

## مقایسه اثر دوز کم استروژن کونژوگه خوراکی با کرایوپرسیپیتات در پیشگیری از خونریزی در بیماران با نارسایی کلیه که بیوپسی کلیه می شوند

سیف اله بلادی موسوی<sup>۱\*</sup>، فاطمه حیاتی<sup>۲</sup>، کاوه عبادی برنا<sup>۳</sup>، زرین بلادی موسوی<sup>۴</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** خونریزی اورمیک از عوارض نارسایی کلیه می باشد. مطالعات زیادی نشان دهنده موثر بودن انفوزیون دوزهای بالای استروژن کونژوگه در پیشگیری از خونریزی این بیماران است. هدف این مطالعه بررسی اثر دوز کم و خوراکی استروژن کونژوگه در بیماران با نارسایی کلیه که بیوپسی کلیه می شوند می باشد

**روش بررسی:** در این مطالعه مقطعی بیماران به دو گروه تقسیم می شدند. در گروه اول ۱۰ واحد کرایوپرسیپیتات در روز انجام بیوپسی انفوزیون می گردید و در گروه دوم از ۵ روز قبل از بیوپسی، استروژن کونژوگه خوراکی به میزان روزانه ۰/۰۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن داده می شد.

**یافته‌ها:** به طور کلی ۳۶ بیمار، گروه ۱ (۹ مرد و ۹ زن) با سن متوسط (۳۹/۷ ± ۱/۴۲) و گروه ۲ (۱۲ مرد و ۶ زن) با سن متوسط (۳۵/۳ ± ۱/۱۳) مورد مطالعه قرار گرفتند. تفاوت معنی داری میان هر دو گروه از نظر سن (۰/۱۷۲) و جنس ( $P=0/310$ ) وجود نداشت. در هر دو گروه شایعترین عارضه خونریزی دهنده هم‌چوری بود که ۱۵ نفر (۳/۸۳٪) در گروه ۱ و ۱۳ نفر (۲/۷۲٪) در گروه ۲ بدون وجود تفاوت معنی دار اماری دچار هم‌چوری شدند ( $P=0/691$ ). در گروه کرایوپرسیپیتات ۲ نفر (۱/۱۱٪) در گروه استروژن یک نفر (۰/۵۶٪) دچار خونریزی ماژور شدند ( $P=0/990$ ). خونریزی ماژور در یک مورد از هر دو گروه همراه با همودینامیک ناپایدار بود اما هیچکدام از آنها نیاز به مداخله جراحی نداشتند. هیچ مورد مورتالیتی وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس مطالعه حاضر، تجویز دوز کم استروژن کونژوگه خوراکی می تواند باعث پیشگیری از خونریزی بیماران مبتلا به نارسای حاد کلیه که بیوپسی کلیه می شوند، شود.

**کلید واژگان:** خونریزی اورمیک، استروژن کونژوگه، کرایوپرسیپیتات، بیوپسی در نارسایی کلیه.

۱- دانشیار گروه نفرولوژی.

۲- استادیار گروه نفرولوژی.

۳- متخصص داخلی.

۴- سوپر وایزر بالینی.

۱ و ۲- مرکز تحقیقات نارسایی مزمن

کلیه، دپارتمان نفرولوژی، دانشگاه علوم

پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران.

۴- بیمارستان فریده بهبهانی، دانشکده

علوم پزشکی بهبهان، ایران

\* نویسنده‌ی مسؤول:

زرین بلادی موسوی، سوپر وایزر بالینی

بیمارستان فریده بهبهانی بهبهان، دانشکده

علوم پزشکی بهبهان، ایران

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۶۷۱۰۳۳۶

Email: Beladi66@yahoo.com

## مقدمه

مراکز نفرولوژی جهت پروفیلاکسی خونریزی در بیماران اورمیک کاندید بیوپسی کلیه به کار می رود تجویز کرایوپرسیپیتات قبل از انجام نمونه برداری بوده که ریسک انتقال بیماری‌های عفونی ناشی از ترانسفیوژن خون را به همراه دارد. ما در این مطالعه بر آن شدیم تا اثر دوز کم استروژن کونژوگه خوراکی در پیشگیری از خونریزی بیماران اورمیک کاندید بیوپسی کلیه را با کرایوپرسیپیتات مورد مقایسه قرار داده تا در صورت موثر بودن، جایگزین مناسبی برای کرایوپرسیپیتات در پروفیلاکسی اقدامات تهاجمی و جراحی باشد.

## روش بررسی

این مطالعه که در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز با کد ETH-۲۴۴ به تصویب رسیده، به صورت کارآزمایی بالینی و آینده نگر صورت گرفته است. بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیه (با تراوش گلومرولی کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه) که کاندید بیوپسی بوده، و از مهرماه سال ۱۳۸۹ تا دی ماه سال ۱۳۹۰ در بخش نفرولوژی بیمارستان امام خمینی (ره) و یا گلستان اهواز بستری می شدند، وارد مطالعه گردیدند. در ابتدای مطالعه اطلاعات دموگرافیک بیماران توسط مجری طرح ثبت می گردید. هدف از انجام طرح و عوارض ناخواسته جانبی احتمالی آن برای تمام بیماران توضیح داده شده و از آنان رضایت کتبی گرفته می شد. سپس بیماران بر حسب بستری در بیمارستان گلستان و یا بیمارستان امام خمینی اهواز به ۲ گروه تقسیم شدند. بیماران ۸ ساعت قبل از انجام عمل NPO شدند. گروه اول (گروه دریافت کننده کرایوپرسیپیتات) در بیمارستان گلستان، صبح روز عمل قبل از بیوپسی ۱۰ واحد کرایوپرسیپیتات دریافت کرده و گروه دوم (گروه دریافت کننده استروژن) در بیمارستان امام خمینی از ۵ روز قبل از تاریخ انجام بیوپسی، استروژن کونژوگه خوراکی روزانه ۰/۰۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در سه دوز منقسم دریافت می کردند.

خونریزی در بیماران با نارسایی کلیه از عوارض شایع و بالقوه خطرناک می باشد. این عارضه خصوصاً زمانی مشکل ساز می شود که لازم باشد بیمار تحت روش های تهاجمی مانند جراحی، بیوپسی، و یا تعبیه کاتتر قرار گیرد. علاوه بر افزایش خطر بروز خونریزی که در این موارد رخ می دهد، گاهی نیز به صورت خود به خود خونریزی های تهدید کننده حیات از جمله تامپوناد قلب، خونریزی داخل جمجمه، و خونریزی از دستگاه گوارش اتفاق می افتد (۱). اگرچه بر اساس مطالعات انجام شده موارد متعددی در ایجاد خونریزی اورمی تاثیر گذار می باشد ولی به طور کلی به نظر می رسد که اختلال در تداخل عملکرد بین پلاکت ها با یکدیگر و همچنین پلاکت ها با دیواره عروق، نقش مهم تری نسبت به سایر عوامل در ایجاد خونریزی اورمی داشته باشد (۲). برخی از عواملی که سبب اختلال پلاکتی در بیماران مبتلا به بیماری نارسایی کلیه می گردد شامل اختلال در عملکرد گلیکوپروتئینهای پلاکت مانند GPIIb / IIIa، کاهش گرانولهای آدنوزین دی فسفات و سروتونین در پلاکت، نقص متابولیسم اسید آراشیدونیک و پروستاگلندین، نقص عملکرد فاکتور فون ویلبراند، آنمی و تجمع توکسین های اورمی مثل Guanidinosuccinic acid (GSA) و متیل گوانیدین (Methyl guanidine) می باشد (۳-۷).

دیالیز با برداشتن توکسین های اورمی از خون، اختلال عملکردی پلاکت ها را تا حدودی کاهش می دهد؛ ولی نه تنها ریسک خونریزی را به صورت کامل از بین نمی برد، بلکه به دلیل افزایش مصرف پلاکتی ناشی از تماس مکرر خون با تجهیزات خارجی مورد نیاز برای دیالیز و استفاده از آنتی کوآگولان ها، خود می تواند به خونریزی منتهی گردد (۲).

با توجه به نیاز به اقدامات جراحی، تعبیه کاتتر و انجام نمونه برداری بافتی در بیماران با نارسایی کلیه و بالقوه بودن خونریزی تهدید کننده حیات در این بیماران انجام اقدامات پروفیلاکسی قبل از پروسیجرهای تهاجمی ضروری می باشد. از جمله روشهای مرسوم که در اکثر

براساس یافته‌های اندازه‌گیری فشار خون، تعداد ضربان قلب، آزمایش Hb، آنالیز ادرار و یافته‌های سونوگرافی، بیماران به دو گروه از نظر خونریزی تقسیم شدند:

۱- خونریزی کوچک (Minor): علائم حیاتی پایدار، آنالیز ادرار طبیعی و یا وجود هماچوری (حتی به صورت گروس) در آن، عدم افت هموگلوبین بیش از یک گرم بر دسی لیتر، سونوگرافی طبیعی و یا مشاهده هماتوم پری نفریک ساب کپسولار کوچک (کمتر از ۲۰ میلی متر)

۲- خونریزی بزرگ (Major): علائم حیاتی ناپایدار، افت بیش از یک گرم بر دسی لیتر و غیرقابل کنترل Hb، نیاز به ترانسفوزیون خون، وجود شواهدی که نیاز به مداخله (مانند آنژیوگرافی و یا نفرکتومی) جهت کنترل خونریزی را مطرح سازد.

بیماران ۸ ساعت پس از انجام بیوپسی می‌توانستند از تخت خارج شوند. در طول مدت پایش بیماران، برای آنان از مسکن وریدی Pethedine به صورت PRN استفاده می‌گردید. پس از انجام بیوپسی بیماران به مدت ۲۴ ساعت تحت نظر مانده و روز بعد مرخص می‌شدند (به شرط عدم بروز عوارض جدید یا عدم نیاز به اقدامات درمانی).

در طول مدت پایش بیماران از نظر بروز عوارض ناخواسته جدی در درمان با استروژن کنژوگه (شامل سردرد های شدید میگرنی، گیجی، علائم ایسکمی قلبی، خونریزی های شدید واژینال، علائم DVT، زردی، و یا واکنش های افزایش حساسیت)، یا با کرایوپرسیپیتات (شامل تب، و واکنش های افزایش حساسیتی) تحت نظر قرار می‌گرفتند.

جهت آنالیز اطلاعات توصیفی (میانگین، انحراف معیار)، نمودارها و مقایسه متغیر های کمی بین دو گروه دریافت کننده کرایوپرسیپیتات و استروژن کنژوگه از t-Test استفاده شد و جهت متغیرهای کیفی از آزمون Fisher's exact test و Chi square استفاده گردید. سطح معنی‌داری برای کلیه آزمونهای فوق ۰/۰۵ در نظر گرفته می‌شد و داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS Ver.17 آنالیز می‌گردید.

قبل از انجام بیوپسی سطح هموگلوبین (Hb)، و پلاکت های خون به عنوان پایه اندازه گیری می‌شد. آزمایش‌های کبدی شامل AST به روش (Colorimetric)، ALT (به روش Colorimetric)، و ALKP (Colorimetric)، آزمایشهای انعقادی شامل PT (به روش PTT به روش Electromagnetic End point Detection)، و INR (به روش Electromagnetic End point Detection)، و زمان سیلان خون به روش نمونه مویرگی نوک انگشت برای تمام بیماران انجام گردید.

قبل از انجام بیوپسی فشار خون تمام بیماران اندازه گیری و ثبت می‌شد. در صورتی که Hb بیمار کمتر از ۷ میلی گرم در دسی لیتر بود، تزریق packed cell برای وی انجام می‌گردید.

بیوپسی در تمام بیماران در وضعیت Prone با گاید سونوگرافی و با needle شماره ۱۸ (۱۸- gauge one-piece disposable automatic needle - Monopty™, Bard, USA) انجام می‌شد. فشارخون ارتوستاتیک بیماران و تعداد ضربان قلب آن‌ها پس از انجام بیوپسی هر ۱۵ دقیقه تا یک ساعت، سپس هر نیم ساعت تا چهار بار، سپس هر یک ساعت تا چهار بار، و پس از آن هر چهار ساعت اندازه گیری می‌گردید.

یک روز پس از انجام بیوپسی، سونوگرافی از کلیه تحت بیوپسی جهت بررسی وجود یا عدم وجود هماتوم، و همچنین بروز سایر عوارض انجام می‌شد.

همچنین زمان سیلان خون، در ابتداء به عنوان پایه و ۲۴ ساعت پس از نمونه برداری، و سطح هموگلوبین خون هر ۸ ساعت پس از انجام بیوپسی اندازه گیری می‌شد. یک نمونه ادرار جهت آنالیز نیز پس از بیوپسی از بیماران تهیه می‌گردید. در صورتی که پس از انجام بیوپسی بیمار علائم خونریزی مازور را پیدا می‌کرد، یا بیش از ۱ واحد افت در سطح Hb اتفاق می‌افتاد، تزریق خون فشرده (Packed cell) برای آنان انجام می‌شد.

## یافته ها

۳۶ بیمار در دو گروه ۱۸ نفره در دو بیمارستان گلستان و امام خمینی اهواز وارد مطالعه شدند. در بیمارستان گلستان ۱۸ نفر شامل ۹ مرد (۵۰٪) و ۹ زن (۵۰٪) تحت پروفیلاکسی با کرایوپرسیپیتات قرار گرفته و در بیمارستان امام ۱۸ نفر شامل ۱۲ مرد (۶۶/۷٪) و ۶ زن (۳۳/۳٪) تحت پروفیلاکسی با استروژن کونژوگه خوراکی قرار گرفتند. حداقل سن در گروه دریافت کننده استروژن کونژوگه خوراکی ۱۵ سال و حداکثر آن ۵۸ سال بود و در گروه دریافت کننده کرایوپرسیپیتات حداقل و حداکثر به ترتیب ۲۳ و ۶۱ سال است. میانگین سنی شرکت کنندگان در گروه دریافت کننده استروژن کونژوگه خوراکی  $(35/3 \pm 1/13)$  و در گروه دریافت کننده کرایوپرسیپیتات  $(39/7 \pm 1/42)$  بود که میانگین سنی در گروه دریافت کننده کرایوپرسیپیتات بالاتر بوده ولی بر اساس **t-Test** تفاوت معنی داری از نظر میانگین سنی بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0/172$  و  $CI=95\%$ ).

در مقایسه دو گروه از لحاظ تفکیک جنسی نیز تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت ( $P=0/310$  و  $CI=95\%$ ). از نظر عوارض خونریزی دهنده، در هر دو گروه دریافت کننده استروژن کونژوگه و کرایوپرسیپیتات، هماچوری (میکروسکوپی و آشکار) شایعترین عارضه ای بود که مشاهده گردید، در گروه استروژن کونژوگه ۱۳ نفر (۷۲/۲٪) دچار هماچوری شدند که از این ۱۳ نفر ۲ نفر (۱۱/۱٪) به صورت هماچوری آشکار بوده است. در گروه کرایوپرسیپیتات ۱۵ نفر (۸۳/۳٪) دچار هماچوری شدند که از این تعداد یک نفر (۵/۶٪) دچار هماچوری آشکار گردید که تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر وقوع هماچوری وجود ندارد ( $P=0/691$ ).

از نظر وجود هماتوم محل بیوپسی، در گروه دریافت کننده استروژن خوراکی تنها یک مورد (۵/۶٪) در سونوگرافی پی گیری هماتوم گزارش شد که در آن سایز هماتوم بالای ۲۰ میلی متر بود و در گروه دریافت کننده کرایوپرسیپیتات ۲ نفر (۱۱/۱٪) هماتوم پری نفریک

گزارش شد که یک مورد هماتوم کوچک (کمتر از ۲۰ میلی متر) و یک مورد هماتوم بزرگ (بیش از ۲۰ میلی متر) بود. در هر دو گروه مورد مطالعه یک بیمار با هماتوم بزرگ وجود داشت که همراه با افت هموگلوبین قابل توجه و خونریزی مازور بودند. در مجموع از نظر ایجاد وجود هماتوم در محل بیوپسی تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0/990$ ). از نظر افت هموگلوبین، در گروه دریافت کننده استروژن کونژوگه یک نفر دچار افت هموگلوبین قابل توجه (بیش از یک گرم بر دسی لیتر) شده بود که نیاز به ترانسفیوژن پیدا کرد و ۳ نفر نیز دچار افت هموگلوبین مختصر (کمتر از یک واحد) بودند که به دلیل عدم شواهد خونریزی و تداوم آن ترانسفیوژن انجام نشد. در گروه دریافت کننده کرایوپرسیپیتات نیز یک نفر دچار افت قابل توجه هموگلوبین شده که تحت درمان ترانسفیوژن قرار گرفت. همچنین ۲ نفر دچار افت هموگلوبین غیر قابل توجه شدند که اقدام خاصی جهت ترانسفیوژن انجام نشد. در مقایسه افت هموگلوبین بیش از یک گرم بر دسی لیتر در هر دو گروه مشابه بودند.

در ارتباط با خونریزی مازور و مینور در گروه دریافت کننده استروژن کونژوگه خوراکی، ۷ نفر (۳۸/۹٪) دچار خونریزی مینور شده که اهمیت بالینی نداشت و یک نفر (۵/۶٪) دچار خونریزی مازور همراه با افت فشار خون شده که ۳ واحد **Packed Cell** جهت بیمار تزریق گردید و با توجه به کنترل خونریزی به صورت خود به خود، نیز به مداخله جراحی نشد. همچنین در گروه دریافت کننده کرایوپرسیپیتات، ۷ نفر (۳۸/۹٪) دچار خونریزی مینور شده که فاقد اهمیت بالینی بوده و ۲ نفر (۱۱/۱٪) دچار خونریزی مازور شدند که یک بیمار دچار هماتوم گسترش یافته و بزرگ بوده که به دلیل تداوم خونریزی تحت درمان دیالیز و تجویز ۵ واحد **Packed Cell** قرار گرفت ولی با توجه به کنترل خونریزی نیازی به اقدامات جراحی پیدا نشد. در مجموع دو گروه از نظر خونریزی مینور و مازور مشابه بوده و تفاوت معنی دار آماری نداشتند ( $P=0/990$ ).

جدول ۱: مقایسه متغیرها در دو گروه دریافت کننده استروژن کونژوگه و کرایوپرسیپیتات

متغیرها	کرایوپرسیپیتات N=۱۸	استروژن کونژوگه N=۱۸	P
سن، سال، میانگین (محدوده سنی)	۳۹/۷(۲۳-۶۱)	۳۵/۳(۱۵-۵۸)	۰/۱۷۲
جنسیت، مرد:زن	۹:۹	۱۲:۶	۰/۳۱۰
موارد هماچوری	۱۵(٪۸۳/۳)	۱۳(٪۷۲/۲)	۰/۶۹۱
هماچوری آشکار	۱(٪۵/۶)	۲(٪۱۱/۱)	۰/۹۹۰
هماتوم محل بیوپسی	۲(٪۱۱/۱)	۱(٪۵/۶)	۰/۹۹۰
افت هموگلوبین	۱(٪۵/۶)	۱(٪۵/۶)	۰/۹۹۰
همودینامیک ناپایدار	۱(٪۵/۶)	۱(٪۵/۶)	۰/۹۹۰
خونریزی ماژور	۲(٪۱۱/۱)	۱(٪۵/۶)	۰/۹۹۰

## بحث

باشد. با این وجود در بیشتر مراکز نفرولوژی از این فراورده جهت پیشگیری از خونریزی بیماران اورمیک کاندید بیوپسی از اورگانهای توپر مثل کلیه و کبد، استفاده می شود.

ساده ترین و کم خطر ترین اقدام درمانی برای اصلاح اختلالات پلاکتی در بیماران اورمی تجویز داروی دسموپرسین (dDAVP) می باشد که در موارد بیوپسی از اورگانهای توپر نیز از آن استفاده می گردد. این دارو که یک آنالوگ هورمون آنتی دیورتیک با اثرات کم وازوپرسوری می باشد در حدود ۵۰٪ این بیماران موثر بوده و به نظر می رسد که با افزایش آزادسازی فاکتور ۸ و مولتی مرهای vWF از سلولهای اندوتلیال عمل نماید. استفاده از دسموپرسین از یک طرف خطر تاکی فیلاکسی بالایی دارد و از طرف دیگر فقط در حدود ۵۰ درصد بیماران موثر بوده و لذا به نظر می رسد که استفاده از این دارو به تنهایی جهت پروفیلاکسی خونریزی در بیماران اورمیک کاندید بیوپسی کلیه، مناسب نبوده و استفاده از اقدامات دیگر به صورت همزمان ضروری باشد (۹).

از جملات اقدامات تهاجمی که ممکن است در فاز اورمیک در بیماران با نارسایی حاد کلیه انجام گردد، انجام بیوپسی کلیه می باشد که جهت تشخیص دقیق و تصمیم گیری درمانی برای این بیماران انجام می شود. بدیهی است که با توجه به مستعد بودن این بیماران به خونریزی، لازم است اقدامات پیشگیرانه قبل از انجام پروسیجر صورت گیرد. یکی از اقداماتی که به طور معمول استفاده می گردد تجویز کرایوپرسیپیت می باشد.

انفوزیون کرایوپرسیپیت به صورت ۱۰ واحد قبل از انجام پروسیجر می تواند به صورت مؤثری زمان سیلان افزایش یافته بیماران اورمیک را اصلاح کرده و ریسک خونریزی را کم کند. احتمالاً این تاثیر بدلیل غنی بودن این فراورده خونی از موادی همچون فاکتور ۸ و مولتی مرهای vWF که باعث افزایش اگرگیشن پلاکتی می گردند، می باشد (۸). به نظر می رسد با توجه به اینکه تجویز این فراورده، ریسک انتقال بیماری های عفونی ناشی از ترانسفیوژن خون را به همراه دارد، بهتر است استفاده از آن فقط برای بیمارانی در نظر گرفته شود که دچار خونریزیهای تهدید کننده حیات بوده و استفاده از اقدامات جایگزین آن در مواردی مثل بیوپسی کلیه، ارجح

بیماران اورمیک باشد خصوصاً در مواقعیکه اثر طولانی مدت، مورد نیاز بوده و نیاز به تاثیر فوری نباشد (۸). همچنین در مطالعه دو سو کور و کنترل شده آقای Heisteringer و همکارانشان نیز، استروژن کونژوگه به میزان 0.6 mg/kg/day به مدت ۵ روز توانسته است زمان سیلان را در ۶ نفر از ۷ بیمار مبتلا به نارسائی کلیه مورد مطالعه را اصلاح نماید (۱۵).

گزارش آقایان Heunisch و Bronner و همکارانشان نیز تأیید کننده اثر استروژن در پیشگیری ویا درمان خونریزی بیماران اورمیک می باشد (۹،۱۶). در گزارش آقای Heunisch و همکارانشان، استروژن کونژوگه توانسته است باعث توقف خونریزی در یک بیمار مبتلا به نارسائی حاد کلیه که دچار خونریزی غیر کنترل در دستگاه گوارش شده بود، شود. در این بیمار ابتدا از دسموپرسین و اکتروتاید استفاده شده بود که تاثیری نداشته است (۹).

در گزارش آقای Bronner و همکارانشان نیز استروژن کونژوگه توانسته است باعث توقف خونریزی در دستگاه گوارش در ۷ بیمار مبتلا به نارسائی مزمن کلیه شده و میزان نیاز به ترانسفیوژن خون را کاهش دهد (۱۶).

در اینجا لازم است به این نکته اشاره شود که در اکثر مطالعات انجام شده از استروژن تزریقی جهت پیشگیری و یا درمان خونریزی بیماران اورمیک استفاده شده و مطالعه حاضر، نشان دهنده موثر بودن تجویز خوراکی آن نیز می باشد (۱۵،۱۳،۱۲،۹،۸). مطالعه Shemin و همکارانشان نیز موید مطالعه ما در تاثیر فرم خوراکی دارو می باشد. در این مطالعه که بر روی ۱۰ بیمار تحت درمان نگهدارنده با همودیالیز که زمان سیلان مختل داشتند، انجام شده است بیماران به دو گروه دریافت کننده ۵۰ میلی گرم استروژن کونژوگه خوراکی و یا دارونما تقسیم شدند. بیمارانی که به مدت ۷ روز تحت درمان با استروژن کونژوگه خوراکی بودند زمان سیلان آنها نرمال

شواهدی وجود دارد که نشان می دهد استروژن کونژوگه نیز می تواند زمان سیلان افزایش یافته را اصلاح و ریسک خونریزی در بیماران اورمیک را کاهش داده و یا کاملاً جلوگیری کند. این دارو بر خلاف دسموپرسین و کرایوپرسیپتیت که نیمه عمر کوتاهی دارند (حدوداً ۶ تا ۸ ساعت) در بدن به مراتب پایدارتر بوده و اثر آن ۱۰ تا ۱۵ روز باقی می ماند. البته لازم است که استروژن به مدت چند روز تجویز گردد تا اثرات کلینیکی آن پدیدار شود (۹ - ۱۴). با این وجود مطالعات کمی وجود دارد که به بررسی اثر استروژن در پیشگیری از خونریزی بیماران مبتلا به اورمی که بیوپسی از اورگانهای توپر مثل کلیه و کبد می شوند پرداخته باشد.

ما در این مطالعه که به مقایسه اثر بخشی استروژن کونژوگه خوراکی با کرایوپرسیپتات در پیشگیری از خونریزی در بیماران مبتلا به نارسائی حاد کلیه که بیوپسی از کلیه می شوند پرداخته است، نشان داده ایم که تجویز استروژن کونژوگه خوراکی از ۵ روز قبل از بیوپسی، با دوز روزانه ۰/۰۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن درسه دوز منقسم می تواند به طور موثری باعث پیشگیری از خونریزی شود.

مطالعات دیگری نیز وجود دارد که نشان دهنده اثر بخش بودن استروژن کونژوگه در اصلاح تمایل به خونریزی و یا پیشگیری و درمان خونریزی بیماران اورمیک می باشد. به عنوان مثال در مطالعه Livio و همکارانشان که به صورت کنترل شده و دو سو کوردر ۶ بیمار همودیالیزی انجام گردیده نشان داده شده است که تجویز استروژن کونژوگه به صورت وریدی به مدت ۵ روز می تواند بدون هیچگونه عارضه جانبی، زمان سیلان این بیماران را اصلاح نماید. در این مطالعه اثر اصلاحی استروژن کونژوگه بعد از ۶ ساعت از اولین تجویز دارو دیده شده و حداکثر اثر آن بین روزهای ۵ و ۷ بوده است. نویسندگان این مطالعه در پایان نتیجه گیری کرده اند که استروژن کونژوگه می تواند جایگزین مناسبی برای انفوزیون کرایوپرسیپتیت در پیشگیری از خونریزی در

این دارو را به این منظور مورد بررسی قرار داده باشد. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که دوز پائین و خوراکی استروژن کونژوگه می‌تواند باعث پیشگیری از خونریزی بیماران مبتلا به نارسای حاد کلیه که بیوپسی کلیه می‌شوند، گردد و اگرچه لازم است مطالعات بیشتری برای نتیجه‌گیری قطعی صورت گیرد، اما بر اساس نتایج این مطالعه می‌توان اظهار نمود که شاید استروژن کونژوگه خوراکی به دلیل در دسترس بودن و نداشتن عوارض ترانسفیوژن، انتخاب مناسبتری نسبت به کرایوپرسیپیتات در پیشگیری از خونریزی بیماران اورمیک به دنبال بیوپسی از اورگانهای توپر مثل کلیه و کبد و اعمال جراحی‌های با ریسک خونریزی‌های بعد از عمل باشد.

شده و یا کاهش ۵۰٪ داشتند ولی هیچ کاهشی در زمان سیلان بیماران دریافت‌کننده دارونما دیده نشد (۱۱). نکته دیگری نیز که لازم در اینجا به آن اشاره شود دوز پائین استروژن تجویز شده در مطالعه ما که به میزان  $0.06 \text{ mg/kg/day}$  است، می‌باشد که به مراتب کمتر از دوز استروژن تجویز شده ( $0.6 \text{ mg/kg/day}$ ) در بیشتر مطالعات انجام شده است (۱۵، ۱۷، ۱۸) و این نشان‌دهنده موثر بودن دوز پائین دارو می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

مطالعات متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد دوز بالای استروژن کونژوگه تزریقی می‌تواند باعث پیشگیری و یا درمان خونریزی بیماران اورمیک شود ولی مطالعات بسیار کمی وجود دارد که فرم خوراکی و دوزهای پائین

### منابع

- 1-Sinasi S. Uremic bleeding: pathophysiology, diagnosis, and management. *Hospital Physician* 2001;76:45–50.
- 2-Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients. *Semin Dial* 2009;22(3):279-86.
- 3-Gawaz MP, Dobos G, Späth M, Schollmeyer P, Gurland HJ, Mujais SK. Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994;5(1):36–46.
- 4-Pawlak D, Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Buczek W, Mysliwiec M. Peripheral serotonergic system in uremia. *Thromb Res* 1996;83(2):189–94.
- 5-Di Minno G, Cerbone A, Usberti M, Cianciaruso B, Cortese A, Farace MJ, et al. Platelet dysfunction in uremia. II. Correction by arachidonic acid of the impaired exposure of fibrinogen receptors by adenosine diphosphate or collagen. *J Lab Clin Med* 1986;108(3):246–52.
- 6-Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(3):138-53.
- 7-Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999;94(8):2569–74.
- 8-Livio M, Mannucci PM, Viganò G, Mingardi G, Lombardi R, Mecca G, et al. Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *N Engl J Med* 1986;315(12):731-5.
- 9-Heunisch C, Resnick DJ, Vitello JM, Martin SJ. Conjugated estrogens for the management of gastrointestinal bleeding secondary to uremia of acute renal failure. *Pharmacotherapy* 1998;18(1):210-7.
- 10-Manno C, Strippoli GF, Arnesano L, Bonifati C, Campobasso N, Gesualdo L, Schena FP. Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy. *Kidney Int* 2004;66(4): 1570-7.
- 11-Shemin D, Elnour M, Amarantes B, Abuelo JG, Chazan JA. Oral estrogens decrease bleeding time and improve clinical bleeding in patients with renal failure. *Am J Med* 1990;89(4):436-40.
- 12-Viganò G, Gaspari F, Locatelli M, Pusineri F, Bonati M, Remuzzi G. Dose-effect and pharmacokinetics of estrogens given to correct bleeding time in uremia. *Kidney Int* 1988;34(6):853-8.
- 13-Liu YK, Kosfeld RE, Marcum SG. Treatment of uraemic bleeding with conjugated oestrogen. *Lancet* 1984;324:887–90.
- 14-Krishnan M. Preoperative care of patients with kidney disease. *Am Fam Physician* 2002;66(8):1471-6.
- 15-Heisteringer M, Stockenhuber F, Schneider B, Pabinger I, Brenner B, Wagner B, et al. Effect of conjugated estrogens on platelet function and prostacyclin generation in CRF. *Kidney Int* 1990;38(6):1181-6.
- 16-Bronner MH, Pate MB, Cunningham JT, Marsh WH. Estrogen-progesterone therapy for bleeding gastrointestinal telangiectasias in chronic renal failure. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1986;105(3):371-4.

- 17-Zoja C, Viganò G, Bergamelli A, Benigni A, de Gaetano G, Remuzzi G. Prolonged bleeding time and increased vascular prostacyclin in rats with chronic renal failure: effects of conjugated estrogens. *J Lab Clin Med* 1988;112(3):380-6.
- 18-Soares SM, Fervenza FC, Lager DJ, Gertz MA, Cosio FG, Leung N. Bleeding complications after transcutaneous kidney biopsy in patients with systemic amyloidosis: single-center experience in 101 patients. *Am J Kidney Dis* 2008;52(6):1079-83.



## Comparison of low dose oral conjugated estrogen with cryoprecipitate in prevention of bleeding among patients with acute renal failure who underwent kidney biopsy

Seyed Seifollah Beladi Mousavi<sup>1\*</sup>, Fatemeh Hayati<sup>2</sup>, Kaveh Ebadi Borna<sup>3</sup>,  
Zarrin Beladi Mousavi<sup>4</sup>

1-Associate Professor of  
Nephrology.  
2-Assistant Professor of  
Nephrology.  
3-Internist  
4-Clinical Supervisor

1,2,3-Chronic Renal Failure  
Research Center, Department of  
Nephrology, Faculty of Medicine,  
Ahvaz Jundishapur University of  
Medical Sciences, Ahvaz, Iran.  
4-Clinical supervisor, Ferideh  
Behbehani Hospital, Behbahan  
Faculty of Medical Sciences,  
Behbahan, Iran.

\*Corresponding author:  
Zarrin Beladi Mousavi; Clinical  
supervisor, Ferideh Behbehani  
Hospital, Behbahan Faculty of  
Medical Sciences, Behbahan, Iran  
Tel:+989166710336  
Email: Beladi66@yahoo.com

### Abstract

**Background and Objective:** Bleeding tendency is a complication among patients with renal failure. Many studies show the benefit effect of high dose of conjugated estrogen infusion in prevention of bleeding among uremic patients. The objective of this study was to evaluate the effect low dose orally administered conjugated estrogen in patients with acute renal failure who underwent kidney biopsy

**Subjects and Methods:** In this cross-sectional study, the patients were divided in two groups. In group 1, ten units of cryoprecipitate was infused on the day of biopsy and in group 2, 0.06 mg/kg conjugated estrogen in three oral divided dose was administered for 5 days before biopsy.

**Results:** Overall 36 patients, group 1 (9 males and 9 females) with mean age of  $39.7 \pm 1.42$  and group 2 (12 males and 6 females) with a mean age of  $35.3 \pm 1.13$  were investigated. No significant differences between these groups in terms of mean age ( $P=0.172$ ) and males and females ( $P=0.310$ ).

In both groups, hematuria was the most common complication, 15 (83.3%) in group 1 and 13 (72.2%) in group 2 with no significant differences between them ( $P=0.691$ ). In group 1, two patients (11.1%) and in group 2, one patient (5.6%) had major bleeding ( $P=0.990$ ). Major bleeding with hemodynamic instability occurred in one case in both groups but they did not need surgical intervention.

**Conclusion:** According to the study, oral low dose conjugated estrogens can prevent bleeding among patient with acute renal failure who underwent kidney biopsy.

**Keywords:** Uremic Bleeding, Conjugated estrogen, Cryoprecipitate, Biopsy in renal failure.

Please cite this paper as:  
Beladi Mousavi SS, Hayati F, Ebadi Borna K, Beladi Mousavi Z. Comparison of low dose oral conjugated estrogen with cryoprecipitate in prevention of bleeding among patients with acute renal failure who underwent kidney biopsy. *Jundishapur Sci Med J* 2013;12(5):509-517

Received: May 15, 2012

Revised: Feb 12, 2012

Accepted: May 15, 2013