

بررسی میزان افت تراکم استخوان پس از پیوند کلیه در ۱۰ بیمار در

بیمارستان هاشمی نژاد

چکیده

زمینه و هدف: استئوپنی عارضه‌ای شایع در بیماران دارای کلیه پیوندی است. عارضه مذکور سبب افزایش میزان شکستگی استخوان به ویژه در مهره‌ها، دنده‌ها و استخوان هیپ می‌شود. هدف از این مطالعه ارزیابی شدت و نوع کاهش تراکم استخوان در مدت ۳ ماه اول بعد از پیوند کلیه است.

روش کار: تحقیق حاضر به صورت مشاهده‌ای (observational) انجام شد. مطالعه بر روی ۱۰ بیمار گیرنده کلیه (۴ مرد و ۶ زن) انجام شد. دامنه سنی بیماران بین ۵۷-۱۳ سال بود. داروهای ایمنوساپرسیو تجویز شده برای این افراد عبارت بودند از: سیکلوسپورین، آزاتیوپورین و استروئید. در همه بیماران BMD (Bone Mineral Densitometry)، Tscore و Zscore در نواحی مهره‌های کمری (L_2-L_4) و گردن استخوان فمور طی ۲ مرحله مورد بررسی قرار گرفت. مرحله اول، قبل از انجام پیوند کلیه و مرحله دوم، ۳ ماه بعد از پیوند انجام شد.

یافته‌ها: نتایج BMD، Tscore و Zscore در مهره‌های کمر به ترتیب از سمت چپ قبل و بعد از پیوند، به شرح زیر بوده است: $BMD(Mean \pm 1SD): (1/024 \pm 0/15, 0/99 \pm 0/20)$ ، $Tscore: (-1/32 \pm 1/48, -1/86 \pm 1/69)$ ، $Zscore: (-1/11 \pm 1/50, -2/1 \pm 1/146)$ ؛ $P < 0/025$ قبل و بعد از پیوند عبارتند از: $Tscore: (-1/02 \pm 0/883, -1/32 \pm 0/86)$ ، $Zscore: (-0/79 \pm 0/95, -1/08 \pm 0/79)$ ؛ $P < 0/04$ ، $BMD: (0/89 \pm 0/09, 0/86 \pm 0/09)$ ؛ $P < 0/01$.

نتیجه‌گیری کلی: نتیجه نهایی این تحقیق نشان می‌دهد ۳ ماه پس از پیوند کلیه، میزان Zscore و BMD در استخوان گردن فمور و میزان Zscore در استخوان مهره کمر کاهش واضعی داشته است.

کلیدواژه‌ها: ۱- تراکم استخوان ۲- پیوند کلیه ۳- استئوپنی

تاریخ دریافت: ۸۳/۱۱/۱۷، تاریخ پذیرش: ۸۴/۳/۳۱

مقدمه

نارسایی مزمن کلیه با اختلال متابولیسم کلسیم، فسفر و هورمون‌های تنظیم‌کننده کلسیم و همچنین اختلالاتی در ساختمان اسکلتی و متابولیسم استخوان همراه می‌باشد.^(۱)

(I) فوق تخصص بیماری‌های کلیه در بالغین، بیمارستان ۱۵ خرداد، خیابان کریمخان زند، خیابان آبان جنوبی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران (*مؤلف مسؤل).

(II) استاد و فوق تخصص بیماری‌های کلیه در بالغین، بیمارستان شهید هاشمی‌نژاد، میدان ونک، خیابان ولی عصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

تشخیص زودرس استئوپنی با استفاده از روش دانسیتومتری استخوان، می‌تواند فرصت مناسبی جهت درمان به کمک بیس فسفونات‌ها و یا کلسی‌تونین ایجاد کند.^(۳) دانسیتومتری در استخوان مهره یا فمور نسبت به سایر استخوان‌ها به منظور بررسی احتمال بروز شکستگی، از دقت بیشتری برخوردار می‌باشد. محتوای مواد معدنی استخوان (Bone Mineral Containing=BMC) بر حسب گرم و میزان تراکم مواد استخوانی (Bone Mineral Density=BMD) بر حسب گرم بر سانتی‌متر مربع با هر یک از تکنیک‌های موجود قابل بررسی است و نهایتاً مقادیر BMD می‌تواند نشان دهنده میزان ریسک شکستگی استخوان باشد.^(۷)

به کمک روش دانسیتومتری می‌توان مقادیر Tscore و Zscore را نیز ارزیابی کرد. Tscore نشان دهنده مقایسه تراکم استخوانی بیمار با بالاترین رقم تراکم استخوانی است که به طور متوسط در یک فرد جوان دیده می‌شود. Zscore نیز نشان دهنده مقایسه تراکم استخوانی بیمار با متوسط آن چه در یک فرد هم سن او دیده می‌شود، می‌باشد. زمانی که دانسیتومتری در ستون مهره‌ها و فمور انجام شود ارزیابی معیارهای مذکور حساسیتی در حدود ۹۰٪ و ویژگی در حدود ۷۰٪ دارد.

طبق نظریه WHO استئوپورز زمانی مطرح است که سطح BMD به میزان ۲/۵ انحراف معیار (Standard Deviation=SD) کمتر از میزانی باشد که در فرد نرمال دیده می‌شود و به ازای هر ۱۰٪ (۱SD) کاهش در BMD در هر منطقه از سیستم اسکلتی، ریسک شکستگی حدود ۱۰۰٪-۵۰٪ (۱/۵ تا ۲ برابر) افزایش می‌یابد و ریسک شکستگی در مناطقی مثل مهره‌ها یا استخوان هیپ حتی افزایش بیشتری دارد (۲۰۰٪-۲۰٪) و در نهایت با کاهش میزان BMD مورتالیتیه در حدود ۲۰٪ افزایش خواهد داشت.^(۷)

مطالعات بسیاری در رابطه با میزان دانسیته استخوان، بعد از پیوند کلیه انجام شده است، که از جمله می‌توان به مطالعه Desevaux RG و همکاران در سال ۲۰۰۳ اشاره کرد که

علی‌رغم این تغییرات، بیمارانی که دارای کلیه پیوندی با عملکرد نرمال هستند، مستعد ابتلاء به عوارض اسکلتی به ویژه استئوپنی و شکستگی استخوان حتی با کوچک‌ترین ضربه به واسطه استئوپورز ایجاد شده، هستند.^(۳ و ۲) استئوپنی یکی از عوارض اصلی پیوند کلیه است که در دریافت‌کنندگان کلیه رو به افزایش است.^(۴) عوامل موثر در ایجاد بیماری‌های استخوانی بعد از پیوند کلیه عبارتند از: هیپرپاراتیرویدیسم، مسمومیت با آلومینیوم و آمیلویدوز ناشی از β_2 میکروگلوبولین که این عوامل، ابتدا در دوران نارسایی کلیه یا زمان دیالیز بیمار، ایجاد شده و بعد از پیوند نیز ممکن است باقی بمانند. سایر فاکتورهای موثر عبارتند از: مصرف کورتیکواستروئیدها و سایر داروهای ایمنوساپرسیو مثل سیکلوسپورین A.^(۵)

از میان کل فاکتورها چنین به نظر می‌رسد که استفاده از داروهای ایمنوساپرسیو، فاکتور اصلی استئوپورزیس می‌باشد.^(۶) در بین داروهای ایمنوساپرسیو نیز بیش‌ترین عامل کاهش دهنده دانسیته استخوان، گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند. گلوکوکورتیکوئیدها سبب کاهش میزان فعالیت استئوبلاست‌ها و همچنین افزایش تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها می‌شوند. در مورد اثر سیکلوسپورین A در خصوص کاهش تراکم استخوان قطعیت کمتری وجود دارد. به نظر می‌رسد که سیکلوسپورین، بیش‌تر از طریق نفوسیت‌ها یا ماکروفاژها عمل کرده و سبب تغییر سیتوکین‌های جاذب استخوان می‌شود.^(۱)

وخیم‌ترین دوره زمانی از نظر کاهش تراکم استخوان در دریافت‌کنندگان کلیه پیوندی، ۶ ماه اول بعد از پیوند است و بیش‌ترین کاهش در مدت ۳ ماه اول بعد از پیوند دیده می‌شود. بیش‌ترین خطر کاهش تراکم استخوان، در استخوان‌های ترابکولار مهره‌ها وجود دارد که به صورت شایع‌تری سبب شکستگی مهره‌ها می‌شود. به همین علت دریافت‌کنندگان کلیه پیوندی باید توسط روش‌های دانسیتومتری و از نظر متابولیت‌های ویتامین D، سطح نیتروژن اوره خون، کراتینین، کلسیم و فسفات ارزیابی شوند.^(۱)

تمامی بیماران، کلیه پیوندی را از دهنده زنده و unrelated دریافت کردند. میزان کراتینین در هنگام بررسی تراکم استخوان در تمامی بیماران بعد از پیوند کلیه در محدوده نرمال قرار داشت. معیار اصلی پذیرش نمونه، نیازمندی بیمار به پیوند کلیه و ملاک حذف نمونه، رد کلیه پیوند شده در مدت تحقیق (۳ ماه اول پس از پیوند) بود. تمام بیمارانی که دچار Acute rejection شدند و به درمان دارویی پاسخ ندادند و سطح کراتینین سرم آنها افزایش داشت از مطالعه حذف شدند. روش نمونه‌گیری به طریق نمونه آماده (در دسترس) و تعداد نمونه‌ها بالغ بر ۱۰ نفر بود. جهت انجام تحقیق حاضر از روش مطالعه مشاهده‌ای (Observational) استفاده شد.

اطلاعات مورد نیاز تحقیق از طریق مراجعه به پرونده پزشکی بیماران و به خصوص گزارش‌های دانسیتومتری ارسالی مرکز دانسیتومتری بیمارستان لقمان تامین شد.

مراحل اجرایی تحقیق به شرح زیر بوده است:

۱- براساس بررسی پرونده پزشکی بیماران نیازمند پیوند کلیه، تعدادی از بیماران آماده دریافت کلیه انتخاب و جهت انجام دانسیتومتری گردن فمور و مهره‌های کمر به عنوان مرحله اول (۲-۳ روز پیش از پیوند کلیه) به مرکز دانسیتومتری لقمان معرفی شدند.

۲- متعاقب انجام دانسیتومتری مرحله اول، گزارش‌های مربوطه از مرکز یاد شده دریافت و اطلاعات مورد نیاز استخراج و ثبت گردید.

۳- بعد از مدت ۳ ماه پس از پیوند کلیه (در صورت عدم رد کلیه در مدت یاد شده) بیماران مجدداً جهت انجام دانسیتومتری (مرحله دوم) معرفی گردیدند.

۴- پس از انجام دانسیتومتری مرحله دوم، نتایج آن با نتایج دانسیتومتری مرحله اول مقایسه و مجموع اطلاعات استخراج شده با استفاده از نرم‌افزار آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

نتایج BMD، Tscore و Zscore در مهره‌های کمر به

میزان BMD در مهره‌های کمر در طی ۶ ماه اول بعد از پیوند، کاهش واضحی داشته است.^(۸) همچنین در مطالعه Mikuls TR و همکاران در سال ۲۰۰۳ کاهش دانسیته استخوان مهره‌های کمر در عرض ۶ ماه بعد از پیوند کلیه دیده شده است.^(۹) در مطالعه Cueto-Manzano AM و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان داده شد که هر ۲ داروی پردنیزولون و سیکلوسپورین A بعد از پیوند کلیه سبب کاهش BMD سیستم اسکلتی axial و Appendicular می‌گردند.^(۱۰) در سال ۲۰۰۴، Termeulen CG و همکاران نشان دادند که استفاده از دوز متوسط استروئید در طی ۴ ماه پس از پیوند هیچ تاثیر مهمی روی توده استخوان در طی سال اول بعد از پیوند ندارد.^(۱۱) در مجموع هدف کلی مطالعه حاضر بررسی کاهش سریع دانسیته استخوان، در بیماران به فاصله زمانی ۳ ماه بعد از پیوند کلیه است.

روش بررسی

جامعه پژوهش در این تحقیق عبارت بودند از: بیماران نیازمند پیوند کلیه (شامل ۴ مرد و ۶ زن) در بیمارستان هاشمی‌نژاد تهران که قبل از پیوند کلیه و ۳ ماه پس از آن مورد ارزیابی و مطالعه قرار گرفتند. محدوده سنی بیماران بین ۵۷-۱۳ سال (میانگین سنی ۵۰/۲ سال) بود. علل نارسایی کلیه در آنها مختلف بوده و همگی بیماران قبل از انجام پیوند کلیه تحت همودیالیز (با فاصله زمانی ۳ بار در هفته) قرار داشتند و مدت همودیالیز از ۱ ماه تا ۱۰ سال در بیماران مختلف، فرق می‌کرد.

رژیم درمانی تمامی بیماران قبل از پیوند تقریباً یکسان بوده و بعد از پیوند کلیه همگی تحت درمان با پردنیزولون (با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن شروع و میزان آن به تدریج کاهش می‌یافت)، سیکلوسپورین A (به میزان ۶-۷ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ابتدای پیوند که دوز آن در طی ۶ ماه اول بعد از پیوند به ۳-۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌رسید) و آزاتیوپورین (به میزان ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) قرار داشتند.

ترتیب عبارت بودند از:

BMD: $(1/0.24 \pm 0.15, 0.99 \pm 0.20)$
 Zscore: $(-1/11 \pm 1/50, -2/01 \pm 1/146; P < 0.025)$

Tscore: $(-1/32 \pm 1/48, -1/86 \pm 1/69)$

نتایج بررسی‌های مذکور در مورد گردن فمور عبارت بودند از:

BMD: $(0.89 \pm 0.09, 0.86 \pm 0.09; P < 0.01)$

Zscore: $(-1/02 \pm 0.883, -1/32 \pm 0.86)$

Zscore: $(-0.69 \pm 0.95, -1/08 \pm 0.79; P < 0.04)$

این نتایج نشان می‌دهند که ۳ ماه بعد از پیوند کلیه میزان Zscore و BMD در استخوان گردن فمور و میزان Zscore در استخوان مهره‌های کمری با کاهش واضحی همراه بوده است که از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد.

بحث

براساس نتایج به دست آمده از بیماران، متوسط تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) در مهره‌های کمری (L_2-L_4) در طول ۳ ماه معادل 0.34 ± 0.05 و براساس شاخص Tscore، تراکم استخوان در این منطقه معادل 0.54 ± 21 کاهش داشته است. در خصوص Zscore، میزان کاهش تراکم استخوان در منطقه یاد شده برابر با 0.9 ± 0.354 ($P < 0.025$) بوده است.

در قسمت گردن فمور نیز متوسط تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) به میزان 0.03 ($P < 0.01$) و براساس شاخص Tscore، معادل 0.3 ± 0.23 کاهش در این منطقه داشته است و شاخص Zscore نیز نشان دهنده کاهش تراکم استخوان در مدت ۳ ماه پس از پیوند به میزان 0.39 ± 0.16 ($P < 0.04$) بوده است.

براساس تفسیر به عمل آمده از نتایج آماری تحقیق، اختلاف میانگین‌های Zscore در مهره‌های کمری و BMD و Zscore در استخوان گردن فمور معنی‌دار بوده و کاهش تراکم استخوان در مناطق مذکور اثبات می‌گردد. در سایر مناطق نیز کاهش تراکم استخوان مشهود بوده ولیکن اختلاف میانگین‌ها معنی‌دار نبوده است.

در مطالعه Deseraux RG در سال ۲۰۰۳، ۶۱ بیمار برای مدت ۲ سال تحت بررسی قرار گرفتند و در این بیماران BMD مهره‌های کمری در زمان پیوند تقریباً در محدوده نرمال بوده اما در طی ۶ ماه اول بعد از پیوند کاهش سریعی در آن دیده شده ($-6/5 \pm 4/5$) و همچنین کاهش کمتری در BMD در استخوان گردن فمور نیز مشهود بوده است ($-4/1 \pm 6/5$)^(۸). در حالی که در مطالعه حاضر کاهش BMD در ناحیه مهره‌های کمری دیده شد که از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما کاهش BMD در استخوان گردن فمور معنی‌دار بود.

همچنین در مطالعه Mikuls TR و همکاران در سال ۲۰۰۳، بررسی روی ۴۵ بیمار در مدت ۵/۷ ماه بعد از پیوند کلیه انجام شده و نتیجه آن حاکی از کاهش متوسطی به میزان ۲/۴٪ در میزان BMD در استخوان مهره‌های کمری بوده اما هیچ کاهش واضحی در ناحیه گردن فمور مشهود نبوده است.^(۹)

در سال ۲۰۰۴، Termeulen CG تعداد ۳۶۴ بیمار را بعد از پیوند کلیه تحت درمان با داروهای ایمونوساپرسیو قرار داشته‌اند، بررسی کرد. بیماران به ۲ گروه تقسیم شدند. گروه اول پردنیزولون را به همراه سایر ایمونوساپرسیوها مصرف می‌کردند، در حالی که گروه دوم پردنیزولون مصرف نکرده بودند. در هر ۲ گروه میزان BMD در ناحیه مهره‌های کمری در طی ۳ ماه بعد از پیوند کلیه کاهش مختصری داشته است ($-2/3 \pm 4/2$) با مصرف استروئید و $1/3 \pm 4/2$ بدون مصرف استروئید). از این مطالعه نتیجه گرفته می‌شود استفاده از دوز متوسط کورتون در طی ۴ ماه اول هیچ تاثیری در دانسیته استخوان در طی سال اول بعد از پیوند کلیه ندارد،^(۱۱) که این نتیجه‌گیری با نتایج حاصل از مطالعه حاضر مغایرت دارد. در اغلب تحقیقات محور مطالعه روی BMD، بوده و در خصوص Zscore و Tscore بررسی چندانی صورت نگرفته است و حال آن که در مطالعه حاضر علاوه بر BMD، مقادیر Tscore و Zscore نیز مورد بررسی قرار گرفته است.

از نظر نتایج تحقیق تراکم مواد معدنی استخوان (BMD)

Philadelphia: lippincott Raven; 1998. p. 481-485.

3- Owen WF, Pereira BJ, Sayegh M. Dialysis and transplantation. 1st ed. WB. Philadelphia: saunders Company; 2000. p. 608.

4- Bruce AJ, David AL, Dubosky J. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplant. N Eng. J; 1991. 22: 544-550.

5- Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. The principles and practice of nephrology. 2nd ed. New York: Mosby; 1995. p. 1043-1045.

6- Epstein S, Shane E. Organ transplantation and osteoporosis. Curr Opin Rheum J; 1995. 7: 255-261.

7- Wilson MA. Textbook of nuclear medicine. 1st ed. Philadelphia: lippincott-Raven; 1997. p. 279-285.

8- Desevaux RG, Hoitsma AJ, Van Hoof HJ, Corstens FJ, Wetzels JF. Abnormal vitamin D metabolism and loss of bone mass after renal transplantation. Neph J; 2003 Jan. 93(1): C21-8.

9- Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A, Saag KG. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. Trans J; 2003 Jan. 15. 75(1): 49-54.

10- Cueto-Manzano AM, Konels, Crowley V, France MW, Freemont A, Adams E, et al. Bone histopathology and densitometry comparison between cyclosporine a monotherapy and prednisolone plus azathioprine dual immunosuppression in renal transplant patients. Trans J; 2003 Jun 27. 75(12): 2053-8.

11- Ter Meulen CG, Van Riemsdijk I, Hene RJ, Christiaans MH, Borm G, Corstens FH, et al. No Important influence of limited steroid exposure on bone mass during the first year after renal transplantation: a prospective, randomized, multicenter study. Trans J; 2004 Jul 15. 78(1): 101-6.

در استخوان‌ها، در مدت ۳ تا ۶ ماه پس از پیوند کلیه در اکثر مطالعات، روند نزولی داشته و این روند در ارزیابی‌های طولانی‌تر با شدت بیشتری مواجه بوده است. مطالعه حاضر نیز تایید کننده نتایج مطالعات قبل می‌باشد. در اکثر مطالعات میزان BMD در استخوان‌های کمری با کاهش بیشتری همراه بوده، حال آن که در مطالعه حاضر میزان BMD ناحیه استخوان گردن فمور کاهش بیشتری داشته است.

هدف از این تحقیق بررسی عوارض استخوانی داروها به ویژه استروئیدها، که در روزهای اول بعد از پیوند با دوز بالایی مصرف می‌شوند، است. عدم همکاری تعداد زیادی از بیماران جهت انجام دانسیتومتری مرحله دوم و نیز رد کلیه پیوندی در تعدادی دیگر از بیماران که سبب خروج از مطالعه شد، از جمله محدودیت‌های پژوهش به شمار می‌رفت. نتیجه نهایی این تحقیق نشان می‌دهد که تراکم استخوان در فاصله کوتاهی بعد از پیوند (حتی ۳ ماه اول) در هر ۲ استخوان گردن فمور و ستون مهره‌ها کاهش یافته و بیشترین عامل موثر در بروز عارضه یاد شده، مصرف داروهای ایمنوساپرسیو به ویژه کورتیکواستروئیدها می‌باشد.

نتیجه‌گیری

به منظور جلوگیری از کاهش بیش از حد تراکم استخوان، نه تنها نیاز به استفاده از داروهای جدیدتر به جای داروهای ذکر شده می‌باشد بلکه در صورت استفاده از کورتیکواستروئیدها، باید میزان دوز و زمان مصرف آنها به حداقل ممکن کاهش یابد، همچنین استفاده از ترکیبات ویتامین D و ترکیبات حاوی کلسیم به منظور کمک به سنتز محتویات معدنی استخوان بعد از پیوند کلیه ضروری می‌باشد.

منابع

1- Almond MK, Kwan JT. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplant. Neph J; 1994. 66: 52-57.

2- Bushinsky DA. Renal osteodystrophy. 2nd ed.

Assessment of Reduction in Bone Density after Renal Transplantation in 10 Patients in Hasheminejad Hospital

*F. Davachi, MD^I A. Ghods, MD^{II}

Abstract

Background & Objective: Osteopenia is a common complication in renal transplant recipient resulting to increased rate of bone fracture especially in spine, ribs and hip. The purpose of this study was to examine the degree and pattern of bone loss in the first three months after renal transplantation.

Method: This observational study was carried out on 10 renal transplant recipients (4 males, 6 females) with the age range of 13 to 57 years old. The immunosuppressive therapy consisted of cyclosporine, azathioprine and steroids. In all patients bone mineral density (BMD), Tscore and Zscore were measured at lumbar spine (L2-L4) and femoral neck a few days before transplantation and 3 months post renal transplant.

Results: The results of BMD, Tscore and Zscore in lumbar spine before and after transplant was (1.024 ± 0.15 , 0.99 ± 0.20), (-1.32 ± 1.48 , -1.86 ± 1.69) and (-1.11 ± 1.50 , -2.1 ± 1.146 , $P < 0.025$), in femoral neck (0.89 ± 0.09 , 0.86 ± 0.09 , $P < 0.01$), (-1.02 ± 0.883 , -1.32 ± 0.86) and (-0.69 ± 0.95 , -1.08 ± 0.79 , $P < 0.04$) respectively.

Conclusion: Three months after renal transplantation, BMD and Zscore in femoral neck and Zscore in lumbar spine decreased significantly.

Key Words: 1) Bone Density 2) Renal Transplantation 3) Osteopenia

*I) Adult Nephrologist. Supervisor of Dialysis department. Khordad 15th Hospital. South Aban St., Karimkhan Ave., Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)*

II) Professor of Adult Nephrology. Hasheminejad Hospital. Vali-e-Asr st., Vanak Sq., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.