

بررسی ارتباط سطح هموگلوبین با سطح PTH و کفایت دیالیز در بیماران همودیالیزی مزمن

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۱/۱۸ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۱/۲۵ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۴/۱۶ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۴/۲۳

زمینه و هدف: هر چه کفایت دیالیز بهتر باشد عوارض اورمی از جمله آنمی کمتر می‌گردد. هایپراتیروئیدیسم نیز از فاکتورهایی است که در ایجاد آنمی بیماری کلیوی دخیل است. هدف مطالعه بررسی ارتباط هموگلوبین و هماتوکریت با هورمون پاراتیروئید و کفایت دیالیز در بیماران همودیالیزی مزمن انجام شد.

روش بررسی: مطالعه به روش مقطعی در بیماران تحت دیالیز در مرکز همودیالیز سوده، شهر واوان استان تهران در مدت دو سال (از مهر ۱۳۹۲ تا مهر ۱۳۹۴) انجام شد. بیماران بالای ۱۸ سال که حداقل به مدت سه ماه تحت دیالیز قرار داشتند وارد مطالعه شدند. آنمی بر اساس مقدار مطلق هموگلوبین، هماتوکریت بیمار و درصد بیماریارانی که به هدف درمانی هموگلوبین بیشتر از ۱۱ g/dl دست یافته بودند محاسبه گردید. سطح هورمون پاراتیروئید به صورت Intact PTH و به روش Enzyme immunoassay (EIA) اندازه گرفته شد.

یافته‌ها: ۱۷۶ بیمار شامل ۱۰۲ مرد (۵۸٪) و ۷۴ زن (۴۲٪) در این مطالعه شرکت کردند. میانگین سن بیماران ۵۴/۱۴±۱۳/۹۸ سال (۸۵-۱۸ سال) بود. ۲۳ نفر (۱۳/۱٪) از بیماران سابقه پیشین پیوند کلیه داشتند. از ۱۷۶ بیمار تنها یک مورد سابقه پاراتیروئیدکتومی داشت (۰/۶٪). میانگین زمان دیالیز در بیماران شرکت کننده ۶/۳۸±۵/۲۹ سال (۲۸-۱ سال) بود. نوع اکسس دیالیز در ۱۳۲ بیمار (۷۵٪) فیستول و در ۴۴ بیمار (۲۵٪) شالدون بود. میانگین هموگلوبین ۱۰/۷۳ g/dl، میانگین هماتوکریت ۳۳/۰۶٪ و میانگین هورمون پاراتیروئید ۴۰۳ pg/ml بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های به‌دست آمده نشان داد ارتباط آماری معناداری میان سطح هموگلوبین و هماتوکریت با سطح هورمون پاراتیروئید و کفایت دیالیز وجود ندارد. افزایش سطح آهن سرم، Total iron binding capacity (TIBC) و مقاومت به اریتروپویتین با کاهش سطح هموگلوبین و مقاومت به اریتروپویتین با کاهش سطح هماتوکریت همراه بود.

کلمات کلیدی: دیالیز، هموگلوبین، هماتوکریت، هورمون پاراتیروئید.

زیبا اقصایی فرد^۱، زیبا حسینی فرد^۱
رضا علیزاده آ، طیب رمیم^{۳*}

۱- گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران.

۳- هسته تحقیقاتی فارماکوتژنتیک سرطان، معاونت آموزشی و پژوهشی بیمارستان لولاگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، بیمارستان رسول اکرم (ص).

تلفن: ۰۲۱-۶۴۳۵۳۹۰

E-mail: tayeb Bramim@yahoo.com

مقدمه

EPO 10 تا ۱۰۰ برابر این مقدار دارند.^۱ فارغ از کمبود EPO، مطالعات متعددی حاکی از آن هستند که مهارکننده‌های اریتروپوئیز موجود در سرم که در جریان اورمی به وجود می‌آیند نیز در ایجاد آنمی دخیلند.^{۲،۳} افزون‌براین نشان داده شده است که کوتاه شدن طول عمر گلبول‌های قرمز در این بیماران نیز در ایجاد آنمی و تشدید آن مؤثر است.^{۴-۸} کمبودهای متابولیک و تغذیه‌ای نیز در پاتوفیزیولوژی آنمی مؤثر دانسته شده‌اند. کمبود فولات و ویتامین B12 به دلیل

پاتوفیزیولوژی اصلی در آنمی بیماری کلیوی کمبود اریتروپویتین (EPO) و افزایش مقاومت نسبت به آن است. در واقع در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، سطوح EPO طبیعی یا حتی اندکی افزایش یافته است، با این حال این میزان به نسبت شدت آنمی بسیار پایین محسوب می‌شود. بیماران آنمیک با فعالیت کلیوی طبیعی، سطوح

تلاش گردید تا ارتباط میان PTH و آنمی را در گروه به نسبت بزرگی از بیماران CKD تحت همودیالیز بررسی شود. هدف از این مطالعه تعیین ارتباط میان سطح هموگلوبین و هماتوکریت با سطح PTH و کفایت دیالیز بود.

روش بررسی

مطالعه به روش مقطعی در بیماران تحت دیالیز در مرکز همودیالیز سوده، شهر واوان استان تهران در مدت دو سال (۱۳۹۲-۱۳۹۴) انجام شد. بیماران بالای ۱۸ سال که حداقل به مدت سه ماه تحت دیالیز قرار داشتند، وارد مطالعه شدند. پس از انتخاب بیماران، یک نمونه خون در حالت ناشتا گرفته شد. اندازه‌گیری‌ها در آزمایشگاه آن مرکز انجام گردید. بر اساس نتایج آزمایشات بیماران و بررسی‌های هماتولوژیک (از جمله اندازه‌گیری سطح فولات و B12) علل دیگر آنمی مانند آنمی مگالوبلاستیک، موارد مشکوک به تالاسمی، آنمی در زمینه خونریزی اخیر از مطالعه کنار گذاشته شدند. البته از آنجایی که فقر آهن عموماً در کنار آنمی بیماری مزمن در بیماران End-stage renal disease (ESRD) به‌ویژه کسانی که به مدت طولانی تحت دیالیز قرار داشته‌اند دیده می‌شود، آنمی فقر آهن معیار خروج بیماران از مطالعه نبود و صرفاً برای شاخص‌های آن (اندکس‌های پروفایل آهن) به عنوان عوامل مخدوش کننده، کنترل صورت گرفت. متغیر هدف اصلی آنمی بود که به چند صورت ارزیابی گردید:

- ۱- مقدار مطلق هموگلوبین بیمار، ۲- مقدار مطلق هماتوکریت بیمار، ۳- درصد بیمارانی که به هدف درمانی هموگلوبین بیشتر از ۱۱ g/dl دست یافته‌اند، ۴- میزان مقاومت به EPO. شاخص مقاومت به EPO به صورت زیر تعریف گردید: دوز هفتگی EPO به ازای هر کیلوگرم وزن بدن. مطالعات نشان داده‌اند که این شاخص می‌تواند برآوردی کلی از پاسخ به EPO را ارائه دهد و به این ترتیب شاخص سودمندی در پاسخدهی به درمان آنمی است.

متغیر وابسته اصلی، سطح هورمون پاراتیروئید و کفایت دیالیز بود که هورمون پاراتیروئید به صورت Intact PTH و به روش Enzyme immunoassay (EIA) اندازه گرفته شد. ارتباط هموگلوبین و هماتوکریت با PTH و کفایت دیالیز (KT/V) در حضور عوامل مخدوش کننده که شامل سن، جنس، اتیولوژی بیماری، طولمدت

بی‌اشتهایی یا از دست رفتن در مایع دیالیز، در صورتی که بیمار دیالیزی به صورت روتین مکمل دریافت نکند می‌تواند سبب ایجاد آنمی شوند.^{۱۰،۹}

در ایجاد آنمی بیماری کلیوی بایستی همچنین به نقش کمبود آهن و اختلال در متابولیسم آن نیز اشاره کرد. بیماران مبتلا به Chronic kidney disease (CKD) که همودیالیز می‌شوند، به‌طور متوسط سالانه ۱ تا ۳ آهن به دلیل خونریزی مزمن ناشی از اختلال کارکرد پلاکتی در زمینه اورمی، فلبوتومی‌های مکرر و باقی ماندن خون در دستگاه دیالیز از دست می‌دهند.^۱ بیماران مبتلا به CKD و به‌ویژه بیماران همودیالیزی دچار اختلال جذب آهن از مواد غذایی نیز هستند. نشان داده شده است که برای بهبود آنمی فقر آهن در بیماران CKD و کاهش نیاز به EPO آهن خوراکی تأثیری بیشتر از دارونما ندارد و تأثیر آن به مراتب کمتر از آهن داخل وریدی است.^{۱۱،۱۲} افزون بر کمبود آهن حقیقی، بسیاری از بیماران مبتلا به CKD دچار کمبود عملکردی (Functional) آهن نیز هستند که به معنای اختلال در آزاد شدن آهن از منابع آن در بدن برای تأمین نیاز اریتروپوئیز آن است.^۱ هپسیدین، هورمون اصلی مسئول در هومئوستاز سیستمیک آهن در بدن است.^{۱۳} این هورمون توسط کبد تولید شده و به جریان خون ریخته می‌شود.^{۱۴،۱۵} پژوهش‌های متعددی در طول سال‌های گذشته نشان داده‌اند که سطح هپسیدین در CKD افزایش می‌یابد و مکانیسم آن احتمالاً افزایش سایتوکین‌های التهابی و کاهش کلیرانس کلیوی است.^{۱۳،۱۶،۱۷}

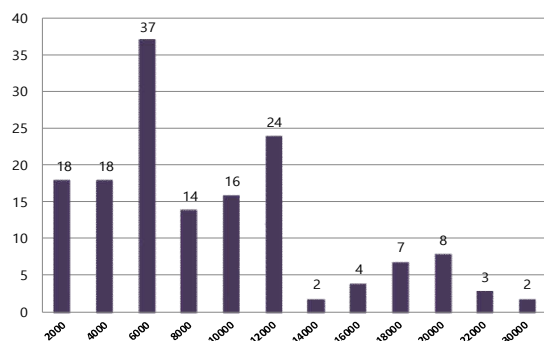
یکی دیگر از عوامل ایجاد آنمی در بیماری کلیوی و عدم پاسخ به درمان با EPO، هایپرپاراتیروئیدسم ثانویه است.^{۱۸} عدم پاسخ به EPO معمولاً به‌صورت دست نیافتن به هموگلوبین هدف مدنظر پس از چهار تا شش هفته درمان با EPO با دوز ۳۰۰ واحد بر کیلوگرم در هفته به صورت زیرجلدی و باوجود ذخایر کافی آهن در بدن تعریف می‌شود.^{۱۹} اینکه آیا بالا بودن سطح هورمون پاراتیروئید (PTH) مستقیماً باعث ایجاد آنمی می‌شود و یا مکانیسم‌های واسطه‌ای در این زمینه نقش دارند مشخص نیست. با این حال مکانیسم‌های احتمالی شامل این‌ها هستند: ۱- تأثیر PTH بر تولید کلیوی EPO، ۲- تأثیر PTH بر پیش‌سازهای اریتروئید در مغز استخوان، ۳- تأثیر PTH بر طول عمر گلبول‌های قرمز و در نهایت، ۴- تأثیر غیرمستقیم PTH بر القای فیبروز در مغز استخوان.^{۲۰} با توجه به این موارد، در این مطالعه

دیالیز، آلبومین، پروتئین توتال سرم، CRP، سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، فریتین، Total Iron Binding Capacity (TIBC)، کلسیم، فسفر و آلکالاین فسفاتاز بررسی شد. نتایج به دست آمده برای هر بیمار درج شده و آنالیز داده‌ها پس از ثبت در جداول مربوطه توسط SPSS software, version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) صورت گرفت. ابتدا توزیع داده‌ها از نظر نرمال بودن توزیع چک شد. سپس به منظور بررسی ارتباط میان ارتباط هموگلوبین و هماتوکریت با PTH و کفایت دیالیز (KT/V) از Pearson correlation coefficient استفاده گردید. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از Independent sample t-test و یا Mann-Whitney U test و برای مقایسه متغیرهای کیفی بین گروه‌ها از Chi-square test با معناداری $\alpha=0/05$ استفاده شد.

توزیع میانگین متغیرهای آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ دیده می‌شود. میانگین هموگلوبین و هماتوکریت میان زنان و مردان تفاوت آماری معناداری نداشت (جدول ۲). در آنالیزهای تحلیلی ارتباط همبستگی میان هموگلوبین و هماتوکریت به تفکیک با سطح PTH و کفایت دیالیز بررسی گردید (نمودار ۳ و ۴). در مورد هموگلوبین ارتباط به دست آمده تا حدود اندکی منفی بود که البته معنادار نبود. در بررسی رابطه هماتوکریت مشخص گردید که این رابطه منفی همچنان ادامه دارد به گونه‌ای که بیماران با هماتوکریت پایین‌تر، کفایت دیالیز بالاتری داشتند. اما در مورد PTH این رابطه معنادار نبود.

بحث

مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط میان سطح هموگلوبین و هماتوکریت با سطح PTH و کفایت دیالیز در جمعیت بیماران انجام

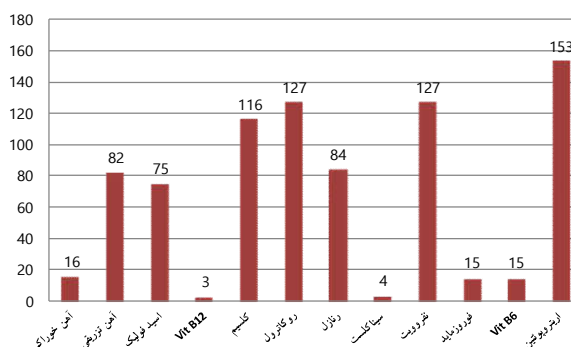


نمودار ۲: توزیع فراوانی بیماران از نظر دوز اریتروپوئیتین دریافتی (بر حسب واحد در هفته)

۱۷۶ بیمار که دارای معیارهای ورود بودند در این مطالعه شرکت کردند. بیماران شامل ۱۰۲ مرد (۵۸٪) و ۷۴ زن (۴۲٪) بودند. میانگین سنی بیماران $54/14 \pm 13/98$ سال (۸۵-۱۸ سال) بود. میانگین وزن بیماران $67/07 \pm 14/17$ کیلوگرم (۳۶-۱۲۰ kg) بود. یافته‌های به دست آمده نشان داد که ۲۳ نفر (۱۳/۱٪) از بیماران سابقه پیشین پیوند کلیه داشتند. از ۱۷۶ بیمار تنها یک مورد سابقه پاراتیروئیدکتومی داشت (۰/۶٪). میانگین زمان دیالیز در بیماران شرکت‌کننده $6/38 \pm 5/29$ سال

یافته‌ها

نمودار ۱: توزیع فراوانی بیماران از نظر داروهای مصرفی



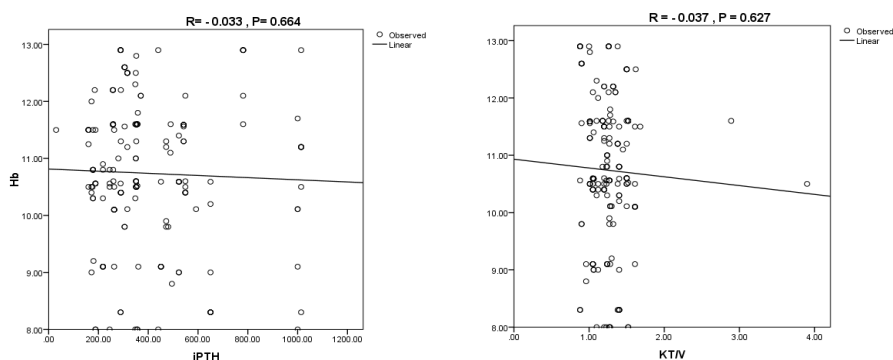
نمودار ۱: توزیع فراوانی بیماران از نظر داروهای مصرفی

جدول ۱: توزیع میانگین متغیرهای آزمایشگاهی در بیماران شرکت کننده در مطالعه

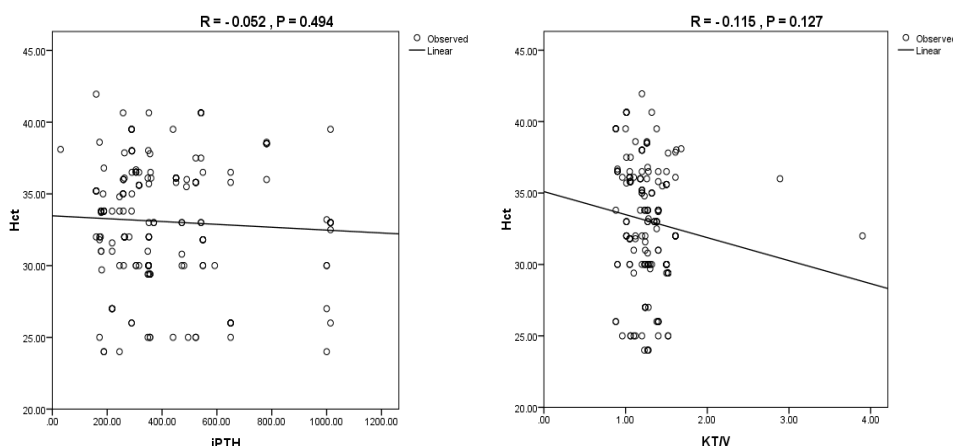
متغیرهای مورد بررسی	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
گلبول‌های سفید (10 ⁹ /L)	۳/۲۲	۱۱/۹۰	۵/۸۴	۱/۵۰
هموگلوبین (g/dl)	۸/۰۰	۱۲/۰۹	۱۰/۷۳	۱/۲۸
هماتوکریت (%)	۲۴/۰۰	۴۱/۹۵	۳۳/۰۶	۴/۲۹
تعداد گلبول قرمز (10 ¹² /L)	۲/۹۰	۵/۱۰	۳/۸۸	۰/۴۲
تعداد پلاکت (10 ⁹ /L)	۵۵/۰۰	۵۰۵/۰۰	۲۰۴/۱۸	۹۰/۶۲
آهن سرم (mg/dl)	۳۰/۰۰	۵۱۲/۰	۱۲۰/۸۶	۱۲۴/۶۱
ترانسفرین (micg/dl)	۱۲۵	۸۱۰	۳۴۹	۱۸۲
فریتین (ng/ml)	۸۶	۹۹۰	۴۶۳/۳	۲۱۶/۲
نیترژن اوره خون (mg/dl)	۴۵/۰۰	۲۰۹/۰۰	۱۳۵/۰۴	۳۴/۱۸
کراتینین (mg/dl)	۳/۳۰	۱۴/۰۰	۸/۶۱	۲/۵۰
سدیم (mEq/l)	۱۳۱/۰۰	۱۵۳/۰۰	۱۳۸/۱۴	۴/۴۴
پتاسیم (mEq/l)	۳/۴۰	۶/۸	۵/۴۲	۰/۹۳
اسید اوریک (mg/dl)	۳/۷۰	۸/۱۰	۵/۵۰	۰/۸۹
کلسیم (mg/dl)	۷/۲۰	۹/۸۰	۸/۴۰	۰/۵۰
پتاسیم (mg/dl)	۲/۷۰	۸/۰۰	۵/۵۶	۱/۲۲
هورمون پاراتیروئید (pg/ml)	۳۰/۰۰	۱۰۱۴/۰	۴۰۳/۶	۲۳۳/۴
ویتامین D (ng/ml)	۶/۲۰	۱۱۰/۰۰	۳۳/۵۵	۲۴/۰۷
آلکالین فسفاتاز (U/L)	۱۵۵/۰۰	۱۲۵۰/۰۰	۴۱۴/۶۸	۲۳۳/۶۷
آلبومین (gr/dl)	۳/۱۰	۴/۴	۳/۷۹	۰/۲۷
KT/V	۰/۸۸	۱/۶۸	۱/۲۳	۰/۱۹

جدول ۲: توزیع میانگین دوز اریتروپویتین و ایندکس مقاومت به اریتروپویتین در بیماران دریافت کننده اریتروپویتین

متغیرهای مورد بررسی	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
اریتروپویتین (واحد در هفته)	۲۰۰۰	۳۰۰۰۰	۹۱۱۱/۱۱	۵۷۸۰/۵۸
ایندکس مقاومت به اریتروپویتین (U/kg)	۲۰/۲۰	۴۶۸/۷۵	۱۳۶/۳۶	۸۷/۵۱



نمودار ۳: توزیع ارتباط هموگلوبین با سطح هورمون پاراتیروئید (راست) و کفایت دیالیز (چپ) بیماران



نمودار ۴: توزیع ارتباط هماتوکریت با سطح هورمون پاراتیروئید (راست) و کفایت دیالیز (چپ) بیماران

RBC یک ارگان هدف برای PTH است و سپس اتصال آن به RBC باعث افزایش Osmotic fragility آن‌ها شده و این کار را از طریق افزایش ورود کلسیم به داخل RBC انجام می‌دهد. افزایش ورود کلسیم به داخل RBC، ریژدیته غشای RBC را افزایش می‌دهد و این انعطاف‌ناپذیری باعث کاهش توانایی گلبول‌های قرمز در عبور از ساختارهای مویرگی کوچک شده و نرخ همولیز آن‌ها بالا می‌رود.^{۲۵} آخرین مکانیسم ارتباط PTH با آنمی در زمینه فیبروز مغز استخوان است. چهاردهه پیش Brikmann و همکاران نشان دادند که PTH در غلظت بالا باعث تحریک فیبروز مغز استخوان شده و به این ترتیب فضای موجود برای اریتروژنز را کاهش می‌دهد.^{۲۶}

دو دهه بعد Rao و همکاران تعداد ۱۸ بیمار اورمیک را که تحت دیالیز بودند مورد بررسی قرار داده و آن‌ها را به مدت یک تا سه سال پیمایش کردند.^{۲۷} در هفت بیماری که پاسخ ناکافی به EPO نشان دادند، دوز EPO مورد نیاز برای رسیدن به هماتوکریت ۳۵٪، تقریباً سه برابر یازده بیمار دیگری است که پاسخ کافی به EPO داشتند.^{۲۷} بررسی مغز استخوان بیماران نشان داد که میزان فیبروز در گروه نخست ۱۵٪ و در گروه دوم تنها ۱٪ است.

سطح PTH در گروه با فیبروز قابل توجه کمابیش سه برابر گروه دیگر بود. به این ترتیب نتیجه گرفته شد که افزایش شدت هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه با تحریک فیبروز مغز استخوان نه تنها در

شد. در مطالعه Urena و همکاران در بیمارانی پاراتیروئیدکتومی دو هفته پس از جراحی، سطح EPO در بیماران به ۱۰ برابر حد نرمال و در برخی بیماران افزایش تا ۵۰ برابر قابل مشاهده بود.^{۲۱} مطالعه Washio و همکاران افزایشی قابل ملاحظه در سطوح EPO در ۲۴ ساعت نخست پس از جراحی پاراتیروئیدکتومی ساب توتال در بیماران همودیالیزی نشان داد.^{۲۲}

هر دوی این مطالعات نشان می‌دهند که احتمالاً PTH اثر مهارکنندگی مستقیمی بر روی تولید EPO توسط سلول‌های کلیوی داشته است که البته می‌توان این فرضیه را در نظر گرفت که هایپوکلسمی در زمینه هایپرپاراتیروئیدیسم می‌تواند علت این مهارکنندگی باشد.^{۲۰} مطالعه Meytes و همکاران با استفاده از پژوهش‌های آزمایشگاهی (In vitro) نشان داده‌اند که PTH در غلظت مشابه آنچه در سرم بیماران اورمیک یافت می‌شود اثر مهارکنندگی قابل ملاحظه‌ای بر روی سلول‌های پیش‌ساز اریتروئید مغز استخوان موش دارد.^{۲۳}

افزون‌براین Dunn و Trent در مطالعه‌ای که بر روی سلول‌های کبد کشت داده شده از جنین موش انجام دادند نشان دادند که PTH در غلظت‌های بالا، اما نه غلظت‌های پایین سنتز هم (Heme) را مهار می‌کند و به این ترتیب تداخل منفی با اریتروپوئیز ایجاد می‌نماید.^{۲۴} البته Bogin و همکاران در یک پژوهش تجربی نشان دادند که نخست

این بیماران را در نظر داشت. متغیرهای دیگر مورد بررسی در این مطالعه سن، جنس، سال‌های انجام دیالیز، آهن سرم، TIBC، فریتین، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز، ویتامین D، مقاومت به اریتروپوئیتین بود که ارتباط همبستگی این عوامل به تفکیک با سطح هموگلوبین و هماتوکریت مورد ارزیابی و بررسی قرار گرفت. یافته‌های به دست آمده نشان دهنده همبستگی معنادار آهن سرم، TIBC و مقاومت به اریتروپوئیتین با سطح هموگلوبین بود به گونه‌ای که با افزایش سطح متغیر آهن سرم، TIBC و مقاومت به اریتروپوئیتین، سطح هموگلوبین بیماران کاهش یافت.

در بررسی سطح هماتوکریت، مقاومت به اریتروپوئیتین دارای همبستگی معنادار بود. در مجموع مقاومت به اریتروپوئیتین به عنوان یک فاکتور مهم در پیش‌بینی سطح هموگلوبین و هماتوکریت مشخص گردید. به این صورت که پایین بودن سطح هموگلوبین و هماتوکریت می‌تواند پیش‌بینی کننده افزایش مقاومت به اریتروپوئیتین باشد.

پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آینده از فاکتورهای انتهایی مانند CRP و ESR در کنار سایر متغیرها استفاده شود. همچنین می‌توان گروه‌های همگون از بیماران را از نظر متغیرهای زمینه‌ای و آزمایشگاهی در نظر گرفته و سطح هموگلوبین و هماتوکریت در این بیماران را مورد بررسی قرار داد. در نهایت یافته‌های به دست آمده از مطالعه نشان داد که ارتباط آماری معناداری میان سطح هموگلوبین و هماتوکریت با سطح PTH و کفایت دیالیز وجود ندارد. در بررسی‌های تکمیلی ارتباط سایر متغیرهای زمینه‌ای با سطح هموگلوبین و هماتوکریت نیز بررسی گردید. یافته‌ها نشان داد که افزایش سطح متغیر آهن سرم، TIBC و مقاومت به اریتروپوئیتین با کاهش سطح هموگلوبین و مقاومت به اریتروپوئیتین با کاهش سطح هماتوکریت همراه است.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "سطح هموگلوبین و هماتوکریت با سطح PTH و کفایت دیالیز (KT/V) در بیماران همودیالیزی مزمن مراجعه‌کننده به مرکز دیالیز سوده" (مربوط به بیماران همودیالیزی شهر واوان) از سال ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۴ در مقطع دکترای تخصصی داخلی در سال ۱۳۹۵ و کد ۱۳۹۵۲۵۱۴۵ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران اجرا شده است.

ایجاد آنمی مؤثر است بلکه میزان پاسخ‌دهی به EPO در این بیماران را کاهش می‌دهد.^{۲۷} البته در اغلب مطالعات بررسی بیماران همودیالیز مبتلا به هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه نشان داد که آنمی این بیماران مقاوم به درمان است. پس از درمان پاراتیروئیدکتومی، هماتوکریت این بیماران پس از سه ماه در حد معناداری افزایش یافت.^{۲۸،۲۹} در مطالعه حاضر میانگین دریافت اریتروپوئیتین بیماران حدود ۱۰ هزار واحد در هفته بود، درحالی‌که مقدار میانگین هموگلوبین 10.73 g/dl و میانگین هماتوکریت 33.06% بود. میانگین PTH در همه بیماران بالا بوده و میانگین سطح سرمی آن 403 pg/ml بود.

بر اساس اهداف مطالعه وجود یا عدم وجود ارتباط میان سطح هموگلوبین و هماتوکریت بیماران با سطح PTH و همچنین کفایت دیالیز به تفکیک مورد بررسی قرار گرفت. در آنالیزهای انجام شده مشخص گردید که همبستگی آماری معناداری میان سطح هموگلوبین و هماتوکریت بیماران با سطح PTH در آن‌ها وجود نداشت. عدم وجود این ارتباط در آنالیز همبستگی به معنای عدم همسویی معنادار میان دو متغیر هموگلوبین و هماتوکریت با PTH بود. البته با توجه به مطالعات و فرضیات موجود در مورد اثرات منفی هایپرپاراتیروئیدیسم در کاهش هموگلوبین بیماران و ایجاد مقاومت در مقابل اریتروپوئیزیس و سنتز هم انتظار می‌رفت که با افزایش سطح PTH مقدار هموگلوبین و هماتوکریت بیماران کاهش یابد.^{۳۰،۳۱} در مطالعه Smith و همکاران نیز ارتباط معناداری میان سطح PTH و هموگلوبین وجود نداشت.^{۳۲}

همواره باید توجه داشت که سطح هموگلوبین و هماتوکریت تحت تاثیر متغیرهای فراوانی به خصوص در بیماران دیالیزی می‌باشد. بنابراین تفسیر همبستگی متغیرهای مختلف با هموگلوبین و هماتوکریت باید با احتیاط بیشتری انجام شود. نتایج مشابهی در مورد ارتباط میان سطح هموگلوبین و هماتوکریت بیماران با سطح کفایت دیالیز به دست آمد. سطح کفایت دیالیز به عنوان معیاری برای زمان مناسب و کافی انجام دیالیز در نظر گرفته می‌شود. بر این اساس به نظر می‌رسد که سطح مناسب کفایت دیالیز می‌تواند تا حدود زیادی در کاهش عوارض بیماری کلیوی مزمن مؤثر باشد. در مطالعه حاضر همبستگی معناداری میان سطح هموگلوبین و هماتوکریت با عدم کفایت دیالیز وجود نداشت. البته همانگونه که بیان گردید باید عوامل دیگر دخیل در بروز کم خونی و کاهش هموگلوبین و هماتوکریت در

References

- Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(10):1631-34.
- McGonigle RJ, Wallin JD, Shaddock RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 1984;25(2):437-44.
- KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316(2):73-8.
- Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2180-9.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355(20):2085-98.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-32.
- Schrier RW, editor. Diseases of the Kidney and Urinary Tract, 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
- Eschbach JW, Haley NR, Adamson JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and effects of recombinant erythropoietin. *Contrib Nephrol* 1990;78:24-36; discussion 37.
- Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Doyle TC, Duffull SB, Walker RJ. Red blood cell survival in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;58(4):591-8.
- Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, Bennett M, Gotloib L. Correction of uremic iron deficiency anemia in hemodialyzed patients: a prospective study. *Nephron* 1998;79(3):299-305.
- Markowitz GS, Kahn GA, Feingold RE, Coco M, Lynn RI. An evaluation of the effectiveness of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 1997;48(1):34-40.
- Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):726-41.
- Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276(11):7806-10.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306(5704):2090-3.
- Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, Murphy KG, Duncan ND, Cairns TD, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009;75(9):976-81.
- Zaritsky J, Young B, Wang H-J, Westerman M, Olbina G, Nemeth E, et al. Hepcidin: a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1051-6.
- Drücke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 5:28-31.
- Boxer M, Ellman L, Geller R, Wang CA. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1977;137(5):588-93.
- Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects: a combined therapeutic approach. *J Am Soc Nephrol* 2004;15 Suppl 1:S21-4.
- Ureña P, Eckardt KU, Sarfati E, Zingraff J, Zins B, Roullet JB, et al. Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Nephron* 1991;59(3):384-93.
- Washio M, Iseki K, Onoyama K, Oh Y, Nakamoto M, Fujimi S, et al. Elevation of serum erythropoietin after subtotal parathyroidectomy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(2):121-4.
- Meytes D, Bogin E, Ma A, Dukes PP, Massry SG. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 1981;67(5):1263-9.
- Dunn CD, Trent D. The effect of parathyroid hormone on erythropoiesis in serum-free cultures of fetal mouse liver cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1981;166(4):556-61.
- Bogin E, Massry SG, Levi J, Djaljeti M, Bristol G, Smith J. Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. *J Clin Invest* 1982;69(4):1017-25.
- Brickman AS, Sherrard DJ, Jowsey J, Singer FR, Baylink DJ, Maloney N, et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol. Effect on skeletal lesions and plasma parathyroid hormone levels in uremic osteodystrophy. *Arch Intern Med* 1974;134(5):883-8.
- Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993;328(3):171-5.
- Lin CL, Hung CC, Yang CT, Huang CC. Improved anemia and reduced erythropoietin need by medical or surgical intervention of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2004;26(3):289-95.
- Tutal E, Sezer S, Afsar B, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Additional effect of hyperparathyroidism on inflammatory status and rHuEPO requirements in hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2006;38(9):2807-12.
- Wei M, Bargman J, Oreopoulos D. Factors related to erythropoietin hypo-responsiveness in patients on chronic peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol* 2007;39(3):935-40.
- Viana H, Vila Lobos A, Resina C. Treatment of secondary hyperparathyroidism with Cinacalcet is associated with an increase in haemoglobin levels. *Port J Nephrol Hypert* 2007;21(3):225-9.
- Smith LB, Fadrowski JJ, Howe CJ, Fivush BA, Neu AM, Furth SL. Secondary hyperparathyroidism and anemia in children treated by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010;55(2):326-34.

The relationship between hemoglobin level with PTH level and dialysis adequacy in chronic hemodialysis patients

Ziba Aghsaiefard M.D.¹
Ziba Hossenifard M.D.¹
Reza Alizadeh M.D.²
Tayeb Ramim M.D.^{3*}

1- Department of Internal Medicine,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Anesthesiology,
Aja University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

3- Cancer Pharmacogenetics
Researches Group (CPGRG),
Deputy of Education and Research,
Lolager Hospital, Iran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Rasool Akram
Hospital, Niayesh St., Satar Khan St.,
Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 64352390
E-mail: tayebramim@yahoo.com

Abstract

Received: 07 Apr. 2018 Revised: 14 Apr. 2018 Accepted: 07 Jul. 2018 Available online: 14 Jul. 2018

Background: The role of high levels of parathyroid hormone in the development of anemia either directly or by mediating mechanisms is unclear, and there is a controversy about the pathophysiological role of parathyroid hormone (PTH) in the development and intensification of anemia associated with renal disease. The aim of this study was to investigate the relationship between anemia and parathyroid hormone and dialysis adequacy in chronic hemodialysis patients.

Methods: A cross-sectional study was performed in patients undergoing dialysis in Soodeh Hemodialysis Center, Vavan city, Tehran province, Iran, in two years (September 2013 to September 2015). Patients with age > 18 years who underwent dialysis for at least three months were enrolled. Anemia was calculated based on the absolute amount of hemoglobin, hematocrit, and the percentage of patients who achieved the hemoglobin treatment goal of more than 11 g/dL. Parathyroid hormone levels were measured intact PTH and enzyme immunoassay (EIA) method.

Results: 176 patients who had entry criteria participated in this study. Patients included 102 males (58%) and 74 women (42%). The mean age of the patients was 54.14±13.98 years (18-85 years). The mean weight of patients was 68.07±14.17 kg (36-120 kg). 23 (13.1%) of the patients had a previous history of kidney transplantation. Of the 176 patients, only one had a history of parathyroidectomy (0.6%). The mean dialysis time in the patients was 6.38±5.29 years (1-28 years). The type of dialysis access in 132 patients (75%) was AV fistula and in 44 patients (25%) was Shaldon catheter. The mean erythropoietin intake of patients was 10,000 units per week. The mean of hemoglobin, hematocrit and PTH were 10.73 g/dl 33.6% and 403 pg/ml, respectively.

Conclusion: The findings of the study showed that there was no significant correlation between hemoglobin and hematocrit levels with parathyroid hormone levels and dialysis adequacy. Increased levels of serum iron, total iron binding capacity (TIBC) and resistance to erythropoietin were associated with a decrease in hematocrit levels due to decreased hemoglobin levels and resistance to erythropoietin.

Keywords: dialysis, hemoglobin, hematocrit, parathyroid hormone.