الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

فعالية جرعة عالية من الستاتينات لفترة وجيزة في منع حدوث أذية كلوية بعد الحقن

Efficacy of Short-Term High-Dose Statin in Preventing Contrast-Induced Nephropathy

بحث علمي أُعِدَّ لنيل شهادة الدراسات العليا " الماجستير"

في الأمراض الباطنة

بإشراف

الأستاذ الدكتور

قاسم باشا

برئاسة

الأستاذ الدكتور

رائد أبو حرب

إعداد طالبة الدراسات

د. ريم فايز أحمد

شكر و تقدير

ها قد انتهت الحكاية ، و رفعت قبعتي احتراما" و وداعا" للسنين التي مضت و حملت في طياتها ضحكات و دموع و مشاعر لا تنسى، و كانت محطة كبيرة لتغييرات في حياتي و إضافات كثيرة إلى وعيي و فكري.

أتقدم بخالص الشكر و الاحترام و الامتنان لأولئك المخلصين الذين لم يألوا جهدا" في مساعدتنا في بحثنا عن العلم ... أساتذتنا الذين كانوا ولا يزالون شموعا" تضيء دروبنا ... وأخص بالذكر الأستاذ قاسم باشا لتفضله بالإشراف على هذا البحث ، ودعمه بالنصح و المتابعة لإتمامه بالشكل الأمثل، وعطائه الدائم لجميع طلاب الدراسات علميا وعمليا و معنويا .

و جزيل شكري للأستاذ قصي حسن الذي مابخل علي بنصحه و إرشاده و تصحيح أخطائي .. و للأستاذ عدنان الصباغ لمتابعته لهذا البحث ....

أهدي تخرجي إلى خالد الذكرى الذي وافته المنية قبل وقوفي أمامه في هذه اللحظة...

رحمك الله يا من كنت سندي و داعمي، يا من علمتني كيف أمسك القلم ، كم تمنيت أن تكون معي بهذا اليوم .... أهديك نجاحي ... أبي الحبيب ...

إلى جنة الله في الأرض ... إلى القلب الحنون ...إلى تلك المرأة الثابتة الشامخة كالجبال والتي يرافقني دعاؤها دائما" كالحصن الحصين ... إليكِ أمي ...

إلى إخوتي و أخواتي البعيدين القريبين الذين ساندوني بهذه المسيرة الطويلة ...

إلى أختي التي لم تلدها أمي ... رفيقة دربي .. توءم روحي ...

إلى زملائي و زميلاتي في رحلة الدراسة و الاختصاص ...

راجية لهم تمام التوفيق ودوام النجاح ...

المحتويات

قائمة الاختصارات .....الصفحة ٥

قائمة الأشكال .....الصفحة ٦

قائمة الجداول ..... الصفحة ٧

ملخص البحث ..... الصفحة ٨

الدراسة النظرية .....

أولا": لمحة عن تاريخ المادة الظليلة ..... الصفحة ٩

ثانيا": مقدمة تشريحية ..... الصفحة ١٠

ثالثا": الآلية الإمراضية ..... الصفحة ١٣

رابعا": الأذية اللبية بنقص الأكسجة ..... الصفحة ١٥

*التأثيرات الهيموديناميكية للمادة الظليلة .....

*تأثير أنواع الأوكسجين التفاعلي و الجذور الحرة .....

*السمية الخلوية الأنبوبية المباشرة للمادة الظليلة .....

خلفية البحث و أهميته ..... الصفحة ١٨

الفرضية البحثية ..... الصفحة ١٩

السؤال البحثي ..... الصفحة ١٩

هدف الدراسة ..... الصفحة ١٩

مكان الدراسة ..... الصفحة ٢٠

زمن الدراسة ..... الصفحة ٢٠

الدراسة العملية ..... الصفحة ٢٠

معايير الاشتمال ..... الصفحة ٢٠

معايير الاستبعاد ..... الصفحة ٢٠

مراحل العمل ..... الصفحة ٢٠

الدراسة الإحصائية ..... الصفحة ٢٢

النتائج المتوقعة ..... الصفحة ٢٢

عدد الجمهرة و طريقة الاعتيان ..... الصفحة ٢٢

عرض النتائج ..... الصفحة ٢٤

بيانات عامة وصفية ..... الصفحة ٢٥

توزع المرضى حسب العمر .....
توزع المرضى حسب الجنس .....
توزع المرضى حسب الوزن .....
توزع المرضى وفق الإجراء الشعاعي .....
توزع المرضى حسب السوابق المرضية .....

بيانات عملية ..... الصفحة ٣٢

خصائص خضاب الدم بين المجموعتين .....

خصائص الكرياتينين القاعدي بين المجموعتين .....

خصائص تصفية الكرياتينين بين المجموعتين .....

نقاط الخطر بين المجموعتين .....

كرياتينين المصل بعد 24 ساعة من التصوير .....

كرياتينين المصل بعد 48 ساعة من التصوير .....

كرياتينين المصل بعد 72 ساعة من التصوير .....

كرياتينين المصل قبل و بعد التصوير .....

كرياتينين المصل قبل و بعد 72 ساعة من التصوير .....

تكرار حدوثCIN في المجموعتين حسب التوقيت الزمني .....

المناقشة و المقارنة مع نتائج الدراسات ..... الصفحة ٤٢

محددات الدراسة..... الصفحة ٤٥

التوصيات و المقترحات ..... الصفحة ٤٥

الاستبيان ..... الصفحة ٤٦

المراجع ..... الصفحة ٤٧

قائمة الاختصارات حسب الترتيب الأبجدي

AVR	Ascending Vasa Recta
CIN	Contrast Induced Nephropathy
CKD	Chronic Kidney Disease
CrCl	Creatinine Clearance
DVR	Distal Vasa Recta
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
IABP	Intra-Aortic Ballon Pump
NAC	N-acetylcysteine
NO	Nitric Oxide
NSAIDs	Nonsteroidal anti-Inflamatory Drugs
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
ROS	Reactive Oxygen Species

قائمة الأشكال حسب ترتيب ورودها

رقم المخطط	شرح المخطط
1	توزع عينة الدراسة وفق المجموعتين المدروستين
2	مقارنة النسب المئوية لتكرار الفئات العمرية بين المجموعتين
3	مقارنة المتوسط الحسابي لعمر المرضى بين مجموعتي الدراسة
4	مقارنة بين النسب المئوية لجنس المريض بين المجموعتين
5	مقارنة المتوسط الحسابي لوزن المرضى بين مجموعتي الدراسة
6	النسب المئوية للإجراء الشعاعي المجرى في عينة الدراسة
7	مقارنة النسب المئوية لتكرار الإجراء الشعاعي بين المجموعتين
8	مقارنة النسب المئوية لتكرار السوابق المرضية في عينة الدراسة
9	مقارنة المتوسط الحسابي لخضاب الدم لدى المرضى في مجموعتي الدراسة
10	مقارنة المتوسط الحسابي لكرياتينين المصل القاعدي لدى المرضى في مجموعتي الدراسة
11	مقارنة المتوسط الحسابي لتصفية الكرياتينين لدى المرضى في مجموعتي الدراسة
12	توزع مجموعتي الدراسة حسب نظام الخطر
13	مقارنة المتوسط الحسابي لكرياتينين المصل لدى المرضى في مجموعتي الدراسة بعد 24 ساعة من الإجراء
14	مقارنة المتوسط الحسابي لكرياتينين المصل لدى المرضى في مجموعتي الدراسة بعد 48 ساعة من الإجراء
15	مقارنة المتوسط الحسابي لكرياتينين المصل لدى المرضى في مجموعتي الدراسة بعد 72 ساعة من الإجراء
16	تغير المتوسط الحسابي للكرياتينين في المجموعتين مع الزمن
17	مقارنة المتوسط الحسابي لكرياتينين المصل لدى المرضى في مجموعتي الدراسة قبل و بعد 72 ساعة من الإجراء
18	مقارنة النسب المئوية لتكرار حدوث CIN في مجموعتي الدراسة حسب التوقيت الزمني

قائمة الجداول حسب ترتيب ورودها

رقم الجدول	عنوان الجدول
28a	عوامل الخطورة و عدد النقاط لكل عامل
28b	نسبة حدوث CIN حسب مجموع النقاط
1	توزع المرضى في عينة الدراسة حسب فئات عمرية
2	خصائص العمر لدى المرضى في عينة الدراسة
3	توزع عينة الدراسة وفق جنس المريض
4	خصائص وزن المرضى في عينة الدراسة
5	توزع عينة الدراسة وفق الإجراء الشعاعي
6	النسب المئوية للإجراء الشعاعي في المجموعتين
7	السوابق المرضية في عينة الدراسة
8	خصائص وزن المرضى في عينة الدراسة
9	خصائص قيمة كرياتينين المصل القاعدي في عينة الدراسة
10	خصائص قيمة تصفية الكرياتينين في عينة الدراسة
11	نتيجة نقاط الخطر في مجموعتي الدراسة
12	خصائص قيم كرياتينين المصل بعد 24 ساعة من الإجراء في عينة الدراسة
13	خصائص قيم كرياتينين المصل بعد 48 ساعة من الإجراء في عينة الدراسة
14	خصائص قيم كرياتينين المصل بعد 72 ساعة من الإجراء في عينة الدراسة
15	مقارنة كرياتينين المصل قبل و بعد 72 ساعة من الإجراء
16	عدد حالات CIN في عينة الدراسة

ملخص البحث:

مع تصاعد استخدام المادة الظليلة في الممارسة السريرية و زيادة حدوث القصور الكلوي المزمن لدى كبار السن تمّ إدراك أنّ الـ CIN سبب هام للمراضة و الوفيات .

و رغم كون الـ CIN من النتائج غير الجيدة المرتبطة بالتعرض لمادة ظليلة عن طريق الوريد ، فإنه قليلاً ما تم وصف إمراضيتها و الحديث عنها .

تعتبر الأذية الكلوية المحدثة بعد حقن المادة الظليلة اختلاطاً مخيفاً للعديد من الإجراءات الشعاعية التي يتعرض المرضى أثناءها لحقن مادة ظليلة ، و إن الإجراء الأشيع من بين هذه الإجراءات هو التداخل الإكليلي عبر الجلد PCI ، وهذا لا يؤدي لزيادة المراضة و الوفيات فحسب ، و إنما هو بدوره أيضا" يزيد التكاليف لدى المرضى ذوي الخطورة العالية للـ PCI ، و من المعتقد أن الـ CIN تنتج من السمية الخلوية و الاضطراب الهيموديناميكي للنسيج الكلوي .

يعتبر حدوث الـ CIN أعلى إلى حد كبير عند مرضى الداء السكري ، المسنين ، و المرضى الذين لديهم داء كلوي مزمن مقارنة" بباقي السكان بشكل عام .

يجب أن يتم تقييم كافة العوامل الكامنة التي تزيد من خطورة السمية الكلوية بشكل كامل ، مع منع هذه العوامل ، حيث أنه لا توجد معالجة فعالة لـ CIN حتى الآن ، كما أنه يجب أن تجرى الإماهة مع تصحيح الشوارد المضطربة عند جميع المرضى .

إن نسبة حدوث الـ CIN تكون أقل من 5% عند المرضى الذين ليس لديهم عوامل خطورة ، لكنها يمكن أن تصل لـ 50% عند المرضى الذين لديهم عدة عوامل خطورة .

نهدف في هذه الدراسة لتقييم فعالية جرعة عالية من الستاتينات في الوقاية من حدوث الـ CIN ، مع إعادة تقييم الفوائد المحتملة بالعلاج بالستاتينات .

بدأ استخدام المادة الظليلة في العصر الحديث عام 1953 عندما صنع الكيميائي Vernon Wallingford (الذي يعمل في شركة أمريكية) صنفاً جديداً من المركبات الكيماوية.

يتكون هذا المركب من ثلاث ذرات يود مرتبطة بحلقة عطرية يسمى بمشتق حمض البنزوئيك ، و كانت هذه أول مادة ظليلة عالية الأوسمولية.

❖ بعد ذلك تم تطوير المادة الظليلة مثل دياتريزوات الصوديوم عام 1954

وهي لاتزال تستخدم حتى الآن في الاختبارات الشعاعية غير الوعائية.

❖ في الفترة التي استخدمت فيها المادة الظليلة بشكل واسع، أصبح من الواضح أنها قد تسبب تأثيرات جانبية هامة متعلقة بارتفاع أوسمولية و أيونية السوائل المحقونة.

❖ أدرك الشعاعي السويدي Torsten Almen دور الأوسمولية عندما لاحظ وجود ألم عند تطبيق المادة الظليلة أثناء تصوير الأوعية ، و قارن ذلك بالسباحة في بحر البلطيق (سوي التوتر تقريباً) مع عينين مفتوحتين دون حدوث ألم ، فافترض أن الألم كان بسبب الأوسمولية العالية ، و طور طريقة لتحويل المادة الظليلة الأيونية عالية الأوسمولية إلى مادة ظليلة غير أيونية منخفضة الأوسمولية ، فنتج عن ذلك اصطناع الميتريزاميد عام 1968.

❖ بعد محاولات مع عدة شركات رفضت فكرة Almen حول المادة الظليلة منخفضة الأوسمولية ، استطاع إقناع الشركة الدوائية النرويجية Nyegaard لمواصلة تطوير و تسويق الميتريزاميد (أميباك).

❖ في السبعينات و الثمانينات تم تطوير الجيل الثاني من المادة الظليلة غير الأيونية مع زيادة القابلية للذوبان ، تم تقديمها في مراكز الرعاية في العقد التالي مثل:

✓ إيوهكسول (أومنيباك)

✓ إيوبرومايد (ألترافيست) و غيرها.

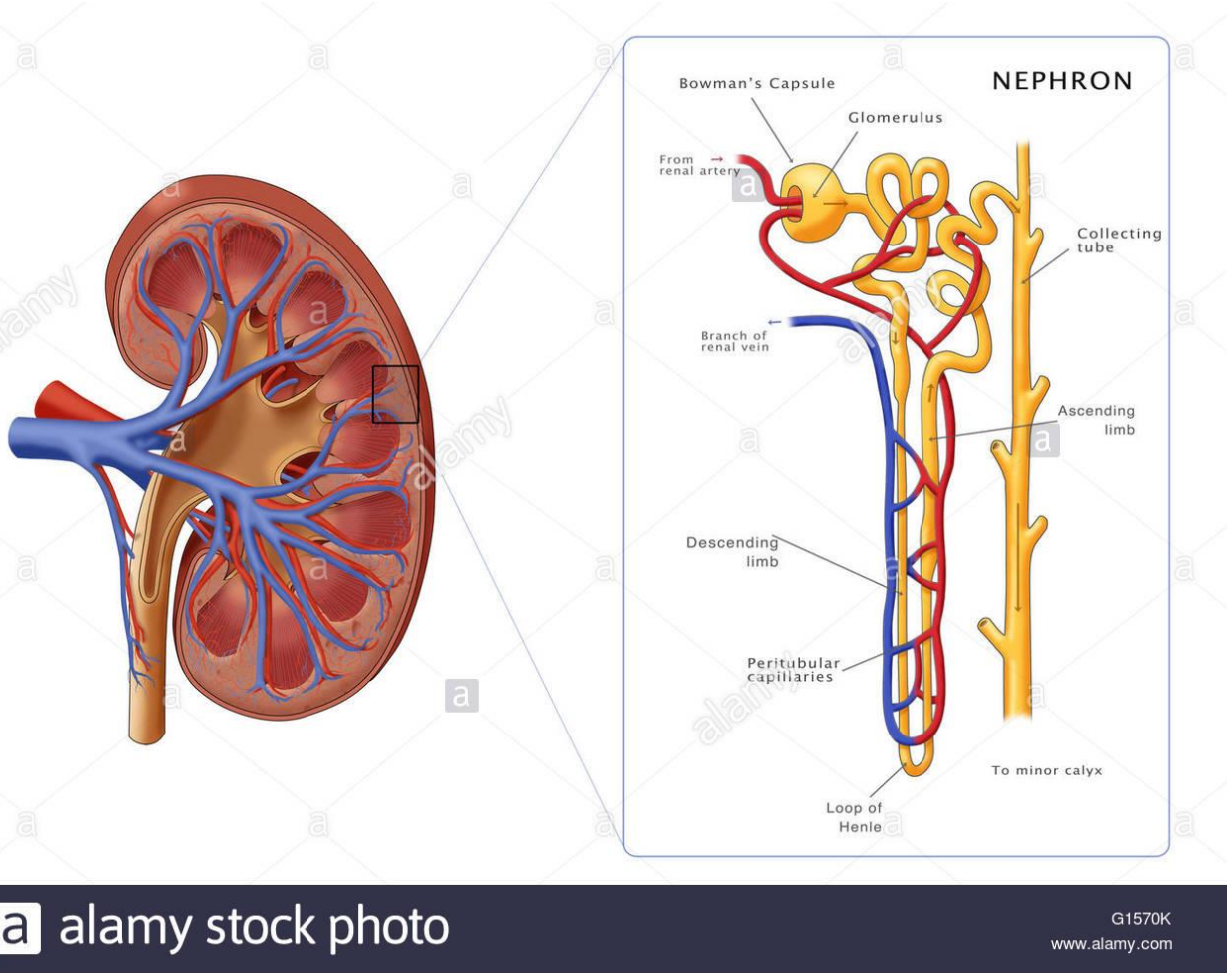
❖ يوجد حالياً أربعة أنواع من المواد الظليلة :

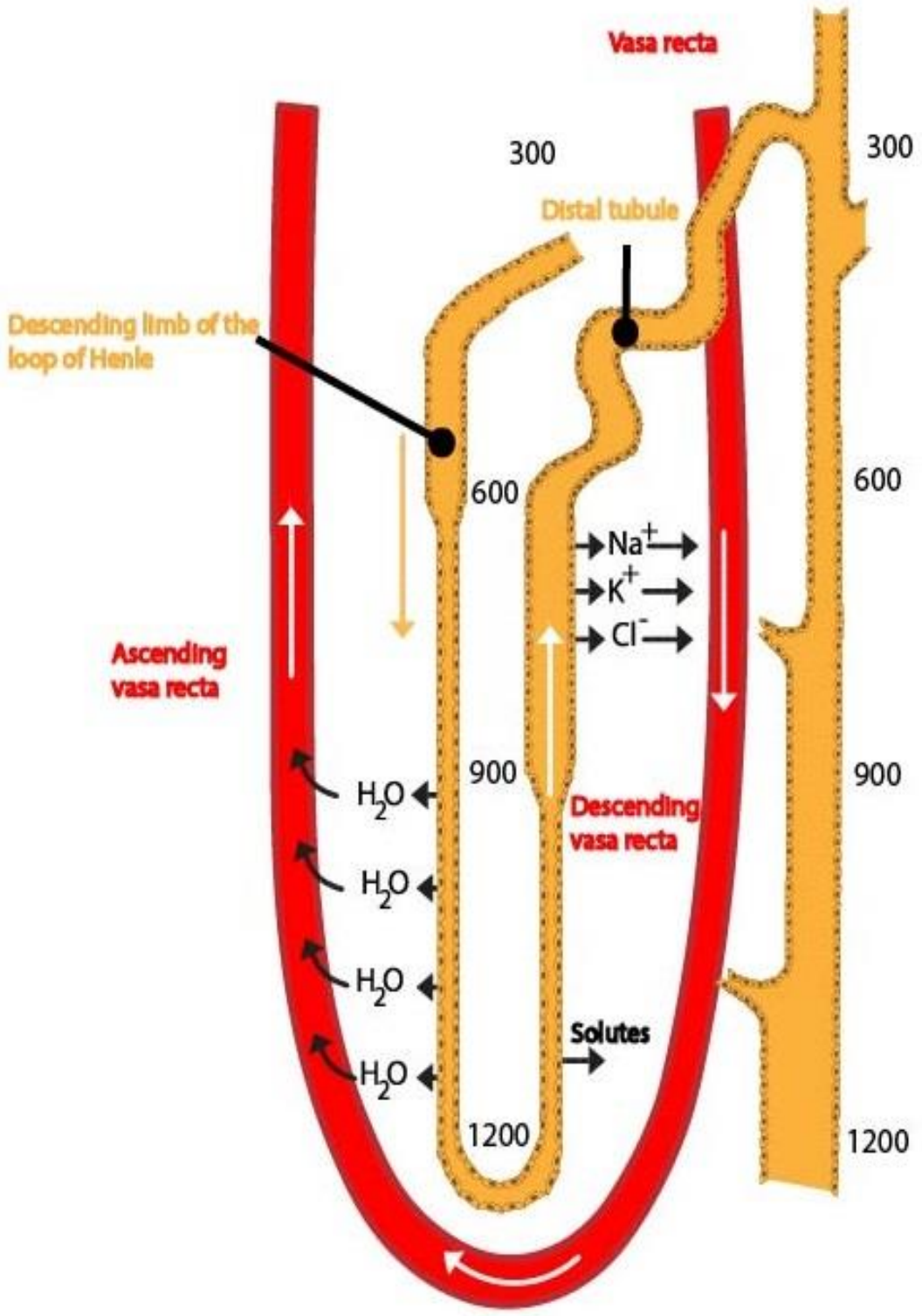
*الأحاديات الأيونية عالية الأوسمولية .

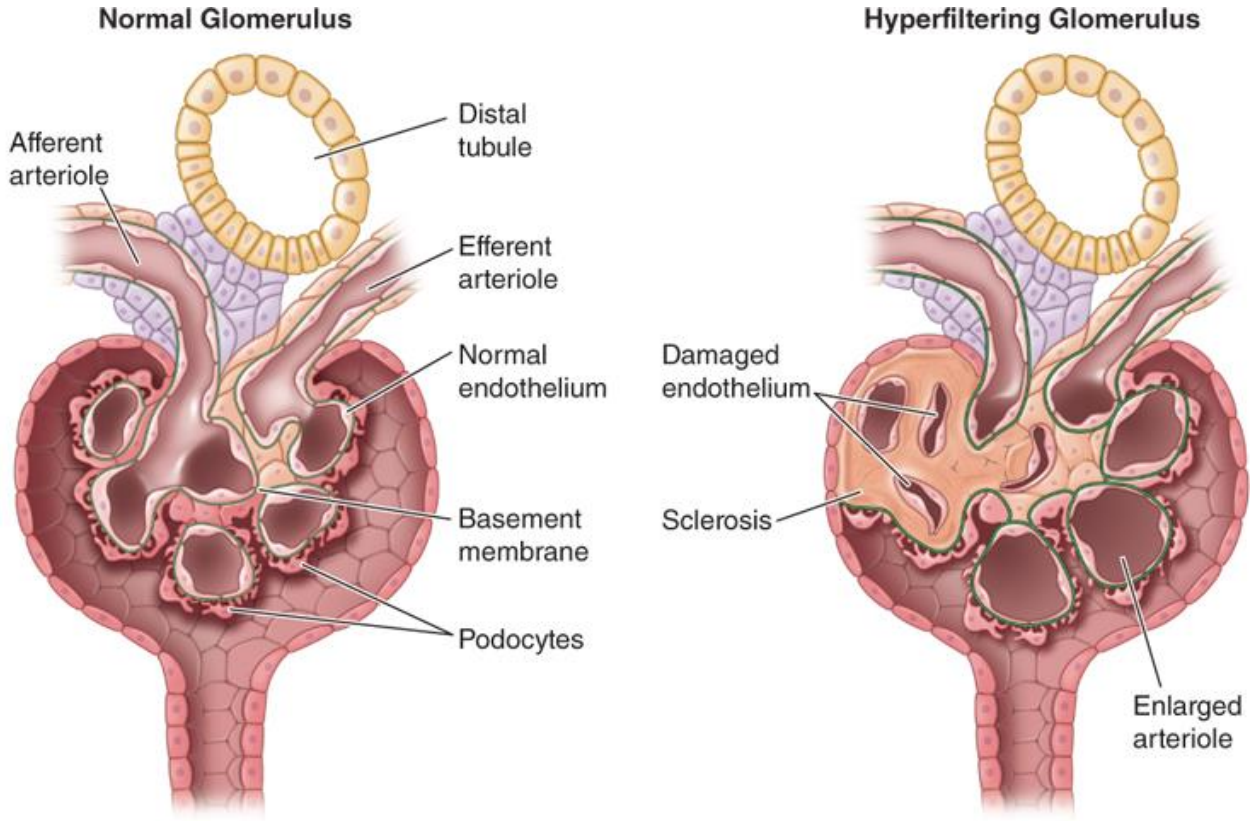
*الثنائيات الأيونية منخفضة الأوسمولية .

*الأحاديات غير الأيونية منخفضة الأوسمولية .

*الثنائيات غير الأيونية سوية الأوسمولية .




Vasa recta
300
300
Distal tubule
Descending limb of the loop of Henle
600
600
Na^+
K^+
Cl^-
Ascending vasa recta
900
900
H_2O
Descending vasa recta
H_2O
H_2O
Solutes
H_2O
1200
1200



urce: J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition
pyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

- إن ٢٥% من الناتج القلبي يتجه باتجاه الكليتين، وتكون الغالبية موجهة نحو القشر لتحسين الرشح الكبي و إعادة امتصاص الماء و الأملاح .
- تدفق الدم في اللب ضعيف ، وظيفته الحفاظ على المدروج التناضحي و تعزيز التركيز البولي [14] .
- يشتق التدفق الدموي للب الكلوي من شرينات صادرة من الكبيبات ، تعطي هذه الشرينات الصادرة فرعاً في منطقة الوصل القشري اللبي يسمى الوعاء المستقيمي البعيد (DVR) ، و هذا الوعاء يشكل تدريجياً السرير الشعري الذي يخترق عميقاً وصولاً إلى اللب الداخلي ، تتجمع هذه الشعيرات الدموية في النهاية لتشكل الوعاء المستقيمي الصاعد (AVR) ، و يتم التحول من DVR إلى الشعرية إلى AVR تدريجياً و يترافق ذلك بتغيرات نسيجية في مكونات جدار الوعاء [22] .
- تلعب الأذية اللبية بنقص الأكسجة دوراً مهماً في CIN [29] ، و هذا يحدث بثلاث طرق مختلفة لكنها تتفاعل معاً:
- 1)التأثيرات الهيموديناميكية للمادة الظليلة .
- 2)تأثير أنواع الأوكسجين التفاعلي (ROS) و الجذور الحرة (30-21-20-19)
- 3)السمية الخلوية الأنبوبية المباشرة للمادة الظليلة .

١ . التأثيرات الهيموديناميكية :

- إن مستويات Po_2 في منطقة اللب الكلوي قد تكون منخفضة لتصل إلى 20 ملم ز [31]
- إن الجزء الأكثر تأثراً بأذية نقص الأكسجة هو الجزء الأعمق من اللب الخارجي و الذي يحتوي على الطرف الصاعد الثخين من عروة هانلة النشط استقلابياً.
- في هذا الجزء من النظام الأنبوبي يتم إنشاء مدروج أوسمولي بواسطة عود الامتصاص الفعال للصوديوم ، و هي عملية تتطلب كمية كبيرة من الأوكسجين [14] .
- إن الاستجابة الهيموديناميكية لحقن المادة الظليلة ضمن الشريان هي استجابة ثنائية الطور حيث تحدث زيادة أولية وجيزة في التدفق الدموي الكلوي ، يتلوها انخفاض مطول بحدود (10-25)% تحت الخط القاعدي [29-30-33] و هذا في الغالب يعكس انخفاضا بالتدفق الدموي القشري ، حيث أن 10% من التدفق الدموي الكلوي تمثل الجريان اللبي [29] .

❖ لوحظ حدوث انخفاض بالـ Po_2 في اللب الخارجي بنسبة (50-67)% بعد حقن المادة الظليلة إلى (9-15) ملم ز [29-32] .

❖ إن آلية نقص الأكسجة اللبية هي عبارة عن مزيج من انخفاض الأوكسجين الناحي في الدفق الدموي ، مع زيادة الطلب على الأوكسجين في الخلايا الأنبوبية [29-32] .

❖ يؤدي حقن المادة الظليلة إلى زيادة عابرة في : * تدفق البلازما للكلية
* الرشح الكبي
* الصادر البولي
[29]

❖ و كلما ارتفعت أوسمولية المادة الظليلة المحقونة زادت التأثيرات الجانبية ، فمثلا من تأثير تحرر الإندوثيلين فإن كميات أكبر من الصوديوم لابد من استيعابها من قِبَل خلايا الأنبوب البعيد [29-31-32] ، مما يؤدي لزيادة استهلاك الأوكسجين [31-33] .

❖ يُعزى الانخفاض بجريان الدم الناحي إلى الاستجابة لوسطاء فعالة وعائياً بعد تطبيق المادة الظليلة .

❖ بشكل أساسي فإنه يحدث خلل في التوازن بين وسطاء تَضيق الأوعية و توسيعها .

❖ هناك العديد من الوسطاء المرتبطة بتطبيق المادة الظليلة .

✓ موسعات الأوعية اللبية المسيطرة هي :

الأدينوزين ، الدوبامين ، النتريك أوكسيد ، الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم و البروستاغلاندين E_2 [14-31-33] .

تؤثرمقبضات الأوعية بشكل أساسي على الأوعية القشرية لتقلل من الرشح الكبي [29] .

✓ مقبضات الأوعية الفعالة هي :

الفاسوبريسين ، الأنجيوتنسين II ، الإندوثيلين [14-31] .

و يشارك في الآلية المرضية أيضاً عدة موسعات و مقبضات هي :

السيروتونين ، البراديكينين ، اللوكوترين ، الهستامين ، الكاتيكولامينات [33] .

لا يعرف إلى أي مدى يكون دور كل وسيط ، و قد يكون توزع أنواع مستقبلات الوسطاء في القشر و اللب مسؤولاً عن الاستجابات الهيموديناميكية الناحية المختلفة [29-33] .

تم البحث بشكل أكثر دقة باستجابة الأوعية الصغيرة اللبية للمادة الظليلة [34] .

- ❖ إن متوسط قطر DVR هو (12-18) ميكرون يقارب قطر الكرية الحمراء.
- ❖ بتجربة على فئران بعد إعطاء إيوديكسانول بجريان خفيف ، لوحظ أنه يؤدي إلى تخفيض قطر DVR بنسبة 48% ، و كان هذا بسبب انخفاض إنتاج NO و زيادة تفاعل DVR مع الأنجيوتنسين II .

لوحظ أن إضافة مزيل الجذور الحرة منعت تقبض الأوعية المحدَث بالأنجيوتنسين II و الإيوديكسانول [34] .

- ❖ أظهر بحث إضافي لنفس المجموعة أن الإيوديكسانول لديه تأثير مقبض وعائي أكثر وضوحا" على الشرينات الواردة منه على الشرينات الصادرة .
- ❖ إن انخفاض توافر NO و زيادة تركيز SUPEROXIDE (فوق الأوكسيد) يشرح سبب زيادة التفاعل للشرينات الواردة [35] .

٢ . أنواع الأوكسجين التفاعلي: ROS

- ❖ الجذور الحرة هي عبارة عن ذرات أو جزيئات تحتوي على واحد أو أكثر من الإلكترونات غير المقترنة [30] .

أمثلة: فوق الأوكسيد(O_2^-) و جذر الهيدروكسيل (OH^-) [٣٢]

تتغير هذه الجزيئات في الماء بعد حدوث تفاعلات اختزال متعاقبة [30] .

- ❖ تسمى الجزيئات ذات التفاعل الأقل عدوانية مثل بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2(الماء الأوكسجيني) بالـ ROS
- ❖ تشكيل الـ ROS الأنبوبي اللبي يلعب دوراً مهماً في عمليات الإشارة الخلوية و تنظيم دوران الأوعية الدقيقة الناحي ، و ذلك بتأثيره على تركيز NO و فعالية النقل الأنبوبي [36] .
- ❖ يتطور نقص الأكسجة اللبي بعد حقن المادة الظليلة من خلال أمرين هما:

نقص الجريان الدموي اللبي

- زيادة الحاجة من الأوكسجين للخلايا الأنبوبية بسبب زيادة عود امتصاص الصوديوم ، و هذا يسبب زيادة تشكل ROS و زيادة الضغط التأكسدي و اختلال التوازن بين المؤكسدات و مضادات الأكسدة لصالح المؤكسدات .

عند تجاوز القدرة الخلوية للكسح (Scavenging) فإن ROS تؤدي إلى أذية إعادة التروية الإقفارية ، Ischaemia-reperfusion injury[36] .

هذا يرتبط بالأذية الخلوية الناجمة عن تأثيرات مشتركة من نقص الأكسجة ، و التلف الأوكسجيني المتواسط بالـ ROS ، و هذا الأخير يؤثر على المتقدرات و الحمض النووي و الدسم الغشائية و البروتينات الخلوية [36] .

تلعب ROS دوراً مهماً في تغيير دوران الأوعية الكلوية الدقيقة ، إنها تحث و تزيد من الفعل المضيق للأوعية للإنجيوتنسينII و الإندوثيلين I .

و علاوة على ذلك فإنها تعمل على تقليل التوافر الحيوي للـ NO الموسع للأوعية [36] و تسبب أذية تأكسدية للخلايا الأنبوبية .

٣ . السمية الخلوية الأنبوبية :

❖ إن الآثار السامة للمواد الظليلة ذات الأوسمولية العالية أكثر وضوحاً منها للمواد ذات الأوسمولية المنخفضة أو متساوية الأوسمولية [37] .

و هذا الأخير يبين كيف تتفاعل الآليات الفيزيولوجية بإحداث الأذية الكلوية بعد الحقن و تعزز بعضها البعض .

❖ يوجد المزيد من تأثيرات المواد الظليلة على الخلايا الأنبوبية تتضمن إعادة توزيع البروتينات الغشائية ، إنقاص الكلس خارج الخلوي ، تجزئة الحمض النووي ، تخريب الوصل الخلوي ، إنقاص التكاثر الخلوي ، موت الخلايا المبرمج و تغيير وظيفة المتقدرات [37] .

- إن واحدة من الأشياء الرئيسية الجديدة في الـ Guideline هي أن طريقة تطبيق المادة الظليلة مميزة في تقييم الخطورة .

❖ بناءعلى الدراسات تبين أن خطر حدوث الـ CIN عند إعطاء المادة الظليلة وريدياً يكون أخفض منه عند إعطائها ضمن الشريان .

❖ كما أظهرت عدة دراسات أن خطر CIN يزداد عند إعطاء المادة الظليلة وريدياً في حال كان eGFR ≥ 45 مل/دقيقة/1.73 م^2 .

❖ تم تحديد eGFR < 60 مل /دقيقة /1.73 م2 كحد فاصل لإعطاء مادة ظليلة ضمن الشريان .

- لايزال تمديد الحجم هو حجر الأساس في الوقاية من CIN مع عدم وجود دليل على الوقاية الدوائية مثل NAC .

تختلف نتائج الدراسات المنشورة عن NAC كثيرا"، و معظمها أظهرت أنه ليست هناك فائدة كبيرة [39].

لاتزال الإماهة الوريدية متفوقة على الإماهة الفموية لأنها تعطي سيطرة أفضل على تمدد الحجم .

تمديد الحجم :

❖ تسبب زيادة الحجم المركزي حدوث زيادة في الحجم ضمن الأوعية ، و نتيجة لذلك زيادة التدفق الدموي الكلوي و زيادة الإدرار البولي ، مما يؤدي إلى إنقاص فترة تماس المادة الظليلة مع الخلايا الأنبوبية.

❖ يحدث تثبيط لجهاز الرينين أنجيوتنسين مؤديا" إلى توسع عام بأوعية الكلية [12-13-40] ، وهناك جدل مستمر حول الإماهة الوريدية ، فهل تكون باستخدام كلور الصوديوم 0.9 % أم بيكربونات الصوديوم 1.4 % .

❖ تستخدم البيكربونات على نطاق أوسع في تمديد الحجم ، حيث أن فرضية زيادة التأثير الوقائي المحتمل لبيكربونات الصوديوم هي أن استخدام البيكربونات يؤدي إلى قلونة السائل الأنبوبي الكلوي ، و في بيئة أكثر قلوية يضعف تشكل ROS [12-40] .

خلفيّة البحث :

تعتبر الأذيّة الكلويّة المحدَثة بالحقن ثالث أشيع سبب للقصور الكلوي المكتسب في المستشفى [1-2-3-4]، و تشكل 11% من بين كل الأسباب[5] ، و إنّ المرضى الذين تحدث لديهم هذه الأذيّة أكثر أهبةً لحدوث قصور كلوي مزمن على المدى البعيد [6] .

و يعرّف الـ CIN على أنّه ارتفاع مطلق برقم الكرياتينين يعادل (0.5) ملغ/ د.ل ، أو زيادة تقريبية (≥25%)خلال 48-72 ساعة من التعرض للمادة الظليلة مقارنةً بكرياتينين المصل القاعدي ، بعد نفي باقي الأسباب التي تفسر اضطراب الأذية الكلوية [7] .

و اعتماداً على هذا التعريف ، فإن الحدوث الكُلّي لـ CIN بين الأشخاص عموماً يُقَدَّر بـ (1-6%) [8] ، و ترتفع النسبة لتصل إلى 20% أو أكثر عند مرضى محدّدين ، خاصةً عند المرضى الذين لديهم أمراض قلبية مستبطنة [7] .

بالرغم من أنّ الـ CIN بشكل عام غير خطير في معظم الحالات ، إلا أنّه يؤدي إلى زيادة المكث في المستشفى ، والتكاليف المترتبة على ذلك مع وجود خطورة وفيات أعلى [9-10-11].

و قد ذُكِرت عدة عوامل على أنها تزيد من خطورة حدوث الـ CIN ، تتضمن الـ CKD ، استخدام مادة ظليلة شاردية مرتفعة الحلولية ، نقص الحجم لدى المريض ، استخدام NSAIDS ، قصور القلب ، و زرع الكلية [15-16-17].

إنّ التنبؤ الموثوق للوظيفة الكلويّة قبل الإجراء، تعريف عوامل الخطورة لحدوث الـ CIN، تأسيس أساليب وقائية مناسبة، وتقليل جرعة المادة الظليلة أساسيٌ لتقليل التكلفة ومعاناة المريض حيث أن المعالجة الشافية غير متاحة[18] .

تعتبر الستاتينات أدوية مرتبطة بشكل أوّلي ببروتينات شحميّة ذات كثافة منخفضة ، لها تأثيرات خافضة للكولسترول ، وقد ظهر أنها تمتلك تأثيرات

متعددة النمط الظاهري ، تتضمّن تعزيز إنتاج أوكسيد النتريك البطاني [23-24-25] ، كما أن لها فعلاً مضادّاً للالتهاب ومضادّاً للتأكسد [26-27] .

تقوم الستاتينات بإجراء تنظيم سفلي -أي تقليل عدد المستقبلات- (down-regulate) للأنجيوتنسين كما تقلل من اصطناع الإندوثيلين، ولذلك قد تمنع حدوث تقص الإرواء الكلوي و الإقفار .

لقد ركزت العديد من الدراسات على المعالجة بالستاتينات حيث دُرِسَت كوقاية محددة من الأذية الكلوية المحدثة بالحقنCIN ، وقد كان لهذه الدراسات نتائج مختلفة .

الفرضيّة البحثيّة :

إعطاء الستاتينات بجرعة عالية قبل الحقن يقلل من نسبة حدوث الأذيّة الكلويّة بعد الحقن عند المرضى المؤهَّبين .

السؤال البحثي :

هل إعطاء الستاتينات قبل حقن المادة الظليلة يمنع حدوث أذيّة كلويّة بعد الحقن عند المرضى المؤهبين ؟

هدف الدراسة :

منع حدوث أذيّة كلويّة بعد حقن مادة ظليلة عند المرضى المؤهَّبين .

تصميم الدراسة :

- نمط الدراسة :

دراسة مستقبليّة مقطعية مستعرضة ذات شاهد نتابع من خلالها مرضى مؤهّبين لإحداث أذيّة كلويّة بعد حقن مادة ظليلة ، وذلك بعد إعطائهم جرعات عالية من الستاتينات لفترة وجيزة قبل الإجراء الشعاعي المطلوب .

- مكان الدراسة :

مستشفى الأسد و المواساة الجامعيان .

- زمن الدراسة :

٢٠١٨/٢٠١٧

- معايير الاشتمال :

المرضى ذوو الخطورة المنخفضة و المتوسطة لإحداث CIN.

- معايير الاستبعاد :

المرضى ذوو الخطورة المرتفعة لإحداث CIN.

- مراحل العمل :

سوف نقوم بمتابعة مرضى مؤهبين لإحداث أذيّة كلويّة بعد حقن مادة ظليلة ، وذلك بعد تحديد عوامل الخطورة بشكل دقيق (ستذكر ضمن جدول لاحقا" مع نسب الخطورة لإحداث الـ CIN).

حيث سنقسِّم المرضى لثلاث مجموعات وفقا" لخطورة حدوث الـ CIN :

خطورة منخفضة ≥ 5 نقاط

خطورة متوسطة (6-15) نقطة

خطورة مرتفعة ≤ 16 نقطة

وسيتم استبعاد المرضى ذوي الخطورة المرتفعة ، و إدخال المرضى ذوي الخطورة المنخفضة و الخطورة المتوسطة ، وسنقوم بإعطائهم 80 ملغ من الـ Atorvastatin قبل يومين من الإجراء مع البيكربونات والإماهة المناسبة ، و تتم مقارنتهم بمجموعة أعطيت البيكربونات و الإماهة دون ستاتين ، و تراقب أرقام الكرياتينين يوميا" لمدة 72 ساعة بعد إجراء الحقن و نستقصي حدوث الـ CIN.

(a) [28]

عوامل الخطورة	مجموع النقاط
الضغط المنخفض (<80 مم ز)	5
بالون ضمن الأبهرIABP	5
قصور قلب أو وذمة رئة	5
العمر > 75	4
فقر دم (هيماتوكريت < 35 عند النساء ، < 40 عند الرجال) أو (خضاب < 12 عند النساء ، < 14 عند الرجال)	3
داء سكري	3
حجم المادة الظليلة	نقطة لكل100cc
كرياتينين المصل 1-1.5 ملغ/ د.ل كرياتينين المصل 1.5-2.5 ملغ/د.ل كرياتينين المصل > 2.5 ملغ/د.ل أو التصفية الكلوية < 60 مل/ د	3 4 6 و تزيد 1 لكل زيادة 1عن 2.5 2 (40-60) 4 (20-40) 6 (<20)

(b) [28]

مجموع نقاط الخطورة	نسبة خطورة حدوث الـCIN	نسبة الخطورة لإجراء التحال
<5	%7.5	%0.04
10-6	%14	%0.12
16-11	%26.1	%1.09
>16	%57.3	%12.6

الدراسة الإحصائية :

سيتم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج SPSS و سيتم اعتبار جميع قيم P الأقل من 0.05 ذات أهمية إحصائية .

بالنسبة للمتغيرات الكمية سيتم حساب المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري ثم سيتم استخدام اختبار T-test ، أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فسيتم حساب النسبة المئوية و استخدام اختبار كاي مربع Chi-square .

النتائج المتوقّعة :

يُتوقَّع أن تنخفض نسبة حدوث الأذيّة الكلويّة بعد حقن مادة ظليلة لدى المرضى الذين تم تحضيرهم بجرعات عالية من الستاتينات لفترة وجيزة قبل الحقن ، مقارنةً بالمرضى الذين لم يُحضّروا بالستاتينات .

عدد الجمهرة وطريقة الاعتيان :

حسب إحصائيات المستشفيين لعدد المرضى المراجعين للعيادات و قسم الإسعاف المقبولين في المشفى ، و بعد استخدام معادلة ريتشارد جيجر ، سوف يتم أخذ عينة لا تقل عن 100 مريض بفاصلة ثقة CI 95%.

الموافقة المستنيرة :

نحن بصدد إجراء بحث علمي حول دور الستاتينات في منع حدوث أذيّة كلويّة بعد حقن مادة ظليلة عند المرضى المؤهّبين ، والذي سيجرى في مستشفى الأسد و المواساة الجامعيين بدمشق .

ندعوكم للمشاركة في هذا البحث ، و لكم مطلق الحرّيّة في قبول أو رفض ذلك ، لكن قبل أن تتخذوا قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية :

- سيتم الاطّلاع على معلومات ملفّكم الطبي من قبل الأطباء و المشاركين بالبحث ، و ذلك بعلم إدارة المستشفى .
- لن يتم نشر أي معلومة ذات طابع شخصي متعلقة بكم .
- في حال الموافقة على الدخول في الدراسة ، سيتم متابعة حالتكم و إجراء بعض التحاليل ، وفي حال عدم الموافقة فإنّ ذلك لن يؤثّر على تدبير المريض خلال إقامته في المستشفى ، و سيتم اعتماد الخطّة العلاجيّة المُتَّبَعة في المستشفى .

القسم العملي

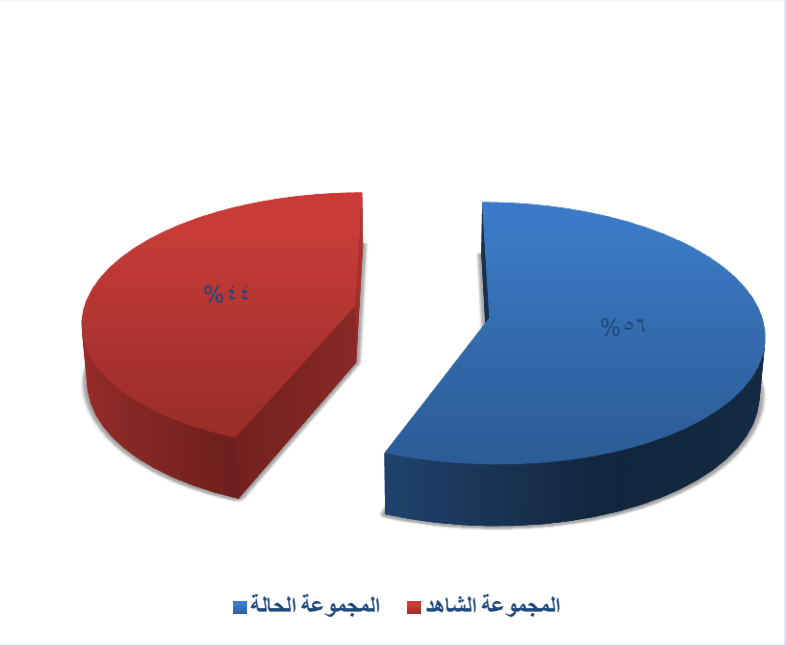
عرض النتائج

CIN: ارتفاع مطلق برقم الكرياتينين يعادل ٠,٥ ملغ/د.ل ، أو زيادة تقريبية ٢٥% خلال ٢٤-٤٨ ساعة من التعرض للمادة الظليلة مقارنةً بكرياتينين المصل القاعدي.

توزع عينة الدراسة:

بلغ حجم عينة الدراسة ١٠٠ مريض من المرضى المراجعين لإجراء تصوير ظليل بمستشفى المواساة و الأسد الجامعيين ، مقسمين إلى مجموعتين:

- المجموعة الأولى "مجموعة الحالات": تضم المرضى الذين تم إعطاؤهم ٨٠ ملغ من الأتورفاستاتين مع البيكربونات قبل التصوير "n= ٥٦ مريض".
- المجموعة الثانية "المجموعة الشاهد": تضم المرضى الذين تم إعطاؤهم بيكربونات دون أتورفاستاتين قبل التصوير "n= ٤٤ مريض".
- تم إيقاف الأدوية السامة للكليتين لكل المرضى مثل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية ، الأمينوغليكوزيدات ، كما أوقفت المدرات .
- لم يتم إدخال المرضى الذين لديهم إقياءات أو إسهالات في الدراسة .



المخطط (١) توزع عينة الدراسة وفق المجموعتين المدروستين

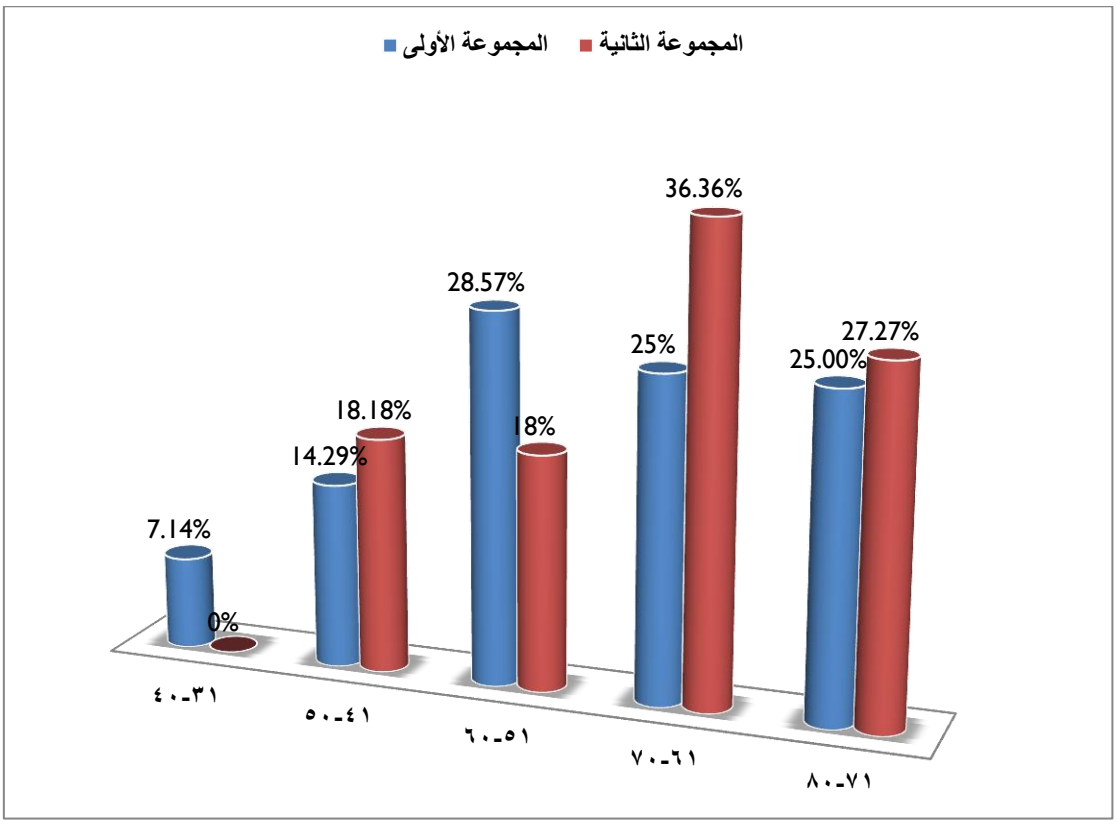
بيانات عامة وصفية:

نتائج الاستقصاء عن عمر المرضى (بالسنوات):

يبين الجدول (١) توزع المرضى في عينة الدراسة إلى فئات عمرية.

الجدول (١) توزع المرضى في عينة الدراسة حسب فئات عمرية

الفئة العمرية	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية
٣١-٤٠	٤ (٧.١٤%)	٠ (-)
٤١-٥٠	٨ (١٤.٢٩%)	٨ (١٨.١٨%)
٥١-٦٠	١٦ (٢٨.٥٧%)	٨ (١٨.١٨%)
٦١-٧٠	١٤ (٢٥%)	١٦ (٣٦.٣٦%)
٧١-٨٠	١٤ (٢٥%)	١٢ (٢٧.٢٧%)

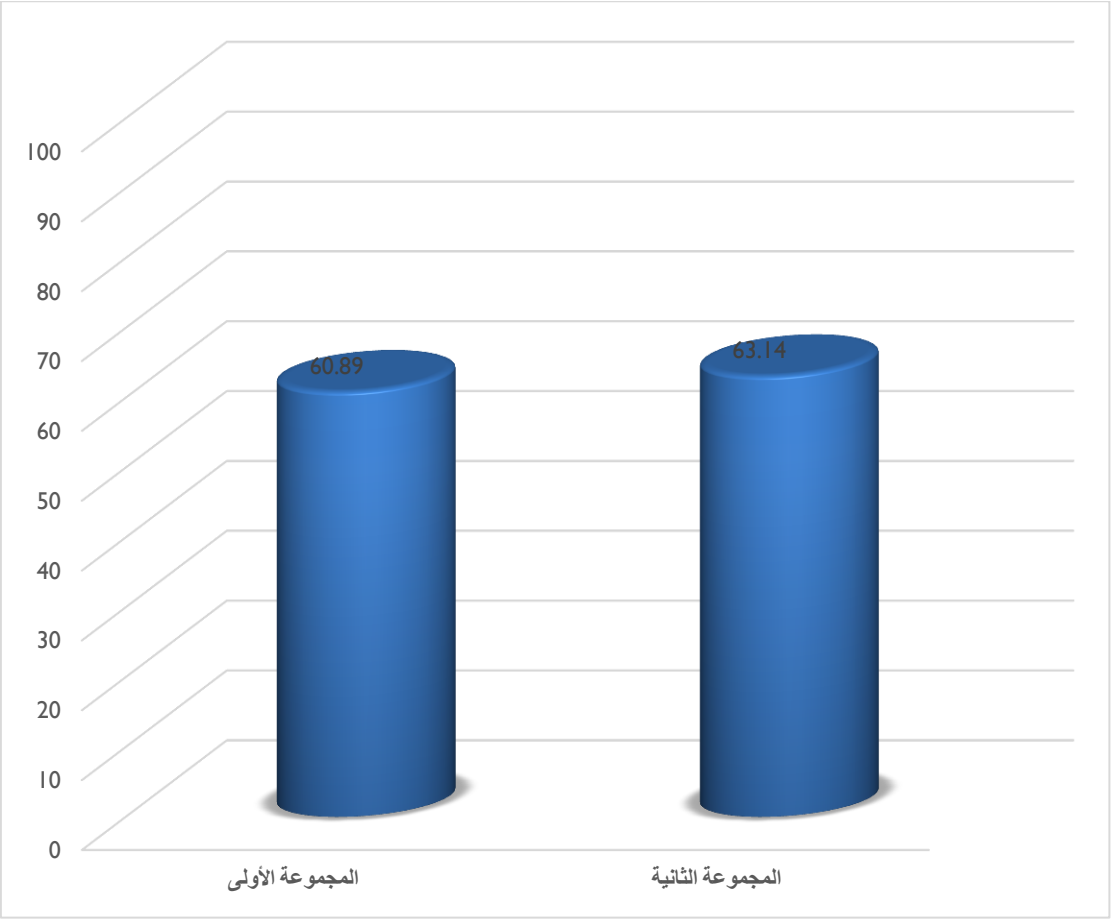


المخطط (٢) مقارنة النسب المئوية لتكرار الفئات العمرية بين المجموعتين

يبين الجدول (٢) خصائص العمر في مجموعتي الدراسة، كان الفارق بين المتوسطين الحسابيين غير مهم مع قيمة مستوى الدلالة أكبر من ٠.٠٠٥.

الجدول (٢) يبين خصائص العمر لدى المرضى في عينة الدراسة

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة
الاولى	٥٦	٣٨	٨٠	٦٠.٨٩	١٢.٢٥	٠.٢
الثانية	٤٤	٤٤	٨٠	٦٣.١٤	١٠.٨٥	



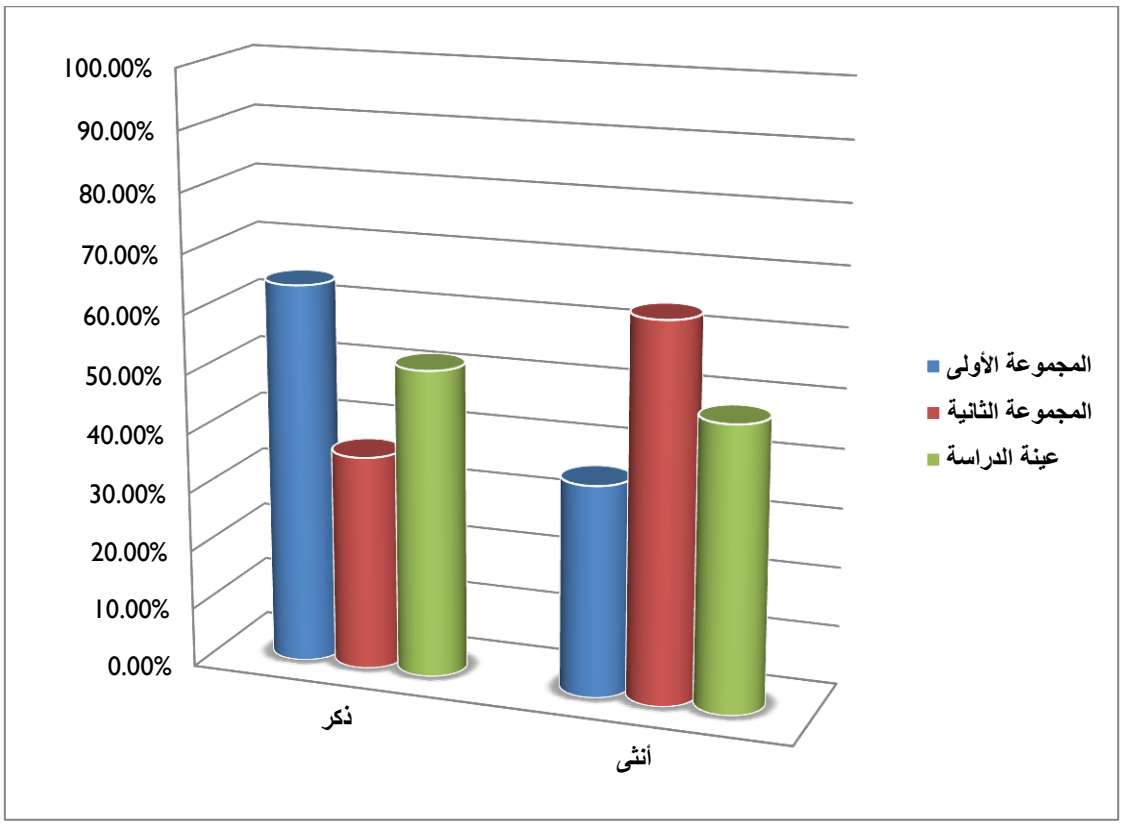
المخطط (٣) مقارنة المتوسط الحسابي لعمر المرضى بين مجموعتي الدراسة

نتائج الاستقصاء عن جنس المرضى:

يبين الجدول (٣) توزع عينة وفق جنس المرضى، كان الذكور أشيع في مجموعة الحالات من مجموعة الشاهد مع وجود أهمية إحصائية (P value=٠.٠٠١).

الجدول (٣) توزع عينة الدراسة وفق جنس المريض

المجموعة	العدد	ذكر	أنثى
الأولى	٥٦	٣٦ (٦٤.٢٩%)	٢٠ (٣٥.٧١%)
الثانية	٤٤	١٦ (٣٦.٣٦%)	٢٨ (٦٣.٦٤%)
عينة الدراسة	١٠٠	٥٢ (٥٢%)	٤٨ (٤٨%)



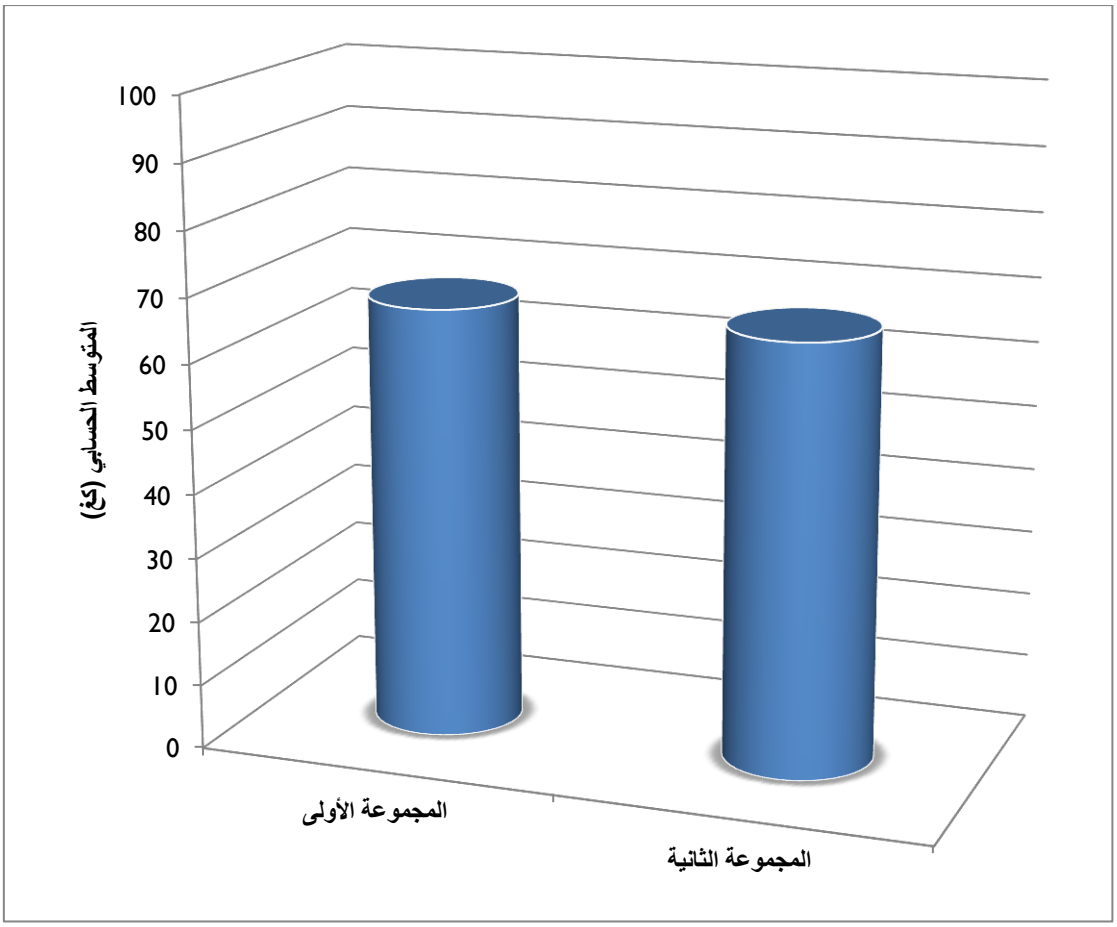
المخطط (٤) مقارنة بين النسب المئوية لجنس المريض بين المجموعتين

نتائج الاستقصاء عن وزن المرضى:

يبين الجدول (٤) توزع عينة الدراسة وفق وزن المرضى، كان الفرق بين متوسطي الوزن غير مهم بين المجموعتين.

الجدول (٤) يبين خصائص وزن المرضى في عينة الدراسة

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الاعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة
الأولى	٥٦	٤٣	١١٥	٦٧	١٣.٩٩	٠.٦
الثانية	٤٤	٥٠	٨٨	٦٦.٥٥	٩.٢٦	



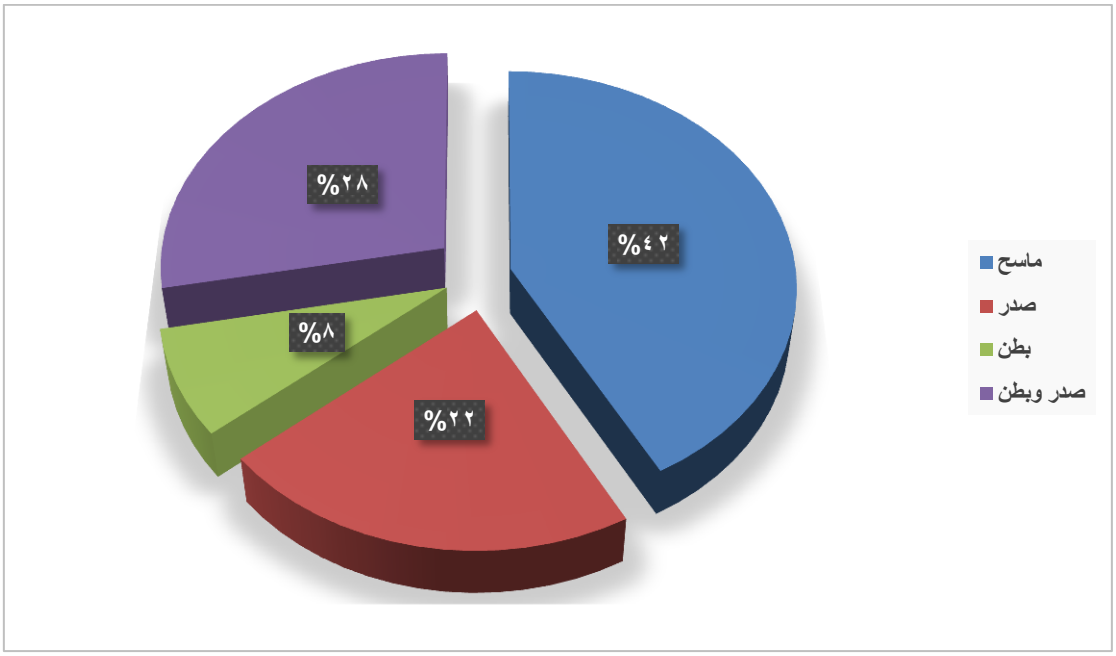
المخطط (٥) مقارنة المتوسط الحسابي لوزن المرضى بين مجموعتي الدراسة

الاستقصاء عن الإجراء الشعاعي:

يبين الجدول (٥) الإجراء الشعاعي لدى المرضى في عينة الدراسة. كان الطبقي المحوري الماسح هو الإجراء الشعاعي الأشيع.

الجدول (٥) توزع عينة الدراسة وفق الإجراء الشعاعي

الإجراء	العدد	النسبة المئوية
طبقي محوري ماسح	٤٢	%٤٢
طبقي محوري للصدر	٢٢	%٢٢
طبقي محوري للبطن	٨	%٨
طبقي محوري للصدر والبطن	٢٨	%٢٨

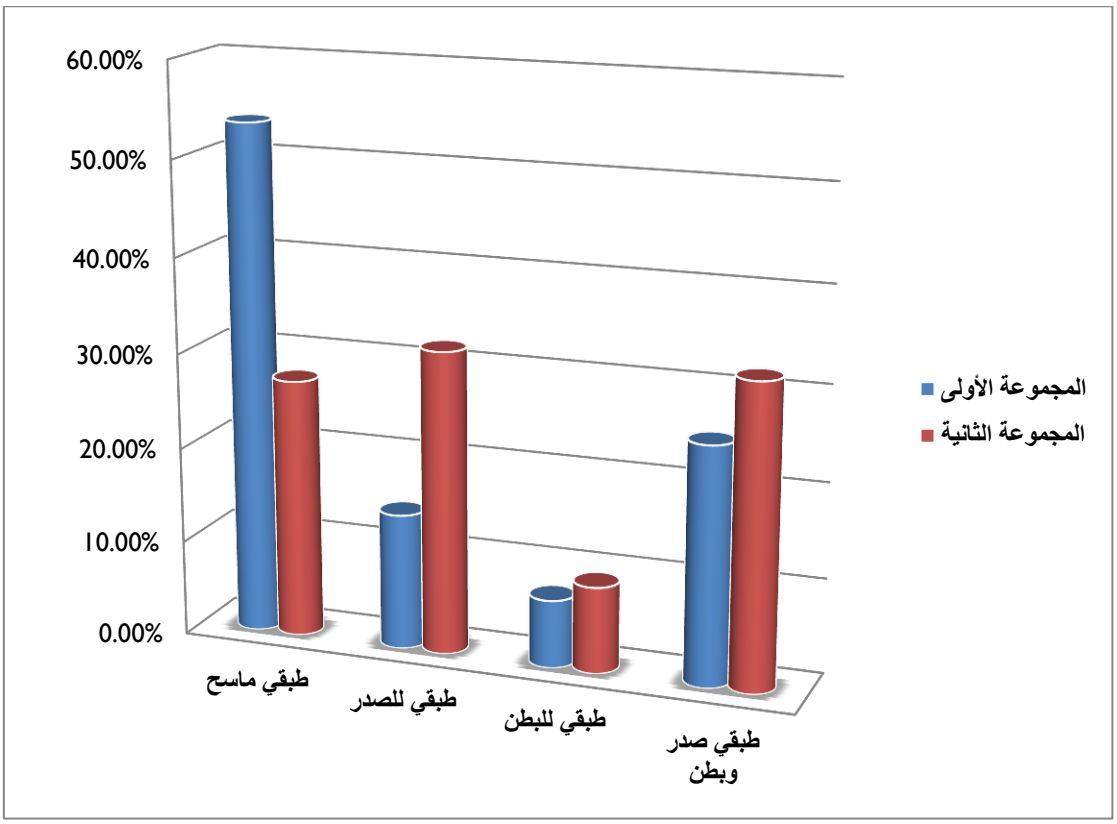


المخطط (٦) النسب المئوية للإجراء الشعاعي المجرى في عينة الدراسة

أما التوزع حسب المجموعتين المدروستين فإنه يظهر في الجدول (٦).

الجدول (٦) النسب المئوية للإجراء الشعاعي في المجموعتين

الإجراء	المجموعة الأولى (n= ٥٦)	المجموعة الثانية (n=٤٤)
طبقي محوري ماسح	٣٠ (٥٣.٥٧%)	١٢ (٢٧.٢٧%)
طبقي محوري للصدر	٨ (١٤.٢٩%)	١٤ (٣١.٨٢%)
طبقي محوري للبطن	٤ (٧.١٤%)	٤ (٩.٠٩%)
طبقي محوري للصدر والبطن	١٤ (٢٥%)	١٤ (٣١.٨٢%)



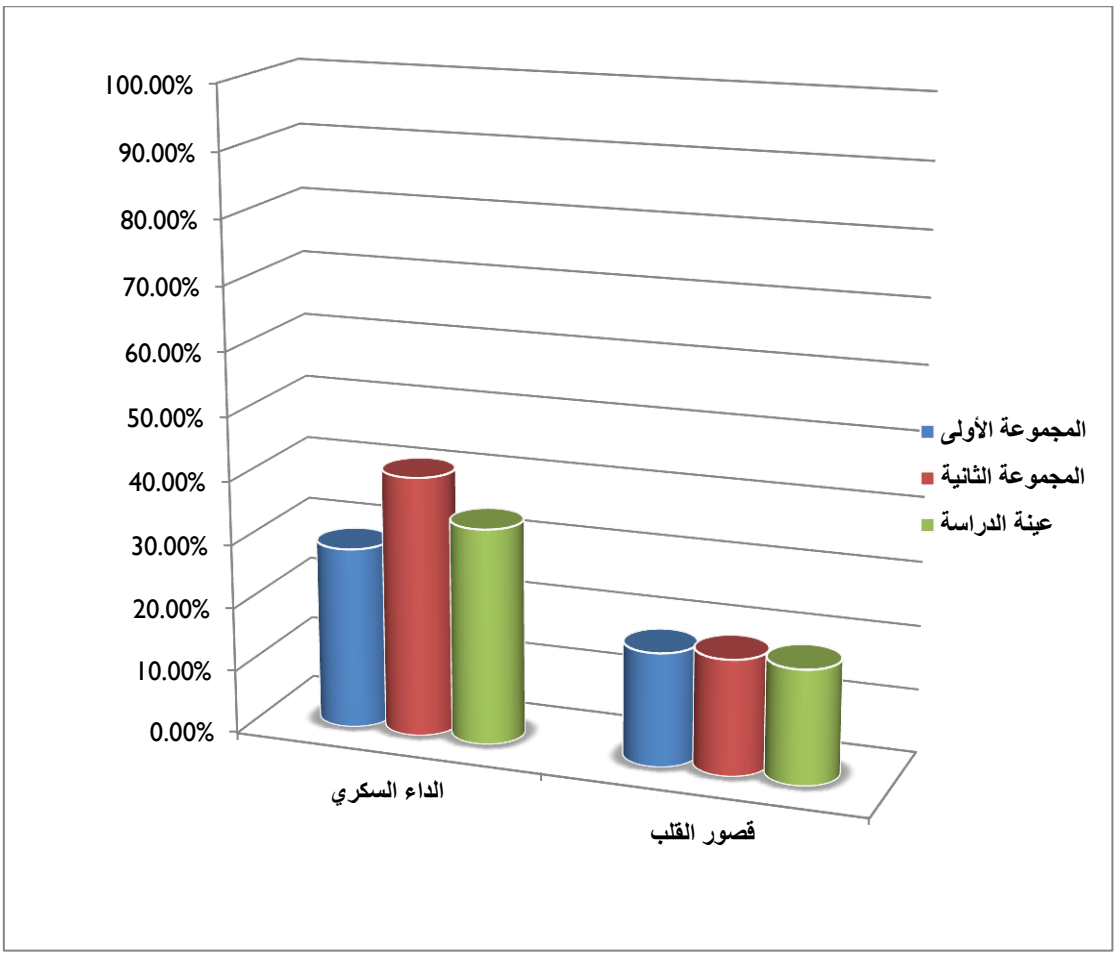
المخطط (٧) مقارنة النسب المئوية لتكرار الإجراء الشعاعي بين المجموعتين

نتائج الاستقصاء عن السوابق المرضية:

يبين الجدول (٦) تكرار أهم السوابق المرضية لدى المرضى في عينة الدراسة. لم يكن هناك فروق مهمة بين المجموعتين بالنسبة لها (P>0.05).

الجدول (٦) السوابق المرضية في عينة الدراسة

المتغير	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	عينة الدراسة
الداء السكري	١٦ (٢٨.٥٧%)	١٨ (٤٠.٩١%)	٣٤ (٣٤%)
قصور القلب	١٠ (١٧.٨٦%)	٨ (١٨.١٨%)	١٨ (١٨%)



المخطط (٨) مقارنة النسب المئوية لتكرار السوابق المرضية في عينة الدراسة

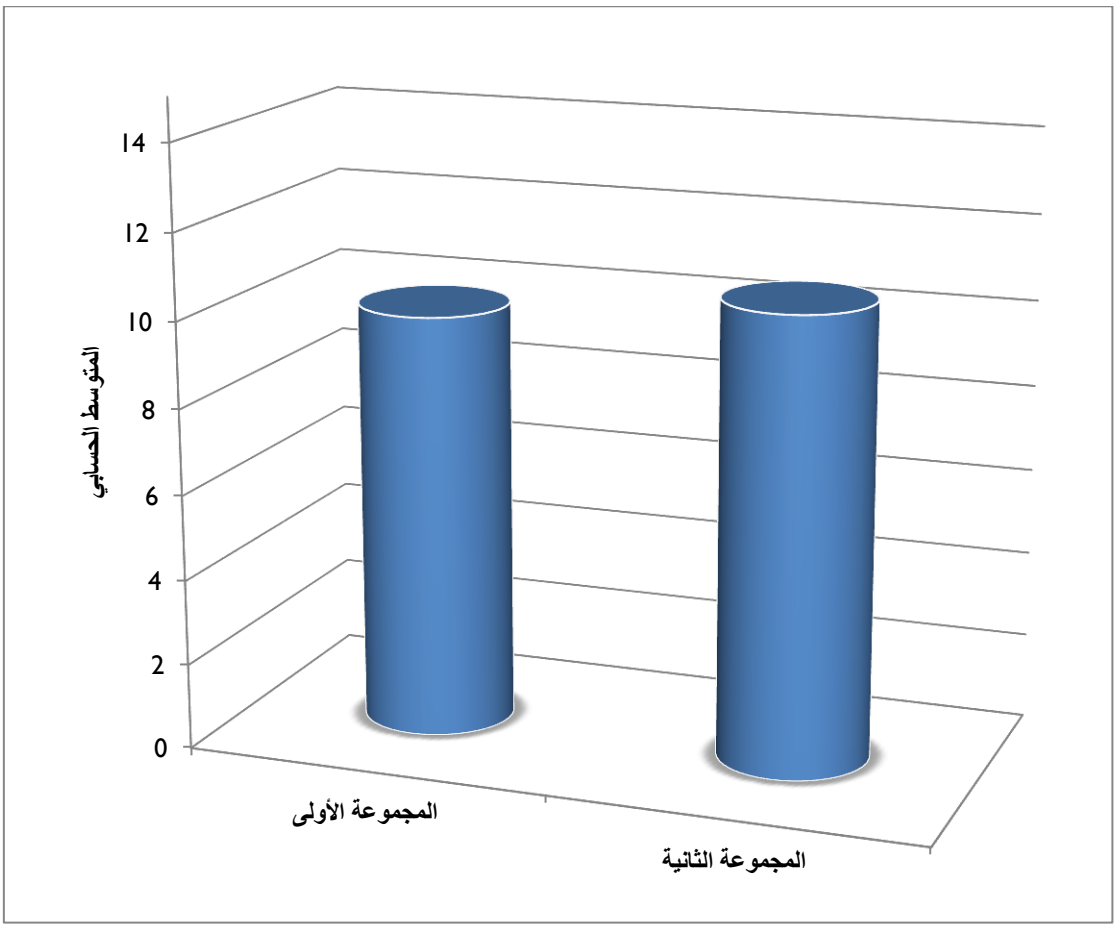
بيانات عملية:

نتائج الاستقصاء عن خضاب الدم في عينة الدراسة:

يبين الجدول (٨) خصائص خضاب الدم لدى المرضى في مجموعتي الدراسة.

الجدول (٨) خصائص خضاب الدم لدى المرضى في عينة الدراسة

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الاعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة
الاولى	٥٦	٤.٦	١٤	٩.٩	١.٩٣	٠.٠١
الثانية	٤٤	٧	١٣	١٠.٦٣	١.٤٩	



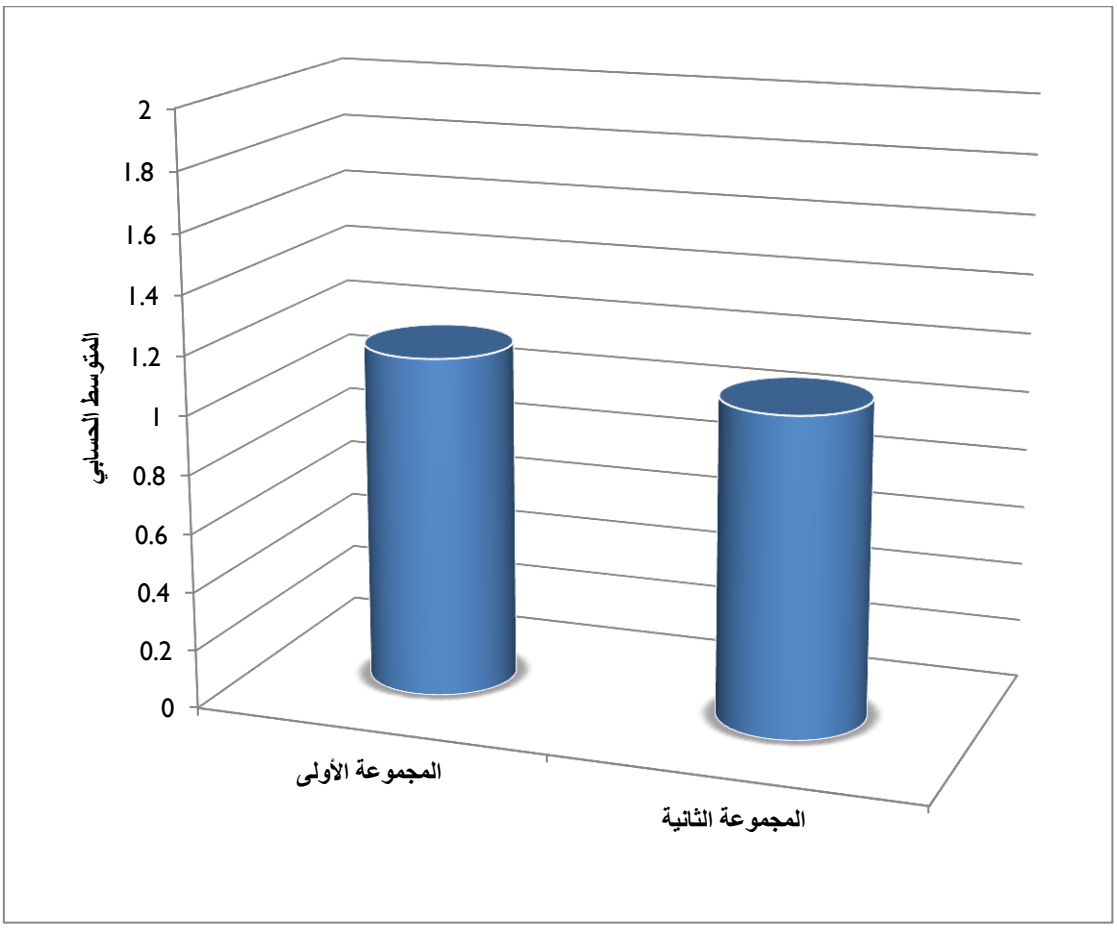
المخطط (٩) مقارنة المتوسط الحسابي لخضاب الدم لدى المرضى في مجموعتي الدراسة

نتائج الاستقصاء عن كرياتينين المصل القاعدي لدى عينة الدراسة:

يبين الجدول (٩) خصائص قيمة كرياتينين المصل لدى المرضى في مجموعتي الدراسة قبل إجراء التصوير الظليل، ولم يكن هناك فارق مهم بين المتوسطين مع قيمة مستوى الدلالة أكبر من ٠.٠٠٥.

الجدول (٩) خصائص قيمة كرياتينين المصل القاعدي في عينة الدراسة

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة
الاولى	٥٦	٠.٧	٢.٣	١.١٦	٠.٣٦	٠.١
الثانية	٤٤	٠.٦	١.٧	١.٠٨	٠.٣	



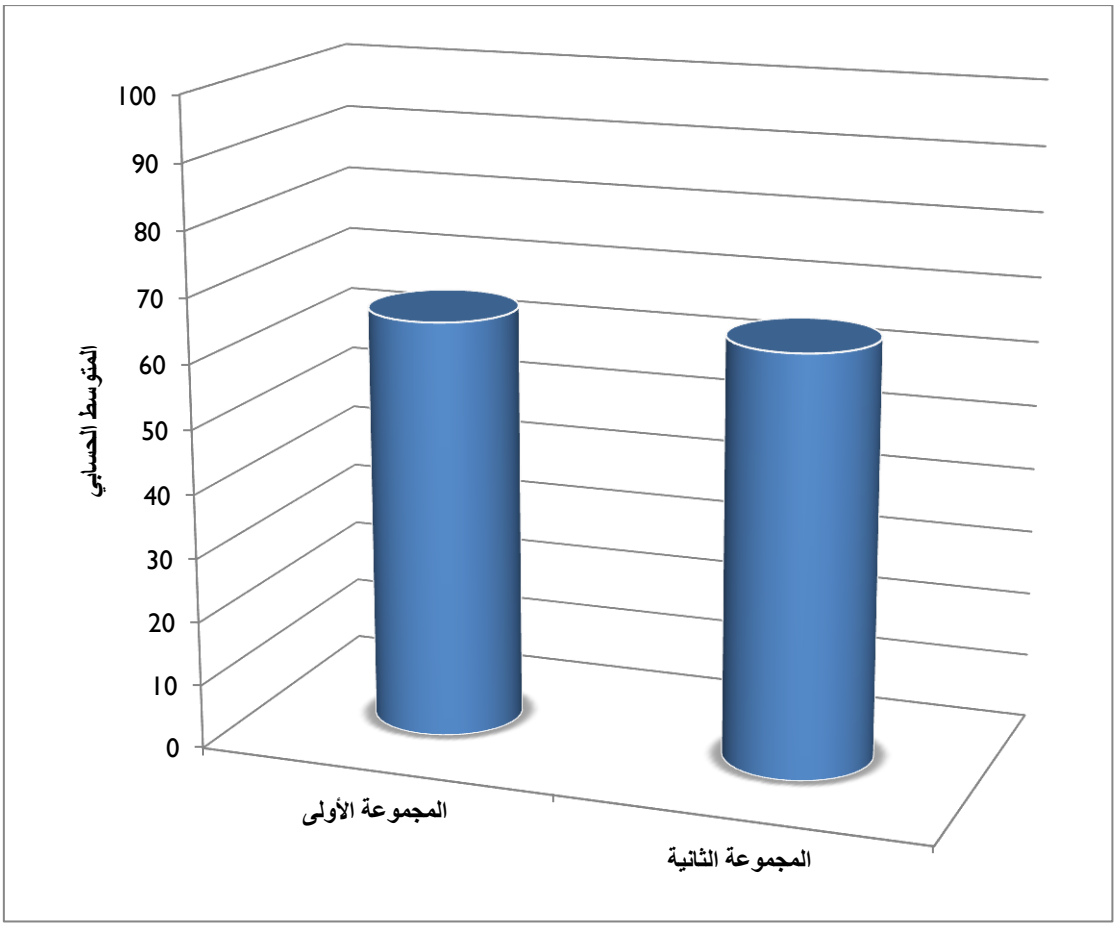
المخطط (١٠) مقارنة المتوسط الحسابي لكرياتينين المصل القاعدي لدى المرضى في مجموعتي الدراسة

نتائج الاستقصاء عن تصفية الكرياتينين قبل التصوير لدى عينة الدراسة:

يبين الجدول (١٠) خصائص قيمة تصفية الكرياتينين لدى المرضى في مجموعتي الدراسة قبل إجراء التصوير الظليل، ولم يكن هناك فروق هامة بينها (P>0.05).

الجدول (١٠) خصائص قيمة تصفية الكرياتينين في عينة الدراسة

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الاعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة
الاولى	٥٦	٢٥.٨	١٣٤	٦٥.٠٥	٢٤.٩٥	٠.٨
الثانية	٤٤	٣٤.٨	١٠٢	٦٤.٩٦	١٩.٨١	



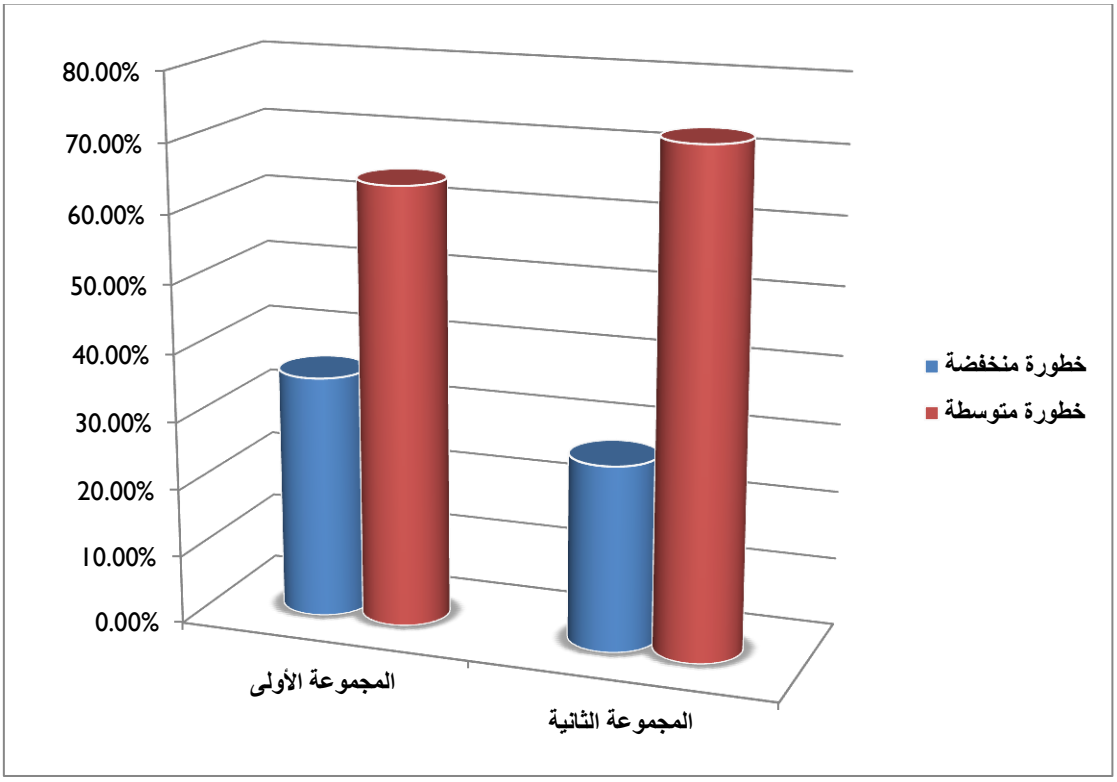
المخطط (١١) مقارنة المتوسط الحسابي لتصفية الكرياتينين لدى المرضى في مجموعتي الدراسة

نتائج الاستقصاء عن نقاط الخطر:

يبين الجدول (١١) توزع عينة الدراسة وفق نقاط الخطر، ولم يكن هناك فرق مهم بين المجموعتين.

الجدول (١١) نتيجة نقاط الخطر في مجموعتي الدراسة

المجموعة	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	قيمة مستوى الدلالة
خطورة منخفضة (≤٥ نقاط)	٢٠ (٣٥.٧١%)	١٢ (٢٧.٢٧%)	<٠.٠٥
خطورة متوسطة (٦-١٥ نقطة)	٣٦ (٦٤.٢٩%)	٣٢ (٧٢.٧٣%)	
المتوسط الحسابي	٨	٧.١٤	



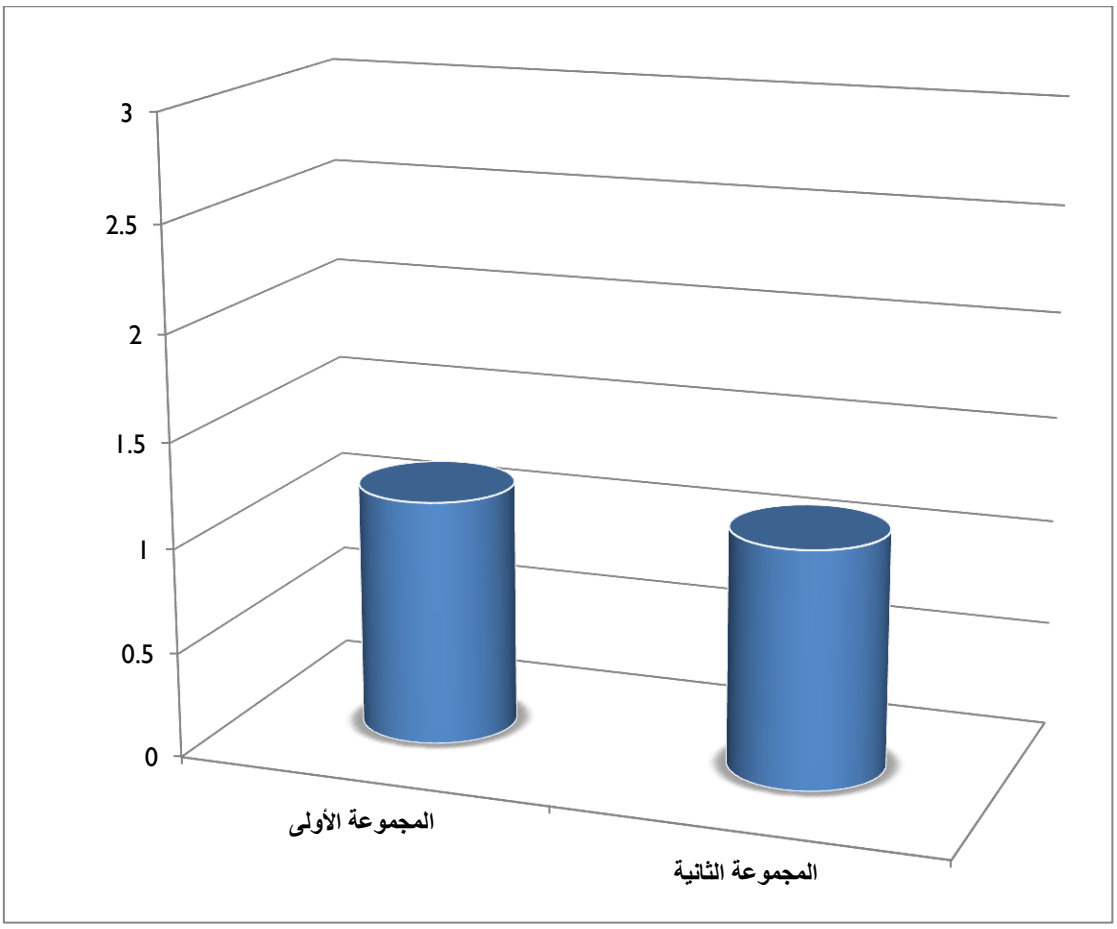
المخطط (١٢) توزع مجموعتي الدراسة حسب نظام الخطر

نتائج الاستقصاء عن كرياتينين المصل لدى عينة الدراسة بعد ٢٤ ساعة من التصوير:

يبين الجدول (١٢) خصائص قيمة كرياتينين المصل لدى المرضى في مجموعتي الدراسة بعد ٢٤ ساعة من إجراء التصوير الظليل، ونجد أن الفارق بين المتوسطين الحسابيين غير مهم (P>0.05).

الجدول (١٢) خصائص قيم كرياتينين المصل بعد ٢٤ ساعة من الإجراء في عينة الدراسة

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الاعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة
الاولى	٥٦	٠.٧	٢.٢٣	١.١٧	٠.٣٤	٠.٢٥
الثانية	٤٤	٠.٧	١.٩١	١.١٣	٠.٢٩	



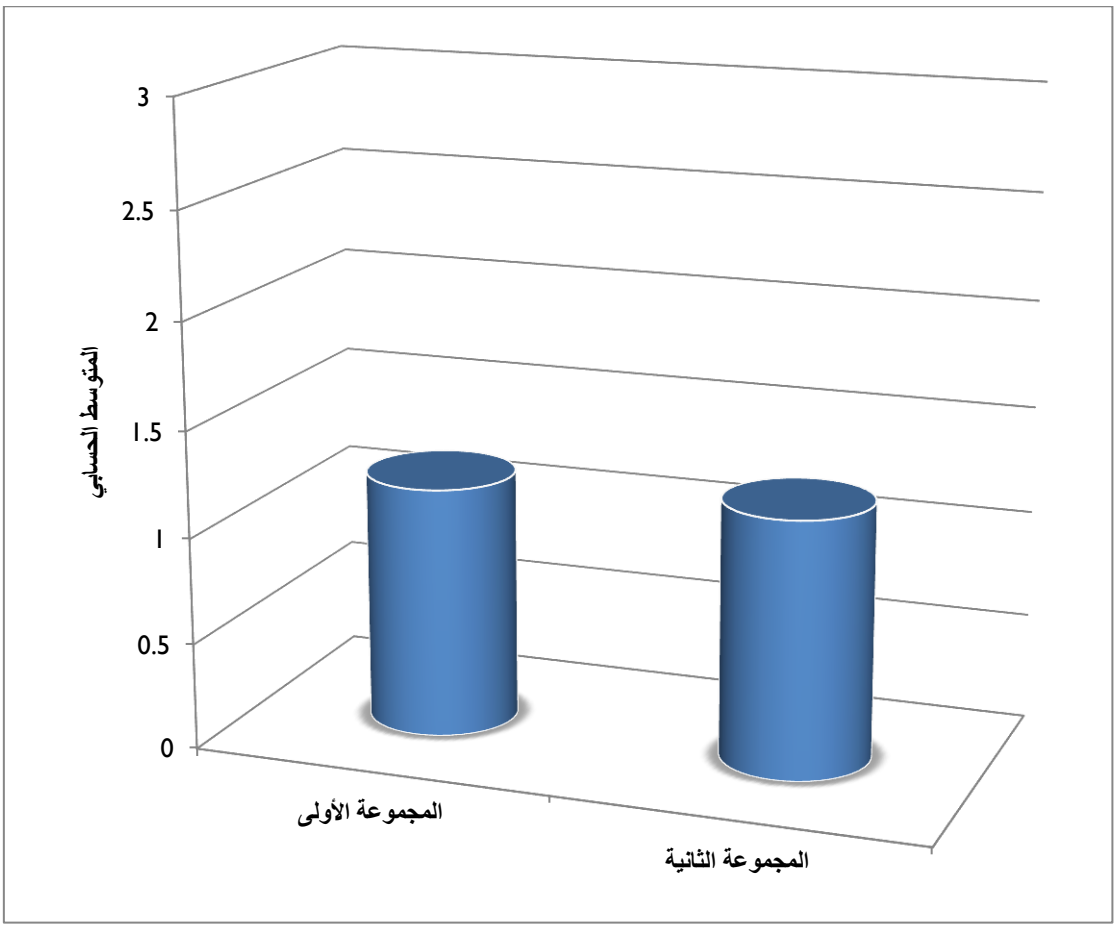
المخطط (١٣) مقارنة المتوسط الحسابي لكرياتينين المصل لدى المرضى في مجموعتي الدراسة بعد ٢٤ ساعة من الإجراء

نتائج الاستقصاء عن كرياتينين المصل لدى عينة الدراسة بعد ٤٨ ساعة من التصوير:

يبين الجدول (١٣) خصائص قيمة كرياتينين المصل لدى المرضى في مجموعتي الدراسة بعد ٤٨ ساعة من إجراء التصوير الظليل. كان الفارق بين المتوسطين الحسابيين غير مهم مع قيمة مستوى دلالة أكبر من ٠.٠٠٥.

الجدول (١٣) خصائص كرياتينين المصل بعد ٤٨ ساعة من الإجراء

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الاعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة
الاولى	٥٦	٠.٧	٢.٣١	١.١٨	٠.٣٥	٠.٣
الثانية	٤٤	٠.٦	٢.١	١.٢١	٠.٤١	



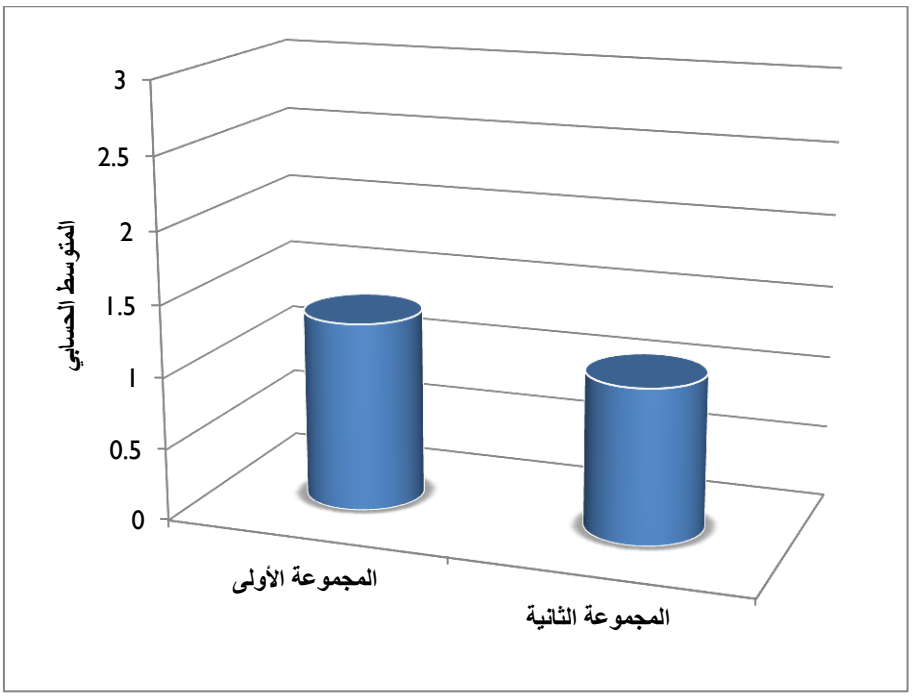
المخطط (١٤) مقارنة المتوسط الحسابي لكرياتينين المصل لدى المرضى في مجموعتي الدراسة بعد ٤٨ ساعة من الإجراء

نتائج الاستقصاء عن كرياتينين المصل لدى عينة الدراسة بعد ٧٢ ساعة من التصوير:

يبين الجدول (١٤) خصائص قيمة كرياتينين المصل لدى المرضى في مجموعتي الدراسة بعد ٧٢ ساعة من إجراء التصوير الظليل.

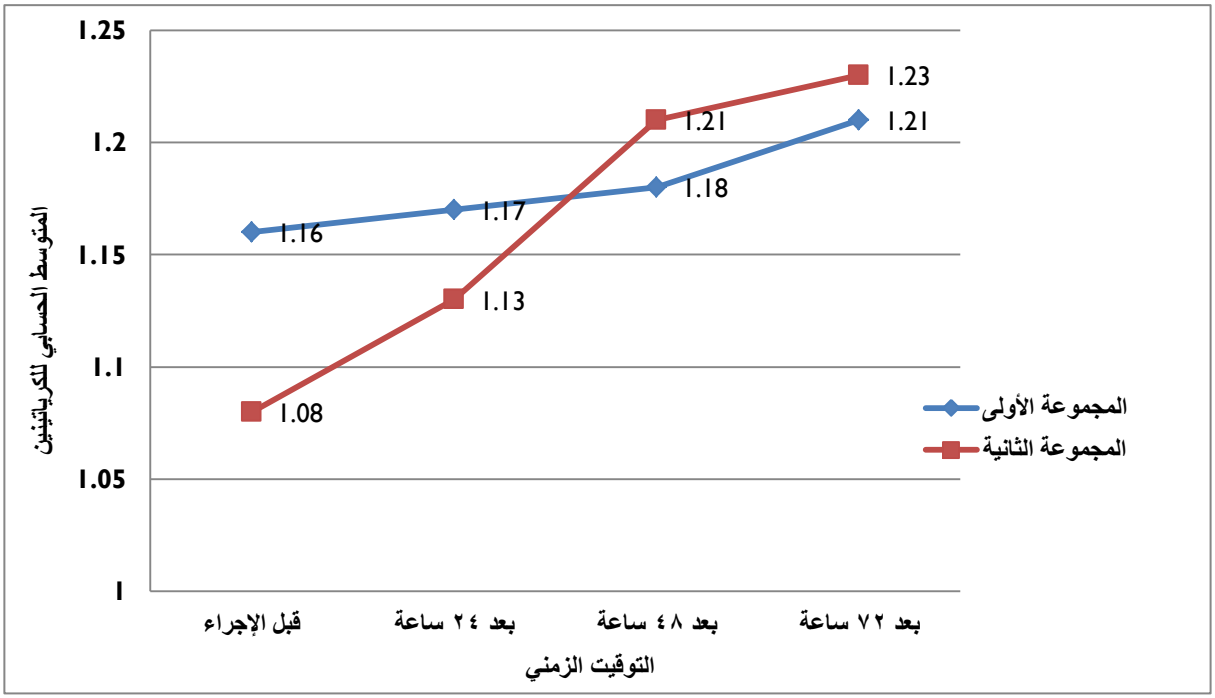
الجدول (١٤) خصائص كرياتينين المصل بعد ٧٢ ساعة من الإجراء

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الاعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة
الاولى	٥٦	٠.٨	٢.٤	١.٢١	٠.٣٨	٠.٥
الثانية	٤٤	٠.٦٥	٢.٠٣	١.٢٣	٠.٣٨	



المخطط (١٥) مقارنة المتوسط الحسابي لكرياتينين المصل لدى المرضى في مجموعتي الدراسة بعد ٧٢ ساعة من الإجراء

لتوضيح تغيّر قيم المتوسط الحسابي للكرياتينين في المجموعتين مع التتالي الزمني للقياسات وضع المخطط(١٦) الذي يظهر النتائج المسجلة.



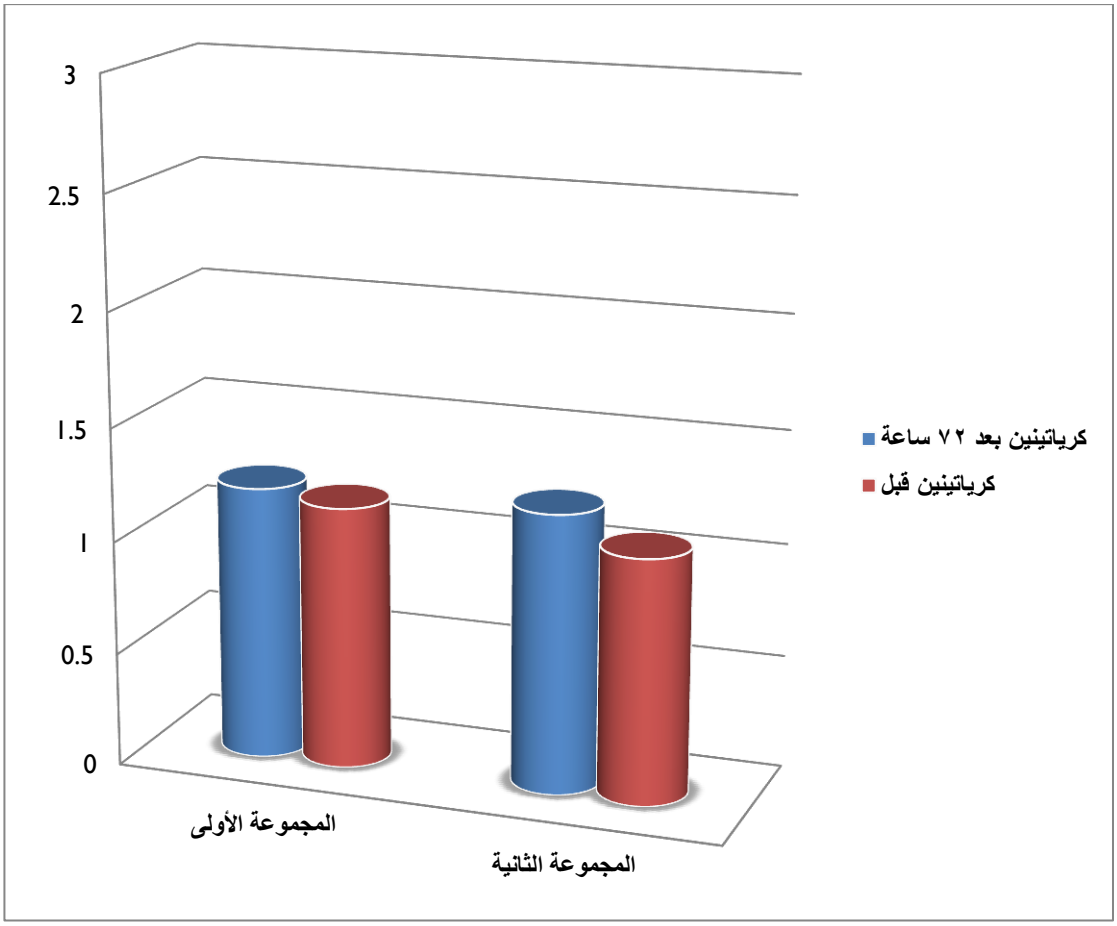
المخطط (١٦) تغير المتوسط الحسابي للكرياتينين في المجموعتين مع الزمن

مقارنة قيم كرياتينين المصل قبل وبعد الإجراء في المجموعتين:

يبين الجدول (١٥) مقارنة قيمة الكرياتينين قبل الإجراء وبعد ٧٢ ساعة من إجرائه في كل مجموعة. كانت الفروق بين قبل وبعد التصوير مهمة بالنسبة لمجموعة الشاهد فقط.

الجدول (١٥) مقارنة كرياتينين المصل قبل وبعد ٧٢ ساعة من الإجراء

المجموعة	الكرياتينين قبل التصوير	الكرياتينين بعد ٧٢ ساعة من التصوير	قيمة مستوى الدلالة
الاولى	١.١٦	١.٢١	٠.٢
الثانية	١.٠٨	١.٢٣	**٠.٠٢**



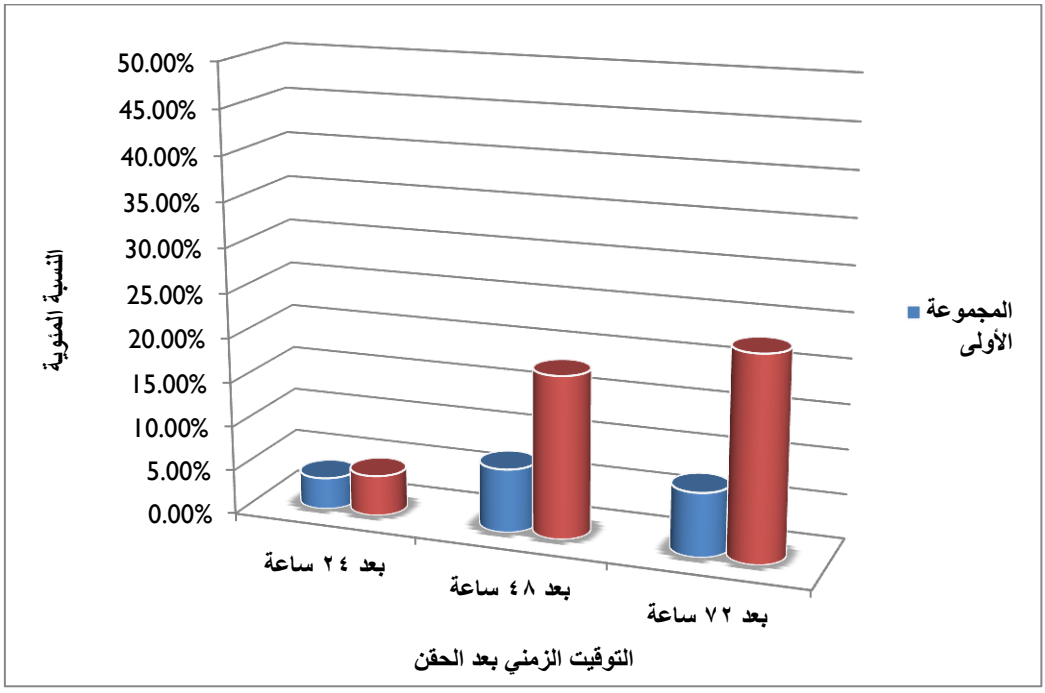
المخطط (١٧) مقارنة المتوسط الحسابي لكرياتينين المصل لدى المرضى في مجموعتي الدراسة قبل وبعد ٧٢ ساعة من الإجراء

الاستقصاء عن حدوث أذية كلوية بعد حقن المادة الظليلة (CIN):

اعتماداً على التعريف الوارد في منهج الدراسة، تم الاستقصاء عن عدد حالات الأذية الكلوية بعد حقن المادة الظليلة (CIN) المسجلة في عينة الدراسة حسب المجموعة وفق الجدول (١٦)، يبين الجدول أن النسبة المئوية لحدوث CIN بعد ٤٨ ساعة من الحقن أعلى في مجموعة البيكربونات فقط مقارنة بمجموعة الأتورفاستاتين دون أهمية إحصائية، بينما بعد ٧٢ ساعة من الحقن كان التكرار في مجموعة البيكربونات فقط أعلى بشكل مهم من مجموعة الاتورفاستاتين، حيث حدث الـ CIN لدى ٤ مرضى من مجموعة الأتورفاستاتين و كلهم كانوا ذوي خطورة متوسطة(حسب نقاط الخطر)، بينما حدث عند ١٠ مرضى من مجموعة البيكربونات فقط ، ٨ منهم من ذوي الخطورة المتوسطة ، و ٢ من ذوي الخطورة المنخفضة ، حيث تم سحب عينات دم للمرضى و إجراء كرياتينين بعد مرور ٤٨ ساعة و ثم بعد مرور ٧٢ ساعة على حقن المادة الظليلة .

الجدول (١٦) عدد حالات CIN في عينة الدراسة

المتغير	الفترة الزمنية	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	P value
حدوث CIN	بعد ٢٤ ساعة	٢ (٣.٥٧%)	٢ (٤.٥٥%)	٠.٠٥<
	بعد ٤٨ ساعة	٤ (٧.١٤%)	٨ (١٨.١٨%)	٠.٠٥<
	بعد ٧٢ ساعة	٤ (٧.١٤%)	١٠ (٢٢.٧٣%)	٠,٠٥>



المخطط (١٨) مقارنة النسب المئوية لتكرار حدوث CIN في مجموعتي الدراسة حسب التوقيت الزمني

المقارنة مع الدراسات :

أجريت المقارنة مع دراسة إيرانية نشرت عام ٢٠١٦م ، وهي دراسة سريرية مضبوطة معشاة ثنائية التعمية ، واشتملت ٢٢٠ مريضاً بأعمار بين ٥٥–٧٥ سنة، ولديهم عامل خطورة ، داء سكري، او داء كلوي مزمن "كرياتينين المصل أعلى من ١.٥ ملغ/دل ، ويخضعون لإجراء تصوير ظليل(تصوير وعائي إكليلي).

قسمت إلى مجموعتين:

المجموعة الشاهد (تم تحضير المرضى قبل التصوير بدواء غفل وإماهة وn– أستيل سيستين).

مجموعة الحالات (تم تحضير المرضى قبل التصوير بـ ٨٠ ملغ اتورفاستاتين وإماهة و N–أستيل سيستين).

تم البدء بالتحضير قبل ٤٨ ساعة من التصوير.

لم يكن هناك فرق مهم في معدل التصفية GFR وعيار كرياتينين المصل قبل التصوير بين المجموعتين ، و كذلك في دراستنا

وجد ارتفاع مهم في كرياتينين المصل في مجموعة الشاهد بين قبل وبعد التصوير ، بينما لم يكن الارتفاع مهماً في مجموعة الحالات، كما في دراستنا أيضاً

حدثت الأذية الكلوية بعد حقن المادة الظليلة (CIN) بنسبة ١٠% في مجموعة الشاهد مقابل ٢.٧% في مجموعة الحالات، وكان الفارق مهماً بينهما (P=٠.٠١) بعد ٢٤ ساعة ، بينما في دراستنا فقد حدثت الأذية الكلوية بعد حقن المادة الظليلة بنسبة ٤.٥٥% في مجموعة الشاهد مقابل ٣.٥٧% في مجموعة الحالات ، و لم يكن الفارق مهماً إحصائياً (p>0.05) .

أما بعد ٤٨ ساعة من التصوير فقد كان الفارق في معدل حدوث الأذية الكلوية بعد حقن المادة الظليلة غير مهم (P=٠.١٠٢)، وبلغت النسبة المئوية المسجلة ٥.٥% في مجموعة الشاهد، و ٢.٧% في مجموعة الحالات ، و في دراستنا أيضاً لم يكن الفارق مهماً بعد ٤٨ ساعة .

لم يُدرس الفارق بعد ٧٢ ساعة في هذه الدراسة ، بينما تم ذلك في دراستنا و كان الفارق في حدوث CIN مهماً (P<0.05) ، تتوافق دراستنا الحالية مع نتيجة الدراسة السابقة بأن إعطاء الاتورفاستاتين ٨٠ ملغ قبل التصوير ينقص من خطر حدوث الأذية الكلوية بعد حقن المادة الظليلة (CIN) ، و لكنها تختلف عنها بنوع التصوير الظليل حيث في دراستنا استُخدِمَت المادة الظليلة للحقن الوريدي و تصوير طبقي محوري ، بينما استُخدِمَت المادة الظليلة في الدراسة السابقة في الحَقن الشرياني ضمن الأوعية الإكليلية .

تمت المقارنة بدراسة صينية أجريت في قسم أمراض القلب ،مستشفى جامعة بكين الأول ، نُشِرت في ٢٣ أيار ٢٠١٩

أجريت الدراسة على ٢٥٦ مريضاً ، و كان الهدف منها هو تحديد ما إذا كان المرضى الذين لديهم داء كلوي مزمن متقدم سيستفيدون من المعالجة السابقة طويلة الأمد بجرعات عالية من الأتورفاستاتين .

كان عدد المرضى الذين تم إعطاؤهم أتورفاستاتين ٣٤ مريضا ، بينما كان عدد الذين لم يعطوا أتورفاستاتين هو ٢٢٢ مريضاً.

استبعدت هذه الدراسة مرضى الداء الكلوي المرحلة ١ و ٢ ، كما استبعدت مرضى القصور الكلوي الانتهائي ESRD ، و مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد ، و المرضى الذين لديهم صدمة قلبية .

لاحظت هذه الدراسة أنه عند إعطاء كمية كبيرة من المادة الظليلة ، و لدى المرضى المسنين فإنه يحدث انخفاض هام في eGFR لدى مجموعة الستاتين مقارنة بالمجموعة التي لم تعط ستاتين ، مع قيمة $p-value=0.034$ و 0.043 على الترتيب .

استنتجت هذه الدراسة أن المعالجة الروتينية قصيرة الأمد بجرعات عالية من الأتورفاستاتين لا تقدم فائدة لمرضى القصور الكلوي المتوسط إلى الشديد ، و ذلك عندما تكون هناك معالجة مزمنة به قبل إجراء القثطرة القلبية .

لم تتم دراسة العلاج المسبق بالأتورفاستاتين في دراستنا .

كما تمت المقارنة بدراسة نشرت في أيار ٢٠١٨ في مجلة Drug Design, Development and Therapy

قامت بتحليل تسع تجارب معشاة ذات شواهد ،مفادها أن المعالجة قصيرة الأمد بجرعات عالية من الأتورفاستاتين تقلل من حدوث CIN بشكل مهم عند المرضى الذين سيخضعون لتصوير شرايين إكليلية ، مع قيمة $p-value=0.004$.

الدراسة	حجم العينة التي أعطيت ستاتين	حجم عينة الشاهد	تعريف الـCIN	وقت التعريف	عدد الوقائع ممن تلقى ستاتين	عدد الوقائع ممن لم يتلق ستاتين	تعريف معايير الوظيفة الكلوية للاشتمال في الدراسة أو الاستبعاد منها
Acikel et al	80	80	زيادة كرياتينين المصل أو السيستاتين C أو الـ GFR	خلال 48 ساعة	0	1	الاستبعاد: CRF يحتاج لتحال و/أو انخفاض متوسط إلى شديد في التصفية GFR <60 مل/دقيقة/1.73مترمربع
Han et al	1498	1500	زيادة كرياتينين المصل ≥0.5 ملغ/د.ل أو أعلى بـ25% من الكرياتينين القاعدي	خلال 72 ساعة	34	58	الاشتمال: داء كلوي مزمن مرحلة ثانية أو ثالثة الاستبعاد: داء كلوي مزمن مرحلة صفر أو أولى أو رابعة أو خامسة
Jo et al	118	118	زيادة كرياتينين المصل ≥0.5 ملغ/د.ل أو أعلى بـ25% من الكرياتينين القاعدي	خلال 48 ساعة	3	4	الاشتمال: 60>CrCl مل/دقيقة ، أو كرياتينين المصل القاعدي ≤1.1 ملغ/د.ل
Leoncini et al	252	252	زيادة كرياتينين المصل ≥0.5 ملغ/د.ل أو أعلى بـ25% من الكرياتينين القاعدي	خلال 72 ساعة	17	38	الاستبعاد: قصور كلوي حاد أو قصور كلوي مرحلة نهائية يتطلب إجراء تحال أو كرياتينين المصل ≥3 ملغ/د.ل
Li et al	78	83	زيادة كرياتينين المصل ≥0.5 ملغ/د.ل أو أعلى بـ25% من الكرياتينين القاعدي	خلال 24 ساعة	2	13	الاستبعاد: قصة لاضطراب وظيفة كلوية، المريض موضوع على علاج بالتحال
Ozhan et al	60	70	زيادة كرياتينين المصل ≥0.5 ملغ/د.ل أو أعلى بـ25% من الكرياتينين القاعدي	خلال 48 ساعة	2	7	الاستبعاد: 70>GFR مل/دقيقة ، أو كرياتينين المصل قبل الإجراء>1.5 ملغ/د.ل
Patti et al	120	121	زيادة كرياتينين المصل ≥0.5 ملغ/د.ل أو أعلى بـ25% من الكرياتينين القاعدي	خلال 48 ساعة	6	16	الاستبعاد: فشل كلوي مع كرياتينين المصل >3 ملغ/د.ل
Quintavalle et al	202	208	زيادة مستوى السيستاتين Cأكثر من 10% عن القاعدي	خلال 24 ساعة	9	37	الاشتمال: GFR المتوقع <60مل/دقيقة/1.73مترمربع. و تم استبعاد مرضى التحال
Toso et al	151	152	زيادة بكرياتينين المصل ≥0.5 ملغ/د.ل	خلال 5 أيام	15	16	الاشتمال: CrCl القاعدي <60 مل/دقيقة

تقترح نتائج هذه التحليلات البعديّة أن الستاتينات تنقص من حدوث الأذية الكلوية بعد الحقن ، و ذلك بشكل مستقل عن وجود اضطراب بالوظيفة الكلوية ، و عن نوع المادة الظليلة ، و عن العلاج المرافق بالـ NAC .

التحديات التي واجهتنا أثناء الدراسة:

- صغر حجم العينة المدروسة .
- بعض المرضى يخضعون لتصوير الطبقي المحوري بنفس يوم القبول.
- مرضى القثاطر القلبية غالباً ما يتخرجون بعد عدة ساعات من إجراء القثطرة.
- بعض المرضى يرفضون الإماهة لأن لديهم قصوراً كلوياً.
- تأمين البيكربونات والأتورفاستاتين (غالباً لم تكن متوفرة في المستشفى أثناء الدراسة).

التوصيات و المقترحات :

١) إجراء دراسات مستقبلية على عدد أكبر من المرضى

٢) محاولة تجنب الحقن بالمواد الظليلة ذات التأثير الضار كلويا"، و الاستعاضة عنها بالمواد الظليلة الأقل تأثيرا" على الكليتين .

٣) مراقبة حثيثة للمرضى بعد الإجراءات التصويرية التي تتطلب حقن مواد ظليلة ، و خاصةً مرضى القثاطر القلبية ، فهم غالباً ما يتخرجون من المستشفى في يوم التصوير ذاته .

٤) دراسة التأثيرات الجانبية لإعطاء جرعات عالية من الستاتينات و منها (الآلام المفصلية و الهيكلية العضلية ، ارتفاع نواقلات الأمين ، الإسهال و الإقياء و عسر الهضم) .

الاستبيان :

هوية المريض :

الاسم : **العمر :** **الجنس :**

المهنة : **العنوان :** **الوزن :**

رقم الإضبارة :

العلامات الحيوية :

الضغط الانقباضي : **الضغط الانبساطي :**

السوابق المرضية :

سكري : **نعم .....** **لا.....**

ارتفاع توتر شرياني : **نعم .....** **لا .....**

قصور كلوي : **نعم .....** **لا .....**

قصور قلب : **نعم .....** **لا .....**

بالون ضمن الأبهر : **نعم .....** **لا .....**

التحاليل المخبرية :

CrCl	*Creat*	*Hb*	*Ht*

ملاحظات حول الاختبارات الإحصائية المطبقة:

- ✓ **اختبار T ستيودنت :**

اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة Independent Samples T Test هو لاختبار فرضية تساوي متوسطين حسابيين لمجموعتين مختلفتين (بين مجموعة الحالات ومجموعة الشاهد).

- ✓ **اختبار كاي مربع Chi Square Test:**

اختبار من الاختبارات المسماة الاختبارات اللابارامترية Non-parametric Tests (أي الاختبارات التي لا نستطيع حساب بارمتر أو معلم لها مثل المتوسط الحسابي والانحراف المعياري– فمثلاً لا نستطيع حساب متوسط حسابي لتواجد الداء السكري لأنه في هذه الحالة ليس له معنى) ويستخدم لمعرفة إذا كان هناك استقلالية ما بين متغيرين مدروسين، وهو يعتمد على حساب نسبة تكرار حدوث ظاهرة ما في مجموعة أولى مقارنة بتكرارات حدوث الظاهرة نفسها في مجموعة أخرى.

- ✓ **قيمة مستوى الدلالة:**

اعتبرت ذات أهمية عندما تكون القيمة المحسوبة أصغر من 0.05 من اجل مستوى ثقة 95%.

المراجع :

1. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. Am J Med 1983;74(2):243–248

2. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2002;39(5):930–936

3. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percuta-neous coronary intervention. Circulation 2002;105(19):2259 – 2264

4. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. JAMA

1996;275(19): 1489–1494

5. Nash K, Hafeez A, Hou S (2002) Hospital-acquired renal insufficiency. Am J Kidney Dis 39(5): 930–6.

6. Goldenberg I, Chonchol M, Guetta V. Reversible acute kidney injury following contrast exposure and the risk of long-term mortality. Am J Nephrol 2009;29:136–44.

7. R. Mehran and E. Nikolsky, "Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk," Kidney International, no. 100, supplement, pp. S11–S15, 2006.

8. P. Parfrey, "The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy," CardioVascular and Interventional Radiology, vol. 28, supplement 2, pp. S3–S11, 2005.

9. Gruberg L, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, et al. (2001) Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. Catheter Cardiovasc Interv 52(4): 409–16.

10. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW (1997) Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med 103(5): 368–75.

11. Tepel M, Aspelin P, Lameire N (2006) Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach. Circulation 113(14): 1799–806.

12. Davidson CJ, Stacul F, McCullough PA, Tumlin J, Adam A, Lameire N, Becker CR (2006).

Contrast medium use. Am J Cardiol, Vol.98, No.6A, (2006 Sep 18), pp. 42K-58K,

ISSN 0002-9149 (Print)

13. Katzberg RW, Barrett BJ (2007). Risk of iodinated contrast material--induced nephropathy

with intravenous administration. Radiology, Vol.243, No.3, (2007 Jun), pp. 622-628,

0033-8419 (Print)

14. Katzberg RW, Newhouse JH (2010). Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity:

is the medical risk really as great as we have come to believe? Radiology, Vol.256,

No.1, (Jul), pp. 21-28, ISSN 1527-1315 (Electronic), 0033-8419 (Linking)

15. Cronin R. Contrast-induced nephropathy:pathogenesis and prevention. Pediatr Nephrol 2010;25:191–204.

16. 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;320:143–9.

17. 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;44:1393–9.

18. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J (2006b). Risk prediction of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol, Vol.98, No.6A, (2006 Sep 18), pp. 27K-36K, ISSN 0002-9149 (Print)

19. C. Haller and I. Hizoh, "The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro," Investigative Radiology, vol. 39, no. 3, pp. 149–154, 2004.

20. P. A. McCullough, "Radiocontrast-induced acute kidney injury," Nephron Physiology, vol. 109, no. 4, pp. p61–p72, 2008.

21. R. E. Katholi, W. T. Woods Jr., G. J. Taylor et al., "Oxygen free radicals and contrast nephropathy," American Journal of Kidney Diseases, vol. 32, no. 1, pp. 64–71, 1998.

22. S. N. Heyman, J. Reichman, and M. Brezis, "Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia," Investigative Radiology, vol. 34, no. 11, pp. 685–691, 1999.

23. John S, Schneider MP, Delles C, Jacobi J, Schmieder RE (2005) Lipidindependent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. Am Heart J 149(3): 473.

24. Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, Caldwell RW (1999) Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol- lowering actions. J Am Coll Cardiol 33(1): 234–41.

25. Laufs U, Liao JK (1998) Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. J Biol Chem 273(37): 24266–71.

26. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, et al. (2001) Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 344(26): 1959–65.

27. Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, Just I, Hecker M (2000) Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 20(1): 61–9.

28. R. Mehran, E. D. Aymong, E. Nikolsky et al., "A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation," Journal of the American College of Cardiology, vol. 44, no. 7, pp. 1393–1399, 2004.

29. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C . Renal parenchemal hypoxia, hypoxia adaptation and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy.Clin J Am Soc Nephrol.2008;3:288-296. Doi:\CJN.02600607.[PubMed] [CrossRef] 10.2215 [Google Scholar] .

30. Katzberg RW. Contrast medium-induc nephrotoxicity; Which pathway? Radiology.ed 2005;235:752–755. doi: 10.1148/ radiol.2353041865. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

31. Heyman SN, Reichman J, Brezis M.pathophysiology of radiocontrast nephropathy.Invest Radiol.1999;34:685-691.doi:\00004424-199911000-00004.[PubMed] 10.1097 [CrossRef] [Google Scholar].

32.Persson PB,Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy .Kidney International. 2005;68:14-22.doi:10.1111\j.1523-1755.2005.00377.x.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

33. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal hemodynamics and oxygenation : a role in contrast medium-induced nephropathy. Nephrol Dial Transplant.;20(Supp l) :i611.doi:10.1093\ndt\2005gfh1069. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

34.Sendeski M, Patzak A, Pallone T, Cao C, Persson AE, Persson PB.Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy .Radiology. 2009;251:697-704.doi:10.1148\radiol.2513081732. [PMC ferr article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

35. Liu ZZ , Viegas VU, Perlewitx A, Lai EY, Persson PB, Patzak A, et al. Iodinated contrast media differentially affect afferent and efferent arteriolar tone and reactivity in mice: A possible explantation for reduced glomerular filtration rate \. Radiology .2012;265:762-771.doi: 10.1148\radiol. 12120044.[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

36. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Idee JM, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the Pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. Invest Radiol, 2010;45:188-195.doi:\RLI.0b013e3181deed8.[PubMed] 10.1097[CrossRef] [Google Scholar].

37. Haller C, Hizoh I.The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro. Invest Radiol.2004;39:149-154.doi:10.1097\01.rli.0000113776.87762.49. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

38. ACR manual on contrast media . Version 9 Accessible at:http://www.acr.org\~\media\ACR Documents ACR\PDF\Qualitysafety\Resources\Contrast 20%Manual\2013-Contrast-Media.pdf last accessed 24\08\2013.

39. Fishbane S.N-Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2008:3:281-287.doi:10.2215\CJN.02590607. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

40. Ellis JH, Cohan RH. Prevention of contrast-induced nephropathy :An overview. Radiol Clin N Am. 2009;47:801-811.doi:10.1016\j.rcl.2009.06.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].