

بررسی جهش رشد قدی کودکان بعد از پیوند کلیه در

بیمارستان لبافی نژاد

۷۹ - ۱۳۷۷

دکتر حسن اتوکش (دانشیار)*، دکتر نکیسا هومن (دستیار)*

*بخش فوق تخصصی کلیه اطفال، بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)، دانشگاه علوم پزشکی ایران

چکیده

مقدمه: کودکان مبتلا به نارسایی مزمن کلیه در کل دارای رشد قدی کمتری هستند. اگرچه با پیوند کلیه سرعت رشد قدی کودکان افزایش می یابد، ولی حتی کودکانی که بلافاصله از انجام پیوند خوب رشد کردند بعد از چندین سال از پیوند دچار اختلال رشد واضح شده اند. بررسی حاضر در رابطه با جهش رشد کودکان بعد از پیوند کلیه و تعیین ارتباط آن با میزان کمبود رشد (Height deficit) و نمره انحراف معیار (Standard deviation score) هنگام انجام پیوند کلیه، سن، جنس، طول مدت پیوند، مدت زمان نارسایی کلیه قبل از انجام پیوند و عملکرد بافت پیوندی می باشد.

مواد و روشها: در این بررسی که بصورت توصیفی آینده نگر انجام شد، تعداد ۲۵ کودک پیوند کلیه در درمانگاه سرپایی بیمارستان لبافی نژاد از مهر ۱۳۷۷ لغایت ۱۳۷۹ از نظر قد مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته ها: جهش رشد در جنس مونث، در بیماران با اختلالات توبولی، گروه preemptive و در هر سه گروه سنی دیده شد. با روش رگرسیون خطی ساده و مرحله ای در سال اول بعد از پیوند، تنها اختلاف آماری معنی دار و منفی بین جهش رشد قدی با کمبود رشد (HTD . b) هنگام انجام پیوند ($p < 0.05$) و در سال دوم ارتباط آماری معنی دار و مثبتی بین جنس (دختر) و جهش رشد قدی یافت شد ($p < 0.05$). این یافته با جهش رشد هنگام بلوغ بیماران مطابقت دارد، چون سن بلوغ در دختران زودتر از پسران می باشد.

نتیجه گیری و توصیه ها: پیوند کلیه به تنهایی نقش مؤثری در ایجاد جهش کامل رشد قدی کودکان بالای ۵ سال ندارد و لازم است تمهیدات دیگری برای بهتر کردن رشد این بیماران در نظر گرفته شود.

عنوان نارسایی کلیه تعریف شد. کمبود رشد (Height deficit) که از تفاوت قد بیمار از میانگین نرمال برای سن و جنس و نمره انحراف معیار (SDS) یا Z score که از تفاضل قد بیمار از میانگین قد برای سن تقویمی تقسیم بر انحراف معیار میانگین برای سن و جنس (۳) محاسبه شد. جهش رشد قدی به افزایش یک SDS اطلاق شد. برنامه درمانی برای کلیه بیماران یکسان بوده است. تمامی بیماران بعد از انجام مرحله Induction (با متیل پردنیزولون 15 mg/kg / day ، سیکلوسپورین 12 mg/kg در روز و آزاتیوپرین 2 mg/kg / day) روی درمان خوراکی پردنیزولون به مقدار 2 mg/kg / day به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز گذاشته می شدند. تدریجاً مقدار داروی فوق کاسته می شد تا به میزان 0.15 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن یک روز در میان بعد از ۶ ماه از زمان پیوند برسد. مقدار سیکلوسپورین با کنترل سطح خونی تدریجاً کاسته می شد تا به $5 - 6 \text{ mg/kg}$ / day و سطح خونی 200 برسد. دوز آزاتیوپرین نیز ثابت بود مگر آنکه لکوپنیا 198 میشد که متناسب با تعداد لکوسیت ها مقدار دارو متعادل می گشت. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از برنامه نرم افزاری SPSS استفاده شد. برای مقایسه جهش رشد با متغیرهای ذکر شده از روش Regression analysis خطی به روش ساده و مولتیپل و برای مقایسه میانگین و انحراف معیار دو گروه از t-test استفاده شد.

یافته‌ها

از مهر ماه سال ۱۳۷۷ لغایت ۱۳۷۹ در مجموع ۲۵ کودک پیوند کلیه در درمانگاه اطفال بیمارستان لبافی‌نژاد از نظر قد و عملکرد کلیه تحت پیگیری قرار گرفتند. متوسط میزان کمبود رشد بیماران قبل از پیوند کلیه 20.7 با انحراف معیار 10.55 بود. متوسط نمره انحراف معیار کمبود رشد بیماران قبل از پیوند کلیه 3.5 - با انحراف معیار 1.72 بدست آمد.

مقدمه

کودکان مبتلا به نارسایی مزمن کلیه در کل دارای رش ssx قدی کمتری هستند (۱) اگرچه با پیوند کلیه سرعت رشد قدی کودکان افزایش یافت (۲) ولی حتی کودکانی که بلافاصله از انجام پیوند خوب رشد کردند بعد از چندین سال از پیوند دچار اختلال رشد واضح شدند (۳).

با توجه به آنکه امروزه تعداد بیشتری از کودکان با نارسایی مزمن کلیه در کشور ما تحت پیوند کلیه قرار می گیرند، در مورد نحوه رشد گیری این بیماران تا کنون اقدامی انجام نشده است. هدف از این مطالعه بررسی جهش رشدی کودکان بعد از پیوند کلیه، تعیین کمبود رشد و نمره انحراف معیار در هنگام انجام پیوند و بررسی تغییرات آن در سال اول و دوم بعد از پیوند کلیه و تعیین فاکتورپیش گویی کننده جهش رشد قدی بیماران بعد از پیوند کلیه می باشد. شاید این طرح تحقیقی به شناسایی بیماران کوتاه قد و نحوه رشد گیری آنان کمک کند تا در صورت نامطلوب بودن، تدابیری اتخاذ گردد تا هورمون رشد با سهولت بیشتر در اختیار بیماران قرار گیرد و بیماران به استفاده از هورمون رشد تشویق شوند.

مواد و روشها

مطالعه فوق یک بررسی توصیفی آینده‌نگر می باشد. قد تمامی کودکان با سابقه نارسایی مزمن کلیه که در بخش پیوند بیمارستان لبافی‌نژاد تحت پیوند کلیه قرار گرفته بودند و عملکرد بافت پیوندی در حد قابل قبول داشتند، از مهر ماه سال ۱۳۷۷ به صورت سرپایی به فواصل ۳-۶ ماه توسط فرد ثابت و روش استاندارد اندازه گیری شد. اطلاعات مربوط به تاریخ تولد بیمار، تاریخ عمل پیوند، مدت نارسایی کلیه، علت نارسایی کلیه، از برگه ثبت اطلاعات که برای تمامی بیماران پیوندی پرمی شود استخراج گردید. متغیرهای مطالعه عبارت بودند از عملکرد کلیه که با استفاده از فرمول شوارتز اندازه‌گیری شد و مقادیر بالای 80 میلی لیتر در دقیقه طبیعی و مقادیر کمتر از 80 میلی لیتر در دقیقه به

جدول ۱- میانگین کمیود رشد قدی و میانگین نمره انحراف معیار قد بیماران قبل از پیوند کلیه
(Independent T test)

متغیرها	میانگین کمیود رشد قدی	P Value	نمره انحراف معیار	P Value
جنس	-۲۳/۶۵	۰/۳۵	-۴/۰۵	۰/۲۵
مذکر	-۱۹/۳۴		-۳/۲	
مؤنث				
سن (سال)	-۱۷/۶	۰/۳۸	-۳/۱۲	۰/۱۸
<۱۰	-۲۳/۶		-۳/۷۶	
>۱۰				
علت نارسایی کلیه	-۲۳/۶۵	۰/۳۰	-۳/۹۲	۰/۲۰
توبولی	-۱۳/۱۹		-۲/۳۲	
گلوبروولی				
مدت نارسایی شدید کلیه	-۲۲/۳	۰/۶۲	-۳/۷	۰/۵۲
کلیه	-۱۹/۵		-۳/۱۲	
Preemptive همودیالیز				

جدول شماره ۳- تغییرات نمره انحراف معیار قد در سال اول

و دوم بعد از پیوند بر اساس مدت دیالیز

تغییرات نمره انحراف معیار قد (Δ SDS)

مدت همودیالیز	ماه ۱۲	ماه ۲۴
همودیالیز	-۰/۰۶	۰/۳۹
preemptive	۰/۶۴	۱/۰۸

۱۷ نفر پسر و ۸ نفر دختر بودند. در سال اول دختران بهبودی رشد چشم‌گیری نشان دادند (۳/۷۴ در مقابل ۱/۵۱ سانتی‌متر) و در سال ۲ بعد از پیوند جهش کامل رشد قدی مشاهده شد (Δ SDS=۱/۳۹) در حالی که پسرها افزایش رشد قدی ناچیزی (Δ SDS=۰/۲۶) را نشان دادند (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۴- تغییرات نمره انحراف معیار قد در سال اول

و دوم بعد از پیوند بر اساس علت نارسایی کلیه

تغییرات نمره انحراف معیار قد (Δ SDS)

علت نارسایی کلیه	ماه ۱۲	ماه ۲۴
سیستینوزیس	۱/۶	۱/۴
ریفلاکس	-۰/۱۶	۰/۶۲
بیماری‌های مادرزادی	۰/۳۹	۰/۸۸
سندرم نفروتیک	-۰/۱۷	
گلوبولونفریت	-۰/۱	-۰/۴۱

جدول شماره ۲- تغییرات نمره انحراف معیار قد در سال اول

و دوم بعد از پیوند بر اساس جنس

تغییرات نمره انحراف معیار قد (Δ SDS)

جنس	ماه ۱۲	ماه ۲۴
پسر	-۰/۰۱	۰/۲۶
دختر	۰/۷۱	۱/۳۹

انحراف معیار در ماه‌های ۱۲ و ۲۴ با متغیرهای سن زمان پیوند، جنس، کمبود رشد زمان پیوند، نمره انحراف معیار زمان پیوند، نمره انحراف معیار قبل از پیوند، طول مدت پیوند، طول مدت نارسایی کلیه و عملکرد کلیه رگرسیون خطی ساده و stepwise انجام شد.

بحث

هدف از این مطالعه بررسی اثر پیوند کلیه بر جهش رشد بیماران با سابقه نارسایی مزمن کلیه می‌باشد. در مقایسه با گزارش سال ۱۹۹۶ NAPRTCS (۴) میانگین SDS کمبود رشد در تمامی گروه‌های سنی این مرکز بیشتر بوده است. برای توجیه این مسئله به چند نکته باید توجه داشت: نخست آنکه بدلیل موجود نبودن جدول استاندارد خاص کودکان ایرانی برای محاسبه کمبود رشد و نمره انحراف معیار هر سن از جدول میانگین قد و نمره انحراف معیار کودکان انگلیس استفاده شده است (۵) و به تبع کودکان انگلیسی قد بلندتری از کودکان ایرانی دارند، دومین نکته آنکه قسمت اعظم کودکان با نارسایی مزمن کلیه از سوء تغذیه رنج می‌برند زیرا علاوه بر بی‌اشتهایی ناشی از اورمی، محدودیت‌های غذایی که بدون نظارت متخصص تغذیه توصیه می‌شود و فقر اقتصادی و فرهنگی نیز مزید بر علت هستند.

در ضمن بسیاری از این بیماران در مراکز دیالیز می‌شوند که از حداقل کفایت مطلوب دیالیز برخوردار نیستند (۶) و لذا اصلاح مناسب اسیدوز، کم‌خونی و استئو دیستروفی کلیوی صورت نمی‌گیرد. در بیماران نارسایی کلیه مقاومت به هورمون رشد و IGF-1 وجود دارد. ترشح هورمون رشد نرمال ولی نیمه عمر آن طولانی می‌شود و تعداد گیرنده‌های هورمون رشد کاهش می‌یابد. تولید IGF-1 کاهش و سطح سرمی IGF-1 و IGFBP-1 افزایش می‌یابد. این عدم تعادل باعث کاهش بیواکتیویته IGF شده نقش مهمی را در کاهش رشد قدی دوران نارسایی کلیه به عهده دارد (۷). اگر چه بیمارانی که دیالیز می‌شوند رشد خوبی ندارند ولی بعد از پیوند سرعت رشد خوبی پیدا می‌کنند ولی رشد کم قبل از پیوند کلیه و از دست دادن پتانسیل رشد در دوران بلوغ تاثیر زیادی بر قد نهایی فرد می‌گذارد (۸، ۹).

در سال اول بهبودی رشد قدی به ویژه در گروه سنی ۵-۱۰ سال مشاهده شد. گروه سنی بالای ۱۰ سال جهش رشد بهتری را

سن بیماران در زمان انجام پیوند ۴/۵۶-۱۵/۲۵ سال بود (mean ۱۰/۳۹±۲/۹۵) بعد از پیوند بهبودی رشد در هر سه گروه سنی مشاهده شد ولی این تغییر در سال اول بعد از پیوند در گروه سنی ۵ - ۱۰ سال بیشتر بوده است [Δ SDS=۰/۵۳ و Δ HTD = ۲/۹] و در سال دوم بعد از پیوند سرعت رشدگیری آهسته‌تر شده و در گروه سنی بالای ۱۰ سال افزایش محسوس‌تری داشته است [Δ HTD=۳/۹۷ و Δ SDS=۰/۷۳] (جدول شماره ۱).

مدت پیوند کلیه در این بیماران ۱۲-۴۱ ماه بود (Mean ۲۰/۷±۸/۹۶ S D).

از این تعداد ۱۰ نفر بصورت preemptive پیوند کلیه شدند و ۱۵ نفر به مدت ۲ - ۳۶ ماه همودیالیز می‌شدند. (Mean ۱۷/۶±۱۰/۹۳ S D) گروهی که به صورت preemptive پیوند شدند در مقایسه با گروه بیماران با سابقه همودیالیز رشد قدی بهتری را در ماه ۱۲ (۳/۹۴ در مقابل ۱/۰۷) و ۲۴ بعد از پیوند نشان دادند (۵/۶ در مقابل ۲/۳) و سرعت رشدی ۲ برابر گروه همودیالیزی داشتند و تنها جهش کامل رشد (Δ SDS ۱/۰۸) در مقابل ۰/۳۹) در این گروه مشاهده شد. اگر چه در هر دو گروه سرعت رشد در پایان سال دوم کاهش نشان داد ولی همچنان گروه preemptive جهش رشد قدی را بطور کامل حفظ نمود (جدول شماره ۳).

علت نارسایی کلیه در ۴ مورد سیستمیوزیس، ۳ مورد سندرم نفروتیک، ۱۰ مورد ریفلاکس نفروپاتی، ۴ مورد گلوبولونفریت، ۴ مورد بیماری‌های ارثی مادرزادی بود. میزان کمبود رشد به ترتیب (۲۹/۱، ۱۲/۳۳، ۲۳/۷۲، ۱۳/۸۳ و ۲۹/۱- سانتی متر) و نمره انحراف معیار به ترتیب (۴/۸۹، ۲/۲۴، ۳/۷، ۲/۳۸ و ۳/۳۲). قبل از پیوند کلیه گروه با بیماری توپولی کلیه کمبود رشد شدیدی داشتند که از نظر آماری معنی‌دار بود. بعد از ۱۲ و ۲۴ ماه از زمان پیوند کلیه بیشترین میزان جهش رشد (Δ SDS) در گروه مبتلا به توپولوپاتی بویژه بیماران سیستمیوزیس دیده می‌شود (۱/۶ و ۱/۴) در گروه گلوبولونفریت پسرفت رشد مشاهده شد (۰/۴۱-). سایر گروه‌ها جهش رشدی نسبی و ناکاملی (۰/۱۶-۰/۸) دادند (جدول شماره ۴).

جهت یافتن مهمترین عوامل تعیین کننده جهش رشد قدی بعد از پیوند کلیه، مقادیر تغییرات رشد و تغییرات نمره

بندی بلوغ مورد استفاده قرار نگرفته است. در مطالعات NAPRTCS ارتباط معنی‌داری بین سن زمان پیوند(ارتباط

جدول شماره ۵- نتیجه رگرسیون خطی ساده و stepwise در ماه ۱۲ و ۲۴ بعد از پیوند

متغیر وابسته	متغیر مستقل	۱۲	۲۴	۲۴
تغییرات کمبود قد در ماه	کمبود رشد قدی قبل از پیوند	میزان در ماه ۱۲	تغییرات نسبی و انحراف معیار در ماه ۱۲	تغییرات نسبی و انحراف معیار در ماه ۲۴
Adj.R squa.	دختر	۰/۲	۰/۴۳	۰/۵
Intercept	دختر	-۲/۰۶	۱/۸۲	۰/۲۵
شیب	دختر	-۰/۲	۵	۱/۱۳
خطای استاندارد	دختر	۰/۷	۲	۰/۳۵
P value	دختر	۰/۰۱۳	۰/۰۳۸	۰/۰۱۳

معکوس) و جنس مذکر (ارتباط معکوس) با میزان کمبود رشد و SDS هنگام انجام پیوند گزارش کردند(۴) و در مطالعه دیگر (۱۲، ۷، ۱۱) فاکتورهای مختلفی از قبیل سن، جنس، نژاد، نوع دهنده، میزان SDS زمان پیوند و میزان کمبود رشد را برای مدت ۲، ۳ و ۴/۵ سال مورد بررسی قرار دادند (۱۳) و نتیجه‌گیری کردند که در اکثر کودکان بالای ۶ سال تسریع رشد مشاهده نمی‌شود و به کارگیری تمهیدات دیگری را برای بهتر کردن کیفیت زندگی این بیماران توصیه نمودند.

در سال دوم بعد از پیوند نشان دادند ولی در گروه سنی ۵ - ۱۰ سال پسرفت واضح آهنگ رشد دیده شد. اگر چه این تفاوت اندک است ولی این امر احتمالاً به دلیل مداخله جهش رشد ناشی از بلوغ می‌باشد. هم چنین جنس مؤنث سرعت رشد بیشتری نشان دادند و از آن جایی که سن بلوغ در دختران ۲ سال زودتر از پسرها می‌باشد لذا این تفاوت سرعت رشد قابل توجیه می‌باشد. در یک مطالعه بر روی کودکان در سن بلوغ (۱۰ ≥ سال) بعد از پیوند کلیه (۱۰) نتیجه‌گیری کردند که بیشترین بهبودی SDS قد در سال اول بعد از پیوند و در کودکانی که بیشترین میزان فیلتراسیون گلومرولی و کوتاهترین قد زمان انجام پیوند را داشتند دیده شد ولی از نظر تفاوت جنس اختلافی را ذکر نکردند (۱۰، ۱۱).

بیمارانی که تظاهرات اختلال توبولر داشتند و بیماران با ریفلاکس نفروپاتی بیشترین میزان کمبود رشد را هنگام پیوند داشتند جهش رشد قدی در این بیماران بویژه گروه سیستموزیس واضح تر بود. بیماران با بیماریهای توبولوانترسیسیل حتی در فقدان نارسایی مزمن کلیه دارای اختلال رشد شدید قدی می‌باشند که به دلیل کاتابولیسم بافتی، از دست دادن کاتیون‌ها و سوءتغذیه می‌باشد و در بیماران سیستموزیس رسوب کریستالهای سیستمین در هیپوفیز، هیپوتالاموس، صفحه غضروفی رشد و هیپوتیروئید مزید بر علت می‌باشد. کلیه بیماران سیستموزیس این مرکز قبل و بعد از پیوند کلیه تحت درمان با فسفوسیستامین قرار می‌گیرند.

در جدول های شماره ۶، نتایج آنالیز رگرسیون خطی بیماران به روش ساده و مرحله‌ای نشان داده شده است. در ماه ۱۲ بعد از پیوند میزان بهبودی رشد ارتباط معکوس با میزان کمبود رشد هنگام پیوند دارد یعنی بیمارانی که قد کوتاه‌تری داشتند سرعت رشد بیشتری داشتند. ولی در آنالیز رگرسیون ساده و مرحله‌ای در سال دوم بعد از پیوند جنس اهمیت بیشتری پیدا کرد و افرادی که جنس مذکر داشتند سرعت رشد کمتری داشتند و هیچگونه ارتباط آماری معنی‌داری بین جهش رشد بیماران و سایر متغیرها یافت نشد. علت این امر مداخله اثر رشد ناشی از بلوغ جنسی بود که در گروه مؤنث زودتر از گروه مذکر رخ می‌دهد و حدود ۶۲٪ دختران در این مطالعه هنگام انجام پیوند کلیه سن بالای ۱۰ سال داشتند و لذا در سال دوم بعد از پیوند در سن بلوغ بودند. اگر چه در این مطالعه معیارهای ظاهری جدول Tanner برای درجه

منابع

1. Rees L. Growth posttransplantation in children: Steroids and growth inhibition .In : Tejani AH, Fine RN. Pediatric renal transplantation. New york: Wiley - Liss, 1994 ; 423 - 439.
2. Schaefer F, Mehls O. Endocrine and growth disturbances. In : Barratt TM, Avner ED, Harmon 4th ed. Lippincot Williams & Wilkins .1999; 1197 - 1230.
3. Harmon WE , Jabs K : Factors affecting growth after renal transplantation. JASN. 1992 2: S295-S303.
4. Fine RN , Stablein DM , Tejani A . Do children exhibit catch -up growth posttransplantation : North America Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study special study. *Pediatr Nephrol* 1995 9: S66 - S 68 .
5. Preece MA. Evaluation of growth and development. In: Holliday MA, Barratt TM, Avner ED , et. al . *Pediatric nephrology* . 3rd ed. Baltimore; Williams & Wilkins, 1994; 378 - 396 .
- ۶- شهبازی، بررسی کفایت همودیالیز در استان اهواز، کنگره بین‌المللی نفرولوژی و پیوند، تهران سال ۱۳۷۹
7. Antoniazzi F, Mengarda F, Lauriola S < et. al. Growth and renal function. *Pediatr med chir*. 1997 sep -oct; 19 (5): 341-7.
8. Warady BA; Hebert D; Sullivan EK: Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents . The 1995 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11 (1): 49 - 64 .
9. Van Diemen Steenvoorde R ; Donckerwolcke RA : Growth and sexual maturation in pediatric patients treated by dialysis and following kidney transplantation. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1998; 343: 109 - 17. (Abs.)
10. Andre JL, de Bernardin JM, Martinet N, et.al. Height weight development of uremic children undergoing dialysis and after kidney transplantation. *Pediatric*. 1989; 44 (6) :495 - 504
11. Hokken Koelega AC , Van Zaal MA, de Ridder MA, et . al. Growth after renal transplantation in prepubertal children : impact of various treatment modalities. *Pediatr Res* 1994 Mar; 35 (3): 367-71.
12. Tejani A ; Sullivan K: Longterm follow up of growth in children post transplantation. *Kidney Int. Suppl*. 1993; 43: S 56 - 8.
13. Tejani A, Cortes L, Sullivan EK. A longitudinal study of the natural history of growth post - transplantation. *Kidney Int* 1996 49 Suppl. 53: S103 - S108 .