc Geown MG. Renal allograft dysfunction, part 2, prevention and treatment. In: Massry SG, Glassock R. Textbook of nephrology. Lippincott Williams & Wilkins 2001; 1624–27.

2. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. In: Danovitch GM, (ed). Handbook of kidney transplantation. Lippincott Williams & Wilkins 2001; pp: 83–4.

3. Chan L, et al. Outcomes and complications of renal transplantation. In: Schrier RW, Gottschalk CW. Disease of the kidney and urinary tract . Lippincott Williams and Wilkins 2001; pp: 2871–938.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.7.0]

4. Hirano T, Oka K, Takeuchi H, et al. A comparison of prednisolone and methylprednisolone for renal transplantation . Clin Transplant 2000; 14(4): 323–8.

5. Eklund B, Ahonen J, Hayry P, Kauste A, Von Willebrand E, Lindstron BL. Comparison of two different immunosuppressive dosages of methylprednisolone in clinical renal transplantation. Scand J Urol Nephrol Suppl 1981; 64: 179–84.

6. Isoniemi HM, Kerogerus L, Von Willebrand E, et al. Long term consequences of different immunosuppressive regimens for renal allograft. Transplantation 1993; 55(3): 494–9.

7. Isoniemi HM. Renal allograft immunosuppression III. Triple therapy versus three different combinations of double drug treatment: Two year results in kidney transplant patients. Transpl Int 1991; 4 (1): 31–7.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید بهشتی، گروه داخلی، تلفن:٤-۲۲۵۲۰۷۱ -۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.7.1.7.0]