



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري- قسم الأمراض الباطنة

فعالية الـ (ALLOPURINOL) في الوقاية من أذية الكلية الحادة بالمادة الظليلة

Efficacy of allopurinol in preventing contrast-induced nephropathy

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا بأمراض الكلية

رئاسة أ.د. رائد أبو حرب

إشراف: أ.د. قاسم باشا

إعداد: د. عمر عمر

إلى

إلى من علمني النجاح و الصبر... إلى من اقتنطه في مواجهة الصعاب... و لم تمهل الدنيا
لأرتوي من حنانه

أبي

إلى العشق المقدس ... الملائك الطاهر ... الدعوات المتراسلة التي أزهرت بها حياتي ... إلى
من رحلت عن دنياها و بقيت خالدة في قلبي

أمي

إلى أيادي الحب و العطاء ... وسندي في مسيرتي ... و أمني حين فزعني ... إلى من أثروني
على أنفسهم ...

إخوتي

إلى كل من أضاء بعلمه عقل غيره ... و هدى بالجواب الصحيح حيرة سائليه ... فأظهر بسماحته
تواضع العلماء و برحابته سماحة العارفين ...

أساتذتي

إلى رفيقة الدرب ... و شريكة الروح ... حبيبتي الغالية ... و عشقي الأبدى ...

زوجتي ريم

إلى أختي من في الوجود ... الشمعة التي أضاءت حياتي ... هدية الله إليّ...

ابني معاذ

المحتوى

رقم الصفحة	المحتوى
٣	خلفية البحث و أهميته
٥	الدراسة النظرية
٦	تعريف
٨	معيار تشخيصي
٨	السلم الانذاري
١١	المؤشرات الحيوية الحديثة لتشخيص الأذية الكلوية
١٣	آليات الأذية الكلوية الحادة والأسباب الكبرى
١٨	اعتلال الكلية الحاد بالمادة الظليلة
٢١	عوامل الخطورة لحدوث اعتلال كلية بالمادة الظليلة
٢٢	الإنذار بعد حدوث الاعتلال الكلوي الحاد بالمادة الظليلة
٢٢	التدبير والعلاج
٢٤	الدراسة العملية
٢٥	هدف البحث
٢٦	المواد والطرائق
٢٦	تصميم الدراسة
٢٦	مكان الدراسة
٢٦	مدة الدراسة
٢٦	زمان الدراسة
٢٧	معايير الاستبعاد
٢٧	معايير الاشتمال
٢٩	الأساليب الإحصائية المستخدمة
٣٠	الاستبيان
٣١	النتائج
٤٧	مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية
٤٧	محددات الدراسة
٤٨	التوصيات
٤٩	الخلاصة
٥٠	الموافقة المستتيرة
٥١	المراجع

خلفية البحث وأهميته:

يعتبر اعتلال الكلية بالمادة الظليلة من الأسباب الشائعة للقصور الكلوي الحاد المكتسب في المشفى.

حيث يعتبر ثالث أشيع سبب ويعرّف بأنه حدوث تراجع في وظيفة الكلية حيث يقدر بارتفاع كرياتين المصل بمقدار ٢٥% عن الحد القاعدي لدى المريض أو ارتفاع بمقدار ٠.٥ ملغ / دل كقيمة مطلقة وذلك خلال ٤٨ ساعة من إعطاء المادة الظليلة . (٣.١)

ممكن في بعض الأحيان أن تطول هذه الفترة حتى ٧ أيام من الحقن وذلك في غياب أي سبب آخر لحدوث القصور الكلوي الحاد . (١)

يكون هذا القصور عادة قابلاً للتراجع في غضون أسبوعين وقد يحتاج بعض المرضى لإجراء تحال دموي وفي كلا الحالتين هناك ارتفاع في نسبة الوفيات عند هؤلاء المرضى حتى الذين لم يحتاجوا لإجراء التحال .

تعزى الآلية الإمراضية لاعتلال الكلية الحاد بالمادة الظليلة إلى حدوث نخر أنبوبي حاد (ATN) (إلا أن الآلية الدقيقة لحدوث ذلك غير معروفة بشكل دقيق . (٤)

هناك نظريتان رئيستان تفسران سبب حدوث النخر الأنبوبي بسبب المادة الظليلة : (٤، ٥)

١- حدوث تقبض وعائي يؤدي إلى نقص أكسجة اللب ، و ممكن أن يعود هذا التقبض إلى التغيرات في أوكسيد النتريت و الإندوثيلين و الأدينوزين و هذه الآلية هامة جداً عند مرضى القصور الكلوي المزمن .

٢- السمية المباشرة التي تحدثها المواد الظليلة على الخلايا الأنبوبية و خاصة خلايا الأنبوب القريب و ذلك من خلال تفعيل الجذور الأوكسجينية .

هناك عدة عوامل خطورة لحدوث أذية الكلية الحادة بالمادة الظليلة وتضم : (٦)

- ١- القصور الكلوي المزمن .
- ٢- اعتلال الكلية السكري .
- ٣- قصور قلب متقدم أو أي سبب يؤدي لنقص الإرواء الكلوي مثل نقص الحجم.
- ٤- إعطاء كمية كبيرة من المادة الظليلة .
- ٥- مواد ظليلة عالية الحلولة .
- ٦- تصوير الشرايين الإكليلية عبر الجلد (PCI).
- ٧- الورم النقوي المتعدد .

ليس هناك حتى الآن علاج نوعي لأذية الكلية الحادة بالمادة الظليلة ، وفي حال حدوثه تكون المعالجة عرضية ، لذا فإن أفضل علاج هو الوقاية .

نوع الدراسة:

دراسة مقطعية مستعرضة cross-section حالة -شاهد case-control

مكان الدراسة:

مستشفى المواساة والأسد الجامعيين بدمشق.

مدة الدراسة:

عام ٢٠١٦-٢٠١٧ م .

مواد وطرائق الدراسة:

شملت الدراسة عينة المرضى الذين سيخضعون لإجراء قثطرة قلبية تداخلية عبر الجلد ورقم الكرياتينين لديهم أكبر أو يساوي ١.١ مع تحضير قبل إجراء القثطرة .

الدراسة النظرية

تعريف :

- الأذية الكلوية الحادة AKI أو ما كان يسمى الفشل الكلوي الحاد ARF يعرف عادة بأنه هبوط مفاجئ (حاد) في وظيفة الكلية مما يؤدي إلى عدم قدرتها على الحفاظ على كل من التوازن الحامضي القلوي ، توازن السوائل ، و توازن الشوارد كما يؤدي أيضا إلى احتباس البولة و منتجات الفضلات النتروجينية (nitrogenous waste products) و تراكمها .(١-٣)

- كما تعرف : بأنها نقص حاد وعكوس غالباً في معدّل الرّشح الكبّي Glomular Filtration Rate (GFR)، و التي تتمثّل بشكل عام بارتفاع قيم الكرياتينين المصلّيّة مع الآزوتيميا التي هي ارتفاع قيم الـ BUN مع أو بدون نقص الصادر البولي.
- و تتطوّر بشكل سريع خلال ساعات لأيّام وتسبب نقص في التصفية الكلويّة.
- لا يرتفع كرياتينين المصل أو الـ BUN مباشرة بعد الأذية الكلويّة الحادّة في كلّ الحالات وقد تكون العلامة الوحيدة للإصابة هي نقص الصادر البولي فقط.

قد يرتفع كرياتينين المصل في سياق اسباب أخرى دون وجود أذية كلوية كما في تناول بعض الأدوية مثل السيميتدين والتريمتوبريم التي تنافس الكرياتينين على الإفراز الانبوبي وقد يكون ارتفاع الـ BUN من مصادر أخرى مثل:

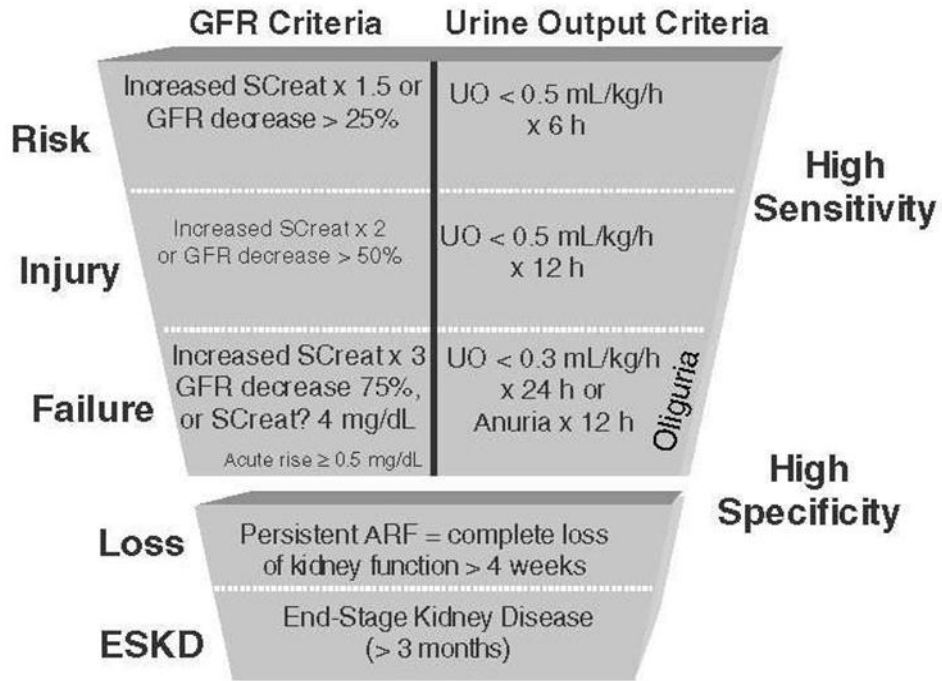
- 1-السبيل المعدي المعوي.
- 2-استخدام الستيروئيدات.
- 3-فرط حمل البروتين دون وجود أذية كلوية .

- إنّ بدء الأعراض مع وجود علامات سريريّة والمترافق مع نقص الوظيفة الكلويّة يقترح التشخيص ونلخص معايير التشخيص بالاعتماد على الـ KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

- يتم تشخيص الـ AKI بتحقيق أحد الشروط التالية :
- ارتفاع حاد ومطلق خلال ٤٨ ساعة في تركيز كرياتينين المصل ≤ 0.3 مغ/دل (٢٧.٥ ميكرومول/دل) عن الرقم القاعدي.
- ارتفاع نسبي بتركيز كرياتينين المصل ≤ 1.5 الكرياتينين القاعدي خلال ٧ أيّام.
- شح صادر بولي ≥ 0.5 مل/كغ بالساعة لأكثر من ٦ ساعات.(٦-٧)

- نظرا للحاجة لتوحيد تعريف الأذية الكلوية الحادة AKI قامت مجموعة ADQI (The Acute Dialysis Quality Initiative) باقتراح و تطوير التعريف عن طريق معيار RIFLE . شكل (١)

شكل (١) :معيار RIFLE .



ثم قامت شبكة AKIN (Acute Kidney Injury Network) باقتراح تعديل على المعيار إذ اقترحت كل من المعيار التشخيصي لل ARF والسلم الإنذاري لتحديد درجة الأذية بالاعتماد على معيار RIFLE بالإضافة إلى اقتراح مصطلح AKI (Acute Kidney Injury) للتعبير عن الطيف الواسع و المراحل المتعلقة بالقصور الكلوي الحاد .

١. المعيار التشخيصي ⊕ Diagnostic criteria (٥-٢)

المعيار التشخيصي المقترح (خلال ٢٤ ساعة) هو زيادة مطلقة في عيار الكرياتينين في المصل أكثر أو تساوي 0.3 mg/dl عن الكرياتينين القاعدي، نسبة زيادة في رقم الكرياتينين أكثر أو تساوي ٥٠ % ، أو نقص في حجم الصادر البولي أقل من 0.5 ml/kg في الساعة لأكثر من ٦ ساعات.

بالإضافة إلى هذين المعيارين تقترح شبكة AKIN التحذيرين الإضافيين التاليين :

- المعايير التشخيصية يجب أن يتم تطبيقها فقط بعد تصحيح الحجم قدر الإمكان .
- يجب نفي أي إنسداد في السبيل البولي في حال استخدام تراجع الصادر البولي كمعيار تشخيصي وحيد .

السلم الإنذاري (4-9):

- الدرجة الأولى (Stage 1) : ارتفاع بعيار كرياتينين المصل بمعدل ١.٥ إلى ١.٩ ضعف عن الكرياتينين القاعدي أو ارتفاع مطلق بمقدار أكثر أو يساوي ٠.٣ mg/dl أو انخفاض في حجم الصادر البولي ليصبح أقل من 0.5 ml/kg في الساعة لمدة ٦ إلى ١٢ ساعة .
- الدرجة الثانية (Stage 2) : : ارتفاع بعيار كرياتينين المصل بمعدل ٢.٠ إلى ٢.٩ ضعف عن الكرياتينين القاعدي أو انخفاض في حجم الصادر البولي ليصبح أقل من 0.5 ml/kg في الساعة لمدة أكثر أو تساوي ١٢ ساعة .
- الدرجة الثالثة (Stage 3): ارتفاع بعيار كرياتينين المصل بمعدل ٣.٠ ضعف عن الكرياتينين القاعدي أو ارتفاع مطلق بمقدار أكثر أو يساوي ٤.٠ mg/dl أو انخفاض في حجم الصادر البولي ليصبح أقل من 0.3 ml/kg في الساعة لأكثر من ٢٤ ساعة ، أو انقطاع في الصادر البولي لمدة أكثر أو تساوي ١٢ ساعة ، أو بدء العلاج بالتحال أو في حال المرضى بعمر أصغر من ١٨ سنة انخفاض في قيمة معدل الرشح الكبّي المقدّر eGFR لقيمة أقل من 35 ml/min per 1.73 m2

جدول (١) : السلم الأنذاري

Medscape® www.medscape.com		
Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase of $\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$ (0.3 mg/dl) OR to 150–200% of baseline (1.5–2.0-fold)	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for $> 6 \text{ h}$
2	Increase to $> 200\text{--}300\%$ of baseline ($> 2\text{--}3\text{-fold}$)	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ for $> 12 \text{ h}$
3 ^a	Increase to $> 300\%$ of baseline ($> 3\text{-fold}$; or serum creatinine $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ [4.0 mg/dl] with an acute rise of at least $44 \mu\text{mol/l}$ [0.5 mg/dl])	$< 0.3 \text{ ml/kg/h}$ for 24 h OR anuria for 12 h
Only one criterion (creatinine or urine output) needs to be fulfilled to qualify for a stage. ^a Patients who receive renal replacement therapy are considered to have met the criteria for Stage 3, irrespective of the stage that they are in at the time of commencement of renal replacement therapy. Permission obtained from BioMed Central © Mehta RL et al. (2007) Crit Care 11: R31.		
Source: Nat Clin Pract Nephrol © 2007 Nature Publishing Group		

المبدأ الأساسي في الإنقاص من نسب حدوث الأذية الكلوية الحادة AKI هو تحديد المرضى ذوي الخطورة العالية و اتخاذ التدابير الوقائية مع المراقبة الحثيثة التي يكون لها أهمية كبيرة في هذه الحالة .

تعتبر الأذية الكلوية الحادة اختلاط هام من الاختلاطات التي تصيب المرضى المقبولين في المستشفيات لأسباب مختلفة بمعدل حوالي ٥% .

- و تصل هذه النسبة إلى ٣٠% عند المرضى المقبولين في وحدة العناية المركزة ICU .

• التظاهرات السريرية (١٠):

هناك مجموعة متنوعة من الاعراض والمظاهر السريرية الغير نوعية والنوعية :

- وذمات محيطية
- ارتفاع ضغط الدم

تعكس بعض الأعراض أو العلامات أذية مباشرة في الكلية مثل :

- البيلة الدموية
- ألم الخصرة
- شح أو انقطاع الصادر البولي في الحالات الشديدة
- علامات يوريميائية . كما يبين الجدول التالي .

جدول (٢) التظاهرات السريرية الكلوية .

Urinary patterns associated with different kidney diseases	
Urinary pattern	Kidney disease suggested by pattern
Hematuria with dysmorphic red blood cells, red blood cell casts, varying degrees of albuminuria	Proliferative glomerulonephritis (eg, IgA nephropathy, ANCA-associated vasculitis, lupus nephritis)
Heavy albuminuria with minimal or absent hematuria	Non-proliferative glomerulopathy (eg, diabetes, amyloidosis, membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, minimal change)
Multiple granular and epithelial cell casts with free epithelial cells	Acute tubular necrosis in a patient with underlying acute kidney injury
Isolated pyuria	Infection (bacterial, mycobacterial) or tubulointerstitial disease
Normal or near-normal urinalysis with few cells, no casts, and no or minimal proteinuria	In presence of acute kidney injury: pre-renal azotemia, acute tubular necrosis, hypercalcemia, urinary obstruction, vascular diseases with glomerular ischemia (eg, systemic sclerosis, malignant hypertension), or extra-glomerular vascular disease (eg, cholesterol emboli, polyarteritis nodosa)
	In presence of chronic kidney disease: ischemic nephropathy, hypertensive nephrosclerosis, urinary obstruction

• التشخيص (١٠-١٤) :

- يتم من خلال :
- تقدير معدّل الرشح الكبّي "GFR" عن طريق قياس تركيز الكرياتينين في الدم في المرضى الذين لديهم الوظيفة الكلويّة مستقرّة.
- تقييم دقيق للصادر البولي.
- إنّ بدء الأعراض مع وجود علامات سريريّة والمترافق مع نقص الوظيفة الكلويّة يقترح التشخيص ونلخص معايير التشخيص بالاعتماد على الـ KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).
- يتم تشخيص الـ AKI بتحقيق أحد الشروط التالية :
- ارتفاع حاد ومطلق خلال ٤٨ ساعة في تركيز كرياتينين المصل ≤ 0.3 مغ/دل (٢٧.٥ ميكرومول/دل) عن الرقم القاعدي.
- ارتفاع نسبي بتركيز كرياتينين المصل ≤ 1.5 الكرياتينين القاعدي خلال ٧ أيام.
- شح صادر بولي ≥ 0.5 مل/كغ بالساعة لأكثر من ٦ ساعات.

المؤشرات الحيويّة الحديثة لتشخيص الأدّيّة الكلويّة (Novel biomarkers) (١-٢٠)

- cystatin C
- neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)
- interleukin (IL)-6, IL-18
- kidney injury molecule-1 (KIM-1)

• Cystatin C :

- هو جزيء بروتيني وزنه الجزيئي ١٣٠٠٠ دالتون، وتنتجه جميع الخلايا المنوّة. يرشح بشكل حر عبر الكبة الكلويّة، ويعاد امتصاصه في خلايا الأنبوب القريب بنسبة ٩٩%
- حيث يتم تقويضه. يزداد إنتاجه في
- حالات فرط نشاط الدرق
- استخدام الستيروئيدات
- وينخفض في:
- الأعمار بعد سن ٥٠ عاماً
- لدى النساء.
- قد يكون أكثر حساسية من كرياتينين المصل في كشف الانخفاض القليل في الرشح الكبّي.

• *neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)*

هو عبارة عن بروتين تعبّر عنه خلايا الأنبوب القريب والبعيد والمعتدلات. تزداد مستوياته البوليّة في حال الأذية الأنبوبيّة

ولكن ليس في الأذية الحادّة ما قبل الكلوية. تربط العديد من الدراسات ارتفاع مستوياته البولية بالكشف الباكر عن الأذية الكلوية الحادّة.

• *kidney injury molecule-1 (KIM-1)*

وهو عبارة عن بروتين سكري يزداد التعبير عنه في خلايا الأنبوب القريب في حال الأذية بنقص التروية أو بالسموم.

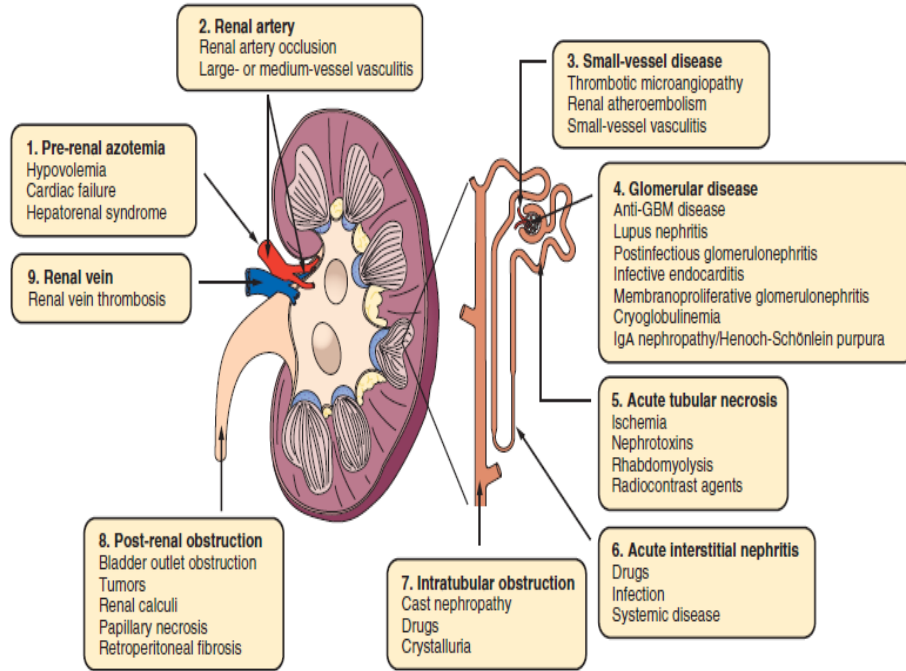
تزداد مستوياته البولية بشكل خاص في حال :

- الأذية الكلوية الحادّة الناجمة عن نقص التروية
- التعرّض للسموم.

• آليات الأذية الكلوية الحادة والأسباب الكبرى (٢٥-٢٦):

- تصنف الأذية كلاسيكياً اعتماداً على الجزء التشريحي من الكلية الذي تعرض للأذية الكلوية وبناءً على ذلك تصنف الأذية الكلوية إلى:

شكل (٢) تصنيف الأذية الكلوية حسب الأسباب :



• الأذية الكلوية الحادة قبل الكلوية :

- تشكّل ٣٠ – ٦٠ % من أسباب الأذية الكلوية الحادة و تحدث كاستجابة تأقلمية مترافقة مع أذية بنيوية بالنفرونات من خلال آليتين:
- إقفار كلوي كجزء من نقص إرواء الأنسجة المعمم.
- إقفار كلوي انتقائي .
- تحدث في سياق الأسباب التالية:
- نقص الحجم الشديد لأسباب متعددة
- حالات نقص الإرواء الكلوي التي تترافق بزيادة حجم خارج الأوعية مع نقص الحجم الفعّال داخل الأوعية كما في (قصور القلب المترافق مع نقص الكسر القذفي والأمراض الكبدية غير المعوضة والمترافقة مع ارتفاع الضغط في وريد الباب).

- تبدلات ارتكاسية ذاتية في أوعية الكلية في سياق تناول مضادات الالتهاب الستيروئيدية و مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين.

- هبوط الضغط الشرياني .

يكون صوديوم البول أقل من ٢٠ ممول/ل و الاطراح الجزئي للصوديوم أقل من ١% و أسمولية البول < ٥٠٠ ميلي أسمول / كغ.

الأذية الكلوية الحادة البرانشيمية (٢٤-٢٦)

ويكون الداء الكلوي البرانشيمي (Intrinsic renal disease) إما وعائي أو كبّي أو أنبوبي وخاللي.

▪ الداء الوعائي (Vascular disease):

الأكثر شيوعاً والذي يسبب AKI هو التهاب الأوعية وبشكل أقل شيوعاً الداء الخثاري، المتلازمة الانحلالية اليوريميائية (HUS) وفرطية نقص الصفائح الخثرية (TTP) ، فرط التوتّر الشرياني الخبيث وصلابة الجلد .

▪ الداء الكبّي (Glomerular disease):

□ Nephritic pattern النمط الكلائي

□ Nephrotic pattern النمط النفروزي

▪ الداء الأنبوبي والخاللي (Tubular and interstitial disease)

إنّ الشكل الأكثر شيوعاً هو النخر الأنبوبي الحاد ، والتهاب الكلية الخاللي الحاد والذي يحدث غالباً في سياق الأدوية و الأسباب الأخرى كما في الجدول التالي جدول (٣)

جدول (٣)

Classification of glomerular disease according to clinical features

Mild glomerulonephritis
Active urine sediment without renal insufficiency or nephrotic syndrome
• Less than 15 years of age - Mild postinfectious glomerulonephritis, IgA nephropathy, thin basement membrane disease, hereditary nephritis, Henoch-Schönlein purpura, mesangial proliferative glomerulonephritis
• 15 to 40 years of age - IgA nephropathy, thin basement membrane disease, lupus, hereditary nephritis, mesangial proliferative glomerulonephritis
• Greater than 40 years of age - IgA nephropathy
Moderate to severe glomerulonephritis
Active urine sediment with renal insufficiency and variable proteinuria, which can include nephrotic syndrome
• Less than 15 years of age - Postinfectious glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis
• 15 to 40 years of age - Postinfectious glomerulonephritis, lupus, rapidly progressive glomerulonephritis, fibrillary glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis
• Greater than 40 years of age - Rapidly progressive glomerulonephritis, vasculitis (including mixed cryoglobulinemia), fibrillary glomerulonephritis, postinfectious

النخر الأنبوبي الحاد (ATN) Acute Tubular Necrosis (٢٤):

- هو الآلية الأكثر شيوعاً للأذية الكلوية الحادة بسبب بارانشيمي.
- كل الآليات المرتبطة بمرض ما قبل كلوي يمكن أن تسبب ATN، ولكن حدوث الأذية الكلوية، يكون أكثر شيوعاً في المرضى الذين يعانون من انخفاض ضغط الدم، وخاصة في حالات الجراحة أو إنتان الدم أو مضاعفات الولادة.
- يمكن إجراء عيار (NGAL) أو الواسمات الأخرى في حال توقع حدوث الأذية بسبب وجود نافذة زمنية بين حدوث الأذية و ارتفاع الكرياتينين.
- صوديوم البول < ٢٠ ممول / ل، الاطراح الجزئي للصوديوم أكثر من ١% و أسمولية البول > ٣٥٠ ميلي أسمول / كغ. اسبابه:

الإقفار الكلوي :جميع أسباب مرض الأذية الحادة قبل كلوية الشديدة يمكن أن تسبب نخر أنبوبي حاد إقفاري تالي.

الانتان : وغالبا ما ترتبط الـ ATN التي يسببها الإنتان مع عوامل قبل كلوية تؤدي إلى انخفاض الإرواء الكلوي وعوامل أخرى يمكن أن تسهم أيضا في تحرير السيتوكينات وتفعيل العدلات من قبل السيتوكينات .

المواد السامة للكلية (Nephrotoxins):

عدد من الأدوية والمواد خارجية أو داخلية المنشأ يمكن أن تسبب ATN و تتضمن :

✓ الأمينوكلليكوزيدات (Aminoglycosides) .

✓ الأصبغة الدموية (Heme pigments).

✓ Cisplatin

✓ Pentamidin

✓ Foscarnet

✓ Cidofovir

✓ Tenofovir

✓ الغلوبولينات المناعية ضمن الوريد (Intravenous Immunoglobulins) حيث يعتقد أنّ هذه المواد لها منتجات تقبض من قبل الخلايا الأنبوبية حيث تتفعل عملية البلعمة وانسداد في الأنابيب .

✓ المانيتول Mannitol بشكل أساسي عند المرضى الذين يعالجون بـ ٢٠٠-٣٠٠ غ/اليوم.

✓ Hetastarch (وتسمى أيضاً هيدروكسي إيثيل النشاء)، وهي محاليل غروانية مفرطة التوتر تستخدم للإنعاش بالسوائل في وحدات العناية المركزة .

✓ شبائنه القنب الاصطناعية (Synthetic cannabinoids) (وتسمى أيضاً SPICE، K2) وصنفت مؤخراً من مسببات الـ AKI.

✓ المواد الظليلة .

- الأذنية الكلوية الحادة بعد كلوية (٢٤-٢٥)

- تحدث في سياق انسداد في السبيل البولي انسداد ثنائي الجانب أو أحادي الجانب مع كلية وحيدة وغالباً يحدث في سياق فرط التصنع سواء أورام بدئية أو نقائل.

اعتلال الكلية الحاد بالمادة الظليلة

تعريف الأذية الكلوية الحادة بعد استخدام المادة الظليلة: (١-٢٨)

هو تراجع حاد في الوظيفة الكلوية ينتج عن إعطاء المادة الظليلة وبغياب آلية مرضية أخرى ، ويعرف أيضاً بزيادة كرياتنين المصل أكثر من ٠.٥ مغ /دل. أو زيادة $\geq ٢٥\%$ من القيمة القاعدية لكرياتنين المريض.

يبدأ فوراً بعد حقن المادة الظليلة ويتطور خلال ٤٨ - ٧٢ ساعة ويصل للذروة خلال ٣-٥ أيام ويتراجع خلال ١٠-١٥ يوم .

لمراقبة حدوثه يجرى معايرة لكرياتنين المصل بعد ٤٨-٧٢ ساعة من إعطاء المادة الظليلة.

لمحة تاريخية(29-22) :

في خمسينيات القرن الماضي كانت المواد الظليلة المتوفرة عالية الأوسمولية وتعادل أوسموليتها ٥-٨ أضعاف أوسمولية البلازما .

ومنذ تسعينيات القرن الماضي أصبحت المواد الظليلة منخفضة الأوسمولية وهي المتوافرة حالياً.

لا يوجد مادة ظليلة دون خطر حدوث سمية كلوية.

تعتمد السمية على وجود اليود السام للخلايا وعلى أوسمولية المادة الظليلة.

أنواع المادة الظليلة (١-٣٠):

المادة الظليلة اليودية إما شاردية أو غير شاردية . كما تختلف المواد الظليلة حسب أوسموليتها حيث:

الجيل الأول : شاردية-عالي الأوسمولية بالنسبة للبلازما حيث تساوي أوسمولية هذا النوع ٢٠٠٠ ميلي أوسمول/كغ

الجيل الثاني : غير شاردية - منخفضة الأوسمولية مثل (iohexol) أوسموليتها أقل من الجيل الأول ولكن أعلى من أوسمولية البلازما وتعادل أوسموليتها ٦٠٠-٩٠٠ ميلي أوسمول/كغ. (هذا

النوع المستخدم في مشافينا)، يوجد أيضا مواد ظليلة منخفضة الأوسمولية ولكن شاردية ومنها
.ioxaglate

الجيل الثالث: (الأحدث) غير شاردية- معادلة الأوسمولية تعادل أوسموليتها ٣٠٠ ميلي أوسمول
/كغ، ومنها (iodixano)

وهكذا تقل نسبة حدوث الاعتلال الكلوي الحاد عند استخدام مادة ظليلة غير شاردية وهي إما
مواد منخفضة الأوسمولية أو معادلة الأوسمولية مع ملاحظة أن المواد منخفضة الأوسمولية أكثر
خطورة من معادلة الأوسمولية في حدوث الاعتلال . كما أن المادة الظليلة منخفضة
الأوسمولية الشاردية أقل خطراً من عالية الأوسمولية .

تأثيرات المادة الظليلة على النسيج الكلوي:

تشارك عدة آليات في إحداث الأذية الكلوية وتتضمن :

- ١ - التغيرات في الدوران الكلوي (التقبض الوعائي) والتي تسبب إحداث أذية احتشائية مع
أذية نقص أكسجة في اللب الكلوي وبالتالي نخر أنبوبياً حاداً.
- ٢ - أذية الخلايا البطانية في الأنابيب الكلوية بسبب زيادة الجذور الأكسجينية الحرة و أكسيد
النتريك .
- ٣ - وقد تحدث أيضاً أذية الخلايا الأنبوبية بتأثير مباشر للمادة الظليلة على خلايا الأنابيب
الكلوية .

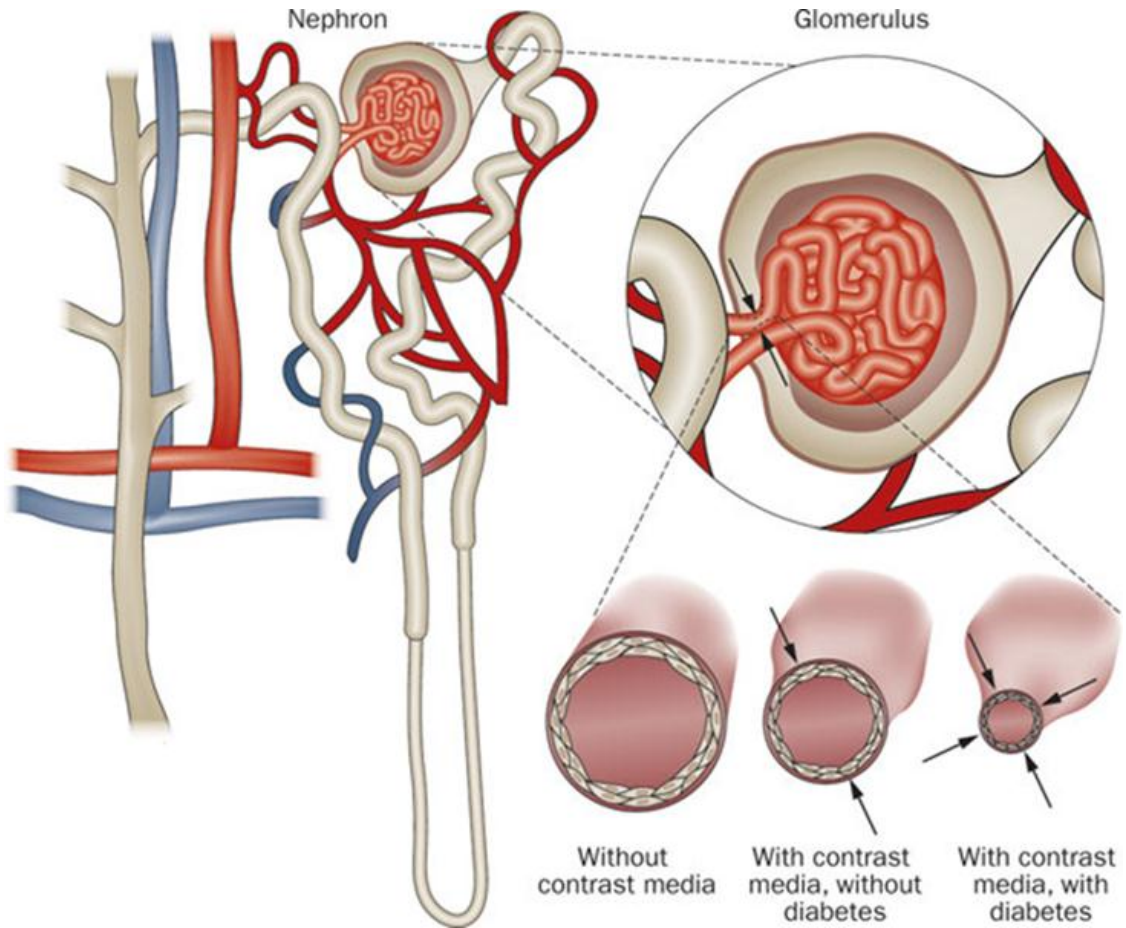
في البدء يسبب إدخال المادة الظليلة (حقناً) توسعاً وعائياً عابراً يستمر ثوانٍ قليلة إلى
دقائق ثم يحدث تقبض مطول في الأوعية الكلوية وبالتالي ينقص الجريان الدموي الكلوي .
يحدث هذا التقبض بواسطة عدد من العوامل المقبضة للأوعية مثل الإندوتيلين و الأدينوزين
وجملة الرينين - أنجوتنسين - ألدوستيرون وربما التماس المباشر مع المادة الظليلة .

يسبب هذا التقبض في الأوعية الدموية نقصاً في الجريان الدموي الكلوي كما أن الحاجة
للأكسجين تزداد بسبب زيادة النقل الفعال في الخلايا الأنبوبية بتأثير أوسمولية المادة الظليلة
وبالتالي يحدث افتراق بين الحاجة للدم والأكسجين وبين الأكسجة المتوفرة .

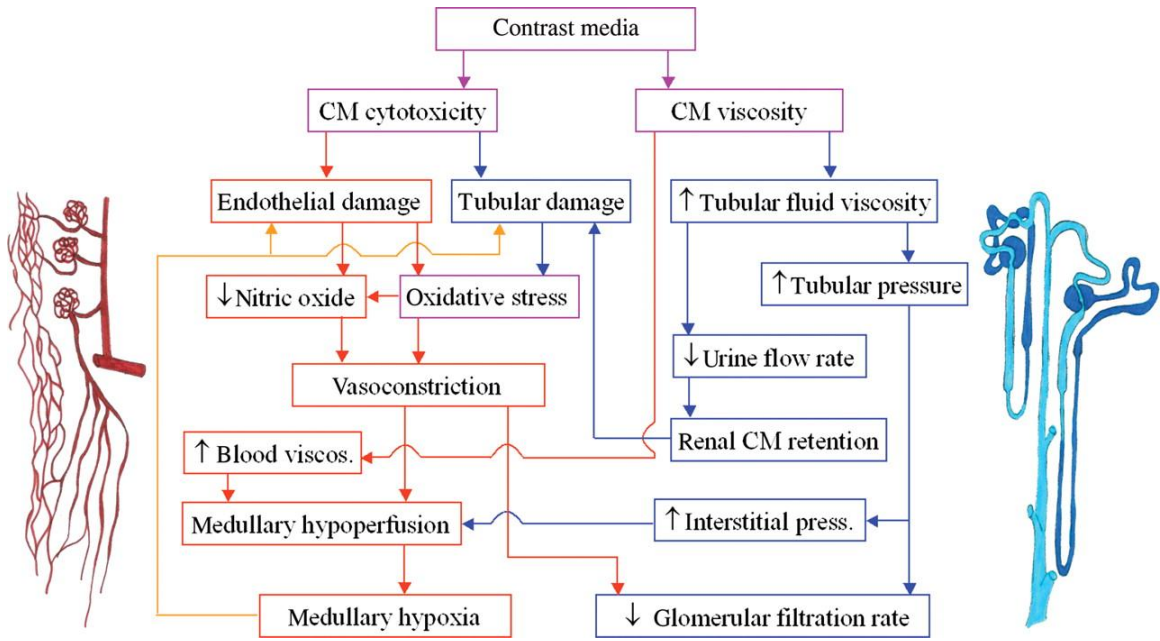
كما ينتج نقص الجريان اللبي عن اللزوجة التي تحدث بسبب المادة الظليلة وخاصة المواد
عالية الأوسمولية .

وهكذا فإن الأذية الكلوية بعد حقن المادة الظليلة تنتج عن تبدلات الدوران الكلوي وعن الأذية المباشرة للخلايا الانبوبية وتأثيرات الجذور الحرة .شكل (٣-٤).

الشكل رقم (٣) التقبض الوعائي الناتج عن حقن المادة الظليلة



الشكل رقم (٤) تأثيرات المادة الظليلة على النسيج الكلوي



عوامل الخطورة لحدوث اعتلال الكلية الحاد بالمادة الظليلة : (١٠-٢٧-٣٣-٢-١)

- ✓ العمر المتقدم.
- ✓ القصور الكلوي السابق.
- ✓ الداء السكري.
- ✓ التجفاف .
- ✓ الأوسمولية العالية للمادة الظليلة وكذلك الجرعة الكبيرة.
- ✓ هبوط الضغط الشرياني والصدمة.
- ✓ قصور القلب الاحتقاني.
- ✓ المعالجة بأدوية تسبب أذية كلوية مثل NSAIDs و ACEin .
- ✓ الورم النقوي العديد

الإنذار بعد حدوث الاعتلال الكلوي الحاد بالمادة الظليلة: (٢٩)

يكون الاعتلال الكلوي الحاد الناتج عن حقن المواد الظليلة عكوساً عادةً .
تتحسن الوظيفة الكلوية بشكلٍ سريعٍ خلال أيامٍ وتعود للطبيعي خلال ١٥-٢٠ يوماً
وهذا ما يميزه عن الأسباب الأخرى للأذية الأنبوبية الحادة.

سبب التحسن السريع قد يكون بسبب أن النخر الأنبوبي الناتج عن المادة الظليلة أقل شدةً من
النخر الأنبوبي الناتج عن الأسباب الأخرى (تبدلات على مستوى الغشاء الخلوي للخلايا الأنبوبية
(.

التدبير والعلاج: (٣٠-٢-١)

عند حدوث الأذية الكلوية بالمادة الظليلة لا يوجد معالجة نوعية والتدبير يكون كما في النخر
الأنبوبي الحاد مهما كان سببه ويعتمد على المراقبة مع التركيز على التوازن الشاردي والإمالة
الجيدة.

لذلك فإن الوقاية ومنع حدوث الاعتلال الكلوي بالمادة الظليلة هي الخطوة الأهم في التدبير.

الوقاية: (٣٠-٢-٣)

١- استخدام وسائل تشخيصية أخرى غير معتمدة على المادة الظليلة مثل الأمواج فوق الصوتية أو
الرنين المغناطيسي عند المرضى عاليي الخطورة .

٢- إعطاء جرعة منخفضة من المادة الظليلة وتجنب إعادة الحقن خلال فترة قريبة أقل من ٧٢
ساعة .

٣- تجنب نقص الحجم الوعائي واستخدام الأدوية المضادة للالتهاب الالاستيروئيدية (كلاهما يسبب
زيادة التقبض الوعائي).

٤- استخدام مادةٍ ظليلةٍ منخفضة أو معادلة الأوسمولية .

٥- توسيع الحجم الوعائي للوقاية من تأثيرات المادة الظليلة على النسيج الكلوي ويتم ذلك ب :
(٣-٢)

إما تسريب محلول ملحي نظامي بجرعة ١ مل/كغ/ساعة لمدة ١٢ ساعة قبل الحقن و ١٢ ساعة
بعد حقن المادة الظليلة (وهو الأفضل) .

أو تسريب بيكربونات الصوديوم بجرعة ٣ مغ/كغ خلال ساعة قبل الحقن و ١ مغ/كغ لمدة ٦ ساعات بعد الحقن.

أو إعطاء أستيل سيستين بجرعة فموية ١٢٠٠ مغ مرتين يومياً لمدة يومين (يوم قبل الحقن ويوم الحقن).

الدراسة العملية

خلفية البحث وأهميته:

يعتبر اعتلال الكلية بالمادة الظليلة من الأسباب الشائعة للقصور الكلوي الحاد المكتسب في المشفى.

حيث يعتبر ثالث أشيع سبب ويعرّف بأنه حدوث تراجع في وظيفة الكلية حيث يقدر بارتفاع كرياتين المصل بمقدار ٢٥% عن الحد القاعدي لدى المريض أو ارتفاع بمقدار ٠.٥ ملغ / دل كقيمة مطلقة وذلك خلال ٤٨ ساعة من إعطاء المادة الظليلة . (٣.١)

ممكّن في بعض الأحيان أن تطول هذه الفترة حتى ٧ أيام من الحقن وذلك في غياب أي سبب آخر لحدوث القصور الكلوي الحاد . (١)

يكون هذا القصور عادة قابلاً للتراجع في غضون أسبوعين وقد يحتاج بعض المرضى لإجراء تحال دموي وفي كلا الحالتين هناك ارتفاع في نسبة الوفيات عند هؤلاء المرضى حتى الذين لم يحتاجوا لإجراء التحال .

تعزى الآلية الإمراضية لاعتلال الكلية الحاد بالمادة الظليلة إلى حدوث نخر أنبوبي حاد (ATN) (إلا أن الآلية الدقيقة لحدوث ذلك غير معروفة بشكل دقيق .

هناك نظريتان رئيستان تفسران سبب حدوث النخر الأنبوبي بسبب المادة الظليلة :

٣- حدوث تقبض وعائي يؤدي إلى نقص أكسجة اللب ، و ممكّن أن يعود هذا التقبض إلى التغيرات في أوكسيد النتريت و الإندوثيلين و الأدينوزين و هذه الآلية هامة جداً عند مرضى القصور الكلوي المزمن .

٤- السمية المباشرة التي تحدثها المواد الظليلة على الخلايا الأنبوبية و خاصة خلايا الأنبوب القريب و ذلك من خلال تفعيل الجذور الأوكسجينية .

هناك عدة عوامل خطورة لحدوث أذية الكلية الحادة بالمادة الظليلة وتضم : (٦)

٨- القصور الكلوي المزمن .

٩- اعتلال الكلية السكري .

١٠- قصور قلب متقدم أو أي سبب يؤدي لنقص الإرواء الكلوي مثل نقص الحجم.

١١- إعطاء كمية كبيرة من المادة الظليلة .

١٢- مواد ظليلة عالية الحلولية .

١٣- تصوير الشرايين الإكليلية عبر الجلد (PCI).

١٤- الورم النقوي المتعدد .

ليس هناك حتى الآن علاج نوعي لأذية الكلية الحادة بالمادة الظليلة ، وفي حال حدوثه تكون المعالجة عرضية ، لذا فإن أفضل علاج هو الوقاية .

نوع الدراسة:

دراسة مقطعية مستعرضة cross-section حالة —شاهد case-control

مكان الدراسة:

مستشفى المواساة والأسد الجامعيين بدمشق.

مدة الدراسة:

عام ٢٠١٦-٢٠١٧ م .

مواد وطرائق الدراسة:

شملت الدراسة عينة المرضى الذين سيخضعون لإجراء قثطرة قلبية تداخلية عبر الجلد ورقم الكرياتينين لديهم أكبر أو يساوي ١.١ مع تحضير قبل اجراء القثطرة . حيث تم حقن المادة الظليلة بمقدار ≤ 50 مل ،إن المادة الظليلة المتوافرة لدينا هي مادة Iohexol وهي مادة ظليلة منخفضة الأوسمولية-غير شاردية تحتوي على اليود في تركيبها.

أخذت البيانات التالية لجميع المرضى : الجنس -العمر —السوابق المرضية — كتلة الجسم .

تم إجراء التحاليل المخبرية التالية لجميع المرضى :

الكرياتينين – حمض البول – يوريا – وحساب التصفية الكلوية . قبل إجراء القثطرة القلبية وبعد ٢٤ - ٤٨ ساعة من إجراء القثطرة القلبية .

سيقسم مجموع المرضى الداخلين في الدراسة إلى مجموعتين (A.B) حسب طريقة التحضير:

- المجموعة A: سيعطى مرضى هذه المجموعة إمامة وريدية بـ سيروم ملحي نظامي بمعدل ١ ملغ/كغ/سا لمدة ١٢ ساعة قبل الحقن و ١٢ ساعة بعد الحقن إضافة لإعطائهم (Allopurinol) ٣٠٠ ملغ فموي قبل ٢٤ ساعة من حقن المادة الظليلة .
- المجموعة B: سيعطى مرضى هذه المجموعة إمامة وريدية بـ سيروم ملحي نظامي بمعدل ١ ملغ/كغ/سا لمدة ١٢ ساعة قبل الحقن و ١٢ ساعة بعد الحقن.

- سنقوم بقياس مستوى كل من الكرياتينين والبولة الدموية وحمض البول وحساب التصفية الكلوية عند كلا المجموعتين من المرضى وذلك قبل ٢٤ ساعة من إجراء القثطرة القلبية ثم بعد ٢٤ ساعة و ٤٨ ساعة .
- يعتبر ارتفاع رقم الكرياتينين أكثر من ٢٥% أو أكثر من ٠.٥ مغ/دل عن الحد القاعدي عند المريض مؤشراً لحدوث أذية كلوية حادة بالمادة الظليلة .

معايير الاشتمال:

جميع المرضى الذين لديهم كرياتينين المصل $< 1,1$ ملغ/دل الذين يتم تحضيرهم لإجراء قثطرة قلبية خلال فترة الدراسة أكبر من ١٨ سنة .

معايير الاستبعاد:

- ١- المرضى الذين لديهم قصور كلوي حاد .
- ٢- المرضى الذين لديهم حساسية معروفة تجاه مادة الـ (Allopurinol) .

- ٣- المرضى المصابين بداء النقرس أو الذين لديهم قيمة حمض البول في الدم أعلى من ١٠ ملغ/دل .
- ٤- مرضى قصور القلب الاحتقاني الحاد أو الذين لديهم $EF < 40\%$.
- ٥- المرضى الذين رفضوا الدخول بالدراسة .
- ٦- الحوامل .
- ٧- الانتان الشديد .

الفرضية البحثية:

يُفترض أن إعطاء الـ (Allopurinol) يقلل من نسبة حدوث أذية الكلية الحادة بالمادة الظليلة .

السؤال البحثي:

هل يؤدي إعطاء الـ (Allopurinol) إلى التقليل من نسبة حدوث أذية الكلية الحادة بالمادة الظليلة ؟

النتائج المتوقعة:

يؤدي إعطاء ٣٠٠ ملغ من مادة الـ (Allopurinol) فمويًا قبل ٢٤ ساعة من إعطاء المادة الظليلة بالإضافة للإمهاء الوريدية إلى تقليل نسبة حدوث أذية الكلية الحادة بالمادة الظليلة مقارنة بالإمهاء لوحدها .

الدراسة الإحصائية:

سيقوم بها خبير احصائي .

العينة المستهدفة:

اعتمادا على موقع (www.openepi.com) وذلك باعتبار مجال الثقة 95% وقوة دراسة 81

(% كانت حجم العينة ١٢٠) ٦٠ مريض شاهد _ ٦٠ مريض حالة (

الاستبيان

اسم المريض:

العمر :

الجنس :

الوزن مقدرا بكتلة الجسم BMI كغ/م²

مدخن/ة : نعم لا

وجود قصور قلب : نعم لا

وجود داء سكري : نعم لا

وجود ارتفاع توتر شرياني : نعم لا

تناول أدوية ACE-in : نعم لا

نوع التحضير : اماهة فقط اماهة والوبورينول

كرياتينين المصل : قبل الحقن بعد الحقن ٤٨\سا ملغ/دل

حمض البول : قبل الحقن بعد الحقن ٤٨\سا ملغ/دل

البولة الدموية : قبل الحقن بعد الحقن ٤٨\سا ملغ/دل

معدل الرشح الكبي (e-GFR): قبل الحقن بعد الحقن ٤٨\سا مل/د, ٧٣, ٢م

النتائج

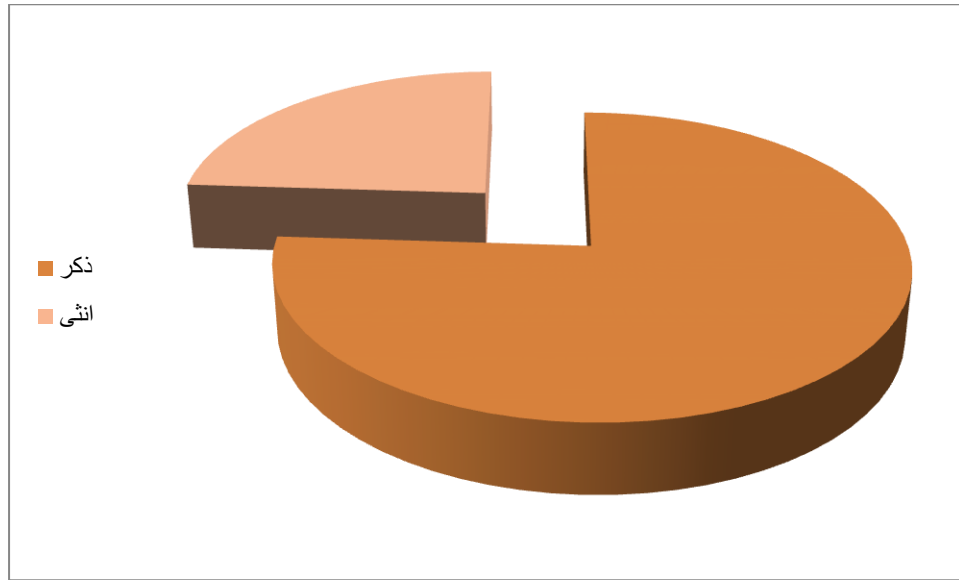
توزيع المرضى حسب الجنس:

المجموعة الأولى (Allopurinol)

شملت المجموعة الأولى ٦٠ مريض منهم ٤٦ مريض ذكر و ١٤ مريضة أنثى
كانت النسبة المئوية للتوزيع حسب الجنس ٧٦,٧% ذكور و ٢٣,٣% إناث:

الشكل رقم (١)

توزيع مرضى المجموعة الأولى حسب الجنس

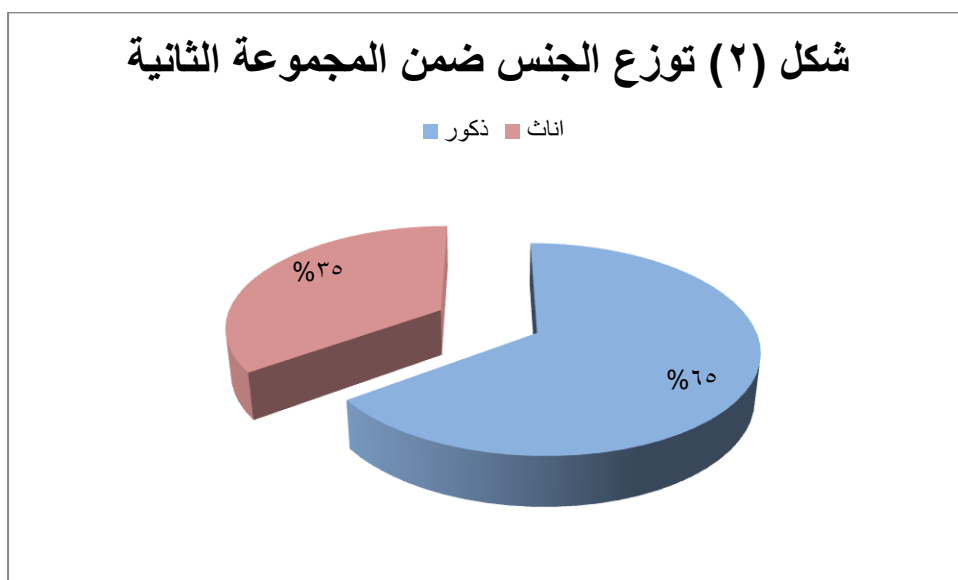


المجموعة الثانية (إمهاء فقط):

شملت هذه المجموعة ٦٠ مريض منهم ٣٩ ذكر و ٢١ مريضة أنثى وكانت النسبة المئوية
للتوزيع حسب الجنس ٦٥% ذكور و ٣٥% إناث في هذه المجموعة:

الشكل رقم (٢)

توزيع مرضى المجموعة الثانية حسب الجنس



وبمقارنة تكرارات الذكور والإناث بين مجموعتي الدراسة نجد:

الجدول رقم (١)

مقارنة تكرارات الذكور والإناث بين مجموعتي الدراسة

الجنس	مجموعة أولى	مجموعة ثانية	المجموع	النسبة المئوية	P-value
ذكر	٤٦	٣٩	٨٥	٧٠%	٠.١٢
أنثى	١٤	٢١	٣٥	٢٩.١%	

من الجدول السابق تبين أن قيمته المعنوية ($P\text{-Value} = ٠.١٢$) وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (٠.٠٥) وبالتالي عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق مهمة إحصائية في تكرارات الذكور والإناث بين مجموعتي الدراسة.

التوزيع حسب العمر:

المجموعة الأولى (Allopurinol):

الجدول رقم (٢)

التوزيع حسب العمر للمجموعة الأولى

العمر	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
	٦٠	٤٨	٧٢	٦٠.٣	١١.٢

أفراد عينة مرضى المجموعة الأولى كانوا يتوزعون على أعمار من ٤٨ سنة إلى ٧٢ سنة بمتوسط (٦٠.٣ ± ١١.٢) .

المجموعة الثانية (إمهاة فقط):

الجدول رقم (٣)

التوزيع حسب العمر للمجموعة الثانية

العمر	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
	٦٠	٤٥	٧٠	٦٢	١٠.٤

أفراد عينة مرضى المجموعة الثانية يتوزعون على أعمار من ٤٥ سنة إلى ٧٠ سنة بمتوسط (٦٢ ± ١٠.٤) .

وبمقارنة متوسط العمر بين مجموعتي الدراسة حصلنا على الجدول التالي:

الجدول رقم (٤)

نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط العمر بين مجموعتي الدراسة

P-value	T	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد		
٠.٣١	-١.٠٧٤	١١.٢	٦٠.٣	٦٠	مجموعة ١	العمر
		١٠.٤	٦٢	٦٠	مجموعة ٢	

من الجدول نجد أن قيمة المعنوية (P-Value = ٠.٣١) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (٠.٠٥)، وبالتالي عند مستوى ثقة 95% لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط العمر بين مجموعتي الدراسة .

توزع المرضى حسب الوزن (كتلة الجسم):

المجموعة الأولى (Allopurinol):

الجدول رقم (٥)

التوزع حسب كتلة الجسم للمجموعة الأولى

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	أكبر قيمة	أصغر قيمة	العدد	BMI
٣.٤	٢٦.٥	٢٩.١	٢٢.٩	٦٠	

أفراد عينة مرضى المجموعة الأولى متوسط كتلة الجسم لهم (26.5 ± 3.4).

المجموعة الثانية (إمالة):

الجدول رقم (٦)

التوزع حسب الوزن للمجموعة الثانية

الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	أكبر قيمة	أصغر قيمة	العدد	BMI
٩.١	٢٦.٩	٣١.١	٢٠.٢	٦٠	

أفراد عينة مرضى المجموعة الثانية متوسط كتلة الجسم لهم (26.9 ± 9.1) وبمقارنة متوسط كتلة الجسم ل مجموعتي الدراسة حصلنا على الجدول التالي:

الجدول رقم (٧)

نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط الوزن بين مجموعتي الدراسة

P-value	T	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	الوزن
٠.٤١	٠.٧١١-	٣.٤	٢٦.٥	٦٠	Allopurinol	مجموعة
		٩.١	٢٦.٩	٦٠	إمالة	مجموعة

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.41$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05)، وبالتالي عند مستوى ثقة 95% لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط كتلة الجسم بين مجموعتي الدراسة .

دراسة عوامل الخطورة :

قمنا بدراسة عوامل الخطورة من سوابق مرضية كوجود الداء السكري ، قصور قلب ، تدخين ، وارتفاع التوتر الشرياني وتناول خافضات التوتر الشرياني من زمرة ACE-in... جدول رقم (٨)

جدول رقم (٨)

نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة تكرارات عوامل الخطورة بين مجموعتي الدراسة

المتغيرات	Allopurinol N %	شاهد N %	P-valu
تدخين	١٩ (%٣١.٦)	١٣ (%٢١)	٠.١٢
قصور قلب	٥٣ (%٨٨.٣)	٥٤ (%٩٠)	٠.٤١١
سكري	٢٥ (%٤١.٦)	١٠ (% ٣٧)	٠.٦٤٣
توتر شرياني	٣٨ (%٦٣.٣)	٢٢ (%٣٦.٦)	٠.١٠
ACE-in	٥٠ (%٨٣.٣)	٤٨ (%٨٠)	٠.٤٤

من الجدول السابق نلاحظ ان جميع قيم P-valu هي أكبر من مستوى الدلالة ٠.٠٥ وبالتالي لا يوجد فروق مهمة احصائيا بين مجموعتي الدراسة .

دراسة القيم المخبرية:

المقارنة بين المتغيرات بين مجموعتي الدراسة قبل اجراء القثطرة القلبية ب ٢٤ ساعة :
تمت مقارنة المتغيرات المخبرية بين مجموعتي الدراسة وذلك باستخدام اختبار (T-Test)، كما يلي:

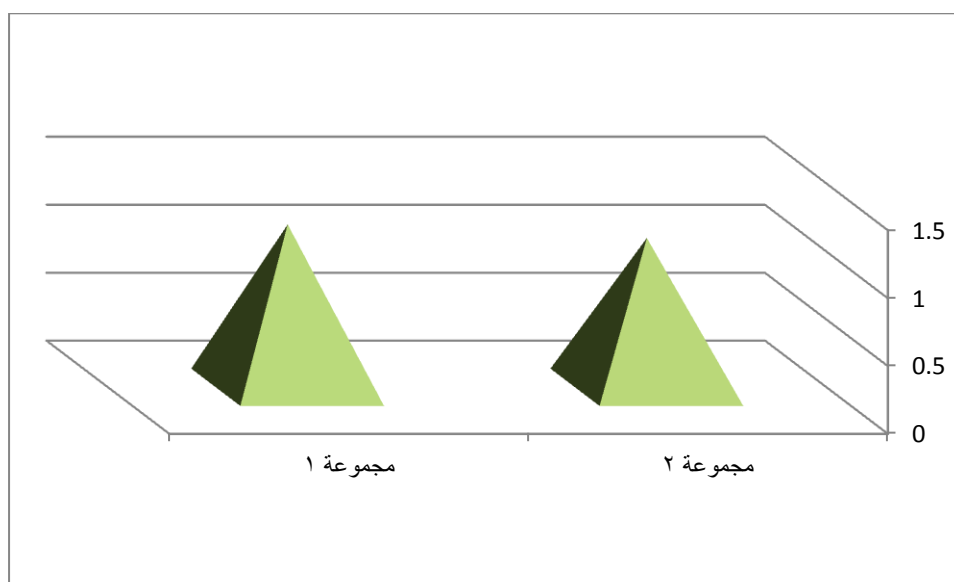
الجدول رقم(٩)

نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط كرياتينين المصل قبل القثطرة بين مجموعتي الدراسة

P-value	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد		
٠.٥٥	٠.٣	١.٢	٦٠	مجموعة Allopurinol	CR قبل
	٠.٣	١.١	٦٠	مجموعة إمهاة	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value}=0.05$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي عند مستوى ثقة 95% لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط Cr قبل القثطرة بين مجموعتي الدراسة .

شكل (٣) المتوسط الحسابي للكرياتينين بين مجموعتي الدراسة :



دراسة حمض البول UA:

الجدول رقم (١٠)

نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط UA بين مجموعتي الدراسة .

حمض بول	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	P-value
مجموعة Allopurinol	٦٠	٦.١	١.٩	٠.٢١
مجموعة إمامة	٦٠	٥.٨	١.٥	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.21$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، وبالتالي عند مستوى ثقة 95% لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة في متوسط UA بين مجموعتي الدراسة .

دراسة BUN :

جدول رقم (١١)

نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط BUN بين مجموعتي الدراسة .

P-value	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد		
٠.٢٥	١٧.٢	٤٠.٣	٦٠	مجموعة Allopurinol	BUN
	١٤.٤	٣٨.٨	٦٠	مجموعة إمالة	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value}=0.25$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي عند مستوى ثقة 95% لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة في متوسط BUN بين مجموعتي الدراسة .

دراسة التصفية الكلوية :

جدول رقم (١٢)

نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط التصفية الكلوية بين مجموعتي الدراسة

P-value	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد		
٠.٥١	٢٨.١	٧٥.٨	٦٠	مجموعة Allopurinol	التصفية الكلوية
	٢٤.٩	٧٤.٢	٦٠	مجموعة إمالة	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value}=0.01$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي عند مستوى ثقة 95% لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة في متوسط التصفية الكلوية بين مجموعتي الدراسة .

دراسة كرياتينين المصل بعد ٤٨ ساعة :

الجدول رقم (١٣)

نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط CR after بين مجموعتي الدراسة

P-value	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد		CR after
٠.٠٥٢	٠.٢	١.١	٦٠	مجموعة Allopurinol	
	٠.٢	١.٢	٦٠	مجموعة إمامة	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value}=0.052$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي عند مستوى ثقة 95% لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية مهمة بين متوسط الكرياتينين بين مجموعتي الدراسة

دراسة حمض البول :

الجدول رقم (١٣)

نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط الحسابي لحمض البول بين مجموعتي الدراسة

P-value	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد		حمض البول
٠.٠٠١	١.٨	٥.٣	٦٠	مجموعة Allopurinol	
	١.٧	٥.٦	٦٠	مجموعة اماهة	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = ٠.٠٠١$) اصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = ٠.05$)، وبالتالي عند مستوى ثقة 95% يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي الدراسة .

دراسة BUN:

الجدول رقم (١٤)

نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط BUN بين مجموعتي الدراسة

P-value	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد		Bun
٠.٠٢١	١٥.٣	٣٦.٥	٦٠	مجموعة Allopurinol	
	١٤.٥	٤٠.٤	٦٠	مجموعة إماهة	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value}=0.021$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي عند مستوى ثقة 95% يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط BUN بين مجموعتي الدراسة .

دراسة التصفية الكلوية :

الجدول رقم (١٥)

نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط التصفية الكلوية بين مجموعتي الدراسة

P-value	T	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد		
٠.٠٥١	-٠.٠٩٨	٢٦	٧٨.١	٦٠	مجموعة Allopurinol	التصفية
		٢٢.١	٧٢.٣	٦٠	مجموعة إمالة	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value}=0.051$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي عند مستوى ثقة 95% لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط التصفية الكلوية بين مجموعتي الدراسة .

الشكل رقم (١٦)

المتغير المدروس	مجموعة الألوبيورينول (٦٠=n)	مجموعة الشاهد (٦٠=n)	P-valu
كرياتينين المصل :			
قبل القطرة	٠.٣±١.٢	٠.٣±١.١	٠.٥٥
بعد القطرة ٨/٤ سا	٠.٢±١.١	٠.٢±١.٢	٠.٠٥
P	٠.١٢٣	٠.٠٠٢	-
حمض البول:			
قبل القطرة	١.٩±٦.١	١.٥±٥.٨	٠.٢١
بعد القطرة ٨/٤ سا	١.٨±٥.٣	١.٧±٥.٦	٠.٠٠١
P	٠.١٠٠	٠.٤٥	-
البولة الدموية :			
قبل القطرة	١٧.٢±٤٠.٣	١٤.٤±٣٨.٨	٠.٢٥
بعد القطرة ٨/٤ سا	١٥.٣±٣٦.٥	١٤.٥±٤٠.٤	٠.٠٢١
P	٠.٠٦	٠.٠٨٥	-
معدل الرشح الكبي:			
قبل القطرة	٢٨.١±٧٥.٨	٢٤.٩±٧٤.٢	٠.٥١
بعد القطرة ٨/٤ سا	٢٦±٧٨.١	٢٢.١±٧٢.٣	٠.٤٣
P	٠.١٢٤	٠.٠٥٤	-

حدوث أذية كلوية بالمادة الظليلة (زيادة قيمة الكرياتينين بنسبة $\leq 0.25\%$ أو 0.5% مع/بدل)

المجموعة الأولى :

شملت هذه المجموعة ٦٠ مريض ومريضة وحدثت زيادة مستوى الكرياتينين بنسبة $\leq 25\%$ أو $< 0.5\%$ مع/بدل عند **خمسة مرضى** فقط. وبالتالي تكون النسبة المئوية لتطور قصور كلوي حاد عند هذه المجموعة 8.3% .

المجموعة الثانية (إمaha فقط) :

شملت هذه المجموعة ٦٠ مريض ومريضة وحدثت زيادة مستوى الكرياتينين عند **٨ مرضى** فقط بنسبة مئوية 13.3% .

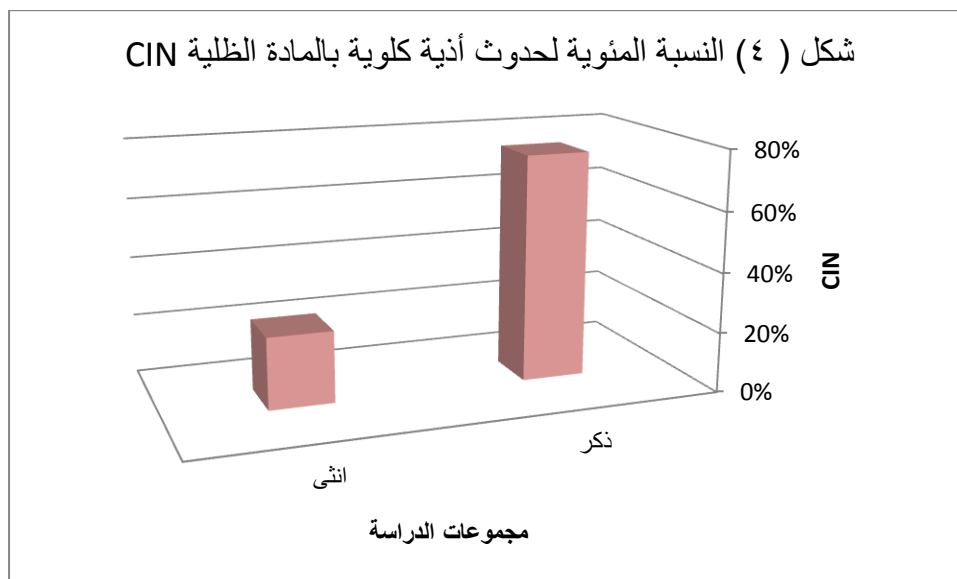
الجدول رقم (١٧)

نتائج اختبار (Chi - Square) لمقارنة أعداد الذين تطور عندهم أذية كلوية بالمادة الظليلة حسب مجموعتي الدراسة

مجموعة الدراسة	النسبة المئوية	Chi-square	P-value
مجموعة Allopurinol	8.3%	٣.١	٠.٠٥١
مجموعة إمaha	13.3%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.051$) بالتالي عند مستوى ثقة 95% لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين أعداد المرضى الذين حدث لديهم أذية كلوية بالمادة الظليلة بين مجموعتي الدراسة .

شكل رقم (٤) النسبة المئوية CIN بين مجموعتي الدراسة .



مناقشة النتائج ودراساتها ومقارنتها مع الدراسات العالمية:

شملت الدراسة ١٢٠ مريض ومريضة حيث مستوى كرياتنين المصل لديهم $Cr < 1.1$ سيخضعون لإجراء قثطرة قلبية وسيتم تحضيرهم قبل إجراء القثطرة للوقاية من حدوث أذية كلوية بالمادة الظليلة .

قسمت العينة إلى مجموعتين:

- المجموعة الأولى : سيعطى مرضى هذه المجموعة إمامة وريدية بـ سيروم ملحي نظامي بمعدل ١ ملغ/كغ/سا لمدة ١٢ ساعة قبل الحقن و ١٢ ساعة بعد الحقن إضافة لإعطائهم (Allopurinol) ٣٠٠ ملغ فموي قبل ٢٤ ساعة من حقن المادة الظليلة .
- المجموعة الثانية : سيعطى مرضى هذه المجموعة إمامة وريدية بـ سيروم ملحي نظامي بمعدل ١ ملغ/كغ/سا لمدة ١٢ ساعة قبل الحقن و ١٢ ساعة بعد الحقن .

تم مقارنة التوزع حسب الجنس -العمر -الوزن وعوامل الخطورة وتبين عدم وجود فروقات احصائية مهمة بين المجموعتين .

تمت مقارنة القيم المخبرية ل :الكرياتنين وحمض البول والبوله والتصفية الكلوية قبل القثطرة ب ٢٤ ساعة وبعد القثطرة ب ٢٤ ساعة و ٤٨ ساعة .

تمت مقارنة أرقام حمض البول والبوله بين المجموعتين وتبين وجود فروق مهمة احصائياً بين المجموعتين ($P\text{-Value} = 0.021-0.001$) على التوالي . أي هما العاملان الوحيدان اللذان لهما أهمية إحصائية. أي انخفضت ارقام اليوريا وحمض البول بعد التحضير باعطاء الألوبورينول.

حدث القصور الكلوي الحاد لدى خمسة مرضى بنسبة ٨.٥% من مرضى المجموعة الأولى (الوبورينول) ولدى ثمانية مرضى بنسبة ١٣.٣% من مرضى المجموعة الثانية (إمامة فقط) .

وبالتالي لا يوجد فروق مهمة ونوعية في حدوث أذية كلوية بالمادة الظليلة بعد القثطرة القلبية التداخلية عند مرضى كرياتنين المصل < 1.1 مرتفعي الخطورة مع سوابق وعائية مرضية والذين تم تحضيرهم إما بالإمامة فقط أو إمامة مع إعطاء ٣٠٠ مغ الوبورينول فموي قبل ٢٤ ساعة ($p\text{-value} = 0.001$) . نجد أن لفائدة مرجوة حتى الآن من إعطاء الالوبورينول خلال تحضير المرضى عاليي الخطورة لإجراء قثطرة قلبية للوقاية من حدوث أذية كلوية بالمادة الظليلة .

وبمراجعة الدراسات العالمية: (١)

تبين أن نتائج هذه الدراسة تتوافق مع نتائج الدراسات العالمية.

دراسة leililiranirad لعام ٢٠١٦-٢٠١٥ والتي ضمت ١٤٠ مريض : كانت نسبة حدوث القصور الكلوي الحاد بعد القثطرة القلبية هي ١٥.٨% عند مرضى الإماهة فقط، و ١١.٤% عند المرضى الذين تم تحضيرهم ب الألبورينول .

وبذلك نجد أن نتائج دراستنا متوافقة مع نتائج هذه الدراسة .

محددات الدراسة:

١-صغر حجم العينة حيث لا تمثل جميع مرضى القثطرة القلبية .

٢- صعوبة متابعة جميع المرضى بعد التخرج من المستشفى.

التوصيات :

١- أخذ عينة أكبر من المرضى .

٢- إشراك أكثر من مستشفى أو مركز .

٥- دراسة عوامل خطورة أخرى . دراسة مواد أخرى لها أهمية في الوقاية من الأذية الكلوية

كمية المادة المحقونة . أدوية أخرى مستعملة في الوقاية مثل N- أستيل سستئين .

الخلاصة:

إن الهدف من هذه الدراسة هو تحديد دور الألبورينول في الوقاية من حدوث اعتلال كلوي حاد بالمادة الظليلة بعد القثطرة القلبية التداخلية عند المرضى الذين لديهم كرياتينين المصل < 1.1 مع عوامل خطورة أخرى من المتوقع أنهم معرضون لحدوث أذية كلوية بالمادة الظليلة بنسبة عالية بعد القثطرة القلبية .

تمت الدراسة على ١٢٠ مريض ومريضة جميعهم كرياتينين المصل < 1.1 وقسموا إلى مجموعتين ، المجموعة الأولى تم التحضير إمالة وألبورينول والمجموعة الثانية تم التحضير إمالة فقط وتمت مقارنة جميع عوامل الخطورة بين المجموعتين، وكان الاختلاف المهم إحصائياً هو في أرقام حمض البول و قيمة البولة الدموية بين المجموعتين .

حدث القصور الكلوي الحاد بنسبة ٨.٣% عند مرضى المجموعة الأولى بينما كانت النسبة ١٣.٣% عند مرضى المجموعة الثانية ($P \text{ value}=0.051$) لذا نجد أن التحضير بإعطاء الألبورينول لا يحدث فروقاً هامة في الوقاية من حدوث أذية كلوية بالمادة الظليلة بعد القثطرة القلبية التداخلية عند المرضى الذين لديهم كرياتينين المصل < 1.1 .

الموافقة المستنيرة

- عنوان البحث : فعالية الـ (ALLOPURINOL) في الوقاية من أذية الكلية الحادة بالمادة الظليلة .
- اسم الباحث : د. عمر عمر
- تفسير الإجراءات : سيتم إعطاء المريض حبة ALLOPURINOL عيار ٣٠٠ ملغ قبل ٢٤ ساعة من حقن المادة الظليلة بالإضافة إلى إعطائه سيروم ملحي .
- المخاطر : لا وجود لأية مخاطر أو محاذير للمرضى الداخلين بالبحث .
- الانسحاب من البحث : إن المشاركة في البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب من الدراسة دون أن يترتب على ذلك أية عقوبات .
- السرية : كل المعلومات التي ستجمع من الدراسة سرية و لن يطلع عليها إلا القائمون على البحث .
- الكلفة : لا توجد أي تكاليف مادية مطلوبة من المشاركين بالبحث ، كما لا توجد مكافآت مادية للمشاركين أو ذويهم .
- الموافقة : بعد الإطلاع على ما سبق التوقيع أدناه هو إقرار بالموافقة على المشاركة بالبحث .
- التاريخ
- اسم المشارك أو من ينوب عنه
- توقيع المشارك أو من ينوب عنه
- توقيع الباحث : د. عمر عمر

1. Iranirad L, Sadeghi MS, Bagheri A, et al. Allopurinol prophylactic therapy and the prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients undergoing coronary angiography: A prospective randomized controlled trial. *ARYA Atheroscler* 2017; 13(5): 230-5.
2. Thayssen P, Lassen JF, Jensen SE, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with N-acetylcysteine or sodium bicarbonate in patients with ST-segment-myocardial infarction: A prospective, randomized, open-labeled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7(2): 216-24.
3. Wu MY, Hsiang HF, Wong CS, et al. The effectiveness of N-Acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing contrast-enhanced computed tomography: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol* 2013; 45(5): 1309-18.
4. Chyou AC, Thodge A, Feldman DN, Swaminathan RV. Statins in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2015; 17(4): 375.
5. Wong PC, Li Z, Guo J, Zhang A. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol* 2012; 158(2): 186-92.
6. Wu Z, Zhang H, Jin W, et al. The effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade medications on contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: A meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129747.
7. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(7): 1393-9.

- 8.** Wessely R, Koppara T, Bradaric C, et al. Choice of contrast medium in patients with impaired renal function undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2(5): 430-7.
- 9.** Kassis HM, Minsinger KD, McCullough PA, A review of the use of iloprost, a synthetic prostacyclin, in the prevention of radiocontrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography and intervention. *Clin Cardiol* 2015; 38(8): 492-8.
- 10.** Erol T, Tekin A, Katircibasi MT, et al. Efficacy of allopurinol pretreatment for prevention of contrast-induced nephropathy: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2013; 167(4): 1396-9.
- 11.** Gomes VO, Poli de Figueredo CE, Caramori P, et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterisation with an ionic low osmolality contrast medium: A multicentre clinical trial. *Heart* 2005; 91(6): 774-8.
- 12.** Iranirad L, Hejazi SF, Sadeghi MS, Jang SA. Efficacy of nicorandil treatment for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients undergoing cardiac catheterization: A prospective randomized controlled trial. *Cardiol J* 2017.
- 13.** Arabmomeni M, Najafian J, Abdar EM. Comparison between theophylline, N-acetylcysteine, and theophylline plus N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *ARYA Atheroscler* 2015; 11(1): 43-9.
- 14.** Sanei H, Hajian-Nejad A, Sajjadih-Kajouei A, et al. Short term high dose atorvastatin for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing computed tomography angiography. *ARYA Atheroscler* 2014; 10(5): 252-8.
- 15.** O'Sullivan S, Healy DA, Moloney MC. The role of N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing

peripheral angiography: A structured review and meta-analysis. *Angiology* 2013; 64(8): 576-82.

16. Khaledifar A, Momeni A, Ebrahimi A. Comparison of N-acetylcysteine, ascorbic acid, and normal saline effect in prevention of contrast-induced nephropathy. *ARYA Atheroscler* 2015; 11(4): 228-32.

17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12): 1440-63.

18. Kumar A, Bhawani G, Kumari N. Comparative study of renal protective effects of allopurinol and N-acetyl-cysteine on contrast induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(12): HC03-HC07.

19. Gu G, Zhang Y, Lu R, Cui W. Additional furosemide treatment beyond saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(1): 387-94.

20. Xing Y, Wei RB, Tang L, et al. Protective effect of salidroside on contrast-induced nephropathy in comparison with N-acetylcysteine and its underlying mechanism. *Chin J Integr Med* 2015; 21(4): 266-73.

21. Tumlin J, Stacul F, Adam A, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98(6A): 14K-20K

22. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320:143.

- 23.**Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157:49.
- 24.**Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:125.
- 25.**Weisbord SD, Palevsky PM. Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med* 2005; 20:63.
- 26.**Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 Suppl 1:i6.
- 27.**Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259.
- 28.**Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1763–71.
- 29.**Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC . Jr: Radio contrast medium-induced declines in renal function. a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol*. 1990; 258:F115-F20.
- 30.**Culleton BF. Uric acid and cardiovascular disease: a renal-cardiac relationship? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10:371-75.
- 31.**Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67:739-1742.
- 32.**Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid induced C-reactive protein (CRP) expression: implication on cell proliferation, and nitric oxide production in human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3553-62.

33. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.* 2004; 66:281-87.

34. Gersch C, Pali SP, Kim KM, et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008; 27:967-78.