

## سطح اریتروپوئیتین در کودکان با درجات مختلف نارسایی مزمن کلیه

دکتر قمرحسینی‌الهاشمی<sup>۱</sup>، دکتر هادی سرخی<sup>(۱)</sup><sup>\*</sup>، دکتر عباسعلی قادری<sup>۲</sup>

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 آنعدام شده و کم خونی بروز پیدا کرده و با پیشرفت اختلال کار کلیه بر شدت کم خونی 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 ۲۵ کودک با نارسایی مزمن کلیه با میزان فیلتراسیون گلومرول کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه به ازای ۱/۷۲ مترمربع سطح بدن به سه دسته نارسائی متوسط، شدید و مرحله انتهاهی کار کلیه تقسیم و میزان هموگلوبین و اریتروپوئیتین سرم باشد 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  $10/9 \text{ mIU/ml}$  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 انتهاهی کار کلیه) به میزان  $9/1 \text{ mIU/ml}$  بود. میزان اریتروپوئیتین در بیماری توبول در سه گروه به ترتیب  $12/6 \text{ mIU/ml}$  و  $10/5 \text{ mIU/ml}$  و در بیماری گلومرول به ترتیب  $7/12 \text{ mIU/ml}$  و  $7/5 \text{ mIU/ml}$  بود.

**نتیجه گیری:** مقایسه هموگلوبین و اریتروپوئیتین در سه گروه نشان می‌دهد که با تشدید اختلال کار کلیه به شدت کم خونی 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 توبول و گلومرول از نظر میزان اریتروپوئیتین سرم وجود نداشت.

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

### مقدمه

مخز استخوان توسط توکسین‌های اورمی، از دست دادن خون و کاهش عوامل مورد نیاز برای خونسازی نظیر آهن، فولات و ویتامین‌های محلول در آب است (۱-۴).

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

کم خونی یکی از عوارض جدی در نارسایی مزمن کلیه می‌باشد که بدليل 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 می‌باشد (۱-۳) و عوامل با اهمیت کمتر شامل کاهش طول عمر گلبول قرمز، مهار

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

جهت تعیین سطح سرمی اریتروپوئین از کیت شرکت Diagnosis ELISA 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 اریتروپوئین سرم در گروه کنترل حدود  $10/9 \text{ mlU/ml}$  بود. میزان هموگلوبین و اریتروپوئین به ترتیب در ۱۳ کودک مبتلا به نارسایی متوسط کلیه (گروه اول) حدود  $10/6 \text{ mg/dl}$  و  $10/5 \text{ mlU/ml}$  بود. این میزان در بیماری اولیه توبلی  $10/25 \text{ mg/dl}$  و  $10/9 \text{ mlU/ml}$  و گلومرول حدهای  $11/6 \text{ g/dl}$  و  $12/75 \text{ mlU/ml}$  بود. در ۱۳ کودک مبتلا به نارسایی شدید کلیه (گروه دوم) میزان هموگلوبین و اریتروپوئین به ترتیب  $9/2 \text{ mg/dl}$  و  $9/7 \text{ mlU/ml}$  بود که این میزان در بیماران با ابتلا توبلی  $9/7 \text{ mg/dl}$  و  $13/6 \text{ mlU/ml}$  و بیماران با ابتلا گلومرول  $8/5 \text{ mg/dl}$  و  $8/7 \text{ mlU/ml}$  بوده است. در نهایت در ۱۹ کودک که در مرحله انتهایی کار کلیه (گروه سوم) بوده، متوسط هموگلوبین و اریتروپوئین به ترتیب  $9/8 \text{ mg/dl}$  و  $9/1 \text{ mlU/ml}$  بود که در مبتلایان اولیه توبلی  $10/5 \text{ mlU/ml}$  و  $10/1 \text{ mg/dl}$  و گلومرول  $7/1 \text{ mg/dl}$  و  $7/5 \text{ mlU/ml}$  بوده است.

#### بحث

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

کلیه محل اصلی تولید اریتروپوئین می‌باشد (۹ و ۱۰) و محرك اصلی تولید اریتروپوئین در کلیه عدم کفايت اکسیژن است و انتظار می‌رود که با ازین 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، بدليل کاهش نسبی حجم خون، تحریک بیشتری برای تولید اریتروپوئین نسبت به بیماران گلومرولی داشته و میزان اریتروپوئین 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 اریتروپوئین در کودکان با نارسایی مزمن کلیه و نیز تأثیر اولیه بیماری توبولر و گلومرول 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 \text{ میلیمتر در دقیقه به ازای } 1/\text{امتارمربع سطح بدن بوده را برحسب شدت نارسایی کلیه به سه دسته نارسایی متوسط کلیه (GFR) بین } 20-50 \text{ میلی لیتر در دقیقه به ازای } 1/\text{امتارمربع سطح بدن)، نارسایی شدید کلیه (GFR) بین } 10-25 \text{ و مرحله انتهائی کار کلیه (GFR) کمتر از } 10 \text{ تقسیم شدند و میزان هموگلوبین و اریتروپوئین سرم و همچنین ارتباط سطح آنها با بیماری اولیه توبولر و گلومرول مرور مورد مقایسه قرار گرفت. هیچکدام از بیماران طی ۲ ماه اخیر تجویز خون یا اریتروپوئین نداشتند. در این مطالعه ۱۳ کودک طبیعی بدون هیچ بیماری قبلی بعنوان گروه شاهد جهت مقایسه با اریتروپوئین بیماران انتخاب و تحت ارزیابی سطح اریتروپوئین قرار گرفتند. همچنین میزان GFR بیماران بر اساس فرمول شوارتز  $\frac{K_L}{P_{cr}}$  که K ضریب ثابت  $0.55$  و  $P_{cr}$  (ساتیمتر) و نیز$

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 شده است. در مطالعات دیگری که در بزرگسالان نیز انجام شده است این ارتباط دیده شده است (۱۸ و ۱۹ و ۲۰). در این مطالعه اثرات بیماری اولیه توبولر و گلومرولر بر شدت کم خونی 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 معنی را نشان نداده است. در یکی از مطالعات گزارش گردید که بیماران با نارسایی مزمن کلیه بدليل پیلوفریت مزمن و دریچه خلفی پیشابرده که با بیماری اولیه توبولر باعث نارسایی کلیه می‌شوند، میزان اریتروپوئیتین بطور قابل ملاحظه‌ای بالاتر از سایر علل بوده و اختلال در قدرت تغییظ ادرار و کاهش حجم خون را عامل تحریک سنتز اریتروپوئیتین مطرح کرده است (۸).

براساس این مطالعه مشاهده می‌شود که با کاهش عملکرد کلیه بتدریج از میزان اریتروپوئیتین سرم کاسته شده و بر شدت کم خونی افزوده می‌شود. همچنین بیماری اولیه توبولر 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

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 می‌باشد (۱۱ و ۱۷ و ۲۴ و ۳). در این مطالعه در ۱۳ کودک سالم که میزان اریتروپوئیتین سرم آنها اندازه گیری گردید، متوسط سطح سرمی آنها  $10/9$  میلی واحد در میلی لیتر بود. البته بر حسب روش اندازه گیری‌های مختلف متفاوت مقادیر مختلفی از سطح سرمی این هورمون گزارش شده است. در چند مطالعه با استفاده از روش رادیو ایمنواسی (RIA) متوسط سرمی آن  $19/6$  میلی واحد در لیتر گزارش شده است (۱۰-۸). در یک مطالعه با استفاده از روش ELISA این میزان حدود  $8/7$  میلی واحد در لیتر گزارش شده است (۱۵). مقایسه متوسط هموگلوبین در سه گروه فوق نشان می‌دهد که با تشدید اختلال کار کلیه، بر شدت کم خونی 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 معنی داری است ( $p=0/001$ ). 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 می‌شود (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 بوده‌اند، 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

جهت انجام آزمایشات مورد نیاز تشکر می شود.

دانشگاه علوم پزشکی شیراز و سرکار خانم ملک حسینی

\*\*\*\*\*

## 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 osteodystrophy. 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 length 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.