

اریتروسایتوزیس پس از پیوند کلیه و اثرات درمانی انالاپریل بر آن

دکتر محمدرضا میرجلیلی*^۱ و دکتر محمد رحیمیان^۲

خلاصه

مقدمه: اریتروسیتوز پس از پیوند (Post Transplant Erythrocytosis, PTE) از عوارض شایع پیوند کلیه می‌باشد. درمان قبلی این بیماران فلبوتومی‌های مکرر و در صورت عدم پاسخ خارج نمودن کلیه‌های بیمار از بدن بود. هدف از این مطالعه بررسی شیوع این عارضه و میزان پاسخ بیماران به داروی انالاپریل در بیماران پیوند شده می‌باشد. روش: این مطالعه از نوع تحلیلی و به روش Outcome Study انجام شده است. از تمام بیماران پیوندی که به بیمارستان شهید رهنمون یزد مراجعه کردند دو مرتبه خون جهت اندازه‌گیری هماتوکریت و هموگلوبین گرفته شد و افرادی که دارای دو هماتوکریت بالای ۵۱ بودند انتخاب شده و از نظر علل دیگر پلی‌سیمی مورد ارزیابی قرار گرفته و در صورتی که علت دیگری برای پلی‌سیمی وجود نداشت با تشخیص PTE داروی انالاپریل به میزان ۵ میلی‌گرم روزانه جهت تجویز گردید. فشارخون، هماتوکریت و هموگلوبین این بیماران در طی سه ماه به فاصله ۳۰، ۶۰، ۹۰ روز بعد از شروع درمان اندازه‌گیری و ثبت گردید.

یافته‌ها: از ۱۲۶ بیمار مورد مطالعه ۴۳ نفر (۳۴٪) دارای اریتروپوئیز بعد از پیوند بودند که شیوع آن در مقایسه با سایر مطالعات انجام شده بیشتر بود. در تمام بیماران با تجویز انالاپریل میزان اریتروپوئیز کاهش یافت، به طوری که متوسط هموگلوبین و هماتوکریت که به ترتیب $11/35 \pm 0/59$ g/l و $55/96 \pm 1/9$ mm قبل از درمان بود بعد از سه ماه درمان به $16/7 \pm 0/49$ g/l و $48/73 \pm 1/4$ mm رسید.

نتیجه‌گیری: میزان پاسخ‌دهی به انالاپریل بسیار عالی است و نیاز به فلبوتومی و یا نفروکتومی را مرتفع می‌سازد. واژه‌های کلیدی: اریتروسایتوزیس پس از پیوند کلیه، انالاپریل

۱-استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۲- فوق تخصص بیماری‌های کلیه و استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

* نویسنده مسؤل، آدرس: بیمارستان شهید صدوقی، یزد ● آدرس پست الکترونیک: dmirjalili@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۱۹/۱۹ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۸/۲۳ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۹/۷

مقدمه

اریتروسایتوزیس پس از پیوند کلیه (Post Transplant Erythrocytosis, PTE) که در ۱۰ تا ۱۵ درصد دریافت کننده‌های کلیه بروز می‌کند به هماتوکریت بالای ۵۱ گفته می‌شود (۱). این عارضه بیشتر در بیماران مرد و فشارخونی و در اکثر موارد در ۲ سال اول پیوند کلیه رخ داده و باعث افزایش شانس حوادث ترومبوآمبولیک به دنبال پیوند کلیه خواهد شد (۲). شیوع آن در بعضی مطالعات تا ۳۰٪ نیز گزارش گردیده است (۱،۲).

افزایش اریتروپوئیتین سرم به عنوان یک علت مهم این پدیده شناخته شده و با روش‌های رادیوایمنوآسی (Radio Immuno Assay) مشخص گردیده که این افزایش هم می‌تواند از کلیه پیوندی و هم از کلیه خود بیمار بوده و با سطح رنین خون ارتباط مستقیمی دارد (۲،۳). امروزه نقش عوامل دیگری غیر از اریتروپوئیتین در اتیولوژی PTE شناخته شده که از جمله آنها می‌توان به Insulin like factor, Insulin like growth factor و فاکتورهای رشد دیگر اشاره نمود (۴). از طرف دیگر یک علت مهم PTE فعال شدن گیرنده‌های آنژیوتانسین ۲ است (۵) و به همین دلیل PTE به داروهایی که مسدود کننده گیرنده‌های فوق هستند (از قبیل Losartan) و همچنین مسدود کننده‌های آنزیم ACE (مثل انالاپریل) پاسخ می‌دهد (۱،۴،۵،۶،۷،۸).

در چندین مطالعه بر روی بیماران مبتلا به PTE مشخص گردیده که مصرف مقدار کم بلوک کننده‌های ACE (مثلاً ۲/۵ میلی‌گرم Enalapril و یا ۱۲/۵ میلی‌گرم کاپتوپریل دو بار در روز) باعث کاهش هماتوکریت در اکثر موارد می‌شود. این اثر بعد از ۶ هفته شروع شده و طی ۳ تا ۶ ماه کامل می‌گردد (۱،۶) و این کاهش مستقل از سطح رنین سرم می‌باشد (۹). یکی از عوارض مصرف این داروها در بیماران پیوندی بدون پلی‌سیتمی آنمی است که با قطع این داروها آنمی فوق‌اصلاح می‌گردد (۲،۱۰). یک درمان دیگر که به عنوان درمان جایگزین شناخته شده، تجویز تتوفیلین به این بیماران است. تتوفیلین ۱۵-۱۰٪ هماتوکریت را کاهش

می‌دهد (از ۵۹ به ۴۷ در یک مطالعه) (۳) اما به اندازه ACE مؤثر نیست (۷،۱۱).

در مطالعه زیر شیوع این عارضه (PTE) در ۱۲۶ بیمار پیوند کلیه و میزان پاسخ مواردی که دارای هماتوکریت بالا بودند به داروی انالاپریل مورد ارزیابی قرار گرفته است.

روش بررسی

این مطالعه از نوع تحلیلی و به روش Outcome Study انجام شده است. مطالعه بر روی بیماران پیوند کلیه‌ای است که در شهر یزد اقامت داشته و برای پیگیری وضعیت خود مراجعه می‌کردند. این بیماران طبق برنامه درمانی قبل خود به صورت ماهانه، جهت ویزیت و انجام آزمایشات لازم به بخش دیالیز و درمانگاه بیمارستان شهید رهنمون مراجعه می‌کردند. در ابتدا از بیماران دو مرتبه خون جهت اندازه‌گیری هماتوکریت و هموگلوبین گرفته شد و افراد با دو هماتوکریت بالای ۵۱ انتخاب شده و از نظر علل دیگر پلی‌سیتمی مورد ارزیابی قرار گرفتند. در صورتی که علت دیگری برای پلی‌سیتمی وجود نداشت با تشخیص PTE داروی انالاپریل به میزان ۵ میلی‌گرم روزانه به آنها تجویز گردید. داروهای قبلی بیماران شامل داروهای مهارکننده سیستم ایمنی بدون تغییر ادامه یافت. فشارخون، هماتوکریت و هموگلوبین این بیماران در طی سه ماه به فاصله ۳۰، ۶۰، ۹۰ روز بعد از شروع درمان اندازه‌گیری و ثبت گردید. نتایج در نرم‌افزار SPSS 12 وارد شد و بعد از آن با آزمون آماری آنالیز واریانس درون موردی (Repeated Measures) مورد تحلیل قرار گرفت. یکنواختی کوواریانس داده‌ها با آزمون Mauchly test مورد آزمون قرار گرفت و برای مقایسه دوتایی هموگلوبین و هماتوکریت در ماه‌های مختلف از روش t-test و برای مشخص کردن سطح معنی‌داری از روش تطبیق بونفرونی (Bonferroni) استفاده شد. و سطح معنی‌داری برابر ۰/۰۱ اختیار گردید.

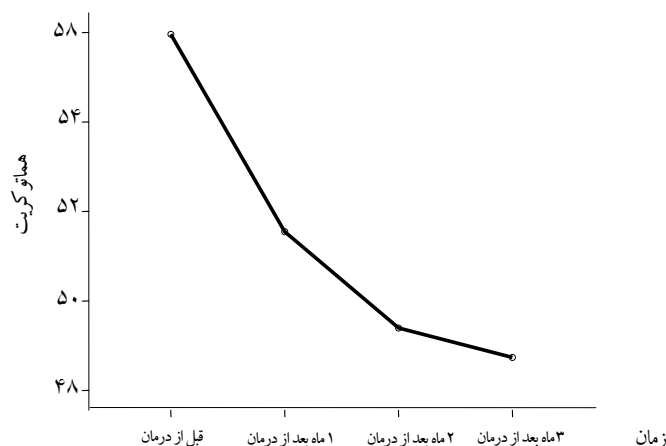
نتایج

انجام گرفته و مدت زمان پیوند از ۷ ماه تا ۶۴ ماه متفاوت بود. میزان هماتوکریت قبل از درمان و در ماه‌های اول، دوم و سوم بعد از درمان در جدول ۱ و نمودار ۱ آورده شده است. برای بررسی اثر سن بر روند کاهش میزان هموگلوبین و هماتوکریت بیماران از نظر سنی چند بار به گروه‌های متفاوت تقسیم و با هم مقایسه شدند. میزان هموگلوبین و هماتوکریت در گروه‌های سنی فوق تفاوت معنی‌داری با هم نداشت. برای نمونه هنگامی که بیماران به دو گروه ۲۰ تا ۳۹ ساله و ۴۰ تا ۶۰ ساله تقسیم شدند (نمودار ۲)، میزان هموگلوبین در دو گروه سنی فوق تفاوت معنی‌داری با هم نداشت ($18/27 \pm 0/62$ در گروه سنی اول و $18/43 \pm 0/54$ با $P=0/27$).

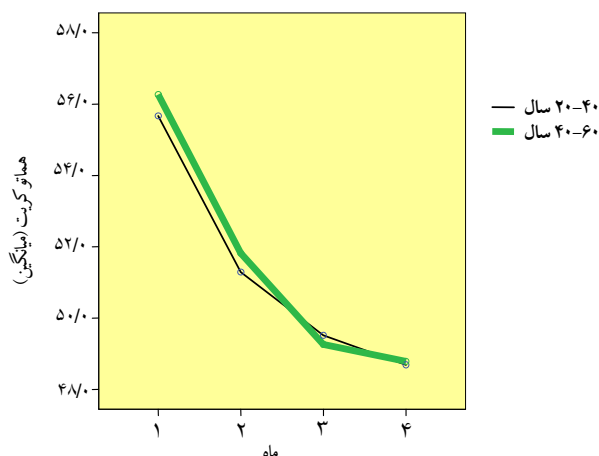
از ۱۲۶ بیمار مورد مطالعه (۲۸ مورد زن و ۷۸ نفر مرد) ۴۷ نفر هماتوکریت بالای ۵۱ داشتند. دو بیمار به علت بیماری زمینه‌ای از مطالعه کنار گذاشته شدند. تنها ۲ نفر وجود داشتند که هماتوکریت بالای ۵۱ داشته و در حال مصرف داروی مهارکننده آنژیوتانسین بودند. هر دو مورد فوق سیگار به میزان زیاد مصرف می‌کردند. این دو بیمار نیز از مطالعه خارج شدند. و در نهایت ۴۳ بیمار دارای شرایط؛ وارد مطالعه شدند. سی‌وهفت نفر از بیماران مرد (۸۶٪) و ۶ نفر زن (۱۴٪) بودند. از نظر سن جوان‌ترین بیمار ۲۰ سال و مسن‌ترین آنها ۵۹ سال سن داشت. در ۴۰ بیمار پیوند کلیه برای اولین بار و در سه مورد برای بار دوم

جدول ۱: میزان هماتوکریت قبل از درمان و در ماه‌های مختلف بعد از درمان بر حسب جنس

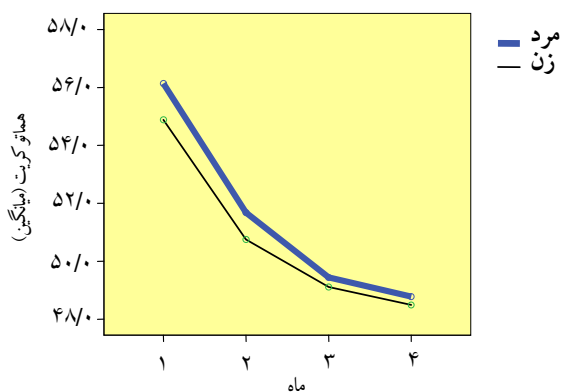
| هماتوکریت سه ماه بعد از درمان | | هماتوکریت دو ماه بعد از درمان | | هماتوکریت یک ماه بعد از درمان | | هماتوکریت قبل از درمان | | نتیجه آزمایش / جنس |
|-------------------------------|---------|-------------------------------|---------|-------------------------------|---------|------------------------|---------|--------------------|
| SD | میانگین | SD | میانگین | SD | میانگین | SD | میانگین | تعداد |
| ۱/۴۴ | ۴۸/۷۸ | ۱/۵۲ | ۴۹/۴۴ | ۱/۳۵ | ۵۱/۶۷ | ۱/۶ | ۵۶/۱۳ | مرد (n=۳۷) |
| ۱/۵۹ | ۴۸/۴۹ | ۱/۳۵ | ۴۹/۱۱ | ۱/۵۸ | ۵۰/۷۵ | ۱/۴ | ۵۴/۸۹ | زن (n=۶) |
| ۱/۴۲ | ۴۸/۷۳ | ۱/۴۹ | ۴۹/۴۰ | ۱/۴ | ۵۱/۵۵ | ۱/۹ | ۵۵/۹۶ | جمع (n=۴۳) |



نمودار ۱: روند کاهش هماتوکریت در طول درمان



نمودار ۲: روند کاهش هماتوکریت در طول درمان برحسب گروه سنی



نمودار ۳: روند کاهش هماتوکریت در طول درمان برحسب جنس

اساس آن فرض عدم یکنواختی کوواریانس‌ها مورد تأیید قرار نگرفت. بنابراین از آزمون F معمولی استفاده شد و براساس آن چنین استدلال شد که انالاپریل باعث کاهش میانگین هموگلوبین و هماتوکریت شده است. (برای هموگلوبین $(F(3/126) = 348/1, P < 0/05)$ و برای هماتوکریت $(F(3/126) = 705/8, P < 0/05)$).

برای مقایسه دوتایی هموگلوبین و هماتوکریت در ماه‌های مختلف آزمون t زوج انجام گرفت و بر اساس آن مشخص شد میانگین کاهش هموگلوبین و

روند کاهش هماتوکریت در طول درمان برحسب جنس در نمودار ۳ نشان داده شده است. از نظر جنس، PTE در مردان بیشتر از زنان دیده شد (۳۷ مرد در مقایسه با ۶ زن) اما پاسخ درمانی در هر دو جنس به یک نسبت بود و تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. برای مقایسه میانگین کاهش هموگلوبین و هماتوکریت در ماه‌های مختلف ابتدا آزمون Mauchly test برای آزمودن همگنی کوواریانس‌ها انجام شد که حاصل آن برای هموگلوبین ۰/۸ و برای هماتوکریت عدد ۰/۷۴ به دست آمد و بر

در پایان ماه اول پاسخ دادند (۷۴٪) و نیاز به بیشتر کردن مقدار دارو وجود نداشت و تنها در ۲۶٪ بیماران به علت پاسخ ناکافی میزان دارو به ۱۰ میلی گرم روزانه افزایش داده شد. بنابراین دارو باید با میزان کم شروع شده و در صورتی که پاسخ ناکافی بود مقدار دارو افزایش یابد. در مطالعه مشابه که توسط Reil و همکاران در هلند بر روی ۱۲ مرد و ۵ زن مبتلا به PTE صورت گرفته به دنبال ۳ ماه درمان با انالاپریل متوسط هماتوکریت بیماران از ۵۱/۱ به ۴۲/۹ رسیده است (۱۳) و در مطالعه Danovitch و همکاران که بر روی ۱۵ بیمار مبتلا به PTE صورت گرفته به دنبال ۸ هفته تجویز انالاپریل هماتوکریت بیماران از ۵۲/۸±۰/۶ به ۴۵/۸±۱/۴ کاهش یافته است (۱۴).

مطالعه فوق نسبت به مطالعات ذکر شده بر روی تعداد بیشتری نمونه صورت گرفته و نتایج مشابه بدست آمده است و تأییدکننده این مطلب می باشد که در حال حاضر انالاپریل می تواند به عنوان یک داروی مناسب در درمان PTE استفاده گردد (۱۵). از نظر عوارض دارویی، انالاپریل به خوبی تحمل گردید. حتی در بیمارانی که فشار خون طبیعی داشتند با این مقدار دارو افت فشار خون به جز یک مورد دیده نشد و عوارض دیگر دارو مثل افزایش کراتینین نیز در حد قابل توجه نبود.

در مجموع می توان نتیجه گرفت که دارو را می توان با اطمینان خاطر و با پیگیری بیمار تجویز نمود. میزان پاسخدهی به انالاپریل بسیار عالی است و نیاز به فلبوتومی و یا نفروکتومی را مرتفع می سازد.

هماتوکریت در هر ماه معنی دار است (تمام موارد $P < 0/000$) بود.

از نظر عوارض دارویی، میانگین کراتینین سرم که قبل از درمان $0/1 \pm 0/88$ بود به $2 \pm 0/09$ در پایان ماه سوم بعد از درمان رسید که این مقدار قابل توجه نبود. عارضه مهم دیگری هم دیده نشد.

بحث و نتیجه گیری

PTE به عنوان یک عارضه شناخته شده پیوند غیر از علایم بالینی باعث مشکلات متعددی از جمله افزایش شانس حوادث ترومبوآمبولی می شود (۱۲) به همین جهت پیشگیری از آن اهمیت فوق العاده ای دارد. PTE در ۳۴٪ بیماران پیوندی مورد مطالعه ما دیده شد که در مقایسه با مطالعات دیگر که شیوع ۱۰ تا ۳۰ درصد برای آن گزارش کرده اند بیشتر است (۱،۲) و از این رو علت این افزایش نیاز به یک مطالعه دیگر دارد. همانگونه که مورد انتظار بود PTE در مردان پیوند شده بسیار بیشتر بود. هیچ رابطه ای بین دیابت و PTE در مطالعات قبلی گزارش نشده است. در این مطالعه چون تعداد بیماران دیابتی کم بود لذا تفسیر آماری آن توجیه ندارد (تنها ۲ نفر از بیماران دیابتی بودند). میزان کاهش هماتوکریت و هموگلوبین بعد از درمان قابل توجه بود به طوری که میانگین میزان کاهش هماتوکریت از $9/55 \pm 1/96$ قبل از درمان به $42/48 \pm 1/73$ بعد از سه ماه درمان با داروی انالاپریل رسید. اگر کاهش هماتوکریت به میزان ۳ واحد را در ماه اول به عنوان پاسخ مناسب در نظر بگیریم اکثر بیماران به مقدار ۵ میلی گرم انالاپریل در روز

Summary**Post Transplant Erythrocytosis and the Effect of Treatment with Enalapril**Mirjalili M.R., M.D.¹, Rahimian M., M.D.¹

1. Assistant Professor of Internal Medicine, Shahid Sadoochi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

Introduction: Post transplant erythrocytosis (PTE), defined as a hematocrit level of above 51 percent, is a multifactorial condition common in renal transplant recipients. Traditional therapies include repeated phlebotomies, bilateral native nephrectomies, and anticoagulant therapy. The aim of this study was to evaluate the efficacy of ACE inhibitor on PTE.

Methods: This analytic outcome study was done on all transplant patients referred to Shaid Rahnemoon hospital (Yazd, Iran). Hematocrit (HCT) and hemoglobin were assessed in two blood samples taking from the patients. Patients with HCT >51 were selected and studied for other causes of polycythemia. Not finding other causes, the patients were diagnosed as PTE and received Enalapril tab (5 mg /daily). Blood pressure, HCT and Hb of these patients were recorded during next 3 months (30, 60, 90th post-treatment days).

Results: Among 126 referred patients, 47 patients had erythrocytosis [37 males (86%) and 6 females (14%)] that shows a higher prevalence in comparison with other studies. All patients responded to Enalapril treatment. Before treatment, mean hemoglobin and hematocrit were $18.35 \pm 0.59 \text{ gr/l}$ and $55.96 \pm 1.90 \text{ mm}$ respectively, while after 3 months treatment with Enalapril, hemoglobin and hematocrit decreased to $16.7 \pm 0.5 \text{ mg/l}$ and $48.73 \pm 1.42 \text{ mm}$ respectively.

Conclusion: Enalapril is an effective treatment of PTE and can prevent the need for phlebotomy or nephrectomy in these patients.

Key words: Post transplant erythrocytosis, Renal Transplantation, Enalapril

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2008; 15(1): 1-7

Reference

1. Gaston RS, Julian BA, Curtis JJ. Posttransplant erythrocytosis: An enigma revisited. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(1): 1-11.
2. Aeberhard JM, Schneider PA, Vallotton MB, Kurtz A, Leski M. Multiple site estimates of erythropoietin and renin in polycythemic kidney transplant patients. *Transplantation* 1990; 50(4): 613-6.
3. Ilan Y, Dranitzki-Elhallel M, Rubinger D, Silver J, Popovtzer M. Erythrocytosis after renal transplantation. The response to theophylline treatment. *Transplantation* 1994; 57(5): 661-4.
4. Brox AG, Mangel J, Hanley JA, St. Louis G, Mongrain S, Gagnon RF. Erythrocytosis after renal transplantation represents an abnormality of insulin-like growth factor-1 and its binding proteins. *Transplantation* 1998; 66(8):1053-8.
5. Klaasen RJ, Van Gelder T, Rischen-Vos J, Deinum J, Man in't Veld AJ, Weimar W. Losartan, an angiotensin-II receptor antagonist reduces hematocrits in kidney transplant recipients with posttransplant erythrocytosis. *Transplantation* 1997; 64(5): 780-2.

6. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Rogada AG, Oppenheimer F, Andreu J. Efficacy of captopril on posttransplant erythrocytosis. *Transplantation* 1994; 58(3): 311-14.
7. Ok E, Akcicek F, Toz H, Kursat S, Tobu M, Basci A, *et al.* Comparison of the effects of enalapril and theophylline on polycythemia after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59(11):1623-6.
8. Midtvedt K, Stokke ES, Hartmann A. Successful long-term treatment of post-transplant erythrocytosis with losartan. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(12): 2495-7.
9. Julian BA, Gaston RS, Barker CV, Krystal G, Diethelm AG, Curtis JJ. Erythropoiesis after withdrawal of enalapril in post-transplant erythrocytosis. *Kidney Int* 1994; 46(5): 1397-403.
10. Vlahakos DV, Canzanello VJ, Madaio MP, Madias NE. Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis* 1991; 17(2): 199-205.
11. Mazzali M, Filho GA. Use of aminophylline and enalapril in posttransplant polycythemia. *Transplantation* 1998; 65(11): 1461-4.
12. Kazory M. Post-transplant erythrocytosis and thromboembolic events. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1): 260.
13. Rell K, Koziak K, Jarzyo I, Lao M, Gaciong Z. Correction of post transplant erythrocytosis with enalapril. *Transplantation* 1994; 57(7): 1059-63.
14. Danovitch GM, Jamgotchian NJ, Eggena PH, Paul W, Barrett JB, Wilkinson A. Angiotensin-converting enzyme inhibition in the treatment of renal transplant erythrocytosis. *Transplantation* 1995; 60(2): 132-7.
15. Saudan P, Halabi G, Perneger T, Wasserfallen J.B, Wauters J-P, Merrin PY, *et al.* ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in dialysed patients and erythropoietin resistance *J Neph Rol* 2006; 19(1): 91-6.