

پیشگیری از نارسایی حاد کلیه متعاقب جراحی بای پاس کرونر قلب در بیماران دیابتی با تجویز آلپورینول و ویتامین E

نادر نوری ماجلان^۱ - احسان فتوحی اردکانی^۲

چکیده

زمینه و هدف: نارسایی حاد کلیه بیماری شایع و خطرناک این ارگان بعد از اعمال جراحی، بخصوص جراحی بای پاس کرونر قلب (CABG) بوده؛ که به دلیل تأثیر سوء رادیکال های آزاد و ... می باشد. وجود نارسایی حاد کلیه (ARF) بعد از جراحی بای پاس کرونر قلب سبب افزایش مورتالیتی و اقامت در ICU می گردد. یکی از علل مهم نارسایی حاد کلیه، دیابت است. روش پیشگیری مؤثری جهت مهار نارسایی حاد کلیه بعد از این ریسک فاکتورها وجود نداشته و هدف استفاده از اثر آنتی اکسیدانت آلپورینول و ویتامین E در مهار ARF بود.

روش تحقیق: ۸۰ بیمار دیابتی با میزان فیلتریزاسیون گلومرول (GFR) کمتر از ۶۰، وارد طرح شده که به ۲ گروه ۴۰ نفره دریافت دارو آلپورینول و ویتامین (A:E) و ۴۰ نفر کنترل بدون دارو (B:) تقسیم شدند و به ارزیابی سطح سرمی کراتینین، پتاسیم، GFR از ۳ روز قبل و تا ۵ روز بعد عمل و مدت زمان اقامت در ICU پرداختیم.

یافته ها: تعداد ۴۱ مرد و ۳۹ زن با میانگین سنی 63 ± 9 سال و با میانگین کراتینین و کلسیم کراتینین بترتیب: $(0.8 \pm 0.3 \text{ mg/dL})$ و $(1.3 \pm 0.5 \text{ mg/dL})$ و $(22-68 \text{ mL/min})$ و $48 \pm 10 \text{ mL/min}$ بررسی شدند. دو گروه تغییر معنی داری از نظر سن، جنس، BMI، فشارخون، دیابت، طول عمل و کلامپ آئورت، کراتینین، پتاسیم سرم و GFR وجود نداشت. در مقایسه دو گروه بعد از عمل تغییر معنی داری در میانگین کراتینین $(1.2 \pm 0.4 \text{ vs } 1.2 \pm 0.3 \text{ mg/dL } P=0.4)$ و پتاسیم سرم $(4.3 \pm 0.3 \text{ vs } 4.4 \pm 0.3 \text{ meq/L } P=0.7)$ وجود نداشت. گرچه طول مدت بستری ICU در بیماران گروه کنترل به طور معنی داری بیشتر بود $(3.8 \pm 1.2 \text{ vs } 2.8 \pm 0.5 \text{ day } P=0.00)$.

نتیجه گیری: آلپورینول و ویتامین E گرچه در پیشگیری ARF بعد CABG موثر نبودند اما در کاهش مدت زمان بستری بیماران در ICU بخصوص افراد دریافت کننده داروها به طور چشم گیری اثر مثبت داشتند.
کلید واژه ها: نارسایی حاد کلیه؛ CABG؛ دیابت

افق دانش؛ فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کتاباد (دوره ۱۴؛ شماره ۳؛ پاییز سال ۱۳۸۷)
دریافت: ۱۳۸۶/۸/۲۰ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۱۱/۱۰ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۱/۲۰

۱- متخصص داخلی و فوق تخصص کلیه، استادیار، گروه آموزشی داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۲- نویسنده مسؤل؛ دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی علی بن ابیطالب دانشگاه آزاد اسلامی، واحد یزد

آدرس: یزد- شهرک دانشگاه- دانشکده پزشکی علی بن ابیطالب یزد

تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۵۰۲۰۰ شماره: ۰۳۵۱-۶۲۲۴۳۱۳ پست الکترونیکی: dr_ehsanfotouhi@yahoo.com

مقدمه

همانطور که می دانیم نارسائی حاد کلیه بیماری شایع و خطرناک این ارگان بعد از اعمال جراحی، بخصوص بعد از جراحی بای پاس کرونر قلب (۱) (CABG)، اعمال جراحی زردی انسدادی (۲) و آنوریسم آئورت (۳) می باشد؛ که به دلیل کاهش پرفیوژن بافتی (۴)، ایسکمی (۴)، تأثیر سوء رادیکال های آزاد (۴) و آنژیوتانسین های محرک انقباض عروقی مانداندوتلین ها (۵) و... ایجاد می گردد.

وجود نارسایی حاد کلیه (ARF) بعد از جراحی بای پاس کرونر قلب (CABG) سبب افزایش مورتالیتی، موربیدیتی و افزایش مدت اقامت در بخش مراقبتهای ویژه (ICU Stay) می گردد و در برخی موارد سبب نیاز به دیالیز است (۶،۷).

علل نارسایی حاد کلیه مولتی فاکتوریال است، که خود شامل سن بالا، بیماری های مزمن کلیه، دیابت شیرین و طول عمل جراحی می باشد.

به دلیل شیوع زیاد دیابت و اثرات مضر آن بخصوص بر سیستم کلیوی، امروزه تحقیقات زیادی برای پیشگیری از عوارض این بیماری در حال انجام است.

شایان ذکر است تاکنون هیچ روش پیشگیری مؤثری جهت مهار نارسایی حاد کلیه بعد از این ریسک فاکتورها وجود نداشته است. گرچه استفاده از کلسیم بلوکرها (۸،۹)، آنتی اندوتلیوم (۱۰-۱۲)، توفویلین ها (۱۳،۱۴)، پروستاگلاندین E (۱۲)، دوز کم دوپامین (۱۶-۱۹)، ملکول چسبنده گلبول سفید (ICAM₁) (۲۰-۲۲)، فاکتور فعال کننده پلاکتی (PAF) (۲۳،۲۴)، هورمون فعال کننده ملانوسیت تایپ آلفا (αMSH) (۲۵،۲۶) پیشنهاد و بررسی مکرر شده است، اما نتیجه ی قابل ملاحظه ای به دست نیامده است. کاهش پرفیوژن بافتی کلیه به دنبال عمل جراحی سبب ایسکمی و متعاقب آن تأثیر سوء رادیکال های آزاد می گردد. با توجه به نقش ایسکمی و در نارسائی حاد کلیه به دنبال جراحی بای پاس کرونر قلب، هدف از این مطالعه بررسی اثر دارویی آنتی اکسیدانت هایی مثل آلپورینول و ویتامین E بر مبنای پاتوفیزیولوژی آنها بر فانکشن کلیه در بین بیماران خصوصاً افراد با عامل خطر دیابت می باشد.

روش تحقیق

مطالعه ی فوق از شهریور ماه سال ۱۳۸۵ با تأیید کمیته اخلاقی و با رضایت بیماران شروع و تاخرداد سال ۱۳۸۷ ادامه داشت. در این مدت تعداد ۱۵۰ بیماری که از قبل جهت عمل ثبت نام نموده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفته که از این تعداد ۹۰ بیمار واجد شرایط ورود به طرح (Inclusion criteria) که شامل سن بالای ۱۸ سال، میزان تصفیه گلومرولی (GFR) کمتر از ۶۰ بوده و ۶۰ بیمار بر اساس معیار های شرایط خروج از طرح (exclusion criteria) از مطالعه حذف شدند که این معیار ها شامل اعمال جراحی اورژانس، دیالیز، سابقه ی آلرژی به ویتامین E و آلپورینول (که بوسیله پرسش توسط پزشک حین تجویز داروها صورت گرفت) و رادیو کنتراست ها وعدم تجویز قبلی آلپورینول و ویتامین E می بوده است. از ۹۰ بیمار وارد طرح شده ۱۰ نفر از این تعداد شامل ۲ نفر با سابقه ی دیالیز، ۳ نفر با سابقه دریافت ماده کنتراست ظرف مدت یک ماه گذشته و ۵ نفر سابقه ی مصرف آلپورینول از مطالعه خارج شدند، در نهایت ۸۰ بیمار به ۲ گروه دریافت دارای ویتامین E به طور روزانه ۴ بار، ۱۰۰ واحد، و آلپورینول را به طور روزانه ۲ بار، ۱۰۰ میلی گرم از ۳ تا ۵ روز قبل از عمل جراحی الکتیو دریافت می نمودند.

برای بررسی افراد دیابتی از ابتدا به تعداد مساوی افراد دیابتی را انتخاب و بسته به نوع گروه دریافت دارو یا کنترل به ارزیابی متغیرها پرداختیم. لازم به ذکر است دیابت تمامی افراد تایپ دو، تحت درمان داروی خوراکی و قند خون کنترل بود. قبل و بعد از عمل آن بیماران در مرکز فوق تخصصی جراحی قلب افشار یزد، در یک بخش جراحی و توسط ویزیت روزانه یک پزشک و پرستار در شرایط کاملاً یکسان قرار گرفتند. جراح، پرستار و تکنسین آزمایشگاه نسبت به مطالعه کور بودند. تمامی بیماران قبل از عمل ۱-۲ لیتر سرم نرمال سالین جهت جلوگیری از دهیدراتیشن دریافت می نمودند.

متغیرهای دموگرافیک مانند سن، جنس، وزن (kg) BMI، فشار خون، سیگار، دیابت، سابقه MI قد (m) (انفارکتوس میوکارد) بررسی شد.

بودن شرایط برای هر ۲ گروه و براساس (Independent Sample test) الگوهای وابسته برای متغیرهای پیوسته و کای اسکوار و فیشر برای متغیرهای کاتگوریکال بوده است. $P < 0.05$ از نظر معنی داری ملاک آنالیز بود. نتایج هم براساس ۰/۵ استاندارد دویشن بیان شد مگر این که اندیکاسیون نداشته باشد. روش آماری نرم افزار SPSS بود.

یافته ها

از تاریخ ۸۵/۶/۲۳ تا ۸۷/۳/۲۰ در نهایت ۸۰ بیمار شامل ۴۱ مرد و ۳۹ زن با میانگین سنی 63 ± 9 سال وارد طرح شده که به صورت راندوم و با استفاده از جدول اعداد تصادفی به ۲ گروه ۴۰ نفره کنترل (بدون دارو) و ۴۰ نفر دریافت داروهای آلپورینول و ویتامین E تقسیم شدند و مطالعه را به پایان بردند. همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، بیماران در ۲ گروه درمان و غیر درمان از لحاظ خصوصیات پایه یکسان بودند. به دلیل لحاظ قرار دادن دیابت جهت تحقیق، عدم تفاوت معنی دار در تعداد افراد دیابتی دو گروه با آزمایشات آماری مورد تایید قرار گرفت.

سطح سرمی کراتینین (Cr)، پتاسیم (K) یک روز قبل و تا ۵ روز بعد از عمل به روش استاندارد آزمایشگاهی روزانه اندازه گیری شد. در ضمن میزان تصفیه گلومرولی GFR را با فرمول $\frac{\text{وزن} \times (\text{سن} - 140)}{cr \times 72}$ (در صورت جنس زن عدد حاصله را در ۰/۸۵ ضرب می نمودیم)، اندازه گیری و میانگین کراتینین و میزان تصفیه گلومرولی (GFR) روزانه بیماران بعد از عمل و وجود آریتمی در حین و بعد از عمل جراحی، مدت عمل جراحی به ساعت (h)، بازده خروجی قلب (ejection fraction) قبل و بعد عمل با دستگاه Vidid4 و دریافت پمپ با استفاده از یک نوع دستگاه، شوک الکتریکی، کلامپ آئورت (به دقیقه)، افت فشارخون سیستولی کمتر از ۹۰ (با تعریف سیستول کمتر از ۹۰) بعد عمل جراحی، دریافت دوپامین و دوبوتامین حین و بعد از عمل، اندازه گیری شد. در ضمن مدت زمان اقامت در ICU (به روز)، میزان مرگ و میر، عوارض دارویی نیز محاسبه شد. بر اساس مطالعات قبلی حجم نمونه مشابه برای هر گروه ۴۰ نفر با قدرت مطالعه ی ۸۰ و دست یافتن به تفاوت ۰/۳۰ و ۰/۰۵ = α بوده است. تجزیه و تحلیل داده ها با توجه به یکسان

جدول ۱: مقایسه بیماران در ۲ گروه دریافت دارو و کنترل از لحاظ خصوصیات پایه

| متغیر | گروه | گروه دریافت کننده دارو | گروه کنترل | P.value |
|--------------------------|------|------------------------|---------------|---------|
| Age | | ۶۵±۹/۵ | ۶۱±۷/۹۰ | ۰/۱۰۳ |
| Sex | | ۱۷ (۳۱) | ۱۴ (۸۷/۰) | ۰/۴ |
| B.M.I | | ۲۴/۴±۳/۲۲ | ۲۴/۱±۲/۵۳ | ۰/۷۷ |
| H.T.N | | ۱۴ (۵۱/۰) | ۱۸ (۶۲/۰) | ۰/۵۹ |
| M.I | | ۱۷ (۷۰/۰) | ۱۱ (۴۷/۰) | ۰/۱۰۸ |
| Duration of operation | | ۳/۶±۰/۵۶ | ۳/۲±۰/۸۳ | ۰/۱۶۹ |
| Duration of aortic clump | | ۳۲/۵±۱۳/۳۳ | ۲۴/۳±۹/۷۶ | ۰/۱۸۵ |
| Using pomp | | ۲۵ (۸۳/۰) | ۱۸ (۷۲/۰) | ۰/۳۱ |
| pre operation E.F | | ۴۴/۷±۱۲/۲۹ | ۴۹/۴±۱۲/۶ | ۰/۳۵۴ |
| Pre operation Cr | | ۱/۳±۰/۴۵ | ۱/۳±۰/۵۳ | ۰/۹۱۸ |
| Pre operation potassium | | ۴/۶±۰/۴۸ | ۴/۲±۰/۶۶ | ۰/۰۱۹ |
| Pre operation G.F.R | | ۴۸±۱۰ | ۵۰±۱۰/۳ | ۰/۴۲۱ |
| Urine vol. | | ۱۶۸۹/۱۰±۹۲۱/۲ | ۱۵۳۰/۰۳±۵۵۴/۴ | ۰/۵۱۸ |

D.M = دیابت شیرین

MI = انفارکتوس میوکارد

Pre operation Cr = قبل عمل کراتینین

Urine vol = (cc) حجم ادرار

B.M.I = ایندکس توده بدنی (کیلوگرم برمربع متر)

H.T.N = فشارخون

Pre operation E.F = (٪) حجم ضربه ای قبل عمل

Pre operation G.F.R = (ml/min) قبل عمل میزان تصفیه گلومرولی

در نهایت عملکرد کلیه، وضعیت همودینامیک، مدت بستری بیمار در ICU را در ۲ گروه مقایسه نمودیم. مقایسه ی کلینیک و پاراکلینیک بیماران قبل از بستری در ICU و بعد از آن در ۲ گروه در جدول شماره ۲ لحاظ شده است.

جدول ۲: مقایسه ی کلینیک و پاراکلینیک بیماران قبل از بستری در ICU و بعد از آن ۲ گروه دریافت دارو و کنترل

| P.value | گروه کنترل | گروه دریافت کننده دارو | گروه متغییر |
|---------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| ۰/۷۸۴ | ۴/۳±۰/۳۶ | ۴/۴±۰/۳۰ | Post operation potassium |
| ۰/۴۳۵ | ۱/۲±۰/۴۰ | ۱/۲±۰/۳۳ | Post operation Cr |
| ۰/۹۵۲ | ۵۲/۳±۱۲/۸۹ | ۲۵/۵±۱۲/۸۴ | Post operation G.F.R |
| ۰/۷۴ | ۴۵±۱۰/۴ | ۴۴±۱۰/۹ | Post operation E.R |
| ۰/۶۵ | ۵ (۰/۲۳) ۲۱ | ۸ (۰/۲۹) ۲۷ | Using dopamine |
| ۰/۰۳۴ | ۶ (۰/۲۷) ۲۲ | ۱ (۰/۰۳۴) ۲۹ | Hypotention (systol≤90) |
| ۰/۰۰۴ | ۱۱ (۰/۳۶) ۳۰ | ۲۲ (۰/۷۳) ۳۰ | Shock |
| ۰/۵۶ | ۱۲ (۰/۵۴) ۲۲ | ۱۲ (۰/۳۳) ۳۶ | Arrhythmi |
| ۰/۰۰۰ | ۳/۹±۱/۵۴ | ۲/۶±۰/۷۵ | I.C.U Stay (day) |

همانگونه که نشان دادیم، میزان تصفیه گلومرولی (GFR) و کراتینین (Cr) در دو گروه تغییر معنی داری نداشت ولی تعداد موارد افت فشارخون و اختلال همودینامیک و مدت زمان بستری ICU در بیماران گروه درمان به طور معنی داری کمتر می باشد. بعد از بررسی های متعدد، کنترل عواملی چون افت فشار خون، میزان تصفیه گلومرولی (GFR) در گروه درمان به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود (P.value=۰/۰۲۵) میزان مرگ و میر بیماران در ۲ گروه پس از ۶ ماه پیگیری به عمل آمده، هیچکدام مرگ و میر یا نیاز به دیالیز نداشته اند. فقط یک بیمار در روز آخر درمان با آلپورینول دچار ضایعات پوستی شد. با توجه به جدول ۳ که بیماران دیابتی را در ۲ گروه (دریافت دارو و کنترل) بررسی نموده است، هیچکدام از معیارهای کراتینین، میزان تصفیه گلومرولی (GFR)، پتاسیم تغییر معنی داری نکرده است.

جدول ۳: بررسی بیماران دیابتی در ۲ گروه دریافت دارو و کنترل

| P.value | گروه کنترل | گروه دریافت کننده دارو | گروه متغییر |
|---------|------------|------------------------|-------------|
| ۰/۵۳ | ۰/۲۱۷±۱/۱۵ | ۰/۴۹۲±۱/۲۵ | Creatinin |
| ۰/۹۸ | ۱۱/۷±۵۵ | ۱۴/۶±۵۵ | G.F.R |
| ۰/۷۱ | ۰/۳۴±۴/۳ | ۰/۳۷±۴/۴ | Potassium |

همانگونه که در جدول ۴ مشخص گردید، مدت زمان بستری در ICU بعد از عمل جراحی CABG در افراد دیابتی با درمان مداخله ای به طور معنی داری کمتر از گروه دیابتی بدون مصرف دارو بوده است.

جدول ۴: مدت زمان بستری در ICU افراد دیابتی در ۲ گروه کنترل و دریافت دارو

| P.value | گروه کنترل | گروه دریافت کننده دارو | گروه متغییر |
|---------|------------|------------------------|------------------|
| ۰/۰۳۱ | ۱/۵۴±۳/۵ | ۰/۶۳±۳ | Dibetic patients |

بحث

ما نشان دادیم که ترکیب آلپورینول و ویتامین E در عملکرد کلیه بعد از عمل جراحی بای پاس کرونر قلب در بیماران نارسائی مزمن کلیه تأثیر چندانی ندارد. گرچه بعد از بررسی های متعدد و کنترل سیگار و افت فشار خون و... به طور مختصری کراتینین در گروه درمان کمتر از گروه بدون درمان بود ($P.value=0/025$)، که از نظر کلینیکی خیلی اهمیتی ندارد.

مطالعات متعددی در مورد علت نارسایی حاد کلیه در بیماران بعد از عمل جراحی قلب انجام شده است که نقش کاهش پرفیوژن بافتی، ایسکمی و رادیکال های آزاد را بررسی کرده اند (۴). مطالعات ما اولین مطالعه در بررسی همزمان اثر آلپورینول و ویتامین E در انسان می باشد.

علت انتخاب آلپورینول به عنوان آنتی اکسیدانت در مطالعه ی ما به خاطر اثرات شناخته شده آن بر روی پروسه های ایسکمی می باشد. برای مثال: افزایش غلظت دارویی گزانتین و هیپوگزانتین در بیماران جراحی بای پاس کرونر قلب که از پمپ روشن یا پمپ خاموش استفاده می کردند، به طور معنی داری بالاتر از میزان آن قبل از عمل جراحی بوده است، گرچه در بیماران پمپ روشن نسبت به پمپ خاموش این میزان بالاتر بوده است ولی حداکثر میزان آن در زمان بررسی در ICU نشان داده شده است و علت تجویز آلپورینول در مطالعه ی ما نیز براساس مطالعه ی ذکر شده در جهت کاهش گزانتین و هیپوگزانتین به بیماران بوده است و مطالعه ای درباره اثر مهار آلپورینول بر نارسایی حاد کلیه در انسان انجام نشده بود. گرچه در مطالعه ای که توسط Zager RA و همکاران انجام شده اثر مفید oxypurinol روی Rat به عنوان مهار کننده گزانتین اکسیداز برای پیشگیری از کاهش عملکرد کلیه تأثیری نشان داده نشده است، که علت آن را می توان در اثر آنتی اکسیدانت دارو بر روی مهار پرولیفراسیون سلول های توپولی دانست (۲۷) و طبق این مطالعه اگرچه آلپورینول به عنوان آنتی اکسیدانت عمل می کند اما با توجه به اثر مهار ساخت سلول های توپولی نتوانستیم اثر آنها به نحو مفیدی نشان دهیم.

از طرفی با توجه به نقش شناخته شده آلپورینول و ویتامین E به عنوان آنتی اکسیدانت (۲۸) این داده ها می بایست اثر پیشگیری کننده خود را در مهار نارسایی حاد کلیه بعد از عمل جراحی قلب داشته باشند. در مطالعه ی ما نشان داده شد که این موضوع می تواند به خاطر مکانیسم دیگری در ایجاد نارسایی حاد کلیه باشد و در واقع نارسایی حاد کلیه بعد از ایسکمی علت مولتی فاکتوریال دارد (۲۹) و یا اینکه شاید بهتر بود بیماران با فانکشن کلیه کمتری وارد این مطالعه می شدند تا اثر این ترکیب بیشتر مشاهده گردد.

در مطالعه ی اخیر که توسط آقای A.Ristikankane و همکاران مینی بر اثر پیشگیری کننده N استیل سیستئین به عنوان آنتی اکسیدانت در پیشگیری از نارسائی کلیه در بیماران قلبی نیز اثر واضحی نشان داده نشد (۳۰). همچنین مطالعه ی دیگری اثر N استیل سیستئین در پیشگیری از رنال فیلر در بیماران جراحی قلب و آئورت را نشان نداد (۳۱-۳۳).

Bolcal و همکاران اثر بهبودی عملکرد کلیه بوسیله پیشگیری از تخریب توپولها را به دنبال مصرف Leuko depletion در جراحی عروق کرونر قلب با پمپ روشن مشاهده کردند (۳۴). همچنین در برخی مطالعات به دنبال انفیوژن سدیم نیترو پروسید سبب بهبود عملکرد کلیه در بیماران قلب شده است (۳۵). گرچه تأثیر هیدریشن قبل از عمل در کاهش صدمات کلیوی در بیماران عمل قلب ثابت شده است (۳۶) بنابراین تمام بیماران ما بین ۱-۲ لیتر نرمال سالین را قبل از عمل دریافت کرده بودند تا تأثیر مخدوش کننده ای بین نتایج ما نداشته باشد.

برخی مطالعات مثلاً در مطالعه ای که توسط piper SN انجام شده از کلسیم کانال بلوکر ها مثل دیلتیازوم (۳۷) وراپامیل (۳۸) در افزایش بازده و عملکرد توپولهای کلیوی بعد از عمل جراحی قلب مشاهده شد. گرچه آنها نتوانستند تفاوت معنی داری در GFR بیماران بعد از عمل جراحی پیدا کنند. نیز داروهایی مثل Fenoldopam از دسته آگونیستهای انتخابی دوپامین به عنوان اثر محافظ کلیه در عمل جراحی قلب مطالعه شده اند. علیرغم تجویز دوپامین به عنوان اثر پیشگیری کننده در نارسائی کلیه بعد از عمل جراحی قلب هیچکدام از مطالعات آنها را ثابت نکردند (۱۹,۴۰,۴۱).

افزایش عملکرد مناسب بافت کلیه (Super oxidase scavenger activity and superoxidase desmotase) در مواجهه با سیس پلاتین گردد، که خود سبب کاهش اوره و کراتینین در این مطالعه گردیده بود (۴۸).

در مطالعه ای نیز اثر مفید ویتامین E در پیشگیری از نکرز حاد توبولی به دنبال تجویز گلیسرول در Rat، سبب پیشگیری از نارسایی حاد کلیه شده است (۴۹).

Zurovsky و همکاران نشان داد که ویتامین E سبب کاهش آسیب به دنبال ایسکمی کلیوی می شوند (۵۰).

مکانیسم این موضوع به آلوپورنیول و ویتامین E سبب کاهش مدت زمان بستری در ICU شده اند مشخص نیست ولی به نظر می رسد که علت آن را می توان در اثر آنتی اکسیدانت این داروها و کاهش رادیکال های آزاد او نقش آن بیماران بستری در ICU دانست.

نتیجه گیری

گرچه ویتامین E و آلوپورنیول در مطالعه ای ما در پیشگیری از نارسایی کلیه اثری نداشته اند ولی به نظر می رسد علت آن:

- ۱- اثر آنتی پرولیفراسیون سلولی آلوپورنیول
- ۲- مولتی فاکتوریال بودن علل ایسکمی نارسایی حاد کلیه (ARF) باشد.

گمان بر این است اگر ما مطالعات بعدی بیماران با میزان تصفیه گلوبولی (GFR) کمتر یا کراتینین (Cr) بالاتری را وارد مطالعه کنیم نتیجه ی بهتری را مشاهده می کنیم.

همچنین آلوپورنیول و ویتامین E در کاهش افت فشار خون، کاهش مدت زمان بستری در ICU در بیماران جراحی بای پاس کرونر قلب به طور چشم گیری اثر مثبت داشته است. با توجه به داده های آماری و بررسی های انجام شده مدت زمان بستری در ICU بعد از عمل جراحی بای پاس کرونر قلب (که یکی از معیارهای کفایت عمل و میزان پاسخ به درمان جراحی می باشد و از طرفی یکی از پر هزینه ترین مراحل درمانی برای بیمار و بیمارستان است) در بیماران با مصرف پروفیلاکسی آلوپورنیول و ویتامین E به مراتب کمتر از گروه کنترل بود.

آقای Kulka PJ و همکاران اثر کلونیدین به عنوان α_2 آدرژیک رسپتور را در پیشگیری از اختلال فانکشن کلیه بیماران جراحی قلب نشان دادند که علت آن را کاهش پاسخ سمپاتیک (Sympatic nervus system) به عمل جراحی بای پاس کرونر قلب می دانستند (۴۲).

همچنین در یک مطالعه ی راندومایز (RCT) اثر انفیوژن نیفیدپین در بیماران جراحی قلب همزمان با ثابت نگه داشتن وضع همودینامیک سبب حفظ GFR و کلیرنس Cr بعد عمل جراحی قلب شده است (۴۳). در مطالعه ما پیدا کردیم که مدت زمان بستری در ICU در گروه درمان به طور معنی داری از گروه کنترل کمتر بوده و نیز تعداد دفعات افت فشارخون ($Sys < 90$) در گروه درمان کمتر از گروه کنترل بوده گرچه در مورد انفیوژن دوپامین و دوپتامین در ۲ گروه تغییری مشاهده نشد.

در مطالعه ای که توسط philippe-primocaimmi و همکاران انجام شد علاوه بر اثر محافظ کلیه فنولدوپام، مدت بستری بیماران در ICU نیز در گروه تحت درمان به طور معنی داری کمتر از پلاسبو بوده که این آمار شبیه مطالعه ما می باشد (۴۴).

نیز در مطالعه ی RCT دیگری که اثر N استیل سیستئین در واقع در بهبود عملکرد کلیه تأثیری نداشته است، مدت زمان ونتیلاسیون مکانیکی میزان مرگ و میر بعد از عمل و میزان دریافت دوپامین با دوز کلیه، نیز سبب تغییر معنی داری با این دارو نبوده است (۴۵).

در مطالعه ای ویتامین E نیز به عنوان یک آنتی اکسیدانت به همراه آلوپورنیول انتخاب شده بود تا با همراهی آلوپورنیول به خاطر افزایش اثرات افزایش دهنده بتواند در مهار عملکرد کلیه در موارد ایسکمی مؤثر واقع شود، چنان که: در یک مطالعه ی آزمایشگاهی بر روی Rat اثر α توکوفرول ها به عنوان آنتی اکسیدانت چربی در کاهش اکسیداتیو استرسهایی که منجر به کاهش نارسایی مزمن کلیه شده بوده، بررسی و نشان داده شد (۴۶) و نیز در مورد پیشگیری از اختلال عملکرد در زمینه ایسکمی کنتراست ها و داروهای مضر نیز نقش ویتامین E به عنوان آنتی اکسیدانت نشان داده شده است (۴۷).

و همچنین Durak و همکاران نشان دادند که امکان ترکیبی ویتامین C با ویتامین E در خوک می تواند سبب

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات آقایان دکتر سید خلیل فروزان نیا، دکتر سید محمد حسین مشتاقیون و تمامی پرسنل زحمتکش بیمارستان افشار یزد سپاسگزاری می گردد.

لازم به ذکر است که طول مدت بستری در ICU علاوه بر هزینه های مادی می تواند شروع عفونت های مقاوم به درمان و عوارض ناشی از آن را سبب گردد.

References:

- 1- Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jan; 16(1): 162-8. Epub 2004 Nov 24. Comment in: *J Am Soc Nephrol* 2005 Jan;16(1):12-4.
- 2- Cahill CJ. Prevention of postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice - the role of bile salts. *Br J Surg* 1983 Oct;70(10): 590-5.
- 3- Gornick CC Jr, Kjellstrand CM. Acute renal failure complicating aortic aneurysm surgery. *Nephron* 1983; 35(3): 145-57.
- 4- Gerritsen WB, van Boven WJ, Driessen AH, Haas FJ, Aarts LP. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 Nov; 20(5): 923-9.
- 5- Kohan DE. Endothelins in the kidney: physiology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis.* 1993 Oct; 22(4): 493-510.
- 6- Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998 Feb 1; 128(3):194-203.
- 7- Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005 Mar; 67(3):1112-9.
- 8- Conger J. Hemodynamic factors in acute renal failure. *Adv Ren Replace Ther* 1997 Apr; 4(2 Suppl 1):25-37.
- 9- Verbeke M, Van de Voorde J, de Ridder L, Lameire N. Influence of ketanserin on experimental loss of renal blood flow autoregulation. *Kidney Int Suppl* 1998 Sep; 67: S238-41.
- 10-Gellai M, Jugus M, Fletcher T, Nambi P, Ohlstein EH, Elliott JD, Brooks DP. Nonpeptide endothelin receptor antagonists. V: Prevention and reversal of acute renal failure in the rat by SB 209670. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 Oct; 275(1): 200-6.
- 11- Chan L, Chittinandana A, Shapiro JI, Shanley PF, Schrier RW. Effect of an endothelin-receptor antagonist on ischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 1994 Jan; 266(1 Pt 2): F135-8.
- 12- Gellai M, Jugus M, Fletcher T, DeWolf R, Nambi P. Reversal of postischemic acute renal failure with a selective endothelinA receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest.* 1994 Feb;93(2):900-6.
- 13- Erley CM. Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999 May; 14(5):1064-6.

- 14- Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Müller C, Osswald H, Risler T. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999 May; 14(5): 1146-9.
- 15- Koch JA, Plum J, Grabensee B, Mödder U. Prostaglandin E1. a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000 Jan; 15(1): 43-9.
- 16- Lee MR. Dopamine and the kidney. ten years on. *Clin Sci (Lond)* 1993 Apr; 84(4): 357-75.
- 17- Aperia A. Dopamine action and metabolism in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994 Jan; 3(1): 39-45.
- 18- Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996 Jul; 50(1): 4-14.
- 19- Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000 Jan; 11(1): 97-104.
- 20- Rabb H, Postler G. Leucocyte adhesion molecules in ischaemic renal injury: kidney specific paradigms? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998 Mar-Apr; 25(3-4): 286-91.
- 21- De Greef KE, Ysebaert DK, Ghielli M, Vercauteren S, Nouwen EJ, Eyskens EJ, De Broe ME. Neutrophils and acute ischemia-reperfusion injury. *J Nephrol* 1998 May-Jun; 11(3): 110-22.
- 22- Bonventre JV, Kelly KJ. Adhesion molecules and acute renal failure. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1996; 25:159-76.
- 23- López-Novoa JM. Potential role of platelet activating factor in acute renal failure. *Kidney Int* 1999 May; 55(5): 1672-82.
- 24- Grino JM. BN 52021: a platelet activating factor antagonist for preventing post-transplant renal failure. A double-blind, randomized study. The BN 52021 Study Group in Renal Transplantation. *Ann Intern Med* 1994 Sep 1; 121(5): 345-7.
- 25- Kohda Y, Chiao H, Star RA. Alpha-Melanocyte-stimulating hormone and acute renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998 Jul; 7(4): 413-7.
- 26- Chiao H, Kohda Y, McLeroy P, Craig L, Housini I, Star RA. Alpha-melanocyte-stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats. *J Clin Invest*. 1997 Mar 15; 99(6): 1165-72.
- 27- Zager RA, Fuerstenberg SM, Baehr PH, Myerson D, Torok-Storb B. An evaluation of antioxidant effects on recovery from postischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1994 Feb; 4(8): 1588-97.
- 28- Burton GW, Joyce A, Ingold KU. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Arch Biochem Biophys* 1983 Feb 15; 221(1): 281-90.
- 29- Lameire N, Vanholder R. Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol* 2001 Feb; 12 Suppl 17: S20-32.
- 30- Ristikankare A, Kuitunen T, Kuitunen A, Uotila L, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Salmenperä M, Pöyhkä R. Lack of renoprotective effect of i.v. N-acetylcysteine in patients with chronic renal failure undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2006 Nov; 97(5): 611-6. Epub 2006 Aug 16.

- 31- Haase M, Haase-Fielitz A, Bagshaw SM, Reade MC, Morgera S, Seevenayagam S, Matalanis G, Buxton B, Doolan L, Bellomo R. Comment in: Crit Care Med. 2007 May; 35(5): 1431-3. Phase II, randomized, controlled trial of high-dose N-acetylcysteine in high-risk cardiac surgery patients. Crit Care Med 2007 May; 35(5): 1324-31.
- 32- Komisarof JA, Gilkey GM, Peters DM, Koudelka CW, Meyer MM, Smith SM. Comment in: Crit Care Med. 2007 Feb; 35(2): 644-5. Crit Care Med 2007 Jun; 35(6): 1633-4. N-acetylcysteine for patients with prolonged hypotension as prophylaxis for acute renal failure (NEPHRON). Crit Care Med 2007 Feb; 35(2): 435-41.
- 33- Hynninen MS, Niemi TT, Pöyhiä R, Raininko EI, Salmenperä MT, Lepäntalo MJ, Railo MJ, Tallgren MK. N-acetylcysteine for the prevention of kidney injury in abdominal aortic surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Anesth Analg 2006 Jun; 102(6): 1638-45.
- 34- Bolcal C, Akay HT, Bingol H, Doganci S, Yildirim V, Yenicesu M, Demirkilic U, Tatar H. Leukodepletion improves renal function in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary bypass surgery: a prospective randomized study. Thorac Cardiovasc Surg 2007 Mar; 55(2): 89-93.
- 35- Kaya K, Oğuz M, Akar AR, Durdu S, Aslan A, Erturk S, Taşöz R, Ozyurda U. The effect of sodium nitroprusside infusion on renal function during reperfusion period in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a prospective randomized clinical trial. Eur J Cardiothorac Surg 2007 Feb; 31(2): 290-7. Epub 2006 Dec 15.
- 36- Marathias KP, Vassili M, Robola A, Alivizatos PA, Palatianos GM, Geroulanos S, Vlahakos DV. Preoperative intravenous hydration confers renoprotection in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac surgery. Artif Organs 2006 Aug; 30(8): 615-21.
- 37- Piper SN, Kumle B, Maleck WH, Kiessling AH, Lehmann A, Röhm KD, Suttner SW, Boldt J. Diltiazem may preserve renal tubular integrity after cardiac surgery. Can J Anaesth 2003 Mar; 50(3): 285-92.
- 38- Tataranni G, Malacarne F, Farinelli R, Tarroni G, Gritti G, Guberti A, Tartari S, Zavagli G. Beneficial effects of verapamil in renal-risk surgical patients. Ren Fail 1994; 16(3): 383-90.
- 39- Halpenny M, Lakshmi S, O'Donnell A, O'Callaghan-Enright S, Shorten GD. Fenoldopam: renal and splanchnic effects in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Anaesthesia 2001 Oct; 56(10): 953-60.
- 40- Tang AT, El-Gamel A, Keevil B, Yonan N, Deiraniya AK. The effect of 'renal-dose' dopamine on renal tubular function following cardiac surgery: assessed by measuring retinol binding protein (RBP). Eur J Cardiothorac Surg 1999 May; 15(5): 717-21; discussion 721-2.
- 41- Baldwin L, Henderson A, Hickman P. Effect of postoperative low-dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. Ann Intern Med 1994 May 1; 120(9): 744-7.
- 42- Kulka PJ, Tryba M, Zenz M. Preoperative alpha2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial. Crit Care Med 1996 Jun; 24(6): 947-52.
- 43- Bertolissi M, Antonucci F, De Monte A, Padovani R, Giordano F. Effects on renal function of a continuous infusion of nifedipine during cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 1996 Feb; 10(2): 238-42.
- 44- Caimmi PP, Pagani L, Micalizzi E, Fiume C, Guani S, Bernardi M, Parodi F, Cordero G, Fregonara M, Kapetanakis E, Panella M, Degasperis C. Fenoldopam for renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 2003 Aug; 17(4): 491-4.

- 45- Burns KE, Chu MW, Novick RJ, Fox SA, Gallo K, Martin CM, Stitt LW, Heidenheim AP, Myers ML, Moist L. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Jul 20; 294(3): 342-50.
- 46- Forde P, Scribner AW, Dial R, Loscalzo J, Trolliet MR. Prevention of hypertension and renal dysfunction in Dahl rats by alpha-tocopherol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003 Jul; 42(1): 82-8.
- 47- Tepel M, van der Giet M, Zidek W. [Antioxidant therapy in vascular and renal diseases] [Article in German]. *Med Klin (Munich)* 2002 Mar 15; 97(3): 144-51.
- 48- Durak I, Ozbek H, Karaayvaz M, Oztürk HS. Cisplatin induces acute renal failure by impairing antioxidant system in guinea pigs: effects of antioxidant supplementation on the cisplatin nephrotoxicity. *Drug Chem Toxicol* 2002 Feb; 25(1): 1-8.
- 49- Akpolat T, Akpolat I, Oztürk H, Sarikaya S, Coşar AM, Bedir A, Kandemir B. Effect of vitamin E and pentoxifylline on glycerol-induced acute renal failure. *Nephron* 2000 Mar; 84(3): 243-7.
- 50- Zurovsky Y, Eligal Z, Grossman S. Unilateral renal ischemia reperfusion in the rat: effect of blood volume trapped in the kidney, sucrose infusion, and antioxidant treatments. *Exp Toxicol Pathol* 1995 Dec; 47(6): 471-8.

Comparing effect of vitamin E and allopurinol in diabetic patients with renal dysfunction undergoing coronary bypass surgery

N. Noori Majelan¹; E. Fotouhi Ardekani²

Abstract

Background and Aim: Acute renal failure is a common complication of cardiac surgery and oxidants and diabetes play an important role in renal injury in this condition. In this study, we aimed to assess whether vitamin E as a supplemental antioxidant and allopurinol as an oxygen radical antagonist could prevent renal dysfunction after coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Materials and Methods: eighty diabetic patients with GFR less than 60 ml/min undergoing CABG surgery were randomized into two groups: treated with vitamin E and allopurinol (group A: n=40) and without treated (group B: n=40). Diabetic patients were detected. Group A, drugs 3 to 5 days before surgery. Serum creatinine, potassium, creatinine clearance and urine output were measured preoperatively and daily until day 5 after surgery.

Results: The patients consisted of 41 males and 39 females with a mean age of 63±9 years. The mean serum creatinine and creatinine clearance were 1.3±0.5 mg/dl (0.8±3 mg/dl) and 48±10 ml/min (22-68 ml/min), respectively. There were no differences in baseline variables such as age, body mass index, sex, hypertension, diabetes, duration of operation and aorta cross clump, serum creatinine and potassium, and creatinine clearance between the groups.

When comparing two groups, there were no significant differences in mean of variables before and after operation such as serum creatinine (1.2±0.4 vs. 1.2±0.3 mg/dl, p=0.4), serum potassium (4.3±0.3 vs. 4.4 ±0.3 meq/l, p=0.7). Length of intensive care unite stay in control group was more than treated group (3.8±1.2 vs. 2.8±0.5 day, p=0.00).

Conclusion: Prophylactic treatment with vitamin E and allopurinol have no Reno protective effect in these patients but these two drugs can decrease hospitalization in ICU with intervention by two drugs.

Key Words: CABG; Acute Renal Failure; Diabetes

Ofogh-e-Danesh. GMUHS Journal. 2008; Vol. 14, No. 3

1- Nephrology Sub specialty, Assistant Professor, Internal Department, Shahid Sadoughi Medical University, Yazd, Iran

2- **Corresponding Author;** Student of Medicine, Ali-ebne-abitaleb Medical Faculty, Islamic Azad University, Yazd Branch, Yazd, Iran. **Tel:** +98-351-8250200 **Fax:** +98-351-6224313 **E-mail:** dr_ehsanfotouhi@yahoo.com