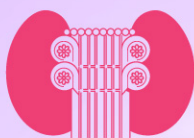


# مشاوره‌های نفرولوژی

Nephrology Consult



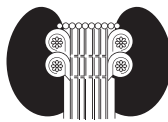
انجمن نفرولوژی ایران

Iranian Society of Nephrology

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

# مشاوره‌های نفرولوژی

Nephrology Consult



انجمن نفرولوژی ایران  
IRANIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

گروه نویسندگان هیات علمی دانشگاه‌های علوم پزشکی کشور

مشاوره های نفرولوژی	عنوان:
گروه نویسندگان هیات علمی دانشگاه های علوم پزشکی کشور	نویسندگان:
دکتر بهرنگ علیپور عابدی	ویراستار فنی:
کمیل ابراهیمی	طرح جلد و صفحه آرایی:
۳۸۴ص.: مصور (بخشی رنگی)، جدول (بخشی رنگی).	مشخصات ظاهری:
پاییز ۱۳۹۹	چاپ اول:
۱۰۰۰ نسخه	شمارگان:

## گروه نویسندگان (به ترتیب حروف الفبا)

- ۱- دکتر عاطفه آموزگار (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران)
- ۲- دکتر عباس اطمینان (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمان)
- ۳- دکتر رقیه اکبری (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران)
- ۴- دکتر فاطمه پوررضاقلی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- ۵- دکتر نوشین دلیلی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- ۶- دکتر منیرالسادات حاکمی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران)
- ۷- دکتر فرشید حق وردی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اراک)
- ۸- دکتر محمدرضا خاتمی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران)
- ۹- دکتر مسعود خسروی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی گیلان)
- ۱۰- دکتر فرحناز دادرسی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران)
- ۱۱- دکتر اصغر رستگار (فوق تخصص کلیه، مشاور ارشد، دانشگاه Yale آمریکا)
- ۱۲- دکتر فرین رشید فرخی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- ۱۳- دکتر جمشید روزه (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز)
- ۱۴- دکتر نرگس السادات زاهد (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- ۱۵- دکتر شکوفه ساوج (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران)
- ۱۶- دکتر حمیدرضا سامی مقام (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان)
- ۱۷- دکتر فروغ سبزقبایی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران)
- ۱۸- دکتر شیوا سموات (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- ۱۹- دکتر هوشنگ سندگل (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران)
- ۲۰- دکتر زهرا شفيعی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران)
- ۲۱- دکتر محمدعلی شفيعی (فوق تخصص کلیه، دانشگاه تورنتو کانادا)
- ۲۲- دکتر شهرزاد شهیدی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)
- ۲۳- دکتر فریبا صمدیان (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- ۲۴- دکتر سمیرا طبیبان (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران)
- ۲۵- دکتر سیما عابدی آذر (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز)
- ۲۶- دکتر شاهرخ عزت زادگان (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز)
- ۲۷- دکتر بهزاد عین الهی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله)
- ۲۸- دکتر خدیجه مخدومی (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه)
- ۲۹- دکتر میترا مهرداد (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران)
- ۳۰- دکتر امیرحسین میلادی پور (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
- ۳۱- دکتر فرزانه سادات مینو (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران)
- ۳۲- دکتر امیراحمد نصیری (فوق تخصص کلیه، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)



## فهرست مطالب

۹	مقدمه
<b>۱۱</b>	<b>فصل اول: مشاوره‌های جراحی در بیماری مزمن کلیه</b>
	جراحی‌های بزرگ در نارسایی مرحله آخر کلیه (Major Surgery in End-stage Kidney Patients)
۱۳	دکتر فرزانه سادات مینو
	مدیریت پرفشاری خون قبل از جراحی در بیماری مزمن کلیه (Hypertension Management Before Surgery in CKD)
۲۱	دکتر فریبا صمدیان
	جراحی‌های بزرگ در بیماران دیالیز صفاقی (Major Surgery in PD Patients)
۲۹	دکتر خدیجه مخدومی
	کریز فشارخون در بیمار جراحی (Hypertension Crisis During Surgery)
۲۷	دکتر عباس اطمینان
<b>۴۵</b>	<b>فصل دوم: مشاوره‌های جراحی در پیوند کلیه</b>
	جراحی‌های بزرگ در بیماران پیوند کلیه (Major Surgery in Kidney Transplant Recipient)
۴۷	دکتر شیوا سموات
	مدیریت سرکوب سیستم ایمنی در طی عفونت فعال (Immunosuppression Management during Active Infection)
۶۱	دکتر جمشید روزبه
	شکستگی استخوان بعد از پیوند کلیه (Bone Fracture in RTX Recipients)
۷۵	دکتر هوشنگ سندگل
	جراحی‌های کوچک در بیماران پیوندی (Minor Surgery in Transplant Recipients)
۸۷	دکتر نوشین دلیلی

**فصل سوم: مشاوره‌های نفرولوژی در بخش مراقبت‌های ویژه ..... ۹۱**

مشاوره نفرولوژی در مسمومیت‌ها

(Intoxications)

۹۳.....دکتر نرگس السادات زاهد.....

مایع درمانی در بیماران بد حال

(Fluid Management in Critically Ill Patients)

۱۱۳.....دکتر فرین رشید فرخی.....

درمان‌های جایگزین در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیه در شرایط بحرانی (چه وقت؛  
چطور؛ و چه روش جایگزینی)

((Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients (When, How and Which Modality)

۱۲۹.....دکتر مسعود خسروی.....

نقش نفرولوژیست در مدیریت و درمان بیماران دچار سپسیس

(Sepsis and the Role of Nephrologist)

۱۴۷.....دکتر امیراحمد نصیری.....

**فصل چهارم: مشاوره نفرولوژی در اختلالات الکترولیتی و اسید و باز ..... ۱۷۱**

هیپوناترمی، یک رویکرد فیزیولوژیک ساده و منطقی

(Hyponatremia, A Conceptual Basic Physiologic Approach)

۱۷۳.....دکتر محمدعلی شفیعی.....

اختلالات آب و الکترولیت، هایپرناترمی

(Water and Electrolyte Disorders, Hypernatremia)

۱۸۱.....دکتر میترا مهرداد.....

اختلالات آب و الکترولیت، هیپوکالمی

(Water and Electrolyte Disorders, Hypokalemia)

۱۸۷.....دکتر فرحناز دادرسی.....

اختلالات آب و الکترولیت، هیپرکالمی

(Water &amp; Electrolyte Disorders, Hyperkalemia)

۱۹۹.....دکتر سیما عابدی آذر.....

اختلالات آب و الکترولیت، اسیدوز متابولیک  
(Water and Fluid Disorders, Metabolic Acidosis)

۲۱۷..... دکتر اصغر رستگار

آلکالوز متابولیک

(Metabolic Alkalosis)

۲۲۵..... دکتر محمدرضا خاتمی

هایپومنیزیمی

(Hypomagnesemia)

۲۳۵..... دکتر امیرحسین میلادی پور

هایپوکلسمی و هایپرکلسمی

(Hypocalcemia & Hypercalcemia)

۲۴۹..... دکتر حمید سامی مقام

**فصل پنجم: مشاوره‌های نفرولوژی در بیماران قلبی ..... ۲۶۷**

مشاوره نفرولوژی در مصرف مواد حاجب

(Nephrology Consult in Patients Receiving Contrast Media)

۲۶۹..... دکتر عاطفه آموزگار

نارسایی قلبی و بیماری‌های کلیه

(Heart Failure and Kidney Disease)

۲۷۷..... دکتر فرشید حق وردی

تازه‌های پرفشاری خون بر اساس گایدلاین‌های ۲۰۲۰

(Updates in Hypertension Guidelines 2020)

۲۸۳..... دکتر شهرزاد شهیدی

داروهای ضد انعقاد و بیماری‌های کلیه

(Anticoagulation and Kidney Disease)

۲۹۱..... دکتر زهرا شفیعی



**فصل ششم: مشاوره‌های نفرولوژی در بیماری‌های زنان و زایمان ..... ۲۹۹**

فشار خون در حاملگی

(Hypertension in Pregnancy)

۳۰۱..... دکت‌ر سمیرا طبیبان

نارسایی حاد کلیه در بارداری

(Acute Kidney Injury in Pregnancy)

۳۰۹..... دکت‌ر فروغ سبزیبایی

بارداری و پیوند کلیه

(Pregnancy and Renal Transplant)

۳۱۳..... دکت‌ر فاطمه پوررضاقلی

باروری و نارسایی کلیه

(Sexuality, Fertility, and Kidney Disease)

۳۱۹..... دکت‌ر رقیه اکبری

**فصل هفتم: مشاوره‌های نفرولوژی در بیماری‌های سیستمیک ..... ۳۴۳**

مشاوره نفرولوژی در نارسایی کبدی

(Nephrology Consult in Liver Failure)

۳۴۵..... دکت‌ر شاهرخ عزت زادگان

مشاوره‌های نفرولوژی در زمینه بدخیمی‌ها

(Nephrologist Role in Oncology – Hematology)

۳۵۵..... دکت‌ر شکوفه ساوج

مشاوره‌های کلیه در افراد مبتلا به بیماری‌های روماتولوژیک

(Nephro-Rheumatology Consults)

۳۶۷..... دکت‌ر منیرالسادات حاکمی

مشاوره نفرولوژی در بیماران مبتلا به COVID-19

(Nephrology Consults in Patients with COVID-19)

۳۷۹..... دکت‌ر بهزاد عین الهی

## بنام خدا

نیازهای علمی پزشکان بخصوص متخصصان بیماری‌های داخلی به مباحث نفرولوژی، هر روز بعلت افزایش تعداد بیماران مبتلا به مشکلات کلیوی افزایش می‌یابد و همچنین ارتباط تنگاتنگ عملکرد کلیوی با ارگان‌های دیگر بدن مثل قلب، ریه، کبد باعث شده است تاثیرپذیری این اعضا از همدیگر بسیار بالا باشد و در بیمارانی که با مشکلات غیرکلیوی در بخش‌ها بستری می‌شوند و یا نیاز به اقدام دارویی یا جراحی دارند، لازم است که این تداخلات مورد ارزیابی قرار گیرد و مشاوره‌های نفرولوژی جزء نیازهای مهم مراکز درمانی باشد.

با توجه به رسالت توسعه آموزش نفرولوژی، انجمن نفرولوژی ایران تصمیم گرفت برنامه سمینار سراسری امسال را به این موضوع یعنی مشاوره‌های نفرولوژی اختصاص دهد و کتاب حاضر تلاش جمع زیادی از همکاران نفرولوژیست است که سعی کرده‌اند دانسته‌های خود را با این نوشتار منتقل کنند.

امیدوارم که این مطالب مورد مطالعه همکاران جوان ما قرار گیرد و حتما نظرات خود را به انجمن منتقل فرمایند که در چاپ‌های بعدی با انجام اصلاحات، کتابی کاربردی در نزد همکاران داشته باشیم.

برخود لازم می‌دانم از همکاری و تلاش همه نویسندگان و اعضای هیات مدیره انجمن و کادر اجرایی انجمن بلاخص آقای دکتر علیپور، سرکار خانم ابراهیمی و آقای علیرضا محمود برای این برنامه و همچنین از طراح خوب انجمن آقای کمیل ابراهیمی تشکر و قدردانی نمایم.

به امید روزهای پر از شادی و سلامتی و کاهش عوارض بیماری‌های کلیوی

دکتر محسن نفر

رئیس انجمن نفرولوژی ایران



# مشاوره‌های جراحی در بیماری مزمن کلیه

## فصل اول



## جراحی‌های بزرگ در نارسایی مرحله آخر کلیه (Major Surgery in End-stage Kidney Patients)

دکتر فرزانه السادات مینو، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

### مقدمه

بیماران دیالیزی در مقایسه با بیماران غیر دیالیزی، نزدیک زمان جراحی مورتالیتی بیشتری دارند (۱۶٪ در مقابل ۱۰٪ برای جراحی آنوریسم آئورت شکمی). علت افزایش موریبیدیتی و مورتالیتی در دیالیزی‌ها، مسائل قلبی مثل بیماری کرونری، نارسایی میوکارد، اختلالات آب و الکترولیت، خونریزی بیشتر و کنترل سخت تر فشارخون (هم هایپرنتشن و هم هایپوتنشن) است. بیماران دیالیزی روزهای بیشتری در ICU می‌مانند و مدت طولانی تری تحت ونتیلاسیون مکانیکی قرار می‌گیرند و نیاز آنها به وازوپرسور و آنتی هایپرنتسیوها هم بیشتر از بیماران غیر دیالیزی است.

### بهترین زمان دیالیز قبل جراحی

بیماران همودیالیزی باید روز قبل از جراحی دیالیز شوند. لذا روز بعد از تعطیلی مثل شنبه، نباید جراحی‌های الکتیورا قرار داد. از طرف دیگر بهتر است یک جلسه دیالیز برای جراحی فرد اضافه نشود چون دیالیز زیادی، نتایج را بهتر نمی‌کند. اگر جراحی در روز دیالیز انجام شود، حذف آنتی کواگولان از دیالیز را باید مد نظر داشت. دیالیز مثل روتین انجام می‌شود و مقدار UF بحدی باشد که بیمار به وزن خشک نزدیک باشد.

ولی در دیالیز صفاقی از یک هفته قبل جراحی روزانه یک بار تعویض اضافه انجام می‌دهیم که هر کدام ۱-۲ ساعت طول بکشد. بعضی بیماران دیالیزی بخصوص ۶-۱۲ ماه بعد از شروع دیالیز، هنوز مقداری عملکرد کلیوی دارند که به تعادل آب و الکترولیت کمک می‌کند و باید سعی در حفظ آن داشت.

معمولاً قبل از جراحی افراد دیالیزی، ACEI، ARB و دیورتیک لوپ را قطع می‌کنیم. عدم قطع این داروها باعث می‌شود که تعادل همودینامیک کم شود و هایپوولمی و ازودیلاتاسیون که در اثر داروی بیهوشی ایجاد می‌شود، سخت تر کنترل شود. در بیماران Stable، فردای جراحی بهتر است ACEI و یا ARB و دیورتیک مجدداً شروع شود.

## ارزیابی قبل جراحی

اندازه‌گیری گلوکز، اوره، کراتینین، کلسیم، فسفر، منیزیم، آلومین، PT، CBC و PTT و سطح دیگلوکسین خون در افرادی که مصرف می‌کنند، قبل از جراحی لازم است. بعلت کاهش دریافت مواد غذایی قبل و بعد جراحی، احتمال هایپوفسفاتی بعد جراحی است لذا مصرف فسفات باندرها بهتر است قطع شود تا این احتمال کمتر شود و به حد خطرناک نرسد.

محل Access بیمار باید از نظر وجود عفونت و کار کرد بررسی شود.

برای جراحی‌های فوری، باید هایپرکالمی و اورلود بررسی شود تا نیاز به دیالیز اورژانسی مشخص شود.

۱- گرچه عدد تعیین شده ای برای پتاسیم قبل جراحی نداریم، ولی در جراحی الکتیو اغلب متخصصین بیهوشی با  $K > 5.5$  بیمار را آماده جراحی می‌کنند. گرچه در جراحی‌های سرپایی اعداد بالاتر هم ممکن است مشکلی ایجاد نکند، ولی بهتر است بیمار دیالیز شود و اغلب ۲ ساعت دیالیز کافی است.

در جراحی اورژانس، مهم؛ توجه به مقدار تخریب بافت و آزاد شدن پتاسیم حین جراحی است و اینکه ۳-۴ ساعت زمان برای انجام دیالیز و تعویق جراحی چقدر می‌تواند خطرناک باشد. اگر پتاسیم بالا و بدون تغییرات ECG باشد، و  $K > 6$  باشد، معمولاً جراحی خوب تحمل می‌شود. بیماران دیالیز مزمن، معمولاً هایپرکالمی را بهتر تحمل می‌کنند.

حتی در پتاسیم ۶-۶.۲ هم اگر تغییرات ECG نباشد، و مونیتورینگ حین جراحی وجود داشته باشد، جراحی اورژانس قابل انجام است. البته بهتر است از درمانهای دارویی برای کاهش پتاسیم استفاده بکنیم.

اگر جراحی اورژانسی است و Access دیالیز نداریم یا کار نمی‌کند، بهتر است از درمان‌های دارویی برای کاهش پتاسیم استفاده کنیم و اگر جراحی الکتیو است، یک کاتتر موقت برای دیالیز بگذاریم.

اگر تغییرات ECG هایپرکالمی وجود دارد، بیمار باید دیالیز شود و ۲ ساعت دیالیز همانطور که گفته شد، در این شرایط کافی است. البته همزمان درمان‌های دارویی نیز باید شروع شود.

اگر جراحی فوق‌العاده اورژانسی و تهدید کننده حیات است، بدون توجه به پتاسیم، جراحی شروع می‌شود و همزمان درمان‌های دارویی استفاده می‌شود.

**۲- اورلود:** بهتر است تخمینی از میزان دریافت یا از دست دادن مایع حین جراحی داشته باشیم تا میزان مایع بدن فرد قبل دیالیز را تنظیم کنیم و از اورلود و هایپرتنشن و ادم ریه جلوگیری کنیم. اگر مایع زیادتر از حد کم شود، خطر هایپوتنشن بدنبال داروهای بیهوشی که وازودیلاتاسیون می‌دهند و همچنین خطر ترومبوز فیستول وجود دارد. بطور استاندارد، متخصصین بیهوشی، ۵۰۰ سی سی نرمال سالین را با میکروست حین جراحی برای بیمار ESRD می‌گذارند.

**کم خونی:** بهتر است هموگلوبین قبل از جراحی در همان مقدار که برای بیماران دیالیزی مطلوب (Optimum) است، باشد. در جراحی الکتیو، اریتوپویتین سنتتیک و آهن وریدی (اگر کم باشد) بدین منظور استفاده می‌شود.

**هایپرتنشن:** در بیماران دیالیزی با فشار خون بالا، ابتدا در صورت اورلود، دیالیز می‌کنیم و سپس اگر همچنان فشار بالا باشد، دارو درمانی شروع می‌شود. اگر فرصتی برای انجام دیالیز نیست، از ابتدا دارو درمانی شروع می‌شود. داروهای وریدی انالپریدات، لابتولول، هیدرالازین (در همراهی با بتابلاکر)، دپلتیازم و یا نیتروگلیسرین هستند. در ICU می‌توان از نیتروپروساید وریدی و یا نیکاردیپین و گاهی از Clevidipin استفاده کرد. از داروهای فشارخون طولانی اثر بهتر است استفاده نشود تا حین جراحی فشارخون افت نکند.

قبل جراحی نباید استفاده از بتابلاکرها یا کلونیدین شروع شود ولی اگر از قبل استفاده می‌شده اند، بهتر است ادامه داده شود تا سندرم قطع ناگهانی آنها را نداشته باشیم.



**بررسی قلبی عروقی:** مهمترین علت مرگ بیماران دیالیزی، بیماری‌های قلبی عروقی است. حدود ۵۰٪ بیماران همودیالیزی که تحت جراحی قرار می‌گیرند، مشکلات قلبی عروقی دارند. خطر بیماری‌های قلب عروقی در بیماران دیالیزی ۱۰ برابر در بیماران دیالیزی دیالیزی ۴۴ برابر است. وجود همزمان التهاب و سوء تغذیه در بیماران دیالیزی که سندرم التهاب-سوء تغذیه نامیده می‌شود، منجر به افزایش خطر مورتالیتی قلبی عروقی می‌شود در حالیکه BMI کم و کلسترول کم و هایپوآلبومینمی دارند و ریسک فاکتورهای سنتی قلبی عروقی در آنها وجود ندارد.

**خونریزی:** در بیماران دیالیزی افزایش احتمال خونریزی داریم. اندازه‌گیری BT توصیه نمی‌شود چون نرمال بودن آن پیش بینی کننده جراحی بدون خونریزی نیست و طولانی بودن آن هم نشانه افزایش احتمال خونریزی نیست. اختلال فانکشن پلاکتی در اورمی، بعلت احتباس توکسین‌های اورمیک در اثر دیالیز ناکافی و آنمی و سطح پاراتورمون بالا و مصرف آسپرین ایجاد می‌شود. در بیمارانی که دیالیز کافی قبل از جراحی نداشته اند یا سابقه خونریزی از محل Access دارند، توصیه می‌شود که اقدامات مقابل انجام شود:

۱- رساندن هماتوکریت به حد مطلوب با تزریق خون

۲- دسموپرسین زیر جلدی یا وریدی که به اندازه ۰٫۳ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که در ۵۰ سی سی نرمال سالین در طی ۱۵-۳۰ دقیقه تزریق می‌شود یا به اندازه ۳ میکروگرم به ازای هر کیلو وزن بدن بصورت داخل بینی داده می‌شود.

۳- کرایوسیپیتیت: که ۱۰ واحد وریدی داده می‌شود و هر ۱۲-۲۴ ساعت قابل تکرار است و اثر آن ۸-۲۴ ساعت می‌ماند.

۴- دیالیز

در افرادی که سابقه خونریزی از Access دارند، اول افزایش هموگلوبین به ۱۰ و تجویز دسموپرسین را انجام می‌دهیم و اگر پاسخی نگرفتیم، کرایو می‌دهیم. استروژن به افرادی که نیاز به کنترل طولانی مدت خونریزی دارند مثل آنژیودیسیپلازی داده می‌شود.

**هپارین:** اگر دیالیز در روز جراحی انجام می‌شود، بهتر است از هپارین استفاده نشود یا کم شود و بجای آن سالین Flash استفاده شود. اگر ناچار به استفاده از هپارین بودیم، بهتر است ۴ ساعت صبر کنیم تا فاکتورهای انعقادی به حد نرمال برگردند و بعد از چک پارامترهای انعقادی، جراحی شروع شود.

۲۴-۴۸ ساعت بعد از جراحی‌های ماژور، نباید هپارین حین دیالیز استفاده شود بخصوص اگر محل جراحی به راحتی قابل دسترس نباشد یا خونریزی خطرناک باشد. نظر جراح در این مورد مهم است.

**کنترل قند:** بر اساس بسیاری مقالات، مشابه کنترل قند در افراد غیر دیالیزی است. عدم تحمل گلوکز یکی از نشانه‌های اورمی است. لذا هایپرگلیسمی نزدیک به زمان جراحی بخصوص در افرادی که محلولهای حاوی گلوکز گرفته اند، ممکن است دیده شود.

## بی‌هوشی جنرال

در نارسایی کلیه، متابولیسم ساده بی‌هوشی متفاوت است. بر این اساس بایستی از مواد بی‌هوشی خاصی استفاده شود. بلاک‌های نوروماسکولار نیمه عمری طولانی تر در بیماران دیالیزی دارند. داروهای دیپولاریزان انتخابی شامل آتراکوریوم و سیساتراکوریوم هستند. چون کلیرانس آنها تحت تأثیر نارسایی کلیه نیستند.

## کنترل درد بعد جراحی

برای حفظ عملکرد باقیمانده کلیه و جلوگیری از خونریزی گوارشی، بهتر است از NSAID کمتر استفاده شود. کنترل درد بعد جراحی با اپیات‌ها، استامینوفن و ترامادول قابل انجام است. استامینوفن نیاز به کاهش دوز ندارد ولی بعضی اپیوئیدها در بیماران دیالیزی ممنوع است و یا نیاز به اصلاح دوز دارد.

آلکالوز بدنال همودیالیز، توزیع اپیات در بدن را زیاد می‌کند و انتقال آن از سد خونی مغزی به داخل CSF بیشتر می‌شود. فنتانیل یک اپیات مناسب برای بیماران دیالیزی است چون خوب تحمل می‌شود و متابولیسم فعال ندارد و بدون تغییر می‌ماند

و فاز توزیع آن در بدن کوتاه است. رمی فنتانیل هم در دیالیزی‌ها خوب است و عارضه ای ندارد. مپریدین (دمرول، پتیدین)، مورفین، و پروپوکسی فن بهتر است استفاده نشود چون بوسیله کبد به متابولیت‌های نورمپریدین و نورپروپوکسی فن تبدیل می‌شوند که نیمه عمر طولانی در بیماران دیالیزی دارند. نورمپریدین توسط کبد و کلیه دفع می‌شود و فیلر هر کدام از این ارگانها منجر به تجمع آن در بدن می‌شود و می‌تواند باعث میوکلونیک جرک، تشنج و دپرفشن تنفسی و تحریک CNS شود که با نالوکسان نه تنها کم نمی‌شود بلکه بیشتر می‌شود. نورپروپوکسی فن، کاردیوتوکسیک هم هست.

مورفین در بیماران دیالیزی اثر سداتیو طولانی تری دارد چون به مورفین تری گلوکورونید (M3G) و مورفین سیکس گلوکورونید (M6G) متابولیزه می‌شود. که اثر آنها طولانی مدت می‌ماند. دیالیز صفاقی هم باعث کلیرانس M3G و M6G نمی‌شود.

هیدرومورفین هم بعد جراحی در دیالیزی‌ها قابل استفاده است. لذا بهترین آنالژژیک‌ها، فنتانیل و هیدرومورفین هستند.

دیالیز بعد جراحی طبق روتین بیمار باید ادامه یابد مگر نیاز به دیالیز اورژانسی باشد. بخصوص بعلت دریافت مایع یا خون حین جراحی، بلافاصله بعد جراحی، نیاز به دیالیز بررسی شود وگرنه نشت عروق مویرگی و تجمع مایع ۴۸-۷۲ ساعت بعد جراحی منجر به ادم ریه و ایسکمی می‌شود.

## کم خونی بعد جراحی

اغلب به ترکیبات اریتروپویتین مقاوم است که بعلت التهاب و افزایش هپسیدین می‌باشد. ولی بهر حال اریتروپویتین بعد از جراحی ادامه داده می‌شود.

تعبیه کاتتر اینترنال ژگولار توصیه می‌شود ولی کاتتر ساب کلاوین ممنوع است چون خطر تنگی مرکزی دارد. کاتتر مرکزی نباید در سمتی که Access شریانی-وریدی وجود دارد، گذاشته شود و اندازه‌گیری فشارخون هم از آن سمت انجام نشود. رگ‌گیری هم در دیالیزی‌ها باید از عروق با کالیبر کوچک انجام شود تا عروق بزرگ آنها برای AV Access‌های بعدی حفظ شود.

## پاراتیروئیدکتومی

۱۰٪ از بیماران دیالیزی دچار هایپرپاراتیروئیدیسم، نیاز به جراحی پاراتیروئیدکتومی دارند. بعد از جراحی باید سندرم استخوان گرسنه مدنظر باشد و کلسیم پایین مکررا بررسی شود. بسیاری پروتکل‌ها تجویز کلیستریول از قبل جراحی و کلسیم گلوکونات وریدی بعد از جراحی را همراه با کلسیم خوراکی، منیزیم خوراکی و ویتامین دی (کلیستریول) ضروری می‌دانند. در طی جلسات دیالیز ممکن است مجدداً نیاز به کلسیم وریدی باشد. هپارین حین دیالیز بهتر است در چند جلسه دیالیز بعد از جراحی حذف باشد که خطر همتوم گردن کم شود.

## جراحی پیوند کلیه

بطور روتین، دیالیز نباید در ۲۴ ساعت قبل پیوند انجام شود چون خطر DGF را زیاد می‌کند ولی اگر اختلالات الکترولیتی موجود باشد، دیالیز انجام می‌شود ولی بدون اولترافیلتریشن باشد. پرهیز از اولتراسیون ۱۶-۲۴ ساعت قبل از جراحی پیوند کلیه، ریسک DGF را کم می‌کند. بعد از جراحی نیز اگر نیاز به دیالیز باشد (DGF) بهتر است که با حداقل UF باشد تا ریسک ایسکمی آلوگرافت را کم کند.

## References:

1. Rabih Nasr, Sridhar Chilimuri. Preoperative Evaluation in Patients With End-Stage Renal Disease and Chronic Kidney Disease. SAGE journal; 2017, 10:1-4.
2. Wei Ling Lau, Yoshitsugu Obi and Kamyar Kalantar-Zadeh. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. CJASN June 2018, 13 (6) 952-961.
3. J Deng, J Lenart, R L Applegate. General anesthesia soon after dialysis may increase postoperative hypotension - A pilot study. Heart Lung Vessel. 2014; 6(1): 52-59.
4. William S Cobb, Shivani Patel, David L Cull. Elective Surgery in Patients with End Stage Renal Disease: What's the Risk? The American surgeon 2020, 75(9):790-3.
5. Neil S Sanghani, Ramesh Soundararajan, Thomas A Golper. Medical management of the dialysis patient undergoing surgery. 2020:uptodate.

6. Dominic Trainor 1, Emma Borthwick, Andrew Ferguson.Perioperative management of the hemodialysis patient.2011;24(3):314-26.
7. Stefano Bianchi ,Filippo Aucella ,Luca De Nicola.Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. J Nephrol. 2019 Aug;32(4):499-516.
8. Daniel C Brennan,, FACP ,Brent W Miller, .Kidney transplantation in adults: Dialysis issues prior to and after kidney transplantation.2020:uptodate.

## مدیریت پرفشاری خون قبل از جراحی در بیماری مزمن کلیه (Hypertension Management Before Surgery in CKD)

دکتر فریبا صمدیان، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### مقدمه

نارسایی مزمن کلیه بخصوص زمانی که به مرحله ESRD (End Stage Renal Disease) می‌رسد با افزایش ریسک کاردیوواسکولار و نیز تشدید عوارض کاردیوواسکولار و در کل افزایش All Case Mortality Rate حتی درحد ۶-۸ برابر General Population همراه باشد. در ۸۰٪ بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه بطور همزمان هیپرتانسیون دیده می‌شود که می‌تواند ثانویه به نارسایی کلیه یا بعنوان عامل ایجاد نارسایی کلیه باشد. تغییرات فشارخون حین عمل جراحی فراتر از محدوده طبیعی پدیده‌ای شایع می‌باشد. بیماران مبتلا نارسایی مزمن کلیه ممکن است زمانی در طول زندگی نیاز به عمل جراحی Elective یا اورژانس پیدا کنند که با توجه به شرایط زمینه‌ای، پزشک را با چالش‌های بالینی قابل توجهی مواجه می‌نماید. هم هیپوتنشن و هم هیپرتنشن می‌تواند سبب بروز عوارض بعد از عمل و همچنین افزایش میزان مرگ و میر شود. کنترل مناسب فشارخون، قبل، حین و بعد عمل می‌تواند در ثبات بالینی بیمار بسیار مؤثر باشد.

این شرایط همکاری و ارتباط تنگاتنگ نفرولوژیست، متخصص بیهوشی و جراح را طلب می‌کند. شایع‌ترین علت فشارخون در این بیماران Volume Overload می‌باشد. البته هیپرتانسیون غیروابسته به حجم هم در این بیماران به علل مختلف پدید می‌آید. جدول زیر به علل فشارخون بالا در جمعیت بیماران مبتلا به نارسایی کلیه اشاره می‌کند.

مکانیزم	عامل
↑ حجم خارج سلول ECF	اختلال دفع سدیم
واژوکنستریکشن افزایش فعالیت سمپاتیک	فعال شدن سیستم RAS
واژوکنستریکشن تحریک ترشح رنین	فعال شدن سیستم سمپاتیک
واژوکنستریکشن	اختلال در بالانس PG و کینین
واژوکنستریکشن – Renal Injury	اندوتلین
Loss of Vasodilator Effect	کاهش نیتریک اکساید

علل فشارخون بالا در بیماران مبتلا به CRF

آنچه باید در بیماران دیالیزی در کنترل فشارخون حوالی عمل توجه داشت شامل توجه ویژه به تخمین صحیح وزن خشک و بنابراین برداشت مایع از بیمار درحد مطلوب (Optimal) و تنظیم دوز داروها در حد مناسب و گاه تغییر در دوز و برنامه مصرف داروهای آنتی‌هیپرتانسیو می‌باشد.

گرفتن حجم زیاد مایع از بیمار حین دیالیز قبل حمل جراحی سبب عوارض عدیده‌ای چون افت فشارخون حین عمل و متعاقب آن عوارض قلبی عروقی و اختلال فعالیت میوکارد، همچنین از دست رفتن RRF در بیمارانی که هنوز باقیمانده‌ای از کارکرد کلیه دارند، می‌شود. این مساله در بیمارانی که به مرحله ESRD نرسیده‌اند اما جهت پیشگیری از بروز خونریزی حین عمل و تنظیم وضعیت متابولیک، یک نوبت تحت HD قرار می‌گیرد بسیار حائز اهمیت است.

همه بیماران مبتلا به CRF لازم است به‌منظور به حداقل رساندن مورتالیتی و موربیدیتی حوالی عمل جراحی تحت بررسی دقیق قرار گیرند.

در مشاوره قبل جراحی این بیماران لازم است موارد زیر لحاظ شود:

- تعیین ریسک کلی (Overall Risk Assessment)
  - اندازه‌گیری فشارخون
  - تعیین فشارخون هدف برای Perioperative Period
  - تصمیم‌گیری جهت اینکه آیا روش‌های مانیتورینگ غیرتهاجمی کفایت می‌کند یا لازم است با توجه به وضعیت بیمار کاتتر داخل شریانی با هدف Direct Continuous Monitoring تعبیه گردد.
  - تنظیم داروهای آنتی‌هیپرتانسیو بیمار
- در هنگام مشاوره بیماران کاندید عمل جراحی در صورتی که پزشک با فشارخون بالا مواجه شود لازم است پدیده White Coat HTN را در نظر داشته باشد.
- لذا در این مرحله بسیاری از کلینیسین‌ها توصیه به انجام ABPM جهت تعیین دقیق وضعیت فشارخون می‌کنند. در صورتی که این امر مقدور نباشد، Home BP Monitoring به‌گونه‌ای که بیمار به مدت یک هفته دو بار در روز فشارخون خود را در منزل با دستگاه ایتیمال اندازه‌گیری کند و میانگین میزان سیستول و دیاستول محاسبه شود، می‌تواند جایگزین ABPM گردد. در صورتی که HBPM نیز مقدور نباشد، ناچاراً باید به چند بار کنترل فشارخون در مطب جهت اثبات فشارخون اکتفا کرد.
- همه بیمارانی که فشارخون آنها جدیداً تشخیص داده شده است، لازم است از جهت HMOD (Hypertension – Mediated Organ Damage) بررسی شوند.

### فشارخون مناسب جهت انجام عمل جراحی

متأسفانه مطالعه کارآزمایی بالینی قوی که دقیقاً عنوان کند فشارخون مطلوب حین جراحی به چه میزان باید باشد انجام نشده است. با این وجود مطالعات اشاره دارند به اینکه در صورتی که بیمار قبل عمل فشارخون ایزوله بیش از  $180 <$  و Pulse Pressure بیش از  $80 <$  mmHg داشته باشد، عوارض کاردیوسکولار در این بیمار به میزان ۴۰٪ افزایش می‌یابد.



با وجودی که گایدلاین اختصاصی برای حد بالایی قابل قبول فشار قبل جراحی در بیماران CKD در دسترس نمی‌باشد اما اغلب صاحب‌نظران توصیه می‌کنند فشارخون بیماران زیر  $\frac{180}{110}$  باشد و در غیر این صورت عمل جراحی در صورتی که Elective باشد به زمان دیگری موکول گردد.

گایدلاین‌هایی چون ESE/ESH 2018 توصیه می‌کنند که عمل جراحی‌های غیرقلبی در صورتی که فشارخون بیمار در Stage 1-2 باشد ( $SBP < 180 \text{ mmHg}$ ,  $DBP < 110 \text{ mmHg}$ ) نیاز به تعویق انداختن ندارد. با این وجود چنانچه قبل جراحی  $SBP \geq 180 \text{ mmHg}$ ,  $DBP \geq 110 \text{ mmHg}$  باشد، نیاز است جراحی به تعویق افتد مگر اینکه جراحی اورژانسی در کار باشد. افزایش عوارضی چون MI، ایسکمی میوکارد، دیس‌ریتمی، CVA، Renal Failure، در بیمارانی که قبل عمل فشارخون دیاستولیک  $< 110$  داشته‌اند مشاهده می‌شود.

در کل در بیماران CKD توصیه می‌شود فشارخون در محدوده  $20\%$  میزان پایه در حال استراحت و  $MAP > 65 \text{ mmHg}$  حفظ شود. برخی بیماران حتی نیاز به MAPهای بالاتر دارند.

در صورتی که بیمار قبل عمل جراحی فشارخون بالا به‌عنوان مثال  $\frac{180}{110}$  داشته باشد لازم است در خلال جراحی فقط  $20\%$  فشارخون بیمار پایین آورده شود و پس از آن جهت کنترل دقیق‌تر فشار به آهستگی بعد از جراحی طی چند روز اقدام شود. اما چنانچه بیمار دچار مشکل اورژانس قلب و عروق شود یا علائم نورولژیک پیدا کند، لازم است فشارخون با استفاده از داروهای وریدی آنتی‌هیپرتانسیو با سرعت بیشتری کنترل گردد.

با توجه به اینکه در بیماران با زمینه فشارخون مزمن ظرفیت Autoregulation مغز و کلیه کاهش یافته است. لذا این ارگان‌ها در صورت افت فشارخون حین عمل دچار ایسکمی می‌شوند. لذا وضعیت بیمار لازم است Individualized شود.

یک مطالعه RCT مولتی‌سنتر که در سال ۲۰۱۷ در JAMA منتشر شد، نشان داد که در بیمارانی که عمدتاً تحت جراحی‌های شکمی قرار گرفته بودند و در آنها ریسک پس از جراحی بالا بود، Management بیماران براساس Individualized Systolic Blood Pressure در مقایسه با Standard Management نتیجه بهتری از نظر عوارض پس از عمل داشت. در واقع در این RCT نشان داده شد که در بیمارانی که به جهت مشکل شکمی جهت عمل جراحی قرار می‌گیرند، در صورتی که فشارخون آنها در زمان

عمل در محدود ۱۰٪ فشارخون پایه سیستولیک داخل مطبشان حفظ شود، ریسک Postoperative Organ Dysfunction در آنها کاهش می‌یابد.

درواقع آنچه ضروری است اجتناب از Fluctuation قابل توجه در فشارخون حوالی جراحی است.

## تنظیم داروی فشارخون قبل از جراحی

شواهد واضحی مبنی بر ارجحیت داروی آنتی‌هیپرتانسیو خاص برای اعمال جراحی غیرقلبی وجود ندارد. با این حال به نکات خاص درخصوص یکسری داروها ذیلاً اشاره می‌شود:

### - داروهای بتابلاکر:

چندین مطالعه و متآنالیز عنوان کرده‌اند که مصرف این داروها می‌تواند سبب عوارضی چون افت فشارخون و عوارض مغزی و افزایش مورتلیتی پس از جراحی شود. با این وجود ادامه مصرف بتابلاکر در بیماری که تحت درمان مزمن بتابلاکر برای فشارخون می‌باشد کاملاً توصیه می‌شود. هیچ توصیه‌ای مبنی بر شروع بتابلاکر قبل جراحی با هدف Risk Reduction وجود ندارد.

### - داروهای Centrally Acting (مانند کلونیدین):

در صورتی که بیمار تحت درمان مزمن با این گروه از داروها باشد، قطع ناگهانی این داروها همانند بتابلاکرها توصیه نمی‌شود و ممکن است قطع این داروها عوارض متعددی را به دنبال داشته باشد.

### - داروهای مهارکننده RAAS:

مطالعات متعددی درخصوص قطع داروهای ACE-I و ARB در Perioperative انجام شده است. در مطالعه VISION که یک مطالعه بین‌المللی پروسپکتیو بود و در سال ۲۰۱۶ چاپ شد، عنوان شد که قطع این گروه از داروها در روز عمل جراحی Noncardiac ممکن است سبب کاهش ریسک Stroke, Death یا آسیب میوکارد شود. همچنین در یک Systematic Review که در سال ۲۰۱۸ به چاپ رسید، مشخص شد که

مصرف این گروه از داروها با افزایش انسیدانس افت فشار حین عمل همراه بود ولی در این مطالعه ارتباطی بین مصرف این داروها در زمان حول و حوش عمل و مورتالیتی یا Major Cardiac Events مشاهده نشد. همچنین مصرف این داروها در بیماران جراحی قلبی عروقی با افزایش میزان Postoperative AKT و مورتالیتی همراه بوده است.

#### - مصرف دیورتیک:

گروهی از مطالعات عنوان کرده‌اند که مصرف دیورتیک در بیماران با عمل جراحی قلب با افزایش (Post-operative Major Adverse Event (MAES همراه بوده است.

مطالعات دیگر توصیه کرده‌اند در صورتی که بیمار داروی دیورتیک را بعنوان صرفاً داروی آنتی‌هیپرتانسیو مصرف می‌کند خصوصاً با توجه به اینکه بیمار N.P.O می‌باشد، بهتر است دیورتیک روز عمل مصرف نشود. با این وجود در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی، نارسایی قلب و نارسایی کبدی عدم مصرف دیورتیک در روز عمل ممکن است بیمار را با عوارض Volume Overload مواجه کند. بنابراین برحسب وضعیت بیمار باید تصمیم‌گیری شود.

بسیاری از کلینیسین‌ها معتقدند شواهدی برای قطع تیازید قبل عمل جراحی وجود ندارد اما مصرف دیورتیک‌های لوپ لازم است Individualized شود.

#### - داروهای Calcium Channel Blocker:

شواهدی مبنی بر لزوم قطع این داروها قبل عمل جراحی وجود ندارد.

#### - مصرف فنولدوپام:

فنولدوپام یک ترکیب دارویی مشتق از Benzazepine صناعی است که در واقع Selective Receptor Partial Agonist می‌باشد. اثر آنتی‌هیپرتانسیو دارد و در سال ۱۹۹۷ FDA Approval گرفته است. این دارو را می‌توان Post-operative و همچنین به صورت تزریقی حین کریز فشارخون استفاده کرد. در واقع این دارو تنها داروی وریدی است که پروفیوژن کلیه را بهبود می‌بخشد و لذا از تشدید نارسایی کلیه حین عمل جلوگیری می‌کند. قابل ذکر است از مصرف همزمان فنول-دوپام با بتابلاکر لازم است اجتناب شود چرا که بلوک Reflex Tachycardia ناشی از مصرف فنول-دوپام توسط بتابلاکر می‌تواند منجر به افت فشار جدی Perioperative شود.

جدول زیر به Management فشارخون حوالی عمل جراحی اشاره ای دارد:

Preoperative	Intraoperative	Postoperative
SAP 180 mmHg DAP 110 mmHg	MAP not lower than 25-30% of awake	Resume antihypertensive drugs upon oral intake or substitute (IV)
ECG, Serum Creatinine, Electrolytes (Diuretics) search for target organ damage (heart, brain, kidney)	Attenuate sympathetic response to laryngoscopy (or use laryngeal mask)	Measure blood pressure every 5-15 min first hour then every 30 min until 3 h postoperative
Antihypertensive Drugs; continue day of surgery: B-blockers, CCB stop day of surgery: Diuretics?, ACEI, ARB	Consider use of noninvasive cardiac output monitoring and near-infrared spectroscopy (NIRS)	Treat postoperative hypertension to MAP > 100 and < 130 mmHg and HR 50-100; Metoprolol: repeat 2-5 mm bolus (IV); Labetolol: repeat 10-20 mm bolus (IV); Nicardipine: 0.5-1 ug/kg/min (IV); Nitroglycerine: 0.1-5 ug/kg/min (IV)

## References:

1. Nair BG, Horibe M, Newman SF, Wu WY, Peterson GN, Schwid HA: Anesthesia information management system- based near real-time decision support to manage intraoperative hypotension and hypertension. *Anesth Analg* 2014; 118:206–14
2. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI: Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: Toward an empirical definition of hypotension. *ANESTHESIOLOGY* 2013; 119:507–15
3. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104
4. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(14):1346-1357. doi:10.1001/jama.2017.14172

5. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure . randomised controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in . non-cardiac surgery. *Heart* 2014;100:456–464.
6. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Azar D, Schillinger M, Wiesbauer F, Steinwender C. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-relate 2019 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
7. Roshanov PS, Rochwerg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Cote EP, Guyatt . GH, Sessler DI, Le Manach Y, Borges FK, Tandon V, Worster A, Thompson A, . Koshy M, Devereaux B, Spencer FA, Sanders RD, Sloan EN, Morley EE, Paul J, . Raymer KE, Punthakee Z, Devereaux PJ. Withholding versus continuing angiotensin- . converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers before noncardiac . surgery: an analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery Anesthesiology 2017 jan;126(1):16-27.
8. Caryl Hollmann, MBChB, DA(SA), Nicole L. Fernandes, MBChB, DA(SA), and Bruce M. Biccard, MBChB, FCA, PhD A Systematic Review of Outcomes Associated With Withholding or Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Before Noncardiac Surgery 2018 International Anesthesia Research Society
9. Rabi Yacoub, MD, Nilang Patel, MD, James W. Lohr, MD, Srinu Rajagopalan, PhD, Nader Nader, MD, PhD, and Pradeep Arora, MD Acute Kidney Injury and Death Associated With Renin Angiotensin System Blockade in Cardiothoracic Surgery: A Meta-analysis of Observational Studies *Am J Kidney Dis.* 2013;62(6):1077-1086
10. Salman J. Bandeali,1 Waleed T. Kayani,1 Vei-Vei Lee,2 MacArthur Elayda,2 Mahboob Alam Association Between Preoperative Diuretic Use and In-hospital Outcomes After Cardiac Surgery *Cardiovascular Therapeutics* 31 (2013) 291–297

## جراحی‌های بزرگ در بیماران دیالیز صفاقی (Major Surgery in PD Patients)

دکتر خدیجه مخدومی، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

### مقدمه

دیالیز صفاقی یک درمان جایگزین مناسب در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌باشد. اعمال جراحی در این بیماران ممکن است منجر به قطع پروسه دیالیز صفاقی و نیاز به انجام همودیالیز موقت باشد. اگرچه که با استفاده از روش‌های لاپاروسکوپیک بسیاری از پروسیجرها می‌تواند بدون نیاز به همودیالیز و صرفاً با قطع کوتاه مدت دیالیز صفاقی انجام شود.

### معرفی بیمار

آقای ۲۳ ساله به علت نارسایی انتهایی کلیه در زمینه فشار خون از ۶ سال قبل تحت دیالیز صفاقی قرار دارد. ابتدا به مدت ۲ سال همودیالیز HD شده ولی به علت عوارض عروقی متعدد روش درمان به دیالیز صفاقی PD تغییر داده شده است. در دیالیز صفاقی نیز به طور مکرر دچار عفونت محل خروج کاتتر ES و پریتونیت منجر به قطع موقت PD و استفاده از درمان جایگزین HD شده است. بیمار سابقه درد ناحیه فلانک، عفونت مکرر ادراری و سنگ کلیه داشته بعلاوه کیست‌های ساده متعدد دو طرفه که در سونوگرافی و سی تی اسکن شکم تأیید شده است. با شروع هماچوری ماکروسکوپی مجدداً سونوگرافی شد که در کلیه راست یک توده کیستیک کمپلیک گزارش گردید. این توده در MRI تأیید شد. مشاوره ارولوژی بعمل آمد. جهت آماده سازی بیمار برای عمل طبق مشاوره قلب مقرر شد که برای ۳ روز قبل از عمل CCPD انجام شود. بیمار تحت عمل جراحی نفرکتومی لاپاراسکوپیک راست قرار گرفت. در روز سوم بعد از عمل CCPD با حجم ۱۰۰۰ میلی لیتر از مایع صفاقی دارای کلسیم پائین در وضعیت

خواهیید شروع شد. در روز ۷ بعد از عمل حجم مایع دیالیز به ۲۰۰۰ میلی لیتر در هر تعویض افزایش داده شد و بیمار بدون عارضه این حجم را تحمل کرد. ۲ هفته بعد از عمل به صورت CCPD با حجم ۲۸۰۰ میلی لیتر و CAPD با حجم ۲۵۰۰ میلی لیتر در روز ادامه داده شد. بیمار در ادامه دوره بعد از عمل مشکلی نداشت. جهت بیمار اریتروپویتین که از ۴ سال قبل از عمل قطع شده بود مجدداً شروع شد. پاتولوژی به نفع رنال سل کارسینوما (RCC) بدون درگیری غدد لنفاوی و یا متاستاز گزارش شد.

## بحث

موارد متعددی از گزارشات اعمال جراحی در بیماران دیالیز صفاقی در منابع وجود دارد. در بیمارانی که تحت عمل جراحی ترمیم هرنی اینگوینال یا نافی قرار می‌گیرند می‌توان PD را با حجم کم طی ۱-۷ روز بعد از عمل شروع کرد و به تدریج طی ۲-۴ هفته بعد به تدریج به حجم مایع صفاقی در شرایط قبل از عمل رسانید. در اعمال جراحی لاپاروسکوپی شکم مانند کلیه سیستکتومی و یا جراحی‌های ژنیکولوژی دیالیز صفاقی بعد از ۲۴-۷۲ ساعت بعد از عمل با حجم کم شروع شده و طی ۲-۳ هفته به حجم اولیه رسانده می‌شود. اعمال جراحی نفرکتومی به روش لاپاروسکوپی به صورت یک یا دو طرفه به صورت گزارش موردی در منابع وجود دارد که با عوارض کمی همراه بوده است. در مدیریت جراحی بیماران PD ارزیابی قلبی عروقی به اندازه ارزیابی ریسک جراحی حائز اهمیت است. همچنین اصلاح آنمی و حفظ هموگلوبین ۱۲-۱۳ گرم در دسی لیتر با استفاده از آهن وریدی، اریتروپویتین و فرآورده‌های خونی ضروری است. اگر بیمار نیاز به ترانسفوزیون داشته باشد باید تزریق خون قبل از عمل همزمان با افزایش دیالیز انجام شود تا از اضافه حجم حین عمل پیشگیری شود.

جهت بهبود هموستاز حین عمل از یک هفته قبل از عمل آسپیرین بیمار قطع شود. اختلال عملکرد پلاکتی ناشی از اورمی نیز می‌تواند هموستاز را تحت تاثیر قرار دهد. تشدید دیالیز قبل از عمل در بیماران PD توصیه می‌شود. بیماران CCPD لازم است که طی ۴۸-۷۲ ساعت قبل از عمل دیالیز را به صورت مداوم انجام دهند و بیماران CAPD لازم است که از ۴۸-۷۲ ساعت قبل از عمل هر ۳-۴ ساعت یکبار مایع را تعویض نمایند. جهت کاهش ریسک عفونت بعد از عمل آنتی بیوتیک متناسب با نوع عمل جراحی توصیه می‌شود.

انجام اعمال جراحی به روش لاپاروسکوپیک در مقایسه با روش باز ارجح است زیرا ریسک عوارض کمتر و بهبودی سریعتر بوده و احتمال استفاده از همودیالیز به حداقل می‌رسد. از اضافه حجم مایعات حین عمل نیز باید اجتناب شود. بعد از عمل جراحی لازم است برای بیماران در زودترین زمان ممکن دیالیز صفاقی شروع شود. در بعضی از اعمال جراحی بخصوص اعمال لاپاروسکوپیک دیالیز صفاقی با حجم کم طی ۱-۳ روز بعد از عمل در حالت خوابیده و با حجم کم شروع و به تدریج افزایش حجم داده می‌شود. در اغلب بیماران طی ۲-۳ هفته می‌توان دیالیز صفاقی را با همان حجم قبلی انجام داد. روش‌های متعددی نیز برای مراقبت از ES و تکنیک PD برای به حداقل رسانیدن ریسک عوارض PD توضیح داده شده است. مراقبت از انسزیون محل عمل جراحی نیز به منظور پیشگیری از عفونت باید به دقت انجام شود.

سطح بندی شواهد	توصیه‌های لازم جهت جراحی شکم در بیماران دیالیز صفاقی
A	ارزیابی ریسک کاردیوواسکولار
A	اصلاح آنمی و حفظ هموگلوبین ۱۲-۱۳ گرم در دسی لیتر
A	قطع آسپرین از یک هفته قبل از اعمال جراحی الکتیو
B	اضافه کردن دفعات دیالیز ۴۸-۷۲ ساعت قبل از عمل
B	دستیابی لاپاروسکوپیک ارجح نسبت به جراحی باز شکم
A	استفاده از آنتی بیوتیک پروفیلاکسی بسته به نوع عمل
B	شروع مجدد PD بلافاصله بعد از عمل به شرطی که وضعیت جدار شکم اجازه دهد
B	شروع مجدد PD با حجم کم ۱-۳ روز بعد از عمل در شرایط خوابیده
B	بازگشت به شرایط PD قبل از عمل به فاصله ۲-۳ هفته بعد از عمل
A	مراقبت از ES و تکنیک جراحی جهت کاهش ریسک عفونت
A	مراقبت از زخم برای به حداقل رساندن ریسک عفونت زخم



جراح نقش مهمی در امکان شروع PD بلافاصله بعد از عمل ایفا می‌کند. هر چقدر فشار داخل شکم کمتر باشد فشار روی محل عمل جراحی نیز کمتر می‌شود. میزان فشار داخل شکم با حجم مایع صفاقی داخل شکم ارتباط خطی دارد. فشار داخل شکم به طور معمول حدود ۲-۱۰ سانتی متر آب است اما می‌تواند در حجم مایع ۳ لیتر به ۱۲ سانتی متر آب هم برسد. توصیه به شروع دیالیز با حجم کم در بعد عمل نیز بر همین اساس می‌باشد. فاکتورهای دیگری که در افزایش فشار داخل شکم موثر می‌باشند عبارتند از: چاقی، قدم زدن، سرفه کردن و زور زدن. در وضعیت خوابیده که مایع دیالیز تمایل دارد در خلف شکم جمع شود کمترین میزان فشار داخل شکم ایجاد می‌شود و باعث می‌شود فشار کمتری به محل عمل وارد شده و از عوارض بعد از عمل کاسته شود. در بیماران دارای کلیه پلوی کیستیک به علت دارا بودن فشار بالای داخل شکم کاندید خوبی برای شروع PD بلافاصله پس از عمل جراحی نمی‌باشند. خوردن غذا به حجم کم و به دفعات مکرر، استفاده از ملین‌ها، کاهش پیوست ناشی از مخدرها و استراحت بعد از عمل از افزایش فشار داخل شکم پیشگیری می‌کنند.

باقیمانده عملکرد کلیه مناسب تا حدودی از مشکلات بعد از عمل می‌کاهد و کمک می‌کند تا بیمار در شرایط یوولمی بماند. درمان مدیکال و محدودیت رژیم غذایی کمک می‌کنند تا وضعیت الکترولیتی، اسید و باز و حجم مایعات بدن در کنترل باقی بماند اما اگر تجویز PD و افزایش حجم تدریجی متعاقب آن نتواند وضعیت اورمیک بیمار را کنترل کند، بیمار نیاز به همودیالیز خواهد داشت. استفاده از سایکلر جهت انجام هر چه بهتر دیالیز با حجم کم در بیماران بعد از جراحی توصیه می‌شود.

## اقدامات کلیدی برای شروع PD بلافاصله بعد از عمل

### ۱- قبل از جراحی:

- ۱- مشخص کردن مواردی که لازم است PD پس از جراحی شروع شود.
- ۲- افزایش دفعات دیالیز برای ۳-۴ روز همراه با یک تعویض اضافه در روز برای رساندن وضعیت الکترولیت، اسید باز و حجم مایعات بدن به شرایط مطلوب
- ۳- اصلاح هموگلوبین جهت کمک به هموستاز و بهبود زخم و ممانعت از نیاز به ترانسفوزیون خون

- ۴- آماده سازی روده جهت پیشگیری از یبوست بعد از عمل
- ۵- اطمینان از تخلیه کامل مایع شکم در زمان عمل و باقی ماندن کمتر از ۲۰۰ میلی لیتر در داخل صفاق

## ۲- زمان جراحی:

- ۱- تجویز یک دوز آنتی بیوتیک جهت پیشگیری از عفونت‌های گرم مثبت (مانند سفازولین ۱ گرم یا وانکومایسین ۱ گرم وریدی) توصیه می‌شود. پوشش گرم منفی نیز ممکن است ضرورت داشته باشد (مانند سفتازیدیم ۱ گرم وریدی در اعمال جراحی خاص).
- ۲- مشخص کردن لایه‌هایی که جراح در حین عمل با آنها مواجه خواهد شد (مانند فاسیاهای رکتوس و ...).
- ۳- باز کردن عضلات رکتوس بجای بریدن عضله
- ۴- بستن پریتون با فاسیای خلفی
- ۵- بستن جدار با روش چند لایه ای و بخیه زدن تمام زخم‌های لاپاروسکوپیک
- ۶- ممانعت از جابجایی کاتتر و یا دستکاری کاتتر

## ۳- بعد از جراحی:

- ۱- به تعویق انداختن PD برای مدت ۲-۳ روز و اجازه به ترمیم و هموستاز زخم
- ۲- مونیتورینگ وضعیت حجم مایعات، الکترولیت و اسید و باز بدن
- ۳- محدودیت غذایی و دارویی برای پیشگیری و درمان هیپرکالمی (با استفاده از داروهای شیفت دهنده پتاسیم یا رزین‌های تبادل کننده یون)، اسیدوزیس (استفاده از بیکربنات) و کنترل کردن حجم مایعات (استفاده از دیورتیک‌ها اگر بیمار باقیمانده عملکرد کلیه دارد) تا زمانی که بتوان مجدداً PD را شروع کرد.
- ۴- شروع مجدد PD در روز ۲-۳ بعد از عمل با استفاده از حجم کم محلول در وضعیت خوابیده

- ۵- راه دیگر استفاده از APD با استفاده از ۵ کیسه مایع صفاقی است.
- استفاده از ۰/۹ لیتر یا نیمی از حجم مایعات محلول داخل صفاق و یا حتی کمتر (۵ تعویض ۰/۹ لیتری برای ۱۰ ساعت) با سایکلر بدون نگهداشتن حجم داخل صفاق و سپس یک دوره ۲ ساعته بدون محلول تا بیمار فرصت نشستن و حرکت کردن پیدا کند.
  - برنامه ریزی برای ۲ سیکل در روز (توتال ۹ لیتر با دوره بدون دیالیز ۴ ساعته)
  - استفاده از حجم بیشتر مایع برای جبران دوره بدون دیالیز
  - کاهش حجم به نصف (۵۰۰ میلی لیتر) یا متوقف کردن PD برای ۱-۵ روز اگر عوارضی مانند نشت مایع از زخم ایجاد شده باشد
  - استفاده از همودیالیز موقت iHD اگر نشت مایع ادامه یابد یا سایر عوارض PD اتفاق بیفتد.
  - هر چقدر زمان دیالیز کوتاهتر باشد میزان اولترافیلتراسیون بیشتر و میزان کلیرانس مواد کمتر است. بنابراین استفاده از محلول‌های دارای کمترین غلظت از نظر ماده اسموتیک برای ایجاد اولترافیلتراسیون موثر و حجم توتال بیشتر از تجویز PD مورد نیاز است. اگر سرعت کلیرانس یا اولترافیلتراسیون ناکافی باشد، باید میزان غلظت ماده اسموتیک و یا حجم توتال افزایش داده شود.
  - راه دیگر استفاده از ۹ لیتر مایع یک لیتری طی ۱۲ ساعت بجای ۵ تعویض ۰/۹ لیتری طی ۸ ساعت با یک دوره ۴ ساعته بدون دیالیز و بدون نگهداشتن مایع داخل شکم طی ۲۴ ساعت (توتال ۱۳/۵ لیتر) می‌باشد.
  - ۶- افزایش تدریجی حجم مایع در صورت تحمل بیمار طی ۷-۱۰ روز (۳ تعویض ۱/۵ لیتری طی ۱۰ ساعت با سایکلر در وضعیت خوابیده و باقی نگهداشتن ۵۰۰-۲۰۰ میلی لیتر مایع در صفاق در آخرین تعویض و مونیتور کردن عوارض.
  - ۷- ترخیص بیمار طی روزهای ۱۱-۸ بعد از عمل با برنامه دیالیز صفاقی تعویض طولانی مدت شبانه و تعویض‌های کوتاه روز در حالت خوابیده.
  - درمان شب با ۶ تعویض ۱/۵ لیتری طی ۱۲ ساعت با سایکلر در حالت خوابیده و ۵۰۰-۲۰۰ میلی لیتر حجم باقیمانده.

– اگر بیمار به تعویض بیشتر نیاز داشته باشد، می‌توان ۳ تعویض ۱/۴ لیتری برای ۶ ساعت با سایکلر در حالت خوابیده در روز و حجم باقیمانده ۳۰۰ میلی لیتر در صفاق در نظر گرفت.

۸- استفاده از ملین‌ها و ممانعت از یبوست.

۹- بیمار تا زمانی که از سایکلر استفاده می‌کند در حالت خوابیده دیالیز شود و فقط برای خوردن ترجیحا در فاز تخلیه و درناژ مایع بنشیند.

۱۰- در روز ۱۴ بعد از عمل مجدداً دیالیز صفاقی مانند روال قبل ادامه داده شود.

اندیکاسیون‌های HD در بیماران دیالیز صفاقی بعد از جراحی عبارتند از: ایلئوس بعد از عمل، نشت مایع صفاقی در محل عمل علیرغم کاهش حجم مایع و یا ترمیم و اصلاح جراحی، باز شدن محل عمل، خونریزی از ES یا هموپریتون که با انجام PD تشدید شود و هر وضعیتی مانند کلیه پلی کیستیک بالغین که سبب افزایش فشار داخل شکم شود.

اعمال جراحی که در آنها نمی‌توان بلافاصله PD را شروع کرد عبارتند از: اعمال جراحی با باز شدن هر قسمت از دستگاه گوارش مانند گاستروستومی، کولستومی و ...، انجام گاستروستومی اندوسکوپی پیکر کوتانئوس PEG و باز نگهداشته شدن به هر علت بعد از جراحی.

به طور کلی نوع دیالیز بعد از اعمال جراحی شکم وابسته است به :

۱- فاکتورهای مرتبط با بیمار: شرایط همودینامیک، میزان عملکرد باقیمانده کلیه، حجم بدن، اختلالات الکترولیتی و فشار داخل شکم

۲- فاکتورهای مرتبط با جراحی: تبحر جراح، نوع جراحی

۳- فاکتورهای بیمارستانی: در دسترس بودن امکانات انجام PD در بیمارستان

۴- فاکتورهای مرتبط با پرسنل بیمارستانی: در دسترس بودن فرد متبحر جهت انجام PD

۵- نحوه تجویز PD

۶- حمایت خانواده

۷- تیم دیالیز صفاقی

### خلاصه نحوه اعمال جراحی در بیماران دیالیز صفاقی:

نوع دیالیز صفاقی	عوارض	لاپاروسکوپی	قطع PD (روز)	نوع آنستزی	نوع عمل
CAPD/CCPD	-	خیر	۰	لوکال	جابجایی کاتتر - گاید وایر
CAPD	-	بله	۳-۱	لوکال یا جنرال	- جراحی
CAPD	احتمال پریتونیت	بله	۳-۱	جنرال	کله سیستکتومی
CAPD	-	بله	۳-۱	جنرال	جراحی ژنیکولوژی
CAPD/CCPD	-	خیر	۳-۱	جنرال	ترمیم هرنی
		خیر		جنرال	- سیکاتریسیل
		خیر		جنرال	- انسزیونال
		خیر		جنرال یا لوکال	- اینگوینال یا نافی
		خیر	۳-۱	جنرال	- پروسس واژینالیس باز
CAPD	-	بله	۳	جنرال	نفرکتومی
CAPD	-	بله	۱	جنرال	سالپنژکتومی
CAPD	-	بله	۳-۲	لوکال	تعییه کاتتر PD

### References:

1. Myra A. Kleinpeter, N. Kevin Krane : Perioperative Management of Peritoneal Dialysis Patients: Review of Abdominal Surgery; Advances in Peritoneal Dialysis, 2006, Vol. 22, 119-123
2. Susie Q. Lew : Peritoneal dialysis immediately after abdominal surgery; Peritoneal Dialysis International, JANUARY 2018 , Vol. 38, pp. 5-8

## کریز فشارخون در بیمار جراحی (Hypertension Crisis During Surgery)

دکتر عباس اطمینان، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

اوایل خردادماه ۹۹ رزیدنت مشاور داخلی از بخش جراحی با اتند نفرولوژی تماس گرفت و مورد مشاوره‌ای را به شرح زیر مطرح نمود:

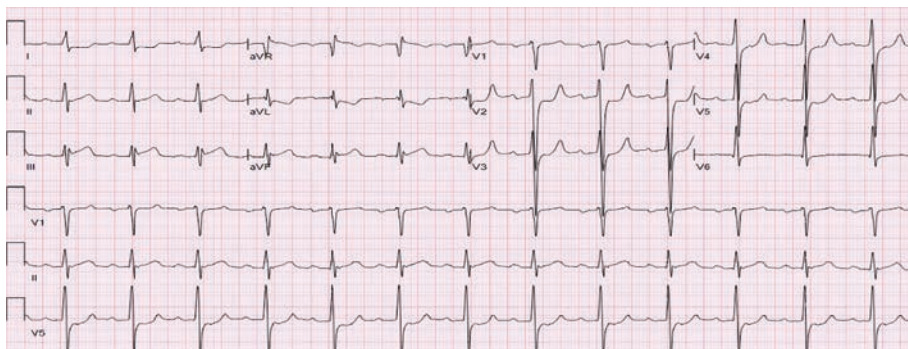
بیمار آقای ۶۴ ساله ایست با سابقه دیابت و فشار خون که بدلیل پرفوراسیون روده کاندید عمل جراحی اورژانس می‌باشد.

فشار خون بیمار ۲۳۰ روی ۱۲۵ میلی‌متر جیوه و ضربان قلب ۱۱۰ عدد در دقیقه است. بیمار خواب آلود است ولی علائم نارسایی قلبی ندارد و رال ریوی شنیده نمی‌شود. فوندوسکوپي بیمار بدلیل کاتاراکت واضح نیست.

بیمار اخیراً داروی آنتولول را با نظر پزشک قطع کرده است. نتایج آزمایش اولیه به شرح زیر است:

Lab Tests	
WBC, mcl	۱۲۴۰۰
Hb, g/dL	۱۲
Urea, mg/dL	۱۰۷
Cr, mg/dL	۲٫۶
Na, meq/L	۱۴۶
K, meq/L	۴٫۸

نوار قلب بیمار را می‌توانید در زیر ملاحظه نمایید.



در رابطه با مشاوره فوق چند نکته را با رزیدنت مرور کردیم:

مهمترین مسئله در نظر گرفتن این نکته بود که شرایط بیمار اورژانس محسوب می‌شود. در تقسیم بندی حملات و کریز فشارخون تعاریف طبقه بندی شده بر اساس آخرین گایدلاین AHA به شرح زیر است:

BLOOD PRESSURE CATEGORY	SYSTOLIC mm Hg (upper number)		DIASTOLIC mm Hg (lower number)
<b>NORMAL</b>	<b>LESS THAN 120</b>	<b>and</b>	<b>LESS THAN 80</b>
<b>ELEVATED</b>	<b>120 - 129</b>	<b>and</b>	<b>LESS THAN 80</b>
<b>HIGH BLOOD PRESSURE (HYPERTENSION) STAGE 1</b>	<b>130 - 139</b>	<b>or</b>	<b>80 - 89</b>
<b>HIGH BLOOD PRESSURE (HYPERTENSION) STAGE 2</b>	<b>140 OR HIGHER</b>	<b>or</b>	<b>90 OR HIGHER</b>
<b>HYPERTENSIVE CRISIS (consult your doctor immediately)</b>	<b>HIGHER THAN 180</b>	<b>and/or</b>	<b>HIGHER THAN 120</b>

اگرچه تعریف زیر از JNC 7 گرفته شده، هنوز هم به شکل گویا بیان کننده تعاریف مختلف در شرایط فشار خون اورژانس می‌باشد.

## Definitions

- **Hypertensive crisis**
  - A hypertensive urgency or emergency
- **Hypertensive emergency**
  - Characterized by severe elevations in BP (>180/120) complicated by evidence of impending or progressive *target organ dysfunction*
- **Hypertensive urgency**
  - Severe elevations in BP without progressive *target organ dysfunction*
- **Malignant hypertension**
  - Old term, varying definitions, unlikely to find in recent guidelines
  - Severely elevated blood pressure with retinal hemorrhages or papilledema vs. encephalopathy or acute nephropathy

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), National Heart, Lung, and Blood Institute.

در بیمار مورد مشاوره درگیری قلب، کلیه و سیستم عصبی مطرح بود.

فشار خون شایعترین ریسک فاکتور مشکلات قلبی و عروقی طی عمل جراحی محسوب می‌شود. از طرفی در بیمار فوق دیابت، افزایش کراتینین و خود شرایط اورژانس زمینه ای هم ریسک موجود را افزایش می‌داد. بدیهی است که قطع ناگهانی داروهای فشارخون و بخصوص بتابلوکرها هم یکی از اشتباهات رایج و زمینه ساز کریز فشارخون و ایسکمی قلبی است.

Recommendations for Hypertensive Crises and Emergencies		
References that support recommendations are summarized in Online Data Supplement 55.		
COR	LOE	Recommendations
I	B-NR	1. In adults with a hypertensive emergency, admission to an intensive care unit is recommended for continuous monitoring of BP and target organ damage and for parenteral administration of an appropriate agent (Tables 19 and 20). <sup>§11.2-1,§11.2-2</sup>

بنابراین بیمار هم در معرض خطر بیماری‌های زمینه ای و شرایط اورژانس قرار گرفته بود و هم احتمال بروز عوارض ناشی از کریز فشارخون مثل Endothelial Injury وجود داشت. لذا در پاسخ مشاوره کلیه موارد خطر ذکر شد.



دستور بستری در ICU داده شد و ادامه درخواست جهت ارزیابی دقیقتر، CBC با شمارش پلاکت و مشاهده لام خون محیطی از نظر وجود شواهد آسیب اندوتلیال بعمل آید. پیشنهاد چک شدن LDH نیز داده شد.

اقدامات دیگری که در ادامه پیگیری توصیه شد شامل ارزیابی روزانه عملکرد کلیه بدلیل وجود ریسک فاکتورهای متعدد آسیب کلیه و انجام سونوگرافی و همچنین داپلر رنگی از شریانهای کلیه بود.

از متخصصین قلب، مغز و اعصاب و چشم درخواست شد بیمار را ارزیابی کنند تا میزان آسیب مشخص تر شود.

در طی بیهوشی و عمل جراحی بدلیل افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک و نیز درد ناشی از عمل احتمال افزایش فشار خون تا حدود ۲۰ تا ۳۰ میلیمتر جیوه و ۱۵ تا ۲۰ ضربه افزایش ضربان قلب در دقیقه نسبت به وضعیت قبلی بیمار وجود دارد. نکته فوق اهمیت درمان دقیق و مانیتورینگ بیمار را نشان می‌دهد.

در صورتی که جراحی اورژانس محسوب نمی‌شد قطعاً پیشنهاد به تأخیر انداختن عمل تا ثبات وضعیت بیمار داده می‌شد ولی در مورد فوق این امکان وجود نداشت. همزمان با ارزیابی فوری درمان با داروهای وریدی شروع شد.

Recommendations for Hypertensive Crises and Emergencies (Continued)		
COR	LOE	Recommendations
I	C-EO	2. For adults with a compelling condition (ie, aortic dissection, severe preeclampsia or eclampsia, or pheochromocytoma crisis), SBP should be reduced to less than 140 mm Hg during the first hour and to less than 120 mm Hg in aortic dissection.
I	C-EO	3. For adults without a compelling condition, SBP should be reduced by no more than 25% within the first hour; then, if stable, to 160/100 mm Hg within the next 2 to 6 hours; and then cautiously to normal during the following 24 to 48 hours.

انتخاب اول لابتالول بدلیل نداشتن کنترااندیکاسیون و سابقه قطع ناگهانی بتابلوکر و نیز بدلیل اثر مثبت بتابلوکرها در کاهش عوارض قلبی عروقی عمل جراحی و نیز بدلیل یافته‌های نوار قلب بود. باید توجه می‌شد که نوسانات فشار خون طی عمل و در زمان ریکاوری شایع است. لذا انتخاب دارویی که براحتی قابل تیتراژ باشد و طول عمر کوتاهی برای جلوگیری از افت بعدی فشار خون داشته باشد، اهمیت دارد. داروی نیتروگلیسرین هم یکی دیگر از انتخاب‌ها می‌توانست باشد. سایر موارد قابل استفاده در لیست زیر ذکر شده‌اند:

Table 19. Continued

Class	Drug(s)	Usual Dose Range	Comments
Adrenergic blockers—beta <sub>1</sub> receptor selective antagonist	Esmolol	Loading dose 500–1000 mcg/kg/min over 1 min followed by a 50-mcg/kg/min infusion. For additional dosing, the bolus dose is repeated and the infusion increased in 50-mcg/kg/min increments as needed to a maximum of 200 mcg/kg/min.	Contraindicated in patients with concurrent beta-blocker therapy, bradycardia, or decompensated HF. Monitor for bradycardia. May worsen HF. Higher doses may block beta <sub>2</sub> receptors and impact lung function in reactive airway disease.
Adrenergic blockers—combined alpha <sub>1</sub> and nonselective beta receptor antagonist	Labetalol	Initial 0.3–1.0-mg/kg dose (maximum 20 mg) slow IV injection every 10 min or 0.4–1.0-mg/kg/h IV infusion up to 3 mg/kg/h. Adjust rate up to total cumulative dose of 300 mg. This dose can be repeated every 4–6 h.	Contraindicated in reactive airways disease or chronic obstructive pulmonary disease. Especially useful in hyperadrenergic syndromes. May worsen HF and should not be given in patients with second- or third-degree heart block or bradycardia.
Adrenergic blockers—nonselective alpha receptor antagonist	Phentolamine	IV bolus dose 5 mg. Additional bolus doses every 10 min as needed to lower BP to target.	Used in hypertensive emergencies induced by catecholamine excess (pheochromocytoma, interactions between monamine oxidase inhibitors and other drugs or food, cocaine toxicity, amphetamine overdose, or clonidine withdrawal).
Dopamine <sub>1</sub> receptor selective agonist	Fenoldopam	Initial 0.1–0.3 mcg/kg/min; may be increased in increments of 0.05–0.1 mcg/kg/min every 15 min until target BP is reached. Maximum infusion rate 1.6 mcg/kg/min.	Contraindicated in patients at risk of increased intraocular pressure (glaucoma) or intracranial pressure and those with sulfite allergy.
ACE inhibitor	Enalaprilat	Initial 1.25 mg over a 5-min period. Doses can be increased up to 5 mg every 6 h as needed to achieve BP target.	Contraindicated in pregnancy and should not be used in acute MI or bilateral renal artery stenosis. Mainly useful in hypertensive emergencies associated with high plasma renin activity. Dose not easily adjusted. Relatively slow onset of action (15 min) and unpredictability of BP response.

BP indicates blood pressure; CCB, calcium channel blocker; HF, heart failure; IV, intravenous; and MI, myocardial infarction.

این بیمار با فشار خون ۱۶۵/۹۵ میلیمتر جیوه به اتاق عمل منتقل شد.

مایعات وریدی جایگزین با احتیاط و با احتمال افزایش فعالیت سمپاتیک و محور رنین آنژیوتانسین طی مانیترینگ تجویز گردید.

طی عمل نوسان چندانی اتفاق نیفتاد ولی در ریکاوری بیمار دچار کاهش فشار خون گردید که بررسی مجدد عارضه جانبی خاصی را نشان نداد و با کاهش دوز داروی وریدی اصلاح شد و بیمار در شرایط پایدار به ICU منتقل گردید.

بلافاصله پس از دریافت اجازه مصرف خوراکی داروها درمان به خوراکی تغییر داده شد در شرایط بهبود قرار گرفت.

**Table 20. Intravenous Antihypertensive Drugs for Treatment of Hypertensive Emergencies in Patients With Selected Comorbidities**

Comorbidity	Preferred Drug(s)*	Comments
Acute aortic dissection	Esmolol, labetalol	Requires rapid lowering of SBP to $\leq 120$ mm Hg. Beta blockade should precede vasodilator (eg, nicardipine or nitroprusside) administration, if needed for BP control or to prevent reflex tachycardia or inotropic effect; SBP $\leq 120$ mm Hg should be achieved within 20 min.
Acute pulmonary edema	Clevidipine, nitroglycerin, nitroprusside	Beta blockers contraindicated.
Acute coronary syndromes	Esmolol,† labetalol, nicardipine, nitroglycerin†	Nitrates given in the presence of PDE-5 inhibitors may induce profound hypotension. Contraindications to beta blockers include moderate-to-severe LV failure with pulmonary edema, bradycardia ( $< 60$ bpm), hypotension (SBP $< 100$ mm Hg), poor peripheral perfusion, second- or third-degree heart block, and reactive airways disease.
Acute renal failure	Clevidipine, fenoldopam, nicardipine	N/A
Eclampsia or preeclampsia	Hydralazine, labetalol, nicardipine	Requires rapid BP lowering. ACE inhibitors, ARBs, renin inhibitors, and nitroprusside contraindicated.
Perioperative hypertension (BP $\geq 160/90$ mm Hg or SBP elevation $\geq 20\%$ of the preoperative value that persists for $> 15$ min)	Clevidipine, esmolol, nicardipine, nitroglycerin	Intraoperative hypertension is most frequently seen during anesthesia induction and airway manipulation.
Acute sympathetic discharge or catecholamine excess states (eg, pheochromocytoma, post-carotid endarterectomy status)	Clevidipine, nicardipine, phentolamine	Requires rapid lowering of BP.
Acute ICH	Section 9.4.1	Section 9.4.1
Acute ischemic stroke	Section 9.4.2	Section 9.4.2

\*Agents are listed in alphabetical order, not in order of preference.

†Agent of choice for acute coronary syndromes.

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; BP, blood pressure; bpm, beats per minute; ICH, intracerebral hemorrhage; LV, left ventricular; PDE-5, phosphodiesterase type-5; and SBP, systolic blood pressure.

## References:

1. World Health Organization (WHO). A Global Brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [cited 2018 Sep 2018]. Available from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension.pdf](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension.pdf).
2. Johnson W, Nguyen ML, Patel R. Hypertension crisis in the emergency department. *Cardiol Clin*. 2012;30(4):533-43. Review.
3. Muiesan ML, Salvetti M, Amadoro V, di Somma S, Perlini S, Semplicini A, Borghi C, Volpe M, Saba PS, Cameli M, Ciccone MM, Maiello M, Modesti PA, Novo S, Palmiero P, Scicchitano P, Rosei EA, Pedrinelli R; Working Group on Hypertension, Prevention, Rehabilitation of the Italian Society of Cardiology, the Societa' Italiana dell'Ipertensione Arteriosa. An update on hypertensive emergencies and urgencies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(5):372-82. Review.

4. Ipek E, Oktay AA, Krim SR. Hypertensive crisis: an update on clinical approach and management. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32(4):397-406. Review.
5. Tulman DB, Stawicki SP, Papadimos TJ, Murphy CV, Bergese SD. Advances in management of acute hypertension: a concise review. *Discov Med.* 2012; 13(72):375-83. Review.
6. Pinna G, Pascale C, Formendo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One.* 2014;9(4):e93542.



# مشاوره‌های جراحی در پیوند کلیه

## فصل دوم



## جراحی‌های بزرگ در بیماران پیوند کلیه (Major Surgery in Kidney Transplant Recipient)

دکتر شیوا سموات، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### مقدمه

در بیماران پیوند کلیه علاوه بر شرایط نقص ایمنی ناشی از پیوند، بیماریهای زمینه ایی متعددی نظیر پرفشاری خون، دیابت، بیماریهای قلبی عروقی و هیپرلیپیدمی نیز وجود دارد. بنابراین، بررسی‌های سایر ریسک فاکتورها و بهینه سازی شرایط عمومی بیمار قبل از اعمال جراحی ضروری می‌باشد.

جراحی‌های ماژور براساس ریسک خونریزی عمل، میزان آسیب بافتی، خطر عفونت و مدت زمان لازم برای بهبودی تعریف می‌شوند و عموماً شامل موارد ذکر شده در جدول زیر می‌باشند:

Major surgeries	
Cardiothoracic Surgery	CABG; Valvular Surgery
Intraabdominal Surgery	Bariatric Surgery; Major Intraabdominal Surgeries
Urologic Surgery	Radical Cystectomy; Radical Prostatectomy; Nephrectomy
Orthopedic Surgery	Hip or Knee Replacement
Neurosurgery	Spinal fusion Surgery
Gynecology Surgery	Cesarean Section; Total Abdominal Hysterectomy

بطور کلی توصیه می‌شود، اعمال جراحی Elective در سال اول پس پیوند، بویژه ۶ ماه اول انجام نشوند. ایده آل است که جراحی در همان مرکز پیوند انجام شود و بین تیم جراحی و تیم پیوند ارتباط مناسبی برقرار باشد. بررسی کامل همه سیستم‌ها قبل از عمل از اصول اولیه بررسی‌های قبل از عمل می‌باشد.



در صورت وجود عفونت فعال و اخیر یا اپیزود Acute Rejection اخیر، جراحی Elective تا بهبود کامل به تعویق انداخته شود.

ادامه مبحث با شرح حال یک بیمار شروع و در انتهای مبحث نحوه نگارش مشاوره بیان می‌شود:

**معرفی Case:** بیمار خانم ۶۵ ساله دیابتی با سابقه پیوند کلیه از ۱۰ سال قبل که به علت استئوآرتریت پیشرفته هیپ کاندید جراحی Hip Replacement می‌باشد. بیمار تحت درمان با رژیم سیکلوسپورین (75 mg/BD)، سیروولیموس (0.5 mg/BD) و پردنیزولون (5 mg/daily) می‌باشد. درمان کاهنده قند خون با متفورمین و Empagliflozin دریافت می‌کند. بیمار حساسیت به داروی خاصی را ذکر نمی‌کند. بررسی‌های آزمایشگاهی به شرح زیر است:

Serum Creatinine = 1.5 mg/dL (eGFR = 37 cc/min)

HbA1C = 7%

Hb = 11.3 g/dL

Platelet Count = 180,000

Cyclosporine Level ( $C_0$ ) = 50 ng/mL

Everolimus Level ( $C_0$ ) = 5 ng/mL

AST = 12 IU/L, ALT = 15 IU/L

Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>: within normal limit

PT, PTT, INR, CT, BT: within normal limit

Urine Analysis: Protein = 2+

U/C: Negative

## بررسی‌های قبل از جراحی در بیماران پیوند کلیه

### مشاوره قلب

با توجه به شیوع بالای بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران پیوند کلیه و ریسک فاکتورهای همراه مانند دیابت و فشارخون و نیز دریافت داروهای سرکوب ایمنی و وجود احتمالی اختلال عملکرد کلیه، بیماران نیازمند بررسی دقیق قلبی پیش از اعمال جراحی می‌باشند. این بررسی‌ها شامل ECG، CXR، اکوکاردیوگرافی و تست‌های تشخیصی غیر تهاجمی (تست تحمل ورزش) می‌باشد. در صورت شک به بیماری ایسکمیک قلبی، کاتتریزاسیون قلبی توصیه می‌شود.

### کنترل قند خون

توصیه می‌شود بیمار کاندید جراحی Elective کنترل مناسب قند خون قبل از جراحی داشته باشد.

داروهای کاهنده قند خون خوراکی بیمار بررسی شوند. داروهای خوراکی نظیر متفورمین، سولفونیل اوره‌ها و داروهای ترشح‌کننده انسولین، GLP-1 Agonist روز عمل قطع شوند. SGLT2 Inhibitors میبایست ۲۴ ساعت قبل از عمل قطع شوند. DPP-4 Inhibitors با وجود بی‌خطر بودن در بیماران جراحی با هیپوگلیسمی خفیف تا متوسط، در بیماران بستری توصیه نمی‌شود.

انسولین پایه NPH، دوز شب قبل از عمل را مشابه قبل مصرف کنند و دوز صبح روز عمل را ۵۰٪ کمتر مصرف کنند.

انسولین پایه Glargine را شب قبل از عمل ۲۵٪ کمتر مصرف کنند.

انسولین کوتاه اثر در زمان ناشتا بودن موقتا قطع شود و براساس پایش هر ۶ ساعت قند خون تجویز گردد.

مشاوره با متخصصین غدد در موارد قندهای کنترل نشده و بیماران با حملات هیپوگلیسمی توصیه می‌شود.

## بررسی‌های آزمایشگاهی

بررسی عملکرد کلیه و اختلالات متابولیک و آزمایشگاهی زیر توصیه می‌شود:

- CBC, Platelet Count, WBC
- Serum Creatinine
- Urine Analysis
- Electrolytes: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>
- PT, PTT, INR, CT, BT
- AST, ALT, Bilirubin
- Drug Level: Tacrolimus, Cyclosporine, Sirolimus, Everolimus
- (FBS; HbA1C (in diabetic patients

در صورت پایدار بودن وضعیت بیمار، آزمایش طی سه ماه اخیر قابل قبول است.

در همه بیماران بررسی ECG و CXR انجام شود.

## مدیریت قبل و حین از جراحی

### دریافت آنتی بیوتیک پروفیلاکسی

مطالعات گسترده‌ای در مورد تجویز پیش از عمل آنتی بیوتیک در بیماران پیوندی وجود ندارد، با اینحال توصیه National Surgical Infection Protocol، در نظر گرفتن بیماران پیوند کلیه به عنوان افراد در معرض خطر "at Risk Host" می‌باشد. این به معنای دریافت پروفیلاکسی در تمام بیماران حتی در جراحی‌های تمیز (Clean Cases) می‌باشد.

در بیماران پیوند کلیه کاندید جراحی، تفاوتی در باکتری‌های ایجاد کننده عفونت محل عمل (Surgical Site Infection) با جمعیت عمومی دیده نشده است. نیازی به پوشش آنتی بیوتیکی برای ارگان‌های آتپییک و یا فرصت طلب نمی‌باشد. بر اساس پروتکل مرکز، نوع عمل جراحی و نوع مقاومت، آنتی بیوتیک پروفیلاکسی یک

Vancomycin or Levofloxacin که نیازمند یک ساعت زمان برای انفوزیون هستند، شروع زمان تزریق ۱۲۰ دقیقه قبل از جراحی باشد تا سطح خونی مناسب ایجاد شود. آنتی بیوتیک پروفیلاکسی طی ۲۴ ساعت پس از اتمام جراحی قطع شود.

Operation	Recommended Antibiotic	Comments
Cardiothoracic Surgery	Cefazolin for CABG; Vancomycin for valvular surgery If patient has $\beta$ -lactam allergy: clindamycin or vancomycin	Continue prophylaxis for up to 72 hours.
Vascular Surgery	Cefazolin If patient has $\beta$ -lactam allergy: clindamycin or vancomycin	
Colon Surgery	Oral: if available neomycin+ metronidazole Parenteral: Cefazolin + metronidazole	Combination of oral and parenteral prophylaxis may result in lower wound infection
Hip or Knee Arthroplasty	Cefazolin If patient has $\beta$ -lactam allergy: clindamycin or vancomycin	
Gynecology Surgery	Cefazolin	Metronidazole monotherapy can be used.

در انتخاب نوع آنتی بیوتیک به تداخل آن با داروهای ایمنوساپرسیو بیمار و تنظیم دوز آن براساس GFR بیمار توجه شود. در صورت وجود هر گونه عفونت شناخته شده ایی قبل از عمل جراحی، درمان مناسب صورت گیرد.

### تغییر در رژیم درمانی سرکوب ایمنی (Immunosuppressive Treatment)

#### A. استروئید

با توجه به مصرف طولانی استروئید در بیماران بسیاری از منابع توصیه به استفاده از دوز استرس استروئید می کنند. رژیم‌های درمانی متفاوتی پیشنهاد می شود:

1. Hydrocortisone 100 mg every 8 hours for 24 hours, initiated at the time of surgery
2. Methylprednisolone 25 mg IV every 6 hours for 24 hours

### B. مهارکننده‌های کلسینورین (Calcineurin Inhibitors)

داروهای بیمار تا صبح روز عمل با همان دوز تجویز گردند. دوز داروهای مهارکننده‌های کلسینورین نباید تغییر داده شود. سطح داروها قبل از جراحی مناسب و پایدار باشد و بعد از جراحی پایش شود. نحوه مصرف ارجح دارو پس از جراحی به صورت خوراکی می‌باشد. داروها را می‌توان از طریق Nasogastric Tube هم تجویز کرد به شرطی که برگشتی نداشته باشد یا ساکشن نشود. اگر به علت ایلئوس، انسداد گوارشی یا اسهال جذب گوارشی دارو دچار تغییر شود، از تجویز وریدی دارو استفاده می‌شود. در تبدیل فرم خوراکی سیکلوسپورین به فرم وریدی، دوز وریدی یک سوم دوز خوراکی می‌باشد، دوز وریدی را می‌توان به صورت منقسم با انفوزیون وریدی طی ۴ تا ۶ ساعت یا به صورت مداوم طی ۲۴ ساعت انفوزیون کرد.

تاکرولیموس Immediate Release را می‌توان به صورت زیر زبانی هم استفاده کرد. نسبت دوز زیر زبانی به خوراکی در مطالعات مختلف از یک به سه تا یک به یک گزارش شده است. معمولاً نصف دوز خوراکی به صورت زیرزبانی داده می‌شود. در مورد تجویز وریدی تاکرولیموس توصیه به کاهش دوز به یک سوم یا یک چهارم دوز خوراکی می‌شود، که به صورت انفوزیون مداوم ۲۴ ساعته تجویز می‌شود. با ایجاد تحمل خوراکی دارو، دوز خوراکی ۸ تا ۱۲ ساعت بعد از قطع انفوزیون شروع شود. در شرایط تهدید کننده حیات نظیر عفونتهای شدید، لازم است دارو به طور موقت قطع شود. با توجه به تداخلات دارویی مهارکننده‌های کلسینورین با داروهای متابولیزه شونده از طریق سیتوکروم P450، در تجویز سایر داروها شامل عوامل بیهوشی تداخلات دارویی مد نظر باشد:

- اکثر عوامل بیهوشی استنشاقی به خوبی در بیماران تحمل می‌شود.
- در بیهوشی عمومی، از گروه بنزودیازپین‌ها به عنوان Pre-medication می‌توان استفاده کرد.
- احتیاط در مورد مصرف همزمان سیکلوسپورین خوراکی و Isoflurane توصیه می‌شود، بویژه اگر فاصله بین مصرف خوراکی سیکلوسپورین و تجویز Isoflurane کمتر از ۴ ساعت باشد.

- سیکلوسپورین باعث افزایش اثر داروهایی نظیر Fentanyl, Benzodiazepine, Pancuronium می‌شود. دوزهای پایینتر از Relaxant در مصرف کنندگان سیکلوسپورین مورد نیاز است.
- برای حفظ سطح دارویی، سیکلوسپورین یا تاکرولیموس خوراکی ۴ تا ۶ ساعت قبل از جراحی مصرف شود.
- هیپرونتیلیاسیون باعث پایین آمدن آستانه تشنج می‌شود، و باید از آن در فرد مصرف کننده مهارکننده‌های کلسینورین پرهیز شود.
- پس از جراحی ادامه درمان با CNIs با دوز قبل از عمل همراه با پایش سطح دارو توصیه می‌شود.

#### C. مایکوفنلات (Mycophenolate)

داروی مایکوفنلات (Myfortic/ Cellcept) با دوز قبل از جراحی ادامه داده شود. در صورت عدم امکان مصرف دارو به صورت خوراکی و با توجه به دسترسی نداشتن به فرم تزریقی تا زمان بهبود وضعیت موقتا دارو قطع شود. در صورت دسترسی به نوع وریدی، دوز آن معادل دوز خوراکی می‌باشد.

#### D. مهارکننده‌های mTOR

با توجه به تاخیر در بهبود زخم (Delayed Wound Healing) توسط این دسته دارویی، توصیه می‌شود که این داروها ۵ تا ۱۰ روز قبل از جراحی مازور شامل جراحی‌های سرطان، قطع شود و بعد از بهبود کامل زخم (۱۵ روز تا یک ماه بعد) شروع شود. دوز استروئید براساس پروتکل‌های مرکز تنظیم شود. در بیمارانی که رژیم درمانی mTOR Inhibitor و Mycophenolate بدون استروئید دریافت می‌کنند، در زمان قطع mTOR Inhibitor، دوز کم استروئید استفاده شود.

در موارد جراحی اورژانس، دارو بلافاصله قبل از عمل قطع شود و ۵ روز بعد عمل می‌توان دارو را شروع کرد.

### انتخاب نوع بیهوشی

هیچ روش ایده آلی برای بیهوشی برای همه بیماران پیوند وجود ندارد، بر اساس شرایط بیمار و نوع عمل جراحی نوع بیهوشی اعم از عمومی، Neuroaxial و یا Regional انتخاب می‌شود.

انجام Epidural or Spinal Anesthesia در این بیماران در صورت نداشتن اختلال خونریزی دهنده (تست‌های انعقادی و شمارش پلاکت نرمال) با مانیتور دقیق همودینامیک و روش Aseptic بدون عارضه است. برای جلوگیری از ایجاد هیپوتانسیون حین بیهوشی، اصلاح هیپوولمی قبل از عمل ضروری است.

وجود استئوپروز یا شکستگی مهره می‌تواند بیهوشی Neuroaxial را عارضه دار کند.

### تزریق فراورده‌های خونی

هموگلوبین بالای 11 g/dL قبل از جراحی نیاز به ترانسفوزیون حین و بعد از جراحی را کاهش می‌دهد. در صورت ضرورت تزریق خون، برای جلوگیری از حساسیت زایی و انتقال CMV، از Leukoreduced Packed Cell (Filtered Packed Cell) استفاده شود.

پلاکت، Cryoprecipitate و Fresh Frozen Plasma (FFP) معمولاً فاقد لکوسیت هستند و از نظر احتمال انتقال CMV کم خطر هستند.

### پایش حین عمل

پایش تهاجمی (Invasive Monitoring) اجباری نیست و براساس نوع عمل جراحی، شرایط همودینامیک و بیماریهای زمینه ای بیمار در هر فرد تصمیم‌گیری می‌شود.

تعبیه کاتتر ادراری تنها در صورت ضرورت اندازه‌گیری حجم ادرار یا درناژ مثانه انجام شود.

## مراقبت‌های پس از عمل جراحی

### کنترل درد پس از عمل

مخدرهایی نظیر مورفین، کدئین، اکسی کدون و ترامادول با احتیاط استفاده شوند. بعضی از متابولیت‌های فعال این داروها در نارسایی کلیه تجمع می‌کنند و باعث سرکوب CNS و مرکز تنفس می‌شوند. در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی برای کنترل درد بلافاصله پس از عمل، Transdermal Buprenorphine و متادون به نظر بی‌خطر هستند.

استفاده از Paracetamol وریدی به عنوان یک داروی مسکن می‌تواند نیاز به مصرف مخدرها را کم کند.

از مصرف NSAIDs به علت عوارض کلیوی و گوارشی پرهیز شود.

### پروفیلاکسی ترومبوز وریدی (VTE Prophylaxis)

- در بیماران با ریسک کم ترومبوز و ریسک بالای خونریزی، پروفیلاکسی مکانیکی توصیه می‌شود.
- جوراب‌های ضد ترومبوز در بیماران با ادم اندام تحتانی، درماتیت، سابقه گرفت شریانی، نوروپاتی محیطی و نارسایی شریانی اندام‌ها توصیه نمی‌شود.
- در بیماران با ریسک بالای ترومبوز، بر حسب GFR توصیه مصرف هپارین یا انوکسپارین می‌شود.
- انوکسپارین تا ۴-۱۲ ساعت پس از انجام Epidural or Spinal Anesthesia تجویز نشود.

### پروفیلاکسی زخم ناشی از استرس (Stress Ulcer Prophylaxis)

- در بیماران پروفیلاکسی با PPI یا H2 Antagonist توصیه می‌شود.



## پایش پس از جراحی

- خارج کردن زودهنگام لوله تراشه (Early Extubation) به کاهش عوارض پس از جراحی کمک می‌کند.
- بررسی و ثبت برون ده ادراری
- بررسی و ثبت فشارخون بیمار
- درمان دیورتیک پس از اطمینان از وضعیت حجمی بیمار تجویز شود.

## آزمایش‌های پس از عمل

- بررسی عملکرد کلیه‌ها به صورت روزانه تا زمان ترخیص
- بررسی سطح داروهای سرکوب ایمنی روز پس از عمل جراحی، بدنال تغییر دوز دارو، بدنال تغییر فرم تزریقی به خوراکی

## برداشتن بخیه‌ها

با توجه به اختلال در بهبود زخم در بیماران به علت مصرف داروهای سرکوب ایمنی بویژه در بیماران دیابتی، افراد با BMI بالا و بیماران تحت درمان با mTOR Inhibitors، برداشتن بخیه‌ها نسبت به افراد عادی توصیه می‌شود با تاخیر صورت گیرد (سه برابر زمان لازم برای افراد غیر پیوندی). ۳ تا ۴ هفته زمان برای کشیدن بخیه‌ها زمان داده شود.

## ملاحظات خاص

### ملاحظات خاص در جراحی‌های قلب

- در موارد جراحی با بای پس قلبی - ریوی (Cardiopulmonary Bypass)، احتمال اختلال عملکرد کلیه طی ۴۸ ساعت اول پس از عمل وجود دارد.
- پایش تهاجمی همودینامیک حین و در فاز اولیه پس عمل، حفظ Perfusion Pressure > 70 mmHg و حفظ هماتوکریت در زمان بای پس، به بهبود پروگنوز کلیه پس از عمل کمک می‌کند.

### ملاحظات خاص در جراحی‌های کاهش وزن (Weight Loss Surgery; WLS)

- در جراحی WLS، بسته به نوع جراحی، تغییر در جذب و فارماکوکینتیک داروهای ایمنوساپرسیو ایجاد می‌شود. بنابراین پایش منظم سطح دارو پس از جراحی ضروری است.
- برای کاهش عوارض جراحی، کنترل دقیق حجم داخل عروقی پس از جراحی توصیه می‌شود.
- با توجه به افزایش احتمال هیپراگزالوری پس از جراحی WLS، مشاوره تغذیه و استفاده از مکمل‌های کلسیم و پایش میزان دفع ادراری اگزالات توصیه می‌شود.
- ملاحظات خاص در جراحیهای ستون فقرات
- به بیماران باید در مورد احتمال عوارض جراحی و عدم موفقیت Fusion Surgery آموزش داده شود.
- قبل از جراحی ستون فقرات، بررسی دقیق بیماری‌های استخوانی (CKD-MBD) و متابولیسم استخوان انجام شود.
- قبل از انجام جراحی، بررسی تراکم استخوان Dual-energy X-ray (Absorptiometry (BMD) انجام شود. در صورت در دسترس بودن از مارکرهای متابولیک استخوان استفاده شود.
- اختلالات متابولیک استخوانی قبل از جراحی اصلاح شوند.
- با توجه به وضعیت Prone در حین جراحی ناحیه لومبار، برای جلوگیری از فشار روی کلیه پیوندی، از Pad بر روی ناحیه خار خار ای قدامی فوقانی استفاده شود.

### ملاحظات خاص در جراحی‌های ارتوپدی

- آمادگی قبل از عمل جراحی تعویض مفصل (Arthroplasty)، بررسی بیماری‌های استخوانی و استئوپورز انجام شود.
- با توجه به خطر ترومبوز وریدی، پروفیلاکسی برای یک ماه پس از جراحی یا تا زمان تحرک کامل بیمار توصیه می‌شود.
- مشاوره جهت کنترل درد بعد از ترخیص از بیمارستان توصیه می‌شود.

- ملاحظات خاص در جراحیهای لگنی
- در صورت افزایش کراتینین پس از جراحی‌های لگنی، بررسی انسداد با سونوگرافی و در صورت ضرورت سی تی اسکن انجام شود.

### جواب مشاوره بیمار مطرح شده در ابتدای مبحث:

- ۱- با توجه به سن بیمار و دیابت، توصیه به انجام مشاوره قلب پیش از جراحی می‌شود.
- ۲- کنترل قند خون بیمار مناسب است. داروی Empagliflozin از ۲۴ ساعت قبل از جراحی و متفورمین از روز جراحی قطع شود و بیمار بر روی انسولین قرار گیرد.
- ۳- کشت ادرار بیمار قبل از جراحی منفی باشد.
- ۴- بررسی آزمایشگاهی از نظر Mineral Bone Disease در بیمار انجام شود و در صورت وجود اختلال اصلاح شود.
- ۵- بررسی استئوپروز با BMD انجام شود.
- ۶- آنتی بیوتیک پروفیلاکسی با Cefazolin، ۲ گرم یکساعت قبل از انسزیون جراحی دریافت کند. در صورت جراحی بیش از ۴ ساعت دوز تکرار شود، با توجه به GFR بیمار ادامه درمان تا ۲۴ ساعت به صورت هر ۸ ساعت می‌باشد.
- ۷- قبل از جراحی دوز استرس استروئید دریافت نماید.  
Hydrocortisone: 100 mg every 8 hours for 24 hours, initiated at the time of surgery
- ۸- دوز صبح داروی سیکلوسپورین را به صورت خوراکی و با فاصله حداقل ۴ ساعت از جراحی دریافت نماید. در صورت منع مصرف خوراکی دارو پس از جراحی، انفوزیون وریدی ۲۴ ساعته، ۵۰ میلی‌گرم روزانه تا زمان توانایی مصرف خوراکی دارو دریافت نماید. ۸ ساعت پس از قطع انفوزیون دوز خوراکی مشابه دوز قبل از عمل داده شود.
- ۹- داروی Everolimus از ۵ روز قبل از جراحی قطع شود و ۱۵ روز بعد از جراحی در صورت بهبود زخم شروع شود.

- ۱۰- در این بیمار به توجه به نوع عمل و نداشتن اختلال خونریزی دهنده، در صورت نداشتن استئوپروز، نوع بیهوشی انتخابی Neuroaxial می‌باشد.
- ۱۱- مشاوره با متخصصین درد، برای کاهش درد پس از جراحی درخواست شود. از Paracetamol می‌توان برای تسکین درد استفاده کرد.
- ۱۲- دریافت GI Prophylaxis توصیه می‌شود.
- ۱۳- دریافت VTE Prophylaxis با Enoxaparin 40 mg/day زیرجلدی، ترجیحا از ۴ ساعت پس از جراحی تا یک ماه بعد یا تا زمان تحرک کامل توصیه می‌شود.
- ۱۴- بررسی عملکرد کلیه‌ها به صورت روزانه تا زمان ترخیص
- ۱۵- سطح داروی سیکلوسپورین پس از جراحی و همچنین پس از تبدیل دوز وریدی به خوراکی چک شود.
- ۱۶- برداشتن بخیه‌ها، ۳ تا ۴ هفته پس از جراحی.

## References:

1. Boissier R, et al. Pelvic Surgery in the Transplant Recipient: Important Considerations for the Non-transplant Surgeon. *Current Urology Reports*. 2020; 21:2
2. Dhir, A., & Suphathamwit, A. Transplant patients. In I. McConachie (Ed.), *Anesthesia and Perioperative Care of the High-Risk Patient*. 2014: 444-461. Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9781139629362.030
3. Hadjievangelou N, et al. Is bariatric surgery in patients following renal transplantation safe and effective? A best evidence topic. *International Journal of Surgery*. 2016;28: 191-195
4. Hammel L, et al. The Anesthetic Management of Adult Patients with Organ Transplants Undergoing Nontransplant Surgery. *Advances in Anesthesia*. 2010; 28: 211-244
5. Herborn J, et al. Anesthetic Considerations in Transplant Recipients for Nontransplant Surgery. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35(3):539-553. doi: 10.1016/j.anclin.2017.04.009.
6. John R, et al. Perioperative outcomes of cardiac surgery in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1212-9

7. Katarina Tomulić Brusich. Anesthetic Considerations in Transplant Recipients for Nontransplant Surgery, Organ Donation and Transplantation - Current Status and Future Challenges, Georgios Tsoulfas, IntechOpen. 2018; DOI: 10.5772/intechopen.74329.
8. Keegan MT, et al. The transplant recipient for nontransplant surgery. *Anesthesiology Clin N Am.* 2004. 22; 827–861
9. Kostopanagiotou G, et al. Anesthetic and Perioperative Management of Adult Transplant Recipients in Nontransplant Surgery. *Anesth Analg* 1999;89:613–22
10. Kostopanagiotou G, et al. Anesthetic and perioperative management of intestinal and multivisceral allograft recipient in nontransplant surgery. *Transpl Int.* 2008;21(5):415-27.
11. Mitruka SN, et al. Cardiac Operations in Solid-Organ Transplant Recipients. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1270–8
12. Nickel BT, et al. Arthroplasty in organ transplant patients. *Arthroplasty Today.* 2015;1:41-44
13. Wada K, et al. Spinal surgery following renal transplantation. *Journal of Orthopaedic Science.* 2016); 21: 128-132
14. Whiting J. Perioperative Concerns for Transplant. *Surg Clin N Am.* 2006; 86: 1185–1194

## مدیریت سرکوب سیستم ایمنی در طی عفونت فعال

### (Immunosuppression Management during Active Infection)

دکتر جمشید روزبه، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

#### معرفی مورد (Case Report)

#### معرفی Case شماره ۱:

فرد مورد بررسی، یک گیرنده‌ی ۵۷ ساله پیوند کلیه با سابقه یک هفته‌ای سردرد دو طرفه همراه با فوتوفوبیا و وضعیت روحی تغییر یافته می‌باشد. بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ است و پیوند کلیه را از یک اهداکننده متوفی چهار ماه قبل دریافت کرده است (سیتومگالوویروس (CMV) + / R+ (D+). القای سرکوب سیستم ایمنی با آنتی‌تیموسیت گلوبولین (ATG) صورت گرفت و به دنبال آن سرکوب نگهدارنده سیستم ایمنی با داروهای Tacrolimus و Prednisone، Mycophenolate Mofetil انجام شد.

یک پنومونی ندولار مشخص در رادیوگرافی قفسه سینه دیده شد و تجمع مایع اطراف کلیه پیوندی در سونوگرافی شکم مشاهده شد. در روز ۲ بستری، یک «ارگانیزم مخمر مانند» در حال رشد در کشت خون مشاهده گردید.

در بدو ورود به مرکز پیوند، دمای بدن ۳۶٫۸ درجه سانتیگراد، فشار خون ۱۹۸/۹۳ میلی‌متر جیوه و میزان پالس اکسیمتری ۸۹ درصد بود. سمع قفسه سینه، رال‌های مشخص دو طرفه را نشان داد.

یافته‌های آزمایشگاهی بیمار به شرح ذیل می‌باشند:

WBC = of 18800 cells/mm<sup>3</sup> (95% Neutrophils)

Hemoglobin = 13.7 g/dL

Platelet Count = 301000 /mm<sup>3</sup>

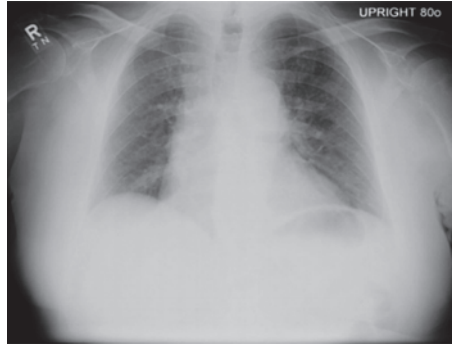
Serum Creatinine = 1.9 mg/dL (Range: 0.7–1.2 mg/dL)

Lactate Dehydrogenase = 646 U/L (Range: 155–250 U/L)

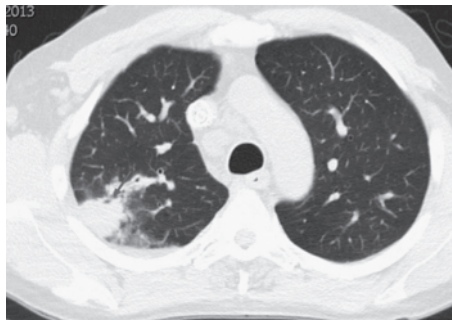
Total Bilirubin = 2.2 mg/dL (Range: 0.3–1.2 mg/dL)

Direct Bilirubin = 0.4 mg/dL (Range: 0–0.2 mg/dL)

رادیوگرافی قفسه سینه، اینفیلتراسیون ندولار دو طرفه را نشان شد (شکل ۱). CT قفسه سینه، ترکیب ریه فوقانی راست ندولار با آدنوپاتی هیلار و بزرگ شدن تیموس را نشان داد (شکل ۲).



شکل ۱: اینفیلتراسیون ندولار دو طرفه مه‌آلود در رادیوگرافی قفسه سینه



شکل ۲: لوب ریه فوقانی راست ندولار در CT قفسه سینه

تصویربرداری MRI از مغز، اتساع بطنی و سیگنال Hyperintense FLAIR را در فضای زیر عنکبوتیه مبنی بر مننژیت را نشان داد. در بررسی‌های بیشتر مشخص گردید که LP Opening Pressure بیش از ۵۰ سانتی متر آب است. آنالیز CSF داده‌های ذیل را نشان داد:

WBC = 4 (100% Lymphocytes)

Glucose = 84 mg/dL (Simultaneous Serum Glucose = 210 mg/dL)

Protein = 40 mg/dL (Range: 15–45 mg/dL)

Budding Yeast Organisms on KOH Stain: A Cryptococcal Antigen Titer = 1:2048.

### به عنوان Consultant Nephrologist:

- کدام یک از عفونت‌های قارچی باید در مورد این بیمار برای درمان در نظر گرفته شوند؟
- اصول کلیدی در کنترل عفونت قارچی این بیمار چیست؟ و در این بیمار چه تشخیص و اقداماتی را توصیه می‌کنید؟

### تشخیص

با توجه به شواهد و آزمایشات موجود برای این بیمار عفونت کریپتوکوکی منتشر (Disseminated Cryptococcal Infection) تشخیص داده می‌شود.

### نکات مهم و اقدامات درمانی

چند ساعت پس از ورود بیمار به مرکز پیوند، بیمار با Amphotericin B لیپوزومی و 5-Flucytosine (5FC) تحت درمان قرار گرفت. در مورد این بیمار بایستی نکات ذیل را مدنظر قرار داد:

- استفاده از عوامل تخلیه‌کننده‌ی سلول T مانند ATG یا Alemtuzumab با افزایش خطر ابتلا به کریپتوکوکوزیس همراه است. این عوامل می‌توانند منجر به نقص ایمنی سلول T طولانی‌مدت شوند، در نتیجه افزایش خطر ابتلا به انواع عفونت‌ها وجود خواهد داشت.
- دامنه‌ی شروع چنین بیماری‌هایی از روزها تا سال‌ها پس از پیوند می‌باشد و می‌تواند نشان‌دهنده‌ی عفونت اولیه، فعال‌سازی مجدد عفونت خاموش یا حتی عفونت ناشی از فرد دهنده‌ی پیوند باشد.

### بحث و نتیجه‌گیری

کریپتوکوکوزیس ممکن است یک شروع مرموز داشته باشد. ظواهر بیمار می‌تواند به طور مشخص با علائم نورولوژیک مانند سردرد مزمن و تاری دید، علائم نورولوژیک فوکال، حالات روحی تغییر یافته و یا تشنج همراه باشد. در زمان بررسی اولیه، در ۷۵٪



از بیماران، پوست و بافت نرم، بخش‌های استئوآرتیکولار و پروستات شایعترین مکان‌های انتشار عفونت هستند. تظاهرات ریوی می‌تواند شامل گره / توده‌های ریوی منفرد یا چندگانه و همچنین درگیری گسترده بافت بینابینی باشد.

گونه‌های کریپتوکوکوس مخمر هستند، غالباً با جوانه‌زنی تکثیر می‌شوند و کپسول نازکی از جنس گلیکوپروتئین دارند که در رنگ‌آمیزی India ink مشخص می‌شود. آزمایش آنتی‌ژن کریپتوکوکوس می‌تواند روی سرم و CSF انجام شود و نتایج در عرض یک ساعت در دسترس خواهد بود. Cryptococemia (جداسازی Cryptococcus در کشت خون) تقریباً در ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران مبتلا به عفونت کریپتوکوکی مشخص می‌شود. بعد از اندازه‌گیری LP Opening Pressure، بایستی مایع مغزی- نخاعی برای رنگ‌آمیزی گرم، کشت، شمارش سلول، پروتئین، گلوکز و اندازه‌گیری آنتی‌ژن کریپتوکوکی مجدداً ارسال گردد.

رژیم‌های پیشنهادی درمانی معمول برای این دسته از بیماران، همان‌طور که اشاره گردید شامل یک محصول Amphotericin B و 5-Flucytosine (5FC) برای تمام گیرندگان SOT با عفونت منتشر و/یا همراه با درگیری CNS می‌باشند. این رژیم درمانی حداقل برای دو هفته به‌طور کلی توصیه می‌شود. پس از آن، روش معمول انتقال به Fluconazole خوراکی برای تثبیت وضعیت (تقریباً به مدت هشت هفته) و سپس فاز نگهداری درمان به‌طور معمول به مدت شش تا دوازده ماه می‌باشد.

قطع مصرف داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی از جمله Mycophenolic Acid (Cellcept) و Tacrolimus می‌تواند یکی از مؤلفه‌های مهم درمان در این افراد باشد. استفاده از کورتیکواستروئیدها برای مشکلات شدید نورولوژیک در این بیماران، می‌تواند به نوعی حالت درمان حمایتی باشد.

پروфіلاکسی ضدقارچی اولیه معمول برای Cryptococcus توصیه نمی‌شود. در بیماران با سابقه کریپتوکوزیس قبل از پیوند یا عفونت همراه با آلوگرافت ناموفق، به ترتیب پروфіلاکسی ثانویه با فلوکونازول پس از پیوند یا پیوند مجدد باید در نظر گرفته شود.

میزان مرگ و میر در مورد کریپتوکوزیس در گیرندگان SOT تقریباً ۱۴٪ است، اما در بیماران با درگیری CNS می‌تواند تا ۴۰٪ نیز افزایش باشد.

## معرفی Case شماره ۲:

فرد مورد بررسی، یک مرد ۴۱ ساله با سابقه‌ی دیابت نوع ۱ است که پنج سال پیش پیوند همزمان پانکراس و کلیه انجام داده است. سرکوب سیستم ایمنی با Thymoglobulin بوده و رژیم نگهدارنده شامل Tacrolimus، Cellcept و Prednisone ۵ میلی گرم روزانه می‌باشد. وی یک ماه زودتر به دلیل رد خفیف آلوگرافت کلیه با پالس استروئید تحت درمان بوده است. احساس ناراحتی همراه با تب ۳۹ درجه، لرز و سرفه خشک گزارش شده است.

فشار خون ۸۲/۴۵ میلی‌متر جیوه و درصد اشباع اکسیژن ۸۹٪ است. در سمع قفسه سینه، رال‌ها در قاعده ریه راست بدون خس خس وجود دارند. یافته‌های آزمایشگاهی بیمار به شرح ذیل می‌باشند:

WBC = 6800 /mm<sup>3</sup>

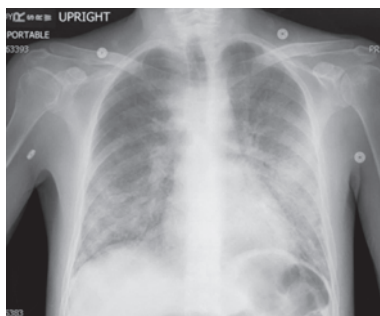
Anemia (Hemoglobin = 10.9 g/dL)

Lactate Dehydrogenase = 887 U/L (Reference Range: 110–205 U/L)

Serum Creatinine = 1.29 mg/dL (Baseline Creatinine = 0.7 mg/dL)

PO<sub>2</sub> = 57 mmHg (Hypoxemia)

رادیوگرافی قفسه سینه، کدورت‌های Ground-glass دو طرفه لوب پایینی راست و بالایی چپ منتشر را در ریه‌ها نشان می‌دهد (شکل ۳).



شکل ۳: کدورت‌های Ground-glass دو طرفه در رادیوگرافی قفسه سینه

بررسی‌های بیشتر با انجام PCR مالتیپلکس برای ویروس تنفسی با استفاده از سواب نازوفارنکس انجام شد و نتایج تست منفی بود. PCR سیتومگالوویروس در پلاسما نیز منفی بود. نتایج کشت و رنگ‌آمیزی گرم Sputum و کشت خون نیز منفی بودند. بیمار تحت برونکوسکوپی با برداشت برونکوالوئولار لاواژ قرار گرفت، نتایج کشت در این آزمایش نیز منفی بود.

#### به عنوان Consultant Nephrologist:

- برای توضیح سندرم بالینی این بیمار، بایستی چه جنبه‌های عفونی در نظر گرفته شود؟
- تشخیص قطعی در این مورد به چه صورت خواهد بود؟

#### تشخیص

ظواهر کلینیکی این بیمار شامل تب، سرفه و هیپوکسی همراه با کدورت‌های Ground-glass منتشر در تصویربرداری با افزایش اخیر سرکوب شدید سیستم ایمنی است. عفونت‌های قابل توجه در این بیمار می‌توانند شامل عفونت ویروسی تنفسی رایج جامعه (مانند آنفلوانزا، ویروس سن‌سیشیال تنفسی، پارآنفلوانزا)، پنومونی CMV، پاتوژن‌های باکتریایی غیرمعمول (به عنوان مثال Mycoplasma Pneumoniae و Chlamydia Pneumonia) و احتمالاً قارچ‌های دیگر مانند Cryptococcus و میکوپلاسماهای رایج نظیر Histoplasma و Coccidioides باشند.

با بررسی‌های بیشتر و دقیق‌تر و با توجه به شواهد و مدارک فوق برای این بیمار پنومونی (Pneumocystis Carinii (PCP) تشخیص داده می‌شود.

### نکات مهم و اقدامات درمانی

بیمار با دوز بالای (Trimethoprim Sulfamethoxazole (TMP-SMX) و درمان کورتیکواستروئید کمکی تحت درمان قرار گرفت (پردنیزون ۴۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت پنج روز، که با دوزهای ۴۰ میلی‌گرم در روز به مدت پنج روز، ۲۰ میلی‌گرم در روز به مدت یازده روز ادامه یافت و سپس ادامه دوز ۵ میلی‌گرم روزانه برای پیشگیری از رد پیوند آلوگرافت). همچنین بیمار به تدریج هایپوکسیک شده بود و به اینتوباسیون طولانی مدت نیاز داشت.

### بحث و نتیجه‌گیری

P. Carinii، گونه قارچی است که در همه جا وجود دارد که تقریباً همه انسان‌ها در معرض آن قرار دارند. این گونه یکی از دلایل پنومونی در افراد دارای ایمنی سلولی پایین است که گیرندگان SOT جزء این دسته از افراد می‌باشند. مطالعات انجام شده روی حیوانات و انسان پیشنهاد می‌دهد که Pneumocystis از طریق فرد به فرد دیگر و به واسطه هوا منتقل می‌شود. یک مطالعه مروری اخیراً نشان داده است که زمان میانه برای ظهور این مشکل دو سال پس از پیوند، با محدوده هشت ماه تا یازده سال می‌باشد. تظاهرات معمول PCP غالباً با سرفه، تب و تنگی نفس همراه است، هایپوکسی غالباً همراه با سایر علائم دیده نمی‌شود.

رادیوگرافی‌های ساده به طور مشخص الگوی عفونت میان‌بافتی منتشر را نشان می‌دهند که اغلب دو طرفه است. با این حال، رادیوگرافی ساده قفسه‌سینه ممکن است طبیعی به نظر برسد و تصویربرداری CT با وضوح بالا حساسیت بیشتری برای تشخیص دارد. یافته‌های کلاسیک CT در مورد این افراد شامل کدورت‌های Ground-glass، اینفیلتراسیون بینابینی و کیست‌های دیواره نازک می‌باشد. حساسیت برای تشخیص با

تهاجمی بودن روش افزایش می‌یابد. بیوپسی مستقیم از بافت ریه حساسیت بیشتری (> ۹۵٪) نسبت به برونکوالوئولار لاواژ (حساسیت ۸۰٪ تا ۹۵٪) نشان می‌دهد. PCR انجام شده در ترشحات تنفسی دارای حساسیت ۹۲٪ و ویژگی ۸۷٪ می‌باشد. PCR همچنان یک روش تشخیصی امیدوارکننده است اما اهداف ژنومی هنوز استانداردسازی نشده‌اند.

درمان انتخابی برای PCP، TMP-SMX، با دوز ۲۰-۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم است که جزء Trimethoprim به q6-q8 ساعت تقسیم می‌شود (تنظیم دوزی که برای نارسایی کلیه مشخص شده است) برای حداقل ۱۴ روز و تا ۲۱ روز در مورد عفونت‌های شدید ادامه می‌یابد. گزینه‌های جایگزین TMP-SMX شامل Pentamidine وریدی و همچنین ترکیب Primaquine و Clindamycin است.

در زمینه حالت متوسط تا شدید بیماری، کورتیکواستروئیدهای کمکی باید برای بیماران با  $PaO_2 < 70$  میلی‌متر جیوه و/یا گرادیان اکسیژن آلوئولی-شریانی بیشتر از ۳۵ میلی‌متر جیوه و/یا هیپوکسمی در پالس-اکسیمتری مدنظر قرار گیرند. Prednisone (۴۰ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز برای روزهای یک تا پنج، سپس ۴۰ میلی‌گرم خوراکی روزانه برای روزهای شش تا ده و سپس ۲۰ میلی‌گرم خوراکی روزانه برای روزهای یازده تا بیست و یک) می‌تواند در ترکیب با درمان ضد میکروبی مدنظر قرار گیرد. قطع مصرف داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی از جمله Mycophenolic Acid (Cellcept) و Tacrolimus می‌تواند یکی از گزینه‌های مهم درمان در این افراد باشد.

تجویز معمول پیشگیری ضد میکروبی منجر به کاهش چشمگیری در بروز PCP پس از SOT خواهد شد. پیشگیری از Pneumocystis باید برای همه گیرندگان SOT در سه تا دوازده ماه اول پس از پیوند، زمانی که سرکوب سیستم ایمنی حداکثر است، در نظر گرفته شود و در شرایط خاص باید این دوره پیشگیری تمدید شود. تمدید یا شروع مجدد پروفیلاکسی باید در بیمارانی که برای درمان رد پیوند به سرکوب ایمنی قوی نیاز دارند و همچنین برای دریافت کنندگان کورتیکواستروئیدها (prednisone با دوز ۲۰ میلی‌گرم در روز برای بیش از دو تا سه هفته) مدنظر قرار گیرد.

### معرفی Case شماره ۳:

فرد مورد بررسی، یک خانم ۳۶ ساله بود که پیوند کلیه را از یک فرد متوفی دو سال قبل دریافت کرده بود. بیماری اولیه وی سندروم نفروتیک ممبرانوس بوده است. پیوند با داروهای سرکوبگر ایمنی Thymoglobulin با دوز 6 mg/kg و پالس Prednisolone برای بیمار شروع و در ادامه Mycophenolic Acid با دوز ۲ گرم و Tacrolimus با دوز ۳ میلی گرم دو بار در روز برای بیمار تجویز گردید.

بیمار طی ۳ سال، پیگیری منظم ماهیانه داشته و به مدت ۶ ماه Ganciclovir Prophylaxis دریافت کرده است. ۱۶ ماه پس از پیوند به دلیل افزایش کراتینین به 1.9 mg/dL، بیوپسی برای وی انجام و پس‌زدگی حاد از نوع ACR IIB با Thymoglobulin درمان و سرانجام بیمار با کراتینین 1.4 mg/dL ترخیص گردید.

در آخرین بررسی ماهیانه، کراتینین بیمار 2 mg/dL و سونوگرافی نرمال بود. در بیوپسی کلیه التهاب Interstitium بدون درگیری گلومرول و SV40+ مشخص گردید. تست PCR برای CMV منفی و برای BK = 500000 copies گزارش گردید.

#### به عنوان Consultant Nephrologist:

- در این بیمار چه اصول کلیدی را در کنترل عفونت و پیروسی در نظر می‌گیرید و چه اقدامات درمانی و احیانا پیشگیرانه را توصیه می‌کنید؟

پیشگیری و همچنین درمان عفونت‌های ویروسی در گیرندگان پیوند به حداقل درمان سرکوب سیستم ایمنی بدن مطابق با بقای پیوند و استفاده از درمان‌های ضدویروسی متناسب با خطر موجود متکی است. ویروس BK به دلیل دشواری در تشخیص و درمان، چالش بزرگتری در مدیریت پس از پیوند و بقای پیوند ایجاد می‌کند. نفروپاتی BK در یک تا پنج درصد دریافت کنندگان پیوند ایجاد می‌شود و در ۵۰٪ موارد از دست دادن عملکرد کلیه آلوگرافت رخ می‌دهد.

درمان عفونت ویروسی بیمار مذکور شامل IVIG، قطع Mycophenolic Acid و جابگزینی با Leflunomide با دوز ۴۰ میلی گرم در روز می‌باشد. همچنین، دوز Tacrolimus بایستی

کاهش یافته و به سطح دارویی 3 ng/dL برسد. Prednisolone بایستی به میزان 5 mg در روز ادامه یابد. با انجام چنین اقداماتی، پس از دو هفته درمان، سطح PCR ویروسی به نصف کاهش یافت و طی بررسی مرتب PCR، سرانجام بعد از سه ماه، سطح PCR منفی گردید و میزان کراتینین بیمار روی 1.4 mg/dL ثابت باقی ماند.

به طور کلی در اکثر پاسخ‌دهندگان به پیوند دوز داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در گیرندگان پیوند با BK Viremia حدود ۷۰٪ کاهش یافته است. کاهش در دوزهای مهارکننده‌های Calcineurin و آنتی-متابولیت‌ها (مانند MMF) خط اول برای اکثر پاسخ‌دهندگان به پیوند است و به دنبال آن سوئیچ به داروهای جایگزین روی می‌دهد، به عنوان مثال، در مورد مهارکننده‌های Calcineurin (سوئیچ از Tacrolimus به Cyclosporine) و در مورد درمان با آنتی-متابولیت (سوئیچ از MMF به Leflunomide یا از MMF به Azathioprine)، سپس رژیم دارویی بدون تغییر در دوزهای مهارکننده‌های Calcineurin از MMF به Leflunomide تغییر می‌کند و به دنبال آن ترکیب دوز پایین Tacrolimus و مهارکننده‌های mTOR تجویز می‌گردد. هنگامی که نفروپاتی مرتبط با ویروس BK (BKVAN) ایجاد شود، طیف وسیعی از گزینه‌های درمانی کمکی (Adjuvant) در دسترس خواهد بود.

### بحث و نتیجه‌گیری

عفونت پولیوماویروس BK در کلیه‌های پیوندی که منجر به BKVAN می‌شود، یکی از دلایل مهم از بین رفتن آلوگرافت است و گزینه‌های درمانی محدودی دارد. اطلاعات اخیر حاکی از آن است که BK Viremia تقریباً ۱۰٪ افراد را در ۱۲ ماه اول پس از پیوند کلیه تحت تأثیر قرار می‌دهد. در میان گیرندگان پیوند مبتلا به BKVAN، خطر کلی از دست دادن آلوگرافت به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد و در ۵ سال اول پس از تشخیص حدود ۵۰٪ تخمین زده می‌شود.

تشخیص به موقع BK Viremia از طریق غربالگری ممکن است باعث کاهش منطقی دوز سرکوب سیستم ایمنی بدن شود و از اثرات مخرب BKVAN نظیر از دست رفتن زودرس آلوگرافت ممانعت به عمل آورد.

به طور کلی، کاهش نگهدارنده سرکوب سیستم ایمنی را برای اکثر گیرندگان پیوند کلیه با BK Viremia قابل تشخیص یا BKVAN اثبات شده از طریق بیوپسی توصیه می‌گردد. اهداف کاهش سرکوب سیستم ایمنی، بازگرداندن ایمنی در برابر BK بدون ایجاد رد پیوند است. رویکردهای کاهش سرکوب سیستم ایمنی در مراکز پیوند متفاوت است و هیچ کارآزمایی کنترل شده تصادفی وجود ندارد که با مقایسه پروتکل‌های مختلف به نتیجه واحدی دست یافته باشد و پروتکل‌ها در مراکز درمانی مختلف و بسته به وضعیت خاص هر بیمار متفاوت است.

در حالی که دوز داروی سرکوبگر سیستم ایمنی در حال کاهش است، بیماران باید از نزدیک تحت نظر قرار بگیرند، زیرا بایستی مداخلات بیشتر بر اساس پاسخ بالینی و ویروس‌شناسی انجام گیرد. رفع کامل Viremia ممکن است چندین ماه طول بکشد. قبل از کاهش دوز داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی، یک PCR کمی BK پلاسما انجام می‌شود و متعاقباً PCR کمی پلاسما هر یک تا دو هفته کنترل می‌شود تا زمانی که DNA ویروس برای دو آزمایش متوالی بدست آمده با فاصله حداقل یک هفته غیرقابل تشخیص باشد. علاوه بر این، سطح کراتینین سرم به صورت هفتگی کنترل می‌شود. در هر زمان که کاهش دوز داروی سرکوبگر سیستم ایمنی را داریم، سطح کراتینین سرم بیش از ۲۵ درصد از حد پایه افزایش یابد، بیمار حتماً باید از نظر رد حاد پیوند ارزیابی شود.

### درمان‌های کمکی (adjuvant)

تحقیقات نشان داده است که چندین ماده دارای فعالیت ضد BK در شرایط In Vitro هستند. با این حال، به طور معمول از هیچ یک از این عوامل ضدویروس برای درمان عفونت BK استفاده نمی‌شود، به دلیل اینکه اثربخشی این عوامل به درستی ثابت نشده است و به وضوح مشخص نگردیده است که استفاده از این روش‌های درمانی برتر از کاهش سرکوب سیستم ایمنی باشد:

**ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg):** داروهای IVIG موجود در بازار حاوی آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده‌ی BK و علیه همه‌ی ژنوتیپ‌های اصلی آن هستند. استفاده کمکی از IVIG ممکن است در بیماران مبتلا به BKVAN که به کاهش سرکوب سیستم ایمنی پاسخ نمی‌دهند و افرادی که دچار هیپوگاماگلوبولینمی شدید (به عنوان مثال  $\text{Immunoglobulin G [IgG]} < 400 \text{ mg/dL}$ ) هستند، مفید



باشد. در صورت استفاده، IVIG با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هر سه هفته همراه با کاهش داروی سرکوبگر سیستم ایمنی تجویز می‌شود. به طور معمول قبل از شروع تزریق، هیدراتاسیون وریدی با نرمال سالین (10-20 mL/kg) انجام می‌شود تا خطر آسیب حاد کلیه (AKI) کاهش یابد.

**Leflunomide:** داروی Leflunomide نوعی داروی آنتی‌متابولیت است که هم فعالیت سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی و هم خاصیت ضدویروسی دارد. استفاده از Leflunomide با توجه به بازدهی نامشخص، نیمه عمر طولانی، پتانسیل سمیت خون و سمیت کبدی چندان توصیه نمی‌گردد.

**Cidofovir:** داروی Cidofovir آنالوگ نوکلئوتید سیتوزین است که در برابر DNA ویروس‌های مختلف فعال است و هم برای رتینیت مرتبط با CMV و هم برای درمان موضعی زگیل‌های تناسلی استفاده می‌شود. Cidofovir در شرایط In Vitro فعالیت متوسطی در برابر پولیوماویروس‌ها دارد. این دارو فقط در صورت عدم موفقیت در سایر مداخلات، برای درمان BKVAN در نظر گرفته می‌شود.

## References:

1. Peleg AY, Husain S, Kwak EJ, Silveira FP, Ndirangu M, Tran J, et al. Opportunistic Infections in 547 Organ Transplant Recipients Receiving Alemtuzumab, a Humanized Monoclonal CD-52 Antibody. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(2):204-12.
2. Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3):375-81.
3. Wu G, Vilchez RA, Eidelman B, Fung J, Kormos R, Kusne S. Cryptococcal meningitis: an analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2002;4(4):183-8.
4. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2010;50(3):291-322.
5. Choukri F, Menotti J, Sarfati C, Lucet JC, Nevez G, Garin YJ, et al. Quantification and spread of *Pneumocystis jirovecii* in the surrounding air of patients with *Pneumocystis pneumonia*. *Clin Infect Dis*. 2010;51(3):259-65.

6. McKinnell JA, Cannella AP, Kunz DF, Hook EW, 3rd, Moser SA, Miller LG, et al. Pneumocystis pneumonia in hospitalized patients: a detailed examination of symptoms, management, and outcomes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected persons. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(5):510-8.
7. Fujii T, Nakamura T, Iwamoto A. Pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection: clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. *J Infect Chemother*. 2007;13(1):1-7.
8. Azoulay É, Bergeron A, Chevret S, Bele N, Schlemmer B, Menotti J. Polymerase chain reaction for diagnosing pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest*. 2009;135(3):655-61.
9. Boyum DA. BK virus in kidney transplantation: a case study. *Prog Transplant*. 2004;14(3):176-80.
10. Bohl DL, Brennan DC. BK virus nephropathy and kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2 Suppl 1:S36-46.
11. Kable K, Davies CD, O'Connell PJ, Chapman JR, Nankivell BJ. Clearance of BK Virus Nephropathy by Combination Antiviral Therapy With Intravenous Immunoglobulin. *Transplant Direct*. 2017;3(4):e142.
12. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005;79(10):1277-86.
13. Johnston O, Jaswal D, Gill JS, Doucette S, Fergusson DA, Knoll GA. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation*. 2010;89(9):1057-70.
14. Randhawa P, Pastrana DV, Zeng G, Huang Y, Shapiro R, Sood P, et al. Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK. *Am J Transplant*. 2015;15(4):1014-20.
15. Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation*. 2006;81(5):704-10.
16. Chong AS, Zeng H, Knight DA, Shen J, Meister GT, Williams JW, et al. Concurrent antiviral and immunosuppressive activities of leflunomide in vivo. *Am J Transplant*. 2006;6(1):69-75.
17. Meier P, Dautheville-Guibal S, Ronco PM, Rossert J. Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(1):148-9.



## شکستگی استخوان بعد از پیوند کلیه

### (Bone Fracture in RTX Recipients)

دکتر هوشنگ سندگل، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

#### مقدمه

شکستگی استخوانی در زنان و مردان پیوند کلیه شده با موربیدیتی‌های مثل درد حاد و مزمن محل شکستگی استخوان و مورتالیتی و مخارج فزاینده درمانی بالا همراه است.

محل شکستگی استخوانی در مطالعات انجام شده و متفاوت گزارش شده است و بین اعدادی با فاصله عجیب مثل ۳ تا ۹۶ در هر هزار نفر-سال متفاوت است. میزان بروز ۵ ساله تجمعی شکستگی بین ۰٫۸۵ تا ۲۷٪ گزارش شده است.

فاکتورهای شایعی که با افزایش خطر شکستگی استخوان پس از پیوند کلیه همراهی دارند عبارتند از: سن بالا، جنسیت مونث، وجود دیابت و قبل از پیوند کلیه تحت دیالیز قرار داشتن. سایر فاکتورهای که کمتر شایع هستند ولی از نظر آماری معنی دار بوده اند عبارتند از: سابقه قبلی شکستگی استخوان و دریافت کلیه از جسد.

در یک مطالعه به بررسی شکستگی‌های که به بستری شدن در بیمارستان منجر شده اند<sup>۱۶،۱۷</sup> و در مطالعه دیگر فقط به بررسی شکستگی هیپ پرداخته اند<sup>۱۲،۱۳</sup> و یک مطالعه هم شکستگی‌های ناحیه پا را بررسی کرده است.<sup>۱۴</sup>

در مطالعه دکتر Bull و همکاران<sup>۱۲</sup> فقط بیمارانی را که شکستگی هیپ داشته اند بررسی کرده و میزان وقوع آنرا در بیماران پیوند کلیه را ۳٫۳ در هزار نفر-سال گزارش کرد.

در مطالعه دیگر Coney و همکاران وقتی همه سایتهای استخوانی مختلف را کنار هم گذاشته و مطالعه کرده اند، میزان شکستگی را ۶٫۹۹ در هزار نفر-سال گزارش کرده اند.

در مطالعه Nkle و همکاران متوجه شدند وقتی پروتکل کاهش و قطع پردنیزولون بکار رفته باشد، بروز شکستگی‌ها ۸٫۵ در هزار نفر-بیمار-سال بوده و در مقابل گروه‌های که پردنیزولون را کماکان مصرف کرده اند این عدد ۸ بیمار سال در هر هزار نفر بود.<sup>۱۶</sup>

در شش مطالعه که سایتهای شکستگی را بررسی کرده بودند شایع ترین محل‌های شکستگی هیپ ۱۶،۱۱،۶ و پا ۱۵،۷ بودند.

وقتی در هر مطالعه ای سایتهای متعدد و شکستگی بررسی شده بود، شکستگی هیپ مسئول ۴ تا ۴۰ درصد شکستگی‌ها شامل می شد. بر اساس میزان وقوع تجمعی (Cumulative Incidence) میزان ۵ ساله وقوع تجمعی شکستگی‌ها بین ۸۵ تا ۲۶ درصد متغیر بود.<sup>۱۷،۱۵،۱۴،۱۰</sup> در مطالعه Kalker و همکاران فقط شکستگی پا در دیابتی‌ها را بررسی و میزان وقوع تجمعی شکستگی را ۲۷ درصد گزارش کردند<sup>۱۴</sup> و در مطالعه Oplez و همکاران که فقط شکستگی هیپ را بررسی کرده بودند میزان وقوع انرا ۸۵ در صد گزارش کردند. هشت مطالعه اطلاعات زمان وقوع شکستگی‌ها را در دوره پس از پیوند گزارش کرده اند که در یکی از آنها گزارش شده که با گذشت زمان احتمال وقوع شکستگی هم افزایش خواهد یافت.<sup>۷</sup> در یکی دیگر از این مطالعات بروز شکستگی‌ها تا حد یک تا دو سال در بیمارانی که قطع زودرس پردنیزولون از رژیم درمانی را تجربه کرده بودند، کاهش یافته بود.<sup>۱۶</sup> در مطالعه Ball و همکاران بعد از مدت کوتاهی پس از پیوند کلیه میزان شکستگی استخوان در بیمارانی که قبل از پیوند تحت دیالیز خونی بودند ۳۰ درصد بیشتر بوده است.<sup>۱۲</sup> بهرحال پس از حدود ششصد روز از عمل پیوند کلیه خطر در معرض شکستگی استخوان قرار گرفتن این بیماران با کسانی که در این مدت تحت دیالیز بوده اند، یکسان گزارش شده بود.<sup>۱۲</sup>

## ریسک فاکتورها

### سن و جنس

در سه مطالعه مشخص شد که در سنین بالاتر بر خطر شکستگی افزوده می‌شود.<sup>۱۶،۱۵،۶</sup> در مطالعه Nkkel و همکاران در افراد ۴۵ تا ۶۴ ساله که پیوند کلیه شده بودند بیشتر از افراد با سن کمتر از ۴۵ سال در خطر شکستگی استخوان هستند.<sup>۱۵</sup>

در سه مطالعه دیگر نیز گزارش شد که زنان بیش از مردان پس از پیوند کلیه دچار شکستگی استخوان می‌شوند.<sup>۱۶،۱۵،۶</sup> دکتر Opelz و همکاران اعلام کردند که زنان با سن بیش از ۶۰ سال در ریسک بالاتری از وقوع شکستگی استخوان هستند.

### دیابت

در پنج مطالعه دیابت بعنوان ریسک فاکتوری بالقوه برای افزایش شکستگی استخوان پس از پیوند کلیه مطرح شده است.<sup>۱۷،۱۵،۱۳،۶</sup>

### دیالیز قبل از پیوند کلیه

در چهار مقاله از شش مقاله ذکر شده است که شکستگی استخوان پس از دوره‌های از دیالیز قبل از پیوند کلیه بیشتر دیده شده است.<sup>۱۶،۱۵،۱۲،۶</sup>

### سابقه شکستگی قبلی

دو مطالعه عنوان کرده اند که اگر سابقه شکستگی قبل از پیوند وجود داشته باشد احتمال شکستگی پس از پیوند افزایش خواهد یافت.<sup>۱۶،۶</sup>

### پیوند کلیه از جسد

دو مطالعه نشان داده است که اگر دهنده کلیه جسد بوده باشد، بیش از وقتی که دهنده کلیه زنده بوده با افزایش خطر شکستگی استخوان همراهی دارد.<sup>۱۶،۱۵</sup> در مطالعه Nkkel هم افزایش ۳۶ درصدی خطر شکستگی پس از پیوند کلیه از جسد گزارش شده است.<sup>۱۶</sup>

با وجود اینکه از سال ۱۹۷۰ مطالعات در مورد شکستگی استخوان پس از پیوند کلیه آغاز شدند کماکان اتفاق نظر همگانی در خصوص ریسک فاکتورها و شیوع شکستگی استخوان پس از پیوند کلیه وجود ندارد.

بنابراین مطالعه در خصوص این موضوعات هم برای پزشکان هم برای پاسخ به سئوالات بیماران مهم است. چرا که می‌تواند وضعیت پیش آگهی این عارضه و حجم و اندازه واقعی شکستگی استخوان پس از پیوند را آشکار کند. طبق مطالعات موجود و ذکر

شده فعلی شایع ترین محل شکستگی استخوان به دلیل اوستئوپوروزیس در استخوانهای هیپ، مچ و پا ذکر شده است. در این بین شکستگی هیپ بیشترین میزان مورتالیتی و موربیدیتی را در پی خواهد داشت. در یک مطالعه دیگر حدود ۸۱٪ از افرادی که پیوند کلیه شده اند دچار شکستگی استخوانی شده بودند بین ۴۰ تا ۵۴ سال سن داشتند و میزان بروز شکستگی هیپ ۳٫۳ نفر بیمار سال بوده است.<sup>۱۲</sup>

در حالی که در جمعیت معمول شکستگی هیپ در افراد ۵۰ تا ۵۴ ساله بین ۰٫۲ تا ۰٫۳ برای هر نفر سال می‌باشد.

فقط در ۴ مطالعه از ده مطالعه مهمی که بعد از سال ۲۰۰۰ میلادی که در آنها تمایل به کاهش و قطع پردنیزولون وجود داشته، انجام شده است.<sup>۳۷</sup>

این ادعا که در رژیم‌های فاقد استروئید شکستگی استخوان دیده نمی‌شود مورد مناقشه صاحب نظران است. بعنوان نمونه یک مطالعه موید کاهش شکستگی استخوان در رژیم فاقد استروئید بوده است در مقابل مطالعه دیگری مدعی شده است که در این رژیم فاقد استروئید میزان شکستگی تفاوت محسوسی با دریافت کنندگان استروئید نداشته است.<sup>۱۶-۳۸</sup> بنابراین انجام مطالعه آینده نگر در این زمینه توصیه شده است.<sup>۳۹</sup>

**نهایتاً لازم است بدانیم در کدام مقطع زمانی پس از پیوند کلیه کاهش یا قطع پردنیزولون بیشترین اثر را در کاهش شکستگی استخوان خواهد داشت.**

بر اساس آخرین اعلام نظر سایت جامع Cochrane در سال ۲۰۲۰ موارد فوق را می‌توان مد نظر قرار داد. قبل از اینکه بیماران با نارسائی مزمن کلیه پیوند کلیه شوند، تقریباً همه آنها دچار درجاتی از نارسایی کلیه هستند.

بعد از پیوند کلیه کماکان همه آنها درجاتی از کاهش عملکرد کلیه بعد از پیوند کلیه را خواهند داشت و اختلال متابولیسم مینرالها نیز وجود دارد. شیوع اوستئوپوروزیس در جمعیت پیوند کلیه شده حدود ۳۰٪ تخمین زده شده است. خطر بروز شکستگی استخوان چهار برابر جمعیت نرمال برآورد شده است و حدود ۲۲٪ بیماران طی ۵ سال اول بعد از پیوند کلیه شکستگی استخوان را تجربه خواهند کرد.

تبعات بالینی شکستگی استخوان در بیماران پیوند کلیه شده فراتر از چیزی است که به نظر می‌آید. میزان مرگ در این گروه از بیمارانی که دچار شکستگی ران شده اند افزایش خواهد یافت. داروهای بالقوه ای که می‌توان در درمان و پیش‌گیری از شکستگی استخوان در بیماران پیوند کلیه استفاده کرد به شرح زیر هستند:

- ویتامین D
- کلسیترون
- پاراکسی‌تریول
- گروه داروی کلسی‌میتیکها
- آنابولیکها مثل تری‌پاراتاید
- بیوفسفاناتها
- کلسی‌تونین
- دنورزومب

راهنماهای بالینی از جمله KDIGO سال ۲۰۱۷ توصیه کرده است که غلظت ویتامین D در سرم بیماران پیوند کلیه در فواصل توصیه شده در بیماران CKD باشد و به همان شکل هم درمان شود.

یکی از کلیدی‌ترین تغییرات دارویی کاهش هر چه بیشتر پردنیزولون مصرفی البته در صورتی که خطر پس‌زدگی بیشتر نشود، می‌باشد. برعکس توصیه‌های قبلی Cochrane در سال ۲۰۱۷ که عنوان شده بود درمان خاصی برای کاهش خطر شکستگی استخوان پس از پیوند کلیه وجود ندارد، در آخرین توصیه‌های Cochrane سال ۲۰۲۰ عنوان شده تجویز بیس فسفاناتها ممکن است از شکستگی استخوان پس از پیوند کلیه جلوگیری کند.

اطلاعات قابل اندازه‌گیری از اثرات ویتامین D بر شیوع شکستگی استخوان یا کلسیفیکاسیون عروقی وجود ندارد. فقط یک مطالعه پاراتیروئیدکتومی قبل از پیوند کلیه را با تجویز سیناکلست مقایسه کرده است و نتیجه‌گیری کرده که پاراتیروئیدکتومی قبل از



عمل پیوند موجب شده که بیماران این گروه فقط یک مورد شکستگی استخوانی را تجربه کرده باشند ولی تفاوت بارزی در ایجاد بیشتر از حد کلسیفیکاسیون عروقی رخ نداده است.

متاسفانه آخرین به روز رسانی Cochrane در مورد درمان پیش‌گیری کننده از شکستگی استخوان در بیماران پیوند کلیه با تجویز بیس فسفات‌ها کماکان نتایج را نامشخص اعلام کرده است.

نهایتاً انحام DXA و بررسی وضعیت Turnover استخوانی ممکن است برای تصمیم‌گیری درمانی در این بیماران مهم باشد.

در مطالعاتی انجام شده در بیماران پیوند کلیه شده ای که با کمک بیوپسی از استخوان وضعیت متابولیک استخوان ارزیابی شده، مشخص شده که تا ۵۰٪ بیماران مبتلا به بیماری آدینامیک استخوانی بوده و ۲۵ تا ۵۰٪ هم بیماری High Turnover استخوانی دارند.

هرچند استفاده از بیس فسفات‌ها می‌تواند نقش مهمی در جلوگیری از کاهش توده استخوانی داشته باشد ولی به موازات آن قادر هستند که شیوع بیماری Low Turnover را هم بیشتر کنند که این امر خود می‌تواند خطر شکستگی استخوان و افزایش کلسیفیکاسیون استخوانی را هم افزایش دهد. از سوی دیگر استفاده از بیس فسفات‌ها می‌تواند بر شدت هیپوکلسیمی از قبل موجود، بیافزاید و موجب هیپرپاراتیروئیدی بیشتر شوند.

در بیماران با هیپرپاراتیروئیدی و هیپرکلسیمی همزمان انحام پاراتیروئیدکتومی قبل از پیوند کلیه توصیه شده است.

همچنین در بیمارانی که هیپرپاراتیروئیدی ثالثیه دارند، پاراتیروئیدکتومی نسبت به درمانهای دارویی رایج این بیماری ارجح بوده و توسط Cochrane نیز توصیه شده است. بهر حال به نظر می‌رسد تا انحام مطالعات جامع تری در این زمینه انجام نشده با قطعیت کامل نمی‌توان اظهار نظر قطعی که مبنای علمی قوی داشته باشد ابراز کرد.

---

**References:**

1. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2006;70:1358–1366.
2. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA.* 2002;288:3014–3018.
3. Sukumaran NS, Lenihan CR, Montez-Rath ME, et al. Temporal trends in the incidence, treatment and outcomes of hip fracture after first kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2014;14:943–951.
4. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. *Am J Transplant.* 2012;12:649–659.
5. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;86:810–818.
6. Evenepoel P, Cavalier E, D'Haese PC. Biomarkers predicting bone turnover in the setting of CKD. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15:178–186.
7. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, et al. Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1560–1572.
8. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:345–351.
9. West SL, Lok CE, Langsetmo L, et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2015;30:913–919.
10. Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant.* 2008;8:2647–2651.
11. Malluche HH, Porter DS, Monier-Faugere MC, et al. Differences in bone quality in low- and high-turnover renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:525–532.
12. Bala Y, Farlay D, Boivin G. Bone mineralization: from tissue to crystal in normal and pathological contexts. *Osteoporos Int.* 2013;24:2153–2166.
13. Gielen E, O'Neill T, Pye S, et al. Bone turnover markers predict hip bone loss in elderly European men: results of the European Male Ageing Study (EMAS). *Osteoporos Int.* 2015;26:617–627.

14. Cavalier E, Bergmann P, Bruyere O, et al. The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease: a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* 2016;27:2181–2195.
15. Reppe S, Refvem H, Gautvik VT, et al. Eight genes are highly associated with BMD variation in postmenopausal Caucasian women. *Bone.* 2010;46:604–612.
16. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in endstage renal disease. *Kidney Int.* 1993;44:1071–1077.
17. Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJ. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1922–1928.
18. Urena P, Bernard-Poenu O, Ostertag A, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2325–2331.
19. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1532–1538.
20. Vellanki K, Hou S. Menopause in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:710–719.
21. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR, et al. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:515–522.
22. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;56:1084–1093.
23. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int.* 2003;14:570–576.
24. Perrin P, Caillard S, Javier RM, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:2653–2663.
25. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1996;11:337–349.
26. Boonen S, Pye SR, O'Neill TW, et al. Influence of bone remodelling rate on quantitative ultrasound parameters at the calcaneus and DXA BMDa of the hip and spine in middle-aged and elderly European men: the European Male Ageing Study (EMAS). *Eur J Endocrinol.* 2011;165:977–986.

27. Ueda M, Inaba M, Okuno S, et al. Serum BAP as the clinically useful marker for predicting BMD reduction in diabetic hemodialysis patients with low PTH. *Life Sci.* 2005;77:1130–1139.
28. Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag AS, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:2325–2331.
29. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, et al. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:287–293.
30. Abdelhadi M, Nordenstrom J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3845–3851.
31. Lien YH, Silva AL, Whittman D. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1232–1237.
32. Tsuruta Y, Okano K, Kikuchi K, et al. Effects of cinacalcet on bone mineral density and bone markers in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:120–126.
33. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;22:41–50.
34. Doumouchtsis KK, Kostakis AI, Doumouchtsis SK, et al. Associations between osteoprotegerin and femoral neck BMD in hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab.* 2008;26:66–72.
35. Kim CS, Bae EH, Ma SK, et al. Association of serum osteoprotegerin levels with bone loss in chronic kidney disease: insights from the KNOW-CKD study. *PLoS One.* 2016;11:e0166792.
36. Cummings SR, San MJ, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756–765.
37. Viaene L, Behets GJ, Claes K, et al. Sclerostin: another bone-related protein related to all-cause mortality in haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:3024–3030.
38. Drechsler C, Evenepoel P, Vervloet MG, et al. High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;30:288–293.
39. Modder UI, Hoey KA, Amin S, et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res.* 2011;26:373–379.

40. Register TC, Hruska KA, Divers J, et al. Sclerostin is positively associated with bone mineral density in men and women and negatively associated with carotid calcified atherosclerotic plaque in men from the African American-Diabetes Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:315–321.
41. Szulc P, Boutroy S, Vilayphiou N, et al. Correlates of bone microarchitectural parameters and serum sclerostin levels in men: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res.* 2013;28:1760–1770.
42. Cejka D, Jager-Lansky A, Kieweg H, et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:226–230.
43. Thambiah S, Roplekar R, Manghat P, et al. Circulating sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1) in predialysis chronic kidney disease (CKD): relationship with bone density and arterial stiffness. *Calcif Tissue Int.* 2012;90:473–480.
44. Ishimura E, Okuno S, Ichii M, et al. Relationship between serum sclerostin, bone metabolism markers, and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4315–4320.
45. Jorgensen HS, Winther S, Bottcher M, et al. Bone turnover markers are associated with bone density, but not with fracture in end stage kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2017;18:284.
46. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, et al. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone.* 1996;19:549–555.
47. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:1115–1121.
48. Fishbane S, Hazzan AD, Jhaveri KD, et al. Bone parameters and risk of hip and femur fractures in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1063–1072.
49. Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, et al. Fracture burden and risk factors in childhood CKD: results from the CKiD cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:543–550.
50. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, et al. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation.* 2009;87:1846–1851.
51. Naylor KL, Li AH, Lam NN, et al. Fracture risk in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation.* 2013;95:1461–1470.

52. Perrin P, Kiener C, Javier RM, et al. Recent changes in chronic kidney disease-mineral and bone disorders and associated fractures after kidney transplantation. *Transplantation*. 2017;101:1897–1905.
53. Conley E, Muth B, Samaniego M, et al. Bisphosphonates and bone fractures in long-term kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2008;86:231–237.
54. Crandall CJ, Vasan S, LaCroix A, et al. Bone turnover markers are not associated with hip fracture risk: a case-control study in the Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res*. 2018;33:1199–1208.
55. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92:26–36.
56. Bouillon R, Van Herck E, Jans I, et al. Two direct (nonchromatographic) assays for 25-hydroxyvitamin D. *Clin Chem*. 1984;30:1731–1736.
57. Bouillon R, De Moor P, Baggiolini EG, Uskokovic MR. A radioimmunoassay for 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Clin Chem*. 1980;26:562–567.
58. Bouillon R, Coopmans W, Degroote DE, et al. Immunoradiometric assay of parathyrin with polyclonal and monoclonal region-specific antibodies. *Clin Chem*. 1990;36:271–276.
59. Cavalier E, Souberbielle JC, Gadisseur R, et al. Inter-method variability in bone alkaline phosphatase measurement: clinical impact on the management of dialysis patients. *Clin Biochem*. 2014;47:1227–1230.



## جراحی‌های کوچک در بیماران پیوندی (Minor Surgery in Transplant Recipients)

دکتر نوشین دلیلی، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

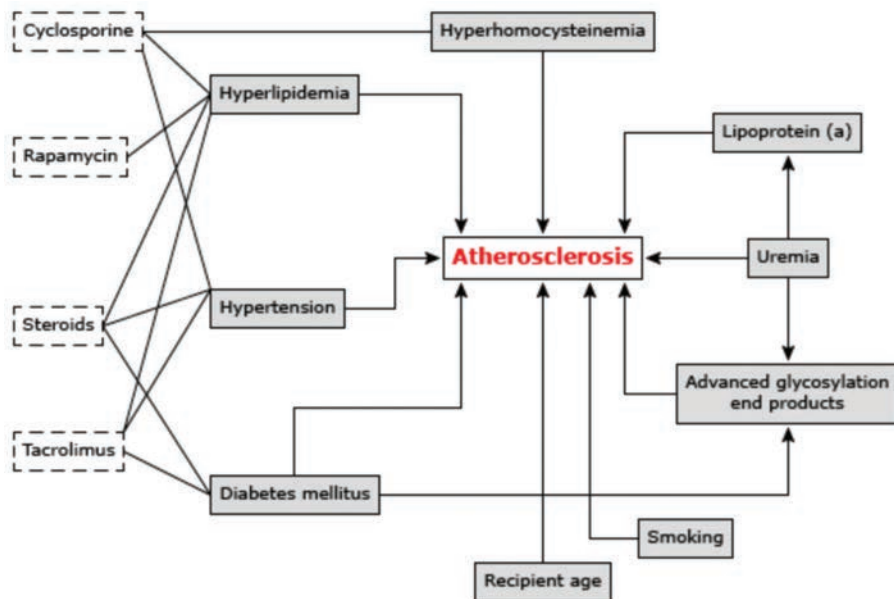
جراحی‌های ماینور شامل پروسیجرهایی است که با روش‌های کوتاه جراحی بر یافت‌های سطحی انجام می‌شود (معمولا بوسیله بی‌حسی موضعی و با حداقل عوارض). ملاحظاتی که باید قبل از هر پروسیجر جراحی در بیمار پیوندی رعایت گردد بطور کلی مشابه همان اساسی است که برای همه بیماران اعمال میشوند با این تفاوت که باید به یاد داشت این بیماران بطور مزمز ایمنوساپرس بوده اند. بیماران پیوندی که وضعیت پایدار دارند با اینکه تقریبا میتوانند بطور نرمال مانند بقیه افراد پروسه جراحی را طی کنند اما همیشه در خطر عفونت‌ها هستند. بعلاوه همیشه باید نتایج احتمالی هر عمل جراحی بر عضو پیوندی را نیز مدنظر قرار داد. زیرا برای مثال یک اپیزود افت فشار شدید حین عمل میتواند عواقب وخیمی بر کلیه پیوندی اعمال کند. لذا همواره در این بیماران روشهای جراحی Minimal Invasive ترجیح داده میشوند. در مورد ادامه داروهای ایمنوساپرسیو ارجح آن است که تا حد امکان دوز نگهدارنده داروهای ایمنوساپرسیو بصورت خوراکی ادامه یابد. فقط در صورت بروز عوارض گوارشی بعد عمل مانند ایلئوس یا اسهال بهتر است موقتا از فرمولاسیونهای تزریقی دارو با دوز تنظیم شده (Adjust) استفاده گردد. چون فرم تزریقی سیرولیموس وجود ندارد استثنائا اگر امکان استفاده از داروی خوراکی وجود نداشت این دارو را میتوان بطور گذرا قطع کرد. در هر شرایطی که عارضه تهدید کننده حیات به وجود آید برای مثال سپسیس که به درمانهای معمول پاسخ نمی‌دهد، ترجیحا باید تمام داروهای ایمنوساپرسیو بیمار جهت حفظ جان در قبال از بین رفتن کلیه پیوندی قطع گردد. این بیماران باید دقیق فالوآپ شوند و در اولین زمان ممکن داروهای بیمار مجدد برای کاهش ریسک ریجکشن شروع شود. در بیشتر موارد نیازی به استفاده از دوز بالای گلوکوکورتیکوئید قبل از اعمال جراحی ماینور در بیمار پیوندی نیست و دادن دوز بالای کورتون قبل از چنین



جراحی‌هایی فقط خطر عفونت زخم و عوارض گوارشی را بالا می‌برد. اگر لازم است تا بیمار ناشتا باشد از هیدروکورتیزون ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت استفاده می‌شود و سپس این دوز را کم می‌کنیم تا زمانی که بتوان داروی خوراکی را برای بیمار شروع کرد.

اگر برای پروسیجر جراحی، اندوسکوپیک و دندانپزشکی لازم است بیمار آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی دریافت کند. از داروهای روتین مثل نسل اول سفالوسپورین‌ها یا آموکسی‌سیلین خوراکی می‌توان استفاده کرد هرچند در بیمارانی که سیکلوسپورین یا تاکرولیموس می‌گیرند بهتر است از مصرف اریترومایسین و کلاریترومایسین بدلیل توانایی افزایش سطح دارویی اجتناب گردد. مصرف آزیترومایسین، سیپروفلوکساسین و کلیندامایسین ایمن است.

باید به این نکته توجه کرد که احتمال بیماری‌های قلبی عروقی در میان پیوندی‌ها بالاست لذا با گرفتن شرح حال دقیق و معاینه فیزیکی لازم است ریسک عوارض قلبی عروقی را برای هر بیمار تخمین زد. در شکل زیر عوامل موثر بر شیوع آترواسکلروز در بیماران پیوندی نشان داده شده است.



---

**References:**

1. Sweis I, Tzvetanov I, Benedetti E. The new face of transplant surgery: a survey on cosmetic surgery in transplant recipients. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33(6):819-826.
2. Qi FZ, Zhang Y, Yang Z, Feng ZH, Gu JY. Plastic surgery after solid organ transplantations. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(10):1184-1187.
3. Gohh RY, Warren G. The preoperative evaluation of the transplanted patient for nontransplant surgery. *Surg Clin North Am.* 2006;86(5):1147-1166, vi.



# مشاوره‌های نفرو لوژی در بخش مراقبت‌های ویژه

فصل سوم



## مشاوره نفرولوژی در مسمومیت‌ها (Intoxications)

دکتر نرگس السادات زاهد، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### مقدمه

علل شایع مشاوره در مسمومیت‌ها در موارد نارسایی حاد کلیه، اختلالات الکترولیت، اسید و باز، و مهمتر از همه تعیین نیاز به درمان‌های اکستراکورپورال (Extracorporeal) است. ما در اینجا به اختصار به اقدامات حمایت کننده اولیه و سپس درمان‌های اختصاصی مسمومیت‌های شایع بصورت گزارشی از بیماران مراجعه کننده بررسی خواهیم کرد.

### اساس درمان مسمومیت

دفع سم از دو راه انجام می‌شود. کورپورال که در واقع تشدید دفع سم از طریق فیزیولوژیک است و یا از طریق اکستراکورپورال که دفع آن از طریق دستگاهی خارج از بدن است.

#### درمان کورپورال شامل:

##### ۱- کاهش جذب یا افزایش دفع از طریق دستگاه گوارش:

شستشوی معده یا لاواژ دیگر توصیه نمی‌شود. بخصوص در بیمارانی که هوشیار نیستند، ریسک اسپیریشن را بالا می‌برد و در مسمومیت با اسید یا قلیا یا هیدروکربن‌های خوراکی منع مطلق دارد.

راه کار دیگر کاهش جذب روده ایی با استفاده از شارکول فعال شده یا MDAC (Multiple Dose Activated Charcoal)، وقتی در چندین دوز داده شود، در دفع بعضی از سموم کمک می‌کند. بنام دیالیز روده ای یا Gut Dialysis است. در ایلئوس وانسداد روده و کاهش سطح هوشیاری و استفراغ‌های مکرر منع مصرف دارد.

روش دیگر شستشوی روده یا Whole Body Irrigation با استفاده از مسهل است، از Electrolyte Balance Polyethylene Glycol یا PEG به میزان دو لیتر در ساعت تا شفاف شدن مدفوع و دفع سموم بطور کامل شود. این روش برای دفع داروهای پیوسته رهش و پوشش دار کاربرد دارد و در مواردی مثل کربامازپین، سالیسیلات، فنوباریتال، کلشیسین، دیگوکسین، تئوفیلین و بادی پکر که حاملین مواد مخدر هستند، کاربرد دارد.

روش دیگر استفاده از رزین‌های تعویض کننده یون یا Ion Exchange Resine مثل استفاده از محلول کی اگزالات برای دفع لیتیم و پتاسیم است.

### ۲- تشدید دیورز یا Force Diuresis:

طبق تعریف باید جریان ادرار بیشتر یا مساوی ۴ تا ۵ سی سی / کیلوگرم وزن / در هر ساعت برسد. تجویز نرمال سالیسین و یا رینگر لاکتات با یا بدون دیورتیک برای رسیدن به هدف توصیه می‌شود. البته این روش غیر از موارد خاص مثل مسمومیت با لیتیم جایگاهی ندارد.

### ۳- قلیایی کردن ادرار یا Urinary Alkalization

هدف یونیزه شدن توکسین و به دام افتادن آن در توبول است. این روش بخصوص در مسمومیت با سالیسیلات و فنوباریتال کاربرد دارد. ارزش این روش‌ها در دفع سموم نامشخص است و در موارد خاصی کاربرد دارند.

### درمان‌های اکسترکورپورال (ECTR)

امروزه یکی از روشهای درمانی در بیماران دچار مسمومیت با داروها و سموم مختلف استفاده از ECTR متناسب با شرایط بیمار و خصوصیات فیزیکی و فارماکوکینتیک دارو است. در مواردی که کلیرانس توکسین از راه اندوژن کم باشد، از روش‌های اکستراکورپورال استفاده می‌شود. کلیرانس اندوژن که از طریق متابولیسم و حذف طبیعی انجام می‌شود، باید با روش‌ها ECTR مقایسه شود. اگر کلیرانس اندوژن کمتر از ۴ سی سی / دقیقه باشد یا کمتر از ۲۰۰ سی سی در دقیقه و با استفاده از ECTR حداقل ۳۰ درصد افزایش یابد، از آن استفاده می‌کنیم.

### معیارهای توصیه شده جهت انجام ECTR

- ۱- بد حال شدن بیمار علی‌رغم درمان‌های نگهدارنده و مراقبت‌های ویژه
- ۲- مسمومیت شدید همراه با کاهش عملکرد مغزی مثل هیپوتانسیون، کوما، اسیدوز متابولیک مقاوم، دپرسیون تنفسی، شرایط قلبی و عروقی ناپایدار و دیس ریتمی قلبی
- ۳- اختلال در مکانیسم حذف طبیعی دارو مثل نارسایی کلیه یا کبد یا قلب
- ۴- مسمومیت با سمومی که اثرات تاخیری متابولیک دارند مثل متانول، اتیلن گلیکول، پاراکوئتات
- ۵- مسمومیت با سموم و یا داروهایی که قابلیت برداشت از طریق دیالیز با سرعت بیشتری نسبت به دفع طبیعی آن از بدن دارند

### فاکتورهای تاثیر گذار بر حذف سموم در ECTR

**فاکتورهای وابسته به دارو یا توکسین:** وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰ دالتون، پروتئین باندینگ کمتر از ۸۰ درصد، VD یا حجم توزیع کمتر از ۱ تا ۲ لیتر، حلالیت در آب، توزیع مجدد دارو از بافت به خون، کلیرانس اندوژن کمتر از ۴ سی سی / کیلوگرم

**فاکتورهای وابسته به درمان:** سطح صافی، صافی High Flux، جریان خون و محلول دیالیز، افزایش الترافیلتراسیون با مایع جایگزین، زمان دیالیز، کاهش Recirculation، استفاده از دو صافی بطور هم زمان بصورت سری، و یا دو مسیر اکستراکورپورئال جداگانه.

### انواع درمان‌های اکستراکورپورئال

شامل همودیالیز، هموفیوژن، هموفیلتراسیون، دیالیز صفاقی و CRRT و گاهی ترکیبی از دو روش، پلاسمافورز و Therapeutic Plasma Exchange (TPE) و Albumin Dialysis یا Liver Assist Device است.



### همودیالیز متناوب یا IHD:

همودیالیز متناوب یا IHD بر سایر روش‌های ECTR ارجحیت دارد و با پیشرفت تکنولوژی صافی‌ها و استفاده از صافی‌های High Flux تا حدود زیادی توکسین‌های با وزن مولکولی بالا هم از جریان خون برداشت میشوند. IHD به سایر روش‌ها به دلایل زیر انتخاب می‌شود:

- با سرعت بیشتری نسبت به سایر روش‌ها سموم را از جریان خون برداشت می‌کند.
- اختلالات متابولیک را هم همزمان اصلاح می‌کند مثل اختلالات الکترولیت، اسیدوباز، اورمی، افزایش حجم، و حتی هیپوترمی.
- در دسترس بوده و کم هزینه تر بوده و راحتتر انجام می‌شود.

### هموپرفیوژن (HP):

یک پروسه درمانی می‌باشد که از طریق عبور خون از یک کارتریج که حاوی مواد جاذب می‌باشد انجام می‌شود. به صورت عمده، ماده جاذب یک ذغال فعال شده یا نوعی خاص از رزین می‌باشد. اگرچه هموپرفیوژن می‌تواند نقش موثرتری در پاکسازی داروهای با اتصال به پروتئین بالا در مقایسه با همودیالیز ایفا کند (به دلیل نقش رقابتی شارکول یا رزین در جذب داروها با پروتئین پلاسما و در نهایت حذف داروها از گردش خون)، صافی‌های فلوکس دیالیز می‌توانند به همین مقدار موثر باشند. هموپرفیوژن قادر به برداشت داروهای محلول در چربی و Non-polar Organic Solute به صورت بسیار موثر تر و کارآمدتری نسبت به همودیالیز می‌باشد. باید توجه داشت که کارتریج هموپرفیوژن قیمت بالاتری دارد و ممکن است که همیشه در دسترس نباشد. اگر برداشت یک دارو از خون توسط هر دو روش هموپرفیوژن یا همودیالیز به یک اندازه انجام شود، همودیالیز روش انتخابی و ارجح می‌باشد و همودیالیز مشکلاتی مثل اشباع شدن کارتریج هموپرفیوژن را ندارد و از عوارض هموپرفیوژن مانند کاهش گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها و هیپوگلیسمی و هیپوکلسمی، و افزایش فیبرینوژن و فیبرنکتین نیز پیشگیری می‌شود.

### هموپرفیوژن و همودیافیلتراسیون مداوم:

درمان مداوم و طولانی مدت (CRRT) به صورت موثری در مسمومیت با داروهای با حجم توزیع بالا (VD) و جابجایی بین بافتی آهسته اثربخشی دارد زیرا از ریباند شدن سطح پلاسمای دارو بعد از درمان (Post-Therapy) جلوگیری می‌کند. دستاوردهای واضح درمان مداوم (CRRT) نسبت به درمانهای روتین در درمان داروهای ریباند شوند به اثبات رسیده است. هموپرفیوژن مداوم در درمان مسمومیت با تئوفیلین و فنوباریتال و همودیافیلتراسیون مداوم در درمان مسمومیت با اتیلن گلیکول و لیتیموم بصورت موفقیت آمیزی استفاده می‌شود، اما هنوز جایگاه آن نامشخص است.

### دیالیز پریتونئال یا PD:

دیالیز صفاقی نمی‌تواند یک درمان موثر جهت سم زدایی از خون باشد. سرعت پاکسازی از سموم به ندرت حداکثر به (تقریباً یک دهم سرعت در همودیالیز) می‌رسد. اگر چه در زمانی که شروع دیالیز به سرعت مقدور نباشد علی‌الخصوص در بچه‌های کوچک، یک جلسه درمانی طولانی مدت با PD می‌تواند یک درمان ارزشمند برای مسمومیت باشد. همچنین تحت شرایط خاص مانند زمانی که بیمار از یک مسمومیت هایپوترمی رنج می‌برد می‌تواند از دیالیز صفاقی جهت کمک کردن به گرم کردن مجدد دمای مرکزی بدن استفاده کرد. کلیرانس در دیالیز صفاقی حدود ۱۰ تا ۱۵ سی سی در دقیقه است و کمتر از ده درصد است و چندان اندیکاسیونی ندارد.

### :Therapeutic Plasma Exchange (TPE) and Plasmapheresis

با استفاده از روش گریز از مرکز و اولترافیلتراسیون سلول‌های خونی خود فرد از پلاسما جدا شده و دوباره تزریق می‌شود، مایع جایگزین آلبومین و یا FFP است. در TPE برداشت پلاسما نباید از ۵۰ سی سی در دقیقه بیشتر

باشد. نقش آن در مورد توکسین‌هایی است که شدیداً پروتئین باند با وزن مولکولی بالاتر از ۵۰ هزار دالتون هستند و در مسمومیت با Cisplatin, Vincristin, Levothyroxine کاربرد دارد. در واکنش‌های شدید به Rituximab هم از این روش استفاده می‌شود.

### :Liver assist device or Albumin dialysis

یک روش جدید است که در هپاتیت فولمیننت یا سیروز شدید تا زمان پیوند کبد کاربرد دارد. در این روش آلبومین به مایع دیالیز اضافه می‌شود. از نظر تئوری گزانتوبیوتیک‌ها در این روش برداشت میشوند و مواد اندوژن مثل اسیدهای صفراوی و بیلیروبین دفع می‌شود. در موارد هپاتوتوکسیسیته ناشی از داروهایی مثل استامینوفن و یا قارچ Amonita میتواند کمک کننده باشد. البته هنوز به علت کلیرانس محدود آن، قیمت بالا، عوارض و دسترسی به آن محدود است.

در نهایت بعضی از داروها مثل TCA، باربیتورات‌های کوتاه اثر، محرک‌ها Street Drug قابل برداشت به روش‌های اکستراکورپورال نیستند و مرگ سریع اتفاق می‌افتد.

## معرفی بیمار

بیمار خانم ۴۹ ساله به اورژانس با کاهش سطح هوشیاری از دو ساعت قبل از مراجعه آورده شده بیمار به علت چاقی مفرط تحت درمان با متفورمین روزانه ۱ گرم بوده است. و از هفته پیش به علت دردهای مفصلی ایبوپروفن مصرف کرده است. در معاینه مردمک‌ها پاسخ به نور داشت و میدسایز بود و علائم نورولوژیست فوکال نداشت. همراه بیمار اظهار می‌کند که بیمار از دو ساعت قبل مراجعه دچار تهوع و استفراغ و درد شکم بوده و در محتویات استفراغ بیمار قرص‌های سفید دیده شده جهت بیمار اقدامات نگهدارنده انجام شد، بیمار انتوبه شد و با توجه به احتمال مسمومیت

دارویی شارکول فعال به میزان ۵۰ گرم گاواژ شد و از لاین وریدی سرم رینگر ۵۰۰ سیسی انفوزیون شد: عائم حیاتی و آزمایشات بیمار به شرح زیر است:

Bp:90/60, HR:100/min RR:24/min tem:35.5 O2sat:95%.roomair

BS:45mg/dL BUN:25mg/dL , Cr:1mg/dL, LFT:normal,

VBG: ph:6.9 , pco2:24mmhg, po2:70mmhg, Hco3:4.7mEq/l,

Na:142meq/l, K:3.9meq/l, CL:108meq/, Albumine:3.5g/l,

Lactate:23(0.5-2.2),mmol /l

U/A:ketones:negatives

Serumketon:negative

با توجه به میزان قند بلافاصله گلوکز هیپرتونیک ۵۰ درصد تزریق شد ولی سطح هوشیاری بهتر نشد. سرم بیمار به قندی ۵ درصد به اضافه ۲ ویال بیکربنات در داخل آن تبدیل شد، فشار خون بیمار مجدداً افت پیدا کرد و به 80 mmHg رسید. انتها سرد و پوست خشک بود، انفوزیون نورآدرنالین شروع شد و فشارخون در حد ۱۰۰/۷۰ میلیمتر جیوه حفظ شد. در چک مجدد ۱ ساعت بعد، قند بیمار 160 mg/dL رسید ولی اسیدوز بیمار اصلاح نشد و هوشیاری بیمار تغییری نکرد.

با توجه به اسیدوز شدید و کاهش سطح هوشیاری مشاوره نفرولوژی درخواست شد.

## بحث

با توجه به شرح حال اولیه، و اختلال هوشیاری و همودینامیک و هیپوگلیسمی نوع اسیدوز بیمار محاسبه شد؛

$$\text{Na} + \text{K} - (\text{CL} + \text{HCO}_3^-) = \text{AG}$$

$$\text{AG} = 30.6; \text{Delta Ratio} = 0.961$$

Calculated Compensation: Expected  $\text{PCO}_2 = 13-17 \text{ mmHg}$

Result: Metabolic Acidosis, Elevated Anion Gap, Concomitant Respiratory Acidosis

اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا، همراه با اسیدوز تنفسی

بنابراین در تشخیص افتراقی با توجه به شرح حال موارد زیر قرار می‌گیرد:  
 اسیدوز لاکتیک، کتواسیدوز الکلی، الکل‌های توکسیک، متفورمین، استامینوفن،  
 سالیسیلات و یا مسمومیت با چند دارو بطور هم زمان (جدول ۱)

**METABOLIC ACIDOSIS  
 ELEVATED ANION GAP**

M: METHANOL, METFORMIN, MASSIVE OD

E: ETHYLENE GLYCOL

T: TOLUENE

A: ALCOHOLIC KETOACIDOSIS

L: LACTIC ACIDOSIS

A : ACETAMINOPHEN

C: CO, CYANID, COLCHICINE

I: INH, IRON, IBUPROFEN

D: DKA

G: GENERLIZED SEIZURE DRUGS

A: ASA SALICYLATES

P: PARALDEHYDE, PHENFORMIN

بنابراین در این مرحله دو نوع برخورد باید انجام شود:

۱- درمان حمایتی اولیه

۲- تشخیص علت

جهت اصلاح همودینامیک و کاهش سطح هوشیاری نیاز به تشخیص و  
 اصلاح اسیدوز بیمار است. جهت درمان اسیدوز لاکتیک نظرات مختلفی در  
 مورد تجویز بیکربنات وجود دارد.

اسیدوز لاکتیک به سه گروه تقسیم می‌شود:

**تیپ A** که در هیپوپرفیوژن بافتی دیده می‌شود مثل Sepsis، ایسکمی روده، نارسایی قلبی، هیپوولمی.

**تیپ B** در اختلال در متابولیسم سلولی است مثل متفورمین با دوز بالا، بدخیمی‌ها، الکلیسم، داروهایی که اختلال در میتوکندری ایجاد می‌کنند.

**تیپ D** که در سوجذب روده و مثل Short Bowel Syndrome دیده می‌شود.

با توجه به شرح حال برای بیمار اسیدوز تیپ A و B مطرح می‌شود.

اگرچه نظرات مختلفی برای اصلاح اسیدوز لاکتیک در مورد تجویز بیکربنات وجود دارد، اکثریت موافق هستند که در در بیماران بدحال و کریتیکال که  $\text{PH} < 7.1$  و  $\text{HCO}_3^- > 6$  دارند، درمان انجام شود. با شرایطی که بیمار کاملاً ونتیله باشد یا انتوبه باشد) با افزایش ریت تنفسی تا بتواند  $\text{CO}_2$  را دفع کند) بیکربنات ۱ تا ۲ سی سی / کیلوگرم داده شود و نیم تا یک ساعت بعد مجدداً چک شود و اگر اصلاح نشد یک محلول ایزوتونیک قلیایی که معادل ۳ ویال بیکربنات ۸٫۴ درصد در یک لیتر سرم قلیایی است، انفوزیون شود.

### بنابراین نیازمند به اقدامات زیر است:

- ۱- تجویز مجدد بیکربنات مجدداً و چک مجدد گازهای خونی
- ۲- بررسی از نظر مسائل عفونی و بخصوص سپسیس و با توجه به سونوگرافی شکم و لگن در بالین بیمار درخواست شد.
- در بررسی‌های انجام شده مشکلی نداشت و نرمال گزارش شده بود.
- ۳- بیمار جهت همودیالیز بطور اورژانس آماده شد. با توجه به اینکه اسیدوز لاکتیک مقاوم به درمان دارد و اختلال هوشیاری در زمینه مصرف دارویی که قابلیت دیالیز دارو، بیمار کاتتر گذاری شد و همودیالیز انجام شد.

### در مسمومیت‌ها معیارهای توصیه شده جهت انجام ECTR

- ۱- بد حال شدن بیمار علیرغم درمان‌های نگهدارنده و مراقبت‌های ویژه
  - ۲- مسمومیت شدید همراه با کاهش عملکرد مغزی مثل هیپوتانسیون، کوما، اسیدوز متابولیک مقاوم، دپرسیون تنفسی، شرایط قلبی و عروقی ناپایدار و دیس ریتمی قلبی
  - ۳- اختلال در مکانیسم حذف طبیعی دارو مثل نارسایی کلیه یا کبد یا قلب
  - ۴- مسمومیت با سمومی که اثرات تاخیری متابولیک دارند مثل متانول، اتیلن گلیکول، پاراکوئتات، متفورمین
  - ۵- مسمومیت با سموم و یا داروهایی که قابلیت برداشت از طریق دیالیز با سرعت بیشتری نسبت به دفع طبیعی آن از بدن دارند.
- با توجه به افزایش چشمگیر لاکتات و افزایش آنیون گپ علاوه بر بررسی علل اسیدوز لاکتیک، سطح استامینوفن و سالیسیلات درخواست شد. کتواسیدوز الکلی، همراه با هیپوگلیسمی مطرح بود که سطح الکل درخواست شد. البته شواهدی دال بر مصرف الکل وجود نداشت.
- بنابراین در چنین بیماری با توجه به شرح حال و آزمایشات بیمار اسیدوز لاکتیک تیپ A و B مطرح شده و مسمومیت با دارو با متفورمین و سالیسیلات و استامینوفن در راس تشخیص هستند. البته الکل‌های توکسیک هم مهم هستند که با توجه به شرح حال و معاینه بیمار غیر محتمل میباشند. البته اقدامات اورژانس قبل از تشخیص باید انجام شود.

### مسمومیت متفورمین (Metformin Toxicity)

متفورمین پرمصرف‌ترین دارو در دیابت نوع دو است. متفورمین از طریق کاهش جذب گلوکز از روده و افزایش مصرف محیطی آن عمل می‌کند. علاوه بر آن با مهار فعالیت میتوکندری، تولید گلوکز را از لاکتات و گلیسرول کاهش می‌دهد. در نارسایی کبد و کلیه این پروسه پیچیده تر می‌شود. اسیدوز لاکتیک خطرترین عارضه آن است.

اندازه‌گیری سطح متفورمین معمولاً امکان پذیر نیست به همین دلیل هر بیماری که متفورمین دریافت می‌کند و اسیدوز لاکتیک دارد، باید بعنوان توکسیسیته با متفورمین در نظر گرفته شود.

از نظر توکسیکولوژی و توکسوکینتیک، متفورمین با وزن مولکولی ۱۶۵ دالتون و  $VD_{31/kg}$ ، بدون باند پروتئین، توانایی انتشار به کمپارتمان‌های داخل سلولی و باند به میکروزوم دارد. تحت تاثیر متابولیسم کبدی قرار نمی‌گیرد و بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود و دفع رنال آن از طریق ترشح توبولی در پروگزیمال است. کلیرانس نرمال آن ۵۰۰ سی سی در دقیقه بوده و در نارسایی کلیه با احتیاط داده می‌شود. دوز توکسین آن در مسمومیت حاد مشخص نیست اما به نظر میرسد بیشتر از ۱۰۰ سی سی / کیلوگرم وزن بدن باشد.

در تشخیص مسمومیت، علامت اصلی آن علائم گوارشی است مثل درد شکم، تهوع، اسهال، استفراغ، که بدنبال آن اسیدوز لاکتیک و هیپوتانسیون و هیپوترمی و هیپوگلیسمی بندرت دیده می‌شود، تغییرات منتال و پانکراتیت حاد هم گزارش شده است.

#### MALA or Metformin Associated Lactic Acidosis

معمولاً همراه با یک شرایط زمینه ای ایجاد می‌شود بخصوص در نارسایی حاد و مزمن کلیه و مشخصات آن شامل  $PH < 7.35$  و  $Lactate < 45 \text{ mg/mL}$  یا  $5 \text{ mmol/L}$  که در مسمومیت حاد یا مزمن دیده می‌شود، البته اختلاف نظر و بحث در مورد ارتباط متفورمین و اسیدوز لاکتیک وجود دارد و عده ای معتقدند فقط در زمینه‌های مثل سپسیس و یا نارسایی قلبی و کلیه پیش می‌آید. در حالیکه سایرین معتقدند که خودش به تنهایی اسیدوز لاکتیک ایجاد می‌کند. البته شواهدی بالینی متعددی هم بر این ادعا وجود دارد. شیوع واقعی آن مشخص نیست، اما اسیدوز تهدید کننده حیات ۰٫۰۵ به ازاء هر ۱۰۰۰ بیمار در سال دیده می‌شود.

#### علل هیپوگلیسمی در مسمومیت با متفورمین

در غالب مواقع علت هیپوگلیسمی مصرف همزمان چند دارو پایین آورنده قند خون است، اما گزارش‌های از موارد هیپوگلیسمی با متفورمین بطور ایزوله دیده شده که



علل شایع آن افزایش مصرف گلوکز از طریق متابولیسم بی‌هوازی، کاهش دریافت مواد غذایی، کاهش تولید گلوکز از کبد، و کاهش جذب گلوکز از روده می‌باشد.

#### درمان مسمومیت با متفورمین

متفورمین آنتی دوت ندارد و در ابتدا درمان‌های نگهدارنده و کاهش جذب و افزایش دفع دارو از طریق کورپورئال و اکستراکورپورئال نهایتاً انجام می‌شود.

اگر بیمار در عرض ۱ تا ۲ ساعت اول مراجعه کند، استفاده از شارکول فعال موثر (MDAC) بوده و دفع دارو افزایش پیدا می‌کند. بیمارانی که با اسیدوز لاکتیک و هیپوگلیسمی مراجعه کنند باید در ICU بستری شوند.

درمان اکستراکورپورئال نقش تعیین کننده در مسمومیت با متفورمین دارد. زیرا هم اسیدوز لاکتیک بیمار اصلاح می‌شود و هم متفورمین با همودیالیز به سرعت و به راحتی قابل برداشت است و بیمار پاسخ دراماتیک می‌گیرد.

اندیکاسیون ECTR در مسمومیت با متفورمین شامل:

- غلظت لاکتات بیشتر از ۱۸۰ میلی‌گرم در دسی لیتر یا ۲۰ میلی‌مول در لیتر  
 $V_{1} > PH$
- عدم پاسخ به درمان ساپرتیو در MALA
- در حضور شوک و اختلال کار کلیه و کوما

در تحقیقاتی که Lalau et al. و همکارانش انجام دادند نشان دادند که حذف متفورمین از پلاسما بر اساس مدل دو کمپارتمان بوده و در دو مرحله انجام می‌شود و دیالیز کوتاه مدت موثر نیست، و بیمار دچار پدیده ریباند می‌شود و در چندین گزارش در مسمومیت‌های شدید دیالیز IHD با افزایش مدت زمان دیالیز تا ۱۵ ساعت و بیشتر نیاز بوده است. در بیمارانی که اختلال شدید همودینامیک دارند، استفاده از CRRT به شکل CVVHDF یا CVVHD با جایگزینی بیکرنات پیشنهاد می‌شود اگرچه سرعت برداشت خیلی کمتر است، اما دیالیز بیمار تا بهتر شدن همودینامیک امکان پذیر می‌شود.

سرعت برداشت متفورمین در ۶ ساعت به روش IHD معادل یا بیشتر از برداشت آن در مدت ۲۴ ساعت به روش CVVHDF است، البته در مقایسه با کلیرانس نرمال رنال، برداشت از طریق کلیه چند برابر است.

هموپرفیوژن اندیکاسیون ندارد چون اساسا اختلال اسید و باز بیمار اصلاح نمی‌شد.

### مسمومیت با سالیسیلات (Salicylic Acid)

با مصرف بیشتر از ۱۰ تا ۳۰ گرم در بالغین دیده می‌شود. به دو صورت حاد و مزمن اتفاق می‌افتد. تشخیص زودرس آن کلید اصلی درمان است. در هر بیماری که که دچار مسمومیت دارویی افزایش آنیون گپ توجیه نشده دارد باید در نظر گرفته شود. تشخیص بر اساس شرح حال، معاینه بالینی و اختلالات اسید و باز است. تشخیص قطعی بر اساس غلظت آن در سرم است.

علائم بالینی مشخص آن وزوز گوش، سرگیجه و اسهال است و در مسمومیت‌های شدید، هیپرترمی مرکزی و سرگیجه و نهایتاً توهّم و کوما است. زمانیکه کوما اتفاق می‌افتد هیپرونتیلیاسیون بیمار کم می‌شود و پاسخ تنفسی بیمار کم می‌شود که نهایتاً با کاهش PH و افزایش ورود سالیسیلات به CNS همراه می‌شود، که همراه با وزوز گوش و سپس کاهش شنوایی می‌شود. در مراحل اولیه هیپرگلیسمی بواسطه گلوکوکورتولیز و گلوکونئوز، و کاهش مصرف محیطی آن ایجاد می‌شود و هیپوگلیسمی دیرتر اتفاق می‌افتد و در حضور قند نرمال ممکن است ممکن است در مغز هیپوگلیسمی ایجاد شود. به همین دلیل توصیه به درمان با گلوکز هیپرتون می‌شود.

بیماران در بسیاری موارد هیپوتانسیون دارند و نیاز به تجویز مایعات با حجم بالا داند فقط باید مراقب ادم ریه و افزایش حجم بود.

ادم ریه غیر قلبی بطور کلاسیک یک یافته نادر است و به علت لیک کاپیلر است که در درمان محدودیت ایجاد می‌کند.

سالیسیلات در کبد گلوکز را کم می‌کند و تولید لاکتات را افزایش می‌دهد و منجر به اسیدوز لاکتیک می‌شود.

اثر بر پلاکت، ترومبوسیتوپنی داده و در مواردی خونریزی می‌دهد.

تشخیص مسمومیت مزمن بسیار مشکل تر بوده و در بسیاری از موارد داده نمی‌شود. بیشتر در سالمندان اتفاق می‌افتد.

تغییرات اسید و باز بصورت الکالوز تنفسی و اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا از یافته‌های تشخیصی مهم است.

علت الکالوز تنفسی همانطور که ذکر شد تحریک مرکز تنفس در CTZ بوده که اهمیت تشخیص و درمانی دارد.

## درمان

اساس درمان ایجاد الکالوز و دیورز قلیایی است و درمان اولیه کاهش میزان جذب و افزایش دفع MDAC است. یا شارکول فعال و مهم تر از آن ایجاد دیورز قلیایی است. در محیط قلیایی سالیسیلات تجزیه شده و کمتر از BBB یا سد خونی - مغز عبور می‌کند و در کلیه هم با همین مکانیسم دفع توبولی با مکانیسم Ion Trapping دفع سالیسیلات ۳۰ برابر می‌شود. انفوزیون بیکربنات تا  $PH = 7.5$  ادامه پیدا می‌کند و یا اینکه سطح سالیسیلات به کمتر از ۳۰ میلی‌گرم در دسی لیتر برسد.

انتوباسیون بیمار با مسمومیت با سالیسیلات خطرناک بوده و اگر نیاز داشت باید Minute Ventilation افزایش یابد و بیمار الکالوز داشته بود تا سالیسیلات کمتر به CNS راه یابد.

سالیسیلات به راحتی از طریق دیالیز برداشت می‌شود. Highly Dializable است چون هم سایز کوچکی دارد و باند به پروتئین کمی دارد و VD پایین دارد و با همودیالیز متناوب به راحتی برداشت می‌شود، و هم زمان اختلال اسید و باز بیمار را هم همزمان اصلاح می‌کند. سایر روش‌ها مثل هموپرفیوژن و CRRT توصیه نمی‌شود.

اندیکاسیون ECTR در مسمومیت با سالیسیلات موارد زیر است:

- علائم نورولوژیک شامل اختلال هوشیاری و تشنج و کوما
- ادم ریه مقاوم به درمان
- اگر  $\text{PH} \leq 7.2$  باشد.
- در بالغین کراتینین بالاتر از ۲ میلی‌گرم در دسی لیتر و در سالمندان بالاتر از ۱.۵ میلی‌گرم در دسی لیتر
- نارسایی حاد کلیه و یا نارسایی مزمن با GFR کمتر از ۴۵ سی سی در دقیقه
- عدم پاسخ به درمان‌های اولیه و بدتر شدن شرایط بالینی بیمار
- سطح سالیسیلات در مسمومیت حاد و در حضور فونکسیون نرمال کلیه بیشتر از ۹۰ میلی‌گرم در دسی لیتر و در صورت نارسایی کلیه بیشتر از ۸۰ میلی‌گرم در دسی لیتر باشد.

### مسمومیت استامینوفن (Acetaminophen Toxicity)

استامینوفن از داروهای پر مصرف بوده که اغلب مسمومیت آن دست کم گرفته می‌شود در حالیکه یک علت شایع و مهم بوده و از علل شایع نارسایی کبد می‌باشد و اگر قبل از بروز نارسایی کبد، تشخیص و درمان صورت گیرد مورتالیته آن کم و در غیراینصورت مورتالیته سریع و با شیوع بالاست. در آمریکا نیمی از علل نارسایی کبد در اثر مسمومیت با استامینوفن است. ریسک فاکتورهای نارسایی کبد مصرف هم‌زمان الکل، نارسایی مزمن کبدی، ترکیب استامینوفن با داروهای کدئین دار و مصرف غیرعمدی آن است. دوز توکسیک آن در بالغین مصرف بیش از ۴ گرم در روز است و معمولاً پس از نیم تا ۴ ساعت به پیک می‌رسد، اگر با غذا خورده شود، زمان جذب افزایش می‌یابد و بعد ۴ ساعت به پیک می‌رسد. در مصرف هم‌زمان با داروهای آنتی‌کولینرژیک و مخدرهای اپیوئید دیرتر به پیک می‌رسد و در ترکیبات پیوسته رهش هم این اتفاق دیرتر می‌افتد. نارسایی کبد در مواردیکه پس از ۴ ساعت به پیک می‌رسد، بیشتر دیده می‌شود.

متابولیسم آن از طریق میکروزوم کبدی است در دوزهای درمانی نود درصد در کبد متابولیزه می‌شود و با سولفات و گلوکورکورتیکوئید کونژوگه شده و از طریق کبد متابولیزه می‌شود. دو درصد آن بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود.

از نظر تشخیص در تشخیص افتراقی با علل نارسایی کبد قرار می‌گیرد و افزایش ترانس آمینازها تا ۳۰۰۰ و اختلال تست‌های انعقادی مثل PT, PTT, INR دیده می‌شود.

نارسایی کلیه در مراحل بعدی در ۵۰ درصد موارد دیده می‌شود.

علائم بالینی ابتدا خفیف و غیراختصاصی است اما باید به آن توجه کرد چون عدم درمان مورتالیته و موربیدیته را افزایش می‌دهد. در مرحله اول که ۵/۰ تا ۲۴ ساعت اول است با تهوع، استفراغ، تعریق، رنگ پریدگی و ضعف و بی حالی مراجعه می‌کنند. از نظر آزمایشگاهی در این مرحله بدون علامت هستند. فقط در مصرف با دوزهای خیلی بالا دپرسیون سیستم عصبی مرکزی و اسیدوز متابولیک با افزایش آنیون گپ دیده می‌شود که گاهی این علائم به علت ترکیب هم زمان آن با داروهای دیگر مثل دیفن هیدرامین یا اپیوئید و آسپیرین می‌باشد. افزایش آمینوترانسفرازها پس از ۸ تا ۷۲ ساعت دیده می‌شود که بیمار وارد مرحله دوم مسمومیت شده و نارسایی کبد اتفاق می‌افتد و پس از ۳۶ ساعت علائم کامل شده و هیپاتومگالی و اختلالات انعقادی و انسفالوپاتی کبدی ظاهر می‌شود و نارسایی کلیه در ۵۰ درصد موارد دیده می‌شود. در مرحله سوم نارسایی کبد کامل شده و هیپوکلیسمی و اسیدوز لاکتیک ظاهر می‌شود و بیلیروبین افزایش یافته و بیشتر از ۴ میلی‌گرم در دسی لیتر می‌شود و مرگ در این فاز اتفاق می‌افتد. مرحله آخر یا چهارم بیماری مرحله ایی است که اگر بیمار به آن برسد کبد وارد فاز رژنراسیون شده و بهبودی اتفاق می‌افتد و این مرحله بین ۴ تا ۷ روز طول می‌کشد.

بنابراین در صورت شک به مسمومیت به استامینوفن باید سطح پلاسمایی آن اندازه‌گیری شده و و اگر در مرحله اول نرمال بود مجدداً ۴ ساعت دیگر چک شود. از نظر درمانی باید علاوه بر درمان‌های حمایتی و افزایش دفع دارو از طریق دوزهای متعدد شارکول فعال از آنتی دوت آن استیل سیستئین (NAC) استفاده کرد. اگر زمان خوردن دارو مشخص نباشد و یا ۸ ساعت از آن گذشته باشد بهتر است درمان شروع شود و حتی قبل از اینکه جواب آماده شود چون همه بر این مهم اتفاق نظر دارند که استفاده از آن در پیشگیری از آسیب کلیه بسیار موثر است و از نوموگرام در درمان آن استفاده می‌شود. نوموگرام Rumack-Mathew استیل سیستئین بعنوان دهنده گلوتاتیون عمل می‌کند و در ۸ ساعت اول بسیار موثر است اما حتی اگر نارسایی کبد هم اتفاق بی‌افتد، موثر است.

درمان اکستراکورپورئال اگر چه قابلیت استفاده دارد، کمتر استفاده می‌شود. استامینوفن با وزن مولکولی کم و پروتئین باند کم و حجم توزیع کوچکی که دارد به راحتی از طریق دیالیز برداشت می‌شود اما چون معمولاً آنتی دوت مناسب دارد کمتر توصیه به دیالیز می‌شود.

### اندیکاسیون درمان اکستراکورپورئال

نارسایی حاد کلیه که (و به علل کلیوی) نیاز به دیالیز بیمار داشته باشد و در کوما و اسیدوز لاکتیک که در موارد مصرف با دوز بسیار بالا به علت سمیت میتوکندریال دیده می‌شود و یا در مواردیکه بیمار از نظر قلبی - عروقی ناپایدار است، توصیه می‌شود. نکته مهم اینکه آن استیل سیستئین هم با دیالیز برداشت می‌شود و باید دوز آن در زمان دیالیز دو برابر شود تا از اثرات آن بیمار محروم نشود.

در نارسایی کبد روش دیگر استفاده از (Molecular Absorbent Albumine Dialysis) MARS OR SPAD است که در واقع درمان جایگزینی در نارسایی کبد بوده و تا زمانیکه کبد بهبود یابد و یا پیوند کبد انجام شود، اندیکاسیون دارد. البته این روش در دسترس مراکز محدودی است و گران بوده و بطور محدود قابل استفاده است.

بیمار در نهایت با توجه به یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی با تشخیص مسمومیت با متفورمین تحت درمان قرار گرفت. پس از ۱۵ ساعت دیالیز اسیدوز اصلاح شد. بیمار هوشیار شد. همودینامیک اصلاح شد. سطح سالیسیلات سرم منفی و استامینوفن در دو نوبت به فاصله ۴ ساعت منفی بود. بیمار علیرغم اسیدوز شدید با درمان به موقع اسیدوز و همودیالیز در زمان مناسب نجات یافت.

## References:

1. Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, Nolin TD, Lavergne V, Roberts DM. Use of extracorporeal treatments in the management of poisonings. *Kidney International*. 2018;94(4):682-8.
2. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Critical Care Medicine*. 2015;43(8):1716-30. PubMed PMID: 00003246-201508000-00021
3. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(5):805-14
4. van Berlo-van de Laar IRF, Vermeij CG, van den Elsen-Hutten M, de Meijer A, Taxis K, Jansman FGA. Extracorporeal treatment of metformin-associated lactic acidosis in clinical practice: a retrospective cohort study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2020 2020/06/01;76(6):815-20.
5. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 2016;65(2):20-9.
6. Brenner and Rector's The Kidney, 2-Volume Set, 11th Edition, Authors: Alan Yu Glenn Chertow Valerie Luyckx Philip Marsden Karl Skorecki Maarten Taal
7. Hardcover ISBN: 9780323532655, eBook ISBN: 9780323550857, eBook ISBN: 9780323550864, Published Date: 31st October 2019  
Acute Nephrology for the Critical Care Physician 2015th Edition, Kindle Edition by HYPERLINK "[https://www.amazon.com/s/ref=dp\\_byline\\_sr\\_ebooks\\_1?ie=UTF8&field-author=Heleen+M.+Oudemans-van+Straaten&text=Heleen+M.+Oudemans-van+Straaten&sort=relevancerank&search-alias=digital-text](https://www.amazon.com/s/ref=dp_byline_sr_ebooks_1?ie=UTF8&field-author=Heleen+M.+Oudemans-van+Straaten&text=Heleen+M.+Oudemans-van+Straaten&sort=relevancerank&search-alias=digital-text)" Heleen M. Oudemans-van Straaten (Editor), HYPERLINK "[https://www.amazon.com/s/ref=dp\\_byline\\_sr\\_ebooks\\_2?ie=UTF8&field-author=Lui+G.+Forni&text=Lui+G.+Forni&sort=relevancerank&search-alias=digital-text](https://www.amazon.com/s/ref=dp_byline_sr_ebooks_2?ie=UTF8&field-author=Lui+G.+Forni&text=Lui+G.+Forni&sort=relevancerank&search-alias=digital-text)" Lui G. Forni (Editor), HYPERLINK "[https://www.amazon.com/s/ref=dp\\_byline\\_sr\\_ebooks\\_3?ie=UTF8&field-author=A.B.+Johan+Groeneveld&text=A.B.+Johan+Groeneveld&sort=relevancerank&search-alias=digital-text](https://www.amazon.com/s/ref=dp_byline_sr_ebooks_3?ie=UTF8&field-author=A.B.+Johan+Groeneveld&text=A.B.+Johan+Groeneveld&sort=relevancerank&search-alias=digital-text)" A.B. Johan Groeneveld (Editor), HYPERLINK "[https://www.amazon.com/s/ref=dp\\_byline\\_sr\\_ebooks\\_4?ie=UTF8&field-author=Sean+M.+Bagshaw&text=Sean+M.+Bagshaw&sort=relevancerank&search-alias=digital-text](https://www.amazon.com/s/ref=dp_byline_sr_ebooks_4?ie=UTF8&field-author=Sean+M.+Bagshaw&text=Sean+M.+Bagshaw&sort=relevancerank&search-alias=digital-text)" Sean M. Bagshaw (Editor), HYPERLINK "[https://www.amazon.com/s/ref=dp\\_byline\\_sr\\_ebooks\\_5?ie=UTF8&field-author=Michael+Joannidis&text=Michael+Joannidis&sort=relevancerank&search-alias=digital-text](https://www.amazon.com/s/ref=dp_byline_sr_ebooks_5?ie=UTF8&field-author=Michael+Joannidis&text=Michael+Joannidis&sort=relevancerank&search-alias=digital-text)" Michael Joannidis (Editor)

8. Lavergne V, Nolin T, Hoffman R, Roberts D, Gosselin S, Goldfarb D, et al. The EXTRIP (EXtracorporeal TReatments in Poisoning) workgroup: Guideline methodology. *Clinical toxicology* (Philadelphia, Pa). 2012 06/01;50:403-13.
9. Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies, HYPERLINK "<https://www.google.com/search?tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Robert+S.+Hoffman%22>"  
Robert S. Hoffman, HYPERLINK "<https://www.google.com/search?tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Lewis+S.+Nelson%22>"  
Lewis S. Nelson, HYPERLINK "<https://www.google.com/search?tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Mary+Ann+Howland%22>"  
Mary Ann Howland, HYPERLINK "<https://www.google.com/search?tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Neal+A.+Lewin%22>"  
Neal A. Lewin, HYPERLINK "<https://www.google.com/search?tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Neal+E.+Flomenbaum%22>"  
Neal E. Flomenbaum, HYPERLINK "<https://www.google.com/search?tbo=p&tbm=bks&q=inauthor:%22Lewis+R.+Goldfrank%22>" Lewis R. Goldfrank, McGraw Hill Professiona
10. Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emergency Medicine Journal*. 2002;19(3):206-9.
11. Up to date ,acetaminophen toxicity in adult, Authors:Michael J Burns, MDScott L Friedman, MDAnne M Larson, MD, FACP, FAASLD, AGAFSection Editor:Stephen J Traub, MDDeputy Editor:Jonathan Grayzel, MD, FAAEMLiterature review current through: Oct 2020
12. UP to date,metformin toxicity, Authors:Jason Chu, MD,Andrew Stolbach, MD, MPH, FAACT, FACMT, FACEP,Section Editor:Stephen J Traub, MD,Deputy Editor:Jonathan Grayzel, MD, FAAEM ,Literature review current through: Oct 2020
13. UP to date,aspirin poisioing, Authors:Edward W Boyer, MD, PhDKathryn W Weibrecht, MDSection Editor:Stephen J Traub, MDDeputy Editor:Jonathan Grayzel, MD, FAAEMLiterature review current through: Oct 2020





## مایع درمانی در بیماران بد حال

### (Fluid Management in Critically Ill Patients)

دکتر فرین رشید فرخی، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تجویز مایعات در بیماران بدحال علی‌رغم این که به نظر ساده می‌رسد، بسیار پیچیده است و هنوز سوال‌های پاسخ داده نشده زیادی در مورد آن وجود دارد. در واقع مایع درمانی در بیماران بدحال یک شمشیر دو لبه است، یعنی درعین حال که می‌تواند Life Saving باشد، تجویز نادرست آن می‌تواند کاملاً خطرناک باشد. در این مبحث تلاش خواهد شد تا با معرفی یک بیمار و بحث پیرامون آن و با توجه به اطلاعات موجود به سوالات زیر پاسخ داده شود:

- ۱- مقدار مناسب مایع تجویز شده به بیماران بدحال را چگونه می‌توان تعیین کرد؟
- ۲- مراحل مختلف مایع درمانی بیمار بد حال چه هستند و در هر کدام از این مراحل چه اهدافی بایستی در نظر گرفته شوند؟
- ۳- روش‌های تخمین حجم مایعات داخل عروقی چه هستند و چگونه می‌توان Fluid Responsiveness بیمار را پیش بینی کرد؟
- ۴- چه اطلاعاتی در مورد انتخاب مایع مناسب جهت مایع درمانی بیماران بد حال وجود دارد؟

## معرفی بیمار

یک مرد ۶۰ ساله ۷۵ کیلوگرمی با تشخیص پنوموسپسیس در بخش اورژانس بستری می‌شود و به علت نارسایی تنفسی تحت مکانیکال ونتیلاسیون قرار می‌گیرد. در بدو بستری به علت افت فشارخون ۲٫۵ لیتر محلول رینگر لاکتات دریافت می‌کند، آنتی بیوتیک وسیع الطیف تجویز می‌شود و پس از چند ساعت به بخش ICU منتقل می‌شود. بیمار سابقه COPD و سکته قلبی را می‌دهد. یافته‌های زیر به دست می‌آیند:

T = 39 °C, HR = 110, BP = 80/50 mmHg

Physical Exam: Peripheral Edema = 2+

CVP = 14 mmHg

ECG: No Finding in Favor of Acute Ischemia, Frequent PVC

Cardiac Ejection Fraction = 40%

WBC = 20,000/μL, BUN = 65 mg/dL, Cr = 1.1 mg/dL, Na = 138 mEq/L, K = 3.8 mEq/d

Lactate = 6.2 mmol/L

**سوال اول این است که با توجه به اطلاعات فوق آیا نیاز به دریافت مایعات بیشتر جهت اصلاح وضعیت همو دینامیک این بیمار وجود دارد؟**

تشخیص سپسیس، وجود تاکیکاردی، لاکتات بالای خون، یک نسبت بالای BUN به کراتینین و یک فشار متوسط شریانی ۶۰ میلی‌متر جیوه، شواهدی هستند که نیاز به دریافت مایعات بیشتر در این بیمار را مطرح می‌کنند. از طرف دیگر ادم محیطی، مشکلات قلبی، دریافت مایعات در چند ساعت اخیر و CVP بالا نشان می‌دهند که تجویز مایعات بیشتر در این بیمار، می‌تواند مشکل ساز باشد. همان گونه که شوک و هایپوکسی ناشی از آن باعث Multi-organ Failure می‌شوند، Overload مایعات نیز می‌تواند باعث عوارضی چون ادم ریه، اختلال عملکرد ارگان‌های مختلف از جمله کلیه و تاخیر در بهبود زخم‌ها شده و میزان سرویوال بیماران را به طور قابل توجهی کاهش دهد. برخی مطالعات نشان داده اند که حدود ۶۲ تا ۶۴٫۵ درصد بیماران ICU دچار Volume Overload هستند. مطالعاتی که در گروه هتروژنی از بیماران بدحال

انجام شده نشان می‌دهند که فقط نیمی از بیمارانی که از نظر همودینامیک ناپایدار هستند، به تجویز مایعات پاسخ می‌دهند. در سپسیس شدید و یا در شوک سپتیک این میزان پاسخ کمتر و حدود ۴۰٪ است. در بیمارانی که به مایع درمانی پاسخ نمی‌دهند، تجویز بیشتر مایعات می‌تواند وضعیت را بحرانی‌تر کند.

## مراحل مایع درمانی در بیماران بدحال

اخیراً چهار فاز مایع درمانی را در بیماران بدحال تعریف کرده‌اند که در این فازها نحوه درمان، اهداف درمان و روش‌های مانیتورینگ متفاوتند و عامل اصلی جدا کننده این فازها زمان است. این چهار فاز شامل موارد زیرند:

Rescue, Optimization, Stabilization, and Deescalation/Evacuation

تقسیم بندی مایع درمانی به این چهار فاز که با استفاده از کنار هم قرار گرفتن حروف اول هر مرحله به ROSE/ROSD Concept معروف است، توسط Hoste و همکارانش در ۲۰۱۴ پیشنهاد شد و این جا به شرح مختصری از هر مرحله می‌پردازیم.

### Rescue

این فاز، مرحله اول درمان و اولین دقایق یا ساعت‌های تشخیص شوک است. در این فاز هدف Resuscitation یا تجویز سریع مایعات جهت اصلاح وضعیت تهدید کننده حیات و بهبود اکسیژناسیون بافتی است. بررسی وضعیت مایعات بدن بر اساس شرح حال، علائم حیاتی و برون ده ادراری صورت می‌گیرد. این وضعیت در شرایطی چون شوک سپتیک، خونریزی شدید یا دهیدراتاسیون دیده می‌شود. در این مرحله حجم قابل توجهی از مایعات در زمانی کوتاه تجویز می‌شود و نیازی به سیستم‌های مانیتورینگ پیچیده وجود ندارد. هر چند بعضی مطالعات تجویز مقادیر زیاد مایعات در این مرحله را نیز خطر ناک گزارش کرده‌اند.

بر اساس گاید لاین‌های سال ۲۰۱۶، Surviving Sepsis Campaign (SSC)، در این فاز تجویز حداقل ۳۰ سی سی مایعات وریدی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در عرض ۳ ساعت

توصیه می‌شود. ولی مطالعات اخیر نشان دادند که ۳ ساعت زمان طولانی است و میزان مرگ و میر را بالا می‌برد و تجویز بولوس مایعات به میزان نیم تا یک لیتر عرض ۱۵ دقیقه و تکرار آن در صورت نیاز را توصیه کرده‌اند. در مورد این که Resuscitation End Point چگونه تعیین شود هم اتفاق نظر وجود ندارد. در سال ۲۰۰۱، River و همکاران با به کار بردن Protocol Based Early Goal Directed Therapy (EGDT) نشان دادند که اگر هدف درمانی اولیه CVP بین ۸ تا ۱۲، Mean Arterial Pressure (MAP) حداقل ۶۵ میلی‌متر جیوه، برون ده ادراری حداقل 0.5cc/kg/h، Mixed Venous Oxygen Saturation بالای ۷۰٪ و میزان لاکتات نرمال باشد، میزان مرگ و میر به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. اما در سه مطالعه بزرگ اخیر که بر روی تعداد زیادی از بیماران انجام شد، شامل ARISE، PROMISE و PROCESS، علی‌رغم این که میزان مایعات مصرفی، دوز وازوپرسورها و اینوتروپها در دو گروه متفاوت بود، تفاوتی در سرویوال بیمارانی که مایع درمانی آن‌ها بر اساس EGDT بود و آن‌ها که با روش‌های معمول درمان شده بودند، دیده نشد. به هر حال تجویز میزان مایعات بایستی در حدی باشد که حداقل آستانه اتوریگولیتوری ارگان‌های آسیب پذیر مثل مغز و قلب را فراهم کند. در نظر گرفتن فشار متوسط شریانی ۵۵ میلی‌متر جیوه برای قربانیان تروما یا افراد جوان و ۶۵ میلی‌متر جیوه برای بیماران دچار سپسیس و یا افراد مسن دچار Comorbidity‌های متعدد مناسب به نظر می‌رسد. البته در افرادی که سابقه فشارخون بالا یا آترو اسکروز شدید داشتند بهتر است فشار متوسط شریانی هدف ۸۰ تا ۸۵ میلی‌متر جیوه باشد. با وجود این بر اساس اطلاعات فعلی مایع درمانی بیماران بد حال بایستی Individualized باشد. به عبارت دیگر نمی‌توان یک نسخه را برای همه بیماران نوشت.

### Optimization

این فاز مرحله دوم مایع درمانی است و از نظر زمانی ساعت‌ها پس از تشخیص شوک ادامه دارد. در این فاز بیمار هنوز در وضعیت Unstable قرار دارد. هدف حفظ پرفیوژن بافتی و حیات بافت‌هاست. در این مرحله Fluid Challenge انجام می‌شود. یعنی مایعات با مقادیر محدودتری تجویز می‌شوند و پس از بررسی پاسخ بیمار به مایعات تجویز شده مایعات بیشتر تجویز می‌شوند. توصیه می‌شود قبل از تجویز مایعات بیماران در این مرحله از نظر Fluid Responsiveness بررسی شوند تا از تجویز مایعات

اضافی اجتناب شود و بیمار در خطر Overload قرار نگیرد. البته اگر در این مرحله ضرورت دریافت مایع واضح است، مثلاً بیمار خونریزی فعال دارد یا افت فشار بیمار به محض کند کردن سرعت دریافت مایع عود می‌کند، نباید زمان را جهت بررسی پاسخ به مایع درمانی تلف کرد. در مورد تکنیک‌های بررسی Fluid Responsiveness در قسمت‌های بعدی این مبحث توضیح داده خواهد شد. ولی این نکته مهم باید در نظر گرفته شود که تمام افراد سالم Fluid Responsive هستند و یک تست مثبت به تنهایی دلیل بر ضرورت دریافت مایعات نیست ولی در بیماری که در بررسی‌ها Fluid Responsive نیست، مایعات وریدی بایستی قطع شوند.

### Stabilization

این فاز از نظر زمانی روزها یا هفته‌ها پس از وقوع شوک را شامل می‌شود. در این مرحله بیمار Stable است و نیازی به تجویز Aggressive مایعات وجود ندارد و فقط اگر لازم باشد مایعات Maintenance تجویز می‌شوند. متأسفانه در بسیاری از موارد تجویز مایعات در این فاز ادامه پیدا می‌کند و بیمار دچار Volume Overload می‌شود.

### De-escalation

این مرحله نیز روزها تا هفته‌ها پس از شوک را شامل می‌شود و بیمار در دوره Recovery می‌باشد. در این فاز نه تنها نباید مایعات بیشتر تجویز کرد بلکه مایعات اضافی را نیز باید از بدن خارج ساخت. اگر در این زمان به طور خود به خود یک Negative Fluid Balance ایجاد نشد، بایستی از دیورتیک‌ها کمک گرفت. در بیمارانی که نارسایی کلیه دارند ممکن است به دیورتیک‌ها پاسخ ندهند و برای برداشت مایعات اضافی نیاز به اولترافیلتراسیون حین Renal Replacement Therapy داشته باشند.

بیمار مطرح شده در ابتدای بحث چند ساعت اول درمان را گذرانده و به نظر می‌رسد که وارد فاز Optimization شده است. این بیمار کمی بیش از ۳۰ سی سی به ازای هر کیلوگرم مایعات وریدی که توصیه می‌شود است را دریافت کرده و هنوز فشار سیستولیک ۸۰ میلی‌متر جیوه و فشار متوسط شریانی ۶۰ میلی‌متر جیوه است. همان طور که گفته شد در این فاز

هنوز بیمار Stable نیست. تجویز مایعات در این مرحله بایستی پس از تخمین صحیح وضعیت مایعات بدن و بررسی Fluid Responsiveness انجام شود. قبل از این که در ادامه در مورد روش‌های Estimation مایعات بدن بحث شود بایستی یادآور شد که در بیمارانی که افت فشار شدید دارند، خصوصاً آن‌ها که دچار شوک سپتیک هستند، بایستی هر چه سریع‌تر داروهای وازوپرسور را شروع کرد، چرا که نشان داده شده شروع دیر هنگام این داروها میزان مرگ و میر را افزایش می‌دهد. بنابراین بایستی در این مرحله در این بیمار، قبل از هر چیز وازوپرسورها شروع شوند. در شوک سپتیک نوراپی نفرین وازوپرسور انتخابی است. در صورت عدم پاسخ علی‌رغم افزایش دوز باید داروهای دیگر مثل اپی نفرین به آن اضافه شوند. اپی نفرین علاوه بر خاصیت وازوپرسور، اینو تروپ نیز می‌باشد و در این بیماران که ممکن است کاردیو دپرفشن ناشی از سپسیس را هم داشته باشند، داروی مناسبی است.

### ارزیابی وضعیت مایعات بدن Fluid Assessment

تخمین صحیح وضعیت مایعات داخل عروقی یکی از پیچیده‌ترین مسائلی است که بر سر راه کلینیسین‌هایی که با بیماران Critically Ill سر و کار دارند، وجود دارد. هدف اصلی این است که علاوه بر تعیین وضعیت مایعات داخل عروقی به این سوال پاسخ داده شود که آیا تجویز مایعات وریدی باعث بهبود وضعیت همودینامیک بیمار و پرفیوژن بافتی و نیز افزایش برون‌ده ادراری می‌شود یا نه؟ چون اگر چنین نشود تجویز مایعات بیشتر حاصلی جز کاهش سرویوال بیمار ندارد.

اولین ابزاری که هر پزشکی جهت بررسی وضعیت مایعات بدن دارد، معاینه بالینی است. متأسفانه در بیماران بدحال علائم بالینی Sensitivity و Specificity کافی جهت بررسی حجم مایعات داخل عروقی را ندارند.

به عنوان مثال تائیکاردی در بیمار مطرح شده در ابتدای بحث، می‌تواند به علت تب، سپسیس و تحریک سیستم سمپاتیک باشد تا کاهش حجم داخل عروقی. از طرفی ادم این بیمار نیز می‌تواند گمراه‌کننده باشد چون ممکن است ادم و کاهش حجم مایعات داخل عروقی در یک بیمار Critically Ill به طور همزمان وجود داشته باشند. سابقه COPD و تشدید نارسایی قلب راست، کاهش درناژ لنفاوی به علت عدم فعالیت عضلانی اندام تحتانی، نشئت مایعات از طریق اندوتلیوم عروقی به دلیل سپسیس،

کاهش فشار انکوتیک ناشی از دریافت مایعات وریدی و احتباس سدیم از کلیه به علت کاهش پرفیون کلیه و یا قرار گرفتن تحت مکانیکال ونتیلاتور همگی می‌توانند عامل ادم این بیمار و بیماران مشابه باشند. این در حالی است که ممکن است حجم مایعات داخل عروقی این بیمار کافی نبوده و یا به علت Vasodilation ناشی از سپسیس هنوز احتمال افزایش برون ده قلب به دنبال تجویز مایعات وجود داشته باشد.

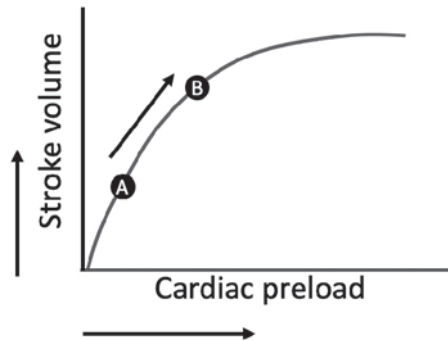
در بیماران بدحال و خصوصاً بیماران دچار سپسیس، نشت مایعات داخل عروقی به فضاهای بینابینی می‌تواند به دلیل تخریب و Desquamation لایه گلیکوکالیکس ایجاد شده باشد. این لایه که سطح اندوتلیوم عروق را پوشانده علاوه بر حفظ تمامیت جدار عروق و ممانعت از نشت مایعات، باعث جلوگیری از تجمع پلاکتها و گلبولهای سفید به دنبال تماس با سلولهای اندوتلیوم عروق می‌شود. ناتریورتیک پپتیدها که خود به علت Volume Overload ترشح می‌شوند نیز می‌توانند به این لایه صدمه زده و نشت مایعات از جدار عروق و ادم را تشدید کنند.

در بیماران بد حال یافته‌های پاراکلینیک مثل درصد اشباع اکسیژن خون وریدی، ناتریورتیک پپتیدها، لاکتات خون و یا Chest X-ray نیز Sensitivity و Specificity کافی از نظر پیش گویی احتمال پاسخ دهی بیمار به تجویز مایعات وریدی ندارند. بنابراین لاکتات بالای این بیمار هم نمی‌تواند راهنمای قوی باشد.

### بررسی Fluid Responsiveness با روش‌های استاتیک:

یکی از این پارامترهای استاتیک که به طور شایع جهت بررسی وضعیت مایعات بدن استفاده می‌شود و می‌تواند بازتابی از پرلود قلبی باشد، فشار ورید مرکزی یا CVP است. در منحنی فرانک استارلینگ تا قبل از رسیدن به پلاتوی منحنی با افزایش پرلود حجم ضربه ای یا Stroke Volume (SV) افزایش می‌یابد. از آن جا که برون ده قلبی حاصل ضرب حجم ضربه ای در تعداد ضربان قلب است، افزایش SV می‌تواند معادل افزایش برون ده در نظر گرفته شود. اگر در نمودار زیر بیمار در نقطه A باشد، تجویز مایعات وریدی با افزایش پرلود می‌تواند باعث جابجایی مثلاً رسیدن به نقطه B شده و SV را افزایش دهد ولی اگر بیمار در ابتدا در قسمت پلاتوی منحنی فرانک استارلینگ باشد، افزایش بیشتر مایعات کمکی به بهبود برون ده قلبی نمی‌کند.





بنابر این بیماری که در نقطه A قرار دارد، Fluid Responsive است و بیماری که در ابتدا در نقطه B قرار دارد Fluid Responsive نیست. اما اشکال در آن جاست که بیماران با CVP مشابه می‌توانند در قسمت‌های مختلف این منحنی قرار بگیرند. نتایج یک متآنالیز نشان داد که CVP فقط در ۵۶٪ موارد می‌تواند Fluid Responsiveness را پیش‌گویی کند. در واقع CVP به فاکتورهای مختلف از جمله حجم مایعات داخل عروقی، کمپلینانس قلب راست، تونوس وریدهای محیطی و Posture بیمار بستگی دارد. ضمناً CVP در بیماری‌های عروق ریوی، بیماری بطن راست، آسیت Tense، نارسایی ایزوله قلب چپ و بیماری‌های دریچه ای قلب قابل اعتماد نیست. جالب است که CVP ممکن است حتی پس از استفاده از مایعات به دلیل حذف Vasoconstriction جبرانی ناشل از تحریک سمپاتیک افت کند. بنابر این ممکن است بیمار CVP پایین داشته باشد و به مایعات پاسخ ندهد یا برعکس CVP بالا داشته و به مایعات وریدی پاسخ بدهد. میزان CVP فقط در مواردی که بسیار پایین باشد، می‌تواند پیش‌بینی کننده خوبی جهت احتمال پاسخ‌دهی به تجویز مایعات وریدی باشد. مطالعات انجام شده ارزش تشخیصی قابل توجهی را برای دیگر پارامترهای استاتیک مثل Right Ventricular End Diastolic Volume، Pulmonary Capillary Wedge Pressure یا Left Ventricular End Diastolic Volume نشان نداده‌اند.

بنابراین CVP بالای بیمار مطرح شده نیز نمی‌تواند نشان‌دهنده عدم پاسخ بیمار به مایعات وریدی باشد. بنابراین پاسخ سوال مطرح شده این است که اطلاعات داده شده در مورد تصمیم‌گیری از نظر ضرورت تجویز مایعات وریدی کافی نیست و بهتر است این بیمار از نظر Fluid Responsiveness با تست‌های دینامیک ارزیابی شود.

### بررسی Fluid Responsiveness با روش‌های دینامیک:

جهت بررسی Fluid Responsiveness می‌توان از روش‌هایی استفاده کرد که باعث افزایش پرلود می‌شوند (مانند تجویز میزان کم مایعات وریدی در Fluid Challenge Test و تغییر Posture در مانور Passive Leg Raising (PLR). پس از آن با بررسی تغییرات SV یا Stroke Volume Variation (SVV) به این نکته پی برد که بیمار در کدام قسمت منحنی فرانک استارلینگ قرار گرفته است. اگر افزایش پرلود باعث افزایش SV به میزان حداقل ۱۰٪ شود، بیمار در شیب بالارو منحنی است و Fluid Responsive محسوب می‌شود و به این بیمار می‌توان مایعات بیشتر تجویز کرد. در غیر این صورت بیمار در پلاتو منحنی قرار دارد و تجویز بیشتر مایعات مضر است.

در Fluid Challenge Test میزان 3 cc/kg یا ۲۵۰ تا ۵۰۰ سی سی مایعات وریدی به صورت بولوس تجویز می‌شود و افزایش SV به میزان ۱۰ تا ۱۵ درصد، ۱۰ تا ۱۵ دقیقه بعد از تزریق به عنوان پاسخ مثبت در نظر گرفته می‌شود. در Mini Fluid Challenge Test میزان ۱۰۰ سی سی مایع عرض یک دقیقه تجویز می‌شود و ارزش معادل Fluid Challenge Test دارد.

PLR یک تست سریع، بی‌خطر و ساده با دقت تشخیصی بالاست. برای انجام این تست در حالی که بیمار در وضعیت نیمه نشسته است اندام تحتانی ۴۵ درجه بالا آورده شده و بالاتنه بیمار به وضعیت افقی بر می‌گردد. این تغییر وضعیت معادل انتقال ۳۰۰ سی سی خون از اندام تحتانی و شکم به قلب است. اگر این مانور حداقل ۱۰٪ افزایش در SV ایجاد کند، نشانه Fluid Responsive بودن بیمار است. حداکثر این اثر یک دقیقه بعد از انجام مانور دیده می‌شود. بر خلاف تصور معمول تغییر فشار خون علامت قابل اعتمادی جهت بررسی Fluid Responsiveness نیست. چون افزایش فشار خون ممکن است بدون افزایش SV اتفاق بیفتد. دلیل این امر می‌تواند به علت اثر تغییر Posture روی فشار خون باشد. تست PLR می‌تواند در افراد با تنفس خود به خودی، بیمارانی که Tidal Volume کمتر از 6 cc/kg دارند و در مبتلایان به ARDS استفاده شود. این تست در کسانی که افزایش فشار داخل شکمی

دارند ارزش تشخیصی بالایی ندارد، چرا که فشار شکمی بالا می‌تواند مانع انتقال خون از اندام‌ها به قلب شود و در کسانی که ICP بالا دارند خطر ناک است.

در بیمارانی که تحت مکانیکال ونتیلاسیون هستند، Heart-Lung Interaction موقعیتی فراهم می‌آورد که بتوان Fluid Responsiveness را در بیمار بررسی کرد. در طی یک تنفس معمولی بازگشت وریدی قلب راست در طی دم افزایش و در انتهای بازدم کاهش می‌یابد ولی این تغییرات در بیماری که تحت مکانیکال ونتیلاسیون هستند برعکس می‌شوند. این بدین معنی است که در طی دم به علت فشار مثبت ونتیلاتور Preload بطن راست کم و Afterload آن زیاد می‌شود و این باعث کاهش برون ده قلب راست می‌شود و به دلیل زمانی که طول می‌کشد که خون بستر عروقی ریه را طی کند، این کاهش برون ده قلب راست که در زمان دم اتفاق می‌افتد چند ضربان دیرتر به صورت کاهش SV قلب چپ ظاهر می‌شود که زمان آن بازدم است. بنابراین در بازدم برون ده قلب کاهش می‌یابد. اگر برون ده قلبی بیمار وابسته به پرلود باشد، تغییرات SV با دم و بازدم تشدید می‌شود و Stroke Volume Variation (SVV) بالای ۱۰٪ نشانه Fluid Responsive بودن بیمار است.

از آن جایی که فشار نبض نیز بستگی به SV دارد، در بیماری که زیر ونتیلاتور است، تغییرات فشار نبض حین دم و بازدم یا Pulse Pressure Variation (PPV) نیز می‌تواند به جای SSV استفاده شود. مطالعات نشان داده اند که PPV بالای ۱۳٪، Sensitivity حدود ۹۴٪ و Specificity حدود ۹۶٪ در تشخیص Fluid Responsiveness دارند. هر چند که این روش محدودیت‌های خاص خود را دارد. بیمار باید حتماً تحت مکانیکال ونتیلاسیون باشد، تنفس خود به خودی نداشته باشد و Tidal Volume حداقل 8 cc/kg باشد تا تاثیر فشار مثبت ونتیلاتور بر روی تغییرات SV مشخص شود. وجود آریتمی نیز باعث اختلال در Cardiopulmonary Interaction می‌شود و ارزش این تست را کم می‌کند.

تغییر بیش از ۱۸٪ در قطر IVC بین دم و بازدم در بیمار تحت مکانیکال ونتیلاسیون نیز Sensitivity و Specificity حدود ۹۰٪ در تشخیص Fluid Responsiveness دارد. End Expiratory Occlusive Pressure (EEO) از تست‌های دینامیک دیگری است

که در آن دستگاه ونتیلاتور در انتهای بازدم به اندازه ی ۱۵ ثانیه متوقف می‌شود. توقف ونتیلاتور با برداشت فشار مثبت باعث افزایش بازگشت وریدی شده مثل Fluid Loading عمل می‌کند و با این روش می‌توان Fluid Responsiveness را حتی در بیماران دارای آریتمی یا تنفس خود به خودی بررسی کرد. اگر SV، ۱۵ ثانیه پس از EEO به میزان ۵٪ افزایش یابد بیمار می‌تواند به تجویز مایعات پاسخ دهد.

روش‌های مختلفی جهت اندازه‌گیری SV وجود دارد. Pulse Counter Analysis که نیاز به گذاشتن Arterial Line دارد و با اندازه‌گیری سطح زیر منحنی قسمت سیستولیک Pulse Pressure Curve می‌توان به طور غیرمستقیم SV را اندازه‌گیری کرد. Transpulmonary Therodilution Technique روش دقیقی در اندازه‌گیری SV است که نیاز به گذاشتن سوان گنز یا CV Line دارد. اندازه‌گیری Subaortic Blood Velocity با کمک اکو کاردیوگرافی، استفاده از اوزوفاژیال داپلر در تعیین جریان خون آئورت و استفاده از داپلر سوپرا-استرنال جهت تعیین فلوی شاخه بالا روی آئورت از روش‌های دیگر اندازه‌گیری SV هستند. هر چند این مسئله که استفاده از روش‌های دینامیک سنسج Fluid Responsiveness تا چه حد می‌تواند باعث بهبود Outcome شود هنوز نامشخص است.

مطالعه بین‌المللی اخیر، نشان داده که در حال حاضر بررسی‌های استاتیک در ۳۶٪ و بررسی‌های دینامیک در ۲۲٪ بیماران بد حال انجام می‌شود.

**سوال دوم در مورد بیمار مطرح شده این است که اگر امکان انجام تست‌های Advanced دینامیک در بررسی Fluid Responsiveness این بیمار وجود داشته باشد کدام تست ارزش تشخیصی بیشتری دارد؟**

با توجه به مد SIMV و احتمال داشتن تنفس خود به خودی بیمار و نیز داشتن آریتمی، تست‌های SVV و PPV در این بیمار ارزشی ندارند. آریتمی مانعی جهت استفاده از تست تغییر قطر IVC حین دم و بازدم نیست ولی وجود تنفس خود به خودی بیمار ارزش تست را کم می‌کند. اما PLR، Fluid Challenge Test و EEO از تست‌هایی هستند که در این مرحله جهت بررسی Fluid Responsiveness در بیمار فوق می‌توان از آن‌ها استفاده کرد.

در بعضی مراکز امکان بررسی Fluid Responsiveness به صورت Advanced به دلایل مختلف مثل عدم امکان مانیتورینگ Stroke Volume به صورت Real Time وجود ندارد. در این گونه موارد ۲۵۰ سی سی محلول کلئوئید یا کریستالوئید عرض ۱۰ دقیقه تجویز می‌شود و Efficacy آن با بهبود ضربان قلب، فشار خون، برون ده ادراری، و Mental Status و نیز Safety آن با پیدایش ادم ریوی یا بالا رفتن فشار داخل عروقی بررسی می‌شود.

برای بیمارانی که به نظر می‌رسد پاسخ داده اند، این پروسه تکرار می‌شود ولی اگر بیمار پاسخ نداد یا علائم نگران کننده وضعیت Safety پیدا شد، تجویز مایع قطع شده و جهت کنترل وضعیت همودینامیک از روش‌های دیگر مثل استفاده از داروهای وازوپرسور استفاده می‌شود.

**سوال آخر که در ادامه ی این مبحث سعی می‌شود به آن پاسخ داده شود این است که چه نوع مایعی برای درمان این بیمار مناسب است و آیا رینگر لاکتات به کار برده شده در فاز Resuscitation این بیمار انتخاب مناسبی بوده است؟**  
محلول‌های کریستالوئید:

استفاده از نرمال سالین در درمان شوک سابقه طولانی مدت دارد. همانطور که می‌دانیم غلظت سدیم و کلر نرمال سالین هر کدام ۱۵۴ میلی اکی والان در لیتر است. هر چند سدیم این سرم کمی بیشتر از پلاسما است ولی علت این تفاوت این است که با حذف پارتیکل‌های جامد شامل لیپیدها و پروتئین‌ها، سدیم در بخش مایع پلاسما ۱۵۴ میلی اکی والان در لیتر است. مشکل اصلی در این سرم کلر آن است، چرا که کلر پلاسما ۹۷ تا ۱۰۷ میلی اکی والان در لیتر است. سدیم فراوان ترین Strong Cation و کلر فراوان ترین Strong Anion پلاسما است. جهت حفظ الکترو-نوترالیتی در بدن ما این فاصله عمدتاً با Weak Anions پر شده است و آنیون ضعیف اصلی در بدن ما بی کربنات است. هر چقدر میزان کاتیون‌های قوی از آنیون‌های قوی در محلولی بیشتر باشد آن محلول قلیایی تر است. به همین دلیل است که PH خون ما ۷٫۳۵ تا ۷٫۴۵ است و نسبت به PH خنثی در طبیعت که ۷ است خون ما یک محیط قلیایی

محسوب می‌شود. PH نرمال سالین که غلظت سدیم و کلر آن مساوی است ۵.۵ است. بنابراین نرمال سالین یک محلول اسیدی است و تجویز مقادیر زیاد آن باعث اسیدوز می‌شود. اشکال دیگر این سرم این است که فاقد یون‌های اصلی دیگر مانند کلسیم، پتاسیم و منیزیم است. به همین دلیل نرمال سالین نام مناسبی برای این سرم به نظر نمی‌رسد. گذشته از این مطالعات مختلف نشان داده اند که تجویز اگزوزن کلر می‌تواند باعث انقباض عروق کلیه، AKI، اختلال عملکرد سیستم گوارشی و افزایش ترشح سیتوکین‌ها شود.

محلول‌های Balanced Crystalloids مانند Ringer Lactate و Plasma-Lyte شباهت بیشتری به پلاسما دارند. در هر دو این سرم‌ها کلر به طور قابل توجه پایین تر و سدیم اندکی کمتر از نرمال سالین است. تفاضل فاصله سدیم و کلر در رینگر لاکتات با لاکتات و در پلاسما لیت با گلوکونات و استات پر شده است. ضمناً در رینگر لاکتات، پتاسیم و کلسیم و در پلاسما لیت، پتاسیم و منیزیم در غلظتی تقریباً مشابه پلاسما وجود دارند.

مطالعه‌ی SPILIT یک تریال تصادفی Blinded است که تفاوتی را بین انسیدانس AKI، نیاز به RRT و مرگ و میر بین بیمارانی که نرمال سالین و کریستالوئیدهای Balanced دریافت کرده اند، نشان نداده است. هر چند که در این مطالعه شدت بیماری چندان بالا نبوده و بیشتر بیماران موارد جراحی‌های الکتیو بودند که کوموربیدیت‌های قابل توجهی نداشتند. در این مطالعه حجم سرم به کار برده شده کم و زیر ۲ لیتر بوده که همه این‌ها ارزش این مطالعه را در مورد مقایسه استفاده از این سرم‌ها در بیماران Critically Ill پایین می‌آورند. اما دو مطالعه وسیعی که اخیراً انجام شده اند و در سال ۲۰۱۸ انتشار یافتند، شامل SMART و SALT-ED افزایش نیاز به RRT و اختلال عملکرد کلیوی را در استفاده از سالین به جای Balanced Crystalloids نشان داده اند.

با وجود نکات بالا تا زمانی که اطلاعات جامع تری در مورد تفاوت استفاده از محلول‌های Balanced و سالین ۰٫۹٪ به دست آید، در درمان بیمارانی که از نظر همودینامیک Unstable

هستند، خصوصاً در مورد بیماران مبتلا به سپسیس که احتمال اسیدوز در مورد آن‌ها بیشتر است، استفاده از Balanced کریستالوئیدها به سالی ۰٫۹٪ ارجح است. البته محلول‌های Balanced کریستالوئیدها هم عوارض خاص خود را دارند. مثلاً رینگر لاکتات که اندکی هایپوتون است و در بیماران با مشکلات نورولوژیک نباید استفاده شود. از لحاظ تئوری استات موجود در پلاسما لیت پتانسیل ساپرشن میوکارد را دارد. مصرف رینگر لاکتات ممکن است سطح لاکتات خون را بالا ببرد ولی این که این امر اثرات سوئی داشته باشد ثابت نشده چون لاکتات رینگر لاکتات، سدیم لاکتات نه لاکتیک اسید است.

#### محلول‌های کلئیدی:

محلول‌های کلئیدی از ماکروملکول‌ها ساخته شده اند و شامل هیدروکسی اتیل استارچ یا HES، ژلاتین، دکستران یا آلبومین هستند. دلیل تمایل به استفاده از این محلول‌ها این بود که به دلیل وزن ملکولی بالا بر خلاف کریستالوئیدها در پلاسما می‌مانند و با سرعت بیشتری مشکلات همودینامیک بیماران را اصلاح می‌کنند. هر چند که مطالعات اخیر نشان داده که در بیماران بدحال نسبت مقدار محلول داخل عروقی نسبت به کل محلول تجویز شده ۱ به ۱۰۲ است که بسیار کمتر از انتظار است. دلیل احتمالی این امر نشت این محلول‌ها به فضای بینابینی به دلیل آسیب اندوتلیال است. ولی در هر صورت، در مقایسه با کریستالوئیدها مقداری از آن‌ها که داخل عروق می‌ماند به طور قابل توجهی بیشتر است.

تعدادی RCT وجود دارند که نشان داده اند که مصرف HES می‌تواند با افزایش احتمال AKI و نیاز به RRT در بیماران Critically Ill و خصوصاً بیماران مبتلا به سپسیس همراه باشد. به دلیل نگرانی‌ها در مورد Safety این محلول‌ها، از سال ۲۰۱۳، The European Medicine Agency توصیه کرد که HES نباید در بیماران بدحال مصرف شوند.

آلبومین تنها محلول کلئیدی طبیعی است که به عنوان مایع جایگزینی داخل وریدی می‌تواند استفاده شود. آلبومین ماده اصلی تعیین کننده فشار انکوتیک پلاسما است. علاوه بر این مطالعات مختلف نشان داده که آلبومین می‌تواند باعث Stabilization گلیکوکالیکس شود و نیز خواص آنتی اکسیدان، ایمونومودولیتوری و

اینوتروپ مثبت دارد. در گذشته تصور می‌شد که مصرف آلبومین می‌تواند مرگ و میر بیماران را بالا ببرد ولی مطالعه مولتی سنتر SAFE در سال ۲۰۰۴ نشان داد که هیچ تفاوتی در میزان مرگ و میر بیمارانی که به عنوان درمان جایگزینی حجم پلاسما با آلبومین یا سالین درمان شده بودند وجود نداشت. هر چند که این مقاله به دلایل مختلف مورد نقد قرار گرفته است از جمله این که در این مطالعه هیپوولمی به درستی تعریف نشده بود و میزان مایعات دریافتی از قبل تعیین نشده بود. در تریال ALBIOS نیز تجویز آلبومین و کریستالوئیدها هیچ تفاوتی در Outcome را نشان ندادند. هر چند که در یک زیر گروه بیماران که دچار سپسیس و سپتیک شوک بودند، بیماران مبتلا به سپتیک شوک که آلبومین دریافت کرده بودند سرویوال ۹۰ روزه بهتری داشتند. البته باید در نظر داشت که مصرف آلبومین در بیماران با ICP بالا توصیه نمی‌شود.

در مجموع با توجه به اطلاعات موجود هنوز مشخص نیست که آیا مصرف آلبومین به عنوان محلول Volume Expander می‌تواند باعث کاهش مرگ و میر و عوارض کلیوی شود یا نه. بنابراین به علت قیمت بالای این محلول انتخاب اول نیست. مگر آن که اندیکاسیون خاصی برای آن وجود داشته باشد. اطلاعات موجود در مورد مصرف ژلاتین و دکستران هم محدود هستند. در استفاده از محلول‌های وریدی باید به آن‌ها به چشم دارو نگاه کرد. در حال حاضر هیچ محلول ایده آلی وجود ندارد و هر محلول عوارض خاص خودش را دارد. ولی هنوز کریستالوئیدها و خصوصاً Balanced Crystalloids انتخاب اول هستند ولی تجویز هر محلول بایستی بر اساس شرایط باشد و فاکتورهای مختلف مثل وضعیت همودینامیک بیمار، بیماری زمینه‌ای، کوموربیدیتی‌ها و اطلاعات آزمایشگاهی در مورد تجویز این محلول‌ها در نظر گرفته شود.

بنابراین تجویز رینگر لاکتات به بیمار مطرح شده در این بحث به عنوان یک Balanced Crystalloid انتخاب مناسبی به نظر می‌رسد. اگر اختلال همودینامیک بیمار به تجویز کریستالوئیدها، داروهای وازواکتیو و یا اینوتروپ پاسخ نداد، استفاده از آلبومین را هم می‌توان در نظر داشت. از میان محلول‌های کلئویدی HES با توجه به عوارض احتمالی توصیه نمی‌شود.



**References:**

1. Frazee E and Kashani K. Fluid Management for Critically Ill Patients: A Review of the Current State of Fluid Therapy in the Intensive Care Unit. *Kidney Dis* 2016; 2(2): 64–71
2. Benes J, Kirov M, Kuzkov V, Lianscak M, Molnar Z, Voga G, Monnet X. Fluid Therapy: Double-Edged Sword during Critical Care? *Biomed Res Int* 2015; 729075
3. Vincent JL. Fluid management in the critically ill. *Kidney Int* 2019; 96(1):52-57
4. Martin C, Cortegiani A, Gregoretti C, Martin-Loeches I, Ichai C, Leone M, Marex G, Einav Sh. Choice of fluids in critically ill patients. *BMC Anesthesiology* 2018; 18:200
5. Kalantari K, Chang JM, Ronco C, Rosner MH. Assessment of intravascular volume status and volume responsiveness in critically ill patients. *Kidney Int* 2013; 83(6):1017-28
6. Samoni S, Bonilla-Rezendiz LI. Noninvasive methods of fluid status assessment in critically ill patients. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, eds. *Critical Care Nephrology*. Third ed. Philadelphia Elsevier; 2019. p. 821-5
7. Bouchard J, Claire-Del Granado R, Mehta RL. Fluid balance and its management in the critically ill. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, eds. *Critical Care Nephrology*. Third ed. Philadelphia Elsevier; 2019. p. 816-21
8. Rachoin JS, Dellinger R Ph. Recommendation for sepsis management. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, eds. *Critical Care Nephrology*. Third ed. Philadelphia Elsevier; 2019. p. 534
9. Semler MW, Siew ED, Shaw A. Principles of fluid therapy. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, eds. *Critical Care Nephrology*. Third ed. Philadelphia Elsevier; 2019. p. 350-3
10. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang Li, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adult. *N Engl J Med* 2018; 378(9):829-839
11. Claire-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrology* 2016; 17:109
12. Chou YH, Chen YF, Lin SL. More is not better: fluid therapy in critically ill patients with acute kidney injury. *Formos Med Assoc* 2013; 112(3):112-4.

## درمان‌های جایگزین در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیه در شرایط بحرانی (چه وقت؛ چگونه؛ و چه روش جایگزینی)

### Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients (When, How and Which Modality)

دکتر مسعود خسروی، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

#### مقدمه

نارسایی حاد کلیه (Acute Kidney Injury, AKI) یک اتفاق شایع در بخش‌های مراقبت ویژه می‌باشد. نارسایی حاد کلیه با افزایش مرگ و میر و اقامت طولانی‌تر در بخش‌های مراقبت ویژه (ICU) بیمارستان توام است. جدیدترین تقسیم بندی نارسایی حاد کلیه که توسط (Kidney Disease in Global Outcomes, KDIGO) در سال ۲۰۱۲ نوشته شده است، توسط اکثر مقالات چاپ شده مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این تقسیم بندی تغییرات روزانه کراتینین سرم و میزان دفع ادرار تحت بررسی قرار می‌گیرد. استفاده از درمان‌های جایگزینی کلیه (Renal Replacement Therapy, RRT) به نوعی جزء اقدامات حمایتی برای نارسایی حاد کلیه و درگیری توامان چندین ارگان (Multiorgan Failure, MOF) به حساب می‌آید.

#### برای شروع بحث به معرفی یک بیمار می‌پردازیم:

مردی ۶۶ ساله با سابقه هیپرتانسیون و هیپرلیپیدمی متعاقب لاپراتومی با تشخیص وجود چرک در حفره شکم ناشی از پرفوراسیون روده در هنگام عمل دچار ایست قلبی می‌گردد که با انجام احیا کارکرد قلب برقرار می‌شود. بیمار در بخش مراقبت ویژه بستری می‌گردد. روز بعد از عمل، بیمار دچار کراتینین ۲ میلی‌گرم درصد و پتاسیم سرم ۴ میلی‌اکی‌والان دارد در حالی که قبلا کراتینین وی ۱ میلی‌گرم درصد بوده است

و نیز اولیگوریک می‌شود. حال عمومی خوب است. تنگی نفس و ادم ندارد و فشار خون ۱۱۰ میلی‌متر جیوه است. تب نداشته و هوشیار است. با تجویز فورزماید، ادرار برقرار نمی‌شود. جراح برای وی CVP Line گذاشته که میزان آن ۷ میلی‌متر جیوه است.

### اکنون سوالات زیر برای بیمار مطرح است:

- آیا دیالیز برای بیمار شروع شود یا هنوز صبر نماییم؟
  - چه نوع تکنیک دیالیزی برای او انتخاب نماییم؟
  - در صورت انتخاب نوع دیالیز، چه شدتی (دوز) برای دیالیزدر نظر بگیریم؟
  - اگر دیالیز را زودتر شروع کنیم، روی میزان مرگ او درآینده تاثیری خواهد داشت؟
- با مطالعه این مقاله پاسخ سوالات شما داده می‌شود.

### زمان شروع درمان جایگزینی

شروع درمان‌های جایگزین در بیماران نارسائی حاد کلیه که در بخش‌های مراقبت ویژه بستری هستند در غیاب اندیکاسیون‌های مطلق و سنتی برای شروع این درمان‌ها در نارسایی حاد کلیه بسیار بحث برانگیز است.

شروع درمان‌های جایگزین نارسائی حاد کلیه در بخش‌های مراقبت ویژه بطور قراردادی در جدول ۱ نشان داده شده‌اند.

هرچند که امروزه بر اساس شواهد آزمایشگاهی (اوره و کراتینین) و بالینی (اولیگوری و ادم) تمایل به استفاده از دیالیز زودهنگام قبل از رسیدن به اندیکاسیون‌های مطلق در بین پزشکان وجود دارد تا بدین وسیله میزان مرگ را در بین بیماران کاهش دهند. به همین جهت مشکل از اینجا شروع می‌شود که همیشه بیمار اندیکاسیون‌های که در جدول شماره ۱ به آن اشاره شده است را ندارد و فقط ممکن است دچار افزایش کراتینین سرم و یا کاهش دفع ادرار باشد و در اینجا است که موضوع شروع درمان جایگزینی بحث برانگیز می‌گردد. لذا چندین مطالعه جهت روشن شدن مطلب ذکر می‌گردد:

مطالعه ELAIN که در سال ۲۰۱۶ به چاپ رسید شامل گروهی از بیمارانی بودند که بعد از عمل جراحی در ICU بستری شده و دچار نارسایی حاد کلیه شده بودند. در این بیماران میزان (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL) بیشتر از ۱۵۰ نانوگرم در سی سی بود. بیماران این مطالعه بر اساس بیماری‌هایی که قبل از عمل داشتند و وضعیت قلبی بیمار در زمان بستری و (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA Score) به دو گروه برای شروع درمان‌های جایگزین نارسایی حاد کلیه تقسیم شدند. یک گروه را که درمان جایگزین در آن‌ها در ظرف ۸ ساعت بعد از تشخیص نارسایی حاد کلیه مرحله ۲ شروع شده بود، به نام درمان زودرس (Early Initiation) نامیده شده و گروهی که درمان جایگزینی کلیه به طور دیررس (Delayed) در طی ۱۲ ساعت بعد از شروع مرحله سوم AKI در آن‌ها شروع شده بود، بر اساس اندیکاسیون‌هایی که در جدول شماره ۱ به آن اشاره رفته است و همچنین میزان دفع ادرار به میزان کمتر از ۲۰۰ سی سی در طی ۱۲ ساعت و یا آنکه اگر در صورت داشتن ادم به دیورتیک پاسخ نداده بودند، تحت درمان جایگزین به روش Continuous Venovenous Hemodiafiltration, CVVHDF قرار دادند.

در این بررسی نتیجه اولیه عبارت بود از میزان مرگ در طی ۹۰ روز اول بعد از شروع درمان جایگزینی و نتایج ثانویه عبارت بودند از اینکه چند روز تحت درمان جایگزینی قرار داشتند. سطح بیومارکرهای التهابی و مدت اقامت در ICU و نیز بیمارستان و همینطور میزان مرگ در طی حد اکثر ۶۰ روز بعد از شروع درمان جایگزینی محاسبه گردید. در این مطالعه بیمارانی که به طور زودرس تحت شروع درمان جایگزینی قرار گرفتن نسبت به بیمارانی که بطور دیررس تحت دیالیز قرار گرفتند، کراتینین کمتری داشتند و میزان برون ده ادراری بیشتری داشتند. نتایج اولیه از نظر مرگ در طی ۹۰ روز در بیمارانی که به طور زودرس تحت دیالیز قرار گرفتند نسبت به گروهی که بطور دیررس تحت دیالیز واقع شدند، به میزان قابل توجهی پایین تر بود (شکل ۱). همینطور مدت استفاده از دیالیز و دستگاه تهویه مکانیکی در این بیماران کمتر بود. مدت اقامت هر دو گروه در ICU یکسان بود. براساس این مطالعه Zarbock نتیجه گرفت که:

- شروع زودرس درمان دیالیز باعث کاهش میزان مرگ در بیماران می‌گردد.
- در این مطالعه از نظر اقتصادی مشخص شد که میزان بار مالی بر اثر بروز نارسایی حاد کلیه در بیمارستان به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد.

در مطالعه AKIKI که آن هم در سال ۲۰۱۶ منتشر شد، بیمارانی را که به علل غیر جراحی در بخش ICU در زمینه سپسیس دچار نارسایی حاد کلیه شده بودند و تحت تهویه مکانیکی قرار داشته و وازوپرسور برای آنها شروع شده بود، به دو گروه برای شروع دیالیز متناوب (Intermittent HD, iHD) تقسیم نمودند:

گروه اول شامل ۳۱۱ بیمار که در طی ۸ ساعت بعد از تشخیص مرحله ۳ نارسایی حاد کلیه درمان جایگزینی برای آنها شروع شد و گروه دوم شامل ۳۰۸ بیمار که ۷۲ ساعت بعد از تشخیص مرحله سوم نارسایی حاد کلیه تحت دیالیز بر اساس اندیکاسیون‌های جدول شماره ۱ قرار گرفتند.

نتایج اولیه عبارت بودند از میزان مرگ در طی ۶۰ روز پس از شروع درمان جایگزینی.

نتیجه‌ای که از این مطالعه به دست آمد آن بود که با توجه به شکل شماره ۲ میزان مرگ در هر دو گروه در طی ۶۰ روز تفاوتی با هم نداشت. از طرفی در گروهی که دیالیز به طور دیررس شروع شد، ۱۵۱ نفر تحت دیالیز قرار نگرفتند و در شکل شماره ۲ ملاحظه می‌فرمایید میزان مرگ در این گروه نسبت به گروهی که به طور زودرس دیالیز را در هر دو گروه شروع نمودند، پایین تر بود و معنی این حرف آن است که اگر بیمار می‌تواند بدون دیالیز کارکرد کلیه را به دست آورد، بهتر است شکیباً بوده و بی جهت ریسک درمان با دیالیز را به ایشان تحمیل نماییم.

مطالعه سوم به نام The IDEAL-ICU Trail که در سال ۲۰۱۸ منتشر گردید، این مطالعه مثل مطالعه AKIKI یک مطالعه Randomized و چند مرکزی بوده و بیمارانی که در زمینه سپسیس در ICU بستری شده بودند، تحت بررسی قرار گرفتند. بیماران نارسایی کلیه که فاز سوم را داشتند به دو گروه تقسیم شدند. گروه زودرس که در طی شش ساعت اول بعد از تشخیص تحت دیالیز قرار گرفتند و گروهی که با تاخیر ۴۸ ساعتی بعد از تشخیص تحت دیالیز واقع شدند. در این مطالعه نتیجه بر اساس میزان مرگ در طی ۹۰ روز اول قرار داشت و چنانچه در شکل شماره ۳ ملاحظه می‌فرمائید میزان مرگ در هر دو گروه زودرس و تأخیری که تحت دیالیز واقع شدند، تفاوتی نداشت.

در مطالعه PICARD میزان مرگ در بیمارانی که ازت اوهر خون کمتر از ۷۶ میلی‌گرم درصد داشتند و بطور زود هنگام در قیاس با بیمارانی که ازت اوهر خون در آنها بیشتر

از ۷۶ میلی‌گرم درصد بوده تحت دیالیز واقع شدند و میزان مرگ در یک ماه اول در آنها نسبت به گروهی که ازت اوره خون بالاتر داشتند، کمتر بود.

در مطالعه ای دیگر ملاک انجام دیالیز زودرس در بیمارانی که بعد از عمل جراحی قلب دچار نارسایی کلیه شده بودند، برون ده ادراری کمتر از ۱۰۰ سی سی در طی هشت ساعت بعد از عمل جراحی قلب با وجود تجویز فوروزماید در نظر گرفته شده بود.

جدول شماره ۲ مقایسه بین چند مطالعه و نتایج آنها را نشان می‌دهد.

بنابراین با توجه به نتایجی که از این مطالعات بدست آمد، نمی‌توان به یک اجماع نظر در مورد زمان مناسب برای شروع دیالیز رسید. این مطالعات صرف نظر از ایراداتی که داشتند از جمله تعداد کم شرکت کنندگان ولی نتوانستند به این اجماع نظر برسند که با توجه به میزان مرگ در طی سه ماه اول بعد از تشخیص نارسایی حاد کلیه دیالیز زودرس بهتر است یا دیالیز تاخیری؟

هرچند که زمان شروع درمان با دیالیز در بیماران نارسایی حاد کلیه در اکثر مقالات بطور قطعی مشخص نشده است ولی در بیمارانی که جراحی شده اند، استفاده زودرس پیشنهاد می‌گردد و در بیمارانی که در زمینه سپسیس دچار درگیری یک یا چند ارگان شده اند میتوان درمان جایگزینی تاخیری را پیشنهاد نمود.

بنابراین نتیجه‌گیری نهایی آن است که پزشک معالج براساس شرایط و ارزیابی از وضعیت بیمار بتواند زمان مناسب را برای شروع دیالیز در بیمار انتخاب نماید.

## انتخاب نوع دیالیز

نارسایی حاد کلیوی در بیماران بستری در ICU میتواند با افزایش مرگ و میر توام باشد. اغلب بیماران نیاز به دیالیز جهت کنترل وضعیت متابولیک و افزایش حجم دارند. نارسایی شدید حاد کلیوی که نیاز به دیالیز داشته باشد تا ۵٪ بیماران ICU را شامل می‌شود. میزان مرگ در این بیماران تا ۶۰ درصد می‌باشد. در این بیماران گرچه روش‌های دیالیز گوناگون وجود دارد ولی دیالیز خونی متناوب (iHD) و CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy) شایع‌ترین روش‌های انتخابی

می‌باشد. تکنیک‌های دیگر مثل: Slow Low Efficiency Daily Dialysis (SLEDD) و دیالیز صفاقی کمتر استفاده می‌شود.

تکنیک CRRT از سال ۱۹۷۰ معرفی گردید. این تکنیک برای بیمارانی که دچار عدم ثبات در وضعیت همودینامیک هستند استفاده می‌شود. بدلیل آنکه مدت انجام دیالیز در این روش ۲۴ ساعت بطول می‌کشد بیماران کمتر دچار عوارض کاهش حجم شده و به این دلیل در بیمارانی که دچار هیپوتانسیون هستند، دیالیز با عوارض کمتری همراه خواهد بود. در مقایسه بین CRRT و iHD مطالعه نیرومندی وجود ندارد. در مطالعه Mehta، ۱۶۶ بیمار نارسایی حاد کلیه که در ICU بستری بودند با دو روش CRRT و iHD مورد مقایسه قرار گرفتند. مقایسه نشان داد که میزان مرگ در بخش مراقبت ویژه در بیمارانی که با CRRT دیالیز شدند بطور معناداری نسبت به بیمارانی که با iHD دیالیز شدند، بیشتر بود ( $P < 0.02$ ). شاید مهمترین دلیل افزایش مرگ در این بیماران نارسایی همودینامیک باشد بطوری که اغلب این بیماران نیاز به وازوپرسور دارند. در مطالعه Pannu and Gibney تفاوت معناداری از نظر میزان مرگ در بخش مراقبت ویژه و بیمارستان بین این دو روش وجود نداشت. همچنین آنها نشان دادند که CRRT روش گرانی می‌باشد و بار مالی بسیاری را به بیمه‌ها و بیمارستان تحمیل می‌کند.

کلیرانس اوره و کراتینین در CRRT بدلیل آنکه در این روش فرایند دیالیز به آهستگی انجام می‌گیرد، موثرتر از iHD صورت می‌گیرد. بدین لحاظ سطح سرمی اوره و کراتینین در بیماران CRRT نسبت به iHD پایین تر است. البته مطالعات دیگر این فرضیه را اثبات نکرد.

یکی دیگر از مزیت‌های روش CRRT نسبت به iHD استفاده از آن در بیماران مبتلا به انسفالوپاتی کبدی و بیماران دچار افزایش فشار اینتراکرنیال به دلیل حفظ ثبات همودینامیک ناشی از کارایی بهتر قلب می‌باشد.

تکنیک CRRT در بیمارانی که در زمینه سوختگی شدید و رابدومیولیز و بعد از تروما و یا سندرم لیز تومور دچار نارسایی حاد کلیه شده و در وضعیت هیپرکاتابولیک هستند چون در این حالت دچار بی‌ثباتی همودینامیک و اسیدوز متابولیک و افزایش حجم مایعات هستند، بهتر به کنترل وضعیت پاسخ می‌دهد.

از جمله عوارض CRRT ریسک هموراژی بعلت مصرف زیاد آنتی کواگولان می‌باشد. همچنین چون در این روش از کاتتر عروقی استفاده می‌شود کاتتر نیز عوارض خاص خود را در بر دارد (مثل: پنوموتوراکس هماتوم در محل گذاشتن کاتتر و عفونت). با این حال بر اساس شواهد موجود از نظر میزان مرگ و یا برگشت کارکرد کلیوی، CRRT برتری نسبت به iHD ندارد.

در روش SLEDD مثل iHD از ماشین همودیالیز استفاده می‌شود. تکنیک SLEDD مثل CRRT باعث حفظ ثبات همودینامیک شده ولی در این روش کمتر از آنتی کواگولان استفاده می‌شود. تکنیک‌های CRRT، SLEDD و iHD توسط Nash در ۲۰۱۷ از نظر مرگ مقایسه شد که تفاوت معناداری بین آنها یافت نشد.

تکنیک iHD در بیمارانی که نیاز به اصلاح سریع موارد زیر دارند به عنوان خط اول درمان در نظر گرفته می‌شود: اختلالات الکترولیتی (هایپرکالمی)، اصلاح سریع اورلود مایعات و مسمومیت.

تکنیک Extracorporeal Blood Purification در نارسایی حاد کلیه در زمینه سپسیس: گرچه CRRT می‌تواند مدیاتورهای التهابی را از خون برداشت نماید ولی باید گفته شود که در CRRT سیتوکین‌های ضد التهابی نیز برداشت می‌گردد. البته امروزه از CRRT برای این منظور استفاده نمی‌شود. امروزه از صافی‌های جدید در تکنیک جدیدی به نام هموپرفیوژن برای برداشت مدیاتورهای التهابی استفاده می‌گردد. مطالعه EUPHRATES کاهشی در میزان مرگ در تکنیک هموپرفیوژن با استفاده از صافی حاوی پلی میکسین B را در نارسایی حاد کلیه به علت سپسیس نشان نداده است.

بنابراین انتخاب تکنیک دیالیز به موارد زیر بستگی دارد:

- امکانات بخش
- راحتی استفاده توسط پزشک
- وضعیت همودینامیک بیمار
- سطح دانش نفرولوژیست
- پرستار دوره دیده



در یک کلام انتخاب تکنیک دیالیز باید بر اساس شرایط بیمار و مواردی که در بالا ذکر گردید صورت پذیرد.

جدول شماره ۳ تفاوت انواع روش‌های دیالیز را نشان می‌دهد.

### تجویز مقدار دیالیز (Dialysis Dosing)

تجویز مقدار دوز دیالیز اشاره به میزان کیفیت زندگی از جمله مرگ بیمار در طی دوره استفاده از دیالیز و نیز برداشت مدیاتوره‌های التهابی (بخصوص در CRRT) و اصلاح اختلالات آب و الکترولیت دارد.

در مطالعه Ronco میزان مایع خروجی در CRRT در سه گروه از بیماران بصورت 20 vs. 35 vs. 45 mL/kg/h مورد بررسی قرار گرفت. میزان مرگ در طی دوره ۹۰ روزه گروهی که شدت دیالیز در آنها بیشتر بود، کمتر گزارش گردید (۴۳ در مقابل ۵۹٪). نتایج در این مطالعه توسط Saudan نیز تکرار و تایید گردید. هرچند که بهبودی کلیه در هر دو مطالعه تفاوتی نداشت.

در مطالعه ای دیگر دوز دیالیز High Intensity در CRRT 35 mL/kg/h و iHD شش نوبت در هفته در قیاس با Low Intensity دیالیز در CRRT 20 mL/kg/h با iHD سه نوبت در هفته مورد مقایسه قرار گرفت. بطور تعجب آوری تفاوتی بین گروه‌ها از نظر میزان مورتالیتی در طی شصت روز دیده نشد. البته بیمارانی که با دوز بیشتری تحت دیالیز قرار داشتند، سطح سرمی اوره و کراتینین کمتری داشتند و همچنین بیشتر دچار هیپوفسفاتیسمی گردیدند.

در مطالعه مروری توسط Cocharane در سال ۲۰۱۷ تفاوت معنی داری از نظر کاهش مرگ بین کسانی که از High-Volume Haemofiltration (HVHF) و بیمارانی که از درمان استاندارد در نارسایی حاد کلیه بعلت سپتیک شوک استفاده نموده بودند، دیده نشد.

امروزه شواهد بالینی توصیه می‌نماید که در CRRT میزان مایع خروجی (Effluent Flow Rate) بین ۲۰-۲۵ سی سی به ازاء هر کیلو وزن بدن در نظر گرفته شود.

نتیجه آنکه، پروتکل استاندارد برای تجویز دوز دیالیز بخصوص در CRRT وجود ندارد. بدیهی است که در صورتی که دوز تجویزی دیالیز بیشتر باشد عوارضی مثل هیپوفسفاتیسمی و هیپوتنشن بیشتر رخ می‌دهد. به عبارت دیگر تجویز دوز دیالیز بر اساس وضعیت اختلال متابولیکی و میزان افزایش مایعات در بدن و بیماری‌های همراه تعیین می‌گردد. همچنین باید مراقب دوز تجویزی Prescribed و دوز ارایه Delivered شده بود.

### چه بیماری باید کاندید دریافت دیالیز بشود

با وجود پیشرفت در تکنیک‌های دیالیز ولی متأسفانه میزان مرگ بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیه در زمینه سپسیس همچنان بالا است (۲۸ تا ۹۰٪). بیماران زیرکه دچار نارسایی حاد کلیه شده و در بخش مراقبت ویژه بستری هستند، باید کاندید دریافت دیالیز شوند:

- نارسایی شدید کلیه
- کاهش میزان دفع ادرار
- بیماریهای همراه
- وجود سپسیس
- ارزیابی ریسک بروز آریتمی و هیپوتنشن
- مواردی که در جدول شماره ۱ ذکر شده است.
- بیمارانی که دچار سوختگی شده اند.
- بعد از عمل جراحی قلب

بیمارانی که نباید کاندید دریافت دیالیز بشوند: بر اساس توصیه‌های انجمن پزشکان کلیه و انجمن نفرولوژی آمریکا در سال ۲۰۱۰ در این بیماران دیالیز توصیه نمی‌شود زیرا فرایند دیالیز کمکی به افزایش کیفیت زندگی ایشان نمی‌نماید:

- بیماران مرگ مغزی
  - بیمارانی که به هر دلیل کمتر از شش ماه می‌توانند زندگی نمایند.
  - کانسر متاستاتیک پیشرفته
  - درگیری ریوی پیشرفته غیر قابل درمان و کنترل
  - نارسایی قلبی پیشرفته غیر جبرانی
  - سیروز غیر جبرانی پیشرفته
- با این وجود گاهی مجبور میشویم که یک دوره کوتاه مدت دیالیز برای بیمارانی که دیالیز به آنها کمکی نکند بخاطر اختلاف نظر بین تیم پزشکی و رضایت خانواده انجام دهیم.

## دیالیز و حمایت از ارگان‌های حیاتی

در بخش‌های مراقبت ویژه نارسایی حاد کلیه در مواردی چون شوک کاردیوژنیک، سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) و نارسایی کبدی فولمینانت می‌تواند رخ دهد. استفاده از CRRT در اینگونه موارد با نتایج خوبی همراه بوده است.

### تکنیک RRT در نارسایی شدید قلبی

مطالعه UNLOAD مقایسه ای بین اولترافیلتراسیون (UF) و درمان با دیورتیک در بیماران نارسایی قلبی جبران نشده انجام داد. اولترافیلتراسیون باعث شد که حجم بیشتری از بیمار گرفته شده و میزان بستری مجدد و مدت اقامت در بیمارستان بیماران را در طی ۹۰ روز کاهش داد. در مطالعه CARRESS-HF اولترافیلتراسیون و دیورتیک تراپی در بیماران نارسایی قلبی جبران نشده مقایسه گردید و فارماکولوژیک تراپی نسبت به اولترافیلتراسیون برتری داشت. پیشنهاد کالج آمریکایی کاردیولوژی (ACC) عبارت است از: اگر بیمار به اقدامات درمانی دارویی در نارسایی قلبی جبران نشده پاسخ نداد، از اولترافیلتراسیون استفاده شود.

### دیالیز در سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)

سندرم دیسترس تنفسی حاد در ۱۵٪ موارد بستری بیماران در بخش مراقبت ویژه به علت سپسیس رخ می‌دهد. توصیه می‌شود به این گونه بیماران بطور محافظه کارانه مایعات داد تا نیاز ایشان به استفاده از دستگاه تهویه مکانیکی و استفاده از RRT کاهش یابد. اگر بیمار دچار احتباس شدید مایعات و ARDS شد، استفاده از CRRT پیشنهاد می‌گردد.

### RRT در نارسایی کبد

در حال حاضر شواهدی که نشان دهد استفاده از RRT میتواند باعث افزایش طول عمر بیماران سیروز کبدی پیشرفته بشود، وجود ندارد مگر آنکه بیمار تحت پیوند کبد واقع گردد. بنابراین استفاده از CRRT زمانی پیشنهاد می‌گردد که بتواند عارضه قابل برگشتی (مثل هیپراآمونمی) را در بیمار با سیروز پیشرفته که منتظر پیوند کبد است اصلاح نماید.

## نتیجه نهایی

در زمینه درمانهای جایگزین کارکرد کلیه گایدلاین مشخصی برای بیماران نارسایی حاد کلیه (به هر علت که ایجاد شده باشد) در بخش‌های مراقبت ویژه برای موارد زیر وجود ندارد:

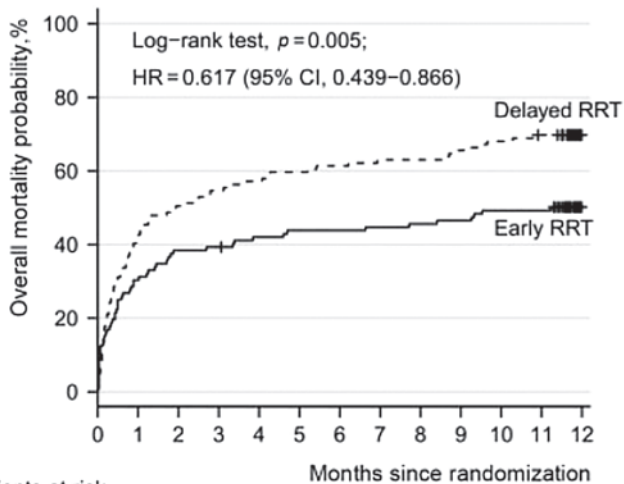
- زمان شروع دیالیز
- نوع دیالیز
- دوز دیالیز
- اندیکاسیون دیالیز

به عبارت دیگر هر تصمیمی باید بر اساس شرایط بیمار و امکانات بیمارستانی گرفته شود.

TABLE 1: Conventional indications for renal replacement therapy.

1.1. Fluid overload resistant to diuretic therapy
1.2. Metabolic acidosis (pH < 7.15) refractory to medical management
1.3. Hyperkalaemia (K > 6.5 mEq/L) refractory to medical management
1.4. Uraemic symptoms or signs (encephalopathy, pericarditis, and bleeding diathesis)
<i>Other important indications for RRT</i>
1.5. Poisoning with a dialyzable drug or toxin
1.6. Hyperthermia refractory to regular cooling techniques
1.7. Life-threatening electrolyte derangements in the setting of acute kidney injury
1.8. Progressive azotaemia or oliguria unresponsive to medical management

جدول ۱- اندیکاسیون‌های شروع درمان با دیالیز



Patients at risk	
Delayed	119 69 59 54 51 48 46 44 44 41 38 35
Early RRT	112 78 69 68 64 62 62 61 60 59 56 56

**Fig. 1** Kaplan–Meier analysis of overall mortality in the early versus delayed RRT groups in the ELAIN–AKI trial. There was a statistically significant difference showing improved survival in the early versus delayed group.<sup>7</sup> AKI, artificial kidney initiation; ELAIN, effect of early versus delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury; RRT, renal replacement therapy.

TABLE 2: Early versus Delayed RRT strategy: a comparison of ELAIN, AKIKI, and IDEAL-ICU studies.

	ELAIN (23)	AKIKI (24)	IDEAL-ICU (25)
Design	RCT	RCT	RCT
Setting	Single centre	Multicentre (31 ICUs)	Multicentre (29 ICUs)
Population	Predominantly postoperative patients; 47% post cardiac surgery.	Predominantly medical patients with septic shock	Patients with septic shock
(i) Main inclusion criteria	(i) KDIGO stage 2 (ii) NGAL > 150 mg/ml (iii) Critical illness including at least one of severe sepsis/vasopressor support/refractory fluid overload/SOFA score > 2.	(i) KDIGO stage 3 (Cr > 354 micromol/L or anuria for > 12 hrs or urine output < 0.3 ml/kg/hr for 24 hrs) (ii) Critical illness (mechanical ventilation or vasopressor)	(i) Failure stage of RIFLE criteria: Oliguria (urine output < 0.3 ml per kilogram of body weight per hour for ≥ 24 hours), Anuria for 12 hours or more, or a serum creatinine level 3 times the baseline level or ≥ 4 mg per deciliter (≥ 350 μmol per litre) (ii) Septic shock < 48 hrs of commencing vasopressor support
(ii) Main exclusion criteria	Preexisting renal disease eGFR < 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Preexisting renal disease CrCl < 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	End-stage renal disease and obstructive nephropathy
(ii) No. Of patients	231	620	488
Baseline characteristics			
(i) SOFA score (early vs delayed)	15.6 vs 16	10.9 vs 10.8	12.2 vs 12.4
(i) APACHE II score (early vs delayed)	30.6 vs 32.7	Not available (NA)	NA
Intervention-early RRT	< 8 hrs of AKI KDIGO 2	< 6 hrs of AKI KDIGO 3	< 12 hrs of failure stage of RIFLE
Control-delayed RRT	< 12 hrs of AKI KDIGO 3 or absolute indication	Absolute indications (urea > 40 mg/dl, K <sup>+</sup> > 6 mmol/L, pH < 7.15, acute pulmonary oedema, oliguria/anuria > 72 hrs)	> 48 hrs of failure stage of RIFLE criteria or absolute indications developing
RRT requirement in delayed group (%)	91	51	62
Method of RRT	CVVHDF	Multiple modalities: > 50% initially on IHD	Multiple modalities: 45% initially on IHD
Primary outcome			
(i) Mortality in early vs delayed RRT	At 90 days: 39.3% vs 54.7%	At 60 days: 48.5% vs 49.7%	At 90 days: 58% vs 54%
(ii) P value	0.03	0.79	0.38
Secondary outcome			
(i) Duration of RRT early vs delayed (median days)	9 vs 25	NA	4 vs 2
(ii) Ongoing requirement for RRT	At 90 days: 13% vs 15%	At 60 days: 2% vs 5%	At 90 days: 2% vs 3%
Conclusion	Early RRT compared with delayed initiation of RRT reduced mortality over the first 90 days.	No significant difference in mortality between an early and delayed strategy for the initiation of RRT therapy. A delayed strategy averted the need for RRT in a large number of patients.	No significant difference in 90-day mortality between early and strategy of RRT among septic shock patients.

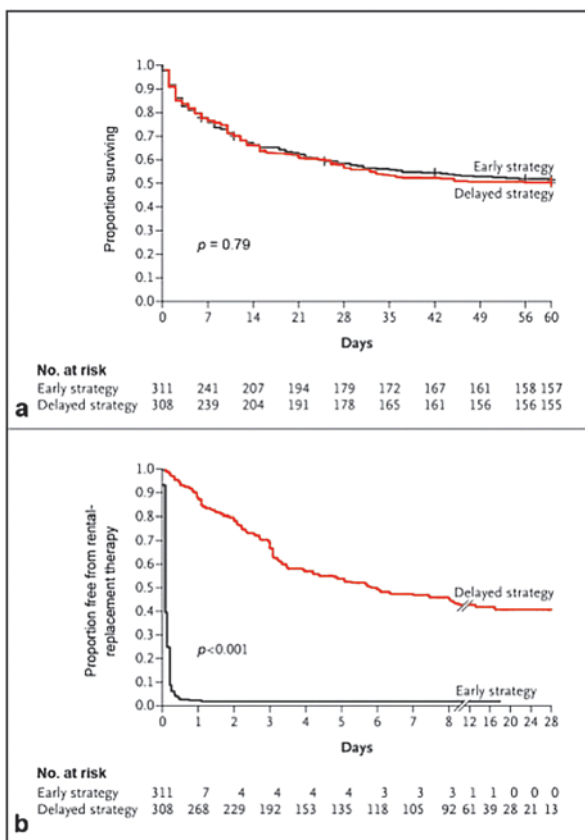
جدول ۲: مقایسه بین سه مطالعه گفته شده در مقاله

TABLE 4: Comparison of various RRT modalities.

	IHD	SLED	CRRT
Cost	+	++	+++
Duration	4 hrs daily /alternate days	6-12 hrs daily /alternate days	24 hrs (though achieves 16 hrs on avg.)
Haemodynamic instability	Least suitable	Good	Most compatible
Compatible with extracorporeal life support	No	No	Yes
In raised intracranial pressure	Increases	Can increase	Usually no change
Anti-coagulation	Can be omitted	Can be omitted	Pre dilution can be utilised to maintain circuit
Serum concentration of renally cleared drugs	Major fluctuations	Some fluctuation	Least fluctuation
Vascular access	AV fistula or nontunnelled or tunnelled catheter	AV fistula or nontunnelled or tunnelled catheter	Nontunnelled or tunnelled catheter
Compatible with supporting large volume infusions (antibiotics, nutrition, etc.)	No	Would need to be daily and longer sessions	Most compatible
Mobilisation	Most compatible	Could be compatible if done at night/rest time	Not compatible—would need to be discontinued.

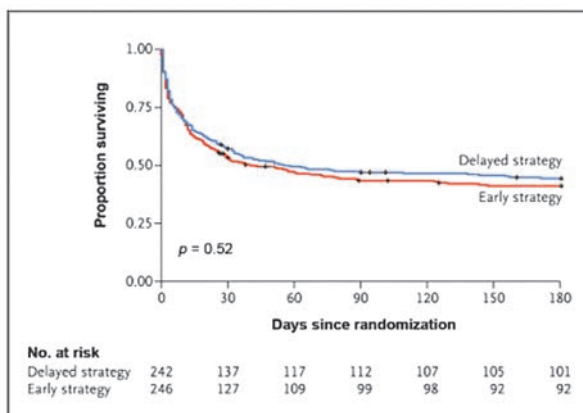
IHD: intermittent haemodialysis; SLED: sustained low-efficiency dialysis; CRRT: continuous renal replacement therapy.

جدول شماره ۳: تفاوت انواع روش‌های دیالیز



**Fig. 2** Kaplan–Meier analysis of overall mortality in the early versus delayed RRT groups in the AKIKI trial. There were no statistically significant differences when comparing the early versus delayed RRT group. AKIKI, artificial kidney initiation in kidney injury; RRT, renal replacement therapy.

شکل ۲: مطالعه AKIKI



**Fig. 3** Kaplan–Meier analysis of overall mortality in the early versus delayed RRT groups in the IDEAL-ICU trial. There were no statistically significant differences when comparing the early versus delayed RRT groups.<sup>10</sup> ICU, intensive care unit; IDEAL, initiation of dialysis in early versus delayed in the intensive care unit; RRT, renal replacement therapy.

شکل ۳ : مطالعه The IDEAL-ICU Trail

## References:

1. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care*. 2006;10(3):R73.
2. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Critical care*. 2005;9(6):R700.
3. Ahmed AR, Obilana A, Lappin D. Renal replacement therapy in the critical care setting. *Critical Care Research and Practice*. 2019;2019.
4. Nascimento GVRd, Balbi AL, Ponce D, Abrão JMG. Early initiation of dialysis: mortality and renal function recovery in acute kidney injury patients. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2012;34(4):337-42.



5. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(2):272-84.
6. Iacovella GM, Kumar N, editors. *Controversies Surrounding Renal Replacement Therapy in the Critically Ill Patient*. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2019: Thieme Medical Publishers.
7. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney international*. 2009;76(4):422-7.
8. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RRV, Spyt TJ. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2004;26(5):1027-31.
9. Nosé Y. Dr. Willem J. Kolff: the godfather of artificial organ technologies (February 14, 1911–February 11, 2009). *Artificial Organs*. 2009;33(5):389-402.
10. Kramer P, Schrader J, Bohnsack W, Grieben G, Gröne H-J, Scheler F. Continuous arteriovenous haemofiltration. A new kidney replacement therapy. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association*. 1981;18:743-9.
11. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney international*. 2001;60(3):1154-63.
12. Pannu N, Gibney RN. Renal replacement therapy in the intensive care unit. *Therapeutics and clinical risk management*. 2005;1(2):141.
13. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, de Beauregard MAC, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2006;368(9533):379-85.
14. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al. An official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF statement: prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(10):1128-55.
15. Nash DM, Przech S, Wald R, O'Reilly D. Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit. *Journal of Critical Care*. 2017;41:138-44.

16. Villa G, Chelazzi C, Morettini E, Zamidei L, Valente S, Caldini AL, et al. Organ dysfunction during continuous veno-venous high cut-off hemodialysis in patients with septic acute kidney injury: A prospective observational study. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172039.
17. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *The Lancet*. 2000;356(9223):26-30.
18. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney international*. 2006;70(7):1312-7.
19. Network VNARFT. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(1):7-20.
20. Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, McAuley DF, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(1).
21. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179-c84.
22. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2002;30(9):2051-8.
23. Schell JO, Cohen RA. Communication strategies to address conflict about dialysis decision making for critically ill patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(8):1248-50.
24. Scherer JS, Holley JL. The role of time-limited trials in dialysis decision making in critically ill patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(2):344-53.
25. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(6):675-83.
26. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(24):2296-304.

27. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(24):2145-53.
28. Han F, Sun R, Ni Y, Hu X, Chen X, Jiang L, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2015;349(3):199-205.
29. Allegretti AS, Parada XV, Eneanya ND, Gilligan H, Xu D, Zhao S, et al. Prognosis of patients with cirrhosis and AKI who initiate RRT. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(1):16-25.
30. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver International*. 2014;34(1):42-8.

## نقش نفرولوژیست در مدیریت و درمان بیماران دچار سپسیس

### (Sepsis and the Role of Nephrologist)

دکتر امیراحمد نصیری، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سپسیس هنگامی رخ می‌دهد که یک عامل عفونی باعث اختلال در عملکرد سیستم ایمنی میزبان و از آن طریق اختلال در عملکرد اورگانهای حیاتی، و در نهایت مرگ میزبان شود. پاسخ ایمنی ناهنجار میزبان همچنین می‌تواند باعث ایجاد کاهش شدید فشارخون و در نهایت شوک سپتیک شود. علی‌رغم تلاش‌های فراوانی که صورت گرفته شیوع سپسیس هنوز در حال افزایش است و در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه هنوز مهمترین عامل مرگ و میر بیماران می‌باشد. به نظر می‌رسد که پس از پاندمی COVID-19 و افزایش شیوع سپسیس‌های ویرال، میزان شیوع و مرگ و میر ناشی از سپسیس گسترش بیشتری یافته است.

بدلیل ماهیت سپسیس و درگیری اورگان‌های حیاتی مختلف، در بخش‌های مراقبت‌های ویژه شاهد حضور پزشکان با تخصص‌های مختلف جهت بررسی و کمک به درمان مناسب تر این دسته از بیماران هستیم. حضور متخصص‌های مختلف بر بالین بیماران دچار سپسیس باعث همکاری (و نه رقابت!) بین رشته‌ای و بهبود پیش‌آگهی بیماران شده است. با توجه به شیوع بالای آسیب‌های حاد کلیوی که ممکن است نیاز به درمان‌های جایگزینی کلیوی نیز داشته باشند و همچنین اختلالات متعدد الکترولیتی و اختلالات حجم که در این بیماران رخ می‌دهد، همکاری و حضور نفرولوژیست در بسیاری از موارد باعث کاهش مرگ و میر و بهبود قابل توجه پیش‌آگهی کوتاه مدت و بلند مدت بیماران شده است.

## سپسیس و آسیب حاد کلیوی

آسیب حاد کلیوی ناشی از سپسیس Sepsis-associated AKI (S-AKI) یکی از عوارض شایع در بیماران بستری و بخصوص در بخش‌های مراقبت‌های ویژه است که باعث افزایش احتمال درگیری در سایر اورگانها و لذا افزایش مرگ و میر می‌شود.

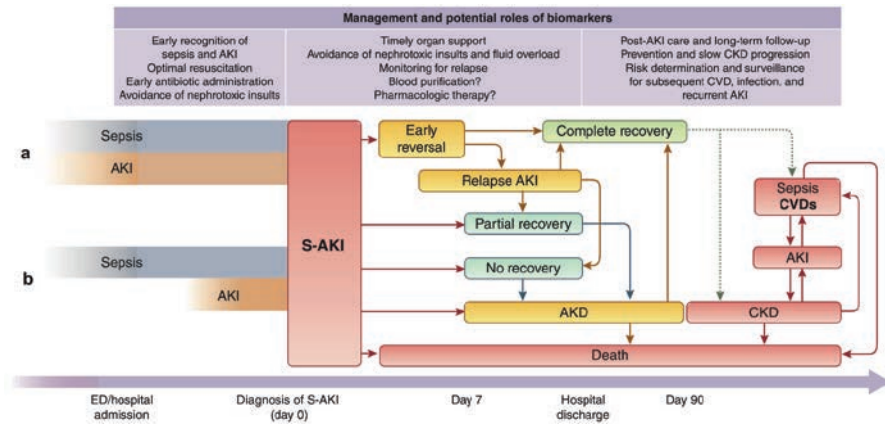
اگر چه سپسیس و درمانهای آن، شایع ترین علت ایجاد AKI در بیماران بدحال بستری در ICU می‌باشد، اما AKI نیز باعث افزایش احتمال سپسیس خواهد شد. S-AKI سندرمی خاص در میان سایر فنوتیپ‌های AKI به شمار می‌رود و در بسیاری از مواقع، شناسایی زمان دقیق شروع آسیب کلیوی، غیرممکن است که مداخله به موقع را با در اکثر موارد با مشکل مواجه می‌کند.

شناسایی و تشخیص AKI، هنوز بر مبنی تغییرات کراتینین سرم و یا حجم ادرار صورت می‌گیرد که معیارهایی دقیق محسوب نمی‌شوند.

براساس آخرین تعریف ارائه شده برای سپسیس (Sepsis-3)، S-AKI عبارت است از AKI در زمینه سپسیس و یا همزمان با وجود سپسیس (در صورت عدم وجود عوامل عمده دیگر در ایجاد AKI).

در بیماران دچار AKI بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، S-AKI نسبت به سایر بیماران S-AKI دارای بیشترین ریسک مرگ و میر و بیشترین زمان بستری است.

احتمال نیاز به درمان‌های جایگزینی کلیوی (RRT) نیز در این گروه از بیماران بیشتر از سایر موارد است. از طرفی میزان عود AKI پس از بهبودی نیز از بیماران S-AKI بیشتر است و هر چقدر شدت AKI در بیماران دچار سپسیس و زمان Recovery طولانی تر باشد، احتمال عود AKI نیز در صورت ترخیص از بیمارستان بالاتر است. در این بیماران احتمال بروز نارسایی مزمن کلیوی به مراتب بالاتر از سایر موارد AKI است.



شکل ۱

### نقش نفرولوژیست در شناسایی به هنگام S-AKI

همانگونه که ذکر شد بدون توجه به علت ایجاد کننده و عوارض همزمان، تمامی موارد AKI را براساس افزایش در میزان SCr و یا کاهش میزان برون ده ادراری تشخیص می‌دهیم که هر یک معایب و محدودیت‌هایی دارند، از جمله:

- ۱- کاهش توده عضلانی باعث کاهش کاذب SCr می‌شود.
- ۲- افزایش حجم (Fluid Overload) باعث کاهش کاذب SCr خواهد شد.
- ۳- عدم اطلاع از میزان اولیه SCr
- ۴- تاخیر در افزایش SCr به دلیل تفاوت در Renal Reserve
- ۵- استفاده از دیورتیک‌ها و محدودیت در استفاده از اولیگوری به عنوان معیار تشخیص AKI
- ۶- تشخیص AKI بر اساس کاهش حجم ادراری با احتمال مرگ و میر بیشتری، نسبت به تشخیص AKI بر اساس SCr، همراه است.
- ۷- برای تشخیص S-AKI در این بیماران از روش‌های دیگری نیز استفاده می‌شود. آنالیز ادرار و بررسی میکروسکوپی ادرار می‌تواند به تشخیص S-AKI کمک کند.

Urinalysis scoring systems
<b>Prospective observational cohort studies with discovery and validation cohorts for AKI cast scoring index<sup>51</sup></b>
Grade 1—no casts or RTE
Grade 2— $\geq 1$ cast or RTE but $< 10\%$ of LPF
Grade 3—many casts or RTEs (10-90% of LPF)
Grade 4—sheet of muddy brown casts and RTEs in $> 90\%$ of LPF
<b>Prospective observational cohort for development of urinary sediment scoring system<sup>52</sup></b>
0 points—no casts or RTE seen
1 point each—1-5 casts per LPF or 1-5 RTEs per HPF
2 points each— $\geq 6$ casts per LPF or $\geq 6$ RTEs per HPF
<b>Prospective multicenter observational cohort for derivation of urine microscopy score<sup>53</sup></b>
0 points—no casts or RTE seen
1 point each—1 cast or 1 RTE per HPF
2 points each—2-4 casts or RTEs per HPF
3 points each— $\geq 5$ casts or $\geq 5$ RTEs per HPF
HPF=high power field; LPF=low power field; RTE=renal tubule epithelial cells

جدول ۱

در بیماران دچار S-AKI تعداد سلول‌های اپی تلیال توبولروکست‌های ادراری، نسبت به بیماران Non-Septic-AKI بیشتر است.

Cystatin-C نیز اگر چه تحت تاثیر عواملی چون توده عضلانی و یا متابولیسم سلولی قرار نمی‌گیرد، اما بنظر نمی‌رسد که برای تشخیص S-AKI معیار حساس تری نسبت به SCr باشد.

بیومارکرهای دیگری نیز وجود دارند که هرچند قادر به شناسایی سریع تر آسیب (Damage) کلیوی و لذا تشخیص سریع AKI می‌باشند. اما قادر به تعیین میزان GFR نیستند و لذا نباید در این بیماران جایگزین SCr شوند.

NGAL در اثر آسیب‌های ایسکمیک و نفروتوکسین‌ها و التهاب در توبول‌های کلیوی Up-regulated می‌شود. اما مزیت خاصی در بیماران S-AKI ندارد. در بسیاری از بیماران دچار سپسیس و بدون AKI، میزان NGAL پلاسما افزایش می‌یابد، شاید این افزایش پلاسمایی NGAL بتواند بیماران بدحال «در معرض خطر» AKI را شناسایی کند و نه آنهایی که دچار آسیب تثبیت شده می‌باشند.

اگر چه NGAL ادراری و KIM-1 ادراری نیز ارتباط معنی داری با بروز S-AKI دارند، اما شواهد و یافته‌ها در مورد استفاده از این مارکرها برای تشخیص دقیق و کامل S-AKI، کافی نیست.

بیومارکهای بسیار حساسی چون TIMP2 و IGFBP7 ادراری با دقت بسیار بالایی می‌توانند احتمال ایجاد مراحل اولیه AKI را در بیماران پرخطر شناسایی کنند.

**Table 1 | Biomarkers for S-AKI**

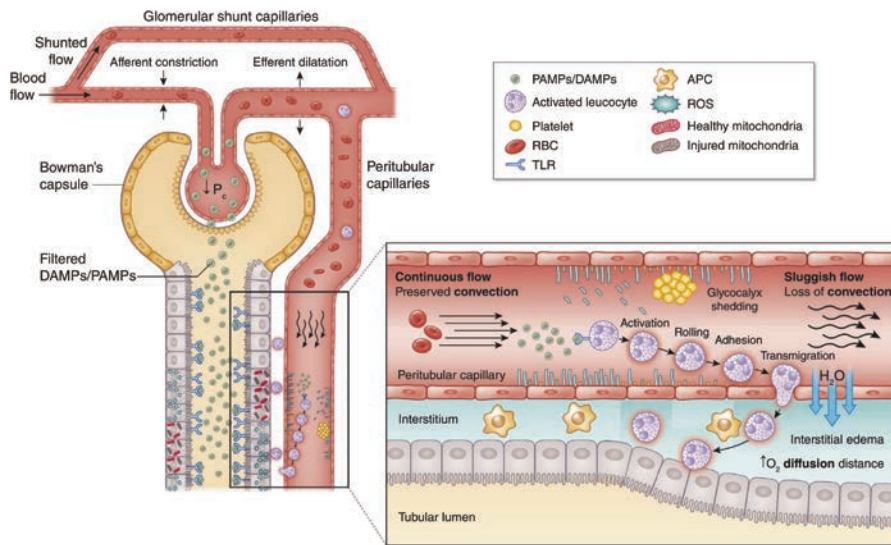
Biomarker	Source tested	Known functions	Potential use in S-AKI
Marker of tubular injury NGAL	Urine, plasma	NGAL chelates labile Fe released from damaged tubules and prevents formation of hydroxy radicals; upregulates heme-oxygenase-1	Higher plasma and urine NGAL levels in patients with S-AKI compared with AKI due to other causes. <sup>23</sup> Plasma NGAL appeared to be useful for predicting renal recovery at hospital discharge in patients with S-AKI. <sup>24</sup> Special concern: plasma NGAL increase in systemic infection and inflammation without AKI; ability to distinguish AKI from CKD by NGAL was also limited by the low sensitivity and specificity values of NGAL
KIM-1	Urine	A type-1 membrane glycoprotein; phosphatidylserine receptor; upregulated in tubular injury and activates immune cells; promotes apoptotic and necrotic cell clearance and remodeling of injured epithelia	Data for KIM-1 specifically used for S-AKI are limited. Urinary KIM-1 at 24 h predicted S-AKI with an AUC of 0.91; the nonsurvivors had significantly higher level of urinary KIM-1 at 24 and 48 h. <sup>25</sup>
L-FABP	Urine	Cytoplasmic protein, transports free fatty acids to mitochondria and peroxisomes for metabolism; protects against damage caused by reactive oxygen species; upregulated during ischemia-reperfusion injury	Urinary L-FABP levels at admission were significantly higher in nonsurvivors than in survivors with S-AKI <sup>26</sup> and may also reflect the severity of sepsis and monitor the effectiveness of polymyxin hemoperfusion treatment. <sup>27</sup>
Marker of cell cycle arrest [TIMP-2]-[IGFBP7]	Urine	TIMP-2 stimulates p27 expression, IGFBP7 increases the expression of p53 and p21, block cyclin-dependent protein kinase complexes on cell cycle promotion	Prediction of AKI with AUC of 0.80. <sup>21</sup> Levels did not increase in nonrenal organ failures in sepsis [TIMP-2]-[IGFBP7]. <sup>28</sup>
Marker of endothelial injury Angiopoietins	Plasma	Angiogenic factors for vascular development; Ang-1 has been found to be protective by stabilizing endothelium, while Ang-2 promotes vascular leak, which can worsen sepsis	In patients with S-AKI, plasma Ang-1 was significant lower than in patients with sepsis but without AKI. <sup>29</sup> Higher levels of Ang-1 were associated with lower risk of AKI and higher levels of Ang-2 were associated with higher risk of AKI and are an independent predictor of 28-day mortality in ICU patients with AKI requiring RRT. <sup>100,101</sup>
VE-cadherin	Plasma	An endothelial transmembrane glycoprotein that forms adherens junctions	Plasma VE-cadherin level at time of enrollment was associated with severe AKI requiring RRT (OR: 6.44 per log increase in plasma VE-cadherin; 95% CI: 1.126–36.847; $P = 0.036$ ). <sup>102</sup>
Soluble thrombomodulin	Plasma	Thrombomodulin is a thrombin receptor that is expressed on the surface of endothelial cells and is released into the bloodstream when endothelial cells are activated.	Soluble thrombomodulin in a patient with sepsis at ICU admission is an independent predictor for S-AKI with AUC of 0.758. <sup>103</sup>
Marker of inflammation Interleukin-6	Plasma	A cytokine with a wide range of biological activities; helps control the induction of the acute-phase response; a mediator for immunoglobulin class switching	Baseline interleukin-6 at admission predicted AKI in patients with severe sepsis. <sup>104</sup>
sTREM-1	Urine, plasma	TREM-1 is an activating receptor selectively expressed on the surface of neutrophils and monocytes and associated with the inflammatory response triggered by bacterial infection. (It is almost undetectable in noninfectious inflammation.)	sTREM-1 may be produced locally by the endothelial cells, tubular epithelial cells, or infiltrating inflammatory cells during acute tubular necrosis. <sup>105,106</sup> In patients with sepsis, urine sTREM-1 at ICU admission predicted AKI at 48 h with AUC of 0.922. <sup>107</sup> Diagnostic value for S-AKI: AUC of 0.794 for plasma and 0.707 for urine; predictive value 24 h before S-AKI diagnosis: AUC of 0.746 for plasma and 0.778 for urine. <sup>105</sup>



## پاتوفیزیولوژی S-AKI

اگر چه سپسیس شایع‌ترین علت AKI در بیماران بدحال است، با این وجود پاتوفیزیولوژی S-AKI هنوز به درستی شناخته شده نیست. لذا درمان بیماران دچار S-AKI غیر اختصاصی خواهد بود. بسیاری از یافته‌ها و اطلاعات در مورد S-AKI بر اساس مطالعات حیوانی و مطالعات Observational و نه مطالعات بالینی کنترل شده است. در ابتدا به نظر می‌رسید که علت اصلی S-AKI، کاهش جریان خون کلیه‌ها و آسیب ثانویه سلولهای اپی تلیال و ATN باشد. اما امروزه مشخص شده که آسیب‌های ناشی از Ischemia-reperfusion، تنها یکی از علل ایجاد کننده S-AKI است و عوامل بسیار زیاد دیگری نیز در این زمینه دخالت دارند. در تعداد قابل توجهی از بیماران دچار S-AKI نه تنها جریان خون کلیه‌ها کاهش نیافته، بلکه هیچگونه شواهد بالینی دال بر اختلالات همودینامیک نیز یافت نمی‌شود. در اکثر موارد، آسیب‌های توبولی کاملاً هتروژن و فوکال و با حداقل شواهد مرگ سلولی همراه هستند. بنظر می‌رسد که چندین مکانیسم بصورت همزمان عمل می‌کنند و تفاوت میان آسیب‌های ساختمانی و اختلال در عملکرد کلیه‌ها نیز به دلیل مکانیسم‌های تطابقی است که در طی آن سلولها بخرج کاهش عملکرد، ساختمان خود را حفظ می‌کنند.

در طی سپسیس واسطه‌های التهابی (PAMPs, DAMPs) به میزان بسیار زیادی وارد فضای داخل عروقی می‌شوند و به گیرنده‌های خون (PRR) مانند گیرنده‌های Toll-like در سطح لنفوسیت‌ها متصل شده و باعث سنتز و آزاد سازی واسطه‌های التهابی می‌شوند، در سطح سلولهای اپی تلیال کلیه‌ها نیز مقادیر فراوانی گیرنده‌های Toll-like وجود دارند که پس از تماس با DAMP و PAMP های فیلتر شده از خلال گلومرولها یا آزاد شده از مویرگهای پری توبولر نیز باعث افزایش واسطه‌های التهابی و استرس‌های اکسیداتیو و آسیب به میتوکندری‌ها می‌شود.



شکل ۲

در بیماران دچار سپسیس (با MAP طبیعی) اختلالاتی در سطح میکروسیرکولاسیون رخ می‌دهد که نقش اساسی را در آسیب اورگانها بازی می‌کنند. در جریان S-AKI تغییرات گسترده‌ای در جریان خون در سطح مویرگهای ایجاد می‌شود به نحوی که از تراکم مویرگها کاسته شده و تعداد مویرگهایی با جریان خون کم یا بدون جریان خون افزایش می‌یابد. با توجه به اینکه تغییرات GFR مستقل از تغییرات در RBF است، شریانچه‌های آوران منقبض و همزمان شریانچه‌های وابران متسع شده و در نهایت GFR کاهش می‌یابد. از سوی دیگر توزیع جریان خون در کلیه‌ها به نحوی است که خون از مدولای کلیه‌ها دور شده و به دلیل یک سری مویرگهایی که شریانچه‌های آوران را مستقیماً به وابران‌ها وصل می‌کنند شنت‌های داخل کلیوی ایجاد می‌شود. بنظر می‌رسد مهمترین علت اختلال در عملکرد ارگان‌ها در سپسیس، به دلیل اختلالات متابولیک و کاهش تولید ATP باشد (به دلیل اختلال در زنجیره انتقال الکترون‌ها و چرخه Krebs در سطح میتوکندری‌ها).

## نقش نفرولوژیست در درمان و مدیریت بیماران دچار سپسیس

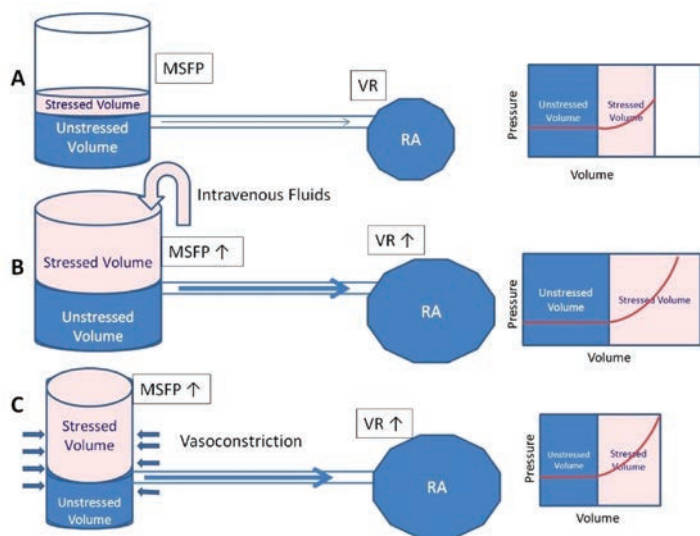
اگرچه شناسایی سریع و به هنگام می‌تواند بصورت چشمگیری باعث کاهش وقوع S-AKI و یا حداقل کاهش مدت زمان و عوارض حاصله شود، اما در بسیاری از موارد با بیمارانی مواجه می‌شویم که دچار S-AKI تثبیت شده و بخصوص در مراحل پیشرفته آن هستند.

تجویز آنتی بیوتیک مناسب و کنترل منشاء بیماری (source control) در سریع ترین زمان ممکن، بیشترین کمک را به بیماران خواهد کرد.

حفظ همودینامیک مناسب (استفاده از ترکیبات وازوپرسور و سرم درمانی مناسب) در پیش آگهی بیماران اثراتی مستقیم دارد. همانگونه که قبلاً نیز اشاره شد، یکی از مهمترین علل نارسایی ارگانها در جریان سپسیس، اختلال در روند تولید انرژی و ATP به دلیل آسیب به میتوکندری‌ها است. بسیاری از بیماران دچار S-AKI پیشرفته که دچار شوک سپتیک شده اند، دچار کاهش حجم داخل عروقی نیستند. این بیماران حجمی را از دست نداده اند که بخواهیم آن را جایگزین کنیم!، بلکه مایع در فضای نامناسبی توزیع شده است (این بیماران در واقع دچار شوک Vasodilatory یا Vasoplegic یا Distributive هستند).

لذا اولین قدم در درمان بیماران دچار شوک سپتیک، تعیین نوع شوک است (وازدیلاتوری یا هموراژیک یا کاردیوژنیک). بیماران دچار شوک سپتیک غالباً دچار شوک وازودیلاتوری هستند. حدود ۲۰ درصد بیماران نیز به دلیل کاردیومیوپاتی سپتیک و اختلال شدید در عملکرد بطن چپ و « انقباض شدید عروقی » ناشی از آن، دچار شوک می‌شوند. تفکیک میان شوک گرم (Warm Shock) و شوک سرد (Cold Shock) برای درمان بیماران بسیار مهم است. در بیماران دچار شوک گرم یا وازودیلاتوری، می‌باید از نوراپی نفرین (بعنوان وازوپرسور انتخابی) و در بیماران دچار شوک سرد نیز می‌باید از ترکیباتی چون دوبوتامین یا Milrinone و نوراپی نفرین با دوز پایین استفاده شود.

بیماران مبتلا به شوک وازودیلاتوری دچار اتساع بسیار شدید در بستر عروقی وریدی و افزایش شدید Unstressed Venous Volume هستند، بدین ترتیب میزان بازگشت وریدی و لذا حجم ضربه ای قلب (Stroke Volume) شدیداً کاهش می‌یابد.



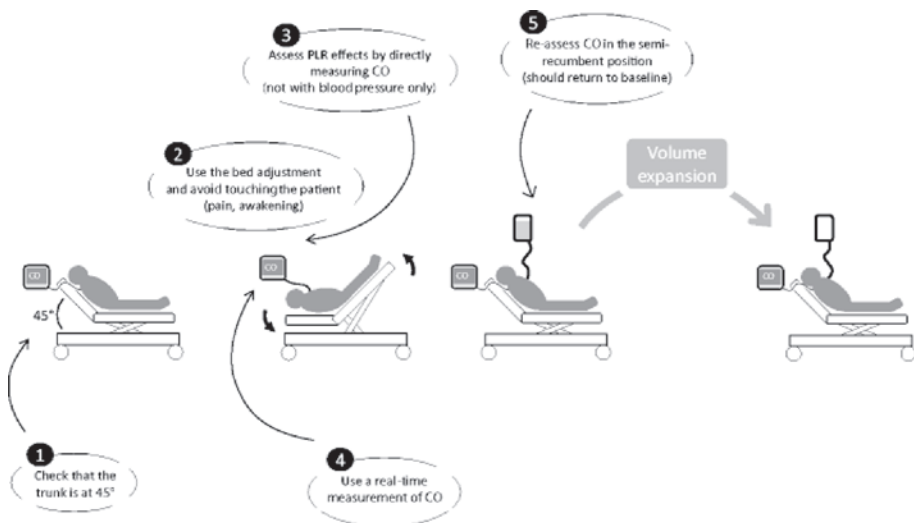
شکل ۳

بطور همزمان، به علت هیپوتانسیون ناشی از کاهش تونیسیتیه شریانی میزان افت فشار خون بیماران تشدید می‌شود. گرچه تعدادی از بیماران دچار سپسیس و S-AKI بدلالی چون کاهش دریافت مقادیر کافی مایعات، استفراغ، اسهال و ... ممکن است دچار درجاتی از دهیدراتاسیون باشند، اما سپسیس به خودی خود باعث کاهش حجم نمی‌شود و درمان هیپوتانسیون این بیماران با مقادیر بالای مایعات به منظور احیای حجمی آنها (Fluid Resuscitation) ممکن است بسیار مضرو حتی باعث مرگ بیماران شود. نوراپی نفرین یک آژوپرسور بسیار قوی است که با افزایش Stressed Blood Volume در بیماران دچار شوک آژودیلاتوری، می‌تواند باعث افزایش بازگشت وریدی و لذا افزایش برون ده قلبی شود.

در بررسی بیماران دچار شوک سپتیک و بخصوص S-AKI، نیاز واقعی به افزایش حجم داخل عروقی جهت افزایش میزان فشار خون بسیار مهم است. در واقع پزشک باید مشخص کند که بیمار آیا جهت افزایش میزان فشار خون شریانی نیازی به افزایش

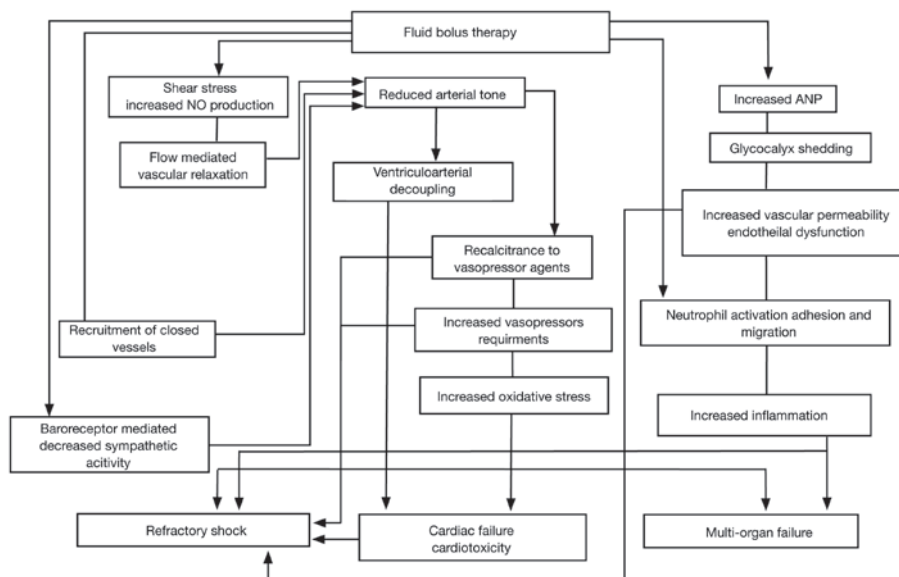
Preload قلبی خود (با افزایش حجم داخل عروقی) دارد یا خیر؟ به عبارت دیگر باید مشخص شود که بیمار در کدام قسمت از منحنی Frank-Starling قلب خود قرار دارد. اگر چه روشهای متعددی جهت ارزیابی حجم داخل عروقی و تعیین این نکته که آیا بیمار واقعا به تجویز مایع نیاز دارد یا خیر وجود دارد. اما در اکثر موارد اینگونه تست‌ها کارایی کافی و حساسیت لازم را ندارند. از جمله متداول ترین این تستها اندازه‌گیری فشار ورید مرکزی یا CVP است که در بهترین حالت ۵۰ درصد ارزش تشخیصی دارد.

به همین ترتیب سایر تستهای استاتیک نیز در ارزیابی نیاز این بیماران به مایع درمانی، ارزش زیادی ندارند و لذا در اکثر موارد از تستهای دینامیک و بخصوص «تغییرات» آنها و یا روشهای رادیولوژیک مانند سونوگرافی (Point Of Care Ultra-Sound: POCUS)، داپلر وریدهای مرکزی و یا سونوگرافی داپلر ترکیبی (Tri-POCUS) استفاده می‌شود. تست Passive Leg Raising یا PLR تستی بسیار حساس و اختصاصی و با کمترین عارضه می‌باشد و شاید تنها محدودیت آن در بیماران با جراحی‌های شکمی و نیاز همزمان به اکوکاردیوگرافی بر بالین بیماران باشد!



شکل ۴

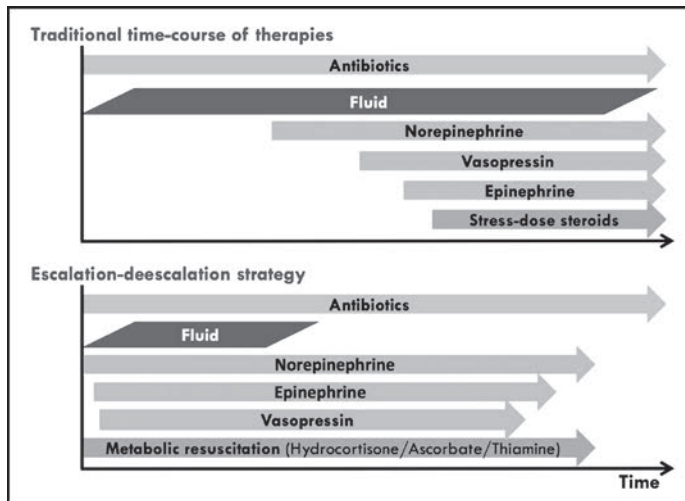
استفاده از Fluid Boluses اگر بیماران واقعا دچار کاهش حجم نباشند، اثری بر Stressed Blood Volume نداشته و نمی‌تواند باعث افزایش بازگشت وریدی و لذا افزایش برون ده قلبی شود. بولوس‌های متعدد مایع ممکن است بصورت پارادوکس منجر به تشدید وازودیلاتاسیون و کاهش پاسخ‌های آدرنرژیک شوند.



شکل ۵

توصیه Surviving Sepsis Campaign (SSC) در درمان بیماران دچار سپسیس و شوک سپتیک، استفاده سریع (در عرض ۱-۳ ساعت) از حجم‌های بالای کریستالوئیدها (۳۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن) و سپس استفاده از ترکیبات وازوپرسور در زمانی است که با تجویز مایعات همودینامیک بیمار به وضعیت مناسب نرسیده باشد.

اما بنظر می‌رسد استراتژیهای درمانی بایستی مبتنی بر فیزیولوژی و نیاز هر بیمار (Personalized) و استفاده سریع و زودرس نوراپی نفرین در درمان این بیماران باشد (از یک فرمول خاص برای درمان تمام بیماران نمی‌توان استفاده کرد).



شکل ۶

در این نوع رویکرد جدید احتمال ایجاد Fluid Balance مثبت و خطرات ناشی از آن بسیار کاهش می‌یابد.

## نقش نفرولوژیست در مدیریت مایع درمانی در بیماران دچار سپسیس

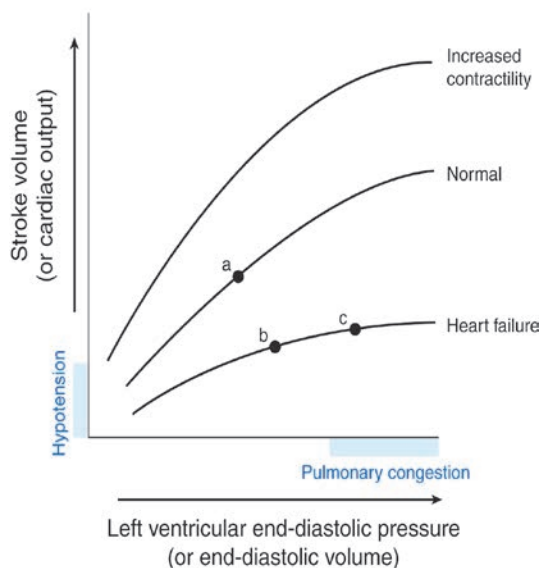
در بسیاری از گایدلاین‌های معتبر و از جمله در آخرین توصیه‌های Surviving (SSC) Sepsis Campaign، توصیه شده است تا در صورت وجود هیپوتانسیون یا سطح لاکتات سرمی بالاتر از ۴ میلی مول در لیتر، به سرعت برای این بیماران به میزان ۳۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم مایع کریستالوئید در طی سه ساعت اولیه شروع شود (البته اخیراً این توصیه از سه ساعت به یک ساعت کاهش یافته است).

### آیا تمامی بیماران دچار سپسیس و هیپوتانسیون نیاز به مایع درمانی دارند؟

هر گاه فرض بر این باشد که تمامی بیماران دچار سپسیس و شوک به دلیل هیپوپرفوزیون دچار عوارضی چون افزایش سطح لاکتات سرم، اولیگوری، نارسایی کبدی

و اختلال هوشیاری می‌شوند. آنگاه می‌توان ادعا کرد که با تجویز سریع و مناسب مایعات و افزایش برون ده قلبی می‌توان پروسه هیپوپرفوزیون ارگان‌ها را اصلاح کرد. اما براساس شواهد متعدد اینگونه قضاوت، نوعی ساده انگاری و بلکه سهل انگاری و کاملاً غلط است! شواهد متعدد و محکمی وجود دارد که نشان می‌دهد که اختلالات ارگانهای حیاتی در جریان سپسیس عمدتاً ناشی از اختلال در پروسه‌های تولید انرژی سلول می‌باشند و نه صرفاً به دلیل نارسایی در میکروسیرکولاسیون و اختلال در پرفوزیون ارگانها ( نمونه آن در کلیه‌ها نشان داده شده وهمانگونه که قبلاً نیز گفته شد، بسیاری از بیماران دچار سپسیس علی رغم RBF کاملاً مناسب، دچار اولیگوری می‌شوند). از سوی دیگر قلب بیماران دچار سپسیس به مایعات بسیار حساس است و تجویز مقادیر زیاد و نابجای مایعات باعث ایجاد نارسایی قلب در این بیماران می‌شود. منحنی Frank-Starling قلب بیماران دچار سپسیس به سمت پایین و راست منحرف می‌شود و لذا قلب این بیماران به تجویز مایعات پاسخ بسیار محدودی خواهد داشت.

## Frank Starling Curves



شکل ۷



به این ترتیب با تجویز نامناسب مایعات (Fluid Loading) در بیماران دچار سپسیس، میزان EDV و حجم ضربه ای (SV) تنها مختصری افزایش می‌یابد. از سوی دیگر کمپلیانس بطنی آنها نیز پایین است و بیماران به سرعت و به راحتی دچار ادم ریوی و افزایش فشار در سیستم وریدهای مرکزی (افزایش CVP) و افزایش فشار در وریدهای کبدی، کلیوی و لذا اختلال در عملکرد این ارگانها می‌شوند. در واقع تنها حدود ۵۰ درصد از بیماران دچار شوک سپتیک واقعا نیز به تجویز مایعات دارند (به اصطلاح Fluid Naïve هستند).

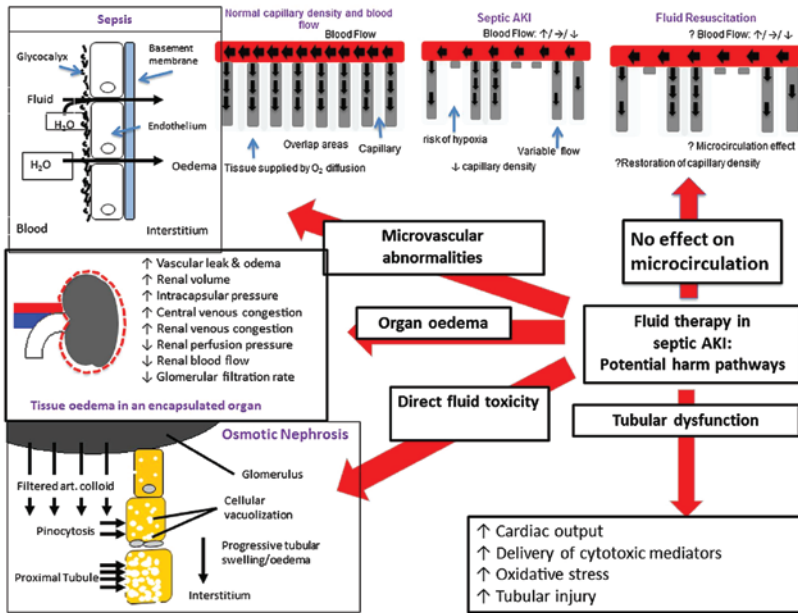
البته فراموش نکنیم که گروهی از بیماران دچار سپسیس و شوک سپتیک واقعا هیپوولیک (دهیدراته) هستند. بخصوص بیماران مسن و گروهی که مدتها دریافت مایع کافی نداشته و یا دچار اسهال و استفراغ بوده اند. در این گروه مسلما تجویز «مناسب» و مجددا «محدود» مایعات، باعث بهبود هیپوتانسیون و تائیکاردی می‌شود.

## نوع مایع

در بیماران دچار AKI و سپسیس توصیه به استفاده از مایعات کریستالوئیدی ایزوتونیک می‌شود. استفاده از مایعات غنی از کلراید (نرمال سالین ۹ درصد) در بیماران دچار سپسیس ممکن است منجر به تشدید نارسایی کلیه‌ها (Worsening Renal Function) گردد.

براساس مطالعات مشاهده ای در بیماران دچار سپسیس بستری در ICU، استفاده از محلول‌های با مقادیر فیزیولوژیک کلراید (محلول Ringer) با کاهش احتمال بروز AKI همراه است. در چندین RCT (مطالعات SALT-ED و SMART)، استفاده از محلول‌های به اصطلاح متعادل شده کریستالوئیدی (با غلظت کلرید کمتر از ۱۱۰ میلی مول در لیتر) نسبت به نرمال سالین ۹ درصد، شیوع عوارض کلیوی و AKI و حتی نیاز بیماران به RRT کاهش قابل ملاحظه ای داشته است.

محلول‌های کلوئیدی مانند Gelatin و Hydroxyethyl Starch (بخصوص در حجم‌های بالا) در بیماران دچار سپسیس توصیه نمی‌شود. با توجه به فقدان فواید محلول‌های کلوئیدی و احتمال تجمع بافتی آنها و هزینه بیشتر، ادامه استفاده از این محلول‌ها جایگاهی در درمان بیماران دچار سپسیس و بخصوص AKI ندارد.



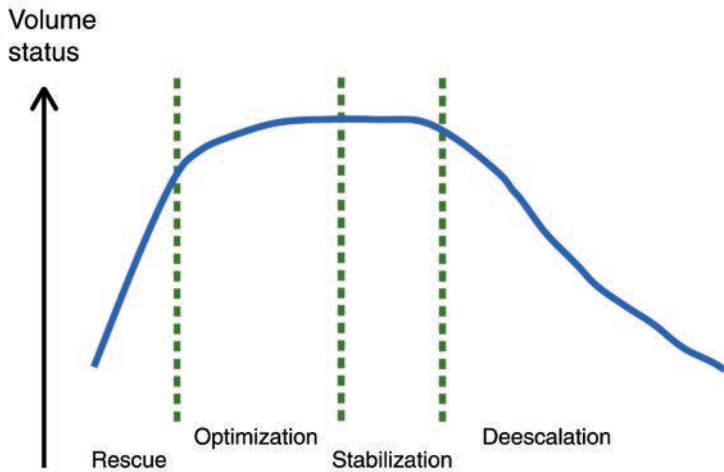
شکل ۸

در رابطه با آلبومین نیز یادآوری می‌شود که آلبومین ۴ درصد در بیماران دچار سپسیس بی ضرر است اما آلبومین هیپرتونیک ممکن است باعث تشدید AKI و پیش آگهی نامناسب در بیماران بستری در ICU شود.

### چگونه از Load Fluid Over جلوگیری کنیم؟

احتباس بیش از حد مایع اکثراً به دلیل دخالت‌هایی است که تیم درمانی انجام می‌دهند. تجویز مایعات می‌باید بصورت کاملاً برنامه ریزی شده و به نحوی باشد که با حداقل عوارض برای بیمار همراه باشد. اگر چه بهترین استراتژی برای هر بیمار متفاوت است اما بطور کلی توصیه می‌شود تا پس از مراحل اولیه و احیای کافی بیماران دچار سپسیس نگاهی متفاوت و در راستای کاهش هر چه بیشتر تجویز مایع و حتی اتخاذ رژیم‌های درمانی در جهت ایجاد تعادل منفی مایعات داشته باشیم.

در این رابطه می‌توان از الگوی مشخص و از یک Concept به نام ROSE پیروی کرد.



	Salvage	Optimization	Stabilization	De-escalation
Phase Focus	Obtain a minimal acceptable blood pressure	Provide adequate oxygen availability	Provide organ support	Wean from vasoactive agents
	Perform lifesaving measures	Optimize cardiac output, Svo <sub>2</sub> , lactate	Minimize complications	Achieve a negative fluid balance

شکل ۹

## درمان‌های جایگزینی کلیوی و نقش نفرولوژیست

بدون شک یکی از مهمترین موارد نیاز به نفرولوژیست در ICU، در هنگام نیاز به انجام درمان‌های جایگزینی کلیوی است. با توجه به شیوع قابل توجه بیماران دچار S-AKI، احتمال نیاز به درمان‌های جایگزینی کلیوی نیز در آنها قابل توجه است.

Summary of trials of timing and dose of renal replacement therapy (RRT) in sepsis associated acute kidney injury (SA-AKI)

Study	Indication for study	Comparison	No of patients with sepsis	Outcome and comments
Barbar et al <sup>190</sup>	Timing of RRT	Early stage septic shock patients with RIFLE-failure randomized to starting RRT immediately versus delayed start after 48 h if needed	All 488 patients had septic shock	This study, which was stopped early owing to futility, found no difference in 90 day mortality between patients in early arm (58%) and delayed strategy arm (54%). Additionally, 38% in delayed arm did not go on to receive RRT
Payen et al <sup>191</sup>	Timing of RRT	CVVH at 25 mL/kg/h versus usual care started within 24 h of first organ failure (including non-renal organs)	All 76 patients had sepsis; 37 randomized to CVVH and 39 to usual care arm	No improvement in outcomes with early continuous RRT. No difference in 28 day mortality (54% in CVVH group; 44% in usual care group; P=0.10)
Guadry et al <sup>192</sup>	Timing of RRT	Patients with acute tubular necrosis and stage 3 AKI randomized to immediate start of RRT versus delayed strategy requiring metabolic or respiratory derangement to start RRT	250/311 randomized to early start and 244/308 to delayed arm	No difference in 60 day survival (P=0.79). Patients randomized to delayed strategy were more likely to have increased urine output (1 L/day off diuretics or 2 L/day with diuretics). More patients in early initiation arm had infections (10% v 5%; P=0.03) and hypophosphatemia (22% v 15%; P=0.03)
Zhang et al <sup>193</sup>	Dose of RRT	Patients were randomly assigned to receive 50 or 85 mL/kg/h of hemofiltration	All 280 patients had sepsis, with 139 receiving 50 mL/kg/h and 141 receiving 85 mL/kg/h	No difference in 28 (57.4% v 58.3%) or 90 (59.6% v 63.3%) day survival in this cohort of patients with sepsis and a traditional indication for RRT (P<0.05 for both)
Jeanes-Boyan et al (VOIRE) <sup>194</sup>	Dose of RRT	Patients with septic shock and at least a doubling of creatinine or 12 hours of oliguria randomized to receive 35 or 70 mL/kg/h	All 138 patients had septic shock, with 71 receiving 35 mL/kg/h and 66 receiving 70 mL/kg/h	No difference in 90 day mortality (56.1% v 50.7%; P=0.53), nor in ventilator, ICU, or hospital-free days at 90 days. Despite supplementation, more hypophosphatemia occurred in high dose group (P<0.01)
Park et al <sup>195</sup>	Dose of RRT	Patients with sepsis and at least a doubling of creatinine or 12 hours of oliguria randomized to receive 40 or 80 mL/kg/h	All 212 patients had sepsis, with 107 in 40 mL/kg/h arm and 105 in 80 mL/kg/h arm	No difference in 28 day mortality (64.5% v 65.7%; P=0.50) or 90 day mortality (74.8% v 78.1%; P=0.60). No difference in renal survival or cytokine concentrations between groups. No difference in electrolyte disturbances (potassium, phosphate, or magnesium) between groups
Chung et al (RESCUE) <sup>196</sup>	Dose of RRT	Burn patients with septic shock and AKI (<20 mL/h of urine for 24 h or increase in serum creatinine of 2.0 mg/dL in men or 1.5 mg/dL in women) randomized to receive 70 mL/kg/h of CVVH for 48 h or usual care	All 37 patients had sepsis, with 14 in control arm and 23 in 70 mL/kg/h arm	No difference in 28 day mortality (36% v 22%; P=0.45) or renal recovery among survivors. No difference in adverse events or electrolyte disturbances between groups

AKI=acute kidney injury; CVVH=continuous veno-venous hemofiltration; ICU=intensive care unit; RIFLE=risk, injury, failure, loss, end stage kidney disease.

## زمان شروع

هرگاه سخن از شروع و نیاز به RRT در بیماران دچار S-AKI می‌شود، بلافاصله مضرات و مشکلات احتمالی در رابطه با شروع زود رس (و یا حتی نایجای) RRT به ذهن می‌آید! اگرچه در مطالعات مشاهده‌ای، استفاده هرچه سریعتر از RRT در بیماران دچار S-AKI با کاهش مرگ و میر و بهبود پیش‌آگهی بیماران همراه بوده اما در مطالعات RCT که در این زمینه صورت گرفته، نتایج رضایت بخش نبوده‌اند.

Table 2 | Timing for RRT in S-AKI

Trial	Setting	Percentage of sepsis	Modality of RRT	Timing of RRT initiation		Outcome
				Early strategy	Delayed strategy	
Gaury et al. <sup>147</sup> (AKIKI)	Adults, ICU patients with AKI (multicenter)	80%	IHD/CRRT	Median time 2 h (IQR: 1–3 h) after randomization or 4.3 h (IQR: 2.7–5.9 h) after documented KDIGO stage 3 AKI, N = 311	Median time 57 h (IQR: 25–83 h) after randomization, N = 308 (51% received RRT)	No difference in 60-day mortality (48.5% vs. 49.7%), post hoc analysis in patients with septic shock (56%) showed similar results, more patients with CRBS and hypophosphatemia in early group, adequate diuresis with no need for RRT were observed earlier in delayed group.
Zarbock et al. <sup>148</sup> (ELAIN)	Adults, ICU patients, 47% with cardiac surgery (single center)	21%	CVVHDF	Median time 6 h (IQR: 4–7 h) after documented KDIGO stage 2 AKI, N = 112	Median time 25.5 h (IQR: 18.8–40.3 h) after documented KDIGO stage 2 AKI (within 12 h after KDIGO stage 3 AKI), N = 119 (91% received RRT)	Significantly lower 90-day mortality in early group (33.3% vs. 54.7%), no difference in renal recovery at 90 days, 95% of study population were surgical patients and small number of patients with sepsis.
Barbar et al. <sup>149</sup> (IDEAL-ICU)	Adults, patients with septic shock and severe AKI (multicenter)	100%	IHD/CRRT	Median time 7.6 h (IQR: 4.4–11.5 h) after RIFLE-F, N = 246	Median time 51.5 h (IQR: 34.6–59.5 h) after documented AKI or meet emergency RRT criteria (K >6.5 mmol/L, pH < 7.15, fluid overload), N = 242 (51% received RRT)	In follow-up analysis found significantly reduced rate of MAKE <sub>30d</sub> (64.9% vs. 89.1%) and 1-year mortality (50.2% vs. 69.8%) in early group.
STARTT-AKI (NCT01557361)	Adults, ICU patients with severe AKI (RIFLE-I, oliguria, pNGAL ≥400 ng/ml) (multicenter)	N/A	IHD/SLED/CRRT	"Accelerated" initiation: RRT will be initiated within 12 h of fulfilling eligibility	"Standard" initiation: participants will be monitored over 7 days to identify indications for RRT (K ≥6.0 mmol/L, bicarbonate ≤10 mmol/L, P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> <200 and bilateral infiltrates on CXR, persistent AKI >72 h after eligibility)	No difference in 90-day mortality (58% vs. 54%), more days of RRT and less RRT-free days in early group, more patients with hyperkalemia in delayed group, similar fluid balance, 29% of patients in delayed group had spontaneous recovery.

AKIKI, Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury trial; CRBS, catheter-related bloodstream infection; CRRT, continuous renal replacement therapy; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; CXR, chest x-ray; ELAIN, Early Versus Late Initiation of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury trial; ICU, intensive care unit; IDEAL-ICU, Initiation of Dialysis Early Versus Delayed in the Intensive Care Unit trial; IHD, intermittent hemodialysis; IQR, interquartile range; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MAKE<sub>30d</sub>, major adverse kidney events by 365 days; N/A, not applicable; pNGAL, plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin; RIFLE, Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, End-Stage Kidney Disease classification; RRT, renal replacement therapy; S-AKI, sepsis-associated acute kidney injury; SLED, sustained low efficiency dialysis; STARTT-AKI, Standard Versus Accelerated Initiation of Dialysis in Acute Kidney Injury trial.

## جدول ۴

در مطالعه AKIKI و آنالیز Post Hoc آن، شروع زود هنگام RRT برای بیماران دچار S-AKI نتایج قابل قبولی نداشته است. از سوی دیگر مطالعه ELAIN که در ICU جراحی انجام شده حاکی از افزایش طول عمر نمود روزه در بیمارانی بوده که هرچه سریع‌تر تحت RRT قرار گرفته بودند. حتی در پیگیری یک ساله این بیماران نیز گروهی که تحت درمان سریع‌تر با دیالیز قرار گرفته بودند، طول عمر یک ساله بیشتری داشتند. در مطالعه ELAIN-ICU نیز که عمدتاً در بیماران دچار شوک سپتیک و AKI شدید (بیماران بسیار بدحال) تمرکز داشته، شروع زودرس RRT تاثیر چندانی بر میزان مرگ و

میر نداشتند (شاید به این علت که در مراحل بسیار شدید و پیشرفته)، درمان‌های RRT هم کمک چندانی بیمار نخواهند کرد که اما دلیل بر این نخواهد بود که در مراحل قبل از آن و هنگامی که در انتهای طیف قرار نداریم، نتوان از RRT سود جست.

Timing for RRT in S-AKI

Trial	Setting	Percentage of sepsis	Modality of RRT	Timing of RRT initiation		Outcome
				Early strategy	Delayed strategy	
Gaudy et al. <sup>147</sup> (AKIK)	Adults, ICU patients with AKI (multicenter)	80%	IHD/CRRT	Median time 2 h (IQR: 1–3 h) after randomization or 4.3 h (IQR: 2.7–5.9 h) after documented KDIGO stage 3 AKI, N = 311	Median time 57 h (IQR: 25–83 h) after randomization, N = 308 (51% received RRT)	No difference in 60-day mortality (48.5% vs. 49.7%), post hoc analysis in patients with septic shock (56%) showed similar results, more patients with CRBS and hypophosphatemia in early group, adequate diuresis with no need for RRT were observed earlier in delayed group.
Zarbock et al. <sup>148</sup> (ELAIN)	Adults, ICU patients, 47% with cardiac surgery (single center)	21%	CVVHDF	Median time 6 h (IQR: 4–7 h) after documented KDIGO stage 2 AKI, N = 112	Median time 25.5 h (IQR: 18.8–40.3 h) after documented KDIGO stage 2 AKI (within 12 h after KDIGO stage 3 AKI), N = 119 (91% received RRT)	Significantly lower 90-day mortality in early group (39.3% vs. 54.7%), no difference in renal recovery at 90 days, 95% of study population were surgical patients and small number of patients with sepsis. In follow-up analysis found significantly reduced rate of MAKE <sub>365</sub> (64.9% vs. 89.1%) and 1-year mortality (50.2% vs. 69.8%) in early group.
Barbar et al. <sup>149</sup> (IDEAL-ICU)	Adults, patients with septic shock and severe AKI (multicenter)	100%	IHD/CRRT	Median time 7.6 h (IQR: 4.4–11.5 h) after RIFLE-F, N = 246	Median time 51.5 h (IQR: 34.6–59.5 h) after documented AKI or meet emergency RRT criteria (K >6.5 mmol/L, pH < 7.15, fluid overload), N = 242 (51% received RRT)	No difference in 90-day mortality (58% vs. 54%), more days of RRT and less RRT-free days in early group, more patients with hyperkalemia in delayed group, similar fluid balance, 29% of patients in delayed group had spontaneous recovery.
STARTR-AKI (NCT01557361)	Adults, ICU patients with severe AKI (RIFLE-L, oliguria, pNGAL ≥400 ng/ml (multicenter)	N/A	IHD/SLED/CRRT	"Accelerated" initiation: RRT will be initiated within 12 h of fulfilling eligibility	"Standard" initiation: participants will be monitored over 7 days to identify indicators for RRT (K ≥6.0 mmol/L, bicarbonate ≤10 mmol/L, PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> <200 and bilateral infiltrates on CXR, persistent AKI >72 h after eligibility)	N/A

AKIKI, Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury trial; CRBS, catheter-related bloodstream infection; CRRT, continuous renal replacement therapy; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; CXR, chest x-ray; ELAIN, Early Versus Late Initiation of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury trial; ICU, intensive care unit; IDEAL-ICU, Initiation of Dialysis Early Versus Delayed in the Intensive Care Unit trial; IHD, intermittent hemodialysis; IQR, interquartile range; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MAKE<sub>365</sub>, major adverse kidney events by 365 days; N/A, not applicable; pNGAL, plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin; RIFLE, Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, End Stage Kidney Disease classification; RRT, renal replacement therapy; S-AKI, sepsis-associated acute kidney injury; SLED, sustained low efficiency dialysis; STARTR-AKI, Standard Versus Accelerated Initiation of Dialysis in Acute Kidney Injury trial.

## جدول ۵

## دوز دیالیز

در رابطه با بهترین دوز دیالیزی که باید برای بیماران دچار S-AKI اجرا کرد نیز مطالعات بسیاری صورت گرفته که عمدتاً بر پایه مطالعات ATN و RENAL استوار شده اند (که اتفاقاً در هیچ یک از بیماران در این مطالعه S-AKI مد نظر اصلی نبوده است). براساس چندین تحقیق و مطالعه در این زمینه می‌توان چنین استنباط کرد که در بیماران دچار S-AKI نیز می‌توان از دوزهای متداول ۲۰-۲۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن در ساعت استفاده کرد. با توجه به تفاوت دوز تجویز شده با دوزهای ارائه شده در بیماران (بخصوص بیماران دچار S-AKI)، در این گروه توصیه به استفاده از دوزهای ۳۰-۳۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن در ساعت می‌شود. در مورد دوزهای بالاتر (بعنوان مثال ۷۰ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن در ساعت) نیز اگر چه مطالعات اولیه نتایج قابل قبولی نداشته اند (IVOIRE) اما بنظر می‌رسد در صورت انتخاب صحیح بیماران پیش آگهی بهبود یابد.

## روش ارائه و انجام CRRT (Modality)

نظرات متفاوتی در مورد بهترین روش موجود جهت انجام CRRT در بیماران دچار S-AKI وجود دارد. در یکی از بهترین مطالعاتی که اخیراً در این زمینه صورت گرفته (مطالعه OMAKI)، تفاوت عمده‌ای در میزان مرگ و میر کوتاه مدت بیماران دچار S-AKI تحت CVVHD و CVVH یافت نشده است. حتی در این موارد که آیا دیالیز متناوب تفاوت خاصی با دیالیز پیوسته دارد نیز هنوز نمی‌توان با قاطعیت اظهار نظر کرد! شاید بهترین رویکرد باید بر اساس امکانات موجود و تجربه پزشک باشد.

در رابطه با سایر روشهای درمانی نیز تجربیات و توصیه‌هایی وجود دارد که در شرایط خاص می‌توانند باعث کاهش مرگ و میر و بهبود پیش‌آگهی بیماران دچار S-AKI شوند. در این مورد می‌توان به استفاده از هموپرفوزیون با Polymixin-B اشاره کرد که تقریباً به صورت روتین در کشور ژاپن برای این بیماران استفاده می‌شود. مطالعات EUPHRATE & EUPHAS اطلاعات مفیدی را در این زمینه ارائه داده‌اند.

در تعدادی از بیماران دچار سپسیس و شوک سپتیک می‌توان جهت کاهش احتمال درگیری ارگان‌های حیاتی و یا در مراحل اولیه درگیری ارگان‌هایی چون ریه‌ها و کلیه‌ها و کبد و قلب، برای کاهش غلظت واسطه‌های التهابی سیتوکینی از کارتریج‌های جاذب واسطه‌ای التهابی به روش هموپرفوزیون به تنهایی و یا همراه با CRRT استفاده کرد.

## Experimental therapies for S-AKI

Treatment	Property/mechanism of action	Comment
Blood purification		
High-volume hemofiltration	Convection enhances removal of large molecule proinflammatory cytokines	No survival benefit, increased the rate of hypophosphatemia and hypokalemia, reduced circulating cytokine level (see text)
High cutoff membrane	Large pore membrane (average 20 nm in diameter) allows removal of large molecule cytokines	Compared with conventional CRRT in patients with S-AKI, the use of high cutoff membrane significantly reduced circulating levels of inflammatory cytokines and improved hemodynamics, but no effect on mortality was observed. <sup>173-179</sup> Excessive amounts of albumin were also lost.
Adsorptive therapy		
<i>Polymyxin B hemoperfusion</i>	Synthetic membrane coated with polymyxin B that binds endotoxin	Improved hemodynamic parameter and monocyte and neutrophil function with controversy on survival benefit (see text)
<i>CytoSorb</i>	Porous polymer beads; adsorption of cytokines, myoglobin, free hemoglobin, bilirubin/bile acid	Reduce circulating IL-6, improve hemodynamics, no survival benefit. <sup>160-162</sup>
<i>oXiris</i>	Surface-treated AN69 membrane with PEI and coated with heparin; adsorption of endotoxin and cytokines	Reduced SOFA score at 48 h. <sup>163</sup> Ongoing RCTs are investigating the effectiveness of this treatment (ENDoX, NCT01948778; oXiris, NCT02600312).
<i>HA-330</i>	Neutral microporous resin; adsorption of cytokines, complements, free hemoglobin	Improved hemodynamics and organ function, shortened ICU stay, and reduced ICU mortality. <sup>164</sup>
<i>LPS adsorbers</i>	Synthetic polypeptide bound to porous polyethylene discs; adsorption of endotoxins	A case series in patients with gram-negative sepsis reported improvement of hemodynamics and decreased endotoxin level but no effect on survival. <sup>165-167</sup>
<i>CPFA</i>	Combined plasma separation with adsorption and hemodialysis; removes inflammatory mediators	No survival benefit, technical issue (clotted), high cost. <sup>168</sup> Additional RCTs are pending (COMPACT 2, NCT01639664; ROMPA, NCT02357433).
Pharmacologic therapy		
Human recombinant alkaline phosphatase	Dephosphorylation of endotoxins and proinflammatory mediators such as extracellular adenosine triphosphate, which is released by mitochondria in response to inflammation and hypoxia	No significant improvement in short-term kidney function was found compared with placebo use. Mortality at day 28 was found to be reduced with AP. <sup>169</sup>
Angiotensin II	Potent vasoconstrictor to increase blood pressure (effect on efferent arterioles > afferent arterioles); potent vasopressor, without inotropic or chronotropic properties	Pilot study in patients with catecholamine-resistant shock showed restored blood pressure and increase urine output. <sup>170</sup> Subgroup analysis in patients with high-output shock with AKI requiring RRT showed angiotensin II associated with an improved survival and a higher rate of renal recovery. <sup>171</sup> Ongoing RCT aims to evaluate the effect of angiotensin II on hemodynamics and urine output in patients with S-AKI (ASK-IT, NCT00711789).
Levocarnitine	Enhance fatty acid entry into the mitochondria; antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic actions	Did not improve organ dysfunction in septic shock. <sup>172</sup> Ongoing RCT aims to explore the effect of levocarnitine as an adjunctive treatment for patients with S-AKI (CarniSave, NCT02664753)
Reltecimod (AB103)	CD28 antagonist prevents binding of bacterial superantigens to the CD28 T-cell receptor	Ongoing phase 2 RCT of reltecimod versus placebo in patients with S-AKI; aims to assess recovery from AKI and safety (Phase 2 Study of Reltecimod Versus Placebo in Patients With Sepsis-associated Acute Kidney Injury, NCT03403751).



## References:

1. Peerapornratana S., Manrique-Caballero C.L., Hernando Gomez, Kellum JA; Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment; *Kidney International* 2019;96,1083-1099.
2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005; 294:813-818.
3. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:431-439.
4. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41:1411-1423.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
6. Mehta RL, Bouchar J, Soroko SB, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: program to improve care in acute renal disease. *Intensive Care Med*. 2011;37:241-248.
7. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017;43:816-828.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
9. Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin Nephrol*. 2015;35:12-22.
10. Kellum JA, Chawla LS, Keener C, et al. The effects of alternative resuscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:281-287.
11. Maiden MJ, Otto S, Brealey JK, et al. Structure and function of the kidney in septic shock. a prospective controlled experimental study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:692-700.
12. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27:1230-1251.

13. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308:1566–1572.
14. Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, et al. Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41:257–264.
15. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829–839.
16. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370: 1412–1421.
17. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, et al. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:272–284.
18. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15: R72.
19. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375: 122–133.
20. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2190–2199.
21. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379:1431–1442.
22. Meersch M, Kullmar M, Schmidt C, et al. Long-term clinical outcomes after early initiation of RRT in critically ill patients with AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:1011–1019.
23. Poston J.T., Koyner J.L. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*, 2019;364.
24. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10. 10.1001/jama.2016.0287 pmid:26903338.
25. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:775-87. 10.1001/jama.2016.0289 pmid:26903336.

26. Jin K, Murugan R, Sileanu FE, et al. Intensive Monitoring of Urine Output Is Associated With Increased Detection of Acute Kidney Injury and Improved Outcomes. *Chest* 2017;152:972-9. 10.1016/j.chest.2017.05.011 pmid:28527880.
27. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2231-8. 10.1681/ASN.2014070724 pmid:25568178.
28. Bagshaw SM, Haase M, Haase-Fielitz A, Bennett M, Devarajan P, Bellomo R. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:582-8. 10.1093/ndt/gfr331 pmid:21669886.
29. de Geus HR, Betjes MG, Schaick Rv, Groeneveld JA. Plasma NGAL similarly predicts acute kidney injury in sepsis and nonsepsis. *Biomark Med* 2013;7:415-21. 10.2217/bmm.13.5 pmid:23734805.
30. Paul E. Marik , Liam Byrne , Frank van Haren. Fluid resuscitation in sepsis: the great 30 mL per kg hoax. *J Thorac Dis* 2020;12(Suppl 1):S37-S47
31. Paul E. Marik, Maxwell Weinmann. Optimizing fluid therapy in shock. *Curr Opin Crit Care* 2019, 25:246 – 251
32. E. A. Hoste<sup>1,2</sup>, K. Maitland<sup>3,4</sup>, C. S. Brudney. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model *British Journal of Anaesthesia* 113 (5): 740–7 (2014)
33. Rinaldo Bellomo, John A. Kellum, Claudio Ronco . Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med* 2017
34. John A. Kellum John R. Prowle Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting *NATURE REVIEWS | NEPHROLOGY VOLUME 14 | APRIL 2018*

# مشاوره‌های نفرولوژی در اختلالات الکترولیتی و اسید و باز

## فصل چهارم



## هیپوناترمی، یک رویکرد فیزیولوژیک ساده و منطقی

### Hyponatremia, A Conceptual Basic Physiologic Approach

دکتر محمدعلی شفیعی

#### معرفی بیمار

بیمار مرد ۳۴ ساله با کانسر متاستاتیک اسکواموس سل تحت شیمی درمانی و پرتو درمانی است. بعلت ضعف بی‌اشتهایی و بی‌حالی بستری شده است. لذا از شما مشاوره در مورد هیپوناترمی بیمار با سدیم ۱۱۴ و پتاسیم ۳٫۴ میلی مول / لیتر درخواست شده است. در طی این دوره شیمی درمانی و پرتو درمانی بیمار دچار موکوزیت شدید هم شده است.

معاینه عمومی بیمار نشانگر، علائم حیاتی و فشار خون طبیعی بدون علائم مشخص کاهش حجم داخل عروقی و یا کم آبی است. همچنین سایر معاینات طبیعی است. آزمایشات دیگر نشان دهنده کراتینین ۹۰ میکرومول / لیتر (۱٫۰ میلی گرم / دسی لیتر) قند خون ۵ میکرومول / لیتر (۹۰ میلی گرم / دسی لیتر) و هموگلوبین ۱۴۸ گرم / لیتر (۱۴٫۸ گرم / دسی لیتر)، BUN خون ۵ میلی مول / لیتر (۱۴ میلی گرم / دسی لیتر) است.

سوال ۱: در بیمار کانسر متاستاتیک با هیپوناترمی شدید کدام روش درمانی ابتدایی را برای این بیمار را توصیه می‌فرمایید؟

- ۱- محدودیت مصرف مایعات، کمتر از ۸۰۰ میلی لیتر در روز
- ۲- قرص کلرید سدیم ۱ گرم دوبار در روز
- ۳- تزریق آهسته یک لیتر محلول نمکی ۰٫۹ درصد
- ۴- تزریق وریدی ۲ میکروگرم دسموپرسین

سوال ۲: کدامیک از بررسی‌های زیر جهت درمان هیپوناترمی مهمتر است و اولویت فوق‌العاده‌ای دارد؟

- ۱- اندازه‌گیری سدیم و پتاسیم ادرار بعلاوه اسمولالیتی ادرار
- ۲- میزان مصرف روزانه و نوع غذا، مایعات، الکترولیت و پروتئین
- ۳- اندازه‌گیری کراتینین ادرار
- ۴- اندازه‌گیری دقیق حجم دفعی ادرار بعلاوه مایعات مصرفی

### بحث بیمار

بیمار گزارش می‌دهد که به دلیل موکوزیت شدید و بی‌اشتهایی قادر به مصرف غذا نبوده ولی به دستور دکتر انکولوژیست سعی می‌کرده روزانه حتماً چهار عدد لیوان مایعات و آب میوه مصرف می‌کرده که تا حدودی به التهاب مخاطی ایشان هم کمک می‌کرده است. متأسفانه متناوباً دچار تهوع شدید بعلت شیمی‌درمانی می‌شده است و دردهای استخوانی یا مخاطی بعلت موکوزیت می‌شده است. لذا به دلیل تهوع و بی‌اشتهایی غذای اندکی که می‌خورده است و از خوردن غذاهای پروتئینی و نمک اجتناب می‌کرده است. بیمار روزانه ۴-۵ بار ادرار می‌کرده است که هر بار حجم دفعی به اندازه یک لیوان سر خالی بوده است.

آزمایشات ادرار بیمار نشان دهنده اسمولالیتی ۲۰۴ میلی‌اسمول در لیتر، سدیم کمتر از ۲۰ میلی‌مول / لیتر و پتاسیم ۳۳ میلی‌مول / لیتر است. کراتینین ادرار بیمار ۸ میلی‌مول / لیتر است که حجم ادرار حدود ۱-۱٫۲ لیتر در روز تخمین زده میشود.

برای تدابیر درمانی موثر ما از یک رویکرد بسیار ساده فیزیولوژیک و منطقی استفاده می‌کنیم. بر اساس شرح واقعه که طولانی‌تر از ۴۸ ساعت بوده است، این یک هیپوناترمی شدید و مزمن است. ثانیاً در حالت تعادل یا بالانس میزان مصرفی مایعات و الکترولیت‌ها با میزان دفعی آنها برابر هستند. لذا در بیمار ذکر شده میزان کمی الکترولیت با میزان متوسطی از آب مصرف می‌کند، طبعاً ذرات (پارتیکل)های

زیادی برای دفع ندارد. قابل توجه است که فقط ذرات حاصله از مصرف الکترولیت‌ها و پروتئین‌ها نیاز به دفع از طریق کلیه‌ها دارند. ذرات حاصله از مصرف کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها عمدتاً آب و دی‌اکسید کربن به نسبت یک به یک هستند که به همین نسبت از طریق ریه‌ها دفع میشوند که نیازی به دفع از طریق کلیه‌ها ندارند.

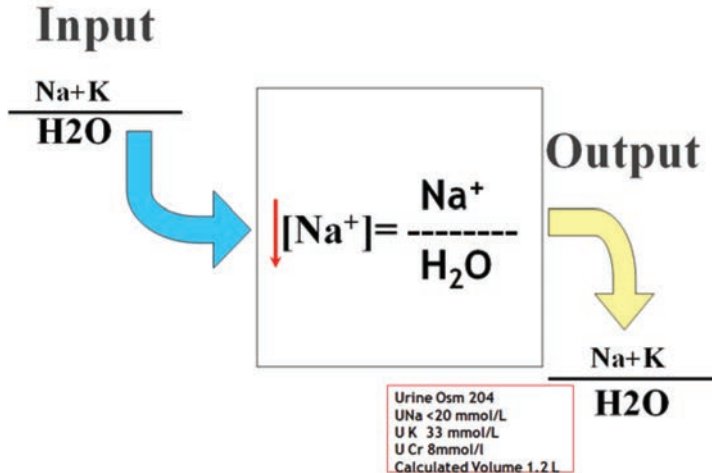
بیمار مورد بحث میزان کمی از الکترولیت‌ها و پروتئین‌ها مصرف می‌کند. انرژی ایشان عمدتاً از طریق مصرف کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها تامین میشود. لذا با توجه به توصیه آنکولوژیست برای نوشیدن زیاد مایعات، و همچنین مصرف آب برای موکوزیت، این بیمار در خطر ایجاد هیپوناترمی قرار دارد. برای اصلاح و پیشگیری به بیمار میشود توصیه کرد تا سوپ‌های پروتئینی (از پروتئین‌های مورد دلخواه) همراه با الکترولیت استفاده کنند. اگر مصرف نمک باعث درد مخاطی موکوزیت میشود میتوان از کپسول کلرید سدیم یا قرص‌های پوشش دار کلرید پتاسیم و یا حتی از کپسول اوره استفاده کرد.

محدودیت شدیدتر مصرف مایعات با توجه به شرایط بیمار عملی نیست، و تاثیر اصلاحی قابل توجهی نخواهد داشت. کما اینکه در شرایط التهاب مخاطی و موکوزیت در یک بیمار کانسر متاستاتیک توصیه منطقی و انسانی بنظر نمیرسد.

یافته‌های ادراری حاضر بویژه اسمولالیتی ادرار ۲۰۴، نشانگر تاثیر عمل هورمون آنتی دیورتیک در کلیه‌ها نیست. لذا نیازی به تجویز دسموپرسین جهت جلوگیری از اصلاح سریع (Rapid Correction) سدیم پلاسما در این مرحله نیست. البته دادن و یا تزریق میزان قابل توجه الکترولیت‌ها میتواند باعث اصلاح سریع سدیم پلاسما شود، چون بر اساس نمودار تعادل این بیمار برونده الکترولیتی کمی دارد. ولی لازم به ذکر است که هر قرص یا کپسول یک گرمی کلرید سدیم حدود ۱۷ میلی مول سدیم دارد و به تنهایی نمیتواند باعث اصلاح سریع سدیم پلاسما شود. مگر در مورد بیماری که تاثیر عمل هورمون آنتی دیورتیک در کلیه‌ها مشهود باشد و نگرانی از مهار ناگهانی ترشح هورمون آنتی دیورتیک با افزایش حجم در گردش بشویم.



## \*Tonicity Balance



سوال ۳: راهکار مناسب جهت پیگیری و ارزیابی تصحیح کنترل شده سدیم و جلوگیری از اصلاح سریع سدیم پلاسما (راپید کورکشن) چیست؟

- ۱- بررسی سدیم پلاسما هر شش ساعت
- ۲- بررسی الکترولیت‌های ادراری، اسمولاریتی و کراتینین ادرار
- ۳- نظارت و ارزیابی حجم دفعی ادرار
- ۴- مانیتورینگ دقیق میزان مایعات مصرفی و برون ده ادراری

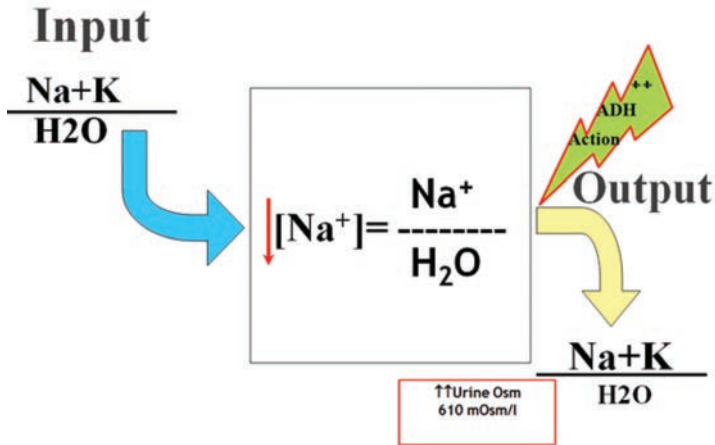
روز بعد سدیم بیمار به ۱۱۸ میلی مول بر لیتر افزایش پیدا کرد، ولی طی یکی دو روز بعد علیرغم افزایش دوز کپسول کلرید سدیم و اضافه کردن قرص اوره و قرص کلرید پتاسیم، مجدداً به ۱۱۴ میلی مول کاهش پیدا کرد.

تکرار آزمایشات ادرار بیمار نشانگر اسمولالیته ۶۱۰ میلی اسمول در لیتر، سدیم کمتر از ۴۰ میلی مول / لیتر و پتاسیم ۵۷ میلی مول / لیتر است. کراتینین ادرار بیمار ۶ میلی مول / لیتر است که حجم ادرار حدود ۱٫۶ لیتر در روز تخمین زده می‌شود.

بیمار گزارش می‌دهد که طی روزهای اخیر اگرچه سعی نموده که میزان مصرف الکترولیت‌ها و پروتئین را افزایش داده ولی موکوزیت تشدید ایشان به همراه دردهای استخوانی بیشتر شده و همچنین دچار تهوع شدید شده اند.

تغییرات یافته‌های ادراری نشانگر تاثیر عمل هورمون آنتی دیورتیک در کلیه‌ها است که موید گزارش بیمار است. اگرچه افزایش دفع الکترولیت‌ها و اوره، میتواند موید افزایش مصرف الکترولیت‌ها و پروتئین هم باشد. این افزایش هورمون آنتی دیورتیک در پاسخ به محرک‌های غیر اسمزی فیزیولوژیک مانند: درد، تهوع، استرس،... است، لذا منطقی‌ترین راه برای ساپرس کردن هورمون آنتی دیورتیک رفع محرک‌های غیر اسمزی فیزیولوژیک مانند: درد، تهوع، استرس، ... است.

### \*Tonicity Balance



چون تیم Palliative در این زمینه تخصص دارند از آنها درخواست مشاوره شد. با کنترل درد و تهوع سدیم پلاسماي بیمار در عرض ۱۲ ساعت ۶ میلی مول بر لیتر افزایش پیدا کرد و به ۱۲۰ میلی مول / لیتر رسید که نگران کننده بود. همچنین اسمولالیتی ادرار به ۱۸۰ کاهش پیدا کرد.

لذا هر چهار ساعت سدیم پلاسماي بیمار و حجم ادرار بیمار چک شد. همچنین ۲ میکروگرم دسموپرسین تزریق وریدی شد. با مانیتورینگ سدیم پلاسما، برون ده ادراری، و کنترل درد و تهوع بیمار، به تدریج سدیم ایشان ظرف روزهای بعد اصلاح شد.

#### سوال ۴: اندیکاسیون‌های تجویز دسموپرسین در بیماران با هیپوناترمی چیست؟

- ۱- بیمار با هیپوناترمی شدید و ترشح اکتوپیک هورمون آنتی دیورتیک از تومور
- ۲- افزایش هورمون آنتی دیورتیک در پاسخ به محرک‌های غیر اسمزی فیزیولوژیک که با درمان ساپرس شوند و بطور ناگهانی ترشح هورمون آنتی دیورتیک متوقف شود.
- ۳- افزایش هورمون آنتی دیورتیک در پاسخ به محرک‌های غیر فیزیولوژیک مانند پنومونی، مننژیت، ... که با درمان ساپرس شوند و بطور ناگهانی ترشح هورمون آنتی دیورتیک متوقف شود.
- ۴- افزایش هورمون آنتی دیورتیک در پاسخ به محرک‌های غیر اسمزی فیزیولوژیک در بیماران سیروز کبدی و یا نارسایی قلبی که هیپوناترمی مقاوم به درمان دارند و هورمون آنتی دیورتیک با درمان ساپرس نمی‌شود.

**References:**

1. Clinical approach to disorders of salt and water balance. Emphasis on integrative physiology. Halperin ML, Bohn D. *Crit Care Clin.* 2002 Apr;18(2):249-72. doi: 10.1016/s0749-0704(01)00008-2. PMID: 12053833 Review.
2. Tonicity balance, and not electrolyte-free water calculations, more accurately guides therapy for acute changes in natremia. Carlotti AP, Bohn D, Mallie JP, Halperin ML. *Intensive Care Med.* 2001 May;27(5):921-4. doi: 10.1007/s001340100911. PMID: 11430551
3. Defining conditions that lead to the retention of water: the importance of the arterial sodium concentration. Shafiee MA, Charest AF, Cheema-Dhadli S, Glick DN, Napolova O, Roozbeh J, Semenova E, Sharman A, Halperin ML. *Kidney Int.* 2005 Feb;67(2):613-21. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67117.x. PMID: 15673308
4. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone: correction of hyponatremia by expansion of intravascular fluid volume. Bear RA, Drummond J, Halperin ML. *Can Med Assoc J.* 1982 Feb 1;126(3):275-6. PMID: 7059902
5. How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. Shafiee MA, Bohn D, Hoorn EJ, Halperin ML. *QJM.* 2003 Aug;96(8):601-10. doi: 10.1093/qjmed/hcg101. PMID: 12897346
6. Managing overly rapid correction of chronic hyponatremia: an ounce of prevention or a pound of cure? Kamel KS, Halperin ML. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Dec;21(12):2015-6. doi: 10.1681/ASN.2010101062. Epub 2010 Nov 11. PMID: 21071525



## اختلالات آب و الکترولیت، هایپرناترمی (Water and Electrolyte Disorders, Hypernatremia)

دکتر میترا مهرداد، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

طبق تعریف، هایپرناترمی به غلظت پلاسمایی سدیم بالاتر از 145 mol/L گفته می‌شود وضعیتی که حاکی از هیپرتونیسیته پلاسما می‌باشد. این حالت در اثر کاهش آب توتال بدن نسبت به سدیم توتال رخ می‌دهد. در چنین شرایطی یا از دست رفتن آب (نظیر دیابت بی‌مزه)، از دست رفتن مایعات هایپوتون (اسهال اسموتیک) و یا دریافت مایعات هایپرتون (مایعات حاوی نمک) به عنوان علت اصلی مطرح است. برقراری مکانیسم تشنگی، دسترسی به آب و وجود وازوپرسیسین عوامل بازدارنده در مقابل وقوع هایپرناترمی هستند و لذا هایپرناترمی عمدتاً در دو سر طیف سنی، افرادی که در موسسات و آسایشگاه‌ها نگهداری می‌شوند، بیماران دارای معلولیت‌های ذهنی یا حرکتی و در شرایطی که فرد امکان دسترسی به آب را ندارد، رخ می‌دهد.

مرگ و میر کوتاه مدت هایپرناترمی بین ۲۰-۶۰ درصد تخمین زده می‌شود. حتی هایپرناترمی خفیف هم از این قاعده مستثنی نیست.

هرچند تصور می‌شود کلیه به عنوان تنها ارگانی است که قابلیت تنظیم توازن سدیم را داراست اما مشخص شده بافت‌هایی نظیر پوست که ذخایر قابل ملاحظه‌ای از سدیم قابل تبادل با ECF را در خود جای داده‌اند نیز در هموستاز سدیم دخالت دارند.

هایپرناترمی که نشان از هایپراسمولالیته و هیپرتونیسیته ECF می‌باشد منجر به Shrinkage سلولی خصوصاً سلول‌های مغزی می‌گردد. در کوتاه مدت سلول‌های مغز جهت جبران و سازگاری اسمولیت‌هایی نظیر سدیم، پتاسیم و کلر را وارد سیتوپلاسم خود می‌نمایند. اما تجمع این یون‌ها ممکن است، سیتوتوکسیک باشند لذا در ادامه از راه Ton EBP که یک فاکتور نسخه برداری نیز هست، اسمولیت‌های ارگانیک که توکسیسیته کمتری دارند نظیر مایواینوزیتول، سوربیتول، بتائین و تورین را در سلول گرد هم می‌آورد.

بهرحال این تراکم ملکولی و ترافیک داخل سلولی عملکردهای نرمال سلول را تا حدی مختل می‌نماید. ضمن آنکه Ton EBP (Tonicity responsive Expansion Binding protein) سبب افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سایتوکاین‌ها می‌گردد.

بر این مبنا هایپرناترمی به دو دسته اصلی حاد (وقوع آن کمتر از ۲۴ ساعت طول کشیده) و با زمان مزمن (تکوین آن بیش از ۲۴-۴۸ ساعت طول کشیده است) تقسیم می‌گردد.

در فرم حاد که هنوز مکانیسم‌های جبرانی مغزی آغاز نشده، می‌توان سرعت اصلاح سدیم را تا 1 mmol/h نیز پیش برد. اما در فاز مزمن از آنجا که مکانیسم‌های جبرانی سلولی وارد میدان شده‌اند، لذا سدیم پلاسما را نباید با سرعت بیش از 0.5 mmol/h و یا بیش از 10 mmol/h طی ۲۴ ساعت آینده کاهش داد.

هایپرناترمی به لحاظ اتیولوژی و مکانیسم پاتوفیزیولوژیک به سه گروه: (۱) هایپوولمیک (به دلایلی نظیر کاهش دریافت مایعات، شیردهی ناموفق و ناکافی، اسهال، پلی اوری، تعریق مفرط و دفع گوارشی)، (۲) یوولمیک (مصرف نمک به عنوان Emetic، مصرف اشتباه نمک به جای شکر، مسمومیت با نمک) (۳) هایپروولمیک (ازوتمی، هایپو آلبومینمی، آلدسترونیمس اولیه، سندروم کوشینگ، تجویز سدیم هیپرتونیک، تجویز بیکربنات سدیم) تقسیم می‌گردد.

حدود یک درصد از بیمارانی که به بخش اورژانس انتقال می‌یابند دچار هایپرناترمی هستند. مطالعات نشان داده‌اند اصلاح بیش از حد آهسته سدیم نیز نظیر اصلاح بسیار سریع آن می‌تواند خطرناک باشد.

افراد مسن به دلایلی نظیر تغییر در آستانه تشنگی، اختلال در قدرت تغلیظ ادرار و کاهش میزان کلی آب بدن مستعد ابتلا به هایپرناترمی هستند.

در ادامه چند مثال بالینی را باهم مرور می‌کنیم:

**بیمار ۱-** خانم ۷۹ ساله که در خانه سالمندان نگهداری می‌شود، مبتلا به فشار خون بالاست و سابقه قدیمی استروک دارد و به دلیل کاهش هوشیاری که از ۵ روز پیش آغاز شده به اورژانس ارجاع گردیده است.

علائم بالینی وی عبارتند از: درجه حرارت او ۳۹٫۵ درجه سانتی‌گراد، پالس ۱۰۲ در دقیقه، تعداد تنفس ۲۴ در دقیقه، وزن بدو مراجعه ۵۶ کیلوگرم. صدهای تنفسی کاهش یافته و در CXR شواهد پنومونی لوبار مشهود بود، سدیم بیمار ۱۷۰ mmol/L، کراتینین ۱٫۵ mg/dL، اسمولالیتة ادرار 780 mosm/kg بوده است و یک لیتر نرمال سالین در مسیر انتقال دریافت کرده بود.

طبق محاسبه برآورد کمبود آب در این بیمار ۶ لیتر است. با در نظر گرفتن ۱/۲ لیتر دفع نامحسوس آب (۶۰۰ سی سی از راه پوست و ۶۰۰ سی سی از راه تنفس) برای اصلاح سدیم و رساندن آن به محدوده ۱۴۵-۱۴۲ mmol/L و در مجموع ۹٫۶ لیتر آب و در طی بازه زمانی ۳ روزه لازم است (6L, deficit + 3.6L, insensible loss). پس از تجویز D<sub>5</sub>W، سدیم تدریجاً روند اصلاح نسبی و بهبود را طی نمود.

**بیمار ۲-** خانم ۳۵ ساله مبتلا به اختلال دو قطبی تحت درمان با لیتیم به میزان ۶۰۰ میلیگرم دو بار در روز برای ۷ ماه متوالی با سدیم ۱۴۷، فشار خون ۱۰۰/۶۰، ضربان قلب ۹۰ در دقیقه، کراتینین ۰٫۸ میلیگرم در دسی لیتر و ۵٫۷ لیتر ادرار در ۲۴ ساعت با اسمولالیتة ادرار 160 mosm/kg مراجعه نموده است.

### نکاتی در مورد DI نفروژنیک حاصل از مصرف لیتیم (+Li):

لیتیوم شایع‌ترین علت نفروژنیک DI اکتسابی است. اعتقاد بر این است که Li<sup>+</sup> با Na و Mg در محل اتصال آن‌ها به پروتئین‌های مختلف رقابت می‌نماید و عمدتاً اثرات مهاری را اعمال می‌نماید. (Glycogen Synthase Kinase<sub>3</sub>) GSK<sub>3</sub> که یک آنزیم حساس به لیتیوم و وابسته به Mg است، مسیر اصلی درگیر در درمان با Li<sup>+</sup> است. در کلیه مهار GSK<sub>3</sub> توسط Li<sup>+</sup> سبب تعدیل تولید C-AMP و افزایش فعالیت COX<sub>2</sub> می‌گردد. لذا تولید پروستاگلندین افزایش می‌یابد. هر دو این اثرات سبب اختلال در انتقال آب توسط AVP می‌گردند، لذا مقاومت نسبت به AVP و در حقیقت نفروژنیک DI را ایجاد می‌نماید. Li<sup>+</sup> همچنین با جذب توپولی سدیم تداخل کرده و لذا پاسخ دهی به آلدسترون را خنثی می‌سازد. سدیم توپولی بالاتر ایجاد Osmo Stress نموده و شریانچه آوران را منقبض می‌سازد و زمینه را برای آسیب



توبولی و ایسکمی گلومرولی فراهم می‌نماید. مواجه طولانی مدت با  $Li^+$  و تجمع داخل سلولی آن سبب اسکار در بافت توبولی بینابینی کلیه‌ها، تشکیل میکروسیست‌ها، وقوع CKD و گاهی ESRD می‌گردد.

درمان DI منوط به اتیولوژی آن است. پس در CDI دسموپرسین موثر است ولی در نفروژنیک DI ناشی از  $Li^+$  (بیمار شماره ۲) انتخاب‌های درمانی شامل تعدیل دوز  $Li^+$ ، اضافه نمودن آمیلوراید، اضافه نمودن تیازید (جهت بروز و ظهور آکوپورین ۲، مستقل از AVP) و کاهش لود توبولی سدیم و افزودن ایندومتاسین جهت کاهش پروستاگلاندین‌هاست.

البته تیازید تا حدی سبب افزایش بازجذب  $Li^+$  در توبول پروگزیمال می‌گردد. NSAIDها هم ریسک نفروتوکسیسیته را در بر دارند. رژیم غذایی Low Salt توصیه می‌شود. سیلدنافیل، سیمواستاتین، متفورمین، کلوپیدوگرل و  $PGE_2R_4$  Stimulator و استازولامید نیز توصیه شده‌اند. در این بیمار دوز  $Li^+$  کاهش یافته، آمیلوراید با دوز ۱۰ میلی‌گرم روزانه تجویز شده و با مصرف مناسب مایعات برون ده ادراری ظرف یک ماه به ۳٫۷ لیتر در روز کاهش یافته است.

برای تشخیص افتراقی سندرم پلی اوری- پلی دیپسی، ذکر چند نکته خالی از لطف نیست.

تست محرومیت از آب، تست انتخابی برای تشخیص DI محسوب می‌شود که شامل محرومیت از آب (تا زمانی که سدیم پلاسما به بالای 150 mmol/L برسد) و در ادامه استفاده از وازوپرسین می‌باشد. سدیم پلاسما و تغلیظ ادرار به طور سریال پایش می‌گردد. افزایش اسمولالیت ادرار با وازوپرسین موید CDI است. اگر ادرار همچنان هایپوتون باقی بماند، NDI مطرح می‌گردد. برخی از بیماران به دلیل محل ضایعه مغزی (هیپوتالاموسی) درجاتی از Partial DI را تجربه می‌کنند. این ارزیابی جهت جلوگیری از عوارضی نظیر دهیدراتاسیون علامت‌دار و از سوی دیگر مسمومیت با آب پس از وازوپرسین لازم است در مرکز مجهز و شرایط کنترل شده‌ای انجام گیرد.

Copetin (که یک مارکر جایگزین برای AVP در گردش است) به عنوان تست تشخیصی در افتراق CDI از پلی دیپسی اولیه بکار می‌رود. در شرایط NDI میزان پایه سرمی Copetin تشخیص را قطعی می‌نماید.

## در خصوص نوع و روش مایعات تجویزی

در صورت هوشیاری و امکان بلع، نوشیدن آب روش ارجح است. چنانچه بیمار دارای NG-TUBE باشد، از گاوژ آب می‌توان کمک گرفت. اما در شرایطی که نیاز به تجویز مایعات وریدی است چنانچه همودینامیک مختل باشد فقط تا زمان ثبات همودینامیک می‌توان از محلول‌های ایزوتون نظیر سالین ایزوتونیک کمک گرفت و در ادامه درمان را باید با مایعات هایپوتون مدیریت نمود.

در افراد مسنی که مکرراً دچار هایپرناترمی می‌گردند ارزیابی یک عامل زمینه‌ای جدا از بحث نادیده گرفتن در مراکز نگهداری، لازم است مدنظر باشد چرا که آسیب‌های مغزی، داروها و حتی انسدادهای مزمن نظیر BPH می‌تواند قدرت تغلیظ ادرار را بکاهند و از سوی دیگر به دلایل نظیر تومور، تروما، آسیب‌های عروقی و یا بیماری‌های انفیلتراتیو ممکن است مرکز تشنگی صدمه ببیند و هایپودیپسی اولیه رخ دهد. همچنین Reset Osmostat را نباید از نظر دور داشت. استفاده از دیورتیک‌ها با اختلال در قدرت تغلیظ ادرار و نیز دیورز اسموتیک از سایر عوامل می‌باشند. نهایتاً اینکه، هرچند محاسبه کمبود آب از راه فرمول زیر امکان پذیر است، اما لازم است توجه داشت این فرمول دفع نامحسوس آب را محاسبه نمی‌نماید.

انتخاب صحیح نوع و سرعت مایع تجویزی جهت جلوگیری از افزایش یا کاهش نامطلوب سرعت اصلاح سدیم امری ضروری است. از آنجا که پاسخ هر بیمار با بقیه متفاوت و رفتار بدن خصوصاً در بیماران بستری در ICU و افراد دارای کوموربیدیت‌های گوناگون غیرقابل پیش بینی است لذا پایش مکرر الکترولیت‌ها شامل سدیم و پتاسیم راهنمای مناسبی در روند درمان خواهد بود.

---

**References:**

1. Qi Qian, Hypnatremia, published online, 2019 Feb 6. doi: 10.2215/CJN.12141018, PMID: 30728169.
2. TAMARA HEW-BUTLER, Hypnatremia, CLINICAL LABORATORY SCIENCE, 2016, VOL 29, NO 3 .
3. Stanislas Bataille, Undercorrection of hypnatremia is frequent and associated with mortality, BMC Nephrology 2014, 15:37.
4. Julie Refardt, Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis, Clinical Endocrinology. 2019;91:22–32.
5. Maulin K Shah, Hypnatremia in the geriatric population, Clinical Interventions in Aging 2014;9 1987–1992.
6. George Liamis, A review of drug-induced hypnatraemia, NDT Plus (2009) 2: 339–346 doi: 10.1093/ndtplus/sfp085.

## اختلالات آب و الکترولیت، هیپوکالمی (Water and Electrolyte Disorders, Hypokalemia)

دکتر فرحناز دادرس، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

### مقدمه

پتاسیم نرمال بین 3.5 - 5.0 meq/L است. هیپوکالمی یکی از اختلالات شایع الکترولیتی در بیماران بستری است. هیپوکالمی در ۲۰٪ از بیماران بستری در بیمارستان مشاهده می‌شود. در ۲۴٪ از این بیماران اقدامات درمانی ناکافی است. در ۵٫۵٪ بیماران مراجعه کننده به اورژانس هیپوکالمی گزارش شده است.

حفظ تعادل پتاسیم برای عملکرد سلول‌ها و انتقال عصبی - عضلانی بسیار اهمیت دارد.

پتاسیم کمتر از ۳ ممکن است با طولانی شدن QT همراه باشد که باعث افزایش خطر Torsade des Pontes، فیبریلاسیون بطنی و مرگ ناگهانی می‌شود. بروز این خطرات به خصوص در بیماران دچار ایسکمی قلب، نارسایی قلب و هیپرتروفی بطن چپ بیشتر است.

پتاسیم کمتر از 2.5 meq/L می‌تواند تهدید کننده حیات باشد. خطر هیپوکالمی در بیماران مسن که دیورتیک دریافت می‌کنند، بیشتر است و در صورتی که بیماری‌های زمینه ای نظیر نارسایی قلب یا سندرم نفروتیک وجود داشته باشد، احتمال هیپوکالمی بیشتر است.

علائم هیپوکالمی شدید می‌تواند تشنگی، پارستزی، ضعف عضلانی و کرامپ عضلانی باشد و در عضلات صاف موجب یبوست، ایلئوس و احتباس ادراری شود. از عوارض قلبی آن آریتمی‌های بطنی و دهلیزی و تغییرات در ECG است. شیوع فیبریلاسیون بطنی ۵ برابر در هیپوکالمی بیشتر از هیپرکالمی است.

شرح حال بیمار، بیماری‌های زمینه ای و رژیم غذایی و داروهایی که قبلاً مصرف می‌شده و داروهای تجویز شده در زمان بستری باید به دقت بررسی شوند.

## HYPOKALEMIA – DRUG INDUCED

TRANSCELLULAR K SHIFT	↑ RENAL K LOSS	↑ K LOSS IN STOOL
Epinephrine	Acetazolamide	Phenolphthalein
Pseudoephedrine	Thiazides	Na polystrene sulfonate
Salbutamol	Loop diuretics	
Theophylline	Fludrocortisone	
Ritodrine	Pencillin	
Verapamil	Aminoglycoside	
Chloroquine	Amphotericin B	
Insulin overdose	Cisplatin	

در ارزیابی‌های پاراکلینیک این اقدامات لازم است:

- ۱- گرفتن ECG، اندازه‌گیری پتاسیم ادرار و منیزیم سرم
  - ۲- مدیریت مناسب درمان با دوز مناسب و نوع مناسب دارو (وریدی، خوراکی، قرص، محلول و...)
  - ۳- تهیه چارت برای درمان‌های کوتاه مدت هیپوکالمی
  - ۴- مونیتورینگ مناسب سیر درمان با گرفتن ECG و سطح سرمی پتاسیم و سایر الکترولیت‌ها
- به نظر می‌رسد که پروتکل مدیریت درمان بهتر است در بیمارستان تدوین شود و استفاده از آن آموزش داده شده و در بخش‌ها قابل مشاهده باشد تا پزشکان تازه کار نیز بر اساس این استانداردهای تشخیصی - درمانی عمل کنند.

### علل هیپوکالمی

هیپوکالمی می‌تواند به دلیل کاهش دریافت پتاسیم یا از دست دادن پتاسیم از طریق ادرار یا دستگاه گوارش باشد، که مورد آخر شایع تر است. افزایش دفع پتاسیم در ادرار ممکن است در نتیجه استفاده از دیورتیکها، بیماریهای اندوکراین نظیر هیپراللدوسترونیزم اولیه، هیپراللدوستونیزم ثانویه، دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئید، سندرومهای ژنتیک، استفراغ و پنی سیلین‌ها باشد.

از دست دادن پتاسیم از دستگاه گوارش ممکن است به دلیل اسهال طولانی مدت، سوء مصرف ملین، انسداد روده یا عفونتها باشد. البته در موارد تعریق بسیار شدید و سوختگی نیز از دست رفتن پتاسیم مشاهده می‌شود.

شیفت شدید پتاسیم به داخل سلولها نیز می‌تواند منجر به هیپوکالمی شود. تجویز انسولین، تحریک سیستم سمپاتیک، مصرف بتا آگونیستها، تیروتوکسیکوز و فلج دوره ای فامیلی هیپوکالمیک بعضی از مثالهای شیفت پتاسیم به داخل سلول هستند.

در نهایت بررسی از نظر هیپومنیزمی بسیار مهم است زیرا در بیش از ۵۰٪ موارد هیپوکالمی که از نظر کلینیکی دارای اهمیت هستند، با کمبود منیزیم همراهی دارند. هیپوکالمی همراه با کمبود منیزیم اغلب به درمان با پتاسیم (بدون اصلاح منیزیم) مقاوم است.

## علائم و نشانه‌های هیپوکالمی

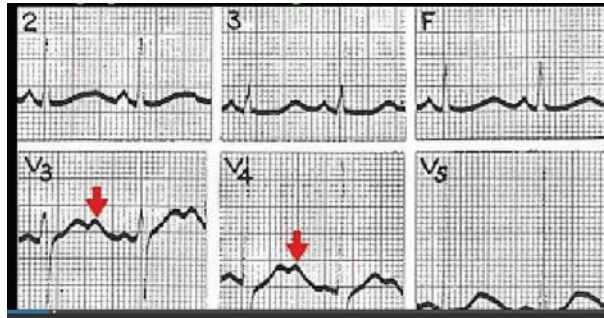
شدت علائم به میزان شدت هیپوکالمی و مدت زمان کاهش پتاسیم بستگی دارد. علائم اغلب وقتی پتاسیم به زیر 3.0 meq/L نرسد، ظاهر نمی‌شود؛ مگر این که افت پتاسیم سریع رخ داده باشد و یا یک فاکتور تشدید کننده مثل مصرف دیگوکسین وجود داشته باشد که فرد را به بروز آریتمی مستعد می‌کند.

اثرات هیپوکالمی بر عملکرد کلیه می‌تواند بروز اسیدوز متابولیک و رابدومیولیز باشد و به ندرت نفریت توبولوانترستسیل مزمن و تشکیل کیستهای کلیوی نیز رخ می‌دهد.

تأثیر هیپوکالمی بر سیستم عصبی ممکن است به صورت کرامپ عضلانی، ضعف پارزی یا فلج بالارونده (Ascending Paralysis) باشد.

یبوست یا فلج روده و نارسایی تنفسی اغلب در موارد شدید مشاهده می‌شود.

در سیستم کاردیوواسکولار تغییرات در نوار قلب (U waves, T wave flattening, ST segment changes)، آریتمی قلبی و نارسایی قلبی ممکن است مشاهده شود.



## ارزیابی آزمایشگاهی

### راهکارهای تشخیصی عمومی

علت هیپوکالمی اغلب با شرح حال دقیق و بررسی داروها و معاینه فیزیکی مشخص می‌شود. بررسی‌های اولیه آزمایشگاهی شامل (سدیم، پتاسیم، قند، کلر، بیکربنات، اوره و کراتینین) است. الکترولیت‌های ادرار (پتاسیم و کلر) در ادرار ۲۴ ساعته و یا spot urine در افتراق علل کلیوی از غیر کلیوی اهمیت دارند.

ABG برای بررسی نوع اختلال اسیدوز یا آلکالوز همراه، برای افتراق علت زمینه‌ای باید انجام شود.

آزمایش U/A و PH ادرار برای ارزیابی وجود اسیدوز توبولار کلیوی کمک کننده است. اندازه‌گیری منیزیم، کلسیم و یا فسفر مهم است، به خصوص اگر الکلیسم و یا هیپو منیزمی محتمل است.

در بیماری که دیگوکسین مصرف می‌کند، اندازه‌گیری سطح دیگوکسین باید انجام شود. در مواردی که شک بالینی بالایی وجود دارد، بررسی مسمومیت‌های دارویی در سرم یا ادرار از نظر دیورتیک‌ها، آفتامین‌ها و سایر محرک‌های سمپاتومیمتیک، لازم است.

به طور کلی دو جزء اصلی ارزیابی تشخیصی وجود دارد:

۱- ارزیابی میزان دفع ادراری پتاسیم

۲- ارزیابی وضعیت اسید و باز

### ارزیابی میزان دفع پتاسیم ادرار

جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته برای ارزیابی میزان دفع پتاسیم بهترین روش ارزیابی است. پتاسیم ادرار بیشتر از 15 meq/day نمایانگر دفع کلیوی پتاسیم است. روش جایگزین دیگر اندازه‌گیری پتاسیم و کراتینین در یک نمونه ادرار است، اگر  $K/Cr \text{ Ratio} > 13 \text{ meq/g creatinine}$  باشد، نشانه دفع نامتناسب پتاسیم از کلیه است.

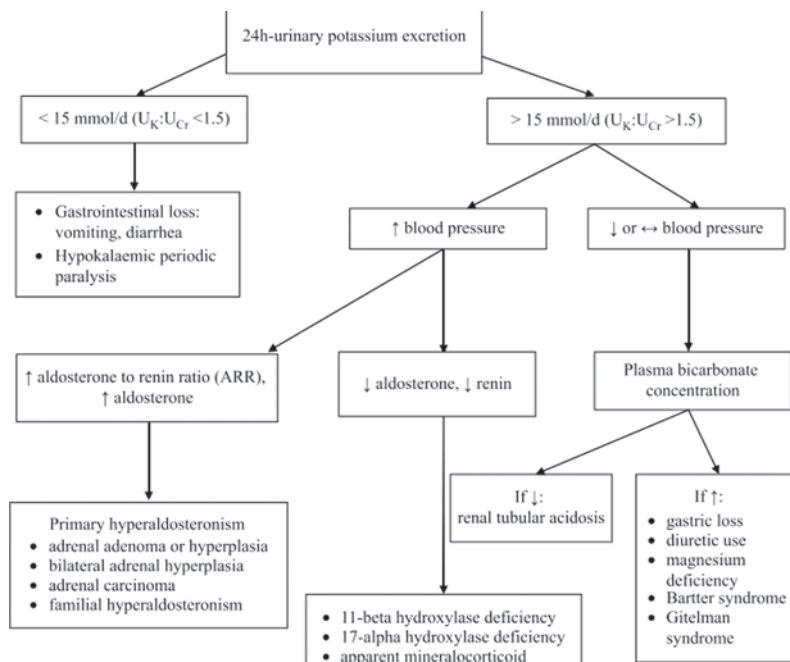
### ارزیابی وضعیت اسید - باز

نوع اختلال اسید و باز به تشخیص علت هیپوکالمی کمک می‌کند.

### ACID – BASE DISORDERS IN HYPOKALEMIA

<b>Metabolic acidosis</b>	<b>Metabolic alkalosis</b>
DKA	Diuretic therapy
RTA	Vomiting, NG
LGI loss( diarrhea, laxative abuse	Mineralocorticoid excess
Salt-wasting nephropathy	Penicillin derivatives
	Liddle, Bartter, Gitelman syndromes





### درمان هیپوکالمی

درمان با ۴ هدف انجام می‌شود :

- ۱- کاهش از دست دادن پتاسیم
- ۲- جایگزینی ذخایر پتاسیم
- ۳- ارزیابی توکسیسیتی‌های بالقوه
- ۴- تعیین علت برای پرهیز از بروز مجدد آن در آینده

هر ۱ میلی اکی والان کاهش پتاسیم سرم نمایانگر کمبود ۲۰۰-۴۰۰ میلی اکی والان پتاسیم بدن است. البته این مقادیر ممکن است میزان واقعی کمبود را بیشتر یا کمتر از میزان واقعی محاسبه کنند.

اگر پتاسیم کمتر از ۲٫۵ میلی اکی والان باشد یا بیمار دچار تهوع و استفراغ یا ایلتوس باشد، درمان به صورت وریدی باید تجویز شود. مونیتورینگ ECG و اندازه گیری پتاسیم سرم به صورت سریال باید انجام شود.

بهترین سرم نرمال سالین است و از تجویز گلوکز ۵٪ به دلیل شیفت داخل سلولی پتاسیم پرهیز شود. درمان هیپومنیزمی نیز لازم است.

در مواردی که بیمار دچار نارسایی کلیه است و به خصوص در نارسایی شدید کلیه و بیماران دیالیزی تجویز پتاسیم باید با احتیاط انجام شود و تیم نفرولوژی در جریان درمان قرار گیرند.

درمان خوراکی باید با تجویز مایعات حداقل ۱۰۰ تا ۲۵۰ سی سی آب همراه باشد و همراه یا بعد از غذا تجویز شود.

میزان پتاسیم در هر قرص ۶۰۰ میلی گرمی کلراید پتاسیم ۸ میلی اکی والان و در فرم کریستالوئید (پودر پتاسیم کلراید) در هر قاشق چایخوری ۲۰ میلی اکی والان پتاسیم و در هر میلی لیتر محلول پتاسیم کلراید، ۲ میلی اکی والان پتاسیم وجود دارد. تجویز خوراکی روش ارجح و سریع تر و امن تری برای اصلاح پتاسیم است ولی در موارد هیپوکالمی شدیدی و یا عدم تحمل خوراکی از تجویز وریدی پتاسیم استفاده می شود.

در موارد نارسایی کلیه از نصف دوز معمول می توان استفاده کرد و در موارد نارسایی شدید و هودیالیز یا الیگوری می توان پس از تجویز یک دوز و ارزیابی پاسخ به درمان در مورد تجویز دوز بعدی و مقدار آن تصمیم گیری نمود.

در موارد دیورز شدید یا اسهال شدید که در حین درمان از دست رفتن پتاسیم ادامه دارد و به دوزهای بالا و غلظتهای بالای پتاسیم برای درمان لازم باشد، استفاده از ورید مرکزی ترجیحا ورید فمورال برای تجویز می توان استفاده کرد.

توصیه‌ها	درمان	هایپوکالمی
معمولا بی علامت مونیتورینگ پتاسیم روزانه وریدی در صورت عدم تحمل درمان خوراکی	قرص پتاسیم (72 meq/day) یا یا وریدی ۷۵ میلی اکی والان در روز	خفیف (۳,۴-۳,۰)
علائم خفیف مونیتورینگ پتاسیم هر ۸-۱۲ ساعت ولی بر اساس پاسخ به درمان و بیماری زمینه ای تصمیم‌گیری شود	قرص پتاسیم (96 meq/day) یا وریدی ۱۰۰ میلی اکی والان در روز	متوسط (۲,۹-۲,۵)
سرعت استاندارد انفوزیون 10 meq/h حداکثر سرعت انفوزیون 20 meq/h منیزیم چک شود. در صورت هیپومنیزمی، ۴ سی سی منیزیم ۵۰٪ در ۱۰۰ سی سی سالین نرمال در ۲۰ دقیقه انفوزیون شود و درمان پتاسیم وریدی شروع و درمان جایگزینی منیزیم ادامه یابد. چک پتاسیم هر ۴ تا ۶ ساعت	وریدی ۴۰ میلی اکی والان در نرمال سالین	شدید (> ۲,۵) یا علامتدار

درمان با آنتاگونیست‌های مینرالوکورتیکوئید در شرایطی نظیر نارسایی قلب که مصرف سایر دیورتیک‌ها موجب هایپوکالمی می‌شود و نیز به دلیل تاثیر آن بر پیش آگهی بیماری اندیکاسیون دارد. در بیماری‌های نظیر جیتلمن و بارترا از دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم اسفاده می‌شود.

در وضعیت هیپرمنرالوکورتیکوئید تا برطرف شدن علت بیماری آنتاگونیست‌های مینرالوکورتیکوئید اندیکاسیون دارند. توجه به این نکته ضروری است که تجویز دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئید اثرات مشابه مینرالوکورتیکوئید ایجاد می‌کند.

## CASE DISCUSSION

خانم ۳۵ ساله با شکایت ضعف و بیحالی شدید به اورژانس مراجعه کرده است. سابقه بی اشتهاپی و کاهش وزن ۶ کیلوگرم در ۴ ماه اخیر داشته است. حالت تهوع و دو بار استفراغ در ۲ روز قبل را ذکر می‌کند. علائم حیاتی نرمال است، ارتواستاتیک

هیپوتانسیون ندارد. ضعف عضلانی در معاینات به صورت Force ۵/۴ در اندامهای تحتانی دارد. در آزمایشات اولیه پتاسیم بیمار ۲٫۸ گزارش شده است و قند خون و سدیم و کراتینین و CBC نرمال است. سابقه مصرف پنتوپرازول در ۳ روز اخیر دارد.

چه اقداماتی برای تشخیص و درمان در این مرحله لازم است؟

الف- تجویز پتاسیم خوراکی

ب- اندازه‌گیری ادرار ۲۴ ساعته از نظر پتاسیم و کلر و کراتینین

ج- الف و ب

د- درمان وریدی پتاسیم و چک نسبت پتاسیم به کراتینین

بعد از شروع KCL وریدی به میزان ۱۰ میلی اکی والان در لیتر و تجویز آن در ۱ لیتر نرمال سالین، بیمار صبح اظهار می‌کند که ضعفش تشدید شده است و پتاسیم بعدی ۲٫۴ گزارش می‌شود. جواب پتاسیم ادرار ۱۰ میلی اکی والان و کراتینین ۱۰۰ میلی گرم گزارش شده است. چه اقدامات دیگری در جهت مدیریت درمان بیمار باید انجام می‌شد؟

اگر چه پتاسیم بیمار بالای ۲٫۵ است ولی بیمار سمپتوماتیک است و درمان باید با مانیتورینگ ECG و علائم بالینی و چک پتاسیم بعدی با فاصله زمانی کم حداقل ۴ ساعت بعد انجام می‌شد تا برنامه درمانی بر اساس پاسخ به درمان تنظیم شود. برای بیمار دوز بالاتر پتاسیم وریدی ۲۰ میلی اکی والان در ساعت شروع شد و با توجه به تحمل دریافت مایعات درمان خوراکی نیز شروع شد.

میزان پتاسیم بالای ادرار نشانه افزایش دفع کلیوی پتاسیم است.

لازم بود سطح منیزیم حتما چک شود و ABG از بیمار گرفته شود. منیزیم نرمال بود.

در بررسی ABG اسیدوز متابولیک با آنیون گپ نرمال مشاهده شد و PH ادرار ۶ بود. بیمار شرح حالی از اسهال نداشت.

برای بیمار اسیدوز توبولار کلیوی دیستال مطرح و تشخیص افتراقی‌های آن بررسی شد.

در شرح حال دقیق تر علائمی از دردهای مفصلی، ضایعات پوستی، خارش و ... نداشت. از خشکی دهان از ۴ ماه قبل و نیز احساس سوزش چشم شکایت داشت. تست Schirmer انجام شد که مثبت بود و تستهای Anti-SSB, Anti-SSA مثبت بود. کمپلمانها نرمال و ANA منفی بود.

بیوپسی مخاط لب انفیلتراسیون شدید لنفوسیت‌ها Focal Lymphocytic Sialadenitis را نشان داد. بیمار با تشخیص اسیدوز توبولار دیستال ثانویه به بیماری شوگرن تحت درمان قرار گرفت.

Primary lesions	Sporadic gene mutations (idiopathic) Hereditary mutations (SLC4A1, ATP6V1B1, and many others)
Secondary processes	Autoimmune <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sjögren syndrome</li> <li>• Systemic lupus erythematosus</li> <li>• Rheumatoid arthritis</li> <li>• Primary biliary cirrhosis</li> <li>• Autoimmune hepatitis</li> </ul> Nephrotoxins <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amphotericin B</li> <li>• Lithium</li> <li>• Trimethoprim</li> </ul> Miscellaneous <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Amyloidosis</li> <li>• Obstructive uropathy</li> <li>• Interstitial nephritis</li> <li>• Pyelonephritis</li> <li>• Primary hyperparathyroidism</li> <li>• Intravascular volume depletion of any cause</li> <li>• Chronic kidney disease of any cause</li> </ul>

Note: This list is not comprehensive and includes only the common and most clinically important disease associations.

**References:**

1. Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. *Endocrine connections*. 2018;7(4):R135-R46.
2. Singer AJ, Thode Jr HC, Peacock WF. A retrospective study of emergency department potassium disturbances: severity, treatment, and outcomes. *Clinical and experimental emergency medicine*. 2017;4(2):73.
3. Gennari FJ. Hypokalemia. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(7):451-8.
4. Gruber S, Beuschlein F. Hypokalemia and the prevalence of primary aldosteronism. *Hormone and Metabolic Research*. 2020;52(06):347-56.
5. Tinawi M. Hypokalemia: A Practical Approach to Diagnosis and Treatment. *Archives of Clinical and Biomedical Research*. 2020;4:048-66.
6. Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and hypokalemia in CKD: prevalence, risk factors, and clinical outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2017;24(5):315-8.



## اختلالات آب و الکترولیت، هیپرکالمی (Water & Electrolyte Disorders, Hyperkalemia)

دکتر سیما عابدی آذر، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

بحث هیپرکالمی در مشاوره‌های نفرولوژی را در سه بخش:

- 1- In the Community Hyperkalemia
- 2- in Hospitalized Patients Hyperkalemia
- 3- Resuscitation in Hyperkalemia

با بحث در مورد Case‌های واقعی بر اساس گایدلاین‌های ۲۰۱۹ مرور می‌کنیم.

**بخش اول: مدیریت بیمارانی که در جامعه و سرپایی دچار هیپرکالمی می‌شوند.**

Case شماره ۱- خانم ۵۰ ساله ای با سابقه دیابت ۹ ساله و نارسائی کلیه با دیزوری با آزمایشات زیر به کلینیک مراجعه می‌کند:

Cr = 1.9 mg/dL, BUN = 30 mg/dL, K = 5.1, BS = 119 mg/dL

ABG: PH = 7.25, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 23, PCO<sub>2</sub> = 30 mmHg

BP = 140/90 mmHg و T = 37.5 °C و در معاینه ادم ۲+ در اندام تحتانی دارد. تحت درمان داروهای نگهدارنده نارسائی کلیه و متورال و لوژارتان می‌باشد. بیمار بدلیل تنگی نفس فعالیتی به متخصص قلب ارجاع داده می‌شود که بدلیل EF < 50% در اکو برای بیمار Eplerenone و لیزینوپریل شروع می‌شود. در ویزیت دوره ای ۲ هفته پس از شروع این داروها، ادم بیمار اندکی کاهش یافته است و تغییرات آزمایشات به شرح زیر است:

Cr = 2.8 mg/dL, K = 6.1 meq/L, BS = 122 mg/dL

ABG: PH = 7.23, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 24 meq/L, PCO<sub>2</sub> = 33 mmHg

با توجه به آزمایشات جدید، متخصص غدد دوباره بیمار را به شما ارجاع می‌دهد.



چک مجدد پتاسیم آزمایشات را تایید مینماید. بر اساس شرح حال و با مرور علل هیپرکالمی: دیابت، نارسایی قلبی، نارسایی کلیه، استفاده از ARB و بتا بلوکر و اضافه شدن ACE-I و Eplerenone همراه با نارسایی کلیه تشدید شده؛ عوامل دخیل در ایجاد هیپرکالمی در این بیمار بوده است.

### مرور آخرین دستورالعمل‌ها برای مدیریت این بیمار:

#### ۱- مانیتورینگ بیماران پس از یک اپیزود اتفاقی هیپرکالمی:

- Mild Hyperkalemia ( $K^+$ : 5.5-5.9 mmol/L): تکرارچک پتاسیم در عرض ۳ روز آینده
- Moderate Hyperkalemia ( $K^+$ : 6.0 – 6.4 mmol/L): مانند بیمار ما تکرارچک پتاسیم در عرض یک روز
- Sever Hyperkalemia ( $K^+$ :  $\geq 6.5$ ): باید برای بررسی و درمان بستری گردند.

#### ۲- مدیریت هیپر کالمی در:

الف) قبل از شروع داروهای RAASI:

- آنتاگونیست‌های رسپتور منیرالوکورتیکوئید (MRA): در بیماران با پایه  $K^+ > 5$  meq/L و  $Cr > 2.5$  mg/dL یا  $eGFR < 30$  cc/h اجتناب شود.
- ARB یا ACEI: قبل و ۱-۲ هفته پس از شروع یا تغییر دوز این داروها؛ سطح  $K^+$  و Cr بررسی شود.

ب) پس از شروع داروهای RAASI:

- (Clinically Well: No AKI) + Mild Hyperkalemia ( $K^+$ : 5.5-5.9 mmol/L): افزایش تعداد دفعات مانیتورینگ پتاسیم و عملکرد کلیه به همراه کاهش دوز این داروها.
- (Clinically Well: No AKI) + Moderate Hyperkalemia ( $K^+$ : 6.0 – 6.4 mmol/L): در صورت در دسترس بودن SZC (Sodium Zirconium Cyclosilicate) و امکان شروع آن؛ دارو را باید ادامه داد ولی اگر SZC در دسترس نباشد دارو باید قطع گردد.

- Sever Hyperkalemia ( $K^+ \geq 6.5$ ): تمام بیماران باید بستری شده و دارو باید قطع گردد و پس از رسیدن به  $K^+ < 5.5$  با کنترل دقیق مجدداً شروع گردد.
- پس از شروع یا افزایش دوز MRAs: یک هفته بعد، سپس هر ماه تا سه ماه، هر سه ماه در سال اول، و بعد از آن هر ۴ ماه عملکرد کلیه‌ها و  $K^+$  مانیتور شوند.
- در تمام موارد هیپر کالمی در صورت بروز بیماری حاد مثل سپیس یا هپیوولمی یا AKI دارو باید قطع و با کاهش پتاسیم دوباره شروع شود.
- بیماران با هیپر کالمی شدید و بیماران با هیپر کالمی خفیف و متوسط که دچار AKI میشوند و از کلینیکی شرایط خوبی ندارند، باید در بیمارستان بستری شوند.

### درمان هیپرکالمی در بیماران سرپایی (In Community):

#### ۱- محدودیت در تغذیه:

رژیم غذایی Low  $K^+$  به رژیم غذایی حاوی ۲-۳ گرم در روز (51-77 mmol/day) اطلاق می‌شود. در نارسایی مزمن کلیه محدودیت پتاسیم غذایی به زیر ۳ گرم توصیه می‌گردد.

#### ۲- استفاده از سدیم بیکربنات:

بیکربنات سدیم در بیماران CKD با سطح بیکربنات زیر ۲۲ توصیه می‌گردد، ولی در خصوص استفاده از بیکربنات سدیم در درمان هیپر کالمی حاد در بیماران دچار اسیدوز متابولیک اتفاق نظر وجود ندارد. این دارو با عوارض مانند افزایش آب و سدیم بدن همراه است.

#### ۳- جایگاه دیورتیک‌ها:

در موارد هیپر کالمی مزمن خفیف تا متوسط؛ استفاده از Loop Diuretic، بعنوان درمان کمکی در بیماری که عملکرد کلیوی کافی داشته و الیگوریک نیست و هپیوولمی ندارد؛ کمک کننده خواهد بود. دیورتیک‌های تیازیدی در  $GFR > 30 \text{ mL/min}$  کمک کننده است.

**۴- Calcium Resonium**

Calcium Polystyrene Sulphonate (CPS, Calcium Resonium) و Sodium Polystyrene Sulphonate (SPS, Kayexalate) هر دو رزینهای تعویض کننده کاتیون که در قسمت تحتانی دستگاه گوارش باعث افزایش دفع پتاسیم می‌شود. هر گرم رزین ظرفیت تعویض 2 - 1.3 mmol پتاسیم دارند و بدلیل عوارضی مانند یبوست با لاکتولوز داده می‌شود. این دارو نیز با عوارضی مانند نکرروز کولون همراه است. شروع کلسیم Resonium برای مدت کوتاه برای کاهش پتاسیم به زیر 5 mmol/L در بیماران سرپایی Mild to Moderate Hyperkalemia کمک کننده خواهد بود.

**۵- Patiromer**

Patiromer یک پلی مر غیر قابل جذب و فاقد سدیم است که از یون کلسیم برای تعویض پتاسیم در کولون استفاده می‌شود. استفاده از Patiromer برای درمان هیپرکالمی در خارج بیمارستان توصیه نمی‌گردد.

**۶- (SZC) Sodium Zirconium Cyclosilicate**

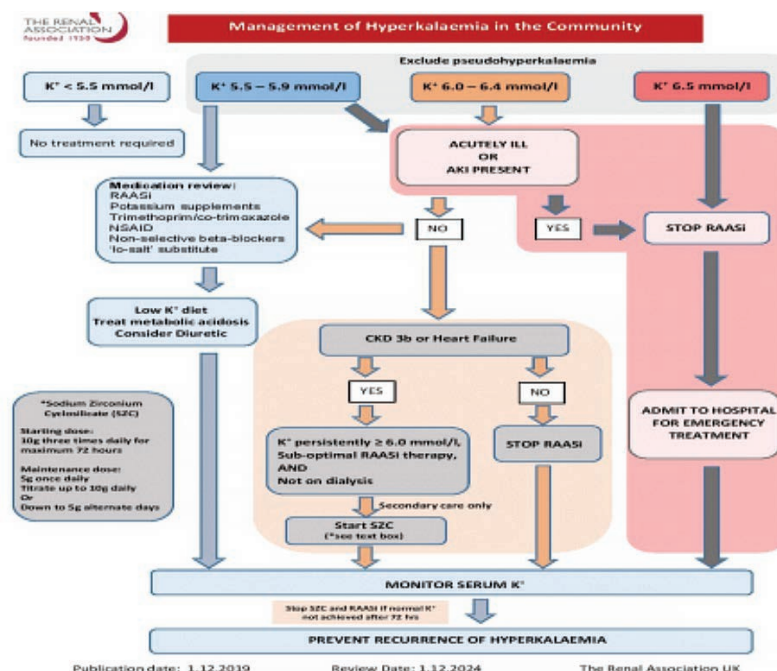
SZC یک باند کننده غیر قابل جذب پتاسیم است که  $H^+$  و  $Na^+$  را با  $K^+$  و آمونیوم را در تمام دستگاه گوارش تعویض می‌نماید. بدلیل باند شدن به یونهای آمونیوم منجر به افزایش سطح بی‌کربنات خون می‌شود که خود کمک به درمان هیپرکالمی می‌نماید. در مقایسه با کی‌اگزالات در پایین آوردن پتاسیم ۹ برابر قوی تر است و در باند کردن  $K^+$  به نسبت  $Ca^+$ ،  $Mg^+$  در مقایسه با کی‌اگزالات ۲۵ بار انتخابی تر عمل می‌کند. این دارو سریع‌الاثربوده (شروع اثر در عرض یک ساعت) و متوسط زمان نرمال کردن پتاسیم ۲٫۲ ساعت است.

NICE استفاده از SZC را در بیماران غیر بستری برای موارد زیر تایید کرده است:

- در Stage 3b نارسائی کلیه و نارسایی قلبی
- و در بیماران با پتاسیم مداوم بالای 6 mmol/L

- و افرادی که بعلت هیپر کالمی دوز Suboptimal داروهای RAASI را دریافت می کنند.
- و افرادی که دیالیز نمی شوند.
- SZC در صورت قطع درمان با RAASI قطع گردد.

الگوریتم مدیریت بیماران هیپر کالمیک سرپایی در الگوریتم زیر خلاصه شده است:



در بیمار ما که زمینه بیماری CHF و CKD و دیابت را بطور همزمان دارد پس از شروع لیزینوپریل و Eplerenone بیمار دچار AKI (Stage 3) شده و با توجه به بروز هیپرکالمی Moderate و در دسترس نبودن SZC داروهای RAASI باید قطع و باید در بیمارستان بستری گردد. با CKD زمینه ای پتاسیم رژیم غذایی باید به کمتر از ۳ گرم محدود شود. با توجه به حجم ادرار خوب و دهیدراته نبودن بیمار از لوپ دیورتیک ها سود خواهد بود. استفاده از سدیم بیکربنات با توجه به بیکربنات بالای ۲۲ بیمار اندیکاسیون ندارد.

تمام بیماران با پتاسیم بالای ۶ جهت بررسی تغییرات قلبی ناشی از هیپرکالمی باید EKG از ۱۲ لید گرفته شود و بیماران با پتاسیم بالای 6.5 meq/L یا دچار تغییرات در EKG دوازده لید، یا بیماران با پتاسیم 6.5 - 6 که از نظر بالینی سرحال نیستند و یا افرادی با افزایش حاد پتاسیم باید مانیتورینگ قلبی مداوم شوند.

EKG از ۱۲ لید گرفته می‌شود که فقط T Tent داشته است.

درمان هیپرکالمی در بیمارستان یک برنامه ۵ پله ای دارد که بر اساس شدت هیپرکالمی و تغییرات نوار قلبی و علائم بالینی بر اساس الگوریتم صورت می‌گیرد. مرحله اول حفاظت قلبی است که در صورت وجود تغییرات شدید در نوار قلبی مانند نبود موج P یا برادی یا تاکی آریتمی‌ها بصورت کلسیم کلراید یا گلوکونات با دوز 6.8 mml بصورت وریدی داده می‌شود. وجود T Tent به تنهایی اندیکاسیون تجویز کلسیم نیست.

در مرحله دوم شیفت پتاسیم به داخل سلولهاست که از انسولین-گلوکز، ۱۰ واحد انسولین با 25 gr گلوکز برای درمان هایپرکالمی متوسط استفاده می‌شود و در صورتیکه گلوکز خون زیر ۱۲۶ میلی گرم باشد قبل از انفوزیون انسولین-گلوکز ابتدا تا ۲۵ گرم گلوکز از محلول ۱۰٪ (50 cc/h) برای بیمار شروع و تا ۵ ساعت ادامه می‌یابد. با توجه به قند خون ۱۲۲ بیمار، انفوزیون محلول ۱۰٪ برای بیمار همزمان با گلوکز- انسولین شروع شود.

چنانچه پتاسیم بالای ۶٫۵ باشد از سالیوتامول استنشاقی بصورت 10-20 mg، استفاده می‌شود که در بیمار ما ضرورتی ندارد. در بیمار ما طبق کرایتریای ذکر شده در بالا در صورت تداوم پتاسیم بالای ۶، برای کاهش اورژانس پتاسیم استفاده از SZC در صورت در دسترس بودن توصیه می‌گردد و کلسیم Calcium Resonin در موارد هیپوکالمی Moderate Mild to مانند بیمار ما می‌تواند استفاده شود (در نوع شدید جایگاهی ندارد).

### **بخش دوم: مدیریت بیمارانی که در بیمارستان دچار هیپر کالمی می‌شوند.**

**Case شماره ۲:** خانم ۶۳ ساله ای که بدنبال تروما دچار شکستگی هیپ شده است، جهت جراحی در بیمارستان بستری می‌گردد. ۴ روز پس از عمل جراحی دچار افزایش کراتینین و پتاسیم شده و با شما مشاوره می‌شود.

آزمایشات بیمار به شرح زیر است:

Cr = 3.4 mg/dL, BUN = 50 mg/dL, Ca = 7.9 mg/dL, P = 7.1 mg/dL, K = 6.9 meq/L

ABG: PH = 7.24, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = 18.4 meq/L, PCO<sub>2</sub> = 34 mmHg, BS = 100 mg/dL

حجم ادرار ساعتی بیمار 50 cc/h و بیمار تحت انفوزیون نرمال سالین 80 cc/h قرار دارد.

قبل از هرچیز گرفتن یک شرح حال خوب در مورد بیماری قلبی کلیوی و عواملی که منجر به AKI و هیپرکالمی بیمار شده اند (اعم از دارویی و غیر دارویی) الزامی است.

در سابقه، بیمار دیابتیک و هیپرتانسیو بوده و کراتینین قبل از عمل بیمار 1.4 mg/dL بوده است. بیمار تحت درمان با لوزارتان، اسپرونولاکتون، آتنولول و هپارین پروفیلاکتیک بوده و از هفته پیش بدلیل عفونت ادراری بر اساس آنتی بیوگرام کوتریموکسازول دریافت می نماید. بیمار از ۵ سال پیش بدلیل بلوک قلبی دارای پیس میکر است. در برگه گزارش عمل طی عمل جراحی بیمار اتفاق خاصی نیفتاده ولی پرستار بخش از ریکاوری بیمار را با فشار خون 80/50 mmHg تحویل گرفته است.

در طی بستری در بخش بیمار برای کنترل درد کترولاک دریافت نموده است.

در این بیمار سابقه دیابت؛ نارسایی کلیه؛ درمان با لوزارتان و اسپرونولاکتون؛ دریافت هپارین؛ دریافت کوتریموکسازول؛ و دریافت کترولاک هر کدام با مکانیسمی منجر به هیپرکالمی شده است که در زمینه نارسایی حاد کلیه که خود میتواند ناشی از داروهای بیپهوشی و افت فشار خون در ریکاوری و ادامه دریافت کترولاک و لوزارتان باشد؛ تشدید یافته است.

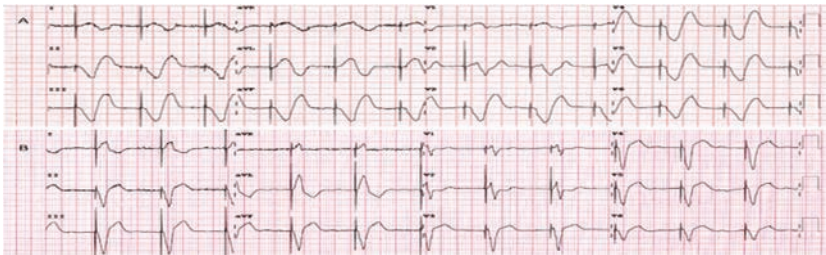
در مدیریت این بیمار:

بدلیل پتاسیم بالای 6 meq/L بطور اورژانس باید یک EKG (۱۲ لید) از بیمار گرفته شود چرا که از نظر بالینی تیپ تغییرات در نوار قلبی پیش گویی کننده مهم Outcome بیمار است. وقتی تشخیص هیپرکالمی بر اساس EKG داده شد، می توان درمان را بدون اینکه منتظر جواب آزمایشات بود، شروع کرد. این تغییرات از یک نوار قلبی نرمال یا یک T tent تا QRS پهن و آریتمی های شدید از جمله VF و VT تا Cardiac Arrest می تواند متفاوت باشد.

نوار قلبی حتی در حضور هیپر کالمی شدید هم میتواند نرمال باشد و یا نمای آتیپیکال مانند Pseudo-STEMI Pattern یا Brugada Phenocopy داشته باشد. بیماران دارای پیس میکر نیز از اثرات قلبی هیپرکالمی مصون نیستند و هیپرکالمی می‌تواند عملکرد هر دو نوع پیس میکرهای دائمی و موقتی را بالاخص در پتاسیم‌های بالای 7 meq/L تحت تاثیر قرار دهد. ۳ تاثیر مهم بر روی ریتم پیس میکر عبارتند:

- 1- Widening of the Paced QRS Complex
- 2- Increased Atrial and Ventricular Pacing Thresholds that May Cause Failure to Capture
- 3- Increased Latency Manifested by a Greater Delay from Pacemaker Stimulus to Onset of Depolarization

نوار قلبی بیمار به شرح زیر است:



۵ پله کلیدی در درمان هیپر کالمی در چنین بیمارانی وجود دارد:

- ۱- محافظت از قلب
- ۲- شیفت پتاسیم داخل سلولها
- ۳- خارج کردن پتاسیم از بدن
- ۴- پایش پتاسیم و گلوکز
- ۵- جلوگیری از ریباند و بازگشت پتاسیم

در قدم اول در صورت بروز علائم EKG برای محافظت قلب در مقابل آریتمی‌ها؛ باید از ملح‌های داخل وریدی کلسیم بصورت کلسیم گلوکونات یا کلسیم کلراید با دوزی

معادل 6.8 mmol استفاده کرد. اثر این داروها در عرض ۳ دقیقه روی آریتمی‌ها ظاهر شده و در صورت عدم اثر بخشی در ۵-۱۰ دقیقه دوز بعدی باید تکرار شود. طول مدت اثر ۶۰-۳۰ دقیقه بوده و در صورت پایداری هیپر کالمی دوزهای بعدی لازم خواهد شد.

$$10 \text{ mL } 10\% \text{ Calcium Chloride} = 6.8 \text{ mmol Ca}^{2+}$$

$$10 \text{ mL } 10\% \text{ Calcium Gluconate} = 2.26 \text{ mmol Ca}^{2+}$$

تفاوت‌های بین دو محلول: مقدار کلسیم در محلول کلراید ۳ برابر محلول گلوکونات است. تحریک پوست در نوع کلراید بیشتر است و نوع کلراید در شرایط ایست قلبی و ناپایداری همودینامیک بیشتر توصیه می‌گردد. نکته قابل دقت این است که ۱۰ سی سی از گلوکونات کلسیم ده درصد (2.26 mmol) معمولاً ناکافی است و دوز پیشنهاد شده همانطور که گفته شد 6.8 mmol می‌باشد. ضمناً 12EKG لیدی مکرراً بعد از تزریق کلسیم جهت پاسخ به درمان باید تکرار گردد. شروع این دارو در صورتیکه تغییرات نواری تهدید کننده حیات ماند، فقدان موج P و QRS پهن و وجود Sine-Wave Pattern و آریتمی‌های قلبی و ایست قلبی الزامی است.

قدم دوم در شرایط هیپر کالمی متوسط و شدید ( $K^+ > 6 \text{ mmol}$ ) محلول انسولین-گلوکز قند خون از ۱۲۶ میلی‌گرم کمتر باشد، انفوزیون محلول گلوکز ۱۰٪ با سرعت ۵۰ سی سی در ساعت شروع و حداقل به مدت ۵ ساعت ادامه یابد بطوریکه قند خون بین ۷۲-۱۲۶ حفظ گردد. در عرض ۱۵ دقیقه پس از درمان؛ پتاسیم شروع به کاهش کرده و اثر آن تا حدود ۲ ساعت باقی می‌ماند. مطالعات در خصوص تجویز ۵ واحد انسولین به جای ۱۰ واحد جهت جلوگیری از هیپوگلیسمی در حال انجام است و نیاز به بررسی‌های دیگری دارد. اثر بخشی انسولین-گلوکز در تجویز همزمان سالبوتامول (Beta-2 Adrenoreceptor Agonist) به طور چشمگیری افزایش می‌یابد. علی‌رغم اثر بخشی معادل نوع وریدی و استنشاقی؛ سالبوتامول استنشاقی روش ارجح و با عوارض کمتر است. دوز پیشنهاد شده 10-20 mmg بوده که معادل ۱۰۰ تا ۲۰۰ پاف است و ترجیحاً در پتاسیم‌های بالای 6.5 meq استفاده می‌شود و گاهی ممکن است در پتاسیم‌های بالای ۶ نیز استفاده گردد. سالبوتامول بعنوان داروی مونوتراپی پیشنهاد نشده است.



Dose	Efficacy
10mg	decreases serum K <sup>+</sup> by 0.53 - 0.88 mmol/l
20mg	decreases serum K <sup>+</sup> by 0.66 - 0.98 mmol/l

در عرض ۳۰ دقیقه اثر آن شروع شده و تا ۶۰ دقیقه باقی می‌ماند. ۴۰٪ بیماران دچار نارسایی کلیه به دلایل نامشخصی به اثرات سالبوتامول مقاومت نشان می‌دهند. در خصوص استفاده از بیکربنات سدیم در درمان هیپر کالمی حاد در بیماران دچار اسیدوز متابولیک اتفاق نظر وجود ندارد این دارو با عوارض مانند افزایش آب و سدیم بدن همراه است. بیکربنات سدیم در بیماران CKD با سطح بیکربنات زیر ۲۲ توصیه می‌گردد، استفاده از سدیم بی کربنات یا محلول شول در این بیمار پس از پایدار شدن شرایط بیمار و در  $\text{HCO}_3^- < 22$ ؛ با توجه به CKD زمینه ای در صورت نداشتن کنترااندیکاسیون‌های دیگر قابل تصمیم‌گیری است.

قدم سوم در درمان هیپر کالمی دفع پتاسیم از بدن است:

یکی از این روشها استفاده از باند کننده‌های پتاسیم است که از بین آنها SZC که پتاسیم بایندری است که  $\text{H}^+$  و  $\text{Na}^+$  را با پتاسیم و آمونیوم در تمام دستگاه گوارش تعویض می‌کند و در درمان اورژانس هیپرکالمی شدید تهدید کننده حیات استفاده می‌شود. این دارو سریع‌الاثراست (در یک ساعت) و متوسط زمان کاهش پتاسیم ۲.۲ ساعت است. کلسیم رزونیوم و Patiromer برای درمان حاد و اورژانس هیپرکالمی بدلیل اثر بخشی آهسته و غیر قابل پیش بینی مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. رزینهای تعویض کننده کاتیون‌ها در درمان هیپر کالمی حاد ملایم که کاهش پتاسیم ملایم زندگی بیمار را تهدید نمی‌کند، به همراه بقیه درمانها قابل استفاده است.

تفاوت‌های داروهای خوراکی پایین آورنده پتاسیم در جدول زیر خلاصه شده است:

Characteristic	Calcium resonium	Patiromer	SZC
Mechanism of action	Entraps K <sup>+</sup> in exchange for Ca <sup>2+</sup>	Non-specific binding of K <sup>+</sup> in exchange for Ca <sup>2+</sup>	Selective K <sup>+</sup> binding in exchange for Na <sup>+</sup>
Site of action	Distal Colon	Distal colon	Entire intestinal tract
Administration	Oral or rectal	Oral	Oral
Dosing	15-60g/ day	8.4-25.2 g/day	2.5-30 g/day
Onset of effect	>4 hours	4-7 hours	1 hour
Efficacy	Unpredictable and variable	-1.01 mmol/l in 4 weeks [OPAL-HK]	- 1.1 mmol/l in 48 hours [ZS-003, ZS-004] Median time to normalisation of serum K <sup>+</sup> is 2.2 hours [ZS-004]
Common adverse effects	Gastrointestinal disorders Hypokalaemia	Gastrointestinal disorders Hypokalaemia Hypomagnesaemia	Gastrointestinal disorders Hypokalaemia Oedema
Serious adverse effects	Colonic necrosis	No episodes of colonic perforation or necrosis reported	No episodes of colonic perforation or necrosis reported
FDA Approval	1958	2015	2018
NICE Appraisal status	N/A	Pending	Approved

استفاده از Loop Diuretic، در مواردی که بیمار الیگوری و هیپوولمی ندارند مانند بیمار ما کمک کننده خواهد بود.

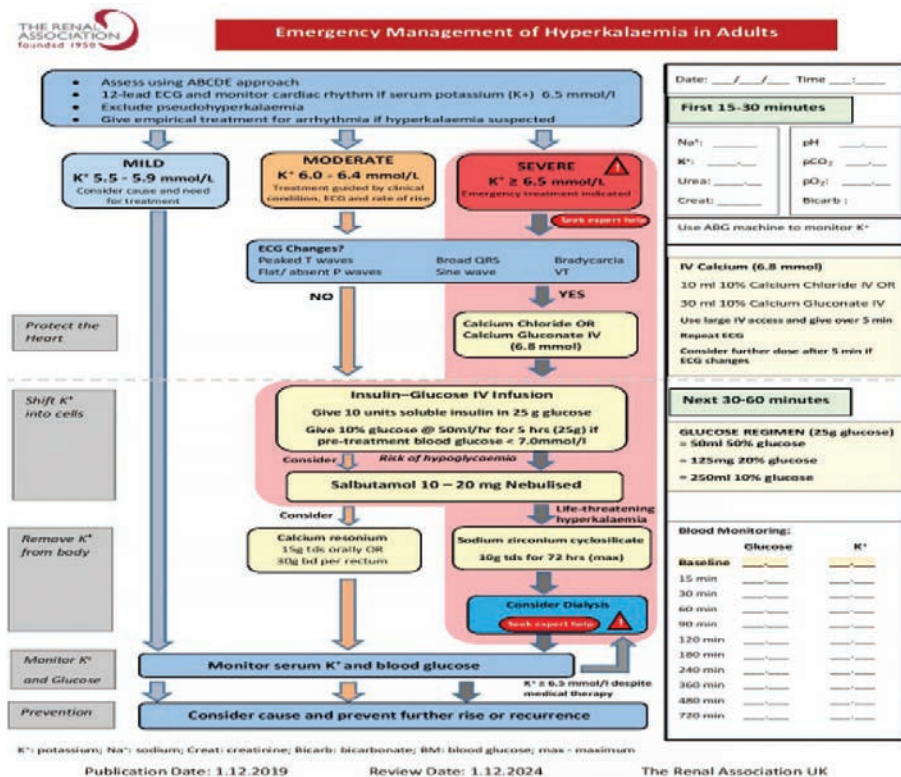
قدم چهار مانیتورینگ بیمار جهت اجتناب از هیپوگلیسمی و ریباند هیپرکالمی است.

الف) مانیتورینگ پتاسیم: پتاسیم سرم در تمام بیماران پس از درمان هیپرکالمی برای بررسی اثر بخشی درمان و مانیتور کردن احتمال ریباند باید حداقل ۱؛ ۲؛ ۴؛ ۶؛ و ۲۴ ساعت پس از تشخیص و درمان هیپرکالمی Moderate یا Severe باید اندازه‌گیری شوند.

ب) مانیتورینگ قند خون: قند خون باید در تمام بیماران هیپرکالمیک که تحت درمان گلوکز-انسولین قرار می‌گیرند در دقایق ۰، ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۸۰، ۲۴۰، ۷۲۰ تا دوازده ساعت بطور مرتب اندازه‌گیری شوند چرا که حتی هیپوگلیسمی ملایم که به قند خون زیر ۷۲ اطلاق می‌شود با افزایش مرگ و میر در بیماران بستری همراه است.

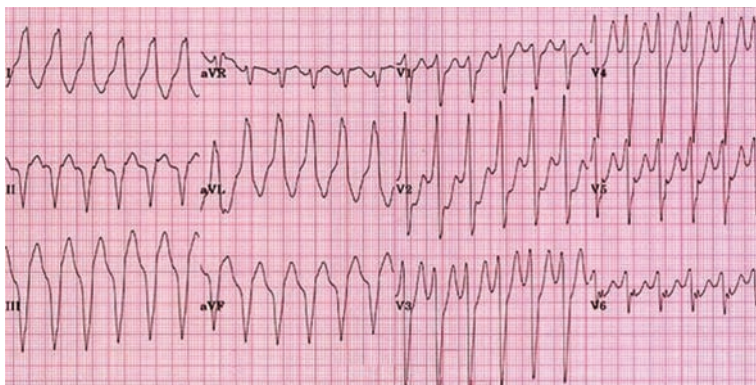
بیماران پس از عمل جراحی‌های بزرگ ممکن است با اسیدوز یا با شیفت مایع و الکترولیت‌ها مواجه شوند. خونریزی و نیاز به تزریق خون به مقدار زیاد از علل دیگر هیپرکالمی در این بیماران است. تصمیم در خصوص شروع RRT در صورت عوارض قلبی و عدم پاسخ به درمان‌های قبلی کلیدی است. بهترین راه دفع پتاسیم همودیالیز متناوب است. ولی CVVH و CVVHDF در بخش‌های ICU بیشتر در دسترس هستند. به طور معمول CVVH به اندازه IHD در برداشت پتاسیم موثر نیست ولی علی‌رغم سرعت پایین برداشت پتاسیم در این روش اصلاح اختلالات الکترولیتی پایدارتر و با ریباند کمتری همراهند.

الگوریتم درمانی هیپرکالمی در بیماران بستری:



### بخش سوم: مدیریت بیمارانی که بدنبال هیپرکالمی دچار ایست قلبی می‌شوند.

Case شماره ۳: آقای ۶۲ ساله ای مورد ESRD تحت دیالیز ۳ بار در هفته؛ پس از ورود به بخش دیالیز و نشستن در روی تخت دیالیز در حین وصل شدن به دیالیز دچار اختلال هوشیاری و اختلال همودینامیک می‌شود. مانیتور قلبی ریتم زیر را نشان می‌دهد:



۲ دقیقه بعد دچار ایست قلبی تنفسی می‌گردد؛ پروسه CPR بلافاصله شروع می‌شود و صرف نظر از علت ایجاد هیپرکالمی دیفیریلایسیون بر اساس نوار قلبی انجام می‌شود. همراهان بیمار خبر از مصرف مقادیر زیادی زردآلو شب گذشته می‌دهند. آزمایشات بیمار به شرح زیر است:

Hb = 14.1 mg/dL, WBC = 14000, Platelet = 237000

K<sup>+</sup> = 8.5 meq/L, Ca = 9.5 mg/dL, BS = 124 mg/dL

#### طی ادامه عملیات احیاء اقدامات قدم به قدم شما چیست؟

هیپوکالمی و هیپرکالمی قبل از دیالیز؛ هردو با افزایش خطر مورتالیته همراه هستند. هر 1 mmol/l افزایش در پتاسیم از (5.1 mmol) با افزایش ۳۸٪ در افزایش مرگ و میر همراه است و بالاترین سرویوال در پتاسیم‌های 4.6 - 5.3 mmol/L می‌باشد. ریتم‌های قابل شوک دادن مانند VT و VF در بیماران دیالیزی بسیار شایعتر و بازگشت پذیرتر و با سرویوال بهتری همراه هستند.

در تمام بیمارانی که دچار ایست قلبی می‌شوند، هیپرکالمی بعنوان یکی از علل ایجاد کننده و قابل درمان باید بررسی گردد. با توجه به ریتم VT در EKG بیمار باید Defibrillation انجام شود؛ ابتدا چنانچه دستگاه دیالیز به برنامه Defibrillator-Proof مجهز باشد روی این برنامه تنظیم گردد؛ در غیر این صورت قبل از Defibrillation بیمار باید از دستگاه دیالیز جدا شود. حتی اگر احتمال علت آریتمی و ایست قلبی بیمار هیپرکالمی باشد؛ باید درمان ۵ مرحله‌ای شروع شود: ۱) کلسیم داخل وریدی قدیمی حیاتی برای جلوگیری از بروز آریتمی و ایست قلبی است و تحت مانیتورینگ مداوم در صورت عدم پاسخ درمانی به دوز اول دوزهای بعدی کلسیم (6.8 mmol) باید تجویز گردد. کلسیم کلراید با طول اثر ۳۰-۶۰ دقیقه داروی ترجیحی است؛ ۲) گلوکز-انسولین (۱۰ واحد انسولین کریستال + ۲۵ گرم گلوکز) و انفوزیون گلوکز ۱۰٪ با سرعت ۵۰ سی سی در ساعت در صورتیکه در هر مرحله از احیاء قند خون زیر 126 mg/dL باشد؛ ۴) سدیم بیکربنات برای اصلاح اسیدوز متابولیک (ناشی از هیپوکسی و کاهش پرفیوژن و تولید اسید لاکتیک) که هیپرکالمی را تشدید می‌کند. در گایدلاین‌های احیاء امریکا و اروپا در سالهای اخیر توصیه می‌شود. مانیتورینگ قلبی برای پایش موفقیت درمان باید ادامه یابد و از آنجایی که سرویوال پس از ایست قلبی در زمینه هیپرکالمی بستگی به کنترل اورژانس سطح پتاسیم دارد و کلسیم تجویزی تاثیری در کاهش کلسیم ندارد، تنها داروهایی که در طی احیاء می‌تواند پتاسیم را کاهش دهد؛ گلوکز-انسولین و آدرنالین است و اگر هیپر کالمی به درمان مدیکال مقاوم باشد؛ همزمان با CPR برای بیمار دیالیز نیز شروع شود. خلاصه اقدامات لازم برای شروع دیالیز حین CPR عبارتند از:

### Initial Approach

Follow ALS Algorithm

Give Medical Treatment for Hyperkalaemia During CPR as per Hyperkalaemic Cardiac Arrest Algorithm

Refer for Expert Help

Use Mechanical Device for Chest Compressions

### Preparation for Dialysis Initiation

If ROSC not achieved within 15 minutes consider initiating dialysis

Choose RRT Modality Depending on Local Availability

Use Renal Trained Nurse (preferably two) to Deliver Dialysis Treatment

Prepare Dialysis Machine with a low  $K^+$  Dialysate

Get vascular access (if necessary) whilst machine is being prepared - use femoral vein with ultrasound guidance; easy access and away from CPR

### **Initiation of Dialysis during CPR**

Give fluid bolus (250 mL) once connected to dialysis machine and record starting time

Started with pump speed of 100 mL/min and gradually increase aiming for 200 mL/min

Give anticoagulation unless contraindicated (e.g. history of trauma)

Check  $K^+$  level every 15 min using arterial blood gas analyzer and monitor blood glucose

Give further IV Calcium Chloride if resuscitation is prolonged

### **Defibrillation**

When serum  $K^+ < 7.0$  mmol/L, consider attempting defibrillation if shockable rhythm

Do not perform defibrillation during dialysis unless machine is defibrillation-proof

Disconnect patient from dialysis machine just before defibrillation, then immediately reconnect

If ROSC achieved, resume dialysis until serum  $K^+ < 6.5$  mmol/L to maintain ROSC

If ROSC not achieved, resume dialysis until serum  $K^+ < 6.5$  mmol/L and attempt defibrillation again if shockable rhythm

### **Post-resuscitation care**

Re-assess serum  $K^+$ , blood glucose and ECG when ROSC achieved

Terminate dialysis when serum  $K^+$  controlled ( $K^+ < 6.5$  mmol/L) and cardiac rhythm stable

Record time of termination of dialysis and serum  $K^+$  at ROSC

Transfer to ICU

تمام انواع درمان‌های جایگزین کلیه (HD, CVVH, HDF) و حتی دیالیز صفاقی در کاهش پتاسیم موثرند. عبارتی تمام ۵ قدم درمانی به همراه دیالیز در این بیماران باید اعمال شود.

در بیماران دچار ایست قلبی دادن آدرنالین مانند آنالوگ سالبوتامول کار کرده و اثر پایین آوردگی پتاسیم را دارد.

خلاصه الگوریتمی کنترل پتاسیم در زمان احیاء در شکل زیر آورده شده است:

NAME: \_\_\_\_\_  
ADDRESS: \_\_\_\_\_  
CHI: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Time: \_\_\_\_:\_\_\_\_:\_\_\_\_

**First 15 min**

Na <sup>+</sup> : _____	pH: _____
K <sup>+</sup> : _____	pCO <sub>2</sub> : _____
Urea: _____	pO <sub>2</sub> : _____
Creat: _____	Bicarb: _____
Time: _____	

Use ABG machine to monitor K<sup>+</sup>

**IV Calcium (6-8 mmol)**  
10 ml 10% Calcium Chloride IV  
OR  
30 ml 10% Calcium Gluconate IV

**Glucose (25 g)**  
50 ml 50% Glucose OR  
125 ml 20% Glucose OR  
250ml 10% Glucose WITH  
Soluble Insulin – 10 units

**Sodium Bicarbonate**  
50 ml 8.4% (50 mmol)

**15 min onwards**

**Dialysis**  
Plan early  
Use existing dialysis access OR  
Insert femoral line with US guidance  
CVVH: Use K<sup>+</sup>-free dialysate fluid  
HE: HDF: Use 0 or 1mmol/l K<sup>+</sup> dialysate fluid

Baseline	Glucose	K <sup>+</sup>
15 min	_____	_____
30 min	_____	_____
60 min	_____	_____
90 min	_____	_____
120 min	_____	_____
180 min	_____	_____
240 min	_____	_____
360 min	_____	_____

K<sup>+</sup>: potassium; Na<sup>+</sup>: sodium; Creat: creatinine; Bicarb: bicarbonate; IV: intravenous; min: minutes; ABG: arterial blood gas; ROSC: return of spontaneous circulation; US: ultrasound; HD: haemodialysis; HDF: hemodiafiltration.

Publication date: 1.12.2019

Review Date: 1.12.2024

The Renal Association UK

**References:**

1. Tromp, J. and P. van der Meer, Hyperkalaemia: aetiology, epidemiology, and clinical significance. *Eur Heart J Suppl*, 2019. 21(Suppl A): p. A6-A11.
2. Horne, L., et al., Epidemiology and health outcomes associated with hyperkalemia in a primary care setting in England. *BMC Nephrol*, 2019. 20(1): p. 85.
3. National Institute of Clinical Excellence: Chronic Kidney Disease in adults - assessment and management. Clinical Guideline 182; July 2014. [www.nice.org.uk/guidance/cg182](http://www.nice.org.uk/guidance/cg182).
4. National Institute of Clinical Excellence - Sodium Zirconium Cycosilicate for treating hyperkalaemia. Technology appraisal guidance [TA599]. September 2019. [www.nice.org.uk/guidance/TA599](http://www.nice.org.uk/guidance/TA599).
5. Clark, A.L., et al., Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: national guidance. *Heart*, 2019. 105(12): p. 904-910.
6. Kalantar-Zadeh, K. and D. Fouque, Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 2017. 377(18): p. 1765-1776.
7. Goraya, N. and D.E. Wesson, Clinical evidence that treatment of metabolic acidosis slows the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019. 28(3): p. 267-277.
8. Witham, M.D., et al., Does oral sodium bicarbonate therapy improve function and quality of life in older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (the BiCARB trial)? Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2015. 16: p. 326.
9. Palmer, B.F. and D.J. Clegg, Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med*, 2017. 84(12): p. 934-942.
10. Yu, M.Y., et al., Long-term efficacy of oral calcium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in CKD 8patients. *PLoS One*, 2017. 12(3): p. e0173542.
11. Das, S., et al., Efficacy and Safety of Patiromer in Hyperkalemia: A Systematic Review and Meta Analysis. *J Pharm Pract*, 2018. 31(1): p. 6-17.
12. Spinowitz, B.S., et al., Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A Month Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019. 14(6): p. 798-809.
13. Durfey, N., et al., Severe Hyperkalemia: Can the Electrocardiogram Risk Stratify for Short-term Adverse Events? *West J Emerg Med*, 2017. 18(5): p. 963-971
14. Barold, S.S., F. Leonelli, and B. Herweg, Hyperkalemia during cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007. 30(1): p. 1-3.



15. Barold, S.S. and B. Herweg, The effect of hyperkalaemia on cardiac rhythm devices. *Europace*, 2014. 16(4): p. 467-76.
16. Truhlar, A., et al., European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*, 2015. 95: p. 148-201.
17. Wang, C.H., et al., The effects of calcium and sodium bicarbonate on severe hyperkalaemia during cardiopulmonary resuscitation: A retrospective cohort study of adult in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 2016. 98: p. 105-11
18. Clase, C.M., et al., Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: 28 conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. 29 *Kidney Int*, 2019.
19. National Institute of Clinical Excellence - Sodium Zirconium Cyclosilicate for treating hyperkalaemia. Technology appraisal guidance [TA599]. September 2019.
20. Depret, F., et al., Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. *Ann Intensive Care*, 2019. 9(1): p. 32
21. Pun, P.H., et al., Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis 35 clinics. *Kidney Int*, 2011. 79(2): p. 218-27.
22. Kovesdy, C.P., et al., Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis 7 patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. 2(5): p. 999-1007.
23. Wang, C.H., et al., The effects of calcium and sodium bicarbonate on severe hyperkalaemia during cardiopulmonary resuscitation: A retrospective cohort study of adult in-hospital cardiac arrest. 10 *Resuscitation*, 2016. 98: p. 105-11.
24. Truhlar, A., et al., European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*, 2015. 95: p. 148-201.

## اختلالات آب و الکترولیت، اسیدوز متابولیک (Water and Fluid Disorders, Metabolic Acidosis)

دکتر اصغر رستگار، بخش پزشکی دانشکده پزشکی Yale آمریکا

### مقدمه

اسیدوز متابولیک (MA) معمولاً به طور حاد در بیمار بستری در بیمارستان با بیماری شدید بروز می‌کند. اسیدوز متابولیک مزمن معمولاً با نارسایی مزمن کلیه در ارتباط است. MA از نظر بالینی با کاهش بیکربنات سرم و / یا افزایش آنیون گپ مشخص می‌شود. کاهش بیکربنات به دلیل افزایش تولید اسید مانند کتواسیدوز دیابتی، کاهش دفع هیدروژن توسط کلیه مانند نارسایی کلیوی یا از بین رفتن بیکربنات مانند اسهال بروز می‌کند. اسیدوز متابولیک همچنین ممکن است به عنوان بخشی از اختلالات اسید باز Mixed که نیاز به تجزیه و تحلیل پیچیده تری دارند، رخ دهد. این متن رویکرد کاربردی به بیمار مبتلا به اسیدوز متابولیک را مرحله به مرحله تشریح می‌کند.

### مرحله ۱- افزایش آنیون گپ (AG)

AG تفاوت بین کاتیون اصلی (سدیم) و دو آنیون اصلی (کلرید و بیکربنات) را اندازه‌گیری می‌کند. آنیون اصلی اندازه‌گیری نشده، آلبومین است که در ۱ گرم درصد (یا هر ۱۰ گرم در لیتر)، ۲٫۵ میکروگرم بر لیتر آنیون اندازه‌گیری نشده تولید می‌کند. بنابراین بسیار مهم است که آنیون گپ را از نظر تغییرات آلبومین سرم اصلاح کنیم. در حالی که آنیون گپ قدرت طبقه بندی صحیح اتیولوژی متابولیک اسیدوزیس را دارد، اما دامهای (Pitfall) آشکاری وجود دارد.

همانطور که در جدول ۱ مشخص است، طیف وسیعی از آنیون گپ طبیعی در افراد عادی نشان داده شده است. میانگین آن تقریباً پایدار است و در بیشتر آزمایشگاه‌ها حدود ۱۲ است، با این وجود دامنه آن بسیار گسترده است.

Patients	N	Range	Mean±SD
Hospitalized	1047	1-30	12±4
Volunteers	86	8-18	13±2.4
Blood donors	203	4-20	11±2.8

- From Clin Chem 22:643-646, 1976

بنابراین، تصمیم‌گیری در مورد علت افزایش آنیون گپ در یک بیمار، به داده‌های دیگری مانند تاریخچه و معاینه فیزیکی، آنیون گپ پایه، تغییر آنیون گپ در هنگام ارزیابی شما و همچنین سایر مطالعات آزمایشگاهی مانند افزایش گلوکز در بیمار با تشخیص احتمالی DKA یا کراتینین بالا در بیمار مبتلا به AKI بستگی دارد. بدیهی است که هرچه آنیون گپ بیشتر باشد، می‌توان از افزایش آن اطمینان حاصل کرد. سطح آنیون گپ ممکن است در یافتن علت بیماری نیز مفید باشد. آنیون گپ بالاتر از ۲۵ در بیماران مبتلا به AKI یا CKD بسیار نادر است و در درجه اول در اسیدوزهای ارگانیک دیده می‌شود. در صورت امکان بهتر است آنیون اندازه‌گیری نشده ای را که علت AGMA (آنیون گپ متابولیک اسیدوزیس) است (مانند غلظت لاکتات، هیدروکسی بوتیرات بتا یا محصولات الکل‌های سمی)، اندازه‌گیری شود.

علل افزایش آنیون گپ اسیدوز متابولیک در جدول زیر مشخص شده است (جدول از رفرانس ۲ اقتباس شده است).

<b>Common</b>
• Lactic acidosis
• Ketoacidosis
• Acute kidney injury
• Chronic kidney disease
• Methanol poisoning
• Ethylene glycol poisoning
• Salicylate poisoning
<b>Uncommon</b>
• Diethylene glycol poisoning
• Propylene glycol poisoning
• 5-Oxoproline acidosis
• D-Lactic acidosis

## مرحله ۲A. متابولیک اسیدوزیس حاد

اسیدوز متابولیک حاد مشخصه سموم برونزا یا اسیدهای آلی درون زا است. سموم اصلی برون زا الکلهایی از جمله متانول، اتیلن گلیکول و بعضاً اتانول هستند. لازم به ذکر است که در میان این ترکیبات، الکل ایزوپروپیل با اسیدوز متابولیک ارتباط ندارد، گرچه اسمولار گپ را افزایش می دهد. از دیگر سموم برونزا می توان به آسپرین به خصوص در کودکان و همچنین مصرف درازمدت استامینوفن در افراد آسیب پذیر اشاره کرد که باعث اسیدمی ۵-اکسی پرولین می شود.

اسیدمی ارگانیک درون زا شامل DKA و اسیدوز لاکتیک است. تشخیص DKA تقریباً همیشه در همراهی با هایپرگلیسمی یا سابقه دیابت محتمل است. در بعضی از بیماران، کتوز ممکن است با سطح طبیعی یا پایین گلوکز همراه باشد. این مورد بیشتر در گرسنگی یا در بیمارانی که مصرف طولانی مدت الکل دارند و غذای کم مصرف می کنند، دیده می شود. اسیدوز متابولیک حاد در AKI شدید نیز دیده می شود. با این وجود، این تغییر در مقایسه با تغییرات دقیقه به دقیقه در اسیدوز لاکتیک یا ساعت به ساعت در DKA، در طی روزها به آرامی پیشرفت می کند. اگر بیمار مبتلا به AKI به سرعت دچار اسیدوز پیشرونده شود، دلالت بر وجود آنیون دیگری (که معمولاً لاکتات است)، دارد. این تغییر، در سپسیس که بواسطه بروز اسیدوز لاکتیک و AKI پیچیده می گردد، بسیار شایع است.

## مرحله ۲B. متابولیک اسیدوزیس مزمن

اسیدوز متابولیک مزمن مشخصه بیماری مزمن کلیه است که می تواند به صورت HCMA یا AGMA تظاهر کند. HCMA (هایپرکلرمیک متابولیک اسیدوزیس) اغلب در اوایل دوره CKD دیده می شود و AGMA وقتی GFR کمتر از ۲۰٪ نرمال باشد، مشاهده می شود. اسیدوز در CKD نسبتاً پایدار است و در مقایسه با AKI که تغییرات روزانه دارد، به آهستگی طی هفته ها تا ماه ها تغییر می کند.

الگوریتمی برای رویکرد به AGMA در جدول زیر نشان داده شده است (برگرفته از رفرانس شماره ۲).

- Step 1:** Identify the normal range for the laboratory performing the analysis
- Step 2:** Correct the anion gap for serum albumin level
- Step 3:** Compare the corrected anion gap to the patient's baseline anion gap
- Step 4:** Evaluate the patient's past & present kidney function (as measured by creatinine and estimated glomerular filtration rate) to determine the kidneys' ability to actively manage and clear an acid load
- Step 5:** Evaluate the osmolal gap
- Step 6:** Order serum alcohols (methanol, ethylene glycol, propylene glycol) if the osmolal gap is elevated or if it is "normal" and there is suspicion of alcohol ingestion
- Step 7:** Order serum lactate if there is suspicion of end-organ hypoperfusion or a history of metformin or propylene glycol use
- Step 8:** Order serum keto acids if there is suspicion of malnutrition, starvation, or uncontrolled diabetes
- Step 9:** Order serum salicylate if aspirin use is known or suspected
- Step 10:** Order D-lactate if there is a history of bowel resection, short bowel syndrome, or active inflammatory bowel disease
- Step 11:** Order serum or urine 5-oxoproline if there is a history of malnutrition and acetaminophen use

درمان AGMA بستگی به علت اصلی دارد. درمان AGMA بستگی به علل زمینه‌ای دارد (برای بحث و گفتگوهای عمیق‌تر به رفرانسهای مقاله رجوع فرمایید).

### مرحله ۳. آنیون گپ نرمال

این تغییر در پی از دست دادن بیکربنات یا عدم بازسازی بیکربنات توسط کلیه که روزانه جهت خنثی‌سازی اسید ثابت رژیم غذایی مصرف می‌شود، رخ می‌دهد. منبع از دست دادن بیکربنات می‌تواند سیستم گوارشی به دلیل اسهال باشد.

### مرحله HCMA. ۳A. در اثر دفع از سیستم گوارشی

مایعات داخل روده (بعد از اثنی عشر) حاوی مقدار قابل توجهی بیکربنات و همچنین سدیم و پتاسیم است که منجر به کاهش حجم، هیپوکالمی همراه با HCMA می‌شود. در پاسخ، کلیه باعث افزایش دفع آمونیوم برای تولید بیکربنات جهت جایگزین کردن

بیکربنات دفع شده می‌شود. بنابراین، آمونیاک ادرار در این بیماران بسیار زیاد است. اگر منبع از بین رفتن بیکربنات کلیه باشد، دفع آمونیاک نسبت به میزان اسیدوز، کمتر از حد انتظار است. از آنجا که آمونیاک به طور معمول توسط آزمایشگاه‌های بالینی اندازه‌گیری نمی‌شود، دو روش برای اندازه‌گیری کیفی سطح آمونیاک ادرار ایجاد شده است.

یک روش اندازه‌گیری، با محاسبه آنیون گپ ادرار بصورت  $(Na + K - Cl)$  بدست می‌آید. در افراد عادی با MA انتظار می‌رود این عدد منفی باشد (که نشان دهنده وجود مقدار زیادی کاتیون با بار مثبت؛ نظیر  $NH_4^+$ ). اگر این مقدار مثبت باشد (یعنی  $Na + K$  بیشتر از Cl باشد) نشان دهنده مقدار کم  $NH_4^+$  در ادرار خواهد بود. اگر ادرار حاوی آنیونهای دیگری مانند بیکربنات یا کتواسیدها باشد، نمی‌توان از این فرمول استفاده کرد.

روش دیگر محاسبه فاصله اسمولار ادراری با اندازه‌گیری اسمولالیته ادرار و محاسبه آن با فرمول زیر است:

$$UAG = \text{Urinary } (Na + K) \times 2 + \text{Urinary urea nitrogen} + \text{urinary glucose (all in mmoles)}.$$

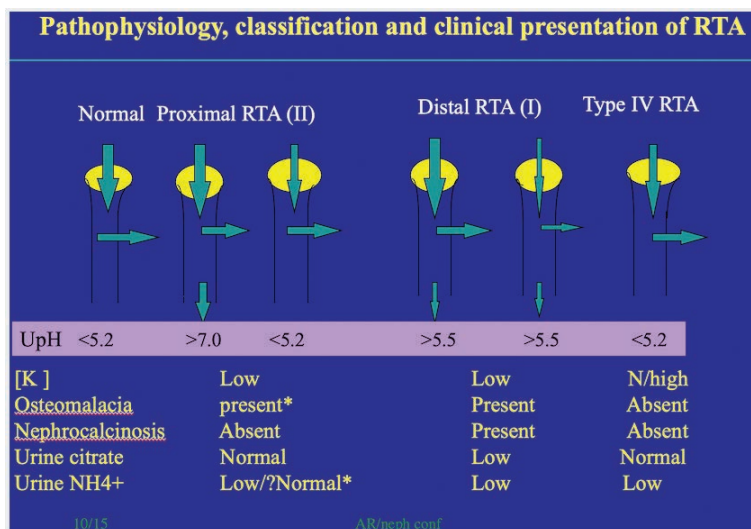
این فاصله می‌تواند منعکس کننده مقدار آمونیاک ادرار با آنیون آن باشد که با حضور آنیونهای دیگر تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد بلکه در حضور سایر ترکیبات خنثی غیر طبیعی مانند مانیتول نیز مشاهده می‌شود.

درمان HCMA بعلت دفع گوارشی، جایگزینی با مایعات حاوی سدیم، پتاسیم، کلرید و بیکربنات است. یک راه دیگر افزودن ۲۰-۳۰ میلی‌اکی‌والان KCl به هر لیتر محلول رینگر لاکتات است.

### مرحله HCMA. ۳B. در اثر از دفع کلیه

همانطور که در مقدمه ذکر شد، کلیه  $< 4000$  میلی‌اکی‌والان بیکربنات را بازجذب می‌کند و همچنین روزانه  $0.8-1 \text{ mEq/L/Kg}$  بر اساس وزن بدن تولید می‌کند. عدم توانایی در بازیافت یا بازسازی بیکربنات منجر به اسیدوز توبولی کلیه (RTA) می‌شود. RTA می‌تواند به دلیل نقص در بازجذب بیکربنات از لوله پروگزیمال RTA پروگزیمال

یا نوع ۲)، نشت بیکربنات از قسمت دیستال (RTA دیستال یا نوع ۱) یا عدم توانایی در بازجذب بیکربنات (نوع IV) باشد. نوع III که ترکیبی از نوع I و II است بسیار غیرمعمول است و می‌تواند به دلیل کمبود کربنیک آنیدراز II باشد، که هم برای بازجذب و هم برای بازسازی بیکربنات بسیار مهم است.



شکل بالا خلاصه یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی RTA نوع II، I، و IV را نشان می‌دهد (مراجعه به فرانس ۳).

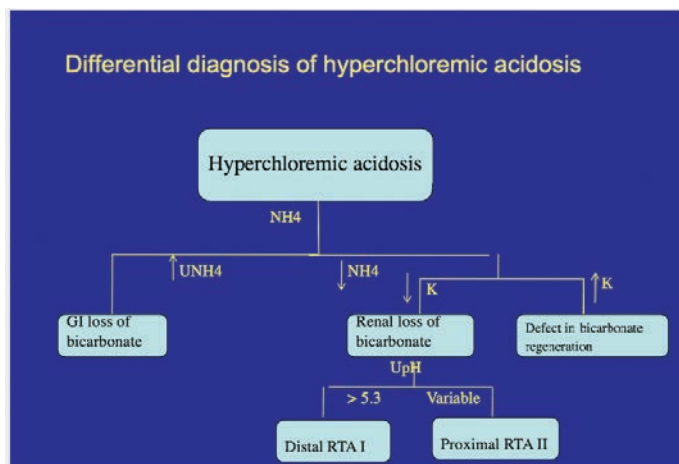
در بیشتر بیماران، یافته‌های بالینی بیمار و آزمایش‌های ساده به ما امکان می‌دهد تا به تشخیصی صحیح برسیم. با این حال، در تعداد کمی از بیماران ممکن است آزمایش اسیدیته ادرار با کلرید آمونیوم یا فوروزماید به همراه فلودروکورتیزون مورد نیاز باشد. برای بحث بیشتر لطفاً به فرانسها مراجعه نمایید.

درمان نوع I جایگزینی بیکربنات از دست رفته و همچنین کمبود پتاسیم است. دوز بیکربنات از 0.5-1 mEq/Kg/day در بزرگسالان تا 4 mEq/Kg/day در کودکان متفاوت است.

درمان نوع II بسیار دشوار است زیرا این بیماران به دوز بیکربنات بیشتری نیاز دارند و غالباً غلظت بیکربنات عادی نمی‌شود.

درمان نوع IV به علت زمینه ای بستگی دارد اما هم کمبود بیکربنات و هم هیپرکالمی نیاز به درمان دارد.

شکل ۲ یک الگوریتم ساده برای تمرین در خصوص بیماران مبتلا به HCMA است.



## References:

1. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. Nature review Nephrology 6, 274-285, 2010
2. Vichot AA, Rastegar, A – Use of anion gap in the evaluation of a patient with metabolic acidosis. American journal of kidney diseases, 64(4):653-657 2014
3. Soleimani M, Rastegar A. Pathophysiology of RTA. American Journal of Kidney Diseases, 2016;68(3):488-498
4. Kraut JA, Mullins ME. Toxic alcohols. N Engl J Med. 2018 Jan 18;378(3):270-280
5. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis: Current treatments and future direction. Am J Kidney Dis. 2016 Sep;68(3):473-82
6. Adroque HJ, Madias NE. Management of Life-Threatening Acid-Base Disorders. New England Journal of Medicine 338:26-34 and 107-111, 1998.





## آلکالوز متابولیک (Metabolic Alkalosis)

دکتر محمدرضا خاتمی، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

### مقدمه

آلکالوز متابولیک (Venous Total CO<sub>2</sub> > 30 meq/L و PH > 7.45) اختلال بسیار شایع در بیماران بدحال و بخشهای مراقبت ویژه هست. آلکالوز متابولیک معمولاً همراه با کاهش یون کلر است که برخلاف دفع معمولی آن در آلکالوز متابولیک مستقل از یون سدیم عمل می کند.

آلکالوز متابولیک عموماً با افزایش آنیون گپ (هرچند به میزان کم) همراه است که این به خاطر افزایش شارژ منفی پروتئین های پلاسما ی باشد. این افزایش آنیون گپ هم باعث کاهش بیشتر کلر می شود.

البته همه این حالات (افزایش بیکربنات و کاهش کلر) در اسیدوز تنفسی مزمن هم دیده می شود اما به راحتی می توان با مشاهده وضع بالینی بیمار و نیز خون این دو حالت را از هم تفکیک کرد.

اگر گازهای خونی وریدی اندازه گیری شود، افزودن ۰٫۰۳ واحد به PH وریدی، PH شریانی به دست می آید.

### پاتوژنز

آلکالوز متابولیک را در دو مرحله ایجاد و بقا باید تعریف کرد. هر چند تا به امروز مکانیسم های مختلف (سیستم نورو-هومورال، کلیه، مکانیسم های سلولی و پاراسلولی) برای توضیح این اختلال بیان شده است، اما همچنان کلید اصلی تشخیص و درمان آلکالوز متابولیک مکانیسمی است که در سال ۱۹۷۲ توسط «سلدین» و «رکتور» بیان شد (Extracellular Fluid-Volume Centered).

هرچند امروزه عده‌ای معتقدند مدل Chloride Depletion را میبایست محور این اختلال اسید و باز دانست.

### تولید بی کربنات در آکالوز متابولیک:

منشاء بیکربنات اضافی ممکن است داخلی یا خارجی باشد.

منشا خارجی، شامل مصرف نمک‌های حاوی بیکربنات یا لاکتات یا استات یا سیترات است که سه نمک آخر، در بدن به بیکربنات تبدیل می‌شوند.

اما منشا داخلی بیکربنات عمدتاً ۲ جاست: معده و کلیه.

تولید خالص بیکربنات نیازمند دفع یون هیدروژن از بدن است. وقتی در معده اسید کلریدریک ترشح می‌شود معادل آن در لوزالمعده بیکربنات تولید می‌شود تا به داخل اثنی عشر ترشح شده و اسید معده را خنثی کند. حال وقتی اسید کلریدریک با استفراغ و یا ساکشن از بدن خارج می‌شود، میزان بیکربنات بدون اینکه با یون هیدروژن خنثی شده باشد، در داخل خون افزایش می‌یابد. در کلیه هم ترشح یون هیدروژن به داخل ادرار باعث تولید بیکربنات می‌شود. کلیه‌ها روزانه متناسب با ورود اسیدهای با منشا غذایی بیکربنات تولید می‌کنند. حال اگر به هر دلیل، کلیه بیش از حد نیاز بیکربنات تولید کند باعث آکالوز متابولیک می‌شود.

افزایش نامتناسب تولید بیکربنات معمولاً در شرایط زیر اتفاق می‌افتد:

۱- توبول‌ها قبل از ابتدای توبول دیستال جذب بیش از حد سدیم داشته باشند.

۲- ورود نمک و حجم به قسمت توبولهای دیستال زیاد باشد.

مثال‌های این موارد عبارتند از:

الف: هیپرآلدوسترونیسم اولیه

ب: مصرف دیورتیک‌های لوپ و تیازید یا سندرم‌های تقلید کننده مصرف

دیورتیک مثل بارتر و جیتلمن

ج: تجویز سدیم با آنیونهای غیر قابل جذب مانند فسفات یا سولفات و پنی سیلین (در صورتی که سطح مینرالوکورتیکوئیدها بالا باشد و یا کاهش حجم وجود داشته باشد)

راه دیگر تولید آندوژن بیکربنات، شیفت پتاسیم از داخل سلول به فضای بینابینی است. در این حالت، برای تعادل الکتریکی هیدروژن به داخل سلول می‌رود و سبب تولید بیکربنات در خارج سلول می‌شود.

بدیهی است در حالات کاهش حجم موثر در گردش و ثابت بودن بیکربنات، ما دچار آلكالوز متابولیک میشویم (جدول‌های ۱ و ۲).

### بقای آلكالوز متابولیک (جدول ۳)

کلیه سالم باید بتواند به سرعت آلكالوز متابولیک را اصلاح کند. اما چه اتفاقی می‌افتد که کلیه توانایی خود را از دست می‌دهد و آلكالوز متابولیک پایدار می‌شود؟ اگر کلیه در حالات خاصی به طور غیر طبیعی بازجذب (Reclaiming) بیکربنات را افزایش دهد، توانایی خود برای اصلاح آلكالوز متابولیک را از دست می‌دهد. این حالت معمولاً در شرایطی اتفاق می‌افتد که کاهش حجم و یا هیپوکالمی وجود داشته باشد. همچنین بقای آلكالوز متابولیک می‌تواند با تولید (Generation) یا بازجذب افزایش یافته بیکربنات در توبولهای‌های دیستال همراه باشد. مثلاً سطح بالای آلدوسترون با باز جذب سدیم، سبب ترشح هیدروژن و پتاسیم می‌شود.

بسیاری از محرک‌های نوروهورمورال دیگر هم می‌توانند با این مکانیسم سبب بقای آلكالوز متابولیک شوند.

کاهش قابل ملاحظه شدید FGR معمولاً با اسیدوز متابولیک همراه است. اما گاهی هم آلكالوز متابولیک دیده می‌شود. در این صورت باید به سندرم‌هایی مانند شیر قلیایی (Milk-Alkali Syndrome)، کلسیم قلیایی (Calcium-Alkali Syndrome)، مصرف بی کربنات یا استفراغ فکر کرد.

جدول ۲ برخورد پاتوفیزیولوژیک با علل آلكالوز متابولیک را نشان می‌دهد.

## آلکالوز متابولیک در حالت‌های کاهش حجم

### مثال کلاسیک آلکالوز معدی (Gastric Alkalosis):

**تولید:** تولید اسید کلریدریک با تولید همسنگ بیکربنات همراه است. در روده باریک این دو هم دیگر را خنثی می‌کنند. حال اگر اسید کلریدریک تولید شده از بدن خارج شود، بی کربنات تولید شده به خون اضافه می‌شود و به روده ترشح نمی‌شود. در مرحله بعدی شیفت هیدروژن - پتاسیم در سلول‌ها هم در تولید بیشتر بیکربنات دخالت می‌کند.

**بقا:** در ابتدای امر بخش عمده بیکربنات به صورت بیکربنات سدیم در کلیه فیلتر و دفع می‌شود. از دست رفتن مقداری حجم به صورت استفراغ، سپس دفع بیکربنات سدیم از کلیه سبب کاهش حجم خون می‌شود. با کاهش GFR، کلیه شروع به باز جذب آب و نمک می‌کند. ورود سدیم و بیکربنات به توبول دیستال همراه با افزایش آلدوسترون، سبب می‌شود دفع بیکربنات به صورت بیکربنات پتاسیم افزایش یابد. حالا هیپوکالمی سبب شیفت پتاسیم از سلول‌ها به خارج و جریان برعکس یون هیدروژن به داخل سلول می‌شود ( $\text{Cell Generation HCO}_3^-$ ).

این حالت در سلول‌های توبول‌های کلیوی باعث اسیدی شدن محیط سلول می‌شود که خود سبب هم تشدید بازجذب بیکربنات و هم تولید آن می‌شود. با این حساب کاهش حجم هم در توبول‌های پروکسیمال و هم در توبول‌های دیستال، سبب افزایش بیکربنات خون می‌شود. در سیر آلکالوز معده ای، الکترولیت‌ها و PH ادرار، می‌تواند متناوباً تغییر کنند به جز کلر که همواره پایین است و اندازه‌گیری آن معیار خوبی برای نشان دادن وضعیت حجم خون است ( $\text{Urine Cl}^- < 20 \text{ meq/L}$ ).

**درمان:** انفوزیون کلراید سدیم و کلراید پتاسیم، همه مکانیسم‌های فوق را برعکس می‌کند.

اندازه‌گیری کلر ادرار که افزایش می‌یابد نشان دهنده روند بهبودی است.

## آلکالوز متابولیک و افزایش حجم

### مثال کلاسیک هیپرآلدوسترونیسم اولیه

این سندرم با فشار خون بالا، هیپوکالمی، آلکالوز متابولیک و افزایش حجم (و نه ادم) معرفی می‌شود.

**ایجاد:** آلدوسترون بالا، بازجذب سدیم در توبول دیستال را زیاد می‌کند. بازجذب سدیم سبب ایجاد بار منفی الکتریکی داخل مجراب توبول می‌شود. این تغییر شارژ، سبب باز جذب کلر و ترشح هیدروژن و پتاسیم می‌شود. افزایش حجم ناشی از باز جذب نمک در توبول دیستال، سبب کاهش بازجذب آب و نمک در توبول پروکسیمال می‌شود و در نتیجه ورود این عناصر به توبول دیستال را که حالا تحت تاثیر آلدوسترون است زیادتر می‌کند و این پروسه همچنان ادامه می‌یابد. هیپوکالمی هم به سهم خود سبب آلکالوز سلولی می‌شود.

به علاوه هیپوکالمی در توبول‌ها هم باعث افزایش ترشح هیدروژن (اسیدوز سلولی) و افزایش ترشح آمونیاک، افزایش بازجذب بیکربنات در توبول پروکسیمال و افزایش فعالیت H/K ATPase در توبول دیستال می‌شود.

**بقا:** اگر آلدوسترون نبود، کلیه به راحتی قادر به اصلاح این اختلال بود. اما آلدوسترون مانع عملکرد طبیعی کلیه می‌شود. عمدتاً در اینجا هایپوکالمی نقش عمده در بقای آلکالوز متابولیک دارد. در این بیماران همواره کلر ادرار بالای ۲۰ میلی اکی والان در لیتر است.

**درمان:** درمان اصلی، درمان هیپرآلدوسترونیسم اولیه یا سایر علل افزایش مینرالوکورتیکوئیدها است. تا آن زمان، درمان فشار خون، مهار اثر آلدوسترون روی کلیه و رژیم بسیار کم نمک درمان‌های قابل قبولی هستند.

آلكالوز متابوليك با کاهش حجم (ديورتيك‌ها و سندرم‌های تقلید كننده ديورتيك‌ها)

### مثال كلاسيك ديورتيك‌های لوپ و تيازیدی

**ایجاد:** علیرغم اینکه ديورتيك‌های لوپ و تيازیدها سبب کاهش حجم می‌شوند اما آلكالوز متابوليك ناشی از این داروها شبیه آلكالوز متابوليك با افزایش حجم است که در هایپر آلدوسترونيسم اولیه دیده می‌شود. علت هم افزایش ورود نمک و آب به توبول ديستال است. خود کاهش حجم هم سبب هایپرآلدوسترونيسم ثانویه می‌شود. در مجموع این حالات سبب به راه افتادن سلسله حوادثی می‌شود که در قسمت قبلی توضیح داده شد. نکته مهم این است اثر ديورتيكها با توجه به زمان و نحوه مصرف آنها متناوب است.

در زمان Diuretic Off، کلیه، حریصانه آب و نمک را در توبول پروکسیمال بازجذب می‌کند و در نتیجه ورود آب و نمک به توبول ديستال محدود می‌شود. در این زمان کلر ادرار کاهش می‌یابد. در حالی که در فاز فعال ديورتيك کلر ادرار بالاست. این تناوب بالا و پایین رفتن کلر ادرار فقط در ديورتيك‌ها دیده می‌شود در حالی که در سندرم‌های تقلید كننده ديورتيك مثل بارتتر و جیتلمن، همیشه کلر ادرار بالاست.

**بقا:** تمام عواملی که برای بقای آلكالوز متابوليك در هایپرآلدوسترونيسم اولیه برشمرده شد اینجا هم عمل می‌کند (مانند هیپوکالمی و کاهش حجم).

**درمان:** قطع ديورتيك‌ها حلقه معیوب ایجاد آلكالوز متابوليك را می‌شکند. اما تا وقتی محرک‌های قوی بازجذب آب و نمک در توبولهای پروکسیمال و ديستال وجود داشته باشند آلكالوز متابوليك از بین نمی‌رود. بنابراین مثلاً اگر ديورتيك‌ها برای درمان سیروز یا نارسایی قلبی شروع شده باشند تا زمانی که این بیماری‌های زمینه‌ای وجود داشته باشند، ممکن است آلكالوز متابوليك از بین نرود حتی اگر ديورتیکی که باعث ایجاد آلكالوز متابوليك شده باشد قطع شود. جبران هیپوکالمی هم نقش مهمی در درمان دارد.

اگر بیماری زمینه‌ای ما را مجبور به تداوم مصرف ديورتيك‌ها می‌کند، افزودن تریامترن، اسپیرونولاکتون و یا ديورتيك‌های اسیدی كننده خون مانند استازولامید ممکن است مفید باشند. اما استازولامید دفع پتاسیم را زیاد می‌کند. لذا همراه آن باید پتاسیم بیشتری به بیمار داده شود.

## رویکرد تشخیصی

وقتی علت آلکالوز متابولیک به خوبی مشخص نباشد، کار مفید آن است که این اختلال را بر اساس کار کلیه و میزان حجم خون طبقه بندی کرد.

- اگر GFR کاهش قابل توجهی داشته باشد، و دفع اسید و حجم هم از معده وجود نداشته باشد، باید به فکر منشأ خارجی قلیا بود.
- اگر GFR کاهش ندارد بر اساس شرح حال و معاینه بالینی باید حجم خون را ارزیابی کرد. در این حالت دلیل حالت کلرادار خیلی کمک کننده است. کلر کمتر از ۲۰ میلی اکی والان در لیتر معرف کاهش حجم خارج سلولی یا حجم موثر در گردش است. بر عکس کلر بالای ۲۰ میلی اکی والان در لیتر نشانگر وضعیت‌های افزایش حجم است.

براساس جدول ۲ می‌توان این بیماریها را تشخیص داد.

اما به یاد داشته باشید در مصرف دیورتیک‌ها، کلر ادرار بر اساس زمان اثر دیورتیک، ممکن است بالا و پایین باشد. این خود یک نشانه خوب برای تشخیص آلکالوز متابولیک به علت دیورتیک است.

## بیماران دیالیزی و آلکالوز متابولیک

بیماران در بخش‌های مراقبت ویژه اکثراً آلکالوز متابولیک دارند. این امر شامل بیماران دیالیزی هم می‌شود. علت‌های شایع آلکالوز متابولیک در بیماران دیالیزی عبارت است از: کاهش مصرف پروتئین، استفراغ یا ساکشن معده، دادن استات یا لاکتات در محلول‌های تغذیه وریدی، یا مصرف سیترات به عنوان ضد انعقاد و بالاخره دیالیز روزانه.

بنابراین قبل از اینکه این بیماران با محلول استاندارد حاوی ۳۵-۳۸ میلی اکی والان بی کربنات دیالیز شوند، باید به دقت وضع اسید-باز آنها را ارزیابی کرد.

بیماران دیالیزی با یک الکالوز متابولیک خفیف هم در معرض مخاطرات فراوان



هستند. اینها اگر به هر دلیل دچار هیپر ونتیلاسیون خیلی مختصر هم شوند الکالوز متابولیک شدیدی پیدا می‌کنند.

PH بالاتر از ۷٫۵۰ در این افراد خیلی خطرناک تر از اسیدوز است (حتی اسیدوز شدید) و سبب کلسیفیکاسیون بافت‌های نرم و انواع آریتمی می‌شوند و مرگ ناگهانی در اینها بعید نیست. البته ضعف شدید، سردرد، تهوع و استفراغ شایع است.

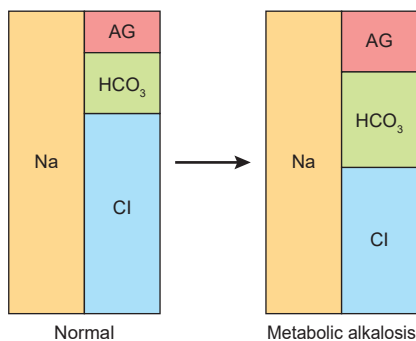
برای دیالیز این بیماران اگر بی کربنات پلاسما ۲۸ میلی مول یا بالاتر باشد یا بیمار آلکالوز تنفسی دارد، باید از محلول‌هایی استفاده کرد که بی کربنات آنها ۲۰-۲۸ میلی مول استفاده کرد ( بسته به میزان بی کربنات پلاسما).

تجویز محلول بی کربنات استاندارد که معمولاً ۳۵ تا ۳۸ میلی مول بیکربنات دارد در این بیماران می‌تواند خطرناک باشد و نباید مورد استفاده قرار گیرد.

برای دستیابی به محلول دیالیز با بیکربنات کم، بعضی از ماشینها این توانایی را دارند. اما در بعضی از ماشینها که قادر به رقیق سازی مناسب بیکربنات نیستند، باید محلول‌هایی با غلظت‌های مختلف بیکربنات را در اختیار داشت. در خیلی از ماشینها امکان اینکه بتوانیم مقدار بیکربنات مایع دیالیز را به کمتر از ۳۲ میلی مول برسانیم، وجود ندارد اما در بعضی از ماشینها این میزان تا ۲۰ میلی مول قابل تغییر هست.

وقتی که تصمیم به استفاده از مایع دیالیز با میزان کم بیکربنات گرفته می‌شود از محلول‌هایی که سدیم دی استات هستند نباید استفاده کرد. خود اینها باعث افزایش میزان قلیا حدود ۸ میلی اکی والان در لیتر می‌شوند.

به یاد داشته باشید که آنچه در مانینور ماشین دیالیز به عنوان غلظت بیکربنات نشان داده می‌شود، شامل آن مقدار بافر موجود در محلول اسیدی نیست. بنابر این در محاسبه باید ۸-۴ میلی اکی والان در لیتر بی کربنات تولید شده از استات یا سترات محلول اسیدی را هم در نظر داشت.



شکل ۱- سه الکترولیت عمده در انسان سالم و در فرد با آلکالوز متابولیک

**Table 1. Metabolic alkalosis: Mechanisms of generation**

Ingest and absorb or infuse $\text{NaHCO}_3$ or $\text{NaHCO}_3$ precursors ( <i>ie.</i> , Na acetate, Na citrate, Na gluconate)
Distal renal tubule $\text{HCO}_3^-$ generation through enhanced $\text{H}^+$ secretion
Generous delivery of NaCl (or other Na salts such as $\text{Na}_2\text{SO}_4$ or Na penicillin) to distal tubules/collecting ducts, which are actively reabsorbing $\text{Na}^+$
$\text{K}^+$ depletion (shifting $\text{H}^+$ into cells)
Remove HCl from body (vomiting/nasogastric suction/chloride-rich diarrhea)

**Table 2. The metabolic alkaloses**

<b>ECF volume contracted: urine chloride concentration &lt;20 meq/L</b>
Gastric alkalosis: vomiting/nasogastric suction
Chloride-rich diarrhea (congenital chloridorrhea)
Status/postchronic hypercapnia (acute reversal of chronic respiratory acidosis)
Cystic fibrosis with major sweating
Thiazide or loop diuretics after renal tubule diuretic effect has dissipated
Some villous adenomas
<b>ECF volume expanded: urine chloride concentration &gt;20 meq/L</b>
Primary hyperaldosteronism (unilateral adenoma/bilateral hyperplasia/ glucocorticoid-sensitive hyperaldosteronism)
Severe Cushing syndrome (especially because of ectopic ACTH)
Exogenous mineralocorticoids
Reduced 11- $\beta$ (OH) steroid dehydrogenase activity
Chronic licorice/carbenoxolone ingestion
Congenital AME syndrome (11- $\beta$ HSD type 2 inactivating mutation)
Renin-secreting tumors
Some forms of congenital adrenal hyperplasia
11- $\beta$ hydroxylase deficiency
17- $\alpha$ hydroxylase deficiency
Liddle syndrome
<b>ECF volume contracted: but urine chloride concentration &gt;20 meq/L (generally indicates a renal tubule reabsorptive defect)</b>
Thiazide or loop diuretics actively working
Bartter syndrome (defective Na reabsorption in loop of Henle, furosemide-like lesion)
Gitelman syndrome (defective Na reabsorption at the thiazide-sensitive site)
<b>Metabolic alkalosis: other</b>
Severe potassium deficiency
Milk (calcium) alkali syndrome
$\text{NaHCO}_3$ loads with markedly reduced GFR
Refeeding after fasting

ECF, extracellular fluid; ACTH, adrenocorticotropic hormone; AME, apparent mineralocorticoid excess; HSD, hydroxysteroid dehydrogenases

Table 3. Metabolic alkalosis: Mechanisms of maintenance
<p><b>Increased proximal renal tubule HCO<sub>3</sub> reclamation</b>            Extracellular fluid contraction            K<sup>+</sup> depletion</p> <p><b>Continuous or intermittent generation of new HCO<sub>3</sub></b>            In distal kidney tubules and collecting ducts            Gastric HCl losses            Exogenous alkali</p> <p><b>Reduced HCO<sub>3</sub> filtration: reduced GFR/kidney failure</b></p>

## References:

1. Maehle K, Haug B, Flaatten H, Nielsen E: Metabolic alkalosis is the most common acid-base disorder in ICU patients. *Critical Care* 28[14]: 420–420, 2014 10.1186/cc13802
2. Hamm LL, DuBose, TD. Chapter 16. In: Brenner and Rector's *The Kidney*, 11th Ed., edited by Yu A, Chertow G, Luyckx V, Marsden P, Skorecki K, Taal M, Philadelphia, PA, Elsevier, 2019, pp 496–536
3. Seldin DW, Rector FC Jr.: Symposium on acid-base homeostasis. The generation and maintenance of metabolic alkalosis. *Kidney Int* 1: 306–321, 1972
4. Luke RG, Galla JH: It is chloride depletion alkalosis, not contraction alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 23: 204–207, 2012
5. Rosen RA, Julian BA, Dubovsky EV, Galla JH, Luke RG: On the mechanism by which chloride corrects metabolic alkalosis in man. *Am J Med* 84: 449–458, 1988
6. Aronson PS, Giebisch G: Effects of pH on potassium: New explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol* 22: 1981–1989, 2011
7. Kleyman TR, Satlin LM, Hallows KR: Opening lines of communication in the distal nephron. *J Clin Invest* 123: 4139–4141, 2013
8. Huber L, Gennari FJ: Severe metabolic alkalosis in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 58: 144–149, 2011
9. Stowasser M, Gordon RD: Primary aldosteronism: Changing definitions and new concepts of physiology and pathophysiology both inside and outside the kidney. *Physiol Rev* 96: 1327–1384, 2016
10. Ellison DH: Clinical pharmacology in Diuretic use. *Clin J Am Soc Nephrol* 14: 1248–1257, 2019
11. Daugirdas JT. Chapter 10. In: *Handbook of Dialysis*, 5th Ed., edited by Dugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Wolters Kluwer, 2015, pp 175-176

## هایپومنیزیمی (Hypomagnesemia)

دکتر امیرحسین میلادی پور، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

میزان دومین کاتیون داخل سلولی و چهارمین کاتیون در بدن از نظر فراوانی می باشد. میزان نرمال غلظت سرمی آن 1.7-2.6 mg/dL است، وزن اتمی آن ۲۴٫۳ و والانس آن ۲ می باشد. بنابراین:

$$1\text{mmol} = 2\text{meq} = 24.3 \text{ mg}$$

$$1\text{mmol} / \text{L} = 2 \text{ meq/L} = 2.4 \text{ mg/dL}$$

میزان غلظت داخل سلولی منیزیم 8-10 mmol/L که عمده آن به ATP و آنزیمها باند می باشد. میزان مصرف روزانه منیزیم ۳۶۰ میلی گرم می باشد که ۱۲۰ میلی گرم از طریق بیشتر روده باریک و به میزان کمتر کولون جذب می گردد. حدود ۲۰ میلی گرم در کولون ترشح می گردد. بنابر این حدود ۱۰۰ میلی گرم از راه گوارش جذب می شود و همین میزان نیز از راه ادرار دفع می گردد و بنابراین حدود ۲۶۰ میلی گرم از راه مدفوع دفع می شود.

### توزیع منیزیم در بدن

۵۲٪ منیزیم بدن در استخوانها، ۲۷٪ در عضلات و ۲۰٪ در بافتهای نرم غیر عضلانی می باشد. حدود ۱٪ در مایع خارج سلولی (ECF) می باشد و سرم حاوی ۰٫۳٪ از منیزیم بدن می باشد. در سرم ۶۰٪ منیزیم بصورت آزاد (یونیزه)، ۳۰٪ به آلبومین و ۱۰٪ به آنیونها باند می شود.

در شرایط از دست دادن منیزیم مانند اسهال و یا استفاده از دیورتیکها، منیزیم دفعی از ECF می باشد.

## جذب منیزیم

### از راه گوارش:

در روده باریک عمدتاً در انتهای ژوژنوم و ایلئوم از طریق پاراسلولار جذب می‌گردد و در کولون از طریق ترانس سلولار (از کانال‌ها TRPM6, TRPM7) و نیز پاراسلولار جذب می‌گردد. مایع اسهال حاوی 15 mEq/L منیزیم میباشد اما در ترشحات استفراغ حدود 1 mEq/L منیزیم وجود دارد.

در کلیه‌ها: ۱۰-۲۰ درصد منیزیم فیلتر شده در توبول پروگزیمال بدنبال باز جذب آب، سدیم و گرادیان غلظتی ایجاد شده از طریق پاراسلولار باز جذب می‌شود. ۶۰-۷۰ درصد منیزیم (و نیز کلسیم) در قسمت ضخیم و صعودی هنله (TAL) از طریق پاراسلولار و بصورت پاسیو جذب می‌شود (از راه Cation-selective Tight Junction Complex که مرکب از Claudin-16 و Claudin-19 می‌باشد).

۵-۱۰ درصد منیزیم بطور فعال از طریق ترانس سلولار در Distal Collecting Tubule (DCT) جذب می‌گردد (از راه TRPM6) و ۳-۵ درصد از منیزیم نیز در ادرار دفع می‌شود.

کلیه محل اصلی تنظیم منیزیم میباشد. با تغییر در دفع منیزیم (در TAL، DCT) کلیه‌ها توانایی تنظیم منیزیم تا حدود  $GFR < 10-30 \text{ mL/min}$  را دارند.

## منیزیم و تغذیه

در مردان ۴۰۰-۴۲۰ میلی‌گرم و زنان ۳۱۰-۳۲۰ میلی‌گرم روزانه توصیه به مصرف منیزیم می‌گردد.

مواد غذایی غنی از منیزیم شامل: سبزیجات برگ سبز، آجیل‌ها، بادام، بادام هندی، برنج قهوه‌ای، غلات و سیب زمینی پخته شده با پوست، جو دوسر، کره بادام زمینی، لوبیای سیاه، ماست، موز، برخی از گوشت‌ها و غذاهای دریایی می‌باشد. مواد غذایی پروسس شده منابع مناسب منیزیم نمی‌باشند.

## هیپومنیزیمی

میزان منیزیم نرمال 1.7-2.6 mg/dL میباشد و کمتر از 1.7 mg/dL هیپومنیزیمی گفته می‌شود. علائم قابل توجه زمانی است که منیزیم به کمتر از 1.2 mg/dL برسد. شیوع هیپومنیزیمی در افراد بستری در بیمارستان ۱۲ درصد و در بیماران بستری در ICU در حدود ۶۰-۶۵ درصد میباشد. در مطالعه روتردام شیوع هیپومنیزیمی کمتر از 1.2 mg/dL در افراد جامعه ۵۵-۶۴ سال ۲,۴٪ بوده است.

اندازه‌گیری منیزیم سرمی ممکن است ارتباط کاملی با منیزیم کل بدن نداشته باشد زیرا حدود یک در صد منیزیم بدن در ECF و ۰,۳ درصد در سرم میباشد. گاهی در نمونه سرمی به علت همولیز و آزاد شدن منیزیم از گلبولهای قرمز منیزیم بالاتر از میزان واقعی گزارش می‌شود.

## اتیولوژی هیپومنیزیمی

هیپومنیزیمی ممکن است به علت کمبودهای تغذیه‌ای (سوء تغذیه و TPN) و یا توزیع مجدد منیزیم داخل بدن (Hungry Bone Syndrome) باشد و یا به علت از دست دادن منیزیم از راه کلیه‌ها به علت استفاده از دیورتیکهای لوپ و یا تیازیدها و آمینوگلیکوزیدها، سیکلوسپورین و تاکرولیموس، سندرم Bartter، Gitelman و غیره باشد و یا ممکن است به علت از دست دادن منیزیم از راه گوارش به علت اسهال مزمن و یا سوء جذب باشد. شکل ۱ اتیولوژی هیپومنیزیمی را نشان می‌دهد.

در بیماران با هیپومنیزیمی ممکن است عوامل مختلف بطور همزمان وجود داشته باشند. برای مثال در بیماران دیابتی هیپومنیزیمی شایع است و در یک گزارش در ۱۳,۵-۴۷,۵٪ از افراد دیابتی نوع ۲ غیر بستری دیده شده است. علل آن شامل کاهش مصرف مواد غذایی حاوی منیزیم، کاهش جذب روده ای به علت نوروپاتی اتونوم و افزایش دفع کلیوی به علت هیپرفیلتراسیون، دیورزاسموتیک و کاهش جذب منیزیم در Distal Tubule , TAL به علت Functional Insulin Deficiency میباشد.

**در بیماران بستری در ICU:** عوامل متعدد ممکن است نقش داشته باشند. مانند سوء تغذیه، از دست دادن منیزیم از راه گوارش به علت مصرف PPI، اسهال، استفراغ، از دست دادن منیزیم از راه ادرار به علت دیورتیکها، اختلالات الکترولیتی و اسید و باز. در این افراد (به‌خصوص در صورت وجود بیماری زمینه ای قلبی) هیپومنیزیمی ممکن است باعث مرگ ناگهانی شود.

PPI باعث کاهش جذب منیزیم در روده از طریق Down Regulation of TRPM6 Channel می‌شود، این مسئله بخصوص در مورد بیماران بستری در ICU و استفاده همزمان از دیورتیک‌ها اهمیت بیشتری دارد. هیپومنیزیمی به علت رسوب منیزیم و کلسیم و استخوان سازی همراه با هیپوکلسمی شدید بعد از پاراتیروئیدکتومی ممکن است دیده شود (Hungry Bone).

<b>1. Dietary deficiency:</b> malnutrition, TPN, chronic alcoholism.
<b>2. Gastrointestinal:</b> chronic diarrhea, proton pump inhibitors (PPI), malabsorption, laxatives, short bowel syndrome, intestinal fistulas, nasogastric suction, primary infantile hypomagnesemia, patiromer (a potassium binder).
<b>3. Renal wasting:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diuretics: loop and thiazide</li> <li>• Diuretic phase of acute tubular necrosis (ATN) and post-obstructive diuresis</li> <li>• Bartter syndrome and Gitelman syndrome</li> <li>• Aminoglycosides</li> <li>• Cyclosporine A and tacrolimus</li> <li>• Epidermal growth factor receptor [EGFR] inhibitors such as cetuximab</li> <li>• Cisplatin</li> <li>• Amphotericin B</li> <li>• Pentamidine</li> <li>• Foscarnet</li> <li>• Congenital or acquired tubular defects</li> </ul>
<b>4. Redistribution:</b> acute pancreatitis, hungry bone syndrome, refeeding syndrome, blood transfusions, insulin.
<b>5. Endocrine:</b> primary and secondary hyperaldosteronism, hyperparathyroidism, hyperthyroidism, diabetes mellitus, syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH).

## علائم بالینی

هیپومنیزیمی ممکن است بدون علامت (در موارد خفیف) و یا همراه علائم بالینی باشد که شامل علائم نروماسکولار، کاردیوواسکولار، هیپوکالمی و هیپوکلسمی باشد (جدول ۲).

هیپومنیزیمی علامت دار اغلب همراه با هیپوکالمی و هیپوکلسمی می‌باشد. هیپومنیزیمی با برخی از عوارض مزمن مانند استئوپروز، میگرن، فشار خون بالا، افزایش مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک، آسم و آترواسکلروزیس همراه می‌باشد.

### Neuromuscular Manifestations

- Tremors
- Tetany, including positive Trousseau and Chvostek signs, muscle spasms, muscle cramps
- Seizures
- Vertical nystagmus
- Apathy
- Delirium
- Coma

### Cardiovascular Manifestations

- Electrocardiogram changes, including widening of the QRS complex, peaked T waves, prolongation of the PR interval
- Atrial and ventricular premature systoles
- Atrial fibrillation
- Ventricular arrhythmias, including torsades de pointes
- Cardiac ischemia

### Other Electrolyte and Hormone Abnormalities

- Hypocalcemia
- Hypoparathyroidism
- Hypokalemia

جدول ۲ : علایم بالینی هیپومنیزیمی



### - هیپوکلسمی

یکی از علائم هیپومنیزیمی می‌باشد. معمولاً در منیزیم کمتر از 1.2 mg/dL دیده می‌شود. اگر چه ممکن است با منیزیم نرمال هیپوکلسمی داشته باشیم که درمان با منیزیم باعث بهبودی هیپوکلسمی می‌شود (به علت کاهش منیزیم داخل سلولی). علت هیپوکلسمی کاهش ترشح PTH، مقاومت به PTH و کمبود Vit D میباشد. هیپومنیزیمی می‌تواند باعث کاهش Bone Mass شود. هیپومنیزیمی باعث کاهش تبدیل 25OH – vit D به 1,25-dihydroxy vit D می‌شود.

### - هیپوکالمی

هیپوکالمی یک یافته شایع در هیپومنیزیمی می‌باشد (۴۰-۶۰ درصد). علت آن وجود عوامل زمینه ای که باعث هیپو منیزیمی می‌شود مانند اسهال و یا استفاده از دیورتیکها و نیز افزایش ترشح پتاسیم در Cortical Collecting Tubule, Cortical Tubule میباشد که به علت اثر مهارى منیزیم در ترشح پتاسیم از کانالهای ROMK میباشد که هیپومنیزیمی باعث افزایش ترشح پتاسیم داخل لومن و هیپوکالمی می‌شود که به درمان پتاسیم مقاوم میباشد.

### - اثرات کاردیوواسکولار

هیپومنیزیمی خفیف باعث آریتمی قلبی بخصوص در زمینه ایسکمی حاد قلبی، نارسایی قلبی ویا در بیماران بدحال ICU شود. هیپومنیزیمی خفیف ریسک فاکتور برای نارسایی قلبی، بیماریهای کرونری، فیبریلاسیون دهلیزی و آترواسکلروزیس و بیماریهای کرونری میباشد (با اثر بر Endothelial Function). هیپومنیزیمی Digoxin Cardiac Toxicity را افزایش می‌دهد.

## تشخیص

بررسی منیزیم و تشخیص هیپومنیزیمی نیاز به شک بالینی به آن دارد (بر اساس شرح حال، بیماری زمینه‌ای، استفاده از داروها). منیزیم سرم باید در افرادی که هیپوکالمی مقاوم به درمان و یا هیپوکلسمی دارند و یا افرادی که علائم بالینی هیپومنیزیمی دارند و یا در خطر بالای هیپومنیزیمی می‌باشند چک شود، در این بیماران لازم است کلسیم، فسفات، کراتینین، قند خون، سدیم، و پتاسیم چک شود.

ECG در صورت شک به آریتمی قلبی انجام شود.

کسر دفعی منیزیم در ادرار (FEMg) و میزان دفع ادراری جهت افتراق بین دفع کلیوی و گوارشی کمک کننده است. در بیماران با هیپومنیزیمی به علت دفع کلیوی، FEMg بالاتر از ۴٪ و دفع ادراری منیزیم بیشتر از ۱۰-۳۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت میباشد. اما در دفع گوارشی این مقادیر کمتر از ۲٪ و ۱۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت میباشد.

– کمبود منیزیم همراه با منیزیم سرمی نرمال (Normo-magneseimic Magnesium Depletion): در این بیماران کاهش منیزیم سلولی وجود دارد اما منیزیم سرمی در محدوده نرمال میباشد و به صورت هیپوکالمی مقاوم به درمان و یا هیپوکلسمی ظاهر می‌کند. معمولا عوامل خطر هیپومنیزیمی مانند اسهال، استفاده از دیورتیکها و یا الکل وجود دارد و به درمان با منیزیم پاسخ می‌دهند.

## درمان

درمان شامل رفع عوامل زمینه‌ای و جایگزینی منیزیم بصورت تزریقی و یا خوراکی می‌باشد. در بیماران بستری در بیمارستان و یا موارد شدید توصیه به درمان تزریقی می‌گردد.

### درمانهای تزریقی

– در درمان‌های تزریقی افزایش منیزیم سرمی باعث مهار باز جذب منیزیم در لوپ هنله و افزایش دفع ادراری تا ۵۰٪ منیزیم تزریقی میگردد. بنابراین انفوزیون آهسته و مداوم منیزیم باعث برداشت بیشتر سلولی و کاهش دفع

کلیوی می‌گردد. منیزیم سولفات بصورت تزریقی در غلظت‌های ۱۰٪، ۲۰٪، ۵۰٪ وجود دارد. با توجه به فرمول زیر در مورد منیزیم سولفات میزان منیزیم در محلولهای منیزیم سولفات با توجه به درصد آن مشخص می‌شود. برای مثال در ویال ۵۰٪ هر ۲ سی سی یک گرم منیزیم سولفات دارد. بنابراین یک گرم منیزیم سولفات حاوی ۹۸٫۴ میلی‌گرم منیزیم المنتال است.

1 mmol = 2 meq = 24 mg of Elemental Magnesium = 240 mg of Mg SO<sub>4</sub>

– بیماران با علائم شدید (مانند آریتمی و یا تشنج): ۱-۲ گرم منیزیم سولفات طی ۱۵-۲ دقیقه و سپس ۳-۲۰ میلی‌گرم در دقیقه ادامه یابد.

– در بیماران علامت دار و شدید،  $Mg < 1 \text{ mg/dL}$  و بدون اختلال همودینامیک ۱-۲ گرم (داخل ۵۰-۱۰۰ میلی لیتر سرم قندی و یا نمکی) طی ۵-۶ دقیقه تزریق می‌گردد.

جهت ادامه درمان بیماران فوق و نیز درمان در بیماران با ثبات توصیه می‌گردد:

۱-  $Plasma \text{ Mg} < 1 \text{ mg/dL}$ : ۴-۸ گرم منیزیم سولفات طی ۱۲-۲۴ ساعت و سپس تکرار آن با توجه به شرایط بیمار

۲-  $Plasma \text{ Mg} = 1-1.5 \text{ mg/dL}$ : ۲-۴ گرم منیزیم سولفات طی ۴-۱۲ ساعت داخل سرم تزریق می‌گردد.

۳-  $Plasma \text{ Mg} = 1.6-1.9 \text{ mg/dL}$ : ۱-۲ گرم منیزیم سولفات طی ۱-۲ ساعت داخل سرم تزریق می‌گردد.

چک منیزیم ۶ ساعت بعد از تزریق منیزیم توصیه می‌گردد. ادامه درمان تا حداقل ۱-۲ روز بعد از اصلاح منیزیم سرم جهت جایگزینی منیزیم داخل سلولی توصیه می‌گردد (در موارد نارسایی مزمن کلیه‌ها و  $GFR < 30 \text{ mL/min}$  دوزهای توصیه شده به ۵۰٪ کاهش می‌یابد).

– عوارض منیزیم سولفات: فلاشینگ، کاهش DTR، هیپوتانسیون، بلوک AV و هیپوکلسمی و تتانی در افرادی که هیپوکلسمی بدون علامت دارند (به علت افزایش دفع ادراری کلسیم و باند شدن سولفات به کلسیم و کاهش کلسیم یونیزه).

سولفات منیزیم در بیماران میاستنی گراویس کنتراندیکاسیون نسبی دارد و ممکن است باعث مهار آزاد شدن استیل کولین شود.

## درمان های خوراکی

در موارد درمان سرپایی و یا ادامه درمان پس از درمان تزریقی و یا مواردی که به علت بیماری زمینه ای از دست دادن منیزیم تداوم دارد می توان از این درمانها استفاده نمود. در درمان هیپومنیزیمی 10-40 mmol (240-1000 mg) از منیزیم المنتال و در موارد خفیف نصف این دوز در دوزهای منقسم توصیه می گردد.

منیزیم خوراکی ممکن است عوارض گوارشی مانند اسهال و یا میزان کمتر تهوع و استفراغ ایجاد نماید. منیزیم هیدروکساید و منیزیم اکساید ممکن است باعث آکالوز و منیزیم سولفات و منیزیم گلوکونات به علت آنیون غیرقابل جذب باعث هیپوکالمی شود.

ترکیبات آهسته رهش مانند منیزیم کلراید و Magnesium L-Lactate SR قابل تحمل تر و عوارض کمتری دارند.

### Potassium-sparing Diuretics -

در بیمارانی که منیزیم قابل توجهی از راه ادرار از دست میدهند و یا دوزهای بالای منیزیم خوراکی استفاده می کنند و یا تحت درمان با دیورتیک های لوپ و یا تیازید میباشند استفاده از این گروه دارویی باعث کاهش دفع ادراری منیزیم و درمان و یا پیشگیری از هیپومنیزیمی می گردد.

## معرفی بیمار

۱- آقای ۶۰ ساله با سابقه بیماری قلبی و فشار خون بالا و دیابت به علت ضعف و بی حالی مراجعه کرده است. در بررسی های اولیه فشار خون ۱۱۰/۷۰ و آزمایشات به شرح زیر می باشد:

BUN = 30 mg/dL, Cr = 1.5 mg/dL, Na = 135 mEq/L, K = 2.9 mEq/L, BS = 300 mg/dL

بیمار تحت درمان با لوزارتان، هیدروکلرتیازید، کارودیلول، آسپیرین، انسولین و پنتوپرازول می‌باشد. در این بیمار با توجه به بیماری قلبی، مصرف دیورتیک و هیپوکالمی جهت بیمار چک منیزیم باید انجام شود. بیماران هیپومنیزیمی ممکن است همراه با هیپوکالمی مقاوم به درمان و هیپوکالمی باشند. منیزیم سرم 1 mg/dL گزارش می‌شود.

گاهی ممکن است علیرغم کاهش منیزیم داخل سلولی منیزیم سرم نرمال گزارش شود که کاهش پتاسیم و یا کلسیم به درمان با منیزیم پاسخ می‌دهد (Normo-magneseemic Magnesium Depletion).

از نظر علل هیپومنیزیمی، بیمار از نظر تغذیه ای نرمال بوده و از نظر گوارشی مشکل خاصی از جمله اسهال ندارد، از نظر دارویی تیازیدها باعث افزایش دفع ادراری منیزیم و پتاسیم می‌شود، پنتوپرازول با تغییر PH روده و Downregulation of TRPM6 Channels باعث کاهش جذب منیزیم در روده می‌شود. در بیماران دیابتی هیپومنیزیمی شایع است (۱۳/۵-۴۷/۴٪) که به علت کاهش مصرف مواد غذایی حاوی منیزیم، کاهش جذب روده ای به علت نوروپاتی اتونوم و افزایش دفع کلیوی به علت هیپرفیلتراسیون، دیورزاسموتیک و کاهش جذب منیزیم در Distal Tubule, TAL به علت Functional Insulin Deficiency می‌باشد (در صورت هیپومنیزیمی همراه با هیپوکالمی و آلکالوز متابولیک در سنین پایین موارد ژنتیکی مانند سندرم Gitelman و Barrter را باید در نظر گرفت).

چک ABG, Ca, P کمک کننده است. اسیدوز متابولیک باعث کاهش جذب منیزیم در TAL و افزایش دفع ادراری منیزیم و آلکالوز متابولیک اثر عکس دارد، هیپومنیزیمی باعث هیپوکالمی و تداوم آن می‌شود. اندازه‌گیری کسر دفعی منیزیم در ادرار (FEMg) و میزان دفع ادراری جهت افتراق بین دفع کلیوی و گوارشی کمک کننده است. در بیماران با هیپومنیزیمی به علت دفع کلیوی، FEMg بالاتر از ۴٪ و دفع ادراری منیزیم بیشتر از ۱۰-۳۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت میباشد اما در دفع گوارشی این مقادیر کمتر از ۲٪ و ۱۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت میباشد، اما اغلب بر اساس شرح حال، معاینه بالینی و سابقه مصرف دارویی علل هیپومنیزیمی مشخص می‌شود.

UMg x PCr

FEMg = ————— x 100 percent

(0.7 x PMg) x UCr

ECG در صورت شک به آریتمی قلبی باید انجام شود.

در این بیمار ضمن قطع تیازید و PPI درمان با پتاسیم و منیزیم باید شروع شود، با توجه به شدت هیپومنیزیمی و هیپوکالمی درمان وریدی و یا همزمان وریدی و خوراکی را میتوان شروع نمود. با توجه به عوارض گوارشی منیزیم خوراکی در بیماران بستری بهتر است از درمان تزریقی استفاده شود.

منیزیم سولفات را می‌توان در سرم‌های قندی و یا نمکی استفاده نمود ولی با توجه به هیپوکالمی از سرم‌های نمکی به همراه پتاسیم و منیزیم استفاده می‌شود.

در صورت وجود آریتمی، تشنج و یا تتانی ۱-۲ گرم منیزیم سولفات طی ۲-۱۵ دقیقه تزریق می‌گردد. با توجه به عدم وجود علائم شدید در این بیمار ۴-۸ گرم منیزیم سولفات داخل سرم طی ۱۲-۲۴ ساعت تزریق می‌گردد. بررسی سریال منیزیم و پتاسیم باید انجام شود و دوزهای بعدی بر اساس آن تنظیم شود. درمان باید ۱-۲ روز بعد از نرمال شدن منیزیم تا جایگزینی ذخایر داخل سلولی ادامه یابد. ضمن درمان لازم است مراقب عوارض احتمالی سولفات منیزیم مانند فلاشینگ، کاهش DTR، هیپوتانسیون، بلوک AV و هیپوکلسمی و تتانی باشیم.

رژیم غذایی غنی از منیزیم و پتاسیم توصیه می‌گردد.

استفاده از دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم مانند آمیلوراید (در درجه اول) و یا تریامترن و اسپیرونولاکتون جهت ادامه درمان بخصوص در بیمارانی که دفع منیزیم (و یا پتاسیم) ادراری به علت بیماری زمینه‌ای و یا استفاده از دیورتیک‌های لوپ و تیازیدها تداوم دارد، موثر می‌باشد.

درمان‌های خوراکی را میتوان پس از اصلاح نسبی منیزیم در بیمارستان و یا در صورت لزوم بطور سرپایی ادامه داد که روزانه ۲۴۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم از منیزیم المنتال در دوزهای منقسم توصیه می‌گردد و بهتر است از انواع آهسته رهش که جذب بهتر و عوارض کمتری مانند اسهال دارند استفاده شود (مانند منیزیم کلراید و یا لاکتات که آهسته رهش می‌باشند نسبت به منیزیم اکساید یا گلوکونات و یا هیدروکساید).

۲ - خانم ۴۵ ساله ۵ روز بعد از پیوند کلیه در آزمایشات منیزیم سرم  $1.1 \text{ mg/dL}$  گزارش شده است. در شرح حال بیمار مشکل خاصی ندارد و تحت درمان تاکرولیموس، سل سپت، پردنیزولون و پنتوپرازول می‌باشد.

بیمار دیورتیک استفاده نمی‌کند و حجم ادرار بیمار طی چند روز گذشته حدود ۶ لیتر بوده است، بعد از جراحی کاهش اشتها داشته است اما تهوع و استفراغ ندارد. در آزمایشات کراتینین، سدیم، پتاسیم، کلسیم و فسفر نرمال است. بنابراین در این بیمار کاهش اشتها، استفاده از PPI و تاکرولیموس و پلی اوری از عوامل موثر در ایجاد هیپومنیزیمی می‌باشند که مهمترین آنها تاکرولیموس میباشد. تاکرولیموس و سیکلوسپورین با مکانیسم Downregulation of TRPM6 Channel در DCT باعث افزایش دفع ادراری منیزیم می‌گردد.

در صورت شک به دفع گوارشی میتوان از FEMg استفاده نمود. ECG در صورت شک به آریتمی توصیه می‌گردد.

جهت درمان در این بیمار کاهش دوز ویا قطع PPI، رژیم غذایی غنی از منیزیم وبا توجه به عدم وجود علائم بالینی ویا علائم خفیف شروع منیزیم خوراکی ویا تزریقی توصیه میگردد. در صورت منیزیم کمتر از  $1.5 \text{ mg/dL}$  منیزیم خوراکی و در صورت منیزیم کمتر از  $1 \text{ mg/dL}$  منیزیم تزریقی توصیه میگردد. با توجه به بستری بیمار ۲-۴ گرم منیزیم سولفات داخل ۵۰۰ میلی لیتر سرم قندی ۵٪ طی ۴-۱۲ ساعت شروع گردید، روز بعد منیزیم سرم  $1.8 \text{ mg/dL}$  بود که تا ۲ روز درمان جهت افزایش ذخایر داخل سلولی ادامه یافت.

از درمانهای خوراکی به میزان ۱۰۰۰-۲۴۰ میلی گرم از منیزیم المنتال جهت درمان ویا ادامه درمان میتوان استفاده نمود اما باید دقت نمود که مصرف منیزیم حداقل ۲ ساعت بعد از مصرف مایکونولیت جهت جلوگیری از تداخل باشد.

پس از اصلاح هیپومنیزیمی نیاز به پیگیری از جهت منیزیم سرم می‌باشد.

۳-بیمار خانم ۵۰ ساله که به علت کاهش سطح هوشیاری از یک هفته قبل در ICU بستری میباشد، تحت تنفس مصنوعی قرار دارد، فشار خون ۱۲۰/۷۰ و آزمایشات خون به شرح زیر می باشد:

BUN = 15 mg/dL, Cr = 1 mg/dL, Na = 135 mEq/L, K = 2.8 mEq/L,

BS = 140 mg/dL, Ca = 7.4 mg/dL, Alb = 3.6 g/dL

بیمار تحت درمان با پتاسیم کلراید قرار می گیرد که پس از دو روز و علیرغم افزایش دوز، پتاسیم به 3 mEq/L افزایش می یابد. جهت بیمار مشاوره نفرولوژی درخواست می گردد.

در بیماران ICU با شرایط حاد با توجه به شیوع بالای هیپومنیزیمی (حدود ۶۰٪) و با توجه به شرایط بیمار توصیه به بررسی دوره ای منیزیم میگردد، و از طرف دیگر هیپوکالمی مقاوم به درمان و یا وجود هیپوکالمی همراه با هیپوکلسمی، احتمال هیپومنیزیمی را مطرح می کند.

در آزمایش منیزیم سرم 0.9 mg/dL و همراه با مختصر اسیدوز متابولیک گزارش شده است.

در بررسی علل هیپومنیزیمی و هیپوکالمی علل گوارشی مانند اسهال، استفراغ و یا ساکشن ترشحات معده، استفاده از PPI و سوء تغذیه باید بررسی شود. بیمار طی ۴ روز گذشته اسهال داشته است و از پنتوپرازول استفاده می کند.

علل کلیوی مانند استفاده از دیورتیک ها و یا آنتی بیوتیک ها مانند آمینوگلیکوزیدها، آمفوتریسین B و غیره باید بررسی شود که بیمار تحت درمان با فورسمااید با دوز کم می باشد.

ECG مختصر آریتمی دهلیزی و پهن شدن QRS را نشان می دهد.

علاوه بر درمان و رفع عوامل زمینه ای و درمان هیپوکالمی با توجه به شدت هیپومنیزیمی و آریتمی ۱-۲ گرم منیزیم سولفات طی ۱۰-۱۵ دقیقه تزریق می گردد و سپس ۴-۸ گرم طی ۱۲-۲۴ ساعت داخل سرم نمکی تزریق می گردد.

روز بعد منیزیم سرم 1.2 mg/dL و پتاسیم 3.4 mEq/L گزارش شده است.

سولفات منیزیم ۴-۲ گرم طی ۴-۱۲ ساعت ادامه می یابد. پس از ۳ روز منیزیم 1.8mg/dL بوده است که ۲ روز دیگر جهت جبران منیزیم داخل سلولی منیزیم سولفات ۱-۲ گرم طی ۲ ساعت روزانه تجویز می گردد.



با توجه به عوارض گوارشی منیزیم خوراکی، منیزیم تزریقی در بیماران بستری بخصوص بخش‌های ویژه مناسب تر است.

رژیم غذایی غنی از منیزیم و پتاسیم و استفاده از دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم مانند آمیلوراید (و نیز تریامترن و اسپرونولاکتون) در پیشگیری و درمان هیپومنیزیمی و نیز هیپوکالمی موثر است.

## References:

1. Tinawi M. Disorders of Magnesium Metabolism: Hypomagnesemia and Hypermagnesemia. Arch Clin Biomed Res. 2020; 4 (3): 205-220
2. Skorecki K., Chertow G M, Marsden P A, et al. Brenner & Rector's the kidney(tenth edition) 2016: 618-625.
3. Ronco C, Belomo R, Kellum J, et al. Critical Care Nephrology(third edition) 2019: 342-343.
4. Lerma E, Rosner M, Perazella M. Current Diagnosis & Treatment Nephrology & Hypertension( second edition)2018: 104-111.
5. Alan S L Yu, MB, BChir. (2020). Hypomagnesemia: Causes of hypomagnesemia. Albert Q Lam(Ed). UpToDate. Retrived Jun 12, 2020, <https://www.uptodate.com/contents/Hypomagnesemia: Causes of hypomagnesemia>,
6. Alan S L Yu, MB, BChir. (2020). Hypomagnesemia: Evaluation and treatment. Albert Q Lam(Ed). UpToDate. Retrived Apr 11, 2019. <https://www.uptodate.com/contents/Hypomagnesemia: Evaluation and treatment>.
7. Gragossian A; Bashir K; Friede A.(2020). Hypomagnesemia. Retrived September 6, 2020. From <https://europepmc.org/article/NBK/nbk500003>

## هایپوکالسمی و هایپرکالسمی (Hypocalcemia & Hypercalcemia)

دکتر حمیدرضا سامی مقام، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

کلسیم دارای عملکرد متعدد بیولوژیک در سیستم‌های مختلف بدن بوده که مهمترین آنها شامل موارد زیر می‌باشد:

- عضله قلب
- سیستم انعقاد خون
- عضلات صاف و مخطط
- انتقال سیناپسی
- ترشح هورمون‌های مختلف
- نقش در تولید یا بعنوان پیام رسان داخل سلولی

تمام موارد فوق می‌تواند تاثیر بسزایی در بیهوشی و عمل جراحی و بیماران کربتیکیال داشته باشد. یک مرد نرمال ۷۰ کیلوگرمی، دارای ۱٫۲ کیلوگرم کلسیم می‌باشد که ۹۹٪ آن در استخوان تجمع دارد.

میزان کلسیم خون ۸٫۵ تا ۱۰٫۵ میلی‌گرم در دسی لیتر بوده که ۵۰٪ آن (4.65-5.25 mg/dL) کلسیم آزاد یونیزه است. ۱۰٪ کلسیم به آنیون‌هایی مثل بیکربنات، فسفات، سیترات، لاکتات و سولفات اتصال داشته و ۴۰٪ بقیه به پروتئین‌های سرم مثل آلبومین متصل می‌باشد. میزان کلسیم داخل سلولی متغیر بوده و میزان آن ۱۰۰۰۰ برابر کمتر از کلسیم خارج سلول است. وجود غلظت پایین کلسیم در داخل سلول می‌تواند در ورود ناگهانی کلسیم از طرق مختلف (مثل کانال‌های کلسیمی)، باعث عملکرد مناسب آن سلول در ایجاد انقباض عضلانی، ترشح هورمون یا انتقال سیناپسی گردد.

میزان کلسیم توتال سرم به میزان آلومین ارتباط دارد ولی میزان کلسیم یونیزه تحت تاثیر تغییرات آلومین سرم قرار نمی‌گیرد. به ازای کاهش 1 gr/dL از آلومین سرم میزان کلسیم توتال 0.8 mg/dL پایین تر نشان داده می‌شود (Pseudo-hypocalcemia). کلسیم یونیزه در اختلال اسید و باز تحت تاثیر قرار گرفته و آلکالوز تنفسی حاد می‌تواند باعث کاهش کلسیم یونیزه شود و به ازای هر ۱،۰ افزایش PH، کاهش 0.16 mg/dL در کلسیم یونیزه مشاهده می‌شود که بواسطه اتصال بیشتر کلسیم یونیزه به آلومین بوجود می‌آید.

این مسئله در هنگام بیهوشی می‌تواند بسیار مهم باشد و اگر بیمار تحت هایپرونتیلیسیون قرار بگیرد، می‌تواند منجر به بروز علائم Hypocalcaemia در بیمار شود. این مشکل بخصوص در بیماران با بیماری زمینه‌ای یا هیپوکلسمی قبل از عمل می‌تواند تشدید کننده علائم بیماری گردد.

در آلکالوز مزمن اختلال کلسیم بواسطه اثرات آن روی کلیه بشکل کاهش اثر و مقاومت به PTH بوجود می‌آید. در بدن تنظیم کلسیم بواسطه PTH، Vitamin D, P, Ca، Calcitonin و FGF23 صورت می‌گیرد.

حال به دو سناریوی مهم در هموستاز کلسیم یعنی هایپو کلسمی و هایپر کلسمی اشاره می‌کنیم:

## هایپو کلسمی

هایپو کلسمی به میزان کلسیم توتال کمتر از 8.5 mg/dL و یا کلسیم یونیزه کمتر از 4.6 mg/dL اطلاق می‌شود.

اولین قدم در مدیریت درمان هایپوکلسمی رد کردن هایپوآلبومینی و تصحیح میزان کلسیم بر اساس آلومین سرم است ( بخصوص در بیماران بدون علامت). در جدول زیر به علل شایع و مختلف هایپوکلسمی اشاره شده است.

## Causes of Hypocalcaemia

<b>Medical</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamin D deficiency</li> <li>• Renal insufficiency with impaired 1,25(OH)<sub>2</sub>D production</li> <li>• Acute pancreatitis</li> <li>• Hypoparathyroidism</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Hypomagnesemia</li> <li>• Acute Rhabdomyolysis</li> </ul>
<b>Surgical</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-parathyroidectomy</li> <li>• Hungry bone syndrome after parathyroidectomy</li> <li>• Post-thyroidectomy</li> <li>• Post-cardiopulmonary bypass</li> </ul>
<b>Iatrogenic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Massive blood transfusion</li> <li>• Infusion of phosphate, citrate or calcium-free albumin</li> <li>• Radiographic contrast with Calcium chelators</li> <li>• Inhibitors of bone resorption (bisphosphonates, plicamycin)</li> </ul>

بررسی علل هایپوکالسمی بخصوص در موارد غیر اورژانس و اورژانس می‌تواند در مدیریت درمانی هایپوکالسمی کمک کننده باشد.

بعنوان مثال وجود هیپومننژیمی نقش مهمی در عدم پاسخ درمان با کلسیم در هایپوکالسمی دارد. نقطه بروز علائم بر اساس میزان کلسیم بخوبی مشخص نیست ولی در اغلب مطالعات کلسیم یونیزه کمتر از 2 mg/dL می‌تواند منجر به عوارض حاد توام با مرگ و میر گردد.

## علائم کلینیکی و شرح حال بیمار

هر بیمار چه کاندید عمل جراحی باشد یا نباشد، باید تحت معاینه و شرح حال گیری کامل قرار گیرد. وجود سوابق زیر در شرح حال بیمار دارای هایپوکلسمی، می‌تواند بسیار مهم باشد:

- ۱- پانکراتیت
- ۲- حملات اضطراب
- ۳- نارسایی کلیه و کبد
- ۴- بیماری گوارش
- ۵- بیماری تیروئید پاراتیروئید
- ۶- جراحی گردن یا اشعه درمانی به گردن
- ۷- تروما به گردن
- ۸- سندرم سوء جذب
- ۹- سابقه فامیلی مثبت
- ۱۰- مصرف دارو مثل (داروهای ضد تشنج، سیناکلست و غیره)

علائم بالینی اغلب با سرعت بوجود آمدن هایپوکلسمی ارتباط داشته و شامل طیف وسیعی از علائم می‌باشد.

## علائم عصبی

اقرایش تحریک پذیری نورو ماسکولار، تتانی، پارستزی دور لب، کرامپ، Chevestok's & Trousseau's Sing، تشنج و اختلال حرکتی، دیسفاژی و خستگی مزمن

## علائم تنفسی

لارنگواسپاسم، برونکواسپاسم تغییر در صدا

## علائم کاردیو واسکولار

افت فشار خون بدلیل از دست رفتن تون عضلات جدار عروق، نارسایی قلبی، برادی کاردی، سنکوپ، بلوک قلبی، آریتمی، تغییرات ST، QT طولانی در ECG، ایست قلبی، افزایش خطر مسمومیت دیژیتال

## علائم اعصاب و روان

اضطراب، دمانس، افسردگی، سایکوز

## درمان هیپوکلسمی

در بیماران بدون علامت اندازه‌گیری مجدد کلسیم توتال و یونیزه و آلبومین سرم توصیه می‌شود. ولی اگر بیمار دارای علائم بوده بر اساس شدت علائم و بررسی همزمان علت هایپوکلسمی، درمان شروع می‌شود. در صورت وجود آکالوز تنفسی یا متابولیک، درمان هایپوکلسمی می‌تواند درحین عمل جراحی یا دیگر موارد اورژانس موفقیت آمیز نبوده و یا بیمار دچار عود علائم گردد. وجود علائم بالینی مثل پاراستزی، اسپاسم کارپوپدال، تتانی، تشنج، علائم بالینی قلبی، افت فشار خون، علائم QT، ST طولانی در ECG و Chevestok's & Trousseau's Sign مطرح کننده شدت هایپوکلسمی می‌باشد. اگرچه گاهی سرعت بوجود آمدن هایپوکلسمی بقدری حاد می‌باشد که با میزان کاهش کلسیم کم نیز بیمار، دچار علائم علائم بالینی یا ECG شدید خواهد شد. مخصوصاً بروز هایپوکلسمی در جراحی Radical Neck که اغلب پیشرونده و علامت دار خواهد بود.

بر اساس وجود علائم حاد، تغییرات ECG و کاهش حاد کلسیم در حین عمل جراحی (بخصوص جراحی گردن) بیمار تحت درمان با کلسیم وریدی قرار می‌گیرد.

## کلسیم وریدی

دو نوع کلسیم وریدی با مشخصات زیر وجود دارد:

Solution	Elemental Calcium	Osmolarity mOsm/L	Drug Volume
Calcium Chloride	270 mg	2000	10 mL
Calcium Gluconate	90 mg	680	10 mL

بدلیل عوارض نکرورز بافتی ناشی از کلسیم کلراید از این ملح کلسیم، کمتر استفاده شده و از کلسیم گلوکونات وریدی ۱۰٪ با غلظت کلسیم المنتال ۹۰ میلی‌گرم در ۱۰ سی سی یا (9 mg / 1 cc) بیشتر استفاده می‌گردد. یک تا دو آمپول کلسیم گلوکونات حاوی ۹۰ تا ۱۸۰ میلی‌گرم کلسیم المنتال بوده که در ۵۰۰ سی سی سرم قندی ۵٪ یا سرم نرمال سالین حل شده و در طی ۱۰ تا ۲۰ دقیقه (بطور آهسته) تزریق وریدی می‌گردد. بدلیل خطر ایست قلبی نباید سرعت تزریق زیاد باشد. مصرف دیژیتال در بیمار، حتما باید مد نظر بوده چون کلسیم می‌تواند منجر به تشدید اثر و مسمومیت دیژیتال گردد. پس از تزریق دوز اولیه، ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم المنتال (حدود ۱۱ آمپول کلسیم گلوکونات ۱۰٪) در ۱۰۰۰ سی سی سرم قندی ۵٪ یا نرمال سالین حل و با سرعت ۵۰ سی سی در ساعت (50 mg/h) بعنوان دوز نگه دارنده ادامه داد. البته دوز فوق با مانیتورینگ علائم ECG و اندازه‌گیری سطح آلبومین و کلسیم توتال و یونیزه قابل تغییر می‌باشد.

### کلسیم از لاین وریدی حاوی فسفات و بی کربنات نباید تزریق گردد.

کلسیم وریدی تا شروع کلسیم خوراکی (۱-۴ گرم کلسیم المنتال) و کلسیتریول خوراکی روزی ۲ بار (0.25-0.5 mic) ادامه می‌یابد. بدلیل اثر سریع کلسیتریول در طی چند ساعت، کلسیتریول در درمان هیپوکالسمی نسبت به دیگر محصولات ویتامین D ارجح می‌باشد. درمان هیپومننزیمی همزمان نباید فراموش شود.

دوز اولیه کلسیم وریدی (Loading Dose) می‌تواند 0.5-1 mg/dL سطح کلسیم را بالا ببرد ولی سطح کلسیم در طی ۳۰ دقیقه مجددا کاهش می‌یابد و بهمین دلیل است که دوز نگره دارنده باید حتما تجویز گردد.

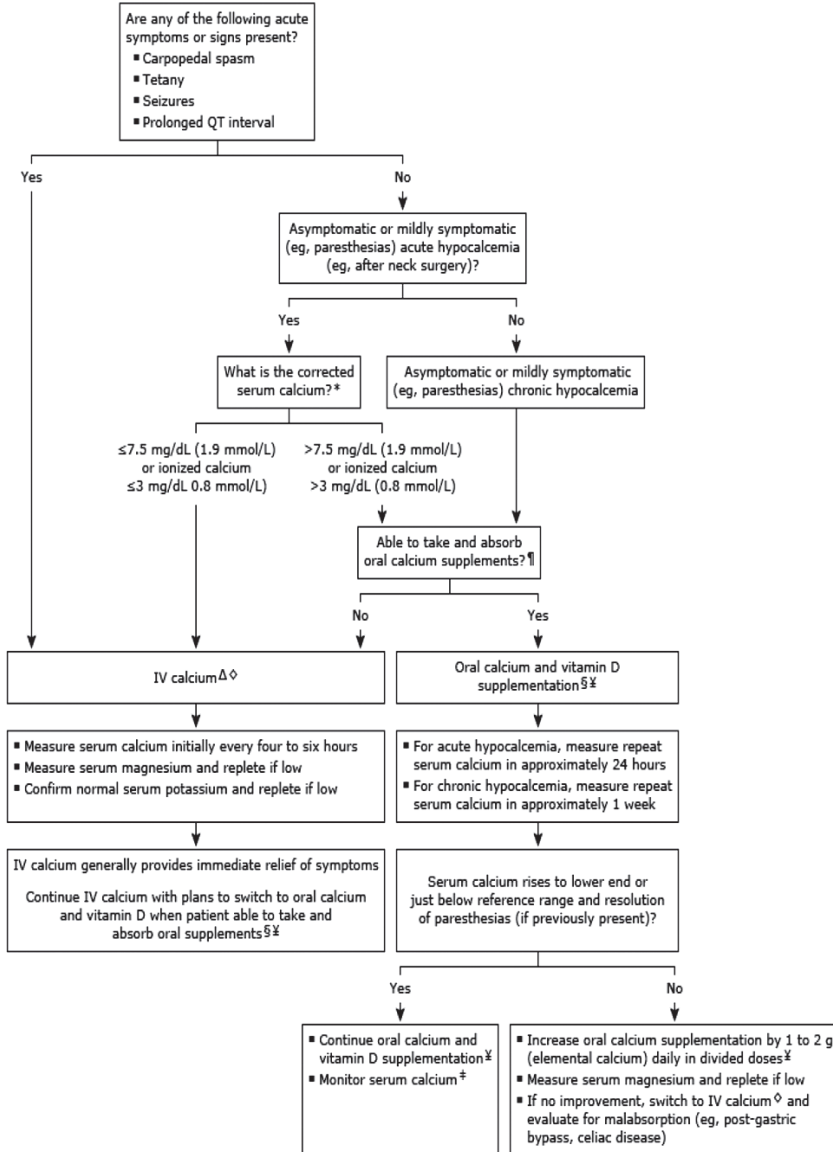
در عمل‌های جراحی غیر اورژانس هیپوکلسمی براساس علت زمینه‌ای و وجود علائم باید تصحیح گردیده و بیمار کاندید عمل شود. در موارد اورژانس و یا در حضور علائم شدید هیپوکلسمی، میزان کلسیم باید به حد نرمال یا نزدیک به آن رسانده شود و تلاش متخصص بیهوشی باید علاوه بر درمان حاد، با هدف عدم کاهش سطح کلسیم در حین عمل جراحی برنامه ریزی گردد.

متخصص بیهوشی باید از مانورها و درمانهایی که منجر به هایپوکلسمی می‌گردد خودداری کند. مواردی که به شرح زیر ذکر شده باید مد نظر باشد:

- ۱- عدم هایپر ونتیلیسیون
- ۲- عدم تجویز بی کربنات
- ۳- کمترین ترانسفوزین خون
- ۴- احتمال بروز نارسایی کلیه و کبد
- ۵- توجه به احتمال بالای لارنگواسپاسم پس از عمل جراحی
- ۶- اختلال انعقادی در هیپوکلسمی
- ۷- احتمال افت فشار بدلیل هایپوکلسمی
- ۸- استفاده از شل کننده عضلانی با دوز کمتر
- ۹- داروهای که روی سسیستم هدایتی قلب تاثیر دارد و یا باعث افت فشار خون می‌شود، با احتیاط استفاده شود.
- ۱۰- تغییرات ECG در حین عمل ممکن است بدلیل هایپوکلسمی باشد و درمان مجدد هایپوکلسمی مد نظر قرار بگیرد.



درمان هیپوکالسمی بطور خلاصه و الگاریتمی به شرح زیر است:



## هیپرکلسمی

هایپرکلسمی مشکل کلینیکی نسبتاً شایعی بوده که در ۹۰٪ موارد بدلیل پرکاری اولیه پاراتیروئید و بدخیمها بوجود می‌آید.

در هیپرکلسمی ثانویه به بدخیمی اغلب شواهد بالینی و آزمایشگاهی آن بدخیمی وجود داشته و سطح کلسیم بالاتر از علل دیگر می‌باشد. در پرکاری اولیه پاراتیروئیدی، هایپرکلسمی اغلب خفیف بوده و علائم چندانی وجود ندارد. همانند هایپوکلسمی در مرحله اول باید سطح آلبومین و در صورت شک بالینی سطح ایمونوگلوبولین‌ها را چک کرد تا موارد Pseudo-Hypercalcemia رد شود. این حالتها معمولاً در دهیدراتاسیون شدید و Multiple Myeloma دیده شده و سطح کلسیم یونیزه در این موارد می‌تواند کمک کننده باشد. در جدول زیر به علل مختلف هایپرکلسمی اشاره شده است.

## Causes of Hypercalcemia

- Hyperparathyroidis
- Malignancy & Granulomatous diseases, sarcoidosis, tuberculosis
- Thyrotoxicosis
- Vitamin D intoxication
- Medications (thiazides, vitamin A, antiestrogens)
- Alterations in CaSR\* function (lithium therapy)
- Adrenal insufficiency
- Immobilization
- End-stage renal diseases
- Familial benign hypercalcemia
- Endocrine disorders (adrenal insufficiency, pheochromocytoma, VIPoma)
- Idiopathic

\*CaSR, calcium sensor receptor

## علائم بالینی

علائم بالینی اغلب به سطح کلسیم ارتباط دارد.

### هیپر کلسمی خفیف

در سطح کلسیم  $< 12 \text{ mg/dL}$  علائم بالینی بسیار ضعیف و غیر اختصاصی می‌باشد (مثل خستگی و یبوست).

### هیپر کلسمی متوسط

در سطح کلسیم  $12-16 \text{ mg/dL}$  نیز اغلب علائم بالینی شدیدی وجود ندارد ولی در هایپرکلسمی که بطور حاد بوجود آمده باشد باید درمان هایپرکلسمی شدید مد نظر قرار بگیرد.

### هیپر کلسمی شدید

سطح کلسیم بیش از  $14 \text{ mg/dL}$  و اغلب بیمار دارای علائم بالینی می‌باشد و باید درمان فوری انجام گیرد.

علائم بالینی بسیار متنوع بوده که بطور خلاصه در جدول زیر ذکر شده است.

### Clinical Features of Hypercalcaemia

Gastrointestinal	Dehydration Anorexia Constipation Nausea and vomiting
Cardiovascular	Hypertension ECG changes: Reduced QT interval Arrhythmias Digitalis sensitivity Cardiac arrest

Renal	Polyuria Polydipsia Decrease Renal blood flow Decrease Glomerular filtration rate Interstitial nephritis Nephrocalcinosis Hypercalciuria Urolithiasis
Blood	Thrombosis
Psychiatric	Anxiety Dementia Depression Irritability Psychosis

## درمان

### هایپرکلسمی خفیف

در سطح کلسیم توتال کمتر از 12 mg/dL و کلسیم یونیزه کمتر از 8 mg/dL اغلب علائم بالینی وجود ندارد. درمان در این مرحله شامل هیدراتانسیون مناسب، بررسی و درمان علت زمینه‌ای، عدم استفاده از داروهایی که هایپرکلسمی را تشدید کرده یا باعث آن شده است، می‌باشد.

### هایپرکلسمی متوسط

سطح کلسیم توتال 12-14 mg/dL و کلسیم یونیزه 8-10 mg/dL می‌باشد و علائم بالینی شدیدی وجود ندارد. در این موارد درمان شبیه به هایپرکلسمی خفیف است. ولی اگر هایپرکلسمی بطور حاد بوجود آمده و یا بیمار دارای علائم عصبی (مثل Lethargy, Stupor) باشد از هیدراتاسیون با سرم نرمال سالین و Bisphosphonate استفاده می‌کنیم.

### هیپر کلسمی شدید

سطح کلسیم توتال  $> 14 \text{ mg/dL}$  و کلسیم یونیزه  $> 10 \text{ mg/dL}$  می‌باشد. در این سطح کلسیم باید درمان فوری شروع گردد، حتی اگر علائم بالینی شدید نباشد.

### درمان

- درمان فوری
- درمان نگهدارنده برای جلوگیری از عود هایپرکلسمی شدید که شامل موارد زیر است:

#### مایع درمانی (Volume-expansion)

تجویز ایزوتونیک سالین با سرعت  $200-300 \text{ cc/h}$  و برقراری برون ده ادراری  $100-150 \text{ cc/h}$  می‌باشد. در غیاب نارسایی کلیه و نارسایی قلبی توصیه به تجویز فورزماید نمی‌گردد چون با تجویز فورزماید ممکن است دهیدراتاسیون بیمار تشدید شده، اختلال الکترولیتی مثل هایپوکالمی و هیپومینیزیمی بوجود آید و یا اثر بخشی داروهای دیگر مثل Bisphosphonate, Calcitonin کم شود.

با توجه به عوارض هایپرکلسمی در قلب، تجویز مایع باید با مانیتورینگ دقیق صورت گرفته و عوارض آن مثل افزایش حجم و ادم ریه بدقت بررسی گردد.

اغلب موارد فرم خفیف هایپر کلسمی با تجویز نرمال سالین کنترل می‌گردد.

#### کلسی تونین (Calcitonin)

کلسی تونین با دوز  $4 \text{ IU/kg}$ ، IM or SC، درمان با اهمیتی در هایپرکلسمی متوسط تا شدید می‌باشد. که معمولاً ۴ تا ۶ ساعت پس از تزریق اثر کرده و بر اساس پاسخ به درمان هر ۶ تا ۱۲ ساعت تکرار می‌گردد. بدلیل تاکی فیلاکسی ناشی از Receptor Down Regulation بیشتر از

۴۸ ساعت ادامه نمی‌یابد و به همین دلیل درمانهای مکمل دیگر مثل Bisphosphonate به این درمان اضافه می‌شود. کلسی تونین میتواند حداکثر سطح کلسیم را 1-2 mg/dL در طی شش ساعت پایین بیاورد. کلسی تونین نازال اثری نداشته و توصیه نمی‌شود.

### بی فسفونیت (Bisphosphonate)

تجویز وریدی Zoledronic Acid 4 mg, IV در طی ۱۵ دقیقه یا Pamidronate 60 to 90 mg, IV در طی ۲ ساعت بعنوان درمان مکمل و نگهدارنده استفاده می‌شود. البته انتخاب اول در بدخیم‌ها Zoledronic Acid بدلیل قدرت بیشتر نسبت Pamidronate می‌باشد. در مواردیکه نارسایی مزمن یا حاد کلیه وجود دارد، بجای Bisphosphonate می‌توان از تجویز همزمان Calcitonin و Denosumab استفاده کرد.

### دنوزومب (Denosumab)

با توجه به اینکه Denosumab ترشح کلیوی ندارد در بیماران با نارسایی کلیه بجای Bisphosphonate از این دارو با دوز SC، 60 mg در درمان فوری و در درمان مزمن SC، 60-120 mg هر سه تا چهار هفته استفاده می‌شود.

### دیگر درمان‌ها

داروهایی مثل ویتامین دی و غذاهای حاوی کلسیم بالا را قطع کرده و در مواردیکه علت هایپرکلسمی کارسینوم پاراتیروئید بوده یا هایپرپاراتیروئیدی ثانویه در بیماران همو دیالیزی وجود داشته باشد از Cinnacalcet استفاده می‌کنیم.

### همو دیالیز

در مواردیکه سطح کلسیم  $> 18 \text{ mg/dL}$  شود یا علائم نوروژیک شدید وجود داشته و همودینامیک بیمار ثابت می‌باشد، می‌توان بیمار را تحت همودیالیز قرار داد.

### پیشگیری از عود

پس از درمان فوری هایپرکلسمی با توجه به علت، اغلب بیماران احتیاج به درمان نگذارنده جهت پیشگیری از عود هایپرکلسمی دارند. بیماران با بدخیمی و متاستاز استخوانی تحت درمان با Zoledronic Acid یا Pamidronate هر سه تا چهار هفته یکبار قرار می‌گیرند. در بیمارانی که به این درمان مقاوم بوده یا دچار نارسایی کلیه هستند از Denosumab با دوز SC، 60-120 mg هر سه تا چهار هفته یکبار، استفاده می‌گردد که برحسب نیاز تکرار خواهد شد.

در کارسینوم پاراتیروئید از جراحی بعنوان درمان اصلی باید استفاده کرد. در صورت عدم پاسخ دارویی در کنترل هایپرکلسمی از Cinacalcet و Denosumab استفاده می‌شود. در هایپرکلسمی ناشی از بیماری‌های گرانولوماتوز مثل سارکوئیدوز و لنفوم از کورتیکواستروئیدها نیز در درمان استفاده می‌شود.

خلاصه درمان و نحوه اثر داروها و زمان اثر بخشی و زمان تاثیر در جدول زیر آورده شده است.

Intervention	Mode of action	Onset of action	Duration of action
Isotonic saline hydration	Restoration of intravascular volume Increases urinary calcium excretion	Hours	During infusion
Calcitonin	Inhibits bone resorption via interference with osteoclast function Promotes urinary calcium excretion	4 to 6 hours	48 hours
Bisphosphonates	Inhibit bone resorption via interference with osteoclast recruitment and function	24 to 72 hours	2 to 4 weeks
Loop diuretics*	Increase urinary calcium excretion via inhibition of calcium reabsorption in the loop of Henle	Hours	During therapy
Glucocorticoids	Decrease intestinal calcium absorption Decrease 1,25-dihydroxyvitamin D production by activated mononuclear cells in patients with granulomatous diseases or lymphoma	2 to 5 days	Days to weeks
Denosumab	Inhibits bone resorption via inhibition of RANKL	4 to 10 days	4 to 15 weeks
Calcimimetics	Calcium-sensing receptor agonist, reduces PTH (parathyroid carcinoma, secondary hyperparathyroidism in CKD)	2 to 3 days	During therapy
Calcimimetics	Low or no calcium dialysate	Hours	During treatment

RANKL: Receptor activator of nuclear factor Kappa-B ligand; PTH: parathyroid hormone; CKD: chronic kidney disease.

\* Loop diuretics should not be used routinely. However, in patients with renal insufficiency or heart failure, judicious use of loop diuretics may be required to prevent fluid overload during saline hydration



نکات مهم در بیهوشی بیماران دچار هایپرکلسمی:

- در صورت امکان تا کاهش کلسیم به سطح نرمال، عمل جراحی به تعویق بیافتد.
- از CVP و اندازه‌گیری فشار شریان ریه جهت تنظیم میزان مایعات تجویزی استفاده گردد.
- بیمار هیدراتاسیون مناسب داشته باشد و از تجویز داروهایی که منجر به هایپرکلسمی یا تشدید آن می‌شود خودداری گردد.
- در صورت استفاده از شل کننده‌های عضلانی دوز داروها بر اساس معایناتی همچون از بین رفتن یا ضعیف شدن رفلکس‌های تاندونی تنظیم گردد.
- مانیتورینگ قلبی و تغییرات ECG مد نظر قرار بگیرد.
- بیمار دچار دهیدراتاسیون نگردد و حجم ادرار در حین عمل بطور دقیق مانیتور شود.

## References:

1. Wacker WE & Williams RJ. Magnesium/calcium balances and states of biological systems. *Journal of Theoretical Biology* 1968; 20: 65-78.
2. Carafoli E. The regulation of the cellular functions of Ca<sup>2+</sup>. In: Bronner F, Coburn JW, eds. *Disorders of Mineral Metabolism, Vol II, Calcium Physiology*. New York: Academic Press, 1981; 1.
3. Moore E. W. Ionised calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion exchange electrodes. *Journal of Clinical Investigation* 1970; 49: 318±34.
4. Carafoli E. The regulation of the cellular functions of Ca<sup>2+</sup>. In: Bronner F, Coburn JW, eds. *Disorders of Mineral Metabolism, Vol II, Calcium Physiology*. New York: Academic Press, 1981; 1.
5. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: Calcium. *Lancet* 1998; 352:306.
6. Oberleithner H, Greger R, Lang F. The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and in vitro experiments in man and rat. *Eur J Clin Invest*. 1982;12(6):451.
7. M. Aguileral and R. S. Vaughan. Calcium and the anesthetist. *Anesthesia*, 2000, 55, pages 779-790.

8. Vantour L, Goltzman D. Regulation of calcium homeostasis. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 9th ed, Bilezikian JP (Ed), Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ 2018. p.163.
9. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008; 336:1298.
10. Schilling T, Ziegler R. Current therapy of hypoparathyroidism--a survey of German endocrinology centers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105:237.
11. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008; 336:1298.
12. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *J Intensive Care Med* 2015; 30:235.
13. Bhavna Gupta, Lalit Gupta .Archives. Role of Calcium and Magnesium in Anesthesia and Critical Care of Anesthesiology Volume 1, Issue 2, 2018, PP: 31-40.
14. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Sixth Edition)*. American Society of Bone and Mineral Research 2006; 179.
15. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996; 72:424.
16. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue. Int* 1992; 51:18.
17. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:558.
18. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:18.
19. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3144.



# مشاوره‌های نفرولوژی در بیماران قلبی

## فصل پنجم



## مشاوره نفرولوژی در مصرف مواد حاجب

### (Nephrology Consult in Patients Receiving Contrast Media)

دکتر عاطفه آموزگار، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

آقای ۷۶ ساله مورد شناخته شده دیابت و فشارخون بالا از ۱۰ سال قبل و نارسایی قلب با EF: 25 - 30% به علت درد قفسه سینه با انتشار به دست چپ، تنگی نفس و با تشخیص (Acute Coronary Syndrome) ACS در CCU بستری شده و کاندید آنژیوگرافی عروق کرونر و احتمالاً آنژیوپلاستی می‌باشد. جهت انجام آنژیوگرافی مشاوره نفرولوژی درخواست شده است. در معاینه رال در ۱/۳ تحتانی ریه‌ها شنیده می‌شود. علایم حیاتی در CCU به شرح زیر می‌باشد:

BP = 115 / 65 mmHg, HR = 90 /min, Temperature = Afebrile, RR = 18 /min,

SPO2 = 97% (in room temperature)

داروهای مصرفی شامل :

Insulin Lantus and Novo Rapid

Lasix: 4 mg/hour

Captopril: 25 mg/bid

Atorvastatin: 40 mg/daily

Heparin: 1000 u/hour

Pantoprazole: 40 mg/daily

ASA: 80 mg/day

Plavix: 75 mg/day

آزمایشات اولیه انجام شده در مرکز درمانی به شرح زیر می‌باشد:

BS: 216 mg/dL, Albumin: 3.8, BUN: 90 mg/dL, Ca: 9 mg/dL,

Creatinine: 2.7 mg/dL (Previous Cr: 1.9), Uric Acid: 7.4, Na<sup>+</sup>: 137 meq/L,

Hb: 11.2, K<sup>+</sup>: 4.3 meq/L, AST: 46, ALT: 35

سونوگرافی کلیه‌ها: کلیه راست ۱۰۵ میلی‌متر و کلیه چپ ۱۰۰ میلی‌متر و ضخامت پارانشیم ۱۱ میلی‌متر در هر دو طرف و افزایش اکوی کورتکس گزارش شد. برای بیمار جهت انجام آنژیوگرافی و دریافت ماده حاجب مشاوره نفرولوژی درخواست شده است. جهت تعیین خطر ایجاد Contrast Induced Acute Kidney Injury (CI-AKI) و اقدامات قبل و بعد از دریافت ماده حاجب لازم است به نکات زیر توجه شود.

مواد حاجب حاوی ید (Iodinated Contrast Media, ICM) نفروتوکسیک بوده و می‌توانند باعث ایجاد آسیب حاد کلیوی (AKI) یا بدتر شدت نارسایی مزمن کلیوی (CKD) بشوند. AKI ناشی از ماده حاجب (CI-AKI) بعد از هیپوپرفیوژن و داروها، سومین علت نارسایی حاد کلیوی در بیماران بستری می‌باشد.

زمانی تشخیص (CI-AKI) مطرح می‌شود که به دنبال استفاده داخل عروقی از مواد حاجب برای تصویر برداری یا اینترونشن، کاهش عملکرد کلیه اتفاق افتد که به صورت افزایش کراتینین بیشتر از 0.3 mg/dL در ۴۸ ساعت یا افزایش بیشتر از ۵۰٪ از مقدار اولیه در مدت ۷ روز از تجویز ماده حاجب و یا کاهش حجم ادرار به کمتر از ۰٫۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلو وزن بدن که به مدت ۶ ساعت بعد از تجویز باقی بماند، تعریف می‌شود.

تشخیص CI-AKI معمولاً بعد از رد سایر علل AKI مانند شوک هیپوولمیک، رابدومیولیز، مصرف داروهای نفروتوکسیک دیگر و انسداد ادراری، مطرح می‌گردد و بروز آن به فاکتورهای مربوط به بیمار، نوع پروسیجری که انجام می‌شود، راه ورود ماده حاجب به بدن و تعریفی که برای آن در نظر گرفته شده است بستگی دارد.

## فاکتورهای خطر

ریسک فاکتورهای مربوط به تزریق ماده حاجب

الف: ریسک فاکتورهای در ارتباط با بیمار

- ۱- وجود نارسایی مزمن کلیوی
- ۲- دیابت
- ۳- سن بالا
- ۴- وضعیت هیدراتاسیون بیمار: هیپوولمی، سپسیس، مصرف دیورتیک، برون ده قلبی پایین
- ۵- وضعیت ناپایدار همودینامیک
- ۶- آنمی
- ۷- میلوما
- ۸- آلبومین سرم کمتر از 35 g/L

ب: ریسک فاکتورهای مربوط به ماده حاجب:

- ۱- تزریق داخل شریانی (در مقایسه با تزریق داخل وریدی مثلا در سی تی آنژیوگرافی)
- ۲- اسمولالیتی بالا
- ۳- ویسکوزیته بالا
- ۴- حجم بالاتر از ۱۰۰ سی سی
- ۵- استفاده متعدد از ماده حاجب به فاصله کمتر از ۴۸-۷۲ ساعت

ج: استفاده از داروهای نفروتوکسیک:

- ۱- داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAIDs)
- ۲- آمینوگلیکوزیدها
- ۳- داروهای مهار کننده کلسینورین (CNI)



آنژیوگرافی عروق کرونر و آنژیوپلاستی با احتمال بیشتری در مقایسه با سایر مطالعات با ماده حاجب باعث ایجاد CI-AKI می‌گردد. در مورد این بیمار، علاوه بر نوع پروسیجر، چند فاکتور خطر دیگر از جمله سن بالا، دیابت، نارسایی مزمن کلیوی، آنمی و دهیدراتاسیون به علت استفاده از دیورتیک وجود دارد.

Class		Agent	Osmolality
High-Osmolar	Ionic Monomers	Iothalamate Diatrizoate Metrizoate	1,400 – 2,000
Low-Osmolar	Nonionic Monomers Ionic Dimer	Iohexol Ioversol Iopamidol Iopromide Ioglxate	600 – 800
Iso-Osmolar	Nonionic	Iodixanol Iotrolan	300

جدول ۱: انواع ماده حاجب

Parameter	Score
Hypotension	5
Intra-aortic balloon pump	5
Congestive heart failure	5
Diabetes	3
Contrast media	1 for each 100 mL
Age > 75 years	4
Serum Creatinine > 1.5 mg/dL	4
Anemia	3
eGFR < 60 mL/min/ 1.73 cm <sup>2</sup>	2
Score	CIN Risk (%)
< 6	7.5
6 – 10	14
11 – 16	26.1
> 16	57.3

جدول ۲: Mehran et al.'s Risk Score for Contrast-induced Nephropathy

در این بیمار با توجه به سیستم نمره دهی فوق، خطر ایجاد CIN (CI-AKI) حدود ۵۷٫۵ درصد می‌باشد.

## درمان و پیشگیری

هیچ درمان قطعی برای نارسایی حاد کلیه ناشی از ماده حاجب (CM-AKI) وجود ندارد. دیالیز پروفیلاکسی کمکی به کاهش ریسک نارسایی حاد کلیوی، پیامد یا مورتالیتی و موربیدیتی ندارد و در گایدلاین‌های

KDIGO، European Renal Best Practice (ERBP) یا ESUR Guidelines توصیه نمی‌شود.

هنوز هم بهترین رویکرد جهت محدود کردن توکسیسیتی ناشی از ماده حاجب پیشگیری (Prevention) می‌باشد. اصول پیشگیری بر پایه قطع سایر داروهای نفروتوکسیک از جمله NSAIDs، هیدراتاسیون کافی و قطع دیورتیک‌ها حداقل ۴۸ ساعت قبل از پروسیجر، برطرف کردن شرایطی که باعث افزایش اسمولالیتی از جمله هیپرگلیسمی و دریافت ایمونوگلوبولین وریدی، غربالگری بیماران پر خطر و در نهایت در صورت امکان پرهیز از تزریق ماده حاجب یا در نظر گرفتن روش‌های جایگزین مثل MRI، سونوگرافی بخصوص در مواقعی که عملکرد کلیه مختل است، می‌باشد.

## تدابیر پیشگیری غیر دارویی

شناسایی بیماران در معرض خطر CI-AKI و تعیین خطرات و فواید تجویز ماده حاجب جهت کم کردن خطر آن به پیشگیری از ایجاد موربیدیتی ناشی از CI-AKI کمک می‌کند. در صورتیکه خطر آن از فوایدش بیشتر باشد، بهتر است به دنبال روش جایگزین جهت جلوگیری از مواجهه با ماده حاجب باشیم.

- استفاده از حداقل ممکن حجم ماده حاجب که کیفیت تصاویر را کم نکند.
- پرهیز از استفاده مکرر از ماده حاجب در مدت کمتر از ۷۲ ساعت.
- بررسی دهیدراتاسیون و درمان موثر آن و بنابراین قطع دیورتیک‌ها و پرهیز از

استفاده از داروهایی که سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون و در نتیجه انقباض عروق کلیوی را فعال می‌کنند. برقراری جریان ادرار در توبول‌های کلیوی از استاز مواد حاجب جلوگیری کرده و خطر آسیب را کم می‌کند.

- پرهیز از مصرف همزمان مواد نفروتوکسیک دیگر از جمله NSAIDs.

## حجم ماده حاجب

حداکثر دوز ماده کنتراست که مورد مطالع قرار گرفته با فرمول زیر قابل محاسبه است:

$$5 \times \text{Body Weight} / 88.4 \times \text{Serum Creatinine (mmol/L)}$$

حجم‌های بالاتر از این مقدار و همچنین تجویز دوزهای متعدد با فاصله کمتر از ۷۲ ساعت در ارتباط با خطر بالای CI-AKI همراه است.

## مصرف همزمان داروهای نفروتوکسیک

Angiotensin-converting Enzyme (ACE) Inhibitors, Cyclooxygenase-2 Inhibitors, Metformin, NSAIDs, Antivirals مانند آسیکلوویر و فوسکارنت خطر AKI را در بیماران که مواد حاجب دریافت می‌کنند، افزایش می‌دهد. در عمل و در موارد الکتیو، ACE Inhibitors در روز انجام پروسیجر قطع می‌شود ولی قطعی بودن اثر آن ثابت نشده است. متفورمین از روز قبل از پروسیجر باید قطع شود که اثر آن تایید شده است. اگر چه متفورمین نفروتوکسیک نمی‌باشد ولی در بیماری که در معرض آسیب با ماده حاجب است، اسیدوز متابولیک ایجاد می‌نماید.

## تدابیر پیشگیری دارویی

- هیدراتاسیون کافی با نرمال سالین مناسب ترین تدبیر فیزیولوژیک برای پیشگیری از CI-AKI می‌باشد. سالین جریان ادرار را بهبود بخشیده و به رقیق شدن ماده حاجب و جلوگیری از تغلیظ آن در کلبه کمک می‌کند.

American College of Radiology ۱۰۰ سی سی در ساعت نرمال سالین را از ۱۲-۶ قبل تا ۴-۱۲ بعد از هر آنژیوگرافی توصیه می‌کند. در موارد اورژانس مایع داخل وریدی را می‌توان ۱-۳ ساعت قبل و تا ۶ ساعت بعد ادامه داد.

در بیماران مبتلا به نارسایی بطن چپ که در معرض Volume Overload هستند، هیدراتاسیون باید با احتیاط صورت بگیرد.

- استفاده روتین از Sodium Bicarbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) جهت پیشگیری از CI-AKI توصیه نمی‌شود.
- انتظار می‌رود که آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند N-acetyl Cysteine به علت داشتن توانایی در کاهش با مقابله با رادیکال‌های آزاد تولید شده در توبولها موثر باشد. N-acetyl Cysteine به طور معمول در جلوگیری از CI-AKI استفاده می‌شود. اگر چه مطالعات گذشته نگر استفاده از آن را توصیه می‌کنند، کارآزمایی‌های بالینی بزرگ تاثیر مثبت آن را تایید نکرده اند و بنابراین استفاده از آن به طور روتین توصیه نمی‌شود.
- Theophylline که آنتاگونیست رسپتور آدنوزین است و تصور می‌شود در جلوگیری از انقباض عروقی بعد از استفاده از ماده حاجب نقش داشته باشد، در مطالعات انجام شده نقش مهمی در جلوگیری از CI-AKI نداشته و همچنین به علت عوارض قلبی و گوارشی توصیه نمی‌شود.
- Statins دارویی با خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدان می‌باشد. در مطالعات متعدد اثرات کوتاه مدت با دوز بالا جهت پیشگیری از CI-AKI بررسی شده است ولی علیرغم داشتن اثرات مفید به صورت روتین استفاده نمی‌شود.
- مطالعات دیگری روی داروهای دیگر از جمله Calcium Channel Blockers, Allopurinol, Fenoldopam, Dopamine and Prostaglandin E1 انجام شده که شواهد موجود استفاده از آنها را حمایت نمی‌کنند.

## References:

1. Ramachandran P, Jayakumar D. Contrast-induced Acute Kidney Injury. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, April 2020;24 (Suppl 3), S122-125
2. Faucon AL, Bobrie G, Clément O. Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies. *European Journal of Radiology*; 116 (2019): 231–241
3. Do C. Intravenous contrast: friend or foe? a review on contrast-induced nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24 (3):147–149. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.03.003.
4. Mehran R, Dangas G, Weisbord S. Contrast-associated acute kidney injury. *New England J Med* 2019; 380 (22):2146–2155. DOI: 10.1056/NEJMra1805256.
5. Mehran R, Aymong E, Nikolsky E. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *ACC Curr J Rev* 2005; 14 (3):41. DOI: 10.1016/j.accreview.2005.02.034.
6. Brown J, Robb J, Block C, Schoolwerth A, Kaplan A, O'Connor G, et al. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2010;3(4):346–350. 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.910638.
7. Subramaniam R, Suarez-Cuervo C, Wilson R, Turban S, Zhang A, Sherrod C, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2016;164(6):406. DOI: 10.7326/ M15-1456.
8. Ali A, Bhan C, Malik M, Ahmad M, Sami S. The prevention and management of contrast-induced acute kidney injury: a mini-review of the literature. *Cureus* 2018;10(9):e3284. DOI: 10.7759/cureus.3284.
9. Bader B, Berger E, Heede M, Silberbauer I, Duda S, Rislis T, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004; 62(07):1–7. DOI: 10.5414/ cnp62001.

## نارسایی قلبی و بیماری‌های کلیه

### (Heart Failure and Kidney Disease)

دکتر فرشید حق وردی، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اراک

#### معرفی Case

بیمار آقای ۶۵ ساله مورد نارسایی سیستولیک مزمن قلبی در زمینه فشارخون  $EF = 40\%$ ، به دلیل MI حاد و تنگی نفس کلاس ۴ و ادم ریوی در CCU بستری شده است. بیمار مورد CKD می‌باشد و  $Cr = 2 \text{ mg/dL}$ ، در آخرین آزمایش ۶ ماه قبل داشته است. ۲ روز پس از بستری در CCU دچار کاهش حجم ادراری و افزایش  $Cr$  از ۲ (بدو بستری) به  $Cr = 3 \text{ mg/dL}$  می‌شود. جهت ویزیت نفرولوژی و OK آنژیوگرافی کرونری مشاوره می‌شود. داروهای مصرفی در CCU:

ASA: 80 mg, Losartan: 50 mg (bd), Amp Lasix: 10 mg/h

Sprinolacton: 25 mg/d, TNG: 5 mcg/min, Heparin: 1000 u/h, Plavix: 75 mg, Atorvastatin: 40 mg/d

BP = 105/70, RR = 30/min, T = 37 °C, PR = 100/min, O2 sat = 90% (3lit, O2Nasal)

درمعاینه سمع ریه‌ها: رال ۱/۳ ریه‌ها، سمع قلب: S3 و  $S_3$  و  $JVP = 9 \text{ cmH}_2\text{O}$  و ادم اندام تحتانی ۲+ دارد.

حجم ادرار ۲۴ ساعت گذشته: ۳۵۰ cc بوده و آزمایشات به شرح زیر می‌باشد:

BUN = 100 mg/L, Na = 125 meq/L, Hb = 8 mg/dL, K = 4.9 meq/L, Cr = 3 mg/dL

Ca = 9, FBS = 100, Uric Acid: 12 mg/dL

ABG: PH= 7.3,  $\text{HCO}_3^- = 15$ ,  $\text{PCO}_2 = 30$

EF = 25%

ونوگرافی کلیه‌ها: کلیه راست ۹۵ و کلیه چپ ۸۷ میلیمتر

## به عنوان Consultant Nephrologist در این بیمار چه تشخیص و اقداماتی را توصیه می‌کنید؟

اختلال عملکرد قلب و کلیه به طور همزمان ممکن است روی دهد که این مطلب به عنوان سندرم کاردیورنال شناخته شده است و ۵ نوع دارد. در واقع سندرم‌های کاردیورنال طیف گسترده‌ای از اختلال عملکرد قلب و کلیه هستند که اختلال حاد یا مزمن یک ارگان باعث اختلال حاد یا مزمن ارگان دیگر می‌شود.

Type	Definitio
CRS type I (acute cardiorenal syndrome)	Abrupt worsening of cardiac function (e.g. acute cardiogenic shock, acute decompensation of chronic heart failure or acute coronary syndrome) leading to acute kidney injury.
CRS type II (chronic cardiorenal syndrome)	Chronic abnormalities in cardiac function (e.g. chronic heart failure) causing progressive chronic kidney disease.
CRS type III (acute renocardiac syndrome)	Abrupt worsening of renal function (e.g. acute kidney failure due to volume depletion or glomerulo-nephritis) causing acute cardiac disorder (e.g. heart failure, arrhythmia, pulmonary edema).
CRS type IV (chronic renocardiac syndrome)	Chronic kidney disease (e.g. chronic glomerular disease) contributing to decreased cardiac function, cardiac hypertrophy and/ or increased risk of adverse cardiovascular events.
CRS type V (secondary cardiorenal syndrome)	Systemic condition (e.g. diabetes mellitus, sepsis) causing both cardiac and renal dysfunction.

جدول ۱: Cardiorenal syndrome classification

بیمار شرح داده شده، مورد سندرم کاردیورنال نوع ۲ بوده است که در حال حاضر به دلیل MI و بستری در CCU سندرم کاردیورنال نوع ۱ اضافه شده است. پس نوع ۱ و نوع ۲ همزمان در این بیمار مطرح است. در سندرم‌های کاردیورنال سه مشکل اصلی نارسایی قلبی، نارسایی کلیه و ادم وجود دارد. به دلیل افت Cardiac Output در بیمار Effective Circulatory Volume بیمار کاهش یافته و به دنبال آن RBF و GFR کاهش می‌یابد. از طرف دیگر به دلیل کاهش RPF، سیستم RAAS با ترشح رنین از کلیه شروع شده و سیستم سمپاتیک فعال شده و باعث اثرات مخرب بر قلب و تشدید احتباس آب و

سدیم و ادم می‌شود. کاهش برون ده قلبی و انقباض سیستمیک باعث هیپوکسی بافتی و آزاد شدن سیتوکسین‌های التهابی (MCP I، TNF و IL6) و رادیکال‌های آزاد اکسیژن و تشدید آنمی می‌گردد. در رفرانس جدید Brenner عنوان CRS به نام (Cardiorenal Anemia Iron Deficiency Syndrome, CRAIDS) مطرح شده است. تشدید ادم در این بیماران با مقاومت به دیورتیک و افزایش فشار داخل شکم سبب تشدید نارسایی کلیه و نیاز به درمان‌های جایگزینی کلیه و اولترافیلتراسیون می‌شود.

پس به طور خلاصه در این بیمار بستری در CCU از نظر پاتوفیزیولوژیک کاهش برون ده قلبی و حجم در گردش موثر، افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک و فعالیت RAAS و Systemic Vasoconstriction و کاهش پرفوزیون بافتی و افت GFR، هایپرآلدوسترونیم ثانویه و افزایش ADH، احتباس آب و سدیم و افزایش سیتوکین‌های التهابی و بیومارکرهای AKI و استرس اکسیداتیو داریم، برمیگردیم به درمان و نکات مهم تشخیصی در بیمار بستری در CCU:

### نکات مهم در مشاوره این بیمار:

- ۱- محدودیت مایعات خوراکی کمتر از ۱ لیتر در روز و محدودیت شدید سدیم کمتر از ۱٫۵ تا ۲ گرم روزانه
- ۲- در این بیمار برخلاف افزایش کراتینین نباید لوزارتان را قطع کرد. در مورد سندرم‌های کاردیورنال مصرف ACEI, ARB همراه با افزایش Cr تا حد ۲ برابر کمتر از ۳٫۵ میلی‌گرم در دسی لیتر قابل قبول است و نباید با قطع دارو همراه باشد و به عنوان ترم جدید Pseudo Worsening of Renal Function مطرح می‌شود که با بهبود Outcome بیمار همراه است و این افزایش Cr با سودمندی درازمدت برای کلیه و قلب همراه است و پس از مدتی Cr به حدود ۳۰٪ مقدار اولیه مجدداً کاهش می‌یابد. مطالعات SOLVD و CONSENSUS در مورد انالاپریل دیده شد که در  $EF < 35\%$  و کراتینین کمتر از ۲٫۵ باعث کاهش مورتالیتی شده است و ریسک هایپرکالمی ۶٪ بوده است. سودمندی ACEI, ARB در بیماران CKD پیشرفته کمتر از سایرین بوده است.



ترکیبات Neprilysin / RAS Inhibitor مانند ترکیب Valsartan / Sacubitril که در ایران هم موجود است بر داروهای ARB , ACE Inh. در کاهش مورتالیتی و بستری بیمارستانی ارجح هستند. افت BP در مطالعات در گروه Neprilysin / RAS Inh. بیشتر ولی هایپرکالمی و افت GFR کمتر بوده است (مطالعات PARAMOUNT, IMPRESS).

لذا برای این بیمار به جای لوزارتان می‌شود ترکیبات Valsartan / Sacubitril را تجویز کرد.

۳- دیورتیک: این بیمار 10 mg/h فورزماید وریدی انفوزیون دریافت می‌کند. در اکثر مطالعات بین بولوس یا انفوزیون فورزماید در CCU تفاوتی در دیوزر بیمار و Outcome وجود ندارد. می‌توان به درمان بیمار ترکیبات طولانی اثر تیزاید مانند ایندپامید ۱٫۵ میلی گرم به کلرتالیدون یا متولازون اضافه کرد. این بیمار مقاومت به دیورتیک دارد و لذا با توجه به ادم ریوی توصیه به اولترافیلتراسیون همراه دیالیز می‌شود.

۴- روش ارجح برای این بیمار CRRT با CVV HDF و در صورت عدم حضور هایپرکالمی روش SCUF می‌باشد.

CRRT علاوه بر عدم اختلال همودینامیک، توانایی برداشت سیتوکسین‌های التهابی IL-6, TNF و اولترافیلتراسیون آهسته در ۲۴ ساعت دارد. برای این بیمار می‌توانیم دستور زیر را برای ۲۴ ساعت (Post-dilutional) تجویز کنیم:

NET UF = 100 cc/h , Effluent Flow Rate = 25 cc /kg /h

دیالیز Conventional، ۲-۳ ساعته خطر افت فشارخون و عدم تحمل دیالیز و ریسک آریتمی در وضعیت Post MI وجود دارد. در صورت در دسترس نبودن CRRT روش SLED، ۶-۱۲ ساعته (Slow Low Efficiency Dialysis) بهتر است استفاده شود.

در مورد Acute PD با توجه به سرعت آهسته اولترافیلتراسیون اثربخشی کمتر بوده است و PD بیشتر در CHF مزمن و نارسایی کلیه پیشرفته توصیه می‌شود.

۵- اولترافیلتراسیون در مقابل دیورتیک تراپی: در مطالعات RCT متعدد، AVOID-HF، UNLOAD، CARR-HF و متآنالیزهایی انجام شده است. استفاده فارماکولوژیک و مرحله به مرحله دیورتیک‌ها موثرتر و کم‌خطرتر از اولترافیلتراسیون خارج بدنی (SCUF، CRRT) بودند و تنها اولترافیلتراسیون ممکن است برای بیماران شدید ادماتو و مقاوم به درمان‌های دیورتیک و سوابق بستری مکرر به دلیل نارسایی قلبی سودمند باشد.

۶- MRA (آنتاگونیست‌های مینرالوکورتیکوئید): مطالعات متعدد اهمیت MRA را در کاهش مورتالیتی و موربیدیتی CHF نشان داده‌اند (مطالعه RALES، EPHEBUS). ولی در بیماران نارسایی مزمن کلیه توجه به استفاده از MRA در  $GFR > 30$  cc/min با کنترل مکرر پتاسیم می‌باشد. مطالعه اخیر AMBER نشان داد که اضافه کردن بایندهای پتاسیم مانند Patiromar به اسپرینولاکتون می‌تواند هایپرکالمی را کنترل کرد و MRA را قطع نکرد.

۷- OK آنژیوگرافی: بهبود شرایط قلبی این بیمار نیاز به بررسی از نظر نیاز به PCI دارد و لذا علیرغم ریسک بالای کنتراست نفروپاتی می‌توان اجازه آنژیوگرافی کرونری با ماده حاجب Iso-osmol داد. با توجه به دیسترس تنفسی و ادم بیمار نیاز به قطع فورزماید قبل از آنژیوگرافی نمی‌باشد. در مورد قطع مهارکننده‌های RAS (ACE Inh., ARB) قبل از آنژیوگرافی کرونری کنتراورسی وجود دارد. به هر حال اقدامات قلبی شامل تعبیه ICD یا PCI یا Cardiac Resynchronization Therapy می‌تواند سبب بهبود Outcome بیمار شود.

## Resources:

1. Brenner, 2020.
2. Comprehensive Clinical Nephrology, 2020.
3. Janani, et al. Cardiorenal Syndrome Clarification, 2019.



## تازه‌های پرفشاری خون بر اساس گایدلاین‌های ۲۰۲۰

(Updates in Hypertension Guidelines 2020)

دکتر شهرزاد شهیدی، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

### معرفی بیمار

خانم ۴۵ ساله به علت گرگرفتگی گهگاه مراجعه کرده که از حدود ۲ ماه قبل شروع شده است. سیکل ماهیانه بطور منظم و مشابه قبل است. در طی ۲ سال گذشته چند نوبت BP چک شده که حدود 140/100 mmHg و گهگاه بیشتر بوده است و به وی گفته شده در اثر استرس است و داروئی تجویز نشده(!؟). رژیم غذایی را رعایت می‌کند و در طی ۶ ماه اخیر ۳ کیلوگرم کاهش وزن داشته است. سابقه بیماری خاصی نمی‌دهد. سابقه فامیلی HTN در مادر و خواهر بزرگتر دارد. معاینات بالینی به شرح زیر می‌باشد:

BP = 160/100 mmHg, PR = 82 /min, RR = 18 /min, T = 36.5 °C, Weight = 74 kg,  
H = 156 cm, O2Sat = 95%

در سایر قسمت‌ها نکته‌ای ندارد.

در رابطه با این بیمار چند سوال مطرح است که بر اساس آخرین گایدلاین فشارخون بالا در سال ۲۰۲۰ پاسخ داده می‌شود.

## سوال ۱: آیا این بیمار مبتلا به هیپرتانسیون است؟

## تشخیص فشار خون

- در اولین ویزیت در مطب یا درمانگاه، همزمان BP را در هر دو بازو اندازه بگیرید. اگر اختلاف  $< 10 \text{ mmHg}$  بین بازوها است، از بازو با BP بالاتر استفاده کنید. اگر اختلاف  $< 20 \text{ mmHg}$  مشاهده شد، ارزیابی بیشتری را در نظر بگیرید.
- در مطب  $\text{BP} < 130/85 \text{ mmHg}$ : بعد از ۳ سال مجدداً اقدام کنید (در صورت وجود سایر عوامل خطر بعد از ۱ سال).
- در مطب فشارخون  $130-159 / 85-99 \text{ mmHg}$  با اندازه‌گیری ABPM یا HBPM تأیید کنید یا با مراجعه مکرر در مطب تأیید کنید. اگر  $\text{HBPM} < 135/85 \text{ mmHg}$  یا 24 ساعت  $\text{ABPM} < 130/80 \text{ mmHg}$ ، بعد از 1 سال دوباره اندازه‌گیری کنید. اگر  $\text{HBPM} \geq 135/85 \text{ mmHg}$  یا 24 ساعت  $\text{ABPM} \geq 130/80 \text{ mmHg}$  باشد، فشار خون بالا تشخیص داده می‌شود.
- در مطب  $\text{BP} > 160/100 \text{ mmHg}$ : ظرف چند روز یا چند هفته تأیید رده و درمان دارویی شروع شود.

جدول ۱: معیارهای فشار خون بالا بر اساس اندازه‌گیری مطب، سرپایی (ABPM) و فشارخون خانگی (HBPM)

Office BP	$\geq 140$ and/or $\geq 90$
ABPM <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 hours average</li> <li>• Day time or awake average</li> <li>• Night time or asleep average</li> </ul>	$\geq 130$ and/or $\geq 80$ $\geq 135$ and/or $\geq 85$ $\geq 120$ and/or $\geq 70$
HBPM	$\geq 135$ and/or $\geq 85$

**جواب سوال ۱:** بله. بر این اساس چون در طی دو سال گذشته چند نوبت BP اندازه‌گیری شده و بالا بوده بیمار مبتلا به هیپرتانسیون است.

**سوال ۲:** بر اساس آخرین گایدلاین، شدت فشارخون بیمار در چه طبقه‌بندی قرار می‌گیرد؟

طبقه‌بندی فشار خون بالا به قرار زیر است (جدول ۲):

جدول ۲: طبقه‌بندی فشار خون بالا بر اساس اندازه‌گیری فشار خون مطب

Category	Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)
Normal BP	< 130	and < 85
High-normal BP	130 – 139	and/or 85 – 89
Grade 1 hypertension	140 – 159	and/or 90 – 99
Grade 2 hypertension	≥ 160	and/or ≥ 100

**جواب سوال ۲:** بیمار مبتلا به درجه ۲ فشارخون بالا می‌باشد.

**سوال ۳:** چه اقدامات تشخیصی برای بیمار باید انجام شود؟

**جواب سوال ۳:** اندازه‌گیری سطح سرمی سدیم، پتاسیم، کراتینین سرم و GFR، قند ناشتا، پروفایل چربی، نوار ادرار (در ایران آزمایش کامل ادرار) و ECG برای تشخیص فیبریلاسیون دهلیزی، هیپرتروفی بطن چپ، بیماری ایسکمیک قلب. در صورت وجود آسیب اعضای انتهائی (HMOD) یا احتمال فشار خون بالای ثانویه باید آزمایشات دیگری نیز درخواست شود.

**سوال ۴:** آیا داروئی هست که باعث بالا رفتن فشارخون شود و بهتر است بیمار در مصرف آن محتاط باشد؟

**جواب سوال ۴:** بله. لطفاً به جدول ۳ توجه فرمائید.

جدول ۳: عوامل دارویی یا گیاهی تشدید کننده یا ایجاد کننده فشار خون بالا

NSAIDs	Combined oral contraceptive pill
Acetaminophen*	Antidepressants
Others: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steroids</li> <li>• Antiretroviral therapy</li> <li>• Sympathomimetics: pseudoephedrine, cocaine, amphetamines</li> <li>• Antimigraine serotonergics</li> <li>• Recombinant human erythropoietin</li> <li>• CNIs</li> <li>• Antiangiogenesis and kinase inhibitors</li> <li>• 11 <math>\beta</math>-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 inhibitors</li> </ul>	Herbal and other substances: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohol</li> <li>• Ma-huang</li> <li>• Ginseng at high doses</li> <li>• Liquorice</li> <li>• St. John's wort</li> <li>• Yohimbine</li> </ul>

\* با مصرف روزانه، خطر بروز فشارخون بالا ۱٫۳۴ برابر می‌شود.

### سوال ۵: چه اقدامات درمانی برای این بیمار توصیه می‌کنید؟

درمان فشار خون بالا:

• فشار خون درجه ۱:

- شروع مداخلات در سبک زندگی (ترک سیگار، ورزش، کاهش وزن، کاهش مصرف نمک و الکل، رژیم غذایی سالم؛ جدول ۴)
- شروع درمان دارویی در بیماران پر خطر (بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری مزمن کلیه، دیابت یا آسیب به اعضای بدن) و کسانی که پس از ۳-۶ ماه مداخله در سبک زندگی، همچنان فشارخون بالا دارند.

• فشار خون درجه ۲:

- بلافاصله دارو درمانی را آغاز کنید.
- مداخلات مربوط به سبک زندگی را نیز شروع کنید.

جدول ۴: مداخلات در سبک زندگی

فعالیت فیزیکی منظم	محدودیت مصرف نمک
کاهش قرار گرفتن در معرض آلودگی هوا و سرما	رژیم سالم مثل رژیم DASH
قطع کشیدن دود	آشامیدن نوشیدنی‌های سالم مثل قهوه، چای سبز و چای سیاه
کاهش استرس و استفاده از روش‌های ذهن آگاهی	محدودیت مصرف الکل
	کاهش وزن

### اهداف درمان فشارخون

- در طی ۳ ماه فشارخون کنترل شود.
- حداقل فشارخون 20/10 mmHg کاهش داشته باشد (در حالت مطلوب به کمتر از 140/90 mmHg برسد).
- در بیماران کمتر از ۶۵ سال: اگر بیمار تحمل کند، هدف درمان رسیدن به فشارخون کمتر از 130/80 mmHg است (البته بیشتر از 120/70 mmHg)
- در بیماران  $\leq 65$  سال: اگر بیمار تحمل کند، هدف درمان رسیدن به فشارخون کمتر از 140/90 mmHg است. بسته به شرایط بیمار (بیمار ناتوان، مستقل و احتمال تحمل درمان) ممکن است هدف درمان تغییر کند.

### دارودرمانی (شکل ۱)

- تک دارویی به صورت یک رژیم ساده شامل یک قرص با دوز یک بار در روز مطلوب است و در بیماران زیر توصیه می‌شود:
  - در بیماران کم خطر با فشار خون بالا درجه ۱
  - افراد مسن (بیشتر از ۸۰ سال)
  - بیماران رنجور یا ضعیف



- برای بیماران غیر سیاه پوست که باردار نیستند یا قصد بارداری ندارند:
  - مرحله ۱: یک ترکیب دارویی با دوز کم (داروی ترکیبی دو گانه ACEI یا ARB + مهارکننده کانال کلسیم دی هیدروپیپریدینی) تجویز شود.
  - مرحله ۲: دوز دارو به حداکثر دوز افزایش یابد.
  - مرحله ۳ (ترکیب سه گانه): یک ادرار آور مانند تیازید یا مشابه تیازید اضافه شود.
  - مرحله ۴ (پرفشاری خون مقاوم): ترکیب سه گانه به علاوه اسپرونولاکتون یا آمیلورید، دوکسازوسین، اپلرنون، کلونیدین یا بتا بلوکر.

**جواب سوال ۵:** چون بیمار فشارخون بالا درجه ۲ دارد، مداخلات سبک زندگی (البته بیمار تا حدودی رعایت می کرده) و دارودرمانی با یک داروی ترکیبی دو دارویی مثلاً والزارتان + آملودیپین ۵/۸۰ میلیگرم روزانه یک عدد شروع می شود.

توضیح: چون قسمت پیگیری گایدلاین ۲۰۲۰ ناقص است برای این قسمت از گایدلاین‌های قبلی استفاده شد.

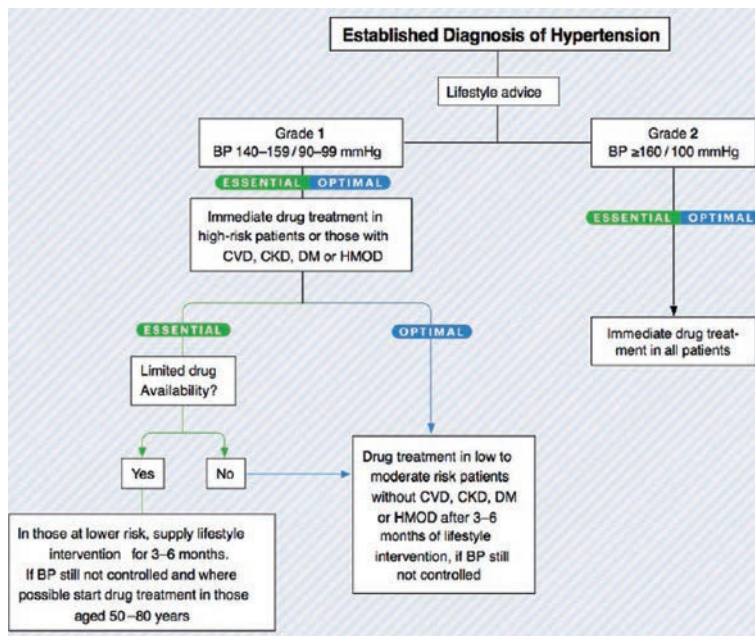
### سوال ۶: بیمار بعد از چه مدت مراجعه کند و آیا نیاز به اقدام دیگری دارد؟

- بزرگسالانی که یک رژیم دارویی جدید یا تعدیل شده برای کنترل فشار خون بالا شروع می کنند باید تا رسیدن به کنترل فشارخون در فواصل ماهانه، ارزیابی و پیگیری پاسخ به درمان شوند.
- در بیماران مبتلا به فشار خون بالا در مرحله ۲ یا بیماری‌های همراه با عارضه، ویزیت به فواصل نزدیکتر ضروری است.
- پس از آنکه فشارخون به هدف درمانی رسید و پایدار ماند ویزیت‌های پیگیری معمولاً می‌توانند در فواصل ۳ تا ۶ ماه انجام شوند.

**جواب سوال ۶:** تا رسیدن فشارخون به کمتر از 130/80 mmHg باید حداقل ماهانه مراجعه کند و دو تا چهار هفته بعد از شروع ARB آزمایش کراتینین و پتاسیم انجام شود.

## References:

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020; 75:1334-1357.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High BP in Adults: Executive Summary. Hypertension. 2018;71:1269-1324
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. JNC 7 – Complete Version. Hypertension. 2003;42:1206–1252.



شکل ۱: طرح کلی درمان دارویی فشار خون بالا



## داروهای ضد انعقاد و بیماری‌های کلیه

### (Anticoagulation and Kidney Disease)

دکتر زهرا شفیعی، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

بیماران کلیوی از نظر وضعیت انعقادی یک وضعیت پیچیده را نشان می‌دهند بطوریکه هم در معرض ریسک بالای حوادث ترومبوآمبولی و هم خونریزی می‌باشند. در بیماران نارسایی کلیه هم نوع حاد و هم نوع مزمن، خطر ایجاد ترومبوآمبولی هم شریانی و هم ریوی به خصوص در کلیرنس کراتینین کمتر از 30 cc/min افزایش می‌یابد. همچنین در این بیماران میزان فیبریلاسیون دهلیزی و سندرم حاد قلبی (ACS) افزایش یافته است. از طرف دیگر در بیماران نیازمند دیالیز نیاز به درمان ضدانعقاد جهت پیشگیری از لخته در سیستم انعقادی خارج بدنی است.

لذا نیاز به داروهای ضد انعقاد از یک طرف و از طرفی افزایش ریسک عوارض این داروها و ریسک بالاتر خونریزی در این بیماران و نیاز به تعدیل دوز در بسیاری از موارد، مستلزم اطلاع کافی از این داروها نه تنها جهت اداره مناسب بیماران بلکه جهت انجام یک مشاوره نفرولوژی جامع می‌باشد.

در این فصل سعی شده است نکات علمی و مربوط به داروهای ضد انعقاد به صورت خلاصه و بر اساس آخرین مطالعات تا زمان تالیف در دسته بندی‌های زیر ذکر شوند.

- ۱- داروهای ضد انعقاد در نارسایی مزمن کلیه
- ۲- داروهای ضد انعقاد در سندرم نفروتیک
- ۳- داروهای ضد انعقاد در بیماران همودیالیزی
- ۴- داروهای ضد انعقاد در بیماران پیوند کلیه
- ۵- اداره خونریزی و اقدامات قبل از عمل در بیماران دریافت کننده ضد انعقاد
- ۶- نفروپانی ناشی از ضد انعقاد

## داروهای ضد انعقاد در نارسایی کلیه

در بیماران با نارسایی کلیه همچنان آنتاگونیست‌های ویتامین K از جمله وارفارین بیشترین استفاده را دارند. در این بیماران توصیه می‌شود وارفارین بسته به میزان فیلتراسیون گلومرولی با ۱۰-۲۰٪ دوز کمتر شروع شود و سپس بر اساس INR دوز آن تنظیم شود. بطوریکه TTR (Therapeutic Range) آن  $\leq 70\%$  باشد. وارفارین را در تمام مراحل CKD می‌توان تجویز کرد، گرچه وارفارین می‌تواند از طریق ایجاد کلسیفیکاسیون عروق کلیه منجر به کاهش بیشتر عملکرد کلیه شود.

در استفاده از (Low Molecular Weight Heparin) LMWH در بیماران نارسایی مزمن کلیه مرحله ۴ و ۵ باید تعدیل دوز انجام شود، که برای تعدیل دوز توصیه می‌شود فعالیت آنتی فاکتور 10a مانیتور شود. مانیتورینگ سطح آنتی فاکتور ۱۰ فعال به این صورت است که ۲-۴ ساعت قبل و بعد از تجویز سطح آن باید چک شود و این اندازه‌گیری ۲ بار در هفته باید باشد. دوز

ایده آل سطح فاکتور 0.1-0.37 U/mL در تجویز پروفیلاکسی و 0.4-1 U/mL در تجویز به منظور درمان است. شایعترین LMWH که استفاده می‌شود، انوکسپارین است که دوز معمول آن در نارسایی مزمن کلیه مراحل پیشرفته ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز می‌باشد.

در بیماران CKD توصیه می‌شود دالتپارین و تینازپارین تجویز نشود و گرچه داروی ارجح در صورت ایجاد ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) فونداپارینوکس است اما در موارد نارسایی پیشرفته کلیه نباید تجویز شود.

دسته دیگر داروهای ضد انعقاد داروهای ضد انعقاد خوراکی با اثر مستقیم (DOAC) یا داروهای ضد انعقاد غیر ویتامین K یا جدید (NOAC) می‌باشند. این داروها مستقیماً یک پروتئین خاص را در مسیر انعقادی مهار می‌کنند.

این داروها عبارتند از: دابیگاتران که مهار کننده مستقیم ترومبین است و آپیکسابان و ریواروکسابان و ادوکسابان که مهارکننده‌های فاکتور ۱۰ فعال می‌باشند. تجویز آنها در موارد پیشگیری از سکته مغزی در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی غیر دریچه‌ای

(NVAf)، درمان و پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی تایید شده است. همچنین از ریواروکسابان می‌توان در جلوگیری از ترومبوآمبولی به دنبال حوادث حاد کرونری استفاده کرد.

نکات مربوط به این داروها عبارتند از:

- ۱- تجویز آنها در بیماران با دریچه مکانیکال قلب در حال حاضر تایید نشده است.
- ۲- در بیماران AF که تحت PCI قرار می‌گیرند، نسبت به وارفارین ارجح می‌باشند.
- ۳- این داروها نیاز به مانیتورینگ سطح انعقادی ندارند بجز در صورت خونریزی شدید، ترومبوز علیرغم دریافت منظم دارو، در صورت تغییر آنها به داروی ضد انعقاد دیگر و در بیماران با نارسایی کلیه
- ۴- جهت تجویز آنها محاسبه GFR و اندازه‌گیری کراتینین سرم لازم است. جهت محاسبه GFR از فرمول Cockcroft-Gault یا CKD-EPI باید استفاده کرد.
- ۵- در هر بیمار مصرف کننده آنها در ابتدای شروع مصرف، ۳ ماه بعد و سپس سالانه باید عملکرد کلیه چک شود و در افراد بیشتر از ۷۵ سال، خانم‌ها، افراد لاغر و مصرف دابیگاتران باید هر ۶ ماه عملکرد کلیه را اندازه‌گیری کرد و در صورت نارسایی مزمن کلیه بسته به کلیرنس کراتینین نیاز به فواصل کمتر است بطوریکه در صورت کلیرانس کراتینین حدود ۱۰ باید هر ماه چک شود. در مواردی مثل عفونت، نارسایی حاد قلبی و تجویز داروهای نفروتوکسیک نیز باید عملکرد کلیه چک شود.
- ۶- در نارسایی حاد کلیه باید داروها را قطع کرد و در موارد خاص و خفیف تنها با مانیتورینگ سطح انعقادی و تست‌های خونی می‌تواند ادامه یابد.
- ۷- تجویز ریواروکسابان جهت VTE در صورت کلیرانس کراتینین کمتر از 30 mL/min توصیه نمی‌شود و در صورت کلیرانس ۳۰-۴۹ دوز ۱۵ میلی‌گرم باید تجویز شود. در موارد AF می‌توان تا  $GFR > 15$  تجویز کرد اما در بیمار دیالیزی منع مصرف دارد.
- ۸- در GFR بین ۵۰-۸۰، آپیکسابان کمترین ریسک خونریزی را نسبت به سایر داروها دارد.

- ۹- ادوکسابان را در بیماران AF در هر میزان GFR نباید تجویز کرد اما در سایر موارد تا  $GFR > 15$  می‌توان تجویز کرد.
- ۱۰- دابیگاتران تا  $GFR > 15$  نیز می‌توان تجویز کرد.
- ۱۱- در بیماران تحت همودیالیز تنها می‌توان آپیکسابان تجویز کرد.

## داروهای ضد انعقاد در سندرم نفروتیک

بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک به علت از دست رفتن فاکتورهای آنتی ترومبوتیک از طریق ادرار و افزایش تولید فاکتورهای پروترومبوتیک در کبد مستعد حوادث ترومبوآمبولی می‌باشند. این افزایش ریسک بسته به زیرگروه هیستولوژیکی بیمار دارد که بیشترین خطر در موارد گلمرونفریت ممبرانوس است. در تجویز آنتی کواگولان جهت پروفیلاکسی حوادث ترومبوآمبولیک در این بیماران باید سه نکته را در نظر داشت:

- ۱- تشخیص هیستولوژیکی: وجود گلمرونفریت ممبرانوس بیشترین اندیکاسیون شروع دارو است.
  - ۲- ریسک خونریزی: باید با معیار HAS-BLED به بیمار امتیاز داد و در صورت ریسک خونریزی بالا در تجویز دارو باید احتیاط کرد.
  - ۳- میزان آلبومین سرم که در تجویز دارو با آلبومین کمتر از ۲۰ گرم در لیتر توافق وجود دارد اما بعضی اندیکاسیون پیشگیری را در صورت آلبومین سرم کمتر از ۲۵ g/L می‌دانند. در مورد مدت زمان تجویز توصیه KDIGO ادامه پروفیلاکسی تا زمان دفع پروتئین بیشتر از ۳ گرم و آلبومین کمتر از ۳۰ گرم در لیتر می‌باشد.
- با توجه به اینکه مطالعات روی DOACs در پیشگیری در سندرم نفروتیک محدود است لذا خط اول درمان در حال حاضر تجویز وارفارین با هدف INR بین ۲-۳ و داروهای LMWH است و در صورت عدم تحمل یا عوارض آنها DOAC تجویز می‌شود که ارجح آپیکسابان می‌باشد.

## داروهای ضد انعقاد خون در همودیالیز

جهت تنظیم آنتی کواگولان حین دیالیز ابتدا باید بیماران در معرض ریسک بالای خونریزی را مشخص کرد که شامل موارد زیر است:

- ۱- ترومبوسیتوپنی شدید و شمارش پلاکتی کمتر از  $109 \times 10^9$  در لیتر
- ۲- شواهد خونریزی فعال از دستگاه گوارش، خونریزی داخل شکم، خونریزی از کاتتر دیالیز، زخم و خونریزی اینتراکرنیال
- ۳- جراحی مازور طی ۷۲ ساعت قبل
- ۴- استفاده از آنتی کواگولانت‌های سیستمیک

**در بیماران با ریسک بالای خونریزی می‌توان از روش‌های زیر حین دیالیز استفاده کرد:**

- ۱- دیالیز بدون هپارین: در این روش آماده سازی با نرمال سالین بدون هپارین بوده و هر یکساعت در طی دیالیز بازوی شریانی (قبل از صافی دیالیز) با ۲۰۰ سی سی سرم نرمال سالین شسته می‌شود.
- ۲- شستشو با محلول هپارینی شده یا استفاده از صافی باند شده به هپارین در شستشو با محلول هپارین شده ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ واحد هپارین به ۱-۲ لیتر نرمال سالین اضافه شده و پس از شستشوی لوله‌ها و صافی با آن و پس از شستشوی مجدد با یک لیتر محلول نرمال سالین بیمار به دستگاه وصل می‌شود.
- در بیماران دچار نارسایی حاد کلیه توصیه کلی عدم استفاده از هپارین می‌باشد مگر در صورت ایجاد لخته‌های مکرر در صافی
- از داروهای DOAC در حال حاضر تنها آپیکسابان در بیماران دیالیزی می‌تواند تجویز شود.



## داروهای ضد انعقاد در پیوند کلیه

در تجویز داروهای ضد انعقاد در بیماران پیوند کلیه دو نکته را باید در نظر داشت:

۱- تجویز داروها با در نظر داشتن نکات مربوط به کلیرانس کراتینین مانند بیماران غیر پیوندی

۲- توجه ویژه به تداخلات دارویی و عفونت‌ها

در مورد تجویز DOAC ها توصیه می‌شود تنها در صورت عملکرد پایدار کلیه تجویز شوند.

دابیگاتران و ریواروکسابان را در صورت  $GFR \geq 30$  می‌توان تجویز کرد.

آپیکسابان در صورت  $GFR > 50$  کمترین ریسک عوارض را دارد که این ریسک حتی کمتر از وارفارین است و در  $GFR < 50$  هم ریسک عوارض بیشتر از وارفارین نیست.

در صورت دریافت همزمان داروهایی که مهارکننده سیستم CYP450 و P-GP مانند کتوکنازول یا ایتراکنازول، کلاریترومایسین)، ... باید دوز DOAC را ۵۰٪ کاهش داد.

سیکلوسپورین نسبت به تاکرولیموس و سیرولیموس بیشتر با DOAC ها تداخل دارد و در هر بیماری که آنرا دریافت می‌کند باید دوز DOAC را ۵۰٪ کاهش داد.

## اداره خونریزی و اقدامات قبل از عمل در دریافت ضد انعقاد

در این قسمت با توجه به آشنایی بیشتر با اداره بیماران در حال دریافت وارفارین و UFH و LMWH، به نکات مربوط به اداره بیماران دریافت کننده DOACs اشاره می‌شود. برای این داروها بجز داروی Idarucizumab که جهت دابیگاتران تایید شده است، آنتی دوت اختصاصی تایید شده وجود ندارد.

در موارد خونریزی باید اقدامات کلی زیر انجام شود:

۱- قطع آنتی کواگولانت

۲- انجام تست‌های انعقادی شامل PT، CBC، apTT، TT، Blood Group

- ۳- مانیتورینگ همودینامیک و تجویز مایعات و فرآورده‌های خونی در صورت نیاز
- ۴- در صورت نیاز پانسمان فشاری یا جراحی یا مداخله رادیولوژی
- ۵- اندازه‌گیری کراتینین و محاسبه GFR
- ۶- در صورت مصرف دارو طی ۲ ساعت قبل، تجویز شارکول فعال شده خوراکی
- ۷- تجویز ترانزامیک اسید تزریقی و PCC در صورت نیاز
- ۸- در صورت مصرف دابیگاتران تجویز Idarucizumab

نکته مهم اینکه تست‌های انعقادی اولیه نرمال رد کننده غلظت بیش از حد درمانی ریواروکسابان و ادوکسابان و دابیگاتران است. اما علیرغم غلظت بالای آپیکسابان ممکن است سطح این تست‌ها نرمال باشد.

داروی Andexanet فعالیت آنتی فاکتور ده فعال را بر می گرداند و می‌تواند در خونریزی به علت آپیکسابان و ریواروکسابان مفید باشد اما تاییدیه مصرف ندارد.

در موارد خونریزی در اثر دابیگاتران می‌توان با انجام همودیالیز دارو را برداشت.

معمولاً در صورت نیاز به اقدامات با ریسک پایین خونریزی مثل اعمال داینزسکی و تزریق داخل مفصل و تعبیه پیس میکر نیازی به قطع دارو نیست، البته باید کلیرانس کرانینین و نیمه عمر دارو و ریسک خونریزی را در نظر داشت. در موارد اقدامات با ریسک بالای خونریزی باید حداقل از ۴۸ ساعت قبل DOACs قطع کرد.

## نفروپاتی ناشی از داروی ضد انعقاد

نفروپاتی ناشی از داروهای ضد انعقاد (ARN) نوعی از نارسایی حاد کلیه (AKI) می‌باشد که علت آن اثرات ضد انعقادی بیش از حد وارفارین یا سایر داروهای ضد انعقاد می‌باشد.

مهمترین ریسک فاکتور ایجاد آن اثرات ضد انعقادی بالا است و در  $INR > 4$  ریسک آن افزایش می‌یابد. سایر عوامل خطر آن شامل دیابت، نارسایی مزمن کلیه، نارسایی کلیه، فشار خون بالا و گلوکونفریت بخصوص در صورت وجود سندرم نفروتیک است.

در آن هماچوری معمولاً وجود دارد اما عدم وجود هماچوری ردکننده نیست. معمولاً با AKI همراه با وجود اختلال انعقادی از چند روز قبل مراجعه می‌کند. در سونوگرافی کلیه‌ها یافته اختصاصی وجود ندارد. تشخیص قطعی آن با بیوپسی کلیه است اما معمولاً انجام نمی‌شود و تشخیص معمولاً با رد سایر عوامل نارسایی حاد کلیه است. درمان شامل درمان‌های حمایتی مورد نیاز نارسایی حاد کلیه و برگردان وضعیت انعقادی به سطوح درمانی می‌باشد.

## References:

1. Viviana Aursulesei and Irina Iuliana Costache, Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice, *Clin Cardiol*. 2019 Aug; 42(8): 774–782.
2. David M. Salerno, Demetra Tsapepas, Apostolos Papachristos, Jae-Hyung Chang, Spencer Martin, Mark A. Hardy, and Jaclyn McKeen, Direct oral anticoagulant considerations in solid organ transplantation: A review, *Clin Transplant*. 2017 Jan; 31(1): 10.1111/ctr.12873.
3. Sikorska Julia and Uprichard James, Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide, *Eur Cardiol*. 2017 Aug; 12(1): 40–45.
4. Juan Antonio Vilchez, Pilar Gallego, and Gregory Y.H. Lip, Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective, *Ther Adv Drug Saf*. 2014 Feb; 5(1): 8–20.
5. Christine Ribic and Mark Crowther, Thrombosis and anticoagulation in the setting of renal or liver disease, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2; 2016(1): 188–195.
6. David A Garcia, Mark Crowther, Risks and prevention of bleeding with oral anticoagulants, 2020 UpToDate.
7. Chapman M.P., Banerjee A., Moore E.E. (2016) Coagulopathy of Renal Disease. In: Gonzalez E., Moore H., Moore E. (eds) *Trauma Induced Coagulopathy*. Springer, Cham.
8. Eugene C Kovalik, Andrew Davenport, Anticoagulation for the hemodialysis procedure, 2020 UpToDate.
9. Raymond Lin, Georgina McDonald, Todd Jolly, Aidan Batten, Bobby Chacko, A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome, *Kidney International Reports*, Volume 5, Issue 4, 2020, Pages 435-447

# مشاوره‌های نفرولوژی در بیماری‌های زنان و زایمان

## فصل ششم



## فشار خون در حاملگی (Hypertension in Pregnancy)

دکتر سمیرا طبیبان، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

### معرفی بیمار

بیمار خانم ۳۳ سال‌های است که از نظر حاملگی G1P0A0 می‌باشد. نامبرده با سابقه فشار خون مزمن و دیابت در هفته ۳۵ حاملگی به اورژانس مراجعه کرده است. در بدو مراجعه فشارخون شریانی ۱۸۰/۱۰۰ بوده و وی از سردرد شکایت داشت. در اورژانس به طور ناگهانی دچار تشنج گردید. سریعاً دیازپام وریدی تجویز شد. آزمایشات بیمار به قرار زیر است:

Creatinine = 2.5 mg/dL, Hb = 11.3, Platelet = 92,000, Uric Acid = 10 mg/dL,

Liver Function Test: WNL

U/A: WNL (Protein = Negative)

اسمیر خون محیطی در محدوده طبیعی است.

سونوگرافی کلیه و مجاری ادرار: در محدوده نرمال است.

برای بیمار مشاوره نفرولوژی درخواست گردید.

### تشخیص شما چیست و چه اقدام درمانی انجام خواهید داد؟

توضیحات: بیماری فشار خون در هنگام حاملگی شایع است و در ۶ تا ۸ درصد حاملگی‌ها رخ می‌دهد. تشخیص افتراقی فشار خون در حاملگی شامل موارد زیر می‌باشد:

- ۱- فشار خون مزمن
- ۲- فشار خون حاملگی یا Gestational Hypertension
- ۳- پره‌اکلامپسی و اکلامپسی
- ۴- فشار خون مزمنی که پره‌اکلامپسی بر آن افزوده شده باشد.

معمولاً بیمارانی که سابقه فشار خون قبل از حاملگی داشته و یا فشار خون  $\leq 140/90$  میلی‌متر جیوه قبل از هفته بیستم بارداری دارند، تحت عنوان فشار خون مزمن حاملگی شناخته می‌شوند. در این بیماران ریسک اضافه شدن پره‌اکلامپسی می‌تواند تا ۳۵ درصد نیز باشد.

فشار خون حاملگی یا Gestational Hypertension معمولاً در نیمه دوم حاملگی در بیمارانی که هیچگونه سابقه فشار خون بالا ندارند رخ می‌دهد. میزان بروز این بیماری در ۶-۷ درصد موارد بارداری می‌باشد و اغلب پس از ختم حاملگی تا حداکثر ۱۲ هفته بعد از آن بهبود می‌یابد.

پره‌اکلامپسی به فشار خونی اطلاق می‌شود که در یک خانم باردار با فشار خون قبلی طبیعی بعد از هفته بیستم حاملگی بوجود آید و حداقل در دو نوبت به فاصله ۴ ساعت فشار خون  $\leq 140/90$  میلی‌متر جیوه اندازه‌گیری شود. در اغلب موارد بیماری با پروتئینوری بیشتر از 300 mg/24hr و یا  $UPCR > 0.3$  g/g همراهی دارد. گاهی نیز پره‌اکلامپسی بدون همراهی پروتئینوری است ولی با علائمی که در جدول زیر آمده است همراه است (جدول ۱).

### Diagnostic Criteria for Preeclampsia

#### Blood pressure

- Systolic blood pressure of 140 mm Hg or more or diastolic blood pressure of 90 mm Hg or more on two occasions at least 4 hours apart after 20 weeks of gestation in a woman with a previously normal blood pressure
- Systolic blood pressure  $\geq$  160 mm Hg or more or diastolic blood pressure of 110 mm Hg or more. (Severe hypertension can be confirmed within a short interval (minutes) to facilitate timely antihypertensive therapy).

and

#### Proteinuria

- 300 mg or more per 24-hour urine collection (or this amount extrapolated from a timed collection)

or

- Protein/creatinine ratio of 0.3 mg/dL or more or
- Dipstick reading  $\geq$  2+ (used only if other quantitative methods not available)

Or in the absence of proteinuria, new-onset hypertension with the new onset of any of the following:

- Thrombocytopenia: platelet count less than  $100,000 \times 10^9/L$
- Renal insufficiency: Serum creatinine concentrations greater than 1.1 mg/dL or a doubling of the serum creatinine concentration in the absence of other renal disease
- Impaired liver function: Elevated blood concentrations of liver transaminases to twice normal concentration
- Pulmonary edema
- New-onset headache unresponsive to medication and not accounted for by alternative diagnoses or visual symptoms

ختم حاملگی تنها درمان قطعی پره‌اکلامپسی است بویژه در هنگامی که فرم شدید بیماری در بیمار وجود داشته باشد. همچنین در بیمار مبتلا به این بیماری بعد از هفته ۳۷ بارداری درمان انتخابی ختم حاملگی است.

در صورتی که بیمار مبتلا به فرم شدید پره‌اکلامپسی نباشد بهتر است از درمان نگهدارنده تا هفته ۳۷ حاملگی استفاده شود تا عوارض ناشی از Prematurity در جنین



کاهش یابد و در صورتی که قبل از هفته ۳۴ بارداری نیاز به ختم حاملگی باشد، توصیه می‌شود جهت تکامل ریه‌های جنین از ترکیبات کورتیکواستروئیدی به عنوان پروفیلاکسی استفاده شود. جدول زیر اندیکاسیون‌های ختم حاملگی در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی را نشان می‌دهد و می‌تواند راهگشای درمان این بیماران باشد (جدول ۲).

<b>Indications for delivery of women with preeclampsia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Women with preeclampsia at 37 weeks' gestation should be delivered</li> <li>• Women with preeclampsia between 34 and 37 weeks can be managed with an expectant conservative approach</li> <li>• Women with preeclampsia at &lt;34 weeks' gestation should be managed with a conservative (expectant) approach at a centre with maternal and foetal medicine expertise, delivery being necessary when one or more of the following indications emerges:               <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) Inability to control maternal blood pressure despite antihypertensives</li> <li>(b) Maternal pulse oximetry &lt;90% or pulmonary oedema unresponsive to initial diuretics</li> <li>(c) Progressive deterioration in liver function, glomerular filtration rate, haemolysis or platelet count</li> <li>(d) Ongoing neurological symptoms or eclampsia</li> <li>(e) Placental abruption</li> <li>(f) Reversed end-diastolic flow in the umbilical artery Doppler velocimetry, a non-reassuring cardiotocography or stillbirth</li> </ul> </li> </ul> <p>Of note is that neither the serum uric acid nor the level of proteinuria should be used as an indication for delivery</p>

خانم‌های بارداری که دارای یکی از فاکتورهای شدید خطر پره‌اکلامپسی و یا دارای ۲ یا بیشتر از فاکتورهای متوسط خطر این بیماری باشند، برای جلوگیری از بروز بیماری از دوز کم آسپیرین (81 mg/day) بین هفته‌های ۱۲ تا ۲۸ بارداری و ترجیحاً قبل از هفته ۱۶ بارداری استفاده می‌شود و این دارو تا زمان ختم حاملگی ادامه می‌یابد (جدول ۳).

**Table 1. Clinical Risk Factors and Aspirin Use\***

Risk	Risk Factors	Recommendation
High <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• History of preeclampsia, especially when accompanied by an adverse outcome</li> <li>• Multifetal gestation</li> <li>• Chronic hypertension</li> <li>• Type 1 or 2 diabetes</li> <li>• Renal disease</li> <li>• Autoimmune disease (ie, systemic lupus erythematosus, the antiphospholipid syndrome)</li> </ul>	Recommend low-dose aspirin if the patient has one or more of these high-risk factors
Moderate <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nulliparity</li> <li>• Obesity (body mass index greater than 30)</li> <li>• Family history of preeclampsia (mother or sister)</li> <li>• Sociodemographic characteristics (African American race, low socioeconomic status)</li> <li>• Age 35 years or older</li> <li>• Personal history factors (eg, low birth weight or small for gestational age, previous adverse pregnancy outcome, more than 10-year pregnancy interval)</li> </ul>	Consider low-dose aspirin if the patient has more than one of these moderate-risk factors <sup>9</sup>
Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous uncomplicated full-term delivery</li> </ul>	Do not recommend low-dose aspirin

در بیماران مبتلا به فشار خون حاملگی و یا پره‌اکلامپسی بدون علائم شدید در هفته ۳۷ یا بعد از آن ختم حاملگی به ادامه بارداری ارجح است.

**سولفات منیزیم:** این دارو برای جلوگیری و یا درمان تشنج در فرم‌های شدید پره‌اکلامپسی و یا اکلامپسی تجویز می‌شود.

در زمانی که بیمار فرم شدید پره‌اکلامپسی را در هفته ۳۴ بارداری یا بعد از آن دارد بعد از رسیدن به ثبات شرایط جسمانی مادر و بدون نیاز به تجویز استروئید باید ختم حاملگی در دستور کار قرار گیرد.

در زمانی که فرم شدید پره‌اکلامپسی قبل از هفته ۳۴ حاملگی رخ دهد در صورت وجود امکانات ویژه و همچنین معیارهای سخت که وضعیت جنین و مادر به طور دقیق تحت نظر باشد، می‌توان از روش انتظار استفاده نمود و در این شرایط است که توصیه به تجویز استروئید می‌گردد. البته هنگامی که احتمال زنده ماندن جنین کم است و یا هر زمان که وضعیت مادر و یا جنین وخیم شود، در اسرع وقت ختم حاملگی توصیه می‌شود.

درمان دارویی کنترل فشار خون زمانی که میزان آن بیش از ۱۶۰/۱۱۰ باشد، باید سریعاً آغاز شود (جدول ۴).

**Table 3. Antihypertensive Agents Used for Urgent Blood Pressure Control in Pregnancy**

Drug	Dose	Comments	Onset of Action
Labetalol	10–20 mg IV, then 20–80 mg every 10–30 minutes to a maximum cumulative dosage of 300 mg; or constant infusion 1–2 mg/min IV	Tachycardia is less common with fewer adverse effects.  Avoid in women with asthma, preexisting myocardial disease, decompensated cardiac function, and heart block and bradycardia.	1–2 minutes
Hydralazine	5 mg IV or IM, then 5–10 mg IV every 20–40 minutes to a maximum cumulative dosage of 20 mg; or constant infusion of 0.5–10 mg/hr	Higher or frequent dosage associated with maternal hypotension, headaches, and abnormal fetal heart rate tracings; may be more common than other agents.	10–20 minutes
Nifedipine (immediate release)	10–20 mg orally, repeat in 20 minutes if needed; then 10–20 mg every 2–6 hours; maximum daily dose is 180 mg	May observe reflex tachycardia and headaches	5–10 minutes

Abbreviations: IM, intramuscularly; IV, intravenously.

در بیماران مبتلا به فشار خون حاملگی یا پره‌کلامپسی بدون علائم شدید، درمان به روش انتظار تا هفته ۳۷ حاملگی قابل توصیه نمودن است و در این مدت به طور مداوم وضعیت جنین و مادر پایش می‌شود. به عنوان مثال انجام سونوگرافی هر ۳-۴ هفته برای بررسی میزان رشد جنین و هفته‌ای یکبار از نظر بررسی میزان حجم مایع آمنیوتیک توصیه می‌شود.

بیهوشی از طریق اپی‌دورال یا اسپینال در این بیماران قابل انجام است و شانس عوارض مانند هماتوم اپی‌دورال در زمانی که میزان پلاکت خون بیش از ۷۰ هزار در هر میلی‌متر مکعب می‌باشد، بسیار کم است. البته به شرطی که بیمار هیچگونه مشکل انعقادی نداشته و داروی ضد انعقاد یا ضد پلاکت نیز مصرف نکرده باشد.

نکات عملی در بیمار فوق به شرح زیر است:

- با توجه به اینکه بیمار مبتلا به فرم اکلامپسی است (تشنج) ختم حاملگی بعد از ثبات شرایط مادر و تدارکات لازم جهت مراقبت از نوزاد Premature توصیه می‌گردد.
- با توجه به اینکه فشار خون مادر بیش از ۱۶۰/۱۰۰ می‌باشد با تجویز داروهای مناسب فشار خون در بارداری از قبیل Labetolol وریدی و یا Hydralazine فشار دیاستولیک باید به حداقل ۸۵ میلی‌متر جیوه کاهش داد.
- همچنین با توجه به تشنج مادر باید سولفات منیزیم تجویز گردد.
- بعد از ترخیص بیمار با توجه به اینکه پره‌اکلامپسی و اکلامپسی حدود سه تا هشت برابر شانس ابتلا به فشار خون مزمن و ریسک بیماری‌های قلبی-عروقی و Stroke را افزایش می‌دهد بیمار در ماه‌های ۲، ۴ و ۶ پس از ختم بارداری نیاز به ویزیت مجدد دارد تا فشار خون و وضعیت کلیه‌های وی کنترل شود.
- در بارداری بعدی با توجه به سابقه وجود پره‌اکلامپسی شدید قبل از هفته ۱۶ ام بارداری باید آسپیرین برای بیمار تجویز نمود.

## References:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-1131.
2. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2, pt1):402-414.
3. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia screening: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017;317(16):1668-1683.
4. Magee LA, Singer J, von Dadelszen P; CHIP Study Group. Lesstight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2367-2368.

5. von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24(12):941-945.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics in collaboration with Jimmy Espinoza, MD, MSc; Alex Vadaeff, MD, MPH; Christian M. Pettker, MD; and Hyagriv Simhan, MD VOL. 135, NO. 6, JUNE 2020.
7. Elizabeth A. Phipps<sup>1,2</sup>, Ravi Thadhani<sup>2,3</sup>, Thomas Benzing<sup>4</sup> and S. Ananth Karumanchi ,*NATURE* volume 15 | MAY 2019.

## نارسایی حاد کلیه در بارداری (Acute Kidney Injury in Pregnancy)

دکتر فروغ سبزقبایی، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

### معرفی مورد

**معرفی Case ۱:** خانم ۳۵ ساله مولتی پار بدون سابقه بیماری با شکایت تب و کاهش حجم ادرار مراجعه کرده است. ۸ روز قبل با فرو کردن جسم خارجی در هفته ۶ بارداری اقدام به سقط کرده و پس از خارج شدن لخته درد و خونریزی داشته که به تدریج کمتر شده است.

از ۵ روز قبل دچار تب، لرز، تهوع و استفراغ و اسهال آبکی شده است. به درمانگاهی مراجعه کرده، سقط را اظهار نکرده، درمان‌های سرپایی دریافت کرده است. به تدریج دچار کاهش حجم ادرار، ادم جنرالیزه و خواب آلودگی شده و به بیمارستان مراجعه کرده است. آزمایشات اولیه:

WBC = 15,800; Hb = 5 gr/dL; PLT = 107,000

K = 4.7 meq/L, Na = 125 meq/L

Cr = 10.5 mg/dL

در معاینات اولیه: ادم ۲+ در اندامهای تحتانی

BP = 80/50 mmHg, PR = 120/min, AT = 38.7 °C

در سونوگرافی بقایای جفت در رحم مشهود است.

با تشخیص Septic Abortion and Sepsis Induced AKI در بخش ویژه بستری، و تحت مایع درمانی، تزریق خون، تخلیه بقایای جفتی، ۴ نوبت دیالیز و آنتی بیوتیک قرار گرفت و بعد از یک هفته عملکرد کلیه‌ها شروع به برگشت کرد.

Septic Abortion در کشورهای با درآمد سرانه پایین هنوز به عنوان یک علت شایع نارسایی حاد کلیه ناشی از بارداری شناخته می‌شود. اگرچه سپسیس به عنوان علت مرگ مادران باردار در کشورهای با درآمد سرانه بالا نیز در طی سال‌های اخیر رو به افزایش است (احتمالا به علت همراهی بیشتر بیماری‌های زمینه‌ای همراه).

در یک مطالعه ۳۵٪ از زنانی که سقط غیر قانونی می‌کنند دچار سپسیس و ۲٫۵٪ نارسایی حاد کلیه پیدا می‌کنند که اغلب پاتولوژی نکروز حاد توبولی دارند. درمان شامل خارج کردن بقایای حاملگی، شروع سریع آنتی بیوتیک ظرف ۱ ساعت از حضور در بیمارستان و سایر اقدامات حمایتی مشابه سایر موارد نارسایی حاد کلیه ناشی از سپسیس است.

**معرفی Case ۲:** خانم ۲۱ ساله بارداری اول بدون سابقه سقط و سابقه بیماری با شکایت کاهش حرکات جنین در هفته ۳۹ بارداری مراجعه کرده و تحت سزارین اورژانسی قرار گرفته است. علایم حیاتی اولیه:

BP = 125/80 mmHg, PR = 98 /min, T = 37 °C

در آزمایشات اولیه:

Hb = 8.4 mg/dL; WBC = 13,100; PLT = 41,000; Cr = 1.2 mg/dL

PT, PTT: Normal

آزمایشات در هفته ۳۴ بارداری طبیعی بوده است. آزمایشات سیر بستری به قرار زیر است:

	AST	Hb	PLT	LDH	Cr	Retic
Postpartum Day 0	50	8	53,000	226	1.2	5.2%
Postpartum Day 1	50	6.8	41,000	474	1.5	6.8%
Postpartum Day 2	227	7	38,000	734	2	11%

Urine Analysis: RBC = 2-3, WBC = 2-3, Blood = 1+, Protein = Trace

PBS: 5% Shistocyte

بر اساس یافته‌های آزمایشگاهی میکروآنژیوپاتی برای بیمار مطرح است. تشخیص‌های افتراقی میکروآنژیوپاتی در بارداری شامل:

- ۱- TTP
- ۲- HELLP Syndrome
- ۳- DIC
- ۴- Antiphospholipid Ab Syndrome
- ۵- Atypical HUS

افتراق بین انواع آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتی در بارداری بسیار مهم است چراکه درمان‌ها متفاوت است.

تشخیص اولیه برای این بیمار HELLP Syndrome گذاشته شد که دو نکته به ضرر این تشخیص است. در این سندرم معمولا انتظار میرود پس از زایمان یافته‌های آزمایشگاهی روند بهبود داشته باشد و دوم نسبت  $LDH / AST < 22$ ، TTP را بیشتر مطرح می‌نماید. از طرف دیگر سندرم HELLP را در زمینه پره اکلامپسی انتظار داریم که علاوه بر اینکه بیمار فشارخونهای بالا نداشته، سایر علائم پره اکلامپسی هم دیده نشده است.

تشخیص بعدی DIC است که با تستهای انعقادی نرمال قابل رد کردن است.

سندرم آنتی فسفولیپید را لازم است بر اساس تست منفی آنتی فسفولیپید رد کرد اگرچه که بیمار سایر یافته‌ها مثل سقط مکرر، ترومبوزهای شریانی یا وریدی قبلی را نیز گزارش نمی‌دهد.

دو تشخیص باقیمانده محتمل Atypical HUS و TTP است که افتراق بین این دو با یافته‌های زیر ممکن است:

	ADAMTs 13 Activity	Response to Plasma Exchange
Atypical HUS	> 10%	Fair
TTP	< 10%	Good



اگرچه در ۳۳-۱۰۰٪ از بیماران TTP (بر اساس مطالعات مختلف)، فعالیت ADAMTs ۱۳ کمتر از ۵٪ نرمال بوده است اما در بعضی از این بیماران فعالیت بالاتر هم گزارش شده است. پاسخ مناسب درمانی به Plasma Exchange در این گروه به نفع تشخیص TTP خواهد بود.

درمان اصلی شامل شروع سریع Plasma Exchange و با تزریق پلاسما برای جایگزینی ADAMTs 13 است.

ANTI CD20 (Rituximab) نیز درمان موثری در کنار پلاسما خصوصاً پیشگیری از عود مجدد TTP محسوب می‌شود.

تزریق پلاکت در این بیماران با افزایش ریسک ترومبوزهای شریانی و مورتالیتیه همراه است. نکته مهم احتمال عود این بیماری در بارداری بعدی است که در TTP مادرزادی تا ۱۰۰٪ و در موارد اکتسابی تا ۵۰٪ گزارش شده است.

## References:

1. Ali A, Lamont RF. Recent advances in the diagnosis and management of sepsis in pregnancy. F1000Res. 2019 Aug 30;8:F1000 Faculty Rev-1546.
2. Lämmle B, Kremer Hovinga Ja, alberio L. thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost 2005;3:1663–75.
3. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010 Blood 2010;116:4060–9.
4. Goel r, Ness pM, takemoto CM, et al. platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. Blood 2015;125:1470–6.
5. Scully M, thomas M, Underwood M, et al. thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. Blood 2014;124:211–9

## بارداری و پیوند کلیه

### (Pregnancy and Renal Transplant)

دکتر فاطمه پوررضاقلی، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

#### مقدمه

زنانی که در مرحله انتهایی بیماری کلیوی (ESRD) قرار دارند، اغلب مشکلات زیادی از نظر بارداری خود به خود (Spontaneous) دارند و بسیاری از آنها از ناباروری رنج می‌برند. ثابت شده است که پیوند کلیه باعث بهبود باروری و افزایش احتمال بارداری می‌شود. در نتیجه، پیوند کلیه انتخاب مناسبی برای خانم‌ها در سنین باروری است که مایل به بارداری هستند. اخیراً، به دلیل پیشرفت چشمگیر در مراقبت از گیرندگان پیوند کلیه، فراوانی حاملگی در بیماران پیوند کلیه افزایش یافته است. حاملگی پس از پیوند کلیه به نتیجه‌ای مطلوب تبدیل شده است، اگرچه در مقایسه با گروه شاهد، بیماری مادر و عوارض ناشی از بارداری در زنان با پیوند کلیه بیشتر است و بر وزن هنگام تولد تأثیر می‌گذارد. مشاوره قبل از پیوند کلیه و مشاوره قبل از بارداری برای زنان در سنین باروری بشدت تأکید می‌شود. جهت مشاوره تأکید بر "اطلاعات مربوط به پیشگیری از بارداری، میزان حاملگی و باروری، خطر سرکوب سیستم ایمنی بر روی جنین، خطر بر عضو پیوندی، عوارض مادر و زمان بارداری" توصیه می‌شود. همچنین مشاوره برای جلوگیری از بارداری‌های پرخطر و ناخواسته ضروری است.

#### پیامدهای بارداری در پیوند کلیه

در گیرندگان پیوند کلیه میزان زایمان زودرس، تولد کودکان با وزن کم و سزارین نسبت به جمعیت عمومی بیشتر است. عوارض در مادران پیوندی مانند پره اکلامپسی، از بین رفتن عضو پیوندی و عفونت‌های دستگاه ادراری در دوران بارداری وجود دارد. به ویژه، فشار خون بالا مشکلی شایع در بین گیرندگان پیوند کلیه است. فشار خون و پره

اکلامپسی از دلایل اصلی زایمان زودرس در گیرندگان پیوند کلیه است. هدف پزشکان پیوند کنترل فشار خون در سطحی پایین تر برای گیرندگان پیوند در مقایسه با جمعیت عمومی است. با این حال، این مورد ممکن است بر رشد و نتایج جنین در بارداری تأثیر بگذارد. فشار خون بالا نه تنها در دوران بارداری بلکه برای گیرندگان پیوند کلیه نیز قبل از بارداری یک مشکل محسوب می‌شود. سابقه پرفشاری خون تحت درمان دارویی قبل از بارداری، با از دست دادن عضو پیوندی همراه است. برای محافظت از کلیه پیوندی و جلوگیری از بارداری ناخواسته در زنان پیوندی در سنین باروری، آموزش بارداری و جلوگیری از بارداری از اهمیت بالایی برخوردار است. عملکرد باروری چند ماه پس از پیوند کلیه بهبود می‌یابد، بنابراین گیرندگان عضو باید قبل از پیوند از این موضوع مطلع باشند. مهارکننده‌های کلسینورین، آزاتیوپرین و پردنیزولون به طور کلی برای گیرندگان کلیه پیوندی طی بارداری بی خطر تلقی می‌شود.

### پیامدهای جنینی در پیوند کلیه

نوزادان گیرندگان پیوند کلیه در رحم، در معرض داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی قرار می‌گیرند. میزان عفونت‌های مادرزادی در نوزادان گیرنده‌های پیوند کلیه در مقایسه با نوزادان مادران غیر پیوندی بطور معمول بالاتر نیست. با این حال، عفونت‌های اولیه سیتومگالوویروس در دوران بارداری منجر به عفونت مادرزادی سیتومگالوویروس علامتدار در نوزادان شده است. علاوه بر این، گزارش شده است که تجویز طولانی مدت داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی خطر ابتلا به اختلال بیش‌فعالی با کمبود توجه (Attention Deficit Hyperactivity) را در کودکان از مادران پیوندی کلیه افزایش می‌دهد. بنابراین، توضیح در مورد تأثیر داروها بر بدن و جنین برای گیرندگان پیوند کلیه ضروری بنظر می‌رسد.

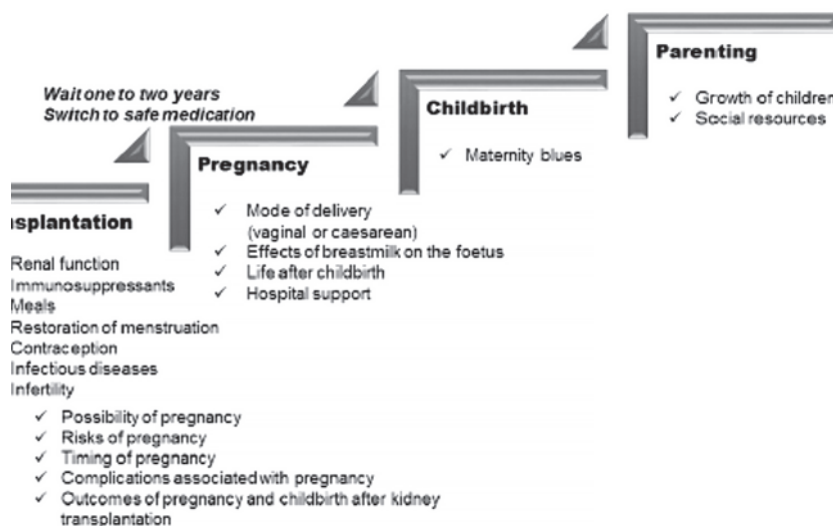
### مشاوره بارداری

نشان داده شده است که پیوند کلیه باعث بهبود باروری و افزایش احتمال بارداری می‌شود. به طور معمول، باروری طی چند ماه تا یک سال پس از عمل پیوند به روال

قبل باز می‌گردد. توصیه می‌شود گیرندگان پیوند کلیه، یک تا دو سال بین پیوند و بارداری فاصله بگذارند تا خطر نارسایی عضو پیوندی کاهش یابد. برای گیرندگان پیوند کلیه مهم است که در مورد چشم انداز بارداری با پزشکان پیوند گفتگو کنند، به طوری که با خیال راحت زایمان را انجام دهند و سلامتی خود را با کلیه اهدا شده حفظ کنند. علاوه بر این، لازم است از بارداری ناخواسته جلوگیری شود.

مشاوره بارداری باید از زمانی شروع شود که بیمار درمان جایگزینی کلیه را انتخاب می‌کند. اگرچه بسیاری از گیرندگان پیوند معتقدند که می‌توانند پس از پیوند، باردار شوند ولی احتمال ناباروری پس از پیوند نیز وجود دارد. برای خانواده مهم است که در مورد موضوع بارداری قبل از انجام پیوند برنامه ریزی و بحث کنند و به شروع درمان ناباروری در مراحل اولیه کمک شود. می‌بایست روش‌های جلوگیری از بارداری برای گیرندگان پیوند کلیه توضیح داده شود تا از بارداری ناخواسته جلوگیری شود. روش‌های پیشگیری از بارداری باید با توجه به شرایط جسمی فرد گیرنده پیوند انتخاب شود و فرد می‌بایست در تصمیم‌گیری نقش داشته باشد.

لازم است شرایط اضطراری بارداری، مانند نیاز به تغییر داروی به سطح ایمن، اطمینان از عملکرد پایدار کلیه، و انتظار به مدت یک تا دو سال پس از پیوند جهت بارداری برای فرد توضیح داده شود.



**References:**

1. Yuki Yoshikawa. Perspective on Pregnancy Counseling for Kidney Transplant Recipients, *Transplantation*. July 2018; 102(7S).
2. Yuki Yoshi kawaa,\*, Junji Uchidab ,Outcomes of and perspectives on pregnancy counseling among kidney transplant recipients. *Transplantation Reports* 4. 2019; 100019.
3. Marleen van Buren, MSc, I Titia Lely. Essential Issues for Pregnancy Counseling in Renal Transplant Women *Transplantation*. 2018; 102(6).
4. Yuki Yoshikawa<sup>1</sup>, Junji Uchida. Pregnancy Counseling for Kidney Transplant Recipients, *Clinics Mother Child Health*. Vol.17, Iss.1, No:1000341.
5. Fuchs KM, Wu D, Ebcioğlu Z. Pregnancy in renal transplant recipients. *Seminars in Perinatology*. 2007; 31(6):339-347.
6. Armenti VT. Pregnancy after transplantation: milestones and assessments of risk. *Am J Transplant*. 2011; 11(11):2275-2276.
7. Concepcion BP, Schaefer HM. Caring for the pregnant kidney transplant recipient. *Clin Transplant*. 2011; 25(6):821-829.
8. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs: effects on mother and child. *N Engl J Med*. 2006;354(12): 1281-1293.
9. Gill JS, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M. The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9(7):1541-1549.
10. Tong A, Brown MA, Winkelmayr WC, Craig JC, Jesudason S. Perspectives on pregnancy in women with CKD: A semistructured interview study. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66(6):951-961.
11. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011; 11(11):2388-2404.
12. Yuki Y, Junji U, Chiharu A, Nobuhiko S. Outcomes of and perspectives on pregnancy counseling among kidney transplant recipients. *Transplantation Reports*. 2019; 4(1):1-5.
13. Chittka D, Hutchinson JA. Pregnancy after renal transplantation. *Transplantation*. 2017; 101(4):675-678.
14. Blume C, Sensoy A, Gross MM, Guenter HH, Haller H, Hermann H, et al. A comparison of the outcome of pregnancies after liver and kidney transplantation. *Transplantation*. 2013; 95(1):222-227.

15. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the national transplantation pregnancy registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2010;65-85.
16. Mitani M, Matsuda Y. Reproductive endocrinology and pregnancy in renal transplant recipients. *Sanfujinka Chiryō.* 2011; 102:717-724.
17. Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, Sanghavi MK, Welge J, Johansen R, et al. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrol.* 2019; 20(1):1213-1215.
18. Fitzpatrick A, Mohammadi F, Jesudason S. Managing pregnancy in chronic kidney disease: Improving outcomes for mother and baby. *Int J Womens Health.* 2016; 8:273-285



## باروری و نارسایی کلیه

### (Sexuality, Fertility, and Kidney Disease)

دکتر رقیه اکبری، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

#### مقدمه

در سال‌های اخیر CKD در حال افزایش است و تعداد بیماران جوان با CKD نیز در حال افزایش می‌باشد. با توجه به تغییر شیوه زندگی سن والدینی که قصد فرزنددار شدن نیز دارند هم در حال افزایش می‌باشد.

مشکلات نازایی، ثانویه به CKD مبتلا به زنان و مردان مبتلا به CKD می‌باشد. بیمار چون در پروسه فرزندآوری زنان دچار مشکلات بارداری می‌شوند، مشکلات این گروه از بیماران بیشتر خواهد بود لذا در این مرور در ابتدا برخی از علل و مشکلات نازایی در زنان و مردان مبتلا به CKD مطرح خواهد گردید و در بخش بعدی مشکلات و معضلات بارداری در این گروه از بیماران به تفکیک علل مختلف CKD به اختصار مرور خواهد گردید.

در مطالعه‌ای که توسط Sandromari و همکاران در سال ۲۰۱۹ انجام گرفت مشخص گردید که ۸۸٪ نفرولوژیست‌ها توصیه به منع بارداری در زنان مبتلا به CKD می‌کنند اما زمان و مرحله ای از درگیری کلیه که منع بارداری در آنها توصیه می‌شود متفاوت می‌باشد. بطوریکه ۲۲٪ از نفرولوژیست‌ها در مرحله ۳ و ۶۲٪ آنها در مرحله ۴ و ۱۳٪ در مرحله ۵ مبادرت به توصیه منع بارداری در زنان مبتلا به CKD می‌کنند. اکثر نفرولوژیست‌ها بر این باورند که بحث در پیرامون باروری، برعهده نفرولوژیست می‌باشد و اقلیت کمتر این مهم را به متخصصین زنان واگذار می‌کنند. زنان معمولاً وقتی با این واقعیت روبرو می‌شوند که به دلیل CDK و خطرات ناشی از آن برای بارداری برای خود و فرزندشان باید از بارداری صرف نظر کنند، دچار فشار روحی بسیار زیادی شده و بسیاری از آنها در خصوص پذیرش تمامی خطرات بارداری خصوصاً برای خود و همچنین قبول احتمال خطرات در جنین شان با نفرولوژیست خود به مباحثه می‌پردازند و اکثراً بر آن اصرار می‌ورزند.



## باروری در زنان مبتلا به CKD

ناباروری به عنوان عدم ایجاد حاملگی بعد از یکسال رابطه جنسی بدون محافظت اطلاق می‌گردد. در مقیاس جهانی شیوع ناباروری در کشورهای پیشرفته در حدود ۸-۱۲ درصد تخمین زده می‌شود که در ۷۲ درصد از موارد آن عوامل مرتبط با زنان دخیل می‌باشند. شیوع نازایی در خانم‌های مبتلا به ESKD در حدود ۹۲٪ می‌باشد.

گرچه در بیشتر موارد تمرکز بر نازایی در بیماران ESKD می‌باشد ولی با پیشرفت CKD اختلال در هورمون‌های جنسی زنانه و اختلال تشدید می‌شود.

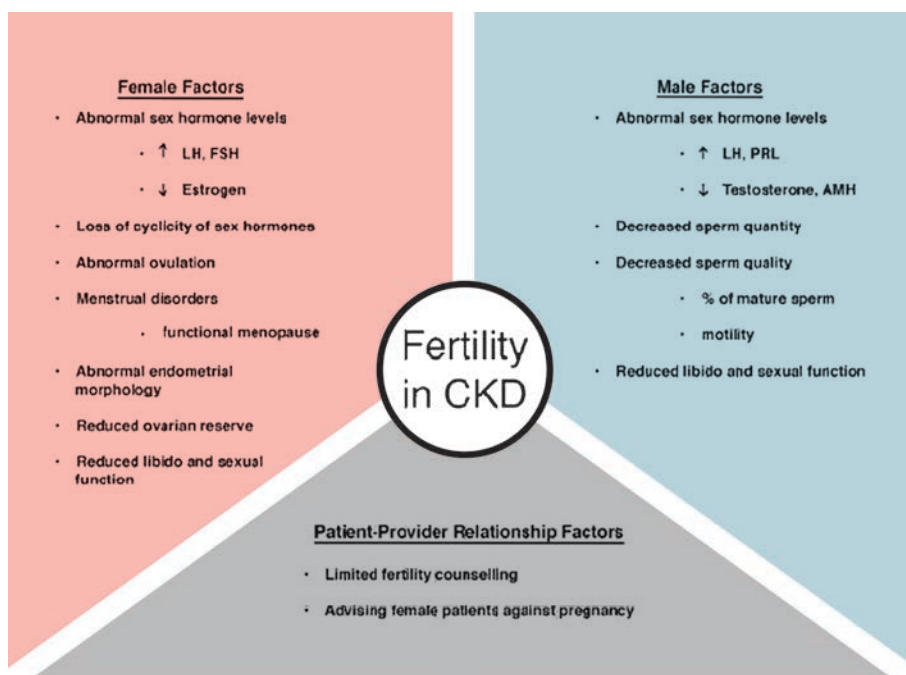
در یک Registry در ایتالیا میزان باروری در بیماران همودیالیز و دیالیز صفاقی در حدود ۰٫۷ تا ۱٫۱ در هر ۱۰۰۰ زن بوده و این در حالیست که میزان باروری در افراد نرمال ۷۲٫۵ تا ۷۹٫۵ در ۱۰۰۰ زن می‌باشد. به طور کلی میزان بارداری در زنان پیوندی ۱۰٪ جمعیت عمومی و در بیماران دیالیزی ۱٪ جمعیت عمومی می‌باشد.

## فاکتورهای مرتبط با نازایی در زنان مبتلا به CKD

گرچه همچنان علت دقیق و اصلی نازایی در زنان CKD کاملاً مشخص نشده است ولی می‌توان به برخی از آنها در ذیل اشاره نمود.

کلیه نقش مهمی در تنظیم هورمون‌های جنسی زنانه و میزان اختلال عملکرد کلیه دارد و نارسایی مزمن کلیه متعاقباً موجب اختلال در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان بازی می‌کند.

این اختلال در محور، موجب ایجاد اختلال قابل توجهی در هورمون‌های جنسی از جمله افزایش LH و کاهش سطح استروژن می‌شود (شکل ۱).



چرخه قاعدگی نرمال و همچنین تغییرات هورمونی در CKD مشخص شده است. در حالت طبیعی و فیزیولوژیک GnRH باعث آزاد شدن FSH از هیپوفیز در فاز فولیکولار می‌گردد، FSH فولیکولونز را تحریک کرده و موجب افزایش LH در اواسط چرخه شده و افزایش LH باعث تخمک گذاری می‌گردد. جسم زرد پروژسترون و استروژن ترشح کرده و موجب مهار ترشح LH و FSH می‌شود و در صورت عدم وقوع بارداری و با تخریب جسم زرد سطح استروژن و پروژسترون کاهش یافته و قاعدگی اتفاق می‌افتد.

پرولاکتین (PRL) از هیپوفیز قدامی ترشح شده و باعث مهار اوولاسیون در طی شیردهی می‌گردد. CKD با ایجاد اختلال در ترشحات نوسانی GnRH موجب اختلال در چرخه LH و FSH می‌گردد. بعلاوه در بیماران CKD پرولاکتین افزایش می‌یابد که در سیکل‌های بدون اوولاسیون در بیماران CKD نقش دارد.

## اختلالات قاعدگی و منوپوز فانکشنال

گرچه فقط ۳۹٪ زنان برای مشکلات ژنیکولوژیک ارجاع می‌شوند، در بررسی‌های انجام شده ۳۰٪ زنان کاملاً آمنوره بودند و در ۸۱٪ از زنانی که دوره‌های قاعدگی را گزارش کرده‌اند نیز منوراژی گزارش شده است. در مطالعه دیگری که در بیماران خانم زیر ۴۵ سال انجام گردید، ۷۳٪ بیماران اختلالات قاعدگی را ذکر می‌کردند. نزدیک به نیمی از بیماران آمنوره را ذکر می‌کنند ولی پلی منوره و الیگومنوره نیز از اختلالات قاعدگی در این بیماران می‌باشد. نکته قابل توجه این است که شدت و فرکانس اختلالات قاعدگی با شدت بیماری کلیوی مرتبط می‌باشد. در یک بررسی از ۷۶ زن قبل منوپوز ۶۳٪ اظهار می‌کردند قبل از شروع همودیالیز دوره‌های قاعدگی داشته‌اند که این درصد در بیمارانی که روی درمان با همودیالیز مزمین بوده‌اند فقط ۴۲٪ بوده است. سن منوپوز در بیماران CKD ۵ سال زودتر از جمعیت عمومی می‌باشد. گرچه کرایتریای تشخیصی منوپوز، عدم وجود قاعدگی در طی یکسال می‌باشد ولی بسیاری از زنان مبتلا به CDK چهار منوپوز فانکشنال می‌باشند و این منوپوز فانکشنال ممکن است پس از پیوند کلیه برطرف گردد.

## مورفولوژی اندومتریم

علیرغم وجود اختلال شدید در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان و هیپوستروژنمی در بیماران ESKD، فعالیت اندومتر در آنها حفظ شده است.

## ذخیره تخمدانی

زنان با تعداد مشخص فولیکول‌های تخمدانی متولد می‌شوند و در طی سال‌های باروری به تدریج تعداد آنها رو به کاهش می‌رود. هورمون آنتی مولرین (AMH) یک مارکر مهم از ذخیره تخمدانی بوده و می‌تواند جهت بررسی طولی برای رسیدن به منوپوز مورد استفاده قرار گیرد. به طور کلی سطح AMH در بیماران CKD کمتر از جمعیت عمومی سالم می‌باشد. علیرغم بازگشت دوره‌های قاعدگی پس از پیوند کلیه

موفق، سطح AMH در این بیماران طی ۶ ماه اول پس از پیوند کاهش می‌یابد. در یک مطالعه مشخص گردید که سطح AMH در بیماران CKD مرحله ۳ تا ۵ و بیماران پیوندی پایین‌تر از جمعیت عمومی باشد. ولی تفاوت واضحی بین سطح این مارکر بین بیماران ESKD و افراد کنترل سالم مشاهده نگردید (رفرانس ۲۶ و ۲۷). کاهش AMH در این گروه از بیماران را می‌توان به اثرات محیط اوریک بر تخمدان‌ها و فاکتورهای التهابی در محیط التهابی در بیماران CKD نسبت داد.

### کاهش لیبیدو و فعالیت جنسی

گرچه یافته‌های کمی در خصوص اختلالات جنسی در بیماران CKD وجود دارد ولی یافته‌ها حاکی از اختلالات جنسی و کاهش لیبیدو و اختلال در لوبریکاسیون واژن و اختلال ارگاسم و واژینیسموس می‌باشد.

حال سوال‌های مهم در این خصوص عبارتند از:

با وجود اختلالات عمده در باروری در زنان مبتلا به نارسایی کلیه جهت جلوگیری از بارداری‌های ناخواسته، آیا نیازی به استفاده از روش‌های ضد بارداری در این بیماران وجود دارد؟

و در آن صورت بهترین روش ضد بارداری در این بیماران چیست؟

و چه روش‌هایی جهت بهبود مشکلات بارداری در زنان مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی وجود دارد؟

**سوال اول: آیا نیازی به استفاده از روش‌های ضد بارداری در این بیماران وجود دارد؟**

علیرغم توضیحات ذکر شده در ابتدای فصل در خصوص مشکلات باروری و احتمال کمتر باروری در بیماران CKD همچنان ریسک بارداری ناخواسته در بیماران CKD وجود دارد و با توجه به دریافت داروهای متعدد در این بیماران که بسیاری از آنها هم می‌توانند

تراتوژنیک باشد، توجه به این مسئله اهمیت زیادی دارد. اگرچه یافته‌های زیادی در خصوص میزان استفاده از داروهای ضدبارداری در بیماران CKD وجود ندارد ولی در مطالعه‌ای که توسط Holley JL و همکاران بر روی ۷۶ خانم مبتلا به CKD انجام گرفت، ۵۰٪ آنها از نظر جنسی فعال بودند و فقط ۳۷٪ از آنها از روش‌های جلوگیری از بارداری استفاده می‌کردند و فقط ۱۳٪ آنها در این خصوص از نفرولوژیست خود در این زمینه مشاوره گرفته بودند. مطالعه دیگری بر روی ۲۱۲ خانم مبتلا به لوپوس نشان داد، ۴۶٪ آنها در ریسک بارداری ناخواسته می‌باشند و ۲۳٪ آنها در بیشتر مواقع رابطه جنسی محافظت نشده داشتند. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به ESKD که تحت همودیالیز یا دیالیز صفاقی و یا پیوند کلیه بوند، مشخص شد که در ۲۴ نفر از بیماران احتمال ایجاد بارداری بدون برنامه ریزی وجود دارد به این دلیل که همگی آنها دوره‌های منظم قاعدگی داشتند، از نظر جنسی فعال بوده و از روش‌های ضدبارداری استفاده نمی‌کردند.

این مسئله در بیماران پیوندی از اهمیت بیشتری برخوردار می‌باشد. به این دلیل که بارداری در اولین سال پس از پیوند با بالاترین میزان ریسک ریجکشن همراه می‌باشد و علاوه مصرف داروهای تراتوژنیک در این دوره زمانی با نتایج نامطلوب بارداری همراه خواهد بود. همه اینها حاکی از این می‌باشد که علیرغم اینکه ما بعنوان یک نفرولوژیست در بیشتر موارد توصیه منع بارداری می‌کنیم، باید بعنوان یک مشاوره فعال، همواره در ویزیت‌های زنان مبتلا به CKD گرفتن شرح حال صحیح در خصوص فعالیت جنسی بیمار و بررسی دقیقی از احتمال باردار شدن بیمار داشته باشیم.

*اما نکته قابل تامل در اینجاست که چه بیمارانی قبل از بارداری باید تحت مشاوره بین رشته‌ای و تیمی قرار گیرند؟*

نظر به اثرات مخرب بارداری بر فانکشن کلیه و همینطور خطرات CKD در ایجاد بارداری پرخطر مشاوره قبل از بارداری در بیماران CKD توصیه می‌گردد ولی درخصوص بیماران واجد شرایط توافق جامعی وجود ندارد. در بیشتر موارد، ارائه مشاوره قبل از

بارداری بر اساس وجود افراد متخصص محلی بوده و بر اساس گایدلاین توصیه می‌شود که تمامی بیماران با GFR زیر ۶۰ سی سی به ازای ۱/۷۳، تمامی زنانی که CKD در حال پیشرفت دارند، زنان مبتلا به فشارخون بالای ۱۴۰ و زنان مبتلا به پروتئینوری در رنج نفروتیک و زنان مبتلا به بیماری کلیوی فعال، زنان مبتلا به نفریت لوپوسی و زنان پیوندی قبل از بارداری تحت مشاوره قبل بارداری چند رشته ای قرار گیرند.

### سوال دوم: بهترین روش ضد بارداری در این بیماران چیست ؟

قرصهای پروژسترونی تنها، یا کاشت پروژسترون‌های زیرپوستی و همینطور سیستم‌های پروژسترون داخل رحمی از روش‌های موثر و بی خطر در بیماران CKD می‌باشند. علاوه بر این طبق گایدلاین Wiles و همکاران در سال ۲۰۱۹ پروژسترون تنها داروی ضد بارداری در موارد اورژانسی می‌باشند (فرانس خود گایدلاین) به این دلیل که مصرف استروژن در حضور فشارخون و کسانیکه در ریسک بیماری‌های عروقی مثل ترومبوز عروقی خصوصاً در بیماران سندرم آنتی فسفولیپید و سندرم نفروتیک در بیماران CKD و همینطور با توجه به نظر افزایش کانسره‌های گردن رحم در شرایط دریافت ایمونوساپرشن خصوصاً در بیماران پیوندی کنتراندیکه می‌باشد.

CASE شماره ۱: در خانم ۲۵ ساله ای پیوندی که از سه ماه قبل پیوند شده در حال حاضر با توجه به رابطه جنسی محافظت نشده نگران باردار شدن می‌باشد. چه اقداماتی باید انجام گردد؟

همانطور که پیش تر اشاره گردید با توجه به خطرات بارداری در اولین سال پس از پیوند ریسک ریجکشن و بعلاوه مصرف داروهای تراتوژنیک در این دوره زمانی باید از روش‌های اورژانسی جلوگیری از بارداری استفاده نمود و در این راستا پروژسترون تنها داروی ضد بارداری در موارد اورژانسی می‌باشند.

**سوال سوم:** چه روش‌هایی جهت بهبود مشکلات بارداری در زنان مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی وجود دارد؟

### استراتژی‌های بهبود باروری در بیماران CKD

علیرغم آشنایی ناکافی در خصوص اختلالات باروری و علت آن در بیماران CKD در حال حاضر روش‌های متفاوتی از قبیل تشدید دیالیز، پیوند کلیه، درمان‌های دارویی و تکنولوژی کمکی باروری (ART) از راهکارهای بهبود این مشکلات می‌باشند.

#### تشدید همودیالیز

باروری در بیماران همودیالیزی بیشتر از بیماران دیالیز صفاتی می‌باشد. بعلاوه در مطالعات متعدد نشان داده شده که افزایش ساعات دیالیز در هفته می‌تواند منجر به افزایش میزان باروری گردد. در مطالعه ای که توسط Barua و همکاران در سال ۲۰۰۸ انجام گرفت، نشان داده شد که افزایش ساعات دیالیز به ۲۱ تا ۴۸ ساعت در هفته می‌تواند میزان باروری را به ۱۵٫۶٪ برساند و این میزان در مقایسه با سایر مطالعات که ۲٫۴ بوده است قابل توجه می‌باشد و در برخی مطالعات هم مشاهده گردید که افزایش مدت دیالیز می‌تواند سیکل قاعدگی را نرمال کند.

#### پیوند کلیه

به طور کلی پیوند کلیه موفق اثر مثبتی بر باروری بیماران کلیوی داشته و باعث بهبود کارکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان می‌شود که با کاهش LH و پرولاکتین و افزایش استروژن مشخص می‌گردد.

#### فناوری‌های تولید مثل

با وجود افزایش متوسط سن مادر و افزایش در استفاده از فناوریهای تخمک باروری (IVF)، ART نوعی (ART) است که شامل تحریک تخمدان، بازایبی تخمک، لقاح تخمک و رشد جنین در یک آزمایشگاه و انتقال جنین به حفره رحمی می‌باشد. در حال حاضر مطالعه ای در خصوص استفاده از IVF و ESKD های غیر پیوندی وجود ندارد. البته مطالعات کوچکی در خصوص استفاده

از این روش در بیماران لوپوس یا سندرم آنتی ففولیپید موجود است. در مطالعات گذشته نگر میزان موفقیت IVF در بیماران پیوند کلیه، قابل مقایسه با حاملگی طبیعی می‌باشد. ولی نکته مهم در بارداری به روش IVF در این بیماران انتقال یک جنین می‌باشد تا خطرات ناشی از عوارض بارداری چندقلویی در کلیه کاهش یابد.

## باروری در مردان مبتلا به نارسایی کلیه

ناباروری در ۱/۱۰ زوج‌هایی که قصد بارداری دارند و عوامل مرتبط به مشکلات مردانه در نیمی از آنها دخیل می‌باشد.

### فاکتورهای مردانه موثر بر باروری در بیماران CKD

CKD عملکرد باروری را در مردان نیز کاهش می‌دهد. عوامل گوناگونی در این کاهش موثرند که عبارتند از:

**هورمون‌های جنسی:** کلیه یک تعدیل کننده مهم هورمون‌های جنسی مردانه است. مردان مبتلا به CKD به طور قابل توجهی دچار اختلال در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - بیضه می‌شود که با تشدید اختلال کارکرد کلیه تشدید می‌شود. اختلالات هورمونی مردانه در CKD عبارتند از افزایش LH، افزایش پرولاکتین و کاهش AMH و کاهش تستوسترون. LH از هیپوفیز بصورت ضربان دارد ترشح می‌شود و سلولهای لیدیک بیضه را برای تولید و ترشح تستوسترون تحریک می‌کند. سپس تستوسترون یا فیدبگ منفی هیپوفیز و هیپوتالاموس را مهار می‌کند. بعلاوه تستوسترون با تاثیر بر روی سلولهای سرتولی در بیضه موجب تداوم اسپرماتوژنز می‌گردد. FSH هم در پاسخ به ترشحات ضربان دار GNRH از هیپوفیز آزاد می‌گردد. گیرنده FSH نیز بر روی سلولهای سرتولی قرار داشته و فعال سازی آنها نیز موجب افزایش اسپرماتوژنز می‌گردد. بعلاوه سلولهای سرتولی AMH را نیز تولید می‌کنند. CKD منجر به کاهش قابل توجه تستوسترون شده و بنابراین در نتیجه مهار هیپوفیز سطح LH و FSH افزایش می‌یابد و نقص در ترشح ضربان در GNRH اتفاق می‌افتد و



متعاقب آن از دست رفتن روند طبیعی آزادسازی ضربان دار LH اتفاق می افتد. این اختلال در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز و بیضه نهایتاً باعث کاهش شدید اسپرماتوژنز در بیماران CKD می گردد.

**کاهش اسپرماتوژنز:** در یک مطالعه در ۲۰۱۳ در ۷۴ بیمار نشان دارد که در مردان ESKD تحت درمان با همودیالیز انزال به میزان قابل توجهی کاهش یافته است. بعلاوه تعداد و غلظت اسپرم و تحرک اسپرم نیز در مقایسه با افراد سالم کاهش می یابد. بعلاوه مورفولوژی اسپرم در این بیماران نیز نرمال نمی باشد. در مطالعاتی که در سال های بعد نیز انجام گرفت این یافته ها تأیید گردد. علاوه بر اثرات CKD بر باروری مردان برخی از داروها خصوصاً در بیماران پیوندی اثر تشدید کننده بر اختلالات باروری در مردان دارد یکی از این داروها سیرولیموس می باشد. سیرولیموس باعث کاهش سطح تستوسترون و افزایش واضح LH می گردد. سیرولیموس با اثرات Post-receptor باشد که آبشار تبدیل کلسترول به تستوسترون ممکن است مهار شود.

با توجه با نقش زنان در باروری و خطرات بارداری برای مادر و جنین، عمده مطالعات و مشکلات مربوط به باردار شدن چگونگی اداره بیماران در بارداری و تصمیم گیری برای ختم بارداری نوع و اندیکاسیون تجویز و داروهای ضدبارداری می باشد. در همین راستا در ادامه به رویکردهای اداره مشکلات بارداری در مراحل و علل مختلف نارسایی کلیه خواهیم پرداخت.

سوال مهم در این مرحله اینست که آیا مارکرهای مانیتورینگ معمول کارکرد کلیوی، در بیماران باردار مبتلا به نارسایی کلیه نیز از همان میزان حساسیت و ویژگی برخوردار می باشد؟

در ابتدا باید خاطر نشان نمود که گرچه افزایش سطح hCG در بیماران ESRD ممکن است وجود داشته باشد ولی دو برابر شدن در طی ۴۸ تا ۷۲ ساعت نشان دهنده بارداری واقعی بوده و البته از سونوگرافی می توان برای تایید استفاده نمود.

توصیه می‌شود که عملکرد کلیه بر اساس غلظت کراتینین سرم ارزیابی شود. فرمولهای معمولی eGFR که شامل MDRD و CKD-EPI هستند در بارداری معتبر نمی‌باشند. علاوه بر این، ماهیت پویای حاملگی و تغییر فوری کارکرد کلیه پس از زایمان نشان می‌دهد که نمی‌توان یک حالت پایدار در بارداری در نظر گرفت و باید از محاسبه eGFR صرف نظر نمود چون غیرقابل اعتماد و غیرعملی می‌باشد. مارکر آلترناتیو در فیلتراسیون گلومرولی به طور وسیعی بررسی نشده است. علیرغم افت GFR در تری مستر دوم بارداری، سطح سیستاتین C افزایش می‌یابد. این نشان می‌دهد در زمان بارداری عوامل دیگری نیز در سطح سیستاتین C موثرند و بنابراین استفاده از آن را برای بررسی کارکرد کلیه در بارداری محدود می‌کنند.

با توجه به افزایش دفع پروتئین به دلیل افزایش GFR در بارداری، حساسیت و ویژگی Dipstick با نتیجه بیشتر مساوی بیشتر از  $1+$  در حدود ۴۷ تا ۸۶٪ و ۳۹-۹۵٪ می‌باشد. لذا دقت Dipstick در بررسی دفع پروتئین در خانم‌های باردار کم می‌باشد و این در حالیکه که روش‌های Dipstick اتوماتیک و UP/CR (نسبت پروتئین به کراتینین ادرار) و UA/CR (نسبت آلبومین به کراتینین ادرار) در بارداری ارزشمند می‌باشد. نسبت UP/CR در حال حاضر شایعترین تست مورد استفاده در بررسی پروتئینوری در بارداری می‌باشد و تصمیم‌گیری بر اساس اندازه‌گیری UA/CR یا UP/CR باید با توجه به تجربه تیم محلی بوده و بر اساس اندازه‌گیری‌های آن در ابتدای بارداری باشد. در بیماران بدون پروتئینوری قبلی UPCR در حد 30 mg/mmol و در حد 8 mg/mmol می‌باشد.

CASE شماره ۲. بیمار ۳۰ ساله ESKD که به مدت ۴ سال تحت دیالیز پریتونئال می‌باشد و علیرغم توصیه‌ها و آگاهی‌رسانی کافی در خصوص خطرات احتمالی ادامه بارداری برای مادر و جنین با توجه به اینکه بارداری اول مادر می‌باشد، بیمار از ختم بارداری امتناع ورزیده و تصمیم به ادامه بارداری دارد و در حال حاضر در هفته ۱۲ بارداری می‌باشد و در حال حاضر توسط متخصص زنان جهت مراقبت‌های بارداری به نفرولوژیست ارجاع می‌شود. در اداره این بیمار به چه نکاتی باید توجه کرد؟

همانگونه که پیش‌تر اشاره گردید میزان وقوع حاملگی در بیماران ESKD بسیار کمتر از جمعیت عمومی می‌باشد. گرچه مطالعات کوهورت و متآنالیز نشان داده‌اند که افزایش ساعات دیالیز می‌تواند منجر به افزایش احتمال بارداری در بیماران ESKD گردد. بعنوان مثال در یک مطالعه کوهورت میزان بارداری در بیمارانی که  $48 \pm 5$  ساعت در هفته دیالیز می‌شدند به ترتیب ۳۲ در ۱۰۰۰ زن در برابر ۵ در هزار زن در گروه دوم بوده است. بعلاوه این مطالعه نشان داده است که افزایش ساعات دیالیز ارتباط مستقیم با افزایش تولدهای زنده ۸۵٪ در مقایسه با ۴۸٪ و همچنین افزایش وزن تولد (۲۶۰۰ گرم در مقایسه با ۱۸۰۰ گرم) داشته است. بیمار باید تحت درمان با همودیالیز قرار گیرد. بعلاوه در این بیمار نمی‌توان از KT/V بعنوان مارکر نهایی دیالیز استفاده نمود. در مطالعات رگرسیون خطی چند متغیره (Multivariate Linear Regression Analysis) BUN قبل دیالیز 35 mg/dL، فاکتور تعیین‌کننده در پیش‌آگهی بهتر بارداری بوده است. با توجه به روند پویای بارداری و رشد جنین توصیه می‌شود که وزن خشک حداقل هفته‌ای یکبار بررسی گردد. به منظور مطابقت با افزایش وزن متعاقب رشد جنین حدود 300 g در هفته، در سه ماهه دوم بارداری و 300-500 g در هفته در سه ماهه سوم افزایش وزن برای مادر در نظر گرفته شود. هدف فشاخون در پایان دیالیز کمتر از ۱۴۰/۹۰ بوده و این در حالیست که فشارخون حین دیالیز نباید کمتر از ۷۰-۱۲۰ باشد. گرچه مطالعات اخیر نشان می‌دهد که با تشدید میزان دیالیز می‌توان پیامدهای ناگوار بارداری در بیماران ESRD را کاهش داده و میزان دیالیز ۳۶ ساعت در هفته بعنوان هدف در نظر گرفته شده است ولی میزان دیالیز ۲۰ ساعت در هفته عملی‌تر به نظر می‌رسد بطوریکه نیتروژن اوره سرم قبل از دیالیز در حد 50 mg/dL باشد. باید خاطر نشان نمود که گرچه افزایش ساعات دیالیز می‌تواند باعث پیش‌آگهی بهتر بارداری شود. بنابراین توجه به از دست دادن مواد مغذی در طی بارداری و نیاز به بهبود وضعیت تغذیه‌ای مادر از نکات قابل توجهی هست که نباید مود غفلت قرار گیرد. گرچه تفاهم کاملی در توصیه‌های تغذیه‌ای در بیماران همودیالیزی باردار وجود ندارد. در برخی مقالات توصیه شده میزان دریافت پروتئین مادر به 1.5-1.8 g/kg افزایش یابد و میزان Ca و

پتاسیم و فسفات مایع دیالیز افزایش یافته و همینطور باید توجه دقیقی به جایگزینی ویتامین‌های محلول در آب خصوصاً اسیدفولیک 5 mg قبل از بارداری (در صورتیکه امکان پذیر می‌باشد) و یا در سه ماهه اول می‌شود. در بیمار در صورتیکه به دلایل دسترسی عروقی یا مشکلات بعد مسافت جهت انجام دائم همودیالیز وجود داشته باشد، می‌توان از ترکیبی از دیالیز صفاقی و همودیالیز در کنار هم استفاده نمود. بعلاوه با توجه به افزایش تولید اریتروپویتین در بارداری در بیماران CKD در حین بارداری باید دوز اریتروپویتین تجویزی بیمار افزایش یابد.

شروع دیالیز در دوران بارداری در مادر مبتلا به CKD که هنوز بر روی RRT قرار نگرفته است، چالش بزرگتری می‌باشد و در این راستا ریسک زایمان پره ترم، بالانس الکتrolیتی، Gestation، پیشرفت بیماری کلیوی و پارامترهای بیوشیمیایی و فشارخون و علائم اورمیک باید در کنار سطح اوره مادر در نظر گرفته شود. در این خصوص توصیه‌های مبتنی بر شواهد موجود نیست ولی بیشتر افراد باتجربه با توجه به یافته‌های گذشته نگر مشاهده‌ای (Historical Observational Data) در خصوص افزایش میزان مرگ جنین در غلظت اوره بیشتر از 17 mmol/L توصیه شده دیالیز در زمانی که سطح اوره به این مقدار رسید، برای مادر شروع گردد. در طبابت امروزی در صورت بالا بودن مداوم اوره بیشتر از 20 mmol/L دیالیز برای مادر شروع می‌گردد. این در حالی است که بر اساس اجماع کمیته گایدلاین، در زمانی که سطح اوره بالاتر از 15 mmol/L باشد و در صورتیکه سن بارداری بیشتر مساوی ۳۴ هفته باشد، دیالیز شروع می‌شود. باید مکالمات و بحث در خصوص خطرات زایمان زودرس و تدارکات و مزایای شروع دیالیز در بارداری انجام گردد. البته با توجه به اینکه شواهد کافی در بهبود (Outcome) بارداری با شروع دیالیز در حین بارداری وجود ندارد، کمیته گایدلاین توصیه کرده است که شروع دیالیز در بیمارانی که در طی بارداری اولین بار دیالیز شروع می‌شود به آهستگی شروع شود. بعنوان مثال ۲ ساعت سه بار در هفته و بر اساس پارامترهای بیوشیمیایی و وضعیت جنین باید تصمیم‌گیری شود.

## سندرم‌های نفروتیک و بارداری

CASE شماره ۳. خانم ۲۵ ساله ای با پروتئینوری New Onset در حد ۵ گرم و فشا خون در زمان (Delivery) مراجعه کرده بود و برای بیماری تشخیص پره اکلامپسی گذاشته شد. پروتئینوری بعد از ۶ ماه از بارداری در حد 2 g ادامه یافت ولی پروفایل چربی و آلبومین بیمار نرمال بود. بررسی بیماری‌های ثانویه منفی بود. BMI نرمال بوده و بیمار سیگاری نبود و از قبل فشارخون بیمار نرمال بوده است. بیوپسی برای بیمار انجام گرفت. سوال اینجاست که با توجه به پره اکلامپسی بیمار کدامیک از انواع گلومرولوپاتی‌ها محتمل تر است؟ از جمله Minimal Change، ممبرانوس، FSGS و یا آمیلوئیدوز قابل ذکر است.

نکته اینجاست که در سندرم نفروتیک حین بارداری خصوصاً پس از ۲۰ هفته نمی‌توان به سادگی بیماری کلیوی را از پره اکلامپسی افتراق داد. گرچه پره اکلامپسی هم می‌تواند موجب پروتئینوری در رنج نفروتیک شود و معمولاً هیپوآلبومینمی وجود دارد. در بیمار بارداری که اندیکاسیون بیوپسی کلیه دارد، بیوپسی کلیه می‌تواند در سه ماهه اول و ابتدای سه ماهه دوم انجام گردد. با انجام بیوپسی می‌توان در مورد اندیکاسیون شروع ایمونوساپرسیو تصمیم‌گیری شود. در صورتیکه هیپوآلبومینمی و آلبومین زیر ۲ وجود داشته باشد بیمار در ریسک ترومبوز بوده و باید درمان با آنتی‌کواگولان در نظر گرفت.

در موارد FSGS اولیه در حین بارداری استفاده از گلوکوکورتیکوئید و مهارکننده‌های کلسی نورین‌ها ایمن می‌باشد. Minimal Change در حین بارداری زیاد شایع نمی‌باشد. در صورت وجود MCD می‌توان از داروهای ضد فشارخون و گلوکورتیکوئیدها استفاده کرد.

نکته مهم در کنترل سندرم‌های نفروتیک مصرف دقیق داروهای دیورتیک می‌باشد بدین دلیل که مصرف دیورتیک می‌تواند با ایجاد هیپوولمی موجب هیپوپرفیوژن و پره اکلامپسی گردد. گرچه به نظر نمی‌رسد با محدودیت نمک بتوان از ایجاد پره اکلامپسی جلوگیری کرد. در برخی از گایدلاین‌ها توصیه می‌گردد (AJKD) که خانم‌های بارداری با سندروم نفروتیک مصرف آب را محدود کرده و از رژیم کم نمک استفاده کنند.

بدیهی است در بیمارانی که از موارد شناخته شده FSGS یا Minimal Change می‌باشند باید قبل از تصمیم‌گیری برای بارداری، پروتئینوری کنترل شود اما در صورت عود بیماری در حین بارداری، آزاتیوپرین و مهارکننده‌های کلسی نورین را می‌توان با اطمینان به کار برد. سندروم ممبرانوس در خانم‌های باردار می‌تواند بدلیل بیماری‌های ثانویه از قبیل لوپوس یا مصرف داروها و یا عفونت‌هایی همچون هپاتیت B یا C باشد و بنابراین بارداری در این بیماران می‌تواند چالش برانگیز باشد چون مصرف داروهای مهارکننده آنژیوتانسین و یا داروهای پایین آورنده چربی و وارفارین یا سیکلوفسفامید در بارداری کنترااندیکه می‌باشد. ولی در اینجا نیز می‌توان از داروهای کلسی نورین استفاده نمود.

## IgA Nephropathy

معمولاً نفروپاتی IgA در دهه ۲ و ۳ زندگی تشخیص داد می‌شود و ممکن است بسیاری از بیماران در سن باروری باشند. معمولاً در بیشتر مطالعات انجام شده برای این بیماران بارداری بر روی پیامد طولانی مدت کلیوی تاثیر نداشته است. البته این در مواردی است که بیمار در Stage 1 CKD باشد. البته در بررسی‌های Systematic Review و متاآنالیز ۴ مطالعه بر روی خانم‌های با تشخیصی IgA نفروپاتی، عوارض کلیوی بصورت افزایش ۵۰٪ در سطح کراتینین سرم و کاهش GFR و ESRD کمتر دیده می‌شود. گرچه عوارض بارداری از جمله از دست دادن بارداری بین ۷٫۴ تا ۱۹٫۴٪ بوده است و زایمان پره ترم بین ۱۲٫۱-۵٫۹٪ و وزن کمتر از تولد ۶٫۷-۱۳٫۳ درصد بوده است. همین طور ریسک پره اکلامپسی در این گروه از ۴٫۹ تا ۱۰٫۶٪ بوده است. مطالعات اخیر نشان داده است در صورت GFR کمتر از ۴۰ cc/min/1.33 یا دفع پروتئین بیشتر از 1 g، پیشرفت بیماری کلیوی به طور واضحی افزایش می‌یابد.

## نفروپاتی دیابتی

حدود ۶٪ از خانم‌های بارداری با دیابت نوع یک نفروپاتی دیابتی دارند و میزان نفروپاتی دیابتی بدلیل دیابت نوع ۲ در خانم‌های سن باروری کمتر می‌باشد. ریسک عوارض بارداری زنان جوان مبتلا به دیابت نوع I به میزان کاهش کارکرد کلیه در اثر

بارداری می‌باشد. این ریسک در زنانی که Cr بیشتر از 1.4 mg/dL افزایش می‌یابد. نظر به اینکه مصرف مهارکننده‌های آنژیوتانسین در بارداری ممنوع می‌باشند ولی تجویز آنها ۳ تا ۶ ماه قبل بارداری می‌تواند نقش محافظتی بر کلیه داشته باشد. با وجود قطع این داروها امکان افزایش دفع پروتئین در طی بارداری وجود دارد و در برخی مطالعات این میزان تا ۷ برابر و حتی پروتئینوری در رنج نفرروتیک در حد 3 g/dL نیز گزارش شده است و در این مطالعات در همه موارد ۱۲ هفته پس از بارداری دفع پروتئین به میزان پایه اولیه برگشته است.

نکته قابل توجه در زنان باردار با دیابت نوع ۱، افزایش شیوع پره اکلامپسی صرف نظر از میزان دفع پروتئین می‌باشد و در برخی مطالعات تا دو سوم موارد بارداری‌های خانم‌های با نفروپاتی دیابتی ذکر شده است. گرچه ثابت نشده است مصرف آسپرین بتواند اختصاصاً در بیماران نفروپاتی دیابتی باعث کاهش شیوع پره اکلامپسی گردد ولی به طور کلی و تثویک با توجه به ریسک کم مصرف آن در بارداری جمعیت پیشگیری از پره اکلامپسی منطقی به نظر می‌رسد.

علاوه بر پره اکلامپسی بیماران دیابتی مستعد سایر عوارض بارداری همچون سقط جنین عوارض ناهنجاریهای مادرزادی و زایمان زودرس و ماکروزمی و مورتالیتی حوالی ترم نیز می‌باشند. کنترل دقیق قند ۶ ماه قبل از بارداری جهت بهبود پیامدهای بارداری توصیه می‌شود و انجمن دیابت HbA1C زیر ۶٫۵ را با نظارت دقیق بر هیپوگلیسمی توصیه می‌کند.

## نفریت لوپوسی

Case شماره ۴. خانم ۳۲ ساله ای با سابقه ۵ ساله لوپوس با سن بارداری ۱۴ هفته جهت مراقبت‌های کلیوی حین بارداری به شما ارجاع می‌شود. بیمار فشار خون نرمال دارد و وزن بیمار ۸۵ کیلوگرم بوده و قد او ۱۶۰ می‌باشد. در حال حاضر CR بیمار ۰٫۶ می‌باشد. بیمار سابقه نفریت لوپوسی کلاس (V) داشته است که از ۲ سال قبل در رمپشن می‌باشد و در حال حاضر غیر از پردنیزولون 5 mg روزانه و هیدروکسی کلروکین داروی دیگری را مصرف نمی‌کند. در پیگیری‌های ادامه بارداری چه مارک‌هایی می‌تواند

در مشخص کردن پیامدهای مادر و جنین در طی بارداری موثر باشد و چه زمانی انتظار درگیری کلیوی در این بیمار بیشتر خواهد بود؟

لوپوس به طور نامتناسبی بر باروری زنان جوان تاثیرگذار می‌باشد و پس از تشخیص لوپوس در زنان جوان باید از نظر مشکلات بارداری و احتمال بارداری تحت مشاوره قرار گیرند. در این بیماران باید بررسی‌های کلیوی و بررسی از نظر پروتئینوری انجام گردد. در این بیمار بررسی‌های اولیه پروتئینوری در رنج نرمال بوده است و بیماری پرتئینوری نداشته است. عموماً عود عوارض خارج کلیوی لوپوس بیشتر در سه ماهه دوم و سوم دیده می‌شود و این در حالیکه عوارض کلیوی لوپوس بیشتر در دوران پس از زایمان و Post Partum دیده می‌شود. عود بیماری در حدود ۳ تا ۵٪ موارد دیده می‌شود و فعالیت ایمونولوژیک بیماری در زمان لقاح که با پایین بودن C3 و بالا بودن Anti-dsDNA مشخص می‌گردد، در پیش بینی آن کمک کننده خواهد بود. در صورتی که C4 پایین باشد و آنتی بادی C1q موجود باشد، احتمال عود زود هنگام بیماری در سه ماهه اول و دوم وجود خواهد داشت. BMI بالای بیمار با احتمال افزایش عود دیر هنگام در سه ماهه سوم و پس از زایمان همراه خواهد بود که در این بیمار با توجه به BMI باید به این نکته توجه نمود. وجود عود کلیوی برای ادامه بارداری منع مطلق ندارد. SMYTH و همکاران در یک متآنالیز نشان داده‌اند که عود لوپوس، فشارخون و پره اکلامپسی از عوارض شایع مادر در بیماری لوپوس می‌باشد. حضور نفریت لوپوسی با افزایش خطر بیشتری برای زایمان زودرس و شروع زودرس پره اکلامپسی همراه می‌باشد. به طور کلی میزان مرگ و میر در خانم‌های لوپوس و نفریت لوپوسی در حد ۱٪ می‌باشد و وجود آنتی فسفر لیپید آنتی بادی مارکر مهمی در پیش بینی پیامدهای بد بارداری می‌باشد. در یک بررسی در ۳۸۵ خانم باردار مبتلا به لوپوس حدود ۱۹٪ بیماران دچار عوارض ناخواسته بارداری از جمله ۴٪ مرگ جنین، ۱٪ مرگ نوزاد، ۹ بیمار زایمان زودرس و ۱۰٪ SGA بوده است. حضور لوپوس آنتی کوالولان، فعالیت بیشتر از ۱ در Score بیمار و پلاکت زیر 100,000 mL از فاکتورهای خطر مستقل در پیش بینی پیامدهای بیماری بوده‌اند. فاکتور موثر مهم پیامد جنینی، فعالیت بیماری یکسال قبل از لقاح می‌باشد. بعنوان مثال سقط با میزان استروئید دریافتی در یکسال قبل از لقاح مرتبط بوده است. مرده زایی با تعداد موارد عود در یکسال قبل



از لقاح همراه بوده است و زایمان زودرس با وجود APS (آنتی فسفولیپید آنتی بادی) و آنتی ds-DNA قبل از لقاح مرتبط بوده است. بلوک کامل مادرزادی قلب از عوارض نوزادان لوپوس می‌باشد. با شیوع ۱ تا ۲٪ در حضور تماس با SSA/RO و SSB/La، این میزان می‌تواند تا ۲۰٪ افزایش یابد. آنتی فسفولیپید آنتی بادی ممکن است تا ۱٫۴ موارد بارداری‌های لوپوس وجود داشته باشد که با عوارض از دست دادن جنین و افزایش خطر نسبی برای پره اکلامپسی همراه باشد و در ابتدای بارداری، همه مادران باردار مبتلا به لوپوس باید از نظر وجود این آنتی بادی تحت بررسی قرار بگیرند و در صورت وجود آنتی بادی باید آنتی کواگولان دریافت شود که می‌تواند بصورت هپارین تجزیه نشده یا هپارین با وزن مولکولی پایین باشد. بدین اینکه بارداری بدلیل انسداد بازگشت وریدی (بدلیل بزرگ شدن رحم)، به خودی خود یک وضعیت تشدید شده انعقادی می‌باشد. بعلاوه بیماران لوپوسی با درگیری گلومرولی ممکن است پروتئینوری در حد مقادیر نفروتیک را تجربه کنند. برای حفظ ثبات لوپوس و Stable بودن آن توصیه می‌شود هیدروکسی کلروکین در تمام طی بارداری برای مادر ادامه یابد. در طی بارداری نیاز به دوز بیشتری از استروئید برای کنترل بیماری می‌باشد. هیدروکسی کلروکین، پردنیزولون، آزاتیوپرین، سیکلوسپورین و تاکرولیموس از داروهای قابل استفاده در طی بارداری می‌باشد گرچه مصرف سیکلوسپورین با افزایش میزان کلستاز و مصرف تاکرولیموس نیز با افزایش ریسک دیابت بارداری و فشار خون همراه می‌باشد. مصرف پردنیزولون میزان دیابت بارداری، شکاف کام و پارگی زودرس کیسه آمنیوتیک همراه باشد اما مصرف سیکلوفسفامید و میکوفنولات و ریتوکسیماب با عوارض شدید در طی بارداری همراه می‌باشند.

همانطور که در بخش‌های قبلی ذکر شد بطور کلی ریسک عوارض بارداری در زنان مبتلا به CKD بیشتر از جمعیت عمومی می‌باشد و بنابراین نیاز مبرم به توضیحات و مشاوره توسط تیم نفرولوژیست و پره ناتولوژیست وجود خواهد داشت. ولی خوشبختانه در بیشتر موارد در صورتیکه کراتینین زیر ۱٫۴ باشد، معمولاً پیامد بارداری در مادر و جنین خوب خواهد بود. در حالیکه خانم‌های با CKD پیشرفته با کراتینین بین ۱٫۴ تا ۲٫۹ در خطر بیشتری برای عوارض بارداری و جنین می‌باشند. احتمال از دست رفتن دائمی کارکرد کلیه بدنبال بارداری در بیمارانی که میزان کراتینین سرم بالای ۳ قبل از

بارداری دارند، وجود دارد گرچه علت اولیه بیماری کلیوی از جمله دیابتیک نفروپاتی یا لوپوس با ریسک بیشتری همراه می‌باشند. اما همچنان ریسک محدودیت رشد، زایمان زودرس و تولد نوزاد با وزن کمتر از حد انتظار (SGA) وجود خواهد داشت.

## References:

1. Journal of Nephrology REVIEW Fertility and reproductive care in chronic kidney disease Sandra Marie Dumanski<sup>1,2,3,4</sup> · Sofia Bano Ahmed<sup>2,3,4</sup> Received: 31 August 2018 / Accepted: 12 December 2018 © Italian Society of Nephrology 2019
2. Vander Borgh M, Wyns C (2018) Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin Biochem. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
3. Cochrane R, Regan L (1997) Undetected gynaecological disorders in women with renal disease. Hum Reprod 12(4):667–670
4. Ahmed SB, Ramesh S (2016) Sex hormones in women with kidney disease. Nephrol Dial Transplant 31(11):1787–1795
5. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti F, Fassio F, Rolfo A et al (2015) Pregnancy in chronic kidney disease: questions and answers in a changing panorama. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 29:625–642
6. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I et al (2014) The children of dialysis: Live-born babies from end-stage renal disease mothers in Italy—an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. Nephrol Dial Transplant 29(8):1578–1586
7. Knight M, Kurinczuk JJ, Tuffnell D, Brocklehurst P (2005) The UK obstetric surveillance system for rare disorders of pregnancy. BJOG 112:263–265
8. Statistical bulletin: Conceptions in England and Wales 2015 (2017) Office for national statistics. <https://www.ons.gov.uk/people-and-population/births-and-marriages/conception-and-fertility/statistics/bulletins/conception-statistics/2015>. Accessed 20 Aug 2018
9. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P et al (2013) Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. Clin J Am Soc Nephrol 8:290–298

10. Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K (2018) Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 14:165–184
11. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH (1997) Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 29(5):685–690
12. Matuszkiewicz-Rowinska J, Skorzewska K, Radowicki S, Niemczyk S, Sokalski A, Przedlacki J et al (2004) Endometrial morphology and pituitary–gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing chronic haemodialysis—a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 19:2074–2077
13. Welt CK (2017) Physiology of the normal menstrual cycle. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-the-normal-menstrual-cycle?search=menstrual%20cycle&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage-type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-the-normal-menstrual-cycle?search=menstrual%20cycle&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage-type=default&display_rank=1). Accessed 20 Aug 2018
14. Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA (1980) Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Int Med* 93(1):21–27
15. Wiles et al. *BMC Nephrology* (2019) 20:401 <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1560-2>
16. Ahmed SB, Vitek WS, Holley JL (2017) Fertility, contraception, and novel reproductive technologies in chronic kidney disease. *Chakhtoura Z, Meunier M, Caby J, Mercadal L, Arzouk N, Barrou B, Touraine P (2015) Gynecologic followup of 129 women on dialysis and after kidney transplantation: a retrospective cohort*
17. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al (2012) Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 19(4):387–395
18. Rose C, Gill J, Zalunardo N, Johnston O, Mehrotra A, Gill JS (2016) Timing of pregnancy after kidney transplantation and risk of allograft failure. *Am J Transplant* 16:2360–2367
19. Filocamo JT, Zanazzi M, Marzi VL, Lombardi G, Popolo GD, Mancini G et al (2009) Sexual dysfunction in women during dialysis and after renal transplantation. *J Sex Med* 6:3125–3131
20. Tauchmanova L, Carraro R, Sabbatini M, De Rosa M, Orio F, Palomba S et al (2004) Hypothalamic–pituitary–gonadal axis function after successful kidney transplantation in men and women. *Hum Reprod* 19:867–873
21. Pietrzak B, Wielgos M, Kaminski P, Jabiry-Zieniewicz Z, Bobrowska K (2006) Menstrual cycle and sex hormone profile in kidney-transplanted women. *Neuro Endocrinol Lett* 27:198–202

20. Barua M, Hladunewich M, Keunen J, Pierratos A, McFarlane P, Sood M, Chan CT (2008) Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:392–396
21. Van Eps C, Hawley C, Jeffries J, Johnson DW, Campbell S, Isbel N et al (2012) Changes in serum prolactin, sex hormones and thyroid function with alternate nightly nocturnal home haemodialysis. *Nephrology* 17:42–47
22. Wilkosz P, Greggains GD, Tanbo TG, Fedorcsak P (2014) Female reproductive decline is determined by remaining ovarian reserve and age. *PLoS One* 9(10):e108343
23. Wase A, Nakamura T, Osuka S, Takikawa S, Goto M, Kikkawa F (2015) Anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian reserve: what we have learned and what should we know? *Reprod Med Biol* 15(3):127–136
24. Stoumpos S, Lees J, Welsh P, Hund M, Geddes CC, Nelson SM, Mark PB (2018) The utility of anti-Mullerian hormone in women with chronic kidney disease, on haemodialysis and after kidney transplantation. *Reprod Biomed Online* 36:219–226
25. Sikora-Grabka E, Adamczak M, Kuczera P, Szotowska M, Madej P, Wiecek A (2016) Serum anti-Mullerian hormone concentration in young women with chronic kidney disease on hemodialysis, and after successful kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 41:552–560
26. Senates E, Colak Y, Erdem ED, Yesil A, Coskunpinar E, Sahin O et al (2013) Serum anti-Mullerian hormone levels are lower in reproductive age women with Crohn's disease compared to healthy control women. *Crohn's Colitis* 7:e29–e34
27. Chen L, Yang T, Lu D, Feng Y, Chen H, Chen D et al (2018) Central role of dysregulation of TGF- $\beta$ /Smad in CKD progression and potential targets of its treatment. *Biomed Pharmacother* 101:670–681
28. Basok EK, Atsu N, Rifaioglu MM, Kantarci G, Yildirim A, Tokuc R (2009) Assessment of female sexual function and quality of life in predialysis, peritoneal dialysis, hemodialysis, and renal transplant patients. *Int Urol Nephrol* 41:473–481
29. Holley J, Schmidt R (2010) Sexual dysfunction in CKD. *Am J Kidney Dis* 56(4):612–55. Okundaye I, Abrinko P, Hou S (1998) Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 31(5):766–773
30. Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, Levidiotis V (2013) An observational outcomes study from 1966 to 2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA registry. *Nephrology* 18:276–284

31. Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, Barnhart KT (2017) In vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol* 41(6):345–353
32. Orquevaux P, Masseau A, Le Guern V, Gayet V, Vauthier D, Guettrot-Imbert G et al (2017) In vitro fertilization in 37 women with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome: a series of 97 procedures. *J Rheumatol* 44:613–618
33. Pietrzak B, Mazanowska N, Kocixewska-Najman B, Szymusik I, Grzechocinska B, Pazik J et al (2015) Successful pregnancy outcome after in vitro fertilization in a kidney graft recipient: a case report and literature review. *Ann Transplant* 20:338–341
34. Nouri K, Bader Y, Helmy S, Ott J, Jirecek S, Tempfer CB (2011) Live birth after in vitro fertilization and single embryo transfer in a kidney transplant patient: a case report and review of the literature. *J Assist Reprod Genet* 28(4):351–353
35. Norrman E, Bergh C, Wennerholm U (2015) Pregnancy outcome and long-term follow-up after in vitro fertilization in women with renal transplantation. *Human Reprod* 30(1):205–21377. Iglesias P, Carrero JJ, Diez JJ (2012) Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol* 25(1):31–42
36. Zachoval R, Jarabak J, Slatinska J, Burgelova M, Sobotka V, Vranova J, Krhut J (2013) Dynamics of fertility in patients on waiting list for kidney transplantation. *Bratisl Lek Listy* 114(12):711–715
37. Eckersten D, Giwercman A, Bruun L, Christensson A (2015) Anti-Mullerian hormone, a Sertoli cell-derived marker, is decreased in plasma of male patients in all stages of chronic kidney disease. *Andrology* 3:1160–1164
38. Eckersten D, Giwercman A, Christensson A (2015) Male patients with terminal renal failure exhibit low serum levels of antimullerian hormone. *Asian J Androl* 17:149–153
39. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar; 3(Suppl 2): S117–S125. doi: 10.2215/CJN.02980707
40. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, et al. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1997;29:685–90.
41. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2004:103–14.
42. Stratta P, Canavese C, Giacchino F, et al. Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities. *J Nephrol*. 2003;16:792–806.
43. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011;11:2388–404.

44. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5:201–13
45. Alper AB, Yi Y, Rahman M, et al. Performance of Estimated Glomerular Filtration Rate Prediction Equations in Preeclamptic Patients. *Am J Perinatol.* 2010;28:425–30
46. Strevens H, Wide-Svensson D, Torffvit O, et al. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy. *Scand J ClinLab Invest.* 2002;62:141–7.
47. Bramham K, Makanjuola D, Hussein W, et al. Serum cystatin is not a marker of glomerular filtration rate in pregnancy. *Obstet Med.* 2009;2:121–2.
48. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018;72:24–43
49. Waugh J, Hooper R, Lamb E, et al. Spot protein-creatinine ratio and spotalbumin-creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis. *Health Technol Assess.* 2017;21:1–90.
50. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, et al. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrology.* 2015;28:279–88
51. Hladunewich M, Schatell D. Intensive dialysis and pregnancy. *Haemodial Int.* 2016;20:339–48.
52. Ross LE, Swift PA, Newbold SM, et al. An Alternative Approach to Delivering Intensive Dialysis in Pregnancy. *Perit Dial Int.* 2016;36:575–7.
53. Malin GL, Wallace S, Hall M, et al. Peritoneal dialysis throughout pregnancy with successful outcome: A case report. *Obstet Med.* 2018;11:98–100.
54. Mackay EV. Pregnancy and Renal Disease A Ten-Year Survey. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1963;3:21–34. Fairley KF, Kincaid-Smith P. Renal disease in pregnancy. *Postgrad Med J.* 1968;44:45
55. Suarez MI, Kattah A, Grande AK, Garovic V. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *AM J Kidney* 2018; 73(1):119-30



# مشاوره‌های نفرولوژی در بیماری‌های سیستمیک

فصل هفتم





## مشاوره نفرولوژی در نارسایی کبدی (Nephrology Consult in Liver Failure)

دکتر شاهرخ عزت زادگان، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

در این فصل به بحث در مورد نحوه برخورد با بیماران نارسایی کبدی که با درگیری کلیوی مراجعه می‌کنند، خواهیم پرداخت. نحوه برخورد و درمان نارسایی کلیوی در بیماری که دچار نارسایی کبدی می‌باشد یکی از مواردی است که به صورت شایع در مشاوره‌های نفرولوژی دیده می‌شود.

در این فصل سعی می‌شود با مطرح کردن یک Case بالینی موارد زیر را مورد بحث قرار دهیم:

- ۱- علل ایجاد نارسایی حاد کلیوی در بیماران با نارسایی کبدی
- ۲- نحوه تشخیص سندرم هپاتورنال
- ۳- چگونگی درمان بیماران با سندرم هپاتورنال
- ۴- اندیکاسیونهای انجام پیوند همزمان کبد و کلیه

آقای ۵۵ ساله ای با سابقه سیروز کبدی به علت افزایش کراتینین مراجعه می‌کند. سیروز بیمار علت مشخصی نداشته است. بیمار سابقه دیابت و همچنین درگیری کلیوی با دیابت را هم می‌دهد.

در چند ماه گذشته کراتینین پایه بیمار حدود ۱٫۵ میلی گرم در دسی لیتر بوده که ظرف یک ماه گذشته به ۲٫۵ میلی گرم در دسی لیتر افزایش پیدا کرده است. به خاطر کاهش حجم مایع آسیت بیمار تحت درمان با داروهای اسپرونولاکتون و فورزماید نیز بوده است. در معاینه شواهد آسیت شدید دیده شده ولی ادم اندام مشاهده نمی‌گردد.

سایر آزمایشات بیمار به شرح زیر می‌باشد:

BUN = 42 mg/dL, Na = 129 meq/L, K = 3.3 meq/L, Albumin = 2.8 g/dL

Urinalysis: SG = 1.024, RBC = 0-1, WBC = 1-2, Protein = 2+

Ascites fluid: Protein = 2.4 g/dL, Albumin = 1.4 g/dL, WBC = 1200, PMN = 70%

چند سوال عمده در مورد این بیمار مطرح می‌باشد:

- ۱- چه عواملی می‌تواند باعث اختلال عملکرد کلیه در این بیمار شده باشد؟
- ۲- آیا سندرم هیپاتورنال می‌تواند مشکل بیمار را توجیه نماید؟
- ۳- آیا با توجه به وجود شواهد عفونت پریتونیت ثانویه باکتریال (SBP) باز سندروم هیپاتورنال جزو علل ایجاد کننده اختلال عملکرد کلیه مطرح می‌باشد؟
- ۴- آیا وجود نفروپاتی دیابتی احتمال سندروم هیپاتورنال را رد می‌کند؟

### علل ایجاد کننده اختلال حاد عملکرد کلیه در بیماران سیروز

در بیمارانی که دچار سیروز کبدی می‌باشند علل شایعی که می‌توانند اختلال عملکرد کلیه ایجاد نمایند شامل موارد زیر می‌باشد:

- آسیب کلیه همراه با عفونت (مانند سپسیس و یا SBP): حدود ۴۶ درصد
- آسیب حاد کلیه ناشی از حالت پره رنال: ۳۲ درصد
- سندرم هیپاتورنال: ۱۳ درصد
- بیماری کلیه پارانشیمی (مانند گلومرولونفریت): ۹ درصد

اگرچه در گذشته حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران با آسیب حاد کلیه در شرایط سیروز دچار نکرور حاد توبولی (ATN) بودند، ولی در سال‌های اخیر به دلیل اجتناب از مصرف نفروتوکسین‌ها مانند داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و آمینوگلیکوزیدها

در این بیماران، ممکن است اکتون ATN کمتر شایع باشد. در بیمارانی که دچار ATN می‌شوند، سرعت افزایش کراتینین سرم بیشتر از بیماران هپاتورنال می‌باشد. بیماران مبتلا به سیروز می‌توانند در اثر از دست دادن مایعات دستگاه گوارش، خونریزی یا درمان با داروهای مدر یا داروی ضد التهابی غیر استروئیدی دچار حالت پره رنال شوند.

گلوبرولولونفریت‌ها و واسکولیت‌ها نیز می‌توانند در بیماران مبتلا به بیماری کبد رخ دهند و باید در بیماران با رسوب ادراری فعال حاوی سلول‌های قرمز جزو تشخیص‌های افتراقی در نظر گرفته شود.

## سندروم هپاتورنال

سندرم هپاتورنال یکی از علل احتمالی آسیب حاد کلیه در بیماران مبتلا به بیماری حاد یا مزمن کبدی است. این بیماران مبتلا معمولاً به دلیل سیروز، هپاتیت الکلی شدید یا تومورهای متاستاتیک دچار فشارخون پورتال نیز هستند. لازم به ذکر است که بیماران دچار نارسایی فولمینانت کبدی (با هر علت) نیز می‌توانند دچار سندرم هپاتورنال شوند. گشاد شدن عروق شریانی در گردش خون احشایی، که ثانویه به هیپرتانسیون پورت می‌باشد، به نظر می‌رسد نقشی اساسی در تغییرات همودینامیکی و کاهش عملکرد کلیه در سیروز داشته باشد. مکانیسم فرض شده افزایش تولید یا فعالیت وازودیلاتورهای عروقی است که عمدتاً در گردش خون احشایی وجود دارد و نیتریک اکساید مهمترین آنهاست. همانطور که ذکر شد سندرم هپاتورنال نیز در بیماران مبتلا به بیماری حاد کبدی نیز ممکن است رخ دهد. به عنوان مثال در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به هپاتیت الکلی انجام شده است مشاهده شد که سندرم هپاتورنال در ۲۸ بیمار از ۱۰۱ بیمار رخ داده است.

اگرچه سندرم هپاتورنال در بیشتر اشکال بیماری شدید کبدی دیده می‌شود، اما بیماران مبتلا به کلانژیت صفراوی اولیه به دلایلی کمتر از سایر بیماری‌های کبدی دچار سندرم هپاتورنال میشوند.

## علائم بالینی

سندرم هیپاتورنال با ویژگی‌های زیر مشخص می‌شود:

- افزایش تدریجی کراتینین سرم
- سدیمان ادرار غالباً طبیعی
- پروتئینوری کم یا حداقل (کمتر از ۵۰۰ میلی گرم در روز)
- میزان بسیار پایین دفع ادراری سدیم (یعنی غلظت سدیم ادرار اغلب کمتر از 10 mEq/L)
- وجود یا عدم وجود الیگوری

شروع نارسایی کلیه به طور معمول آهسته است اما می‌تواند با یک مشکل حاد، مانند عفونت باکتریایی یا خونریزی دستگاه گوارش تشدید پیدا کند. هنگامی که سندرم هیپاتورنال از عفونت باکتریایی ناشی شود، آنتی بیوتیک درمانی به تنهایی معمولاً منجر به بهبود عملکرد کلیه نمی‌شود. بنابراین، در صورتی که بیماری همزمان با سندرم هیپاتورنال دچار عفونت باکتریال نیز شده باشد، باید علاوه بر درمان آنتی بیوتیکی سندرم هیپاتورنال نیز به صورت ویژه مورد درمان قرار گیرد (به ویژه اگر عملکرد کلیه پس از چند روز درمان با آنتی بیوتیک بهبود پیدا نکند).

داروهای مدر باعث ایجاد سندرم هیپاتورنال نمی‌شوند اما می‌توانند باعث افزایش کراتینین در بیمار مبتلا به سیروز شوند. این اتفاق مخصوصاً در بیمارانی که ادم محیطی ندارند اما مایعات بدن به سرعت کاهش پیدا می‌کند، رخ می‌دهد. در بیمارانی که به خاطر مصرف دیورتیک‌ها دچار افزایش کراتینین شده‌اند، قطع دارو و بازگشت مایعات بدن به وضعیت قبل می‌تواند باعث بهبود عملکرد کلیه شود. این در صورتی است که در بیماران مبتلا به سندرم هیپاتورنال، قطع دیورتیک باعث بهبود عملکرد کلیه‌ها نمی‌شود.

## تشخیص

- هیچ آزمایش خاصی وجود ندارد که بتواند تشخیص سندرم هپاتورنال را قطعی کند.
  - تشخیص سندرم هپاتورنال از طریق رد کردن سایر تشخیص‌های افتراقی به دست می‌آید. بنابراین مطرح کردن سندرم هپاتورنال به عنوان اولین تشخیص افتراقی در بیماران با اختلال حاد عملکرد کلیه و سیروز صحیح نمی‌باشد.
- تعریف و معیارهای تشخیصی که برای سندرم هپاتورنال مطرح شده است به شرح زیر می‌باشد:
- بیماری مزمن یا حاد کبدی همراه با نارسایی پیشرفته کبدی و هیپرتانسیون پورت
  - آسیب حاد کلیه
  - عدم وجود هر دلیل آشکار دیگری برای آسیب حاد کلیه، از جمله شوک، درمان فعلی یا اخیر با داروهای نفروتوکسیک، و عدم وجود شواهد سونوگرافی از انسداد یا بیماری کلیه پارانشیمی
- عفونت مداوم با SBP نباید احتمال سندرم کبد را رد کند. این بدان معنی است که درمان سندرم هپاتورنال می‌تواند در حالی که عفونت باکتریایی هنوز تحت درمان است، آغاز شود.
- علاوه بر این، سندرم هپاتورنال می‌تواند در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیه از قبل وجود داشته باشد. بنابراین، وجود یک تشخیص کلیوی دیگر (به عنوان مثال نفروپاتی دیابتی) لزوماً سندرم هپاتورنال را رد نمی‌کند.
- دفع گلبول قرمز ادرار کمتر از ۵۰ سلول در HPF (در صورت عدم وجود کاتتر ادرار) و دفع پروتئین کمتر از ۵۰۰ میلی گرم در روز
  - عدم بهبود عملکرد کلیه پس از افزایش حجم با آلبومین وریدی (۱ گرم در کیلوگرم وزن بدن در روز تا حداکثر ۱۰۰ گرم در روز) به مدت حداقل دو روز و قطع دیورتیک‌ها

با توجه به موارد گفته شده، SBP و مصرف دیورتیک‌ها می‌توانند از علل ایجاد کننده اختلال عملکرد کلیه در این بیمار باشند. با توجه به غیر فعال بودن سدیمان ادراری، بیماری‌های گلوبروولی در لیست تشخیص افتراقی بیمار نمی‌گنجد. لازم است ابتدا دیورتیک‌های بیمار قطع شود و درمان آنتی بیوتیکی برای SBP شروع گردد. علاوه بر این بهتر است به مدت دو روز با دوز ذکر شده آلبومین به بیمار تجویز گردد. در صورتی که پس از قطع دیورتیک و تجویز آلبومین عملکرد کلیه بیمار بهبود نیافت و علل واضح دیگری نیز برای اختلال عملکرد کلیه پیدا نشد (نبود شواهد انسداد در سونوگرافی، عدم سابقه مصرف داروهای نفروتوکسیک، نبود اختلالات ایجاد کننده وضعیت پره رنال)، بیمار به عنوان سندرم هیپاتورنال باید مورد درمان قرار گیرد. با توجه به اینکه سندرم هیپاتورنال می‌تواند همزمان با SBP وجود داشته باشد، نیاز به صبر کردن برای اتمام درمان آنتی بیوتیکی نمی‌باشد و در صورت نیاز درمان سندرم هیپاتورنال باید همزمان انجام گردد.

**با توجه به اینکه سندرم هیپاتورنال می‌تواند همزمان با SBP وجود داشته باشد، نیاز به صبر کردن برای اتمام درمان آنتی بیوتیکی نمی‌باشد و در صورت نیاز درمان سندرم هیپاتورنال باید همزمان انجام گردد.**

همانطور که گفته شد وجود بیماری قبلی کلیوی همانند نفروپاتی دیابتی رد کننده سندرم هیپاتورنال نمی‌باشد. بنابراین علی‌رغم وجود پروتئینوری در این بیمار که به خاطر نفروپاتی دیابتی است، باز سندرم هیپاتورنال قابل طرح می‌باشد.

## درمان سندرم هیپاتورنال

- درمان ایده آل برای سندرم هیپاتورنال بهبود عملکرد کبد در اثر بهبود هیپاتیت الکلی، درمان هیپاتیت B با درمان ضد ویروسی موثر، و بهبودی از نارسایی حاد کبدی یا پیوند کبد است.
- در بیماران مبتلا به سندرم هیپاتورنال که به شدت بیمار هستند، پیشنهاد می‌شود درمان اولیه با نوراپی نفرین را در ترکیب با آلبومین انجام شود. نوراپی نفرین به صورت تزریق مداوم (۰٫۵ تا ۳ میلی گرم در ساعت) با هدف افزایش

فشار متوسط شریانی به میزان ۱۰ میلی متر جیوه تجویز می‌شود و آلبومین به مدت حداقل دو روز به عنوان بولوس داخل وریدی (۱ گرم در کیلوگرم در روز) تجویز می‌شود.

• در بیماران مبتلا به سندرم هیپاتورنال که به شدت بیمار نیستند:

- در مواردی که درمان با ترلیپرسین در دسترس است، پیشنهاد می‌شود درمان اولیه با ترلیپرسین در ترکیب با آلبومین انجام شود.
- در مواردی که درمان با ترلیپرسین در دسترس نیست، پیشنهاد می‌شود درمان اولیه ترکیبی از میدودرین، اکتروتاید و آلبومین باشد. میدودرین به صورت خوراکی تجویز می‌شود (با شروع ۷٫۵ میلی گرم و افزایش دوز در فواصل ۸ ساعته حداکثر تا ۱۵ میلی گرم از راه دهان سه بار در روز)، اوکتروتاید یا به صورت تزریق مداوم وریدی (۵۰ میکروگرم در ساعت) یا به صورت زیر جلدی تجویز می‌شود (۱۰۰ تا ۲۰۰ میکروگرم سه بار در روز) و آلبومین به مدت دو روز به عنوان بولوس وریدی (۱ گرم در کیلوگرم در روز [حداکثر ۱۰۰ گرم]) تجویز می‌شود و به دنبال آن ۲۵ تا ۵۰ گرم در روز تا زمانی که درمان با میدودرین و اوکتروتاید قطع شود.
- طول درمان در بیمارانی که با نوراپی نفرین، ترلیپرسین یا اکتروتاید تحت درمان قرار می‌گیرند، معمولاً به مدت دو هفته می‌باشد.
- در بیمارانی که به درمان پاسخ می‌دهند، گاهی اوقات برای حفظ فشار متوسط متوسط شریانی (یا تا پیوند کبد یا رفع آسیب کبدی) به طور نامحدود با میدودرین درمان انجام می‌شود.

**سوال:** در صورتی که پس از انجام تمام اقدامات فوق عملکرد کلیه بیمار بهبود نیابد، آیا همزمان با انجام پیوند کبد توصیه می‌نمایید بیمار تحت پیوند کلیه نیز قرار گیرد؟

مهمترین عامل تعیین کننده نیاز به پیوند همزمان کلیه و کبد در بیماران مبتلا به مرحله نهایی بیماری کبد و اختلال عملکرد کلیه، توانایی درک ماهیت و روند پیش



بینی شده بیماری کلیوی پس از پیوند است. به ویژه، تشخیص بیمارانی که آسیب کلیه قابل برگشت دارند (مانند مبتلایان به سندرم هپاتورنال) از بیماران با بیماری کلیوی پیشرفته غیر قابل برگشت باید متمایز گردند.

کاندیداهای پیوند کبد که یکی از معیارهای زیر را دارند، واجد شرایط پیوند همزمان کلیه و کبد هستند:

- تشخیص بیماری مزمن کلیوی (CKD) با میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) اندازه‌گیری یا محاسبه شده کمتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه برای بیش از ۹۰ روز متوالی و حداقل یکی از موارد زیر در هنگام ثبت نام در لیست انتظار:
  - وجود نارسایی انتهایی کلیوی (ESRD) و یا انجام دیالیز
  - کلیرانس کراتینین یا  $GFR \geq 30$  میلی لیتر در دقیقه
- تشخیص اختلال حاد عملکرد کلیه (AKI) پایدار و حداقل یکی از موارد زیر برای شش هفته گذشته:
  - بیمار حداقل هر هفت روز یکبار نیاز به دیالیز داشته باشد.
  - GFR کمتر از ۲۵ میلی لیتر در دقیقه حداقل به مدت شش هفته

## References:

1. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011; 140:488.
2. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1279.
3. Laffi G, Daskalopoulos G, Kronborg I, et al. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with cirrhosis and ascites. An explanation for the renal-sparing effect of sulindac. *Gastroenterology* 1986; 90:182.
4. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998; 339:533.
5. Akriadias E, Botla R, Briggs W, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637.

6. Better OS. Renal and cardiovascular dysfunction in liver disease. *Kidney Int* 1986; 29:598.
7. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1066.
8. Barreto R, Fagundes C, Guevara M, et al. Type-1 hepatorenal syndrome associated with infections in cirrhosis: natural history, outcome of kidney function, and survival. *Hepatology* 2014; 59:1505.
9. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury inpatients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62:968.
10. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011; 60:702.
11. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, et al. Effects of noradrenaline and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002; 36:374.
12. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999; 30:870.
13. Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, et al. The effects of chronic treatment with octreotide versus octreotide plus midodrine on systemic hemodynamics and renal hemodynamics and function in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:879.
14. Singh V, Dhungana SP, Singh B, et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2012; 56:348.
15. Formica RN, Aeder M, Boyle G, Kucheryavaya A, Stewart D, Hirose R, Mulligan D. Simultaneous Liver-Kidney Allocation Policy: A Proposal to Optimize Appropriate Utilization of Scarce Resources. *Am J Transplant*. 2016 Mar;16(3):758-66.



## مشاوره‌های نفرولوژی در زمینه بدخیمی‌ها (Nephrologist Role in Oncology – Hematology)

دکتر شکوفه ساوج، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

### مقدمه

درگیری کلیوی در بدخیمی‌ها می‌تواند غیرمرتبط با بیماری اولیه و یا ناشی از بدخیمی باشد و یا در جریان درمان کلیه دچار آسیب شود. برای ساده کردن بحث به بیان سه مشاوره رایج نفرولوژی در بیماران مبتلا به بدخیمی می‌پردازیم. مشاوره اول درگیری کلیه در جریان بدخیمی و در دو مشاوره بعدی به موضوع عوارض دارویی از دو گروه Conventional و Targeted Molecular Therapy می‌پردازیم.

### مشاوره شماره ۱: نارسایی کلیه در زمینه بدخیمی

آقای ۶۳ ساله به علت افزایش کراتینین مورد مشاوره قرار می‌گیرد. بیمار سابقه‌ای از درد کمر در ۶ ماه گذشته ذکر می‌کند که علی‌رغم مراجعه پزشکی تشدید شده است. آزمایشات به شرح زیر است:

BUN = 31 mg/dL, Serum Creatinine = 2.3 mg, Hb = 10.1 g/dL, ESR = 88

Urine Analysis: Protein = 1+, RBC = 6-8 hpf, WBC = 4-6 hpf, 24 hours Protein = 1550 mg

بیمار ۱ ماه گذشته کراتینین 1.2 mg/dL داشته است. پس از مایع درمانی و قطع کلیه داروهای مسکن کراتینین به میزان 2.1 mg/dL افزایش می‌یابد. سونوگرافی اندازه کلیه‌ها طبیعی است و شواهدی آزمایشات بیماری‌های گلوبرولی ثانویه منفی است. در بررسی الکتروفورز سرم، M پروتئین مشاهده می‌شود. بیمار بیوپسی کلیه و مغز استخوان می‌شود و در بیوپسی مغز استخوان تشخیص Multiple Myeloma مطرح می‌شود. در اینجا ابتدا به علل نارسایی حاد کلیه در زمینه بدخیمی می‌پردازیم، سپس به برخورد با بیمار فوق می‌پردازیم.

نارسایی حاد کلیه یک عارضه شایع در بیماران مبتلا سرطان است. مانند تمامی موارد نارسایی کلیه می‌توان علل قبل از کلیه، کلیوی و پس از کلیه را برای بررسی نارسایی حاد کلیه در نظر گرفت.

جدول ۱: علت‌های نارسایی حاد کلیه در بیماران مبتلا به سرطان

Prerenal	Renal	Post Renal
تهوع، استفراغ، اسهال	<p>درگیری گlomerولی:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis</li> <li>• Rapidly progressive glomerulonephritis</li> </ul>	انسداد داخل کلیوی خارج کلیوی
کاهش مصرف خوراکی	<p>التهاب فضای بینابینی:</p> <p>سندرم لیز حاد تومور نکروز توبولی حاد نکروز حاد توبولی در زمینه داروهای ضد سرطان نفريت حاد فضای بینابینی ارتشاح سلول‌های سرطانی در کلیه Lysozymuria Light Chain Cast Nephropathy</p>	فیبروز رتروپریتوئن
دارو: مانند ACE, ARB, Diuretic, NSAID, Contrast	<p>درگیری عروق کلیه:</p> <p>Thrombotic Microangiopathy</p>	
سندرم انسداد سینوزوئیدها Venoocclusive Disease		

## سندرم انسداد سینوس‌ها (Venooclusive Disease)

سندرم مشابه هیپاتو رنال است که در پیوندهای مغز استخوان Myoablative Alloegenic اتفاق می‌افتد و با افزایش فشارخون پورت، انقباض عروقی و کاهش کسر دفعی سدیم و کست قهوه ای در ادرار ظاهر می‌شود. معمولا درگیری کبد زودتر اتفاق می‌افتد و میزان بیلی روبین بالاتر از 7 mg/dL است.

## نارسایی حاد کلیه در زمینه آسیب کلیه

### درگیری گلوмерول:

- Rapidly Progressive Glomerulonephritis: در بیماری لنفوم و تومورهای Solid دیده می‌شود. گاهی به صورت Membrano-proliferative ظاهر می‌شود.

### التهاب فضای بینابینی و صدمه توبول کلیه:

- سندرم لیز حاد تومور: این عارضه به دنبال تخریب تعداد زیاد سلول سرطانی مشاهده می‌شود و در بدخیمی لنفوم خصوصا نوع بورکیت، لوکمی حاد و تومورهای با تهاجم و سرعت تکثیر بالا دیده می‌شود.
- نفروتوکسیستی دارویی: داروهای ضد بدخیمی می‌توانند عوارض مختلف کلیوی ایجاد کنند. که در ادامه به جزئیات می‌پردازیم.
- تجمع سلول سرطانی در کلیه: در لوکمی حاد و لنفوم و گاهی سلول Plasma Cell سلول‌های سرطانی به داخل کلیه تهاجم می‌کند. معمولا علائم بالینی خیلی شدید نیست و با افزایش دفع پروتئین، وجود خون در ادرار و افزایش کراتینین تظاهر می‌کند.
- Lysozymuria: این عارضه در لوکمی حاد منوسیتیک، پرومیلوسیتیک و لوکمی مزمن میلومنوسیتیک مشاهده می‌شود. این عارضه نادر است و با افزایش لیزوزوم ادرار و خون همراه است. تجمع لیزوزوم در سلول پروگزیمال باعث آزار سلول می‌شود و به نارسایی کلیه منتهی می‌شود.

- Light Chain Cast Nephropathy: رسوب زنجیره سبک در داخل توبول به صورت Cast و صدمه توبول کلیه و التهاب و انسداد است. بیشتر در زمینه بدخیمی ناشی از Multiple Myeloma دیده می‌شود ولی در Waldenström (Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL و Macroglobulinemia, Lymphoma گزارش شده است.

### درگیری کلیه ناشی از بروز لخته و انسداد عروق

- Thrombotic Microangiopathy: گاهی این تظاهرات در تومور اولیه و یا مصرف داروها مانند Gemcitabine. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors و یا در پیوند مغز استخوان همزمان با مصرف مهار کننده‌های کلسینورین اتفاق می‌افتد.

### انسداد

- انسداد داخل توبولی: در زمینه رسوب بلورهای Uric Acid, Xanthine, Hypoxanthine, Calcium Phosphate در سندرم لیز تومور و زنجیره سبک و بلورهای دارویی مانند متوترکسات اتفاق می‌افتد. مایع درمانی روش مناسبی برای پیشگیری از عارضه فوق است.
- انسداد خارجی: بیشتر در زمینه تومورهای دستگاه گوارش و Genitourinary اتفاق می‌افتد. معمولا در چنین درگیری‌هایی سونوگرافی به تشخیص کمک می‌کند. گاهی بدخیمی باعث فیبروز و یا تهاجم یک طرفه و یا دو طرفه حالب می‌شود که در سونوگرافی شواهدی از هیدرونفروز مشاهده نمی‌شود. برای درمان گذاشتن استنت حالب و یا نفروستومی کمک کننده است.

### ادامه بحث در بیماران فوق:

۵۰٪ بیماران مبتلا به Multiple Myeloma به صورت حاد یا مزمن دچار درگیری کلیه می‌شوند. عارضه شایع از تجمع ایمنوگلوبین‌ها و یا قطعه ای از آن در کلیه ایجاد می‌شود که به صورت بروز Cast در Tubular Cast Nephropathy و یا تجمع در گلوبمرول با فیبریل مانند آمیلوئیدوز و یا بدون فیبریل به صورت Light Chain Deposition Disease باشد.

نفروپاتی ناشی از رسوب Cast معمولا دفع زنجیره سبک (با شیوع بیشتر زنجیره Kappa) بیش از ۱۰۰۰ میلی گرم در ادرار ۲۴ ساعت، اتفاق می افتد. در شرایطی که بیمار کمبود حجم، اسیدوز متابولیک، مصرف هم زمان فورزماید، NSAID و ماده حاجب داشته باشد و یا هیپرکلسمی و افزایش دفع کلسیم ادراری داشته باشد، شدت عارضه تشدید می شود. این عارضه در جریان بیماری لنفوم، لوکمی مزمن و ماکروگلوبولینمی Waldenstrom هم با شیوع کمتر می تواند اتفاق بیفتد. علت بیماری می تواند صدمه مستقیم به سلول های توبول کلیه در ناحیه پروگزیمال و دیستال باشد که به بروز سندرم فانونی منجر شود.

تظاهرات دیگر درگیری کلیه به صورت نفریت بینایینی حاد، تجمع سلول های پلاسماسل در کلیه، عوارض ناشی از هیپرکلسمی و افزایش اسید اوریک خون، ترمبوز داخل رگ، افزایش ویسکوزیته خون و تجمع زنجیره سبک در سلول های هیستوسیت Crystal-storing Histiocytosis باشد.

در بیمارانی که مبتلا به بیماری Multiple Myeloma هستند، ارزیابی ادرار، کلسیم، اسید اوریک و فسفر سرم به همراه الکتروفورز پروتئین سرم و ادرار با روش Immunofixation و ارزیابی میزان Free Serum Light Chain توصیه می شود. کلیه داروهای نفروتوکسیک باید قطع شود اختلال حجم و الکتrolیتی اصلاح شود و برای بیمار سونوگرافی کلیه انجام شود. در بیمار فوق بیوپسی کلیه انجام شد و بیمار با تشخیص Light Chain Cast Nephropathy تحت درمان قرار گرفت. لازم به ذکر است درمان های رایج در Multiple Myeloma شامل Proteasome Inhibitor ها مانند Bortezomib می تواند با عارضه نارسایی کلیه در زمینه ترمبوز داخل عروق شود. داروی Carfilozomib از دسته همین دارو ها باعث نکروز حاد توبولی می شود. مصرف Bisphosphonate ها نیز با نارسایی حاد کلیه (Zolendronate) و Focal and Segmental Glomerulosclerosis (Pamidronate) همراه است.

بیمار فوق پس از مایع درمانی تحت درمان با دگزامتازون و Bortezomib قرار گرفت. در مواردی که میزان زنجیره سبک بالا باشد درمان با پلاسما فرز و High Cutoff Hemodialysis پیشنهاد شده ولی شواهد کافی برای استفاده از آن هنوز وجود ندارد.



## مشاوره شماره ۲: عوارض داروهای مرسوم شیمی درمانی

آقای ۶۶ ساله ای به علت تومور مری در زمینه Squamous Cell Carcinoma تحت درمان با Neo-adjuvant Chemotherapy قرار می‌گیرد. رژیم درمانی بیمار شامل Cisplatin و 5-Fluorouracil است. چند روز بعد از شیمی درمانی کراتینین بیمار به میزان ۷٫۸ میلی گرم در دسی لیتر افزایش می‌یابد. دوز داروی دریافتی بیمار برابر با ۱۵۰ میلی گرم بوده است. بیمار از نظر مایع درمانی موردی نداشته و سایز کلیه‌ها در حد طبیعی است. هیچ شواهدی از انسداد وجود ندارد. بیمار کاندید بیوپسی کلیه می‌شود. در گزارش آسیب شناسی گلومرول افزایش سلول مزانژیال ندارند ولی التهاب و ارتشاح سلول لنفاوی در فضای بینابینی و Cast داخل توبول مشاهده می‌شود. اسکروز خفیف عروقی و توبولی دیده شده است. شواهدی از رسوب کمپلمان و ایمنوگلوبین در نمونه بافتی مشهود نیست. بیمار به مدت دو ماه تحت همودیالیز قرار می‌گیرد. ولی عملکرد کلیه بهبود نمی‌یابد.

مسمومیت با داروی Cisplatin در یک سوم بیمارانی که این دارو را دریافت می‌کنند، اتفاق می‌افتد که ممکن است برگشت پذیر نباشد، لذا ارزیابی دقیق از عملکرد کلیه در طول درمان و مایع درمانی مناسب و قطع داروهای نفروتوکسیک و اضافه کردن منیزیم به سرم درمانی در این بیماران توصیه می‌شود. داروهای گروه ACE و ARB می‌توانند جریان خون کلیه را کاهش دهند، لذا بهتر است در طی درمان از این داروها استفاده نشود.

مشاوره فوق مثالی از آزار کلیه در زمینه داروهای شیمی درمانی است. داروهای مرسوم در شیمی درمانی می‌توانند عوارض مختلف کلیوی مانند درگیری گلومرول و دفع پروتئین، اختلال عملکرد توبول و یا آسیب کامل سلول‌های توبولی و نکروز حاد توبول ایجاد کنند. در بعضی موارد اختلال الکترولیتی به صورت کاهش سدیم، پتاسیم و اسیدوز متابولیک و یا پلی اوری رخ می‌دهد. آشنایی با داروهای مرسوم در شیمی درمانی به تشخیص علت اختلال عملکرد کلیه کمک می‌کند. جدول شماره ۲ به کلیه عوارض گزارش شده در جریان مصرف داروهای مرسوم کموتراپی اشاره می‌کند.

نکته مهم دیگر ارزیابی دقیق عملکرد کلیه قبل از شیمی درمانی و تنظیم دوز دارو با عملکرد کلیه است. بعضی از داروهای شیمی درمانی نیازمند تنظیم دوز با میزان عملکرد کلیه هستند. لذا ارزیابی کلیرانس کراتینین و کاهش دوز دارو برای جلوگیری از مسمومیت دارویی توصیه می‌شود. جدول ۳ داروهای مرسوم در شیمی درمانی را که نیاز به افزایش دوز دارند، نشان می‌دهد.

جدول ۲: عوارض داروهای مرسوم در درمان بدخیمی‌ها

عوارض کلیوی	نام و گروه دارو
<b>Platinum agents</b>	
AKI, TMA, FLS, hypomagnesemia	Cisplatin
Less nephrotoxic than Cisplatin	Carboplatin
Less nephrotoxic than both	Oxaloplatin
<b>Antitumor antibiotics</b>	
MCD, FSGS, TMA in pegulated form of doxorubicin	Antracyclines: Daunorubicin, Doxorubicin
TMA	Mitomycin C
<b>Alkalating agents</b>	
SIADH, Hemorrhagic cystitis	Cyclophosphamide
SIADH, FLS, polyuria , Hemorrhagic cystitis	Ifosphamide
SIADH	Melphalan
Chronic Interstitial nephritis, uric acid nephrolithiasis, ATN, AIN	Nitrosureas: Carmustine, Lamustine, Sterptozocin

Antimetabolites	
AKI	Cladribine
Kidney dysfunction	Fludarabine
AKI	Clefaraine
TMA	Gemicitabine
Falsely increased creatinine	Hydroxyureas
ATN, SIADH, functional kidney impairment	Methotrexate
ATN, Interstitial edema, RTA, DI	Pemetrexed
Antimicrotubule agents	
AKI, Hemorrhagic cystitis	Cabazitaxel
SIADH	Vinca alkaloids: Vincristine, Vinblastin , Vinorelbine
Proteasome inhibitors	
TMA	Bortezomib
AKI, ATN, TLS, Prerenal azotemia	carfilozomib
TMA	Ixazomib
AIN, Rhabdomyolysis	Arsenic Trioxide
AKI	Etoposide
Immune Modulatory Drugs	
Hyperkalemia	Thalidomide
AIN, AKI	lenalidomide

Thrombotic Microangiopathy: TMA, Acute tubular necrosis: ATN ,Acute interstitial nephritis: AIN, Acute Kidney injury: AKI , MCD: Minimal change disease , Collapsing glomerulopathy: CS, Focal and segmental glomerulosclerosis: FSGS, Tumor lysis syndrome: TLS, Fanconi -like syndrome: FLS ,Syndrome of inappropriate secretion of ADH: SIADH, Renal tubular Acidosis: RTA, Diabetes Insipidus: DI

جدول ۳: داروهای شیمی درمانی که نیاز به کاهش دوز در نارسایی کلیه دارند

Arsenic trioxide	Cladribine	Etoposide	Lomustine (CCNU)	Pomalidomide
Bendamustine	Clofarabine	Fludarabine	Melphalan	Pralatrexate
Bleomycin	Cyclophosphamide	Hydroxyurea	Methotrexate	Streptozocin
Capecitabine	Cytarabine high dose	Ifosfamide	Mitomycin	Topotecan
Carboplatin	Daunorubicin	Irinotecan	Oxaliplatin	Trabectedin
Carmustine (BiCNU)	Epirubicin	Ixazomib	Pemetrexed	Vinorelbine
Cisplatin	Eribulin	Lenalidomide	Pentostatin	

### مشاوره شماره ۳: عوارض کلیوی Targeted Molecular Therapy

آقای ۵۷ ساله با سابقه آدنوکارسینوم ریه در مرحله ۴ با داروهای Premtreded، Cisplatin و Bevacizumab تحت درمان قرار می‌گیرد ولی به علت عدم پاسخ درمانی مناسب کاندید دریافت Nivolumab از دسته Check Point Inhibitor ها می‌شود. دوز مصرفی دارو در هر نوبت برابر با ۱۷۰ میلی گرم تزریق وریدی دو بار در هفته بوده است. بیمار پس از دریافت ۴ دوز دارو دچار افزایش کراتینین می‌شود و جهت بررسی در بخش پذیرش می‌شود. آزمایشات اولیه به شرح زیر می‌باشد:

U/A: WBC = many, RBC = 1+, Protein = 1+

Protein / Creatinine Ratio = 0.68 g/g

Creatinine = 2 mg/dL

بیمار از نظر علایم حیاتی پایدار است و هیچ‌گونه داروی نفروتوکسیک دریافت نکرده است. جهت بیمار بیوپسی کلیه انجام می‌شود. در بیوپسی رسوب کمپلمان و ایمنوگلوبین نداشته و ارتشاح شدید سلول‌های لنفاوی در فضای بینابینی به نفع Acute Interstitial Nephritis است. برای بیمار استروئید شروع می‌شود و کراتینین کاهش می‌یابد.

در دو دهه اخیر گروه جدیدی از داروهای مهار کننده بدخیمی مورد استفاده قرار می‌گیرد که یک مولکول غیر طبیعی را که باعث رشد بدخیمی می‌شود مورد هدف قرار می‌دهد و به این جهت Targeted Molecular Therapy خوانده می‌شوند. این داروها باعث افزایش بقای بیماران می‌شود و البته بدون عارضه نیستند. به علت محدودیت در این بحث فقط به ذکر نام و گروه دارو و عوارض کلیوی آن در جدول شماره ۴ می‌پردازیم. جدول شماره ۵ داروهای Targeted Molecular Therapy را که نیازمند تنظیم دوز هستند را نشان می‌دهد.

جدول شماره ۴: عوارض کلیوی در Targeted Molecular Therapy

عوارض	نام دارو
<b>Anaplastic lymphoma kinase inhibitors</b>	
Decrease GFR , Na, K & Cyst formation	Crizotinib
<b>B cell Lymphoma inhibitors</b>	
AKI, TLS	Venetoclax
<b>BCR-ABL1 and KIT inhibitors</b>	
Decrease GFR, Hypophosphatemia	Bosutinib
TLS, AKI, hypophosphatemia, Rhabdomyolysis	Imatinib
AKI, Rhabdomyolysis, TMA, NS, proteinuria	Dastinib
<b>BRAF and MEK inhibitors</b>	
FLS,AKI	Vemurafenib, Dabrafenib
AKI, Hyponatremia, AGN report	Encorafenib, Binimetinib
<b>EGFR Pathway inhibitors</b>	
Low serum ( Na, Mg, Ca ,K) , AKI ,AGN	Cetuximab , Panitumumab
<b>EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors</b>	
AKI, NS (MCD,MGN), Low serum (MG,Phosphorus, K)	Afatinib, Gefitinib, Erlotinib

EGFR Inhibitors	
Hypophosphatemia	Erdafinib, Pemigatinib
HER2 Inhibitors	
May induce: HTN, Low serum (Na, K, Mg), AKI	Trastuzumab, Pertuzumab
Low serum (Na, K, Mg), HTN	Lapatinib
mTor Inhibitors	
Glomerulopathy, Proteinuria, ATN	Temsirolimus
VEGF pathway inhibitors	
Severe AKI	Lenvatinib
HTN, Proteinuria, low serum (P, K, Na, Ca)	Regorafenib
AIN, CIN, low serum (P, Ca)	Sorafenib and Sunitinib
Proteinuria, electrolyte abnormalities, AKI	Vandetanib
AKI	Ibrutinib
AKI	Moxetumomab
Poly-adenosine diphosphate ribose polymerase (PARP) inhibitors	
AKI	Olaparib
Low serum Na	Selinexor
TMA, AIN, AKI, GN	Check point inhibitors

Glomerular Filtration rate: GFR, Thrombotic Microangiopathy: TMA, Acute tubular necrosis: ATN, Acute interstitial nephritis: AIN, Acute Kidney injury: AKI, MCD: Minimal change disease, Collapsing glomerulopathy: CS, Focal and segmental glomerulosclerosis: FSGS, Membranous GN: MGN, Tumor lysis syndrome: TLS, Fanconi-like syndrome: FLS, Syndrome of inappropriate secretion of ADH: SIADH, Renal tubular Acidosis: RTA, Diabetes Insipidus: DI, Acute glomerulonephritis: AGN, Fibroblast growth factor receptor: FGFR, Sodium: Na, Potassium: K, Magnesium: MG, Hypertension: HTN, VEGF: vascular epithelial growth factor

جدول ۵: داروهای Targeted Molecular Therapy که نیازمند تنظیم دوز در نارسایی کلیه هستند

Afatinib	Imatinib	Sunitinib
Bosutinib	Lenvatinib	Talazoparib
Brentuximab	Olaparib	Vandetanib
Crizotinib	Sorafenib	

## References:

1. Rosner MH., Parzella MA., Magee c., Overview of kidney disease in cancer patients, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 2020
2. Leung N., Appel GB., Bridoux F., Rajkumar SV. Kidney disease in multiple myeloma and other monoclonal gammopathies: etiology and evaluation. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 2020
3. Merchan JR., Jhaveri KD Chemotherapy nephrotoxicity dose modification in patients with kidney impairment: conventional cytotoxic agent, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 2020
4. Merchan JR., Jhaveri KD, Chemotherapy nephrotoxicity dose modification in patients with kidney impairment: molecularly targeted agents. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), 2020
5. Sasaki T., Motoyama s., Komatusuda A. et al Two cases of cisplatin-induced permanent renal failure following neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *International Journal of Surgery Case Reports* 20, 63–67, 2016
6. Tabei A., Watanabe M., Ikeuchi H. et al. The Analysis of Renal Infiltrating Cells in Acute Tubulointerstitial Nephritis Induced by Anti-PD-1 Antibodies: A Case Report and Review of the Literature, *Intern Med* 57: 3135-3139, 2018

## مشاوره‌های کلیه در افراد مبتلا به بیماری‌های روماتولوژیک (Nephro-Rheumatology Consults)

دکتر منیرالسادات حاکمی، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

نفرولوژی رشته‌ای Multidisciplinary است و هر نفرولوژیست باید اطلاعات کافی از عملکرد ارگان‌های مختلف و بیماری‌های مربوطه داشته باشد. کلیه‌ها می‌توانند در جریان بیماری‌های سیستمیک مختلف با مکانیسم‌های متعددی دچار آسیب شوند. از جمله درگیری کلیه در افراد مبتلا به بیماری‌های روماتولوژیک بسیار شایع است و می‌تواند به علت خود بیماری یا ثانویه به عوارض داروهای تجویز شده جهت کنترل بیماری ایجاد گردد. در بعضی موارد درگیری کلیه، نخستین تظاهر یک بیماری روماتولوژیک می‌باشد. از سوی دیگر طیف تظاهرات کلیوی در بیماری‌های روماتولوژیک متغیر است و درگیری کلیه می‌تواند از یک اختلال ادراری ساده بدون علامت تا نارسایی کلیه شدید متغیر باشد و درگیری همزمان کلیه در این بیماران با موربیدیتی و مورتالیتی بالاتری همراه خواهد بود.

بیماری‌های روماتولوژیک می‌توانند اجزاء مختلف کلیه‌ها را درگیر کنند  
(جدول شماره ۱)، از جمله:

- ۱- گلوмерول‌ها (نفريت لوپوسی)
- ۲- عروق کوچک (واسکولیت)
- ۳- عروق بزرگ (آرتریت تاكایاسو)
- ۴- بافت توبولواینترسیسیل (سندرم شوگرن)
- ۵- ثانوی به وضعیت التهابی مزمن بیماری (آمیلوئیدوز ثانویه یا آترواسکلروز تشدید یافته)



(جدول شماره ۱)

Table 1 Causes of combined renal and rheumatological disorders

No.	Disease	Prevalence of kidney disease	Predominant pattern(s) of kidney injury
A.	Kidney involvement as a direct result of rheumatic disease		
1	Systemic lupus erythematosus	31-55%	Glomerulonephritis
2	Vasculitis		
	Large vessel vasculitis	20-90%	Renal artery stenosis
	Medium vessel vasculitis	50-75%	Renal artery microaneurysms, renal infarcts, renal parenchymal bleed, hypertension
	Small vessel vasculitis	50-90%	Proliferative glomerulonephritis
3	Systemic sclerosis	60-80%	Scleroderma renal crisis
4	Mixed connective tissue disorder	25-50%	Glomerulonephritis, renal vascular disease
5	Rheumatoid arthritis	20-50%	Amyloidosis
6	Primary Sjögren's syndrome	5-71%	Functional tubular defects, chronic interstitial nephritis
7	Sarcoidosis	1-50%	Granulomatous interstitial nephritis
8	Anti-phospholipid antibody syndrome	9-25%	Renal vascular disease, thrombotic microangiopathy
9	Inflammatory myopathies	20-25%	Pigment cast nephropathy, glomerulonephritis
B.	Drug induced kidney disease		Acute tubular necrosis, acute interstitial nephritis, minimal change disease
C.	Manifestations of kidney disease mimicking rheumatic disease		Dialysis-related amyloidosis, chronic kidney disease - mineral bone disorder

پروتوتیپ بیماری‌های اتوایمون، **لوپوس اریتماتوی سیستمیک** می‌باشد که تقریباً همیشه کلیه‌ها را درگیر می‌کند. آسیب گلومرولی شایعترین قسمت درگیری کلیوی در لوپوس می‌باشد گرچه این بیماری می‌تواند بافت بینابینی و عروق را نیز درگیر نماید. پس از مرور شرح حال زیر به موارد مهم تشخیص و درمان نفریت لوپوسی اشاره می‌گردد:

خانم ۲۸ ساله با سابقه لوپوس از ۴ سال قبل که اخیراً دچار افزایش فشار خون و تورم اندامهای تحتانی شده است، به روماتولوژیست خود مراجعه می‌کند. فشار خون بیمار ۱۹۰/۱۱۰ میلی‌متر جیوه می‌باشد. در آزمایشات، Anti-dsDNA حدود ۲۰ برابر نرمال و کمپلمانهای سرم (C3-C4) پائین‌تر از حد نرمال و در بررسی کلیوی، در آزمایش ادرار هم‌چوری و پروتئینوری (۲ گرم روزانه) و  $BUN = 85$ ,  $Cr = 2.4$  گزارش می‌گردد.

بیمار مورد مشاوره نفرولوژی قرار می‌گیرد و سؤالات زیر مطرح می‌گردد:

(۱) آیا بیوپسی کلیه توصیه می‌گردد؟

(۲) درمان با CyC یا MMF را توصیه می‌کنید؟

(۳) در صورت شروع CyC، طول درمان (induction) چه مدت خواهد بود؟

طبق مشاوره نفرولوژی، پس از کنترل فشار خون، بیمار فوق تحت بیوپسی کلیه قرار می‌گیرد و نفریت لوپوسی کلاس IV همراه با کرسنت (Activity Score 24/24) گزارش می‌شود و بیمار تحت درمان با پالس استروئید و سیکلوفسفامید قرار می‌گیرد. در بیماری لوپوس طیف تغییرات گلومرولی متغیر است و ارتباط بین کلینیک و پاتولوژی کلیه قوی نمی‌باشد و در اکثر موارد جهت تشخیص نوع و شدت آسیب گلومرولی بیوپسی کلیه ضروری است.

اندیکاسیون‌های بیوپسی کلیه در بیماران مبتلا به لوپوس شامل موارد زیر است:

۱- افزایش کراتینین سرم (در صورتیکه علت دیگری برای افزایش کراتینین سرم مطرح نمی‌باشد)

۲- پروتئینوری بالاتر از ۱ گرم روزانه

۳- پروتئینوری بالاتر از ۵۰۰ میلیگرم روزانه، همراه با هماچوری یا کست سلولی

طبقه‌بندی نفریت لوپوسی بر اساس پاتولوژی کلیه جهت تعیین روش درمان - پیش‌آگهی و پیگیری بیماران کمک خواهد کرد (جدول شماره ۲).

(جدول شماره ۲)

Table 2 ISN/RPS classification of lupus nephritis (LN)

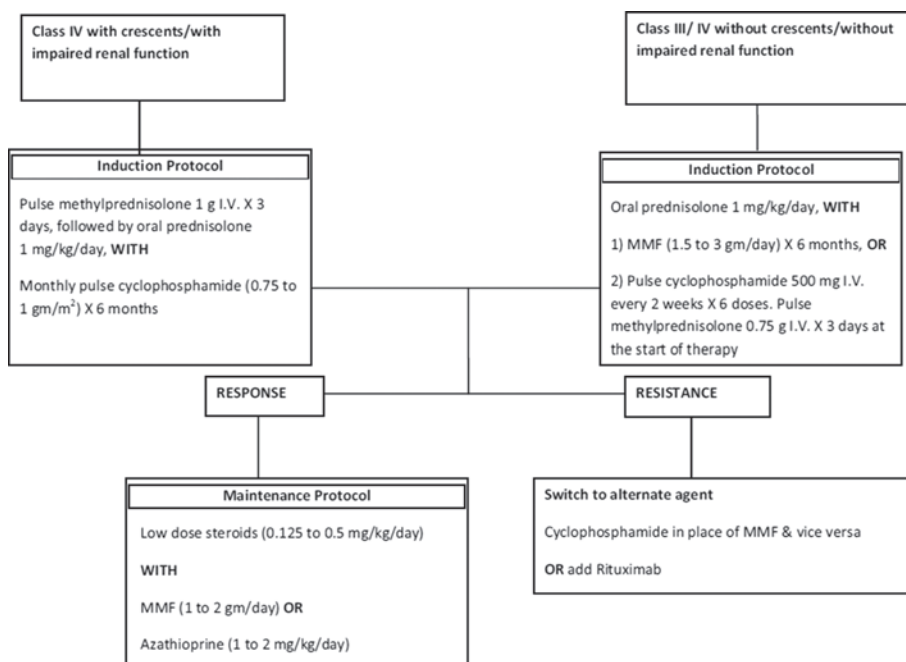
Class I	Minimal mesangial LN	Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immuno-fluorescence
Class II	Mesangial proliferative LN	Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits May be a few isolated subepithelial deposits visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy
Class III	Focal LN (< 50% of glomeruli) • III (A): Active lesions • III (A/C): Active and chronic lesions • III (C): Chronic lesions	Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving < 50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations
Class IV	Diffuse LN (≥ 50% of glomeruli) Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) LN • IV (A): Active lesions • IV (A/C): Active and chronic lesions • IV (C): Chronic lesions	Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving ≥ 50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations
Class V	Membranous LN	Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with our without mesangial alterations
Class VI	Advanced sclerosing LN	≥90% globally sclerosed glomeruli without residual activity

Diffuse is defined as ≥ 50% of glomeruli affected. Focal is defined as < 50% of glomeruli affected. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuft. Global is defined as a glomerular lesion that involves half or more of the glomerular tuft. ISN/RPS, International Society of Nephrology/Renal Pathology Society.

بیوپسی کلیه، به تعیین روش درمان کمک خواهد کرد و در صورت التهاب خفیف و فعالیت پائین بیماری از درمان‌های غیر ضروری جلوگیری می‌کند. همچنین بیوپسی کلیه می‌تواند به تشخیص درگیری سایر قسمت‌های کلیه (مانند نفریت اینترسیسیل یا ترومبوتیک میکروآنژیوپاتی) در این بیماران کمک کند.

کلاس IV شایعترین فرم نفریت لوپوسی است. در این بیماران درمان با پالس تزریقی استروئید شروع می‌شود و بدنبال آن استروئید خوراکی تجویز می‌گردد. از سیکلوفسفامید (CyC) یا مایکوفنولات موفتیل (MMF) بعنوان درمان اولیه (Induction) استفاده می‌گردد.

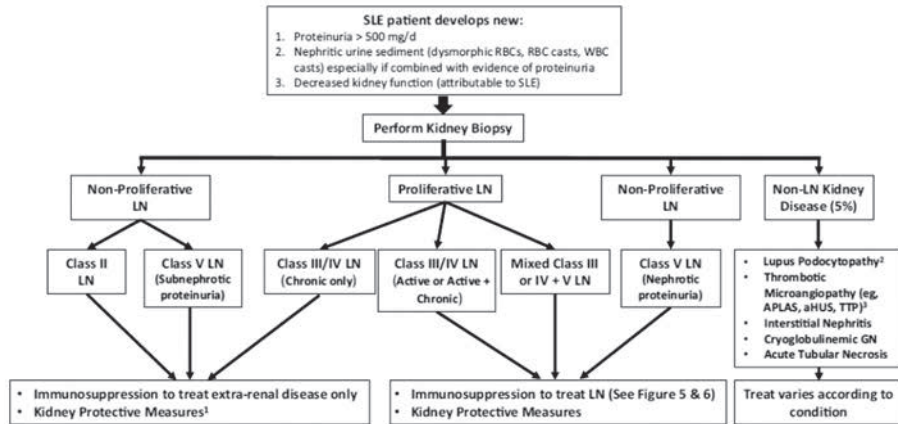
سیکلوفسفامید ۶ دوز تجویز می‌گردد (بصورت ماهانه یا دوز بالا یا هر ۲ هفته با دوز پائین) و درمان نگهدارنده (Maintenance) معمولاً با MMF یا آزاتیوپرین ادامه می‌یابد (شکل شماره ۱).



(شکل شماره ۱)

درمان نفریت لوپوسی بر اساس تابلوی کلینیکی و طبقه‌بندی هیستولوژیک است. در کلاس III نفریت لوپوسی، در اکثر موارد درمان مشابه کلاس IV می‌باشد. در کلاس I و II درمان بر اساس شدت تظاهرات خارج کلیوی تعیین می‌گردد (بجز در بیمارانی که علیرغم گزارش کلاس II در پاتولوژی با سندرم نفروتیک مراجعه می‌نمایند). این بیماران پودوسیتوپاتی دارند و مانند MCD با یک دوره استروئید خوراکی یا مهارکننده‌های کلسی نورین تحت درمان قرار می‌گیرند. درمان کلاس V نفریت لوپوسی خیلی مشخص نیست. افراد با پروتئینوری نفروتیک معمولاً با درمان ترکیبی استروئید و یکی از داروهای زیر (CNI / CyC / MMF یا آزاتیوپورین) تحت درمان قرار می‌گیرند (شکل شماره ۲). بر خلاف بیماران MGN ایدیوپاتیک که احتمال بهبودی خودبخودی وجود دارد، در بیماران با کلاس V نفریت لوپوسی، این اتفاق بسیار نادر است.

درمان غیر ایمونوساپرسیو شامل هیدروکسی کلروکین (HCQ) و مهارکننده‌های رنین-آنژیوتانسین است. HCQ ریسک عود کلیوی و خارج کلیوی را کاهش می‌دهد و برای تمام بیماران توصیه می‌گردد. جهت جلوگیری از مسمومیت چشمی بایستی تمامی بیماران که تحت درمان طولانی مدت دارو هستند، تحت معاینه منظم چشم قرار گیرند. همچنین بیماران با پروتئینوری بایستی تحت درمان با ACEI یا ARB قرار گیرند. در مورد این دسته از داروها باید به این نکته توجه داشت که می‌توان تا زمان بروز افزایش پتاسیم سرم و یا افت فشار خون در حد تحمل بیمار، دوز آنها را افزایش داد. در بعضی مطالعات نشان داده شده، که تجویز HCQ با ریسک پائین تر CKD و ESRD در بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی همراه است و در نمونه بیوپسی کلیه، التهاب توبولواینترسیسیل کمتری وجود خواهد داشت.



(شکل شماره ۲)

## نفریت لوپوسی مقاوم

گرچه تعریف جامعی جهت نفریت لوپوسی مقاوم وجود ندارد، اما این ترم نشانه پاسخ ناکافی یا عدم پاسخ به درمان‌های تجویز شده جهت رمیسیون بیماری است. پیشین با کاهش پروتئینوری و ثابت ماندن یا بهبود عملکرد کلیه توصیف می‌گردد و در بعضی موارد تشخیص افتراقی مقاومت به درمان با ایجاد آسیب برگشت ناپذیر کلیه مشکل خواهد بود. در واقع، آسیب پیشرفته کلیه به درمان پاسخ نمی‌دهد و ممکن است به اشتباه به عنوان بیماری مقاوم تلقی گردد. در این موارد، جهت تشخیص قطعی انجام بیوپسی کلیه مجدد توصیه می‌گردد. بیوپسی کلیه می‌تواند بین نفریت لوپوسی پرولیفراتیو حاد و نفریت لوپوسی پیشرفته با گلوپرولوواسکلروز افتراق دهد. طبق گایدلاین KDIGO، Complete Remission (CR) به صورت سدیمان ادراری غیر فعال، کاهش پروتئینوری به کمتر از ۵۰۰ میلی گرم در روز و Partial Remission (PR) بصورت ثابت ماندن کراتینین سرم یا بهبود آن و کاهش بیش از ۵۰٪ در میزان پروتئینوری تعریف می‌گردد.

طبق دستورالعمل EULAR/ERA-EDTA نفریت لوپوسی مقاوم به صورت عدم بهبودی بیمار در طی ۳-۴ ماه درمان، عدم پاسخ نسبی در طی ۱۲-۶ ماه پس از شروع درمان یا عدم پاسخ کامل پس از ۲ سال درمان تعریف می‌گردد.

درمان نفریت لوپوس مقاوم (شکل شماره ۳)

۱- EULAR/ERA-EDTA، تعویض CyC به MMF و یا بصورت بالعکس را در درمان نفریت لوپوسی مقاوم توصیه می‌نماید.

۲- در بیمارانی که در طی ۶ ماه درمان با CyC بهبود نداشتند، می‌توان از درمان طولانی مدت CyC استفاده نمود (گرچه بایستی عوارض دراز مدت این دارو را در نظر داشت).

۳- درمان با Rituximab (RTX)

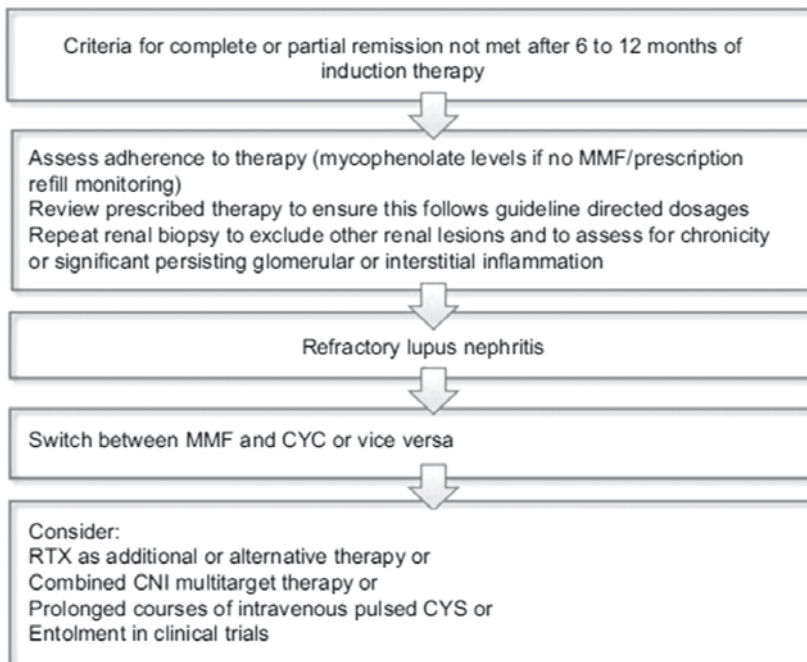
طبق تعدادی از مطالعات به عمل آمده، ریتوکسیماب در درمان نفریت لوپوسی مقاوم نتایج امیدوار کننده‌ای داشته است. در یک مرور سیستماتیک بر روی موارد گزارش شده، در ۳۰۰ بیمار که تحت درمان با RTX قرار گرفتند و بمدت ۶۰ هفته پیگیری شدند. در کلاس III (۸۷٪)، کلاس IV (۸۶٪)، کلاس V (۶۷٪) و در فرم‌های Mixed (۷۶٪) پاسخ به درمان گزارش گردید.

## ۴- CNİ) مهار کننده‌های کلسی نورین

نقش سان‌دیمون و تاکرولیموس نیز در درمان نفریت لوپوسی مقاوم مطرح شده است (به خصوص در آسیا) CNİ به عنوان Multi-target Therapy همراه با استروئید و MMF در درمان بیماران استفاده شده است. لازم به ذکر است که در تفسیر پاسخ به درمان در CNİ بایستی دقت کافی داشت، چون این داروها از طریق مکانیسم‌های ایمنی و غیر ایمنی باعث کاهش پروتئینوری می شوند.

## ۵- تعویض پلاسما و Immuno-adsorption

## ۶- درمان‌های بیولوژیک تحقیقاتی



(شکل شماره ۳ - درمان نفریت لوپوسی مقاوم)

## واسکولیت‌های سیستمیک

واسکولیت‌های سیستمیک گروه دیگری از بیماری‌ها هستند که کلیه‌ها را درگیر می‌کنند. واسکولیت عروق بزرگ و متوسط، عروق بزرگ کلیه‌ها را درگیر می‌کنند و واسکولیت عروق کوچک بطور شایع کاپیلرهای گلوبرولی را درگیر می‌کنند. شایعترین گروه واسکولیت عروق کوچک که با درگیری کلیوی همراه می‌باشد، واسکولیت همراه با ANCA مثبت می‌باشند (AAV). این بیماران به طور شایع مورد مشاوره نفرولوژی قرار می‌گیرند.

AAV شامل پلی‌آنژیئیت گرانولوماتوز (GPA) است که در گذشته به آن بیماری وگنر اطلاق می‌گردید، پلی‌آنژیئیت میکروسکوپی (MPA) و پلی‌آنژیئیت گرانولوماتوز همراه با ائوزینوفیلی (EGPA یا سندرم Churg-Strauss) می‌باشد. درگیری کلیوی در انواع مختلف AAV مشابه است و شامل هماچوری میکروسکوپی، پروتئینوری ساب نفروتیک و نارسایی کلیه سریعاً پیشرونده است. از نظر هیستولوژیک، این بیماری‌ها با گلوبولونفریت فوکال-سگمنتال نکرروزان همراه با کرسنت مشخص می‌گردد. ایمونوفلورسانس رسوب مشخصی دیده نمی‌شود (گلوبولونفریت پاسی ایمیون). در واقع وجود یافته‌های اکسترازال و تست‌های سرولوژیک به تقسیم بندی انواع واسکولیت (AAV) کمک خواهد کرد.

با مرور شرح حال زیر به نکات مهم درمانی در مشاوره نفرولوژی بیمار مبتلا به AAV تأکید می‌گردد:

آقای ۴۵ ساله به علت هموپتیزی و تنگی نفس بستری می‌گردد. سابقه آرترالژی، سرفه و تنگی نفس را از چند هفته قبل ذکر می‌کند که اخیراً علائم بیمار تشدید یافته است. در آزمایشات زمان بستری  $BUN = 86$ ,  $Cr = 4.5$  گزارش می‌گردد. در رادیوگرافی سینه، کدورت در لب میانی و تحتانی ریه راست گزارش می‌گردد. در بررسی‌های تکمیلی به روش ANCA، IF مثبت و آنتی بادی Anti-PR3،  $728 \text{ IU/mL}$  (NL: 0-19 IU/mL) و سطح کمپلمان‌های سرم، طبیعی گزارش می‌گردد. بیمار تحت درمان با آنتی بیوتیک، پالس استروئید و سیکلوفسفامید قرار می‌گیرد. چند روز پس از بستری بیمار دچار تشدید تنگی نفس می‌گردد. در معاینه، تب ندارد و وضعیت همودینامیک stable است. در آزمایشات مجدد،  $BUN = 120$ ,  $Cr = 6$  گزارش می‌گردد. طبق مشاوره نفرولوژی جهت



بیمار همودیالیز شروع می‌شود و پلاسمافرز توصیه می‌گردد. پس از چند جلسه همودیالیز، بیمار تحت بیوپسی کلیه قرار می‌گردد. در نمونه بیوپسی کلیه که شامل ۲۳ عدد گلوبمرول بود، گلوبمرولونفریت فوکال پرولیفراتیو نکروزان همراه با کرسنت سلولی در ۱۵ گلوبمرول گزارش می‌گردد. در میکروسکوپ ایمونوفلوئورسانس رسوب جزئی IgM در مزانژیوم گزارش می‌گردد. در این بیمار تشخیص گلوبمرولونفریت پاسی ایمیون (GPA) مطرح می‌شود. پلاسمافرز ۱۰ جلسه ادامه می‌یابد و پالس سیکلوفسفامید هر ۲ هفته تا ۳ دوز ادامه می‌یابد. تدریجاً عملکرد کلیه‌ها بهبود یافته و همودیالیز متوقف و بیمار مرخص می‌گردد. پالس سیکلوفسفامید هر ۳ هفته بطور سرپایی ادامه می‌یابد. در جریان پیگیری بیمار، ۸ هفته پس از شروع درمان، علائم کلینیکی بهبود یافته است. تیترا آنتی بادی AntiPR-3 کاهش یافته و ANCA در ایمونوفلوئورسانس منفی گزارش می‌گردد. توصیه می‌گردد استروئید و آزاتیوپرین بعنوان درمان نگهدارنده تجویز گردد و همچنین کوتریموکسازول به عنوان پروفیلاکسی پنوموسیس کارینی ادامه یابد.

شرح حال فوق نشان می‌دهد که در بیماران با درگیری کلیه AAV مشاوره نفرولوژی ضروری می‌باشد و شروع درمان سنگین و در زمان مناسب می‌تواند با پیش آگهی بهتر بیماری همراه باشد.

در بیماری‌های روماتولوژیک دیگر نیز به علت آسیب مستقیم بیماری یا مصرف داروهایی مثل NSAID، طلا، لفلونامید، و... احتمال درگیری کلیه‌ها وجود دارد و در بعضی موارد جهت افتراق آن فقط با بیوپسی کلیه می‌توان به تشخیص قطعی رسید.

## References:

1. Tarun MITTAL and Manish RATHI, Rheumatological diseases and kidneys: a nephrologist's - Perspective, International Journal of Rheumatic Diseases 2014; 17: 834-844.
2. Hans-Joachim Anders and Volker Vielhauer, Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases, Anders and Vielhauer Arthritis Research & Therapy 2011, 13:222.
3. Pavel Horaka, Andrea Smrzovaa, Karel Krejcia, et al. Renal manifestations of rheumatic diseases. A review Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013 Jun; 157(2):98-104.

4. Magdalena Chrabaszcz, Jolanta Małyszko, Mariusz Sikora, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update *Kidney Blood Press Res* 2020;45:532–548.
5. Asha Rajashekar, MD, Mark A. Perazell, MD, FACP,a,b, Susan Crowley, MD,a,c, Systemic Diseases with Renal Manifestations *Prim Care Clin Office Pract* 35 (2008) 297–328.
6. Myrto Kostopoulou, Antonis Fanouriakis, Kim Cheema, et al. Management of lupus nephritis: a systematic literature review informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations *RMD Open* 2020; 6:e001263.
7. Andreas Kronbichler, Biljana Brezina, Philipp Gauckler, et al. Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. *Autoimmunity Reviews* 18 (2019); 510-518.
8. Contis A, Vanquaethem H, Truchetet ME, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clin Rheumatol* 2016; 35:517–22.
9. Lanata CM, Mahmood T, Fine DM, Petri M. Combination therapy of mycophenolate mofetil and tacrolimus in lupus nephritis. *Lupus* 2010;19:935–40.
10. Jesus D, Rodrigues M, da Silva JAP, Ines L. Multitarget therapy of mycophenolate mofetil and cyclosporine a for induction treatment of refractory lupus nephritis. *Lupus* 2018;27:1358–62.
11. Samir V. Parikh, Salem Almaani, Sergey Brodsky, and Brad H. Rovin. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76(2):265-281.



## مشاوره نفرولوژی در بیماران مبتلا به COVID-19

### (Nephrology Consults in Patients with COVID-19)

دکتر بهزاد عین الهی، هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله

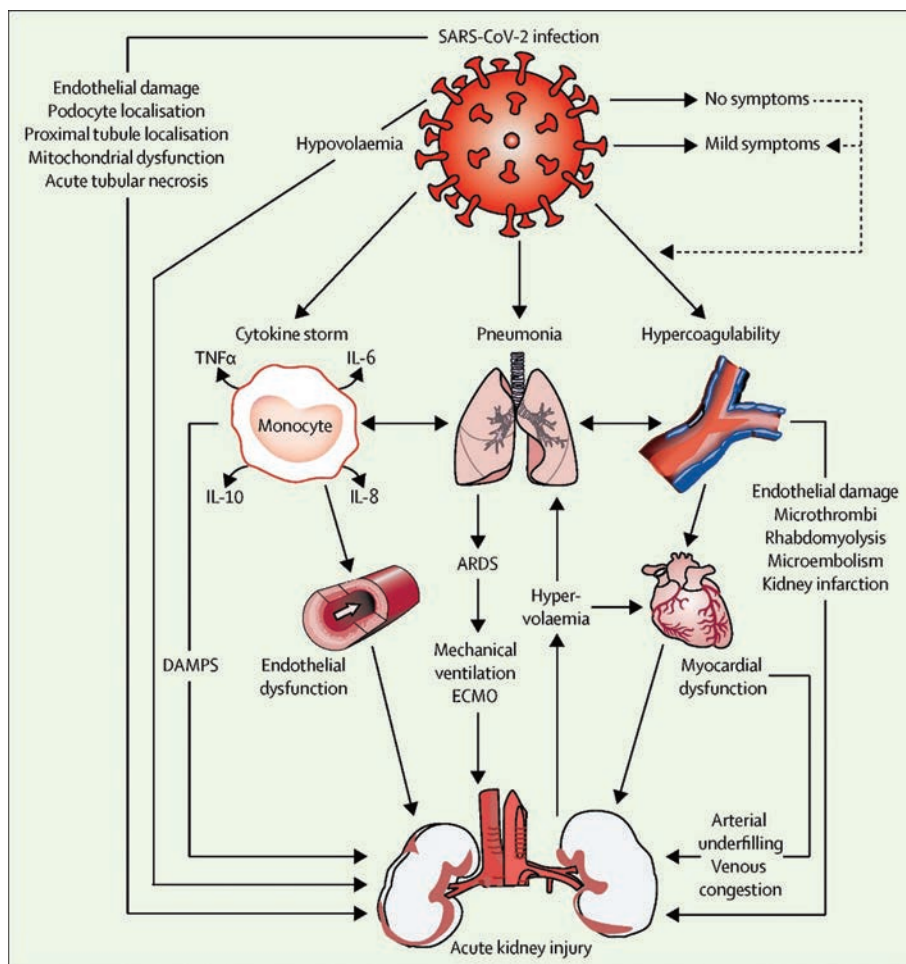
شیوع نارسایی حاد کلیه (AKI) در عفونت‌های SARS و MERS حدود ۵ تا ۱۵ درصد و میزان مرگ و میر ۶۰ تا ۹۰ درصد گزارش شده است. در مطالعات اولیه خطر AKI در عفونت COVID-19 کم و حدود ۳ تا ۸ درصد بوده است ولی در مطالعات بعدی شیوع AKI تا ۳۷ درصد گزارش شده است. یک مطالعه کوهورت آینده نگر بزرگ در حدود ۷۰۰ بیمار در چین انجام شد که ۴۴ درصد بیماران مبتلا به عفونت COVID-19 در موقع بستری پروتئینوری داشتند و در حدود ۲۶ درصد آنها هم هماچوری مشاهده گردید. در حدود ۱۳ تا ۱۴ درصد از بیماران افزایش اوره و کراتینین و کاهش eGFR به کمتر از ۶۰ میلی لیتر در دقیقه به ازای  $1.73m^2$  سطح بدن دیده شد. در این مطالعه، نارسایی حاد کلیه (AKI) در ۵ درصد موارد مشاهده گردید. در ضمن AKI موجب افزایش خطر مرگ و میر در بیمارستان نیز بود. از طرف دیگر در سایر مطالعات در مبتلایان به ARDS شیوع AKI بالاتر (۲۵ درصد) بوده و موجب بدتر شدن پیش آگهی و افزایش خطر مرگ و میر در این بیماران گردیده است. در گزارشی که در بیش از دو هزار بیمار مبتلا به COVID-19 از ایتالیا آمده است، شیوع نارسایی حاد کلیه در افراد مبتلا به ARDS حدود ۲۸ درصد می‌باشد. معهذاً در گزارشات اخیر شیوع درگیری کلیوی بالاتر بوده است. در یک مطالعه در روز اول بستری ۳۴ درصد از بیماران با عفونت COVID-19 آلبومینوری شدید داشته و ۶۳ درصد آنها در مابقی روزهای بستری در بیمارستان دچار پروتئینوری شده اند. BUN در ۲۷ درصد کل افراد و در دو سوم بیماران که فوت شدند بالا بوده است. شیوع AKI با شدت بیماری ارتباط دارد به طوری که در بیمارانی که تحت مکانیکال ونتیلاتور قرار می‌گیرند تا ۹۰ درصد ولی در بیمارانی که کریتیکال

نیستند شیوع کمتری داشته و تا ۲۲ درصد ذکر شده است. فاکتورهای پیش بینی کننده AKI شامل سن بالا، دیابت، هیپرتانسیون، بیماری قلبی و عروقی، مکانیکال ونتیلاسیون و استفاده از داروهای وازوپرسور می‌باشد.

هیپوکالمی یکی از یافته‌های شایع در مبتلایان به عفونت COVID-19 به خصوص در موارد شدید می‌باشد. در یک مطالعه ۹۳ درصد بیمارانی که در ICU بستری شده بودند، در موقع بستری هیپوکالمی داشته اند. علل این عارضه افزایش کالورزیس ناشی از افزایش آنژیوتانسین II، اسهال و داروها می‌باشد.

مکانیسم‌هایی که برای درگیری کلیه در عفونت COVID-19 مطرح شده است مولتی فاکتوریال بوده و عبارتند از: سایتوتوکسیسیتی مستقیم ویروس روی سلولهای اندوتلیال کلیه، رابدومیولیز، هیپوپرفیوزن کلیه، آسیب مستقیم کلیه توسط سایتوکاینها در سندرم طوفان سایتوکاینی یا سندروم HLH یا افزایش تولید سایتوکاین در اثر ECMO یا ونتیلاتور مکانیکال، سندروم کاردیورنال ناشی از نارسایی بطن راست ثانوی به پنومونی COVID-19 و نارسایی بطن چپ ثانوی به میوکاردیت ویرال، هیپوکسی مدولاری کلیه در اثر آسیب آئولوی، سندروم کمپارتمان کلیوی (Renal Compartment Syndrome) در اثر High Peak Airway Pressure یا Intra-abdominal Hypertension و نهایتاً AKI ناشی از سپتی سمی.

## مکانیسم‌های AKI در COVID-19



شواهد هیستوپاتولوژی کلیه در اتوپسی و بیوپسی شامل ATN، کلاپسینگ گلومرولوپاتی و RPGN بوده است.

با توجه به شیوع درگیری کلیوی در این عفونت و تاثیر آن در پیش آگهی و عاقبت بیماری، توصیه می‌شود در بیمارانی که علامت دارند یا به هر علتی در بیمارستان بستری می‌شوند باید آزمایشات مربوط به عملکرد کلیه (اندازه‌گیری اوره و کراتینین

سرم) و آزمایش کامل ادرار انجام شود و و برای احتمال بروز رابدومیولیز باید سطوح کلسیم، فسفر، اسید اوریک و پتاسیم سرم اندازه‌گیری شود که در رابدومیولیز هیپوکلسمی، هیپرفسفاتمی، هیپراوریسمی و هیپرکالمی دارند.

## ارزیابی نارسایی حاد کلیه در افراد بستری

در بیماران با COVID-19 مشکوک یا اثبات شده که مبتلا به AKI شده‌اند باید متوجه عوامل پره رنال بود و وضعیت هیدراسیون بیمار را ارزیابی کرده و مانع کمبود حجم شده و از طرف دیگر هم نباید اورهیدراسیون (Overhydration) نیز صورت گیرد. زیرا باعث بدتر شدن وضعیت تنفسی به خصوص در بیماران با ARDS می‌گردد. ارزیابی اتیولوژی AKI مانند سایر بیماران کریتکال در موارد غیر کرونایی می‌باشد. بعضی تستها نظیر آزمایش کامل ادرار و اندازه‌گیری اوره و کراتینین به سهولت انجام می‌شود ولی انجام سونوگرافی کلیه‌ها و مجاری ادراری که در ارزیابی مبتلایان به AKI غیر کرونایی باید انجام شود، در بیماران مبتلا به کرونا با دشواری مواجه است زیرا تماس پرسنل با بیماران کرونایی باید کمتر صورت گیرد.

## درمان AKI در بیماران بستری

درمان AKI در این بیماران فرقی با سایر بیماران غیر کرونایی ندارد ولی باید توجه داشت که نباید باعث اورهیدراسیون شد.

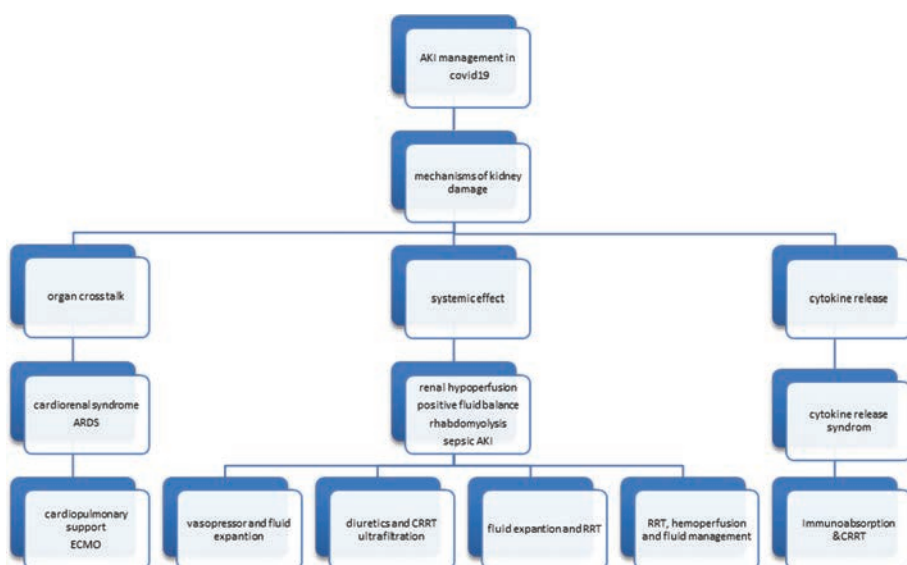
اندیکاسیونهای همودیالیز در بیماران مبتلا به COVID-19 فرقی با سایر بیماران غیر کرونایی ندارد نظیر آورلود، هیپرکالمی شدید مقاوم به درمان، اسیدوز شدید مقاوم به درمان، پریکاردیت و غیره.

باید توجه داشت که این بیماران باید از سایر بیماران تحت همودیالیز جداسازی شده و در یک اتاق مجزا در صورت امکان و فقط توسط یک پرسنل همودیالیز شوند و پرسنل مربوطه نیز تمام موارد حفاظت شخصی را باید مراعات نماید و در بیماران بد حال هم بهتر است دیالیز در بخش ICU انجام شود. اگر همودینامیک بیمار تثبیت شده است از دستگاه همودیالیز معمولی استفاده می‌شود ولی اگر وضعیت همودینامیک

بیمار مختل باشد از دستگاه CRRT بهتر است استفاده کرد و در مراکزی که فاقد این دستگاه می‌باشند می‌توان از روش Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy یا Sustained Low-Efficiency Dialysis (SLED) که با خیلی از دستگاه‌های جدید همودیالیز قابل انجام است استفاده کرد.

از آنجاییکه خطر بروز ترومبوز در این بیماران بالاست باید از هپارین استفاده کرد و تجویز انوکسپارین در این بیماران ممنوع می‌باشد.

در صورت نیاز به انجام همودیالیز و هموفیوژن می‌توان هر دو کار را در یک زمان و با یک دستگاه CRRT یا همودیالیز معمولی با بستن سری صافی دیالیز و کارتریج هموفیوژن انجام داد.





---

**References:**

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
2. Chen N; Zhou M; Dong X; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-13.
3. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar 13:101623.
4. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Mar 20. pii: S0085-2538(20)30255-6.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centred, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; published online Feb 21. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
6. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; published Online March 9 doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
7. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Apr 9. doi: 10.1038/s41581-020-0284-7.