

بررسی فراوانی و علل عدم پاسخ به درمان اریتروپوئیتین صناعی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه در ۷ مرکز همودیالیز شهر تهران در سال ۱۳۸۳

دکتر صنمبصدیقی^۱، دکتر احمد فیروزان^۲، دکتر سیما مازیار^۳،
دکتر میترا مهدوی مزده^۴، دکتر نگین نیک‌روی^۵

^۱ استادیار، گروه خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ دانشیار، گروه نفرولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

^۳ استادیار، گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۴ دانشیار، گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۵ پزشک عمومی

چکیده

سابقه و هدف: کم‌خونی مهمترین عارضه نارسایی مزمن کلیه می‌باشد. مؤثرترین درمان کم‌خونی در این بیماران، اریتروپوئیتین صناعی است. این در حالیست که گزارشات روزافزونی از بروز مقاومت به اریتروپوئیتین اعلام شده است. این مطالعه با هدف بررسی نوع و علل مقاومت به درمان با اریتروپوئیتین صناعی در بیماران مزمن کلیوی صورت پذیرفت.

روش بررسی: مطالعه در ۷ مرکز همودیالیز شهر تهران بر روی ۵۳۰ بیمار که حداقل به مدت سه ماه مصرف اریتروپوئیتین داشتند انجام شد. در طی شش ماه هر ماه میزان مصرف *Venofer-Eprex* و عدد هموگلوبین ثبت گردید. عوامل مؤثر بر شدت کم‌خونی در بیماران بررسی گردید. در موارد کم‌خونی شدید که فقر آهن یا همولیز آشکار وجود نداشت، نمونه‌برداری مغز استخوان انجام شد.

یافته‌ها: ۵۸٪ بیماران مرد بودند. میان سنی بیماران ۵۹ سال بود. ۲۱٪ بیماران کم‌خون نبودند و ۱۹٪ از کم‌خونی شدید رنج می‌بردند. ۵۰٪ بیماران، آهن تزریقی (*Venofer*) علاوه بر *Eprex* دریافت می‌کردند. شدت کم‌خونی با افزایش سن بیماران ($p=0/001$)، مصرف طولانی‌تر *Eprex* ($p=0/001$)، مصرف همزمان *Venofer* ($p=0/011$) و فقدان بیماری زمینه‌ای ($p=0/040$) کاهش نشان می‌داد.

در بیوپسی مغز استخوان شایعترین تشخیصها به ترتیب کم‌خونی بیماری مزمن، دیسپلازی مغز استخوان و آنمی مگالوبلاستیک بود. **نتیجه‌گیری:** در موارد عدم پاسخ به درمان با دوز کافی اریتروپوئیتین صناعی، ادامه کورکوران دارو سبب اتلاف سرمایه‌های ملی می‌شود. در این موارد بررسی دقیق از جمله نمونه‌برداری از مغز استخوان بسیار مفید خواهد بود. علیرغم مواردی از عدم پاسخ به اریتروپوئیتین، تنها ۸٪ بیماران نیاز به تزریق خون داشتند، بنابراین تلاش در تامین پوشش بیمه مناسب در تمام مراکز و تجویز مقدار مناسب این دارو، همچنان مهمترین عامل در بهبود کم‌خونی بیماران همودیالیزی است.

واژگان کلیدی: اریتروپوئیتین صناعی، همودیالیز، نارسایی مزمن کلیه، کم‌خونی.

مقدمه

بیماری مزمن کلیه یک روند پاتوفیزیولوژیک با علل متعدد است که سبب کاهش غیرقابل جبران تعداد و عملکرد نفرون‌ها

می‌شود و در مرحله انتهایی، بیمار را به صورت همیشگی به درمان جایگزینی کلیه (دیالیز-پیوند کلیه) وابسته می‌کند. تولید گلبولهای قرمز وابسته به هورمون اریتروپوئیتین است که در انسان بالغ از کلیه ترشح می‌شود. کاهش شدید ترشح اریتروپوئیتین از کلیه نارسا مهمترین عامل کم‌خونی در بیماران کلیوی است و تجویز اریتروپوئیتین صناعی گام اصلی در درمان کم‌خونی در این بیماران به‌شمار می‌رود (۱).

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه خون و انکولوژی، دکتر صنمبصدیقی

(email: ssadighi@doctor.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۴/۲۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۹/۱۵

برای سه ماه اریتروپوئیتین دریافت می‌کردند، مورد بررسی قرار گرفت. تنها بیمارانی که سابقه رادیوتراپی - شیمی‌درمانی - آپلازی مغز استخوان و بیماری فعال عفونی و التهابی یا سرطانی نداشتند، در طرح شرکت داده شدند. بیماران برای شش ماه تحت نظر قرار گرفتند و در این مدت ماهانه میزان هموگلوبین، پلاکت و گلبولهای سفید بررسی گردید و اطلاعات مربوط به دفعات همودیالیز، نوع، میزان و نحوه تزریق اریتروپوئیتین ثبت گردید. مرز هموگلوبین طبیعی ۱۱ گرم در نظر گرفته شد.

در بیماران دچار کم‌خونی شدید (هموگلوبین کمتر از ۸ گرم در دسی‌لیتر): دوز اریتروپوئیتین صناعی تا ۱۲۰۰۰ واحد در هفته افزایش داده شد، Venofer (در صورت عدم تجویز) به درمان اضافه گردید، رتیکولوسیت جهت رد علل همولیتیک کم‌خونی اندازه‌گیری گردید و عللی چون خونریزی‌های پوستی مخاطی احشایی و بیماریهای التهابی بررسی گردید.

برای ۳۰ بیمار که پاسخی به تشدید درمان با اریتروپوئیتین نداشتند و علت واضحی برای توجیه کم‌خونی ایشان مشخص نشد، نمونه‌برداری مغز استخوان انجام شد.

کلیه اطلاعات وارد برنامه SPSS (version 11.0, SPSS Inc.) شد و ارتباط متغیرهای سن، جنس، نوع، مدت و میزان مصرف اریتروپوئیتین، دفعات انجام همودیالیز، مدت کلی درمان با همودیالیز و Eprex، سابقه بیماری زمینه‌ای و مصرف دارو و مصرف Venofer با شدت کم‌خونی ارزیابی گردید. P کمتر از ۰/۰۵ بعنوان ارتباط معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۵۸٪ بیماران مرد بودند. میانگین سنی بیماران ۵۹ سال بود (محدوده سنی ۷۵-۱۲ سال). بیماران در ۷ مرکز در تهران تحت درمان همودیالیز قرار داشتند. جدول شماره یک تعداد و درصد بیماران مربوط به هر مرکز را نشان می‌دهد.

جدول ۱- توزیع بیماران در مراکز همودیالیز مختلف

| بیمارستان | تعداد | درصد |
|------------|-------|------|
| امیرعلم | ۳۴ | ۶/۴ |
| لبافی نژاد | ۱۴۲ | ۲۷ |
| سینا | ۵۳ | ۱۰/۱ |
| شفا | ۱۳ | ۲/۴ |
| امام خمینی | ۱۲۸ | ۲۴ |
| امام حسین | ۱۱ | ۲ |
| هاشمی نژاد | ۱۴۹ | ۲۸/۱ |
| جمع | ۵۲۶ | ۱۰۰ |

با درمان کم‌خونی نیاز به تزریق فرآورده‌های خونی و عوارض متعدد این تزریقات برطرف می‌گردد. کاهش ضعف، خستگی و سایر علائم عمومی کم‌خونی موجب بهبود کیفیت زندگی بیماران می‌شود و بالاخره با پیشگیری از عوارض قلبی کم‌خونی مزمن، طول عمر بیماران افزایش می‌یابد (۲).

اریتروپوئیتین صناعی با نامهای مختلف چون Epoetin alfa، Eprex و Neorecormon (Epoetin Beta) به بازار دارویی دنیا عرضه شده است. این دارو در ابتدا به صورت وریدی تجویز می‌شد ولی تزریق زیرجلدی توسط جوامع بین‌المللی بعنوان راه انتخابی تجویز دارو اعلام گردید. دارو در افراد بالغ در دوز ۱۲۰-۸۰ واحد به ازای کیلوگرم وزن در هفته تجویز می‌گردد و انتظار می‌رود طی ۲ تا ۴ ماه عدد هموگلوبین و هما توکریت به حد مطلوب برسد (۳).

از مزایای درمان زیرجلدی دارو در مقایسه با تزریق وریدی، کاهش ۱۵ تا ۵۰٪ در دوز دارو و کاهش دفعات تزریق است. در ضمن بیمار شخصاً می‌تواند دارو را به خود تزریق کند (۴).

بنا بر آمار انجمن نفرولوژی ایران در حال حاضر بیش از ۱۲۰۰۰ بیمار دیالیزی شناخته شده در کشور وجود دارد و ایران از بزرگترین مصرف کنندگان اریتروپوئیتین صناعی در دنیا است.

از آنجا که گزارشات متعدد از کشورهای غربی بخصوص اروپایی از سال ۱۹۹۸ تاکنون در مورد بروز آپلازی گلبولهای قرمز بدنال تجویز اریتروپوئیتین صناعی بخصوص Epoetin اعلام گردیده است (۵) و در غالب موارد در مراکز دیالیز کشور تجویز این دارو به صورت روتین و مداوم برای بیماران دیالیزی صورت می‌گیرد و تاکنون بررسی در مورد مقاومت به اریتروپوئیتین و عارضه آپلازی بدنال تجویز دارو در ایران صورت نگرفته است، به نظرمی‌رسد بررسی موارد عدم پاسخ به این دارو و جستجوی علل این مقاومت از ارزش و اعتبار ملی برخوردار باشد. بدین ترتیب از یک طرف از هزینه ادامه بی‌نتیجه دارو جلوگیری می‌شود و از طرفی نحوه انتقال و تجویز مطلوب مشخص می‌شود و بالاخره چون تداوم مصرف اریتروپوئیتین در صورت بروز واکنش آپلازی گلبولهای قرمز فرد را در معرض خطر واکنشهای شدید و سیستمیک ایمنولوژیک قرار می‌دهد از بروز عوارض احتمالی جلوگیری می‌شود (۶).

مواد و روشها

در این تحقیق، اطلاعات مربوط به ۵۳۰ بیمار که در ۷ مرکز همودیالیز شهر تهران تحت درمان منظم قرار داشتند و حداقل

جدول شماره دو مدت زمان دریافت دارو در مراکز همودیالیز را در شروع طرح مشخص می‌نماید.

جدول ۲- توزیع بیماران بر اساس مدت زمان

دریافت همودیالیز

| مدت زمان همودیالیز | تعداد بیماران | درصد |
|--------------------|---------------|------|
| حدود ۶ ماه | ۸۷ | ۱۶/۲ |
| ۱ سال | ۱۰۰ | ۱۸/۸ |
| ۲ سال | ۶۵ | ۱۲/۲ |
| ۳ سال | ۶۰ | ۱۱/۴ |
| ۴ سال | ۵۱ | ۹/۷ |
| بیشتر از ۵ سال | ۱۶۷ | ۳۱/۷ |
| جمع | ۵۰۰ | ۱۰۰ |

جدول ۴- میانگین هموگلوبین طی شش ماه

مطالعه در بیماران مراکز همودیالیز مختلف

| بیمارستان | هموگلوبین نرمال | آئمی خفیف | آئمی شدید | میانگین Hb در ۶ ماه |
|------------|--------------------|--------------|--------------|------------------------|
| امیر اعلم | ۱۷/۶ | ۶۴/۷ | ۱۷/۶ | ۱۰/۷ |
| لبافی نژاد | ۳۲/۶ | ۵۴/۱ | ۱۳/۳ | ۱۰/۳ |
| سینا | ۲۶/۴ | ۶۷/۹ | ۵/۷ | ۱۰/۳ |
| شفا | ۲۳/۱ | ۵۸/۸ | ۲۳/۱ | ۱۰/۰ |
| امام خمینی | ۱۲/۷ | ۵۸/۸ | ۲۸/۵ | ۹/۹ |
| امام حسین | - | ۴۵/۵ | ۵۴/۵ | ۸/۳ |
| هاشمی نژاد | ۱۸/۰ | ۶۲/۶ | ۱۹/۴ | ۱۰/۶ |

۲۲/۴٪ بیماران قبل از نارسایی کلیه و حین درمان با همودیالیز از بیماری دیگری رنج می‌بردند که عمدتاً شامل دیابت، پرفشاری خون و بیماری قلبی بود.

هیچ‌یک از بیماران با اریتروپوئیتین ایرانی درمان نشده بودند. ۴٪ داروی کوباتی و ۳٪ داروی سوئسی به طور دائم مصرف می‌کردند ولی ۹۳٪ بیماران بنا بر داروی موجود در بازار، نوع سوئسی یا کوبایی دریافت می‌کردند. تمام بیماران (به جز ۱/۳٪) تحت درمان زیرجلدی دارو بودند. در نتیجه بررسی ارتباط آماری بین نوع دارو و نحوه تزریق با شدت کم‌خونی بعثت یک دست بودن نحوه درمان بیماران، انجام نشد.

۸/۴٪ بیماران در مدت ۶ ماه بررسی علاوه بر Eprex فرآورده خونی هم دریافت داشتند. ۹۵ بیمار (۱۹٪) بیماران کم‌خونی شدید (هموگلوبین کمتر از ۸ گرم در دسی‌لیتر) داشتند.

بعد از افزایش دوز Eprex به حداقل ۱۲۰۰۰ واحد در هفته و تجویز هفتگی Venofer به مدت ۴ هفته، به بیمارانی که علیرغم این درمان عدد رتیکولوسیت زیر یک و هموگلوبین کمتر از ۹ داشتند پیشنهاد انجام نمونه‌برداری مغز استخوان داده شد و برای ۳۰ بیمار با کسب رضایت شخصی، نمونه‌برداری انجام گرفت.

در ۶ مورد، مغز استخوان کاملاً طبیعی بود. در ۸ بیمار پرکاری واضح سلولهای خونی به نفع علل محیطی تخریب گلبولهای قرمز علیرغم بالا نبودن عدد رتیکولوسیت مشاهده شد (دو نفر هیپراسپلنسیسم، دو مورد سندرم همولیتیک اورمیک، دو نفر تالاسمی تشخیص داده نشده، دو مورد بدون علت مشخص). سایر نتایج شامل ۱ مورد فیبروز قابل توجه. ۳ مورد دیسپلازی

۴۹۰ بیمار در طی مطالعه آزمایشات ماهانه را به طور منظم انجام دادند. از آنجا که میزان دریافت Venofer, Eprex بسته به امکانات بیمارستانها در ماههای مختلف متفاوت بود، اعداد هموگلوبین هم متناسب با میزان دریافت دارو متفاوت بود. در نتیجه از عدد میانگین هموگلوبین بعنوان معیار شدت کم‌خونی بیماران و فاکتور وابسته در طرح استفاده کردیم. بدین ترتیب ۱۰۵ بیمار (۲۱/۶٪) هموگلوبین طبیعی داشتند. ۲۹۰ بیمار (۵۹/۵٪) کم‌خونی خفیف تا متوسط (هموگلوبین بین ۸ تا ۱۱ گرم در دسی‌لیتر) و ۹۵ بیمار (۱۹٪) کم‌خونی شدید (هموگلوبین کمتر از ۸) داشتند.

۷۰٪ بیماران اریتروپوئیتین با دوز ۴۰۰۰ واحد در هفته یا بیشتر دریافت می‌کردند. جدول شماره ۳ میزان دقیق مصرف Eprex را نمایش می‌دهد.

جدول ۳- توزیع بیماران بر اساس میزان متوسط دریافت

اریتروپوئیتین صناعی در هفته

| دوز Eprex (واحد) | تعداد بیماران | درصد |
|------------------|---------------|------|
| کمتر از ۲۰۰۰ | ۴۳ | ۸/۱ |
| ۲۰۰۰ | ۱۲۰ | ۲۲/۶ |
| ۴۰۰۰ | ۱۱۲ | ۲۱/۱ |
| ۶۰۰۰ | ۲۱۲ | ۴۰ |
| ۸۰۰۰ | ۲۱ | ۴ |
| ۱۰۰۰۰ | ۸ | ۱/۵ |
| ۱۲۰۰۰ | ۱۰ | ۱/۹ |
| بیش از ۱۲۰۰۰ | ۴ | ۰/۸ |
| جمع | ۵۳۰ | ۱۰۰ |

بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه بدلیل متعدد در معرض کمبود ذخائر آهن بدن هستند. به دنبال درمان با Eprex نه تنها میزان فعالیت خون سازی بلکه سرعت انجام آن هم افزایش می‌یابد. بطوری‌که سلول‌های ماکروفاژی مغز استخوان حتی در صورت وجود مقادیر کافی آهن، فرصت کافی برای دراختیار گذاردن آن به سلول‌های خون‌ساز را ندارند. بنابراین تجویز آهن بخصوص در فرم تزریقی کمک مؤثری در تاثیرگذاری Eprex بر خون‌سازی مغز استخوان و تصحیح کم‌خونی بیماران دارد (۷). در این مطالعه مشخص گردید تنها ۵۰٪ بیماران آهن تزریقی دریافت می‌کردند و بیمارانی که Venofer دریافت می‌داشتند پاسخ بهتری به درمان Eprex در تصحیح کم‌خونی نشان دادند.

اگر چه ۸۰٪ بیماران حداقل دوز Eprex را دریافت می‌کردند، کنترل دقیقی در زمینه نحوه ادامه دارو وجود نداشت. حتی مواردی از ادامه دارو در دوزهای قابل توجه علیرغم عدم پاسخ درمانی مشاهده گردید. ریشه‌یابی علت عدم پاسخ و تصحیح عامل زمینه‌ای در این موارد اهمیت دارد. در تعدادی از موارد علت کم‌خونی بیماران تنها با بررسی مغز استخوان میسر گردید. بنابراین ارزیابی دقیق علت کم‌خونی در موارد مقاومت به دوزهای استاندارد Eprex و از جمله بررسی مغز استخوان می‌تواند از اتلاف سرمایه و تجویز مداوم و طولانی دارو در مقادیر زیاد که بی‌نتیجه است و ممکن است با عوارضی چون افزایش فشار خون و تشدید انعقادپذیری همراه گردد و حتی در صورت شواهد آپلازی سلول‌های مغز استخوان بدنبال مصرف Eprex مریض را در خطر بروز واکنشهای سیستمیک ایمنولوژیک قرار دهد، جلوگیری نماید (۱).

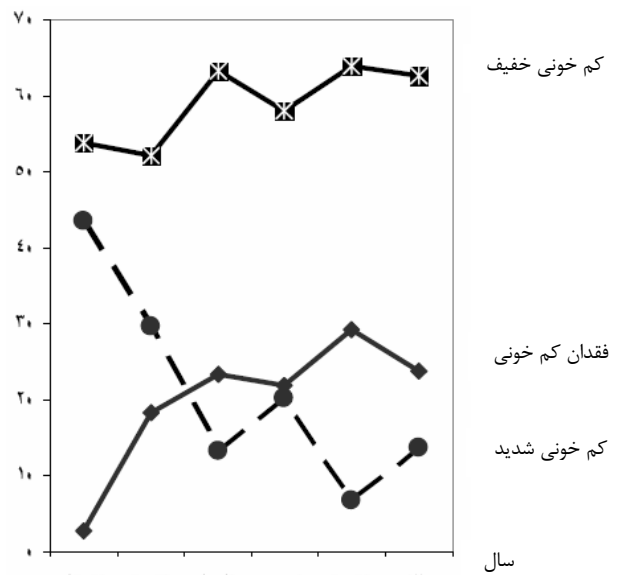
در این مطالعه یک مورد آپلازی گلبولهای قرمز مغز استخوان مشاهده گردید. این بیمار تحت همودیالیز، اخیراً پیوند کلیه ناموفق داشت. بررسی از نظر همولیز و عفونت ویروس سیتومگال (CMV) منفی بود.

چهار رکن تشخیصی آپلازی گلبول قرمز مغز استخوان (PRCA) بدنبال تجویز Eprex شامل عدم تأثیر دارو و حتی تشدید کم‌خونی بدنبال درمان، رتیکولوسیت کمتر از ۱۰۰۰۰ در میلیتر مکعب خون، مشاهده کمتر از ۵٪ سلولهای اریتروبلست در بررسی آسپیره مغز استخوان در کنار تکامل طبیعی سایر رده‌های سلولی و وجود آنتی‌بادی ضداریتروپوئیتین در خون بیمار است (۶). سایر علل PRCA شامل بیماریهای اتوایمیون سیستمیک، عفونتهای ویروسی بخصوص پاروویروس B19 و بیماریهای لنفوپرولیفراتیو است (۸، ۱۵).

مغز استخوان (MDS)، ۳ مورد کم‌خونی مگالوبلاستیک و ۸ مورد هیپوپلازی خفیف احتمالاً در زمینه بیماری مزمن (در ۴ مورد علت مشخص شد) و یک مورد آپلازی گلبولهای قرمز تشخیص داده شد. در واقع شایعترین علل کم‌خونی بیماری مزمن، آنمی مگالوبلاستیک و آنمی میلودیسلپلاستیک بود.

عوامل مؤثر بر کاهش شدت کم‌خونی شامل افزایش سن (p=۰/۰۰۱)، مصرف طولانی Eprex (p=۰/۰۰۱)، مصرف همزمان Venofer (p=۰/۰۱۱)، فقدان بیماری زمینه‌ای (p=۰/۰۴۰) و درمان در مراکز با پوشش بیمه کاملتر برای بیماران (p=۰/۰۱۱) بود.

نمودار شماره ۱ ارتباط شدت کم‌خونی با سن بیماران را نمایش می‌دهد.



نمودار ۱ - ارتباط شدت کم‌خونی با سن بیماران

بحث

در دهه گذشته مراقبت از بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه پیشرفت قابل ملاحظه‌ای، بخصوص بدلیل تاثیر اریتروپوئیتین صناعی در تصحیح کم‌خونی بیماران، نموده است.

در این مطالعه که به صورت جمع‌آوری بیمار در ۷ مرکز دیالیز شهر تهران انجام گردید، ۸۰٪ بیماران حداقل دوز قابل قبول Eprex (۴۰۰۰ واحد در هفته) دریافت می‌کردند و به وضوح عدم دسترسی به دارو با تشدید کم‌خونی در بعضی ماهها برای بیماران همراه بود و بیمارستانی که پوشش بیمه کاملتری (شامل بیمه تامین اجتماعی و خدمات درمانی هر دو) را دارا بودند، نسبت به مراکز دیالیز امام خمینی و امام حسین که تنها پوشش بیمه تامین اجتماعی را دارند، در درمان کم‌خونی بیماران موفقتر بودند.

برای بیماران است ولی ۸۰٪ بیماران همچنان از درجاتی از کم‌خونی رنج می‌بردند. با توجه به بحث تأثیر کم‌خونی در عوارض قلبی و عروقی و کاهش طول عمر بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، تلاش بیشتر در بر طرف کردن کم‌خونی بیماران اهمیت می‌یابد (۱).

عدم بررسی مسمومیت با آلومینوم، عدم بررسی ژنتیکی در موارد دیسپلازی مغز استخوان، عدم اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضداریتروپوئیتین و تست پاراتیروئید و مبهم ماندن تشخیص علت کم‌خونی در چند بیمار جزو محدودیتهای این مطالعه به شمار می‌رود.

در پایان پیشنهاد می‌شود: از آنجا که اریتروپوئیتین صناعی دارویی گران قیمت است و برای درمان، دوز مناسب دارو لازم است، لذا بیمه‌هایی با پوشش کامل دولتی برای تهیه رایگان دارو در اختیار بیماران تمام مراکز دیالیز قرار گیرد. با توجه به این مهم که بیمارانی که آهن تزریقی (Venofer) دریافت می‌کنند پاسخ بهتری به درمان با اریتروپوئیتین صناعی داده‌اند، شاید بهتر باشد در صورت فقدان ممنوعیت مصرف، Venofer همراه اریتروپوئیتین برای همه بیماران تجویز گردد (۱۳). امکان اندازه‌گیری سطح اریتروپوئیتین در برنامه‌ریزی شروع و ادامه درمان با اریتروپوئیتین صناعی مفید است، در صورتی که این امکان هنوز در شهر تهران وجود ندارد. تهیه کیت‌های مناسب برای بررسی وجود و سطح آنتی‌بادی ضداریتروپوئیتین در پیگیری بیماران تحت درمان با Eprex و بخصوص در موارد عدم پاسخ مطلوب کمک‌کننده است (۱۴) و در نهایت توصیه می‌شود مطالعه مذکور در سطح کلیه مراکز دیالیز کشور و زیر نظر انجمن نفرولوژی ایران صورت گیرد تا آمار گویایی از کل موارد تحت درمان دیالیز منظم بدست آید.

تشکر و قدردانی

از بخش همودیالیز بیمارستانهای امیر اعلم، لبافی نژاد، امام خمینی، امام حسین، سینا، هاشمی نژاد و کلینیک شفا و همچنین از خانم دکتر رازقی، خانم دکتر عصاره، خانم دکتر ابوالقاسمی و آقای طبخی که در جمع‌آوری اطلاعات ما را همراهی کردند، کمال تشکر و قدردانی داریم.

ناقص بود. اگر چه بررسی عفونت پاروویروس B19 و اندازه‌گیری آنتی‌بادی ضداریتروپوئیتین در این مطالعه انجام نگردید ولی توصیه می‌شود موارد آپلازی بدنبال Eprex حتما اعلان گردد حتی اگر سطح آنتی‌بادی اندازه‌گیری نشده باشد (۸).

گزارشات فراوانی در مورد بروز آپلازی در بیماران کلیوی بخصوص از کشورهای اروپایی وجود دارد. اوج بروز این عارضه مربوط به سالهای ۱۹۹۸ و ۲۰۰۳ بوده است. در تحقیقی از کشور فرانسه در طی این دوره ۵ ساله، ۱۹۱ مورد آپلازی در مقایسه با ۳ مورد طی سالهای ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۹ گزارش شده است. بیشترین شیوع از کشور فرانسه و انگلستان گزارش شده است. شیوع در فرانسه ۱/۷ در ۱۰۰۰۰۰ در مقایسه با ۰/۲۶ در ۱۰۰۰۰۰ از آلمان است. در حالی که آلمان بیشترین تعداد بیماران همودیالیزی و تحت درمان با اریتروپوئیتین را داراست (۱۰،۹).

آمار آمریکایی‌ها بسیار کمتر از این مقدار است (۸). از آنجا که آمار موجود از کشورهای مختلف در این زمینه بسیار متفاوت و متناقض است، تفاوت در ساختار ترکیبات نگهدارنده دارو مربوط به کارخانه‌های داروسازی مختلف، بعنوان یکی از علل بروز این عارضه مطرح گردیده است.

آمار کشور سوئیس در مقایسه با آلمان و آمریکا قابل توجه است. در این زمینه نحوه نگهداری و انتقال دارو در زنجیره سرد بعنوان توجیه تفاوت بروز آپلازی مطرح شده است. بالاخره نحوه تزریق دارو اهمیت دارد. چراکه این عارضه اصولاً با تزریق زیرجلدی دیده می‌شود. در واقع تزریق زیرجلدی عامل تحریک واکنش ایمونولوژیک و بروز آنتی‌بادی ضداریتروپوئیتین می‌باشد. یکی از ارکان تشخیصی این عارضه، جستجوی آنتی‌بادی در گردش خون بیمار است. بر این اساس تزریق زیرجلدی اریتروپوئیتین صناعی در بعضی از کشورها نظیر اسپانیا ممنوع شده است و دارو صرفاً به صورت وریدی تجویز می‌گردد (۹).

نکته عجیب در این مطالعه کم‌خونی شدیدتر در بیماران جوانتر نسبت به پیرها و تأثیر بهتر دارو در بیماران با سابقه طولانی‌تر همودیالیز بود. شاید نیازهای تغذیه‌ای بیشتر جوانترها یا عدم پذیرش درمانهای ویتامینی شامل آهن و اسید فولیک در این افراد وجود داشته باشد.

در مورد ارتباط بین مدت زمان دیالیز با شدت کم‌خونی شاید تشکیل کیست‌های کلیوی و ترشح اریتروپوئیتین از آنها به مرور زمان، در تصحیح کم‌خونی کمک کرده باشد (۱۱،۱۲).

در مجموع تنها ۸٪ بیماران نیاز به تزریق خون طی این دوره شش ماهه داشتند که نشانه اهمیت و تأثیر درمان با Eprex

REFERENCES

1. Dessypris EN, Wintrop JM, editors. *Clinical Hematology*. 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005;p:1421-27.
2. Besarab A. Cardiovascular risk and CKD. *Am J Kidney Dis* 2002;40:439-46.
3. (No author listed). NKF- K/DOQI administration of Epoetin. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1):5207-11.
4. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL. Subcutaneous compared with intravenous Epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998;339:578-83.
5. Casadevall N, Nataf J, Viron B. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346(7):469-75.
6. Rossert J, Casadevall N, Kai-Owe E. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:398-406.
7. Akcicek F, Ozkahya M, Cirik A, Atabay G, Basci A. The efficiency of fractionated parenteral iron treatment in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1997;13:109-12.
8. Collins AJ, Li S, Adamson JW, Giberst DT. Assessment of pure red-cell aplasia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43(3):464-70.
9. Cournoyen D, Toffelmire EB, Wells GA. Anti-erythropoietin antibody mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendation for minimization of risk. *J Am Nephrol* 2004;15:2728-34.
10. Bennet CL, Luminasi S, Nissenson AR, Tallman MS, Kilinge SA, Mcwilliams N, et al. Pure red-cell aplasia and Epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351(14):1403-8.
11. Majdan M, Ksiazek A, Koziol M, Spasiewicz D. Plasma erythropoietin level and iron reserves in hemodialysis patients with and without acquired cystic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 1997;29(1):113-8.
12. Shalhoub RJ, Rajan U, Kim VV, Goldwasser E, Kark JA, Antoniou LD. Erythrocytosis in patients on long-term hemodialysis. *Ann Intern Med* 1982;97(5):686-90.
13. Fesiuk AF, Mordik AI, Borisova EV, Borisova AV, Lovchinskii EV. Use of Venofer for iron deficiency correction in patients undergoing programmed hemodialysis. *Ter Arkh* 2003;75(8):59-61.
14. Casadevall N, Eyelyne D, Molho P. Antibody against erythropoietin in a patient with pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 2002;334(7):630-33.
15. Geetha D, Zachary JB, Baldado HM. Pure red cell aplasia caused by Parvovirus B19 infection in solid organ transplant recipients: A case report & review of the literature. *Clin Transplant* 2000;14:586-91.