

ارتباط سطح سرمی منیزیم با سایر شاخص‌های متابولیک: بیماران پیوند کلیه دریافت‌کننده سیکلوسپورین

چکیده

فرخ لقا احمدی^۱
رزیتا ناصری^{۲*}

محبوب لسان پزشکی^۱

۱- گروه نفرولوژی

۲- گروه بیماری‌های داخلی

بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی
تهران

زمینه و هدف: سیکلوسپورین از داروهای ایمنوساپرسور اصلی است که در بیماران پیوند کلیه استفاده می‌شود. این دارو دارای عوارضی است که معمولاً مورد توجه قرار نمی‌گیرد. این مطالعه جهت بررسی اثر سیکلوسپورین بر روی منیزیم سرم و عوارض متابولیک آن در بیماران پیوندی انجام شد. **روش بررسی:** این مطالعه روی ۱۵۷ (۶۲ زن و ۹۵ مرد) بیمار پیوند کلیه تحت درمان با سیکلوسپورین که جهت پی‌گیری به یک مرکز خصوصی مراجعه کردند انجام شد. بیماران تحت معاینه قرار گرفتند و از ایشان نمونه خون جهت تعیین سطح سرمی سیکلوسپورین، منیزیم، کراتینین، قند خون ناشتا، لیپید، کلسیم، فسفر و اسید اوریک گرفته شد. **یافته‌ها:** میانگین سطح سرمی منیزیم در بیماران $1/96 \pm 0/31 \text{ mg/dL}$ و سطح سرمی سیکلوسپورین $371 \pm 192 \mu\text{g/dL}$ بود. ۱۶ بیمار (۱۰/۲٪) دچار هیپومنیزیمی بودند. سطح سرمی منیزیم بیماران با سیکلوسپورین خون ($r = -0/53$)، کراتینین سرم ($r = -0/61$)، LDL پلاسما ($r = -0/3$)، قند خون ناشتا ($r = -0/60$) و اسید اوریک ($r = -0/36$) دارای ارتباط معکوس و معنی‌دار ($p < 0/05$) و با کلسیم ($r = 0/2$)، فسفر ($r = -0/01$)، تری‌گلیسیرید ($r = 0/06$) و ($r = -0/08$) HDL فاقد رابطه بود ($p > 0/05$). میانگین سطح سرمی سیکلوسپورین، کراتینین، LDL، قند خون ناشتا و اسید اوریک در بیماران دچار هیپومنیزیمی با بیماران دارای منیزیم سرمی نرمال تفاوت معنی‌داری داشتند ($p < 0/05$) و میانگین کلسترول توتال، HDL، کلسیم و فسفر در این دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($p > 0/05$). **نتیجه‌گیری:** در بیمارانی که داروی سیکلوسپورین مصرف می‌نمایند در کنار آزمایشات روتین بیوشیمیایی می‌بایست سطح منیزیم توتال و یونیزه نیز اندازه‌گیری شود. این اقدام سبب شناسایی زودتر بیماران هیپومنیزیمی شده و از عوارض متابولیک ناشی از آن با تجویز مکمل‌های منیزیم پیشگیری به‌عمل آید.

کلمات کلیدی: سیکلوسپورین، هیپومنیزیمی، پیوند کلیه، هیپرلیپیدمی، هیپر اوریسمی.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع
بیمارستانی امام خمینی (ره) تلفن: ۰۹۱۸۳۳۲۲۸۵۱
email: r_nasari@tums.ac.ir

مقدمه

Bharat در نیویورک شیوع هیپومنیزیمی در بیماران پیوند کلیه که تحت درمان با سیکلوسپورین بودند معادل $7/1\%$ و در مطالعه Mazzaferro شیوع آن معادل 26% به‌دست آمده است.^۳ هیپومنیزیمی به‌طور ثانویه می‌تواند سبب افزایش کراتینین خون، هیپرتانسیون، افزایش LDL، افزایش نسبت Cholesterol/HDL و مثبت‌شدن تست عدم تحمل گلوکز گردد به این جهت دوز سیکلوسپورین در طی سال‌های اخیر کاهش یافته و حتی در برخی موارد قطع گردیده است.^۴ چنانچه در مطالعه Thakur در هندوستان،^۵ markell در بروکلین،^۶ Vannini در سوئیس،^۷ و Frendlich در فلوریدا^۸ رابطه بین دوز سیکلوسپورین و هیپومنیزیمی به‌دست آمده است و از طرفی در مطالعه Asai T^۹ در ژاپن رابطه بین هیپومنیزیمی و افزایش کراتینین در

افزایش طول عمر کلیه پیوند شده و افزایش کیفیت زندگی بیماران پیوند کلیه از اهداف اصلی تیم پیوند است و در این میان داروی سیکلوسپورین (Cyclosporine) جایگاه خاصی دارد.^۱ اگرچه در ابتدا به‌نظر می‌رسید سیکلوسپورین سبب افزایش طول عمر عضو پیوند شده و طول عمر بیمار می‌شود، دارای عوارضی است که به‌طور معکوسی می‌تواند باعث کاهش طول عمر و کیفیت زندگی و حتی کاهش طول عمر عضو پیوند شده، شود. جدای از عوارض سیکلوسپورین بر روی سیستم ایمنی، این دارو دارای عوارضی است که مستقل از تاثیر آن بر سیستم ایمنی بوده و معمولاً مورد توجه قرار نمی‌گیرد. یکی از این عوارض هیپومنیزیمی است چنانچه در مطالعه

آزمایشگاه انجام شد. اندازه‌گیری سطح سرمی منیزیم توتال با روش اسپکتوفوتومتری با کیت‌های پارس آزمون و سیکلوسپورین خون با تکنیک رادیوایمونواسی و با کیت‌های شرکت ایمونواسی انجام گرفت. حساسیت و ویژگی روش ایمونواسی برای اندازه‌گیری سیکلوسپورین سرم به ترتیب ۹۰ و ۹۵ درصد بود.^{۱۰} کلیه آزمایشات بیماران در جریان معاینات روتین و دوره‌ای بیماران انجام گرفت و هیچ آزمایش یا هزینه اضافی جهت انجام این تحقیق به بیماران تحمیل نشد. برای هر یک از افراد بررسی شده فرم جمع‌آوری اطلاعات در نظر گرفته شد. در این فرم نتایج معاینه، نتایج آزمایشات و مقدار داروی مصرفی بر حسب وزن درج گردید و تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و پیراست ۱۱ انجام شد. به منظور مقایسه میانگین‌ها از Independent samples test، مقایسه نسبت‌ها از آزمون χ^2 و به منظور بیان ارتباط بین متغیرهای کمی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. به منظور بررسی نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی در سطوح مختلف متغیرهای کیفی از آزمون Kolmogrov Smirnov استفاده شد. مقادیر $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۹۵ بیمار (۶۱٪) مذکر و ۶۲ نفر (۳۹٪) زن بودند، میانگین سن بیماران $43/4 \pm 12/3$ سال بود. میانگین سطح سرمی منیزیم توتال سرم در کل بیماران $1/96 \pm 0/31$ mg/dL بود و با در نظر گرفتن معیار سطح سرمی توتال منیزیم در حد $1/6$ mg/dL، ۱۰/۲٪ بیماران (۱۶ نفر) $1/4/9 - 5/5 = 5/5$ دامنه اطمینان ۹۵٪ دارای هیپومنیزیمی و $1/89/8$ بیماران (۱۴۱ بیمار) دارای سطح سرمی منیزیم توتال نرمال بودند. میانگین سطح منیزیم سرم در بیماران مذکر $2 \pm 0/28$ mg/dl و در بیماران مونث $1/9 \pm 0/33$ mg/dl بوده است که تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد ($p > 0/05$). همچنین ۹۲/۶٪ بیماران مذکر (۸۹ از ۹۵ نفر) و ۸۳/۹٪ بیماران مونث (۵۲ از ۶۲ نفر) دارای منیزیم سرم طبیعی بودند که این نسبت‌ها نیز تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نمی‌دهند. ($p > 0/05$). ضریب همبستگی سن بیماران با منیزیم سرم برابر با $-0/52$ ($p = 0/042$) بوده است و میانگین سن بیماران دچار هیپومنیزیمی $50/7 \pm 12/4$ و در بیماران دارای منیزیم طبیعی $42/9 \pm 12/1$ سال بوده است که تفاوت آماری معنی‌داری را نشان می‌دهند. ($p = 0/02$). در بررسی ارتباط سطح منیزیم سرم با سیکلو-

مطالعه Thakur در هندوستان^۵ ارتباط بین هیپومنیزیمی با افزایش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در مطالعه Markell در بروکلین^۶ رابطه اثر هیپومنیزیمی بر افزایش لیپیدهای سرم (LDL, HDL, Chol) و در مطالعه Vannini در سوئیس^۷ رابطه بین هیپومنیزیمی و افزایش FBS بررسی شده است. از آنجا که منیزیم سرم به صورت روتین در بیماران پیوند کلیه اندازه‌گیری نمی‌شود و با توجه به اینکه در برخی مطالعات تعدادی از عوارض متابولیک به هیپومنیزیمی نسبت داده شده است و تاکنون مطالعه مشابهی در ایران صورت نگرفته است محققین این مطالعه سعی نموده‌اند تا فراوانی عارضه هیپومنیزیمی را در بیماران پیوند کلیه که تحت درمان با سیکلوسپورین هستند تعیین کنند و همچنین رابطه سیکلوسپورین با عارضه هیپومنیزیمی و متعاقباً ارتباط هیپومنیزیمی با عوارض متابولیک را بررسی نمایند.

روش بررسی

این مطالعه به صورت مقطعی (Cross sectional) و توصیفی-تحلیلی بر روی ۱۵۷ بیمار پیوند کلیه که در نیم‌سال دوم سال ۱۳۸۵ جهت پی‌گیری وضعیت عضو پیوند شده به یک مرکز خصوصی در شهر تهران مراجعه کردند انجام شد تمام بیماران دارای پرونده درمانی که واجد شرایط ورود به مطالعه بوده و طبق برنامه روتین بیماران پیوندی به مرکز خصوصی مورد نظر مراجعه کردند وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: داشتن کلیه پیوندی، تحت درمان بودن با سیکلوسپورین، داشتن عملکرد ثابت کلیوی برای بیش از شش ماه به نحوی که سطح کراتینین پلاسمایی بیماران کمتر یا مساوی 2 mg/dl باشد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: سابقه عفونت ادراری در دو هفته اخیر، سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی در دو هفته اخیر، مصرف لوپ دیورتیک‌ها در هنگام انجام مطالعه. بیماران مراجعه‌کننده ابتدا تحت معاینه قرار گرفته و در شرایط و با ابزارهای استاندارد قد، وزن و فشار خون سیستولیک و دیاستولیک ایشان اندازه‌گیری می‌شد. سپس آزمایشات مورد نظر شامل شمارش کامل سلول‌های خون، قند خون ناشتا، تری‌گلیسیرید، کلسترول، لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)، لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL)، کراتینین خون، منیزیم توتال سرم، کلسیم و فسفر خون به همراه سطح سرمی سیکلوسپورین به صورت C2 (دو ساعت بعد از مصرف سیکلوسپورین) درخواست شد تمام آزمایشات در یک

جدول ۱- ارتباط سطح سرمی منیزیم با شاخص‌های متابولیک در بیماران مورد مطالعه

شاخص متابولیک	ضریب خطی همبستگی پیرسون	p*
سطح سرمی سیکلوسپورین	-۰/۵۳	۰/۰۴۱
کراتینین	-۰/۶۱۱	۰/۰۲۱
قند خون ناشتا	-۰/۶۰۷	۰/۰۳۳
کلسترول سرم	-۰/۰۲۵	۰/۷۵۴
LDL	-۰/۳۹۰	<۰/۰۰۱
HDL	-۰/۰۸۲	۰/۳۰۷
تری‌گلیسرید	-۰/۰۶۰	۰/۴۶۳
کلسیم	۰/۲	۰/۰۱۵
فسفر	-۰/۰۱	۰/۹۲۰
فشار خون سیستولیک	-۰/۴۸۲	۰/۰۰۲
فشار خون دیاستولیک	-۰/۵۰۲	۰/۰۰۶
اسید اوریک	-۰/۳۶	<۰/۰۰۱
دوز مصرفی سیکلوسپورین	-۰/۶۳۳	۰/۰۴۵

* Independence Sample t- test

سپورین و سایر متغیرهای متابولیک مورد بررسی با روش ارزیابی همبستگی خطی رابطه خطی مستقیم معنی‌دار میان سطح سرمی منیزیم و کلسیم مشاهده گردید و رابطه خطی معکوس معنی‌دار از نظر آماری میان سطح سرمی منیزیم و سطح سرمی سیکلوسپورین، کراتینین، قند خون ناشتا، LDL، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، اسید اوریک و دوز مصرفی سیکلوسپورین بر حسب mg/kg/day مشاهده گردید. رابطه معنی‌داری میان سطح سرمی منیزیم با فسفر خون، تری‌گلیسرید و HDL پلاسما به دست نیامد. جهت مشاهده روابط منیزیم سرم با شاخص‌های متابولیک مذکور به جدول ۱ مراجعه فرمایید. در بررسی ارتباط متغیرهای مختلف مورد مطالعه با هیپومنیزیمی در بیماران متغیرهای سن، سطح سرمی سیکلوسپورین، کراتینین، قند خون ناشتا، LDL، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک و اسید اوریک رابطه آماری معنی‌دار نشان دادند (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه میانگین مقادیر شاخص‌های متابولیک در بیماران پیوندی با منیزیم سرم طبیعی و بیماران پیوندی دچار هیپومنیزیمی

متغیر مورد بررسی	گروه افراد مورد مطالعه	انحراف معیار ± میانگین	p*
سطح سرمی سیکلوسپورین µg/dL	طبیعی	۳۵۴/۸۷ ± ۱۸۱/۵۹	۰/۰۰۲
	هیپومنیزیمی	۵۱۰/۲۸ ± ۲۳۳/۰۸	
کراتینین mg/dL	طبیعی	۱/۳۱ ± ۰/۳۱	۰/۰۲۴
	هیپومنیزیمی	۱/۵۱ ± ۰/۴۱	
قند خون ناشتا mg/dL	طبیعی	۹۰/۴۸ ± ۱۶/۲۰	۰/۰۲۱
	هیپومنیزیمی	۱۰۵/۳۴ ± ۲۲/۶۱	
کلسترول سرم mg/dL	طبیعی	۱۷۵/۲۱ ± ۳۳/۸۸	۰/۶۹۰
	هیپومنیزیمی	۱۷۸/۹۴ ± ۴۶/۸۷	
LDL mg/dL	طبیعی	۹۴/۰۹ ± ۲۳/۴۱	<۰/۰۰۱
	هیپومنیزیمی	۱۱۶/۶۹ ± ۲۷/۵۱	
HDL mg/dL	طبیعی	۴۹/۱۸ ± ۱۱/۶۴	۰/۷۹۲
	هیپومنیزیمی	۵۰/۰۰ ± ۱۲/۲۱	
تری‌گلیسرید mg/dL	طبیعی	۱۶۲/۲۲ ± ۸۴/۱۴	۰/۵۸۱
	هیپومنیزیمی	۱۴۹/۷۷ ± ۶۷/۸۹	
کلسیم mg/dL	طبیعی	۹/۳۵ ± ۰/۶۷	۰/۶۱۵
	هیپومنیزیمی	۹/۲۶ ± ۰/۳۹	
فسفر mg/dL	طبیعی	۳/۷۴ ± ۰/۵۷	۰/۹۱۲
	هیپومنیزیمی	۳/۷۲ ± ۰/۴۵	
فشار خون سیستولیک mmHg	طبیعی	۱۲۴/۱۸ ± ۱۴/۷۲	۰/۰۰۴
	هیپومنیزیمی	۱۳۵/۴۷ ± ۱۵/۴۲	
فشار خون دیاستولیک mmHg	طبیعی	۷۸/۴۴ ± ۹/۳۶	۰/۰۳۴
	هیپومنیزیمی	۸۳/۵۹ ± ۶/۵۲	
اسید اوریک mg/dL	طبیعی	۵/۹۷ ± ۱/۱۹	۰/۰۳۱
	هیپومنیزیمی	۶/۶۷ ± ۱/۵۲	
دوز مصرفی سیکلوسپورین (mg/kg/day)	طبیعی	۱/۷۵ ± ۰/۴۶	۰/۱۳۹
	هیپومنیزیمی	۲/۱۶ ± ۰/۸۲	

* Independence Sample t- test

تعداد بیماران هیپومنیزیمی ۱۶ نفر، تعداد بیماران منیزیم طبیعی ۱۴۱ نفر

نتیجه در مطالعه Markell نیز به دست آمد و به همراه افزایش غلظت پلاسمایی سیکلوسپورین به طور معنی داری یون منیزیم کاهش و کلسترول خون افزایش یافت.^۶ نتایج مطالعه ما نشان می دهد که مقادیر منیزیم سرم با مقادیر قند خون بیماران رابطه معکوس و معنی داری دارند ($r=0/61$ و $p=0/03$). همچنین در بیماران دچار هیپومنیزیمی میانگین قند خون بیشتر از بیماران دارای منیزیم خون نرمال است. مشابه این یافته در مطالعه Vannini نیز به دست آمده است. در این مطالعه میانگین منیزیم توتال و یونیزه در بیماران دیابتیک پیوند شده کمتر از بیماران فاقد دیابت نشان داده شد. در مطالعه ما رابطه معنی داری میان کلسیم و فسفر خون با منیزیم سرم به دست نیامده است. در مطالعه Freundlich نیز دیده شده است که غلظت ادراری کلسیم و فسفر با غلظت منیزیم خون بی ارتباط است.^۸ در مقابل Cavdar G نشان داد که به دنبال درمان بیماران با سیکلوسپورین، هیپومنیزیمی به همراه هیپوکلسمی ایجاد شده است و این عارضه بدون استفاده از مکمل های منیزیم بهبود نیافته است.^{۱۱} به طور کلی محققین نشان دادند که کلسیم و فسفر ادرار در بیمارانی که سیکلوسپورین دریافت کرده بودند نرمال بوده و تفاوتی با گروه مقابل نداشته است.^۸ نتایج مطالعه ما نشان می دهد که منیزیم سرم بیماران با اسیداوریک خون رابطه متوسط، معکوس و معنی داری داشته است ($r=-0/36$ و $p<0/001$). علاوه بر آن میانگین اسید اوریک خون در بیماران دچار هیپومنیزیمی بیشتر از بیماران با منیزیم نرمال است. مطالعه معتبری که میزان اسید اوریک را در بیماران پیوندی با هیپومنیزیمی بررسی کرده باشد یافت نشد. یافته های مطالعه ما حاکی از آن است که منیزیم سرم بیماران با دوز مصرفی سیکلوسپورین دارای رابطه معکوس و معنی داری بوده است ($r=0/63$ و $p=0/045$). همچنین در بیماران با هیپومنیزیمی دوز مصرف سیکلوسپورین بالاتر از بیماران با منیزیم نرمال است. رابطه معکوس و معنی داری میان غلظت سرمی منیزیم و غلظت سیکلوسپورین خون به دست آمد. ($r=0/53$ و $p=0/04$) و در بیماران دچار هیپومنیزیمی غلظت پلاسمایی سیکلوسپورین بیشتر از بیماران با منیزیم نرمال است. در مطالعه Vannini غلظت منیزیم توتال و یونیزه با میزان مصرف سیکلوسپورین رابطه آماری معنی داری داشته است به گونه ای که در بیمارانی که دوز بالاتری از دارو را مصرف می کردند، منیزیم توتال و یونیزه سرم پائین تری داشتند.^۷ در مطالعه Freundlich که بر روی ۲۴ بیمار پیوند کلیه که تحت درمان با

در این مطالعه نسبت بیماران دچار هیپومنیزیمی ۱۰/۲٪ به دست آمده است، در مطالعه Bharat KG این نسبت ۷/۱٪ به دست آمده است.^۲ در مطالعه Mazzaferro که بر روی ۳۸ بیمار پیوندی انجام گردید نسبت هیپومنیزیمی در بیماران پیوندی تحت درمان با سیکلوسپورین ۲۶٪ به دست آمد که بر اساس منیزیم توتال بوده و اعلام کردند که چنانچه سنجش بر اساس یون منیزیم انجام می شد، میزان هیپومنیزیمی در بیماران ۱۰٪ می گردید.^۳ نتایج مطالعه ما نشان می دهد که مقادیر منیزیم سرم بیماران ارتباط معکوس و معنی داری با سن بیماران داشته است. ($r=-0/52$ و $p=0/042$) و همچنین میانگین سن بیماران دچار هیپومنیزیمی بیشتر از بیماران با منیزیم خون نرمال گردید. این یافته نشان می دهد که بیماران پیوندی با سن بالاتر از ۵۰ سال باید از نظر هیپومنیزیمی تحت مراقبت و توجه بیشتری قرار گیرند. این مطالعه نشان می دهد که میان مقادیر منیزیم سرم بیماران با مقادیر کراتینین سرم رابطه معکوس و معنی داری وجود دارد ($r=-0/61$ و $p=0/021$). علاوه بر آنکه در بیماران هیپومنیزیمی کراتینین خون بیشتر از بیماران با منیزیم سرمی نرمال است. در مطالعه Asai T در ژاپن نشان داده شد که تجویز مکمل های حاوی منیزیم و اصلاح هیپومنیزیمی در بیماران پیوندی تحت درمان با سیکلوسپورین باعث پیشگیری از نفروتوکسیسیته ناشی از سیکلوسپورین و بهبود پیش آگهی می گردد.^۹ در مطالعه Mazzaferro هیچ یک از مقادیر منیزیم با عملکرد کلیوی ارتباط نداشته است.^۳ در مطالعه ما در بیماران دچار هیپومنیزیمی فشار خون سیستولیک و دیاستولیک به طور معنی داری از بیماران با منیزیم نرمال بالاتر بوده است. همچنین رابطه معکوس و معنی داری میان فشار خون سیستولیک و فشار خون دیاستولیک با مقادیر منیزیم سرم به دست آمده است (به ترتیب $r=-0/48$ و $p=0/002$ و $r=0/50$ و $p=0/006$). مقایسه این یافته ها با یافته های به دست آمده از مطالعه Thakur نتایج یکسانی را نشان می دهد.^۵ در مطالعه ما ارتباط معنی داری میان سطوح سرمی لیپیدها (به جز LDL) و منیزیم سرمی مشاهده نشده است. لیکن در مطالعه Bharat KG در بیماران دارای منیزیم پائین، کلسترول، LDL و نسبت کلسترول توتال به HDL افزایش یافته بود و با درمان هیپومنیزیمی با استفاده از مکمل های منیزیم مقادیر لیپیدها به طور معنی داری کاهش یافته بود.^۱ نظیر این

شود. این اقدام سبب خواهد شد تا بیماران دچار هیپومنیزیمی زودتر شناسایی شده و از عوارض متابولیک ناشی از آن با تجویز مکمل‌های منیزیم پیشگیری به‌عمل آید. همچنین نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که هیپومنیزیمی همانند کراتینین بالای خون می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور احتمالی پیش‌گویی‌کننده عمر کوتاه عضو پیوندی باشد و مطالعات بیشتر در خصوص رابطه هیپومنیزیمی با عملکرد کلیوی می‌تواند در تعیین نقش منیزیم سرم در پیش‌آگهی عملکرد کلیوی ارزشمند باشد. همچنین هیپومنیزیمی می‌تواند شاخصی در خصوص پیش‌آگهی افزایش قند خون و کاهش طول عمر عضو پیوندی باشد.^۹

سیکلوسپورین انجام گردید، دیده شد که در مدت کوتاهی (یک‌ماه) پس از شروع درمان با سیکلوسپورین، هیپومنیزیمی ایجاد شد ولی به‌تدریج در ماه‌های سوم تا ششم هیپومنیزیمی برطرف شده و سطح سیکلوسپورین خون نیز به‌تدریج کاهش می‌یافت.^۸ در مطالعه Markell نیز نشان داده شد که با افزایش غلظت پلاسماهی سیکلوسپورین، یون منیزیم سرم کاهش یافته است.^۶ در مجموع از یافته‌های مطالعه ما می‌توان نتیجه‌گیری نمود که در بیمارانی که داروی سیکلوسپورین مصرف می‌نمایند در کنار آزمایشات روتین بیوشیمیایی، می‌بایست سطح منیزیم توتال و یونیزه نیز اندازه‌گیری

References

1. Ghods AJ. Renal transplantation in Iran. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 222-8.
2. Gupta BK, Glicklich D, Lauderdale FL. Screening for hypomagnesemia in cyclosporine or FK 506 treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 51-52.
3. Mazzaferro S, Baraberi S, Scarda A, Pasquali M, Rubino F, D'Erasmus E. Ionized and total magnesium in renal transplant patients. *Journal of Nephrology* 2002; 8: 275-80.
4. Brenner RM, Brenner BM. Disorders of the kidney and urinary tract. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1639-41.
5. Thakur V, Kumar R, Dhawan IK. Correlation between serum magnesium and blood cyclosporine A concentrations in renal transplant recipients. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 70-2.
6. Markell MS, Altura BT, Barbour RL, Altura BM. Ionized and total magnesium levels in cyclosporin-treated renal transplant recipients: relationship with cholesterol and cyclosporin levels. *Clin Sci (Lond)* 1993; 85: 315-8.
7. Vannini SD, Mazzola BL, Rodoni L, Truttmann AC, Wermuth B, Bianchetti MG, et al. Permanently reduced plasma ionized magnesium among renal transplant recipients on cyclosporine. *Transpl Int* 1999; 12: 244-9.
8. Freundlich M. Bone mineral content and mineral metabolism during cyclosporine treatment of nephrotic Syndrome. *J Pediatr* 2006; 149: 383-9.
9. Asai T, Nakatani T, Yamanaka S, Tamada S, Kishimoto T, Tashiro K, et al. Magnesium supplementation prevents experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity via renin-angiotensin system independent mechanism. *Transplantation* 2002; 74: 784-91.
10. Westley IS, Sallustio BC, Morris RG. Evaluation of the immunotech cyclosporine direct radioimmunoassay for the determination of whole-blood cyclosporine in renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 90-3.
11. Cavdar C, Sifil A, Sanli E, Gülay H, Camsari T. Hypomagnesemia and mild rhabdomyolysis in living related donor renal transplant recipient treated with cyclosporine A. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32: 415-7.

Relationship of serum magnesium levels and other metabolic indices in renal transplant recipients receiving cyclosporine

Ahmadi F.¹
Naseri R.^{2*}
Lessan Pezeshki M.¹

1- Department of Nephrology
2- Department of Internal
Medicine

Tehran University of Medical
Sciences

Abstract

Background: Cyclosporine is one of the main immunosuppressors used for renal transplant recipients, and is given to prevent transplant rejection. Although the drug increases the survival of patients and grafted organs, it has some side effects independent of its effect on the immune system that are usually ignored. In this study, we evaluate the effect of cyclosporine on serum Mg levels and metabolic side effects in renal graft patients.

Methods: In this study, we followed 157 renal transplant recipients (62 females and 95 males) who were being treated with cyclosporine at a private clinic to prevent transplant rejection. The patients were first physically examined and then blood samples were obtained in order to measure levels of cyclosporine, Mg, creatinine, fasting blood sugar, lipids, calcium, phosphorus, and uric acid levels. We then analyzed the data for correlations between serum Mg levels, cyclosporine and other metabolic complications.

Results: The mean levels of Mg and cyclosporine were 196 ± 0.31 mg/dl and 371 ± 192 μ g/dl, respectively. Hypomagnesemia was detected in 16 patients (10.2%). There was a significant negative correlation ($p < 0.05$) between levels of Mg and cyclosporine levels ($r = -0.53$), serum creatinine ($r = -0.61$), plasma LDL ($r = -0.3$), fasting blood sugar ($r = -0.60$) and uric acid ($r = -0.36$), and no correlation ($p > 0.05$) between levels of Mg and calcium ($r = 0.2$), phosphorus ($r = -0.01$), triglycerides ($r = 0.06$) and HDL ($r = -0.08$). Mean levels of cyclosporine, creatinine, LDL, fasting blood sugar and uric acid in patients with hypomagnesemia were significantly different from those patients with normal serum Mg levels ($p < 0.05$). There was no significant difference between the two groups with regard to mean total cholesterol, HDL, calcium and phosphorus ($p > 0.05$).

Conclusion: According to the results of this and previous studies, there is a significant correlation between cyclosporine levels and hypomagnesemia as well as other biomedical complications secondary to hypomagnesemia. Therefore, we recommend routine serum Mg determination and greater attention to hypomagnesemic patients to prevent further complications.

Keywords: Cyclosporine, hypomagnesaemia, renal transplantation, hyperlipidemia, hyperuricemia.

* Corresponding author: Imam
Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd.,
Tehran, IRAN.
Tel: +98-918-3322851
email: r_naseri@tums.ac.ir