

تاثیر دو دوز متفاوت مانیتول در کاهش کراتین فسفوکیناز (CPK) در بیماران مرگ مغزی کاندید اهدای عضو: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

پرویز کاشفی^۱، سید آرش میرستاری^۲، آرمیندخت شاه ثنائی^۳، مریم خلیفه سلطان^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این مطالعه با هدف مقایسه‌ی تأثیر دو دوز ۰/۴ و ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم مانیتول بر میزان دیورز، سرعت فیلتراسیون گلومرولی، تغییرات همودینامیک و میزان تغییرات کراتین فسفوکیناز، در بیماران دچار مرگ مغزی، انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ی یک‌سوکور بر روی بیماران ترومایی دچار مرگ مغزی بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا(س) اصفهان، ۳۰ بیمار مرگ مغزی در دو گروه ۱۵ نفره توزیع شده، به گروه اول، ۰/۴ gI/kg مانیتول و به گروه دوم ۰/۶ gI/kg مانیتول به همراه ۱ میلی‌اکی‌والان بی‌کربنات سدیم به ازای هر کیلوگرم طی ۲۰ دقیقه داده شد و این مقادیر هر ۸ ساعت تا سه مرتبه تکرار گردید. سطح کراتین فسفوکیناز ۸ ساعت پس از دریافت هر دوز مانیتول و میزان برون‌ده ادراری ۲ و ۸ ساعت پس از دریافت هر دوز مانیتول و سرعت فیلتراسیون گلومرولی، ۸ ساعت پس از آخرین دوز، اندازه‌گیری شده و میانگین تغییرات در دو گروه مقایسه گردید.

یافته‌ها: میانگین تغییرات سطح سرمی کراتین فسفوکیناز در دو گروه، کاهش معنی‌دار داشت ولی میزان کاهش، بین دو گروه متفاوت نبود. همچنین سرعت فیلتراسیون گلومرولی در هر گروه افزایش معنی‌دار داشت ولی میزان تغییرات، بین دو گروه، متفاوت نبود. تغییرات برون‌ده ادراری نیز بین دو گروه اختلاف معنی‌دار داشت.

نتیجه‌گیری: استفاده از دوز ۰/۶ گرم بر کیلوگرم مانیتول ارجحیتی بر دوز ۰/۴ گرم بر کیلوگرم این دارو، در بهبود عملکرد کلیه و کاهش سطح کراتینین فسفوکیناز، نداشت.

واژگان کلیدی: پایش همودینامیک؛ کراتینین فسفوکیناز؛ مانیتول؛ مرگ مغزی؛ میزان فیلتراسیون گلومرولی

ارجاع: کاشفی پرویز، میرستاری سید آرش، شاه ثنائی آرمیندخت، خلیفه سلطان مریم. **تاثیر دو دوز متفاوت مانیتول در کاهش کراتین فسفوکیناز (CPK) در بیماران مرگ مغزی کاندید اهدای عضو: یک مطالعه کارآزمایی بالینی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۳۹): ۸۹۶-۹۰۴

پیوند توجه خاصی به حفاظت از کلیه‌ی این بیماران با روش‌های درمانی از جمله مایع درمانی کافی و برقراری دیورز اسموتیک با یا بدون pH قلیایی جهت تسهیل دفع این فرآورده‌های مضر با حداقل آسیب به کلیه‌ها دارند.

از جمله معیارهایی که جهت تشخیص اندیکاسیون‌های شروع درمان‌های فوق در نظر گرفته می‌شود، رسیدن میزان کراتین فسفوکیناز خون به حدود ۵۰۰۰ واحد در لیتر است (۲) که هرچه بالاتر باشد احتمال آسیب به کلیه و اختلالات الکترولیتی بیشتر خواهد شد (۳، ۴).

مقدمه

استفاده از ارگان‌های مختلف بیماران دچار مرگ مغزی جهت پیوند، باعث می‌شود تا این بیماران از اهمیت ویژه‌ای در بخش مراقبت‌های ویژه برخوردار باشند (۱). بسیاری از این بیماران به علت ترومای متعدد، دچار مرگ مغزی شده‌اند که توأم با آسیب شدید بافت عضلانی و آزاد شدن موادی از جمله میوگلوبین و بروز میوگلوبینوری است که می‌تواند نهایتاً منجر به آسیب کلیوی حاد و غیرقابل استفاده شدن این کلیه‌ها جهت پیوند گردد (۱). به همین دلیل تیم‌های درمانی

۱- استاد، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- پزشک عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: سید آرش میرستاری، دستیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

با توجه به وجود خلاء اطلاعاتی در این زمینه و از طرف دیگر لزوم دوز بهینه مانیتول برای حفظ ارگان‌های حیاتی در بیماران مرگ مغزی کاندید اهدای عضو، این مطالعه با هدف مقایسه‌ی تأثیر دو دوز ۰/۴ و ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم مانیتول بر میزان دیورز ایجاد شده و سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) (Glomerular filtration rate) تغییرات همودینامیک و میزان تغییر کراتین فسفو کیناز در بیماران مرگ مغزی انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده یک‌سوکور است که با کد IRCT20200825048515N67 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران و با کد IR.MUI.MED.REC.1398.240 در کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ثبت شده است، بر روی بیماران ترومایی مرگ مغزی بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا(س) انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل تأیید مرگ مغزی بیمار توسط تیم مربوطه، دامنه‌ی سنی ۵۵-۱۶ سال، واجد شرایط بودن بیمار جهت اهدای کلیه توسط تیم مربوطه، رضایت همراهان بیمار جهت انجام پیوند و شرکت در مطالعه، وجود کراتین فسفوکیناز بیشتر یا مساوی ۵۰۰۰ واحد در لیتر در آزمایش اولیه بیمار و نداشتن ضربان‌ساز قلبی بود. همچنین ایست قلبی و بروز سیسپس در حین زمان مطالعه، به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها، در سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰، انحراف معیار برون‌ده ادراری که معادل ۰/۸ سی‌سی برآورد شده (۵) و اندازه‌ی اثر ۰/۸، به تعداد ۱۵ نفر در هر گروه برآورد شد.

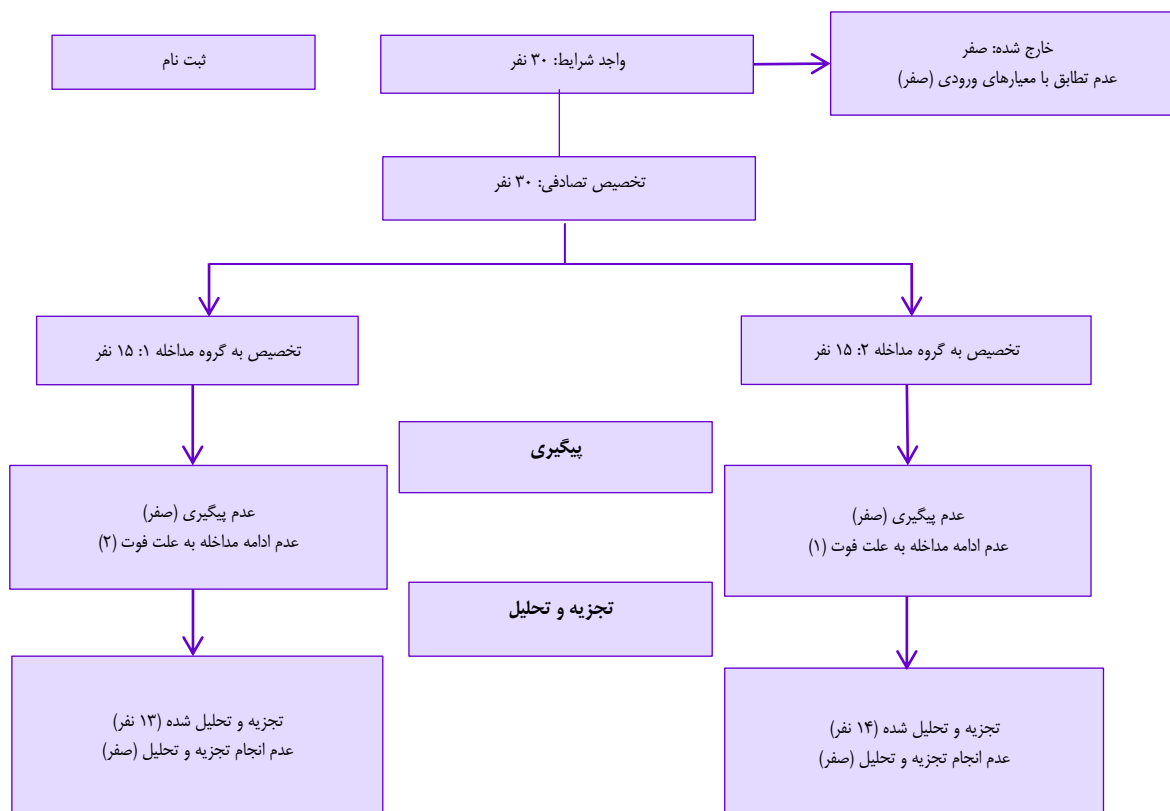
روش نمونه‌گیری بصورت آسان بوده و بیماران به ترتیب زمان حضور در بخش مراقبت‌های ویژه و در صورت دارا بودن شرایط ورود، وارد مطالعه می‌شوند. تخصیص تصادفی بیماران بین دو گروه با نرم‌افزار تخصیص تصادفی (Random Allocation software) انجام می‌گیرد. در نرم‌افزار مذکور، شماره‌های ۱-۳۰، بطور رندوم در دو گروه لیست می‌شوند که مطابق لیست مذکور، بیماران بر حسب زمان مراجعه به ICU (Intensive care unit) در دو گروه توزیع می‌گردند تا حجم نمونه به تعداد لازم در هر گروه برسد. این مطالعه یک‌سوکور بوده و پزشک مجری طرح از دوز داروی تجویزی به بیماران بی‌اطلاع بود. داروها توسط یکی از پرسنل بخش مراقبت‌های ویژه تهیه و بصورت کدگذاری شده جهت تزریق در اختیار مجری طرح قرار می‌گرفت.

لذا پایش میزان و سرعت کاهش آن در خون به عنوان معیار سنجش موفقیت درمان و کافی بودن دیورز این بیماران در نظر گرفته می‌شود.

مانیتول، یکی از شایع‌ترین دیورتیک‌های مورد استفاده در پروتکل‌های درمانی این بیماران است. از آن‌جایی که مانیتول درون توپول‌ها دفع شده و باز جذب نمی‌شود، در توپول‌های کلیه باقی مانده و باعث افزایش رسیدن سدیم به توپول‌های دیستال می‌گردد. این پدیده که امر باعث ایجاد دیورز اسموتیک پایدار می‌گردد. این پدیده که «فلاشینگ افکت» نام دارد باعث کاهش تجمع دبری‌ها و سلول‌های نکروتیک و کست‌ها درون توپول‌ها می‌شود و نیز از طریق جذب و پاک‌سازی هیدروکسیل و سایر رادیکال‌های آزاد، موجب کاهش ام سلول‌های اندوتلیال پس از آسیب ایسکمیک ری پرفیوژن می‌شود. همچنین مطالعات حیوانی نشان داده است که مانیتول با مکانیسم‌هایی مانند تولید موضعی پروستاگلاندین‌های متسع‌کننده‌ی عروق و کاهش تولید رنین، باعث افزایش جریان خون کلیوی در یک فشار پرفیوژن مشخص می‌شود (۴).

بنابراین مانیتول از یک طرف با ایجاد دیورز اسموتیک می‌تواند به کاهش آسیب کلیوی حین دفع میوگلوبین کمک کند (۴، ۵) و از طرف دیگر با توجه به ناپایداری همودینامیک این بیماران که دلایل مختلفی از جمله ترومای متعدد، از دست دادن حجم داخل عروقی، اسیدوز، ترانسفیوژن و از همه مهم‌تر از بین رفتن عملکرد طبیعی سیستم اتونوم دارند، می‌تواند منجر به افت فشارخون، آسیب ارگان‌ها از جمله کلیه (۱)، آریتمی و حتی برادی‌کاردی و ایست قلبی در این بیماران گردد (۶، ۷) که این تأثیرات متفاوت، می‌تواند به دوز مونیتول تزریقی به بیماران باشد ولی با وجود اهمیت حیاتی مونیتول در بقاء و پایداری ارگان‌های حیاتی مانند کلیه در بیماران مرگ مغزی، هنوز دوز ایده‌آل و مطلوبی که مورد توافق همه‌ی متخصصین باشد، ارائه نشده است (۸) و دوزهای مورد استفاده‌ی فعلی بیشتر در نتیجه‌ی الگوبرداری از تحقیقات روی بیماران با تروما به سر و یا ترومای متعدد و میوگلوبینوری غیر مرگ مغزی و یا مطالعات حیوانی می‌باشد (۶، ۷، ۹) که البته خود آن‌ها نیز نیازمند مطالعات و مستندات تحقیقاتی بیشتری هستند.

ولی در هر حال، اهمیت تعیین دوز مورد استفاده‌ی مانیتول در این بیماران به گونه‌ای است که با رسیدن به حداکثر اثربخشی این دارو، میزان عوارض به حداقل رسانده شود. در بررسی‌ها و مطالعات قبلی، تأثیر دو دوز ۰/۴ و ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم مانیتول مورد استفاده قرار گرفته است، به گونه‌ای که دوز ۰/۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم با حداقل عوارض جانبی همراه بوده ولی در دوز ۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم، فراوانی بروز اختلالات همودینامیک بیشتر بوده است (۴، ۱۳-۱۱). لذا



شکل ۱. الگوریتم اجرای مطالعه

صورتی که میزان کراتین فسفوکیناز اندازه‌گیری شده در هر مرحله به زیر دو هزار واحد در لیتر رسید، دوز بعدی تجویز نشد. داده‌های بدست آمده در نهایت وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) شده و با آزمون‌های آماری T-test، Chi-square و آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات، در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ ، تجزیه و تحلیل شد. نرمال بودن داده‌های کمی با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov بررسی گردید.

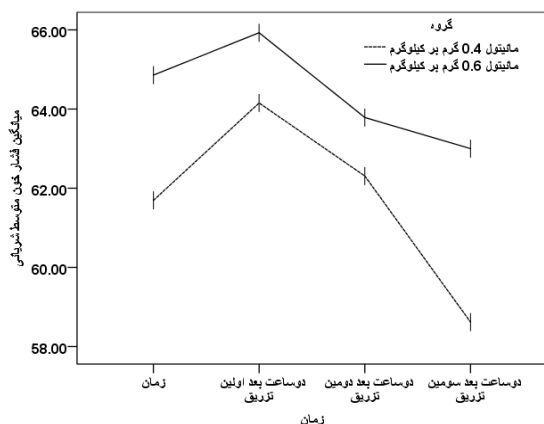
یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۰ بیمار دچار مرگ مغزی در دو گروه ۱۵ نفره‌ی دریافت‌کننده‌ی دوز ۰/۴ و ۰/۶ گرم بر کیلوگرم مانیتول وارد مطالعه شدند. در طی مدت مطالعه، ۲ بیمار (۱۳/۳ درصد) از گروه M1 و ۱ بیمار (۶/۷ درصد) از گروه M2 به علت ایست قلبی، فوت نمودند ولی فراوانی مرگ در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($P > 0/99$). همچنین یک بیمار (۶/۷ درصد) از گروه M1 بعد از آخرین تزریق، دچار افت کراتین فسفوکیناز به کمتر از ۲۰۰۰ شد که به علت افت عامل مذکور در بعد ۲۴ ساعت، از مطالعه خارج نشد. میانگین سن و وزن بیماران به ترتیب $28/7 \pm 9$ سال و

روش کار بدین صورت بود که بعد از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه، ۳۰ بیمار حائز شرایط ورود، در دو گروه ۱۵ نفره توزیع می‌شوند (شکل ۱). میزان پایه‌ی فشارخون، ضربان قلب و کراتین فسفوکیناز، GFR، BUN (Blood urea nitrogen)، کراتینین و سدیم و پتاسیم خون و ادرار در کلیه‌ی بیماران اندازه‌گیری شد و پس از هیدراتاسیون بیماران هر دو گروه با ۲۰ سی‌سی سرم نرمال‌سالین به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، به بیماران گروه اول (M1)، ۰/۴ گرم بر کیلوگرم مانیتول به همراه ۱ میلی‌اکی‌والان بی‌کربنات سدیم به ازای هر کیلوگرم (به شرط سدیم کمتر از ۱۴۵) و به بیماران گروه دوم (M2) ۰/۶ گرم بر کیلوگرم مانیتول به همراه ۱ میلی‌اکی‌والان بی‌کربنات سدیم به ازای هر کیلوگرم (به شرط سدیم کمتر از ۱۴۵) طی ۲۰ دقیقه داده شد و این مقادیر هر ۸ ساعت تا سه مرتبه تکرار شد.

میزان فشارخون و ضربان قلب بیماران ۲ ساعت پس از دریافت هر دوز مانیتول و میزان BUN، کراتین فسفوکیناز، pH ادرار و کراتینین ۸ ساعت پس از دریافت هر دوز مانیتول و میزان برون‌ده ادراری، سدیم و پتاسیم خون ۲ و ۸ ساعت پس از دریافت هر دوز مانیتول و میزان GFR، ۸ ساعت پس از آخرین دوز اندازه‌گیری شده و میانگین تغییرات مقادیر به دست آمده در دو گروه مقایسه شد. در

بررسی فشارخون و ضربان قلب بیماران در دو ساعت بعد از هر نوبت تزریق مانتول نشان داد، فشارخون متوسط و ضربان قلب در هیچ یک از زمان‌ها، بین دو گروه M1 و M2، اختلاف معنی‌دار نداشت و روند تغییرات پارامترهای فشار متوسط ($P = 0/67$) و ضربان قلب ($P = 0/68$) بین دو گروه اختلاف معنی‌دار پیدا نکرد (شکل ۲، ۳).



شکل ۲. روند تغییرات فشار متوسط در دو گروه ($P = 0/67$)

در جدول ۳، میانگین و انحراف معیار سطح املاح و الکترولیت‌های سرم و سدیم ادرار در قبل و بعد تزریق دفعات مانتول نشان داده شده است. برابر نتایج مذکور، سطح اوره خون در طی سه نوبت تزریق در گروه M2، کاهش معنی‌دار داشت ($P = 0/001$) ولی در گروه M1، تفاوت معنی‌دار ایجاد نشد. ولی در مجموع، میانگین تغییرات اوره بین دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($P = 0/26$). تغییرات سطح کراتینین خون در درون هر دو گروه تفاوت معنی‌دار پیدا کرد ولی میزان تفاوت، بین دو گروه معنی‌دار نبود ($P = 0/82$).

$12/1 \pm 69/2$ کیلوگرم بوده و ۲۲ نفر ($81/5$ درصد) مرد بودند. ۱۰ بیمار، اینوتروپ دریافت کرده و در مقابل، در ۶ نفر بیکرنات داده نشد. دو گروه مورد مطالعه از نظر توزیع سنی و جنسی، وزن، دریافت اینوتروپ و عدم دریافت بیکرنات، اختلاف معنی‌دار نداشتند (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی مشخصات دموگرافیک بیماران شامل: سن، جنس

و وزن بیماران دو گروه

متغیر	P	گروه (دوز مانتول)	
		گرم ۰/۶ بر کیلوگرم (M2)	گرم ۰/۴ بر کیلوگرم (M1)
میانگین سن (سال)	۰/۷۲	$28/1 \pm 8/7$	$29/4 \pm 9/6$
میانگین وزن (kg)	۰/۷۳	$68/4 \pm 11/5$	$70/1 \pm 13/1$
جنس	۰/۵۶	۱۲ (۸۵/۷)	۱۰ (۷۶/۹)
		۲ (۱۴/۳)	۳ (۲۳/۱)
دریافت اینوتروپ	۰/۶۹	۶ (۴۲/۹)	۴ (۳۰/۸)
دوز اینوتروپ دریافتی	۰/۶۴	$4/14 \pm 5/5$	$3/15 \pm 5/4$
عدم دریافت بیکرنات	۰/۳۹	۲ (۱۴/۳)	۴ (۳۰/۸)

برابر با جدول ۲، میانگین برون‌ده ادراری در قبل تزریق مانتول، بین دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت. همچنین در ۲ و ۸ ساعت بعد از اولین و دومین تزریق مانتول بین دو گروه M1 و M2، اختلاف معنی‌دار نداشت ولی در ۲ ساعت و ۸ ساعت بعد از سومین تزریق، میانگین برون‌ده ادراری در گروه M2 بطور معنی‌دار بالاتر بود. در بررسی درون گروهی، روند تغییرات برون‌ده ادراری در طی سه نوبت تزریق مانتول در هر دو گروه اختلاف معنی‌دار داشت ($P < 0/001$). همچنین در بررسی بین گروهی، روند تغییرات برون‌ده ادراری در بین دو گروه اختلاف معنی‌دار داشته و در مجموع، برون‌ده ادراری در گروه تحت M2، بیشتر بود ($P = 0/016$).

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار برون‌ده ادراری در دو گروه

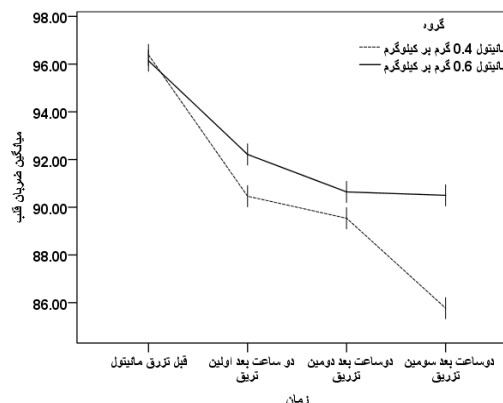
نوبت تزریق	زمان	میانگین حجم ادرار در دو گروه*		P*
		گرم ۰/۶ بر کیلوگرم (M2)	گرم ۰/۴ بر کیلوگرم (M1)	
قبل تزریق	۰	$1 \pm 0/31$	$0/89 \pm 0/44$	
اولین تزریق	۲ ساعت بعد	$2/68 \pm 0/62$	$2/38 \pm 0/57$	۰/۲
	۸ ساعت بعد	$1/05 \pm 0/36$	$0/88 \pm 0/29$	۰/۲
دومین تزریق	۲ ساعت بعد	$2/59 \pm 0/35$	$2/27 \pm 0/67$	۰/۱۳
	۸ ساعت بعد	$0/91 \pm 0/29$	$0/97 \pm 0/4$	۰/۶۸
سومین تزریق	۲ ساعت بعد	$2/84 \pm 0/81$	$2/05 \pm 0/46$	۰/۰۰۵
	۸ ساعت بعد	$1/01 \pm 0/20$	$0/82 \pm 0/19$	۰/۰۱۷
		$<0/001^{***}$	$<0/001$	P^{**}

*: بر حسب میلی‌لیتر بر حسب وزن بدن در ساعت

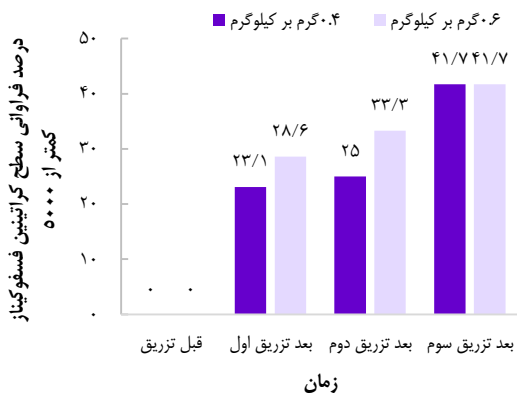
جدول ۳. میانگین و انحراف معیار سطح املاح و الکترولیت‌های سرم و سدیم ادرار در قبل و بعد تزریق دفعات مانیتول در دو گروه

P*	گروه (دوز مانیتول)		زمان	متغیر
	گرم بر کیلوگرم (M2)	گرم بر کیلوگرم (M1)		
۰/۳۴	۲۳/۵ ± ۶/۲	۲۱/۲۳ ± ۵/۸۵	قبل تزریق	BUN (Blood urea nitrogen)
۰/۱۹	۲۳ ± ۵/۰۸	۲۰/۴۶ ± ۴/۵۴	دو ساعت بعد تزریق ۱	
۰/۳۵	۲۱/۶۴ ± ۵/۲۳	۱۹/۹۲ ± ۳/۹۹	دو ساعت بعد تزریق ۲	
۰/۲۶	۲۱/۵۷ ± ۵/۵۴	۱۹/۵۴ ± ۳/۳۱	دو ساعت بعد تزریق ۳	
۰/۲۶	۰/۰۰۱	۰/۲	P**	
۰/۹۴	۱/۱۶ ± ۰/۲۸	۱/۱۵ ± ۰/۴۱	قبل تزریق	کراتینین
۰/۸۵	۱/۱۲ ± ۰/۲۸	۱/۱ ± ۰/۳۲	دو ساعت بعد تزریق ۱	
۰/۷۴	۱/۰۶ ± ۰/۲۳	۱/۰۳ ± ۰/۲۸	دو ساعت بعد تزریق ۲	
۰/۷۲	۱/۰۴ ± ۰/۲۳	۱ ± ۰/۲۸	دو ساعت بعد تزریق ۳	
۰/۸۲	۰/۰۰۵	< ۰/۰۰۱	P	
۰/۸۷	۱۴۰/۶ ± ۲/۱	۱۴۱/۹ ± ۳/۹	قبل تزریق	سدیم خون
۰/۶۱	۱۴۲/۴ ± ۶/۸	۱۴۴ ± ۹/۶	دو ساعت بعد تزریق ۱	
۰/۶۷	۱۴۲/۹ ± ۷/۵	۱۴۱/۵ ± ۹/۱	دو ساعت بعد تزریق ۲	
۰/۵۵	۱۳۳/۳ ± ۳۷/۸	۱۳۹/۸ ± ۸/۱	دو ساعت بعد تزریق ۳	
۰/۴۵***	۰/۴	< ۰/۰۰۱	P	
۰/۲۹	۴/۰۴ ± ۰/۴۴	۳/۸۴ ± ۰/۵۴	قبل تزریق	پتاسیم خون
۰/۰۵۲	۴/۱۱ ± ۰/۳۶	۳/۸۱ ± ۰/۴۱	دو ساعت بعد تزریق ۱	
۰/۰۳	۴/۱۹ ± ۰/۴۲	۳/۴۸ ± ۱/۰۷	دو ساعت بعد تزریق ۲	
۰/۰۰۶	۴/۲۶ ± ۰/۴	۳/۸۵ ± ۰/۳۲	دو ساعت بعد تزریق ۳	
۰/۰۰۸	۰/۱۵	۰/۳۳	P	
۰/۹۴	۴/۸۶ ± ۰/۳۶	۴/۸۵ ± ۰/۳۸	قبل تزریق	pH ادرار
۰/۹۴	۴/۸۶ ± ۰/۳۶	۴/۸۵ ± ۰/۳۸	دو ساعت بعد تزریق ۱	
۰/۹۷	۴/۹۳ ± ۰/۲۷	۴/۹۲ ± ۰/۴۹	دو ساعت بعد تزریق ۲	
۰/۳۵	۴/۸۶ ± ۰/۳۶	۵ ± ۰/۴۱	دو ساعت بعد تزریق ۳	
۰/۸۲***	۰/۶	۰/۲۲	P	
۰/۱۶	۹۸/۷ ± ۱۰/۶	۱۰۸/۸ ± ۲۴	قبل تزریق	سدیم ادرار
۰/۲۹	۹۷/۹ ± ۷/۸	۱۰۵/۴ ± ۲۴/۲	دو ساعت بعد تزریق ۳	
۰/۲***	۰/۷۴	۰/۲۲	P	

میانگین سطح سدیم خون در گروه M1 کاهش معنی‌دار داشت ولی در گروه M2 کاهش معنی‌دار دیده نشد و در مقایسه‌ی بین دو گروه، تغییرات سطح سریم خون بین دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($P = ۰/۴۵$). بررسی سطح پتاسیم خون نشان داد، تغییرات سطح این عنصر در هر دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت ولی اختلاف تغییرات، بین دو گروه معنی‌دار بود ($P = ۰/۰۰۸$)، بطوری که در مجموع در گروه M1، سطح پتاسیم به میزان ۰/۲۶ درصد و در گروه M2 به میزان ۵/۴ درصد افزایش پیدا کرد. تغییرات pH ادرار نیز در درون هر یک از گروه‌ها اختلاف معنی‌دار پیدا نکرده و در مقایسه‌ی بین گروهی نیز، اختلاف معنی‌دار بین دو گروه دیده نشد.

شکل ۳. روند تغییرات ضربان قلب در دو گروه ($P = ۰/۷۸$)

بوده و اختلاف دو گروه معنی دار بود ($P = 0/002$).



شکل ۴. درصد فراوانی سطح کراتین فسفوکیناز کمتر از ۵۰۰۰ در دو گروه

بحث

این مطالعه با هدف تعیین تأثیر دو دوز متفاوت ۰/۴ و ۰/۶ گرم بر کیلوگرم مانیتول در کاهش کراتین فسفوکیناز (CPK) در بیماران مرگ مغزی کاندید اهدای عضو انجام شد. دو گروه دریافت‌کننده مانیتول، از نظر توزیع متغیرهای دموگرافیک و بالینی از جمله: توزیع سنی و جنسی، وزن، دریافت اینوتروپ و بیکرنات و همچنین متغیرهای پایه از جمله فشارخون، ضربان قلب، برون‌ده ادراری، سطح کراتین فسفوکیناز و سرعت فیلتراسیون گلوبولینی اختلاف معنی دار نداشته و اثر مخدوش‌کننده‌ای از عوامل فوق بر روی نتایج مطالعه دیده نشد. از طرف دیگر با توجه به ثبات سطح پتاسیم در محدوده طبیعی در طی زمان مداخله و عدم کاهش سطح سدیم خون، به نظر نمی‌رسد تزریق دوز ۰/۴ یا ۰/۶ گرم بر کیلوگرم مانیتول، منجر به بروز اختلال الکترولیتی در بیماران گردد.

($P = 0/82$). میانگین سطح سدیم ادرار نیز در ابتدا و انتهای مداخله بین دو گروه، تفاوت معنی دار پیدا نکرد ($P = 0/2$).

میانگین سطح سرمی کراتین فسفوکیناز و سرعت فیلتراسیون گلوبولینی در دو گروه تحت تزریق دو گروه M1 و M2 در جدول ۴ نشان داده شده است. برابر جدول مذکور، تغییرات سطح کراتین فسفوکیناز (CPK) در هر دو گروه کاهش معنی دار داشت ولی میزان کاهش، بین دو گروه تفاوت معنی دار نداشت ($P = 0/98$). در مقابل، سرعت فیلتراسیون گلوبولینی در هر دو گروه افزایش معنی دار داشت ولی میزان تغییرات، بین دو گروه، اختلاف معنی دار نداشت ($P = 0/74$).

برابر نتایج بدست آمده، قبل از تزریق مانیتول، تمامی بیماران دارای سطح کراتین فسفوکیناز بالاتر از ۵۰۰۰ بودند. بعد از اولین و دومین تزریق، ۳ نفر از گروه M1 و ۴ نفر از گروه M2 (۲۳/۱) در مقابل ۲۸/۶ درصد)، بعد از سومین تزریق، ۵ نفر از هر گروه (۵۸/۳ درصد) دارای سطح کراتین فسفوکیناز زیر ۵۰۰۰ بودند و اختلاف دو گروه معنی دار نبود (شکل ۴).

قابل ذکر است از سه بیمار فوت شده، دو نفر بعد از دومین تزریق (۸ ساعت بعد از شروع مداخله) و یک بیمار بعد از سومین تزریق (۱۶ ساعت بعد شروع مداخله) فوت نمودند. میانگین GFR اولیه در گروه فوت نشده و فوت شده به ترتیب $19/7 \pm 93/15$ و $2/65 \pm 67$ بوده و بیماران فوت شده GFR پایین تری داشتند ($P = 0/032$). میانگین سطح کراتین فسفوکیناز اولیه در دو گروه زنده و فوت شده به ترتیب $4800/9 \pm 10167/8$ و $17000 \pm 2022/4$ بوده و اختلاف دو گروه معنی دار نبود ($P = 0/001$). همچنین سطح کراتین فسفوکیناز بعد از دومین تزریق در دو گروه مذکور به ترتیب $1778/8 \pm 8544/4$ و $18800 \pm 624/5$

جدول ۴. میانگین سطح سرمی کراتین فسفوکیناز و سرعت فیلتراسیون گلوبولینی در دو گروه

P*	گروه (دوز مانیتول)		زمان	متغیر
	گرم ۰/۶ بر کیلوگرم (M2)	گرم ۰/۴ بر کیلوگرم (M1)		
۰/۸۴	$9978/6 \pm 4953/9$	$10371/5 \pm 4823/4$	قبل تزریق	سطح سرمی کراتین فسفوکیناز (CPK)
۰/۷۴	$8845/7 \pm 4649/8$	8220 ± 5083	۸ ساعت بعد تزریق ۱	
۰/۹۹	$7796/4 \pm 4126/3$	$7816/9 \pm 4434/9$	۸ ساعت بعد تزریق ۲	
۰/۹۸	$6820 \pm 3648/3$	$6868/5 \pm 4414/8$	۸ ساعت بعد تزریق ۳	
۰/۹۸	$<0/001$	$<0/001$	P**	
۰/۸	$92/2 \pm 21/2$	$94/2 \pm 18/8$	قبل تزریق	سرعت فیلتراسیون گلوبولینی (GFR)
۰/۷۱	$102 \pm 25/6$	$105/2 \pm 18/5$	پایان مداخله	
۰/۷۴	۰/۰۲۷	۰/۰۰۴	P	

در بررسی ابتدایی داده‌های داخل جدول، بنظر می‌رسد، در گروه دریافت‌کننده مانیتول با دوز ۰/۶ گرم بر کیلوگرم وزن بیمار، مقدار BUN بطور معنی داری کاهش یافته و در عین حفظ پتاسیم خون در حد طبیعی، افت سدیم خون اتفاق نیافته است.

در یک مطالعه‌ی داخلی که توسط خمیزه و همکاران انجام گرفت، ۳۶۸ مورد پیوند کلیه در بیمارستان امام رضا(ع) مشهد مقدس مورد بررسی قرار گرفتند. به افراد دهنده‌ی کلیه ۵۰۰ میلی‌لیتر مانتیتول و ۵۰ میلی‌گرم فورسماید قبل از قطع حالب و در بیماران گیرنده‌ی ۵۰۰ میلی‌لیتر مانتیتول و ۳۰۰ میلی‌گرم فوروزماید، ۱۵ دقیقه قبل از برداشتن کلامپ شریانی تجویز شد. برابر نتایج این مطالعه، از ۳۶۸ مورد پیوند کلیه‌ی انجام شده در ۳۶۵ بیمار، در کمتر از ۵ دقیقه پس از برداشتن کلامپ عروقی، فونکسیون کلیه به صورت دیورز فوری برقرار شد. در تمامی بیماران قبل از برداشتن کلامپ، فشارخون سیستولیک کمتر از ۱۲۵ میلی‌متر جیوه نبوده است و با وجود پرفوزیون ۷-۴ لیتر مایع، نه تنها هیچگونه اختلال آب و الکترولیت جدی از نظر کلینیکی یا پاراکلینیکی در دهنده و گیرنده مشاهده نشده، بلکه به نسبت اوره و کراتینین و یونوگرام بیماران پیوندی نیز به سطح نرمال نزدیک شده است. در این مطالعه نتیجه‌گیری شد که استفاده از دیورتیک‌ها در زمان مناسب، باعث برقراری دیورز فوری در کلیه‌ی پیوندی و برقرار شدن فونکسیون کلیه می‌گردد (۲۰) که این یافته مؤید نتایج مطالعه‌ی ما می‌باشد، بطوری که در تحقیق ما، بیمارانی که دوز بالاتری از مانتیتول دریافت نمودند، از دیورز بالاتری برخوردار بوده و میزان برون‌ده ادراری در ۲۴ ساعت بعد تزریق (پس از چهارمین تزریق مانتیتول) در گروه دریافت‌کننده‌ی ۰/۶ گرم بر کیلوگرم مانتیتول، بالاتر بوده و در مجموع، روند برون‌ده ادراری در گروه مذکور، بالاتر از گروه ۰/۴ گرم بر کیلوگرم مانتیتول بود.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه‌ی ما نشان داد، استفاده از دوز ۰/۶ گرم بر کیلوگرم مانتیتول ارجحیتی بر دوز ۰/۴ گرم بر کیلوگرم این دارو در بهبود عملکرد کلیه و کاهش سطح کراتینین فسفوکیناز ندارد. در عین حال با توجه به محدودیت‌های این مطالعه از جمله کمی حجم نمونه و کوتاه بودن دوره‌ی پیگیری و عدم دسترسی به میزان بقای کلیه‌ی کاندید پیوند، انجام مطالعات بیشتر در این زمینه پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکترای تخصصی در رشته‌ی بی‌هوشی است که با شماره‌ی ۳۹۶۵۹۸ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان، تصویب و اجرا شد. لذا نویسندگان از حمایت‌های معاونت مذکور تقدیر و تشکر می‌نمایند.

یافته‌های مطالعه نشان داد میانگین برون‌ده ادراری در طی سه نوبت تزریق مانتیتول در بیمارانی که ۰/۶ گرم بر کیلوگرم از این دارو را دریافت نمودند بطور معنی‌دار بیشتر می‌باشد و هر چند که در گروه ۰/۴ گرم بر کیلوگرم نیز برون‌ده ادراری افزایش داشت ولی میزان افزایش در گروه ۰/۶ بیشتر بود. Nincevic و همکاران در مطالعه‌ی خود نشان داده‌اند که دوز ۰/۳ گرم بر کیلوگرم مانتیتول با بهبود برون‌ده ادراری در بیماران دچار مرگ مغزی همراه بوده است (۱۱). یافته‌های مطالعه‌ی ما نشان داد، روند تغییرات ضربان قلب و فشارخون بیماران دو گروه دریافت‌کننده‌ی دوز ۰/۴ و ۰/۶ گرم بر کیلوگرم مانتیتول، اختلاف معنی‌دار نداشت. به عبارت دیگر، افزایش دوز مانتیتول از ۰/۴ به ۰/۶، تأثیر معنی‌دار بر فشارخون و ضربان قلب بیماران ندارد. نتایج مطالعات Andrews و همکاران با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم (۶)، Shi و همکاران با دوز ۰/۴ گرم بر کیلوگرم (۷) و Aldman و همکاران با دوز ۰/۴ گرم بر کیلوگرم (۸) نشان داده است، تزریق مانتیتول در بیماران دچار ضربه‌های شدید مغزی می‌تواند از افت فشارخون و آسیب به ارگان‌ها از جمله آسیب کلیوی پیشگیری نماید. در مطالعه‌ی Nielsen و همکاران نشان داده شد، تزریق مانتیتول با افت قابل ملاحظه‌ی فشارخون و ضربان قلب همراه نمی‌باشد (۴).

بررسی تأثیر دو دوز مانتیتول بر روی الکترولیت‌های سرم بیماران دچار مرگ مغزی نشان داد، تزریق دوز ۰/۴ گرم بر کیلوگرم مانتیتول، تأثیری بر سطح الکترولیت‌های سرم از جمله اوره و کراتینین خون ندارد. هر چند که تغییرات سطح پتاسیم خون در دو گروه تفاوت معنی‌دار داشت.

در این راستا نتایج یک مطالعه‌ی حیوانی نشان داده است، مداخلات جراحی مغزی، باعث بالا رفتن سطح پتاسیم خون در رت می‌گردد (۱۷، ۱۸).

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد هر دو دوز ۰/۴ و ۰/۶ گرم بر کیلوگرم باعث کاهش سطح کراتینین فسفو کیناز و بهبود سرعت فیلتراسیون گلومرولی شده و تفاوت معنی‌داری بین دو دوز مذکور وجود ندارد. Zhang و همکاران در یک مطالعه‌ی مروری که بر روی ۵۵ مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی انجام دادند، چنین نتیجه‌گیری کرده‌اند که استفاده از مانتیتول در بیماران تحت عمل کرانیوتومی در حفظ همودینامیک بیماران مفید بوده ولی ممکن است منجر به عوارضی همچون اختلال الکترولیت‌ها و نقصان عملکرد کلیه گردد (۱۹) که این تناقض عملکرد مانتیتول، همانطور که پیشتر اشاره گردید، ممکن است به دوز مانتیتول مورد استفاده مربوط باشد (۱۱-۱۳).

References

- Blasco V, Leone M, Bouvenot J, Geissler A, Albanèse J, Martin C. Impact of intensive care on renal function before graft harvest: results of a monocentric study. *Crit Care* 2007; 11(5): R103.
- Pastore Neto M, Gonçalves RV, Machado CJ, Resende V. Factors associated with changes in creatine phosphokinase (CPK) in trauma patients submitted to the "Red Wave", with evolution to rhabdomyolysis. *Rev Col Bras Cir* 2018; 45(2): e1604.
- Nielsen FE, Cordtz JJ, Rasmussen TB, Christiansen CF. The association between rhabdomyolysis, acute kidney injury, renal replacement therapy, and mortality. *Clinical Epidemiology* 2020; 12: 989.
- Nielsen JS, Sally M, Mullins RJ, Slater M, Groat T, Gao X, et al. Bicarbonate and mannitol treatment for traumatic rhabdomyolysis revisited. *Am J Surg* 2017; 213(1): 73-9.
- Somagutta MR, Pagad S, Sridharan S, Nanthakumaran S, Arnold AA, May V, et al. Role of bicarbonates and mannitol in rhabdomyolysis: A comprehensive review. *Cureus* 2020; 12(8): e9742.
- Andrews RJ, Bringas JR, Muto RP. Effects of mannitol on cerebral blood flow, blood pressure, blood viscosity, hematocrit, sodium, and potassium. *Surg Neurol* 1993; 39(3): 218-22.
- Shi J, Tan L, Ye J, Hu L. Hypertonic saline and mannitol in patients with traumatic brain injury: A systematic and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(35): e21655.
- Aldman A, Lewis DH, Elfström J, Mårtensson J, Larsson J. The effect of mannitol on reperfusion after severe induced subtotal ischemia of the leg. A hemodynamic, biochemical and metabolic study in a pig hind limb model. *Int Angiol* 1994; 13(3): 246-50.
- Shi J, Tan L, Ye J, Hu L. Hypertonic saline and mannitol in patients with traumatic brain injury: A systematic and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(35): e21655.
- Sorani MD, Morabito D, Rosenthal G, Giacomini KM, Manley GT. Characterizing the dose-response relationship between mannitol and intracranial pressure in traumatic brain injury patients using a high-frequency physiological data collection system. *J Neurotrauma* 2008; 25(4): 291-8.
- Nincevic Z, Mestrovic J, Nincevic J, Sundov Z, Kuscevic D. Low-dose mannitol (0.3 g kg(-1)) improves the pulsatility index and minimum diastolic blood flow velocity in traumatic brain injury. *Brain Inj* 2015; 29(6): 766-71.
- Tan G, Zhou JY, Mao YC, Liu BW, Liao Q. [Most effective daily dose and use method of mannitol in patients with cerebral hemorrhage at acute stage [in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88(13): 889-91.
- Bebawy JF, Ramaiah VK, Zeeni C, Hemmer LB, Koht A, Gupta DK. The effect of furosemide on intravascular volume status and electrolytes in patients receiving mannitol: an intraoperative safety analysis. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25(1): 51-4.
- Lee YJ, Park S, Kim YW, Park KM, Kim IH, Park JH, et al. Rhabdomyolysis with peripheral neuropathy: a case series and literature review. *Am J Case Rep* 2018; 19: 1272-8.
- HitawalaAA, Garg P, Jain A, Nahar A. Severe hypokalemia mimicking brain death. *Indian J Crit Care Med* 2018; 22(9): 674-7.
- Francony G, Fauvage B, Falcon D, Canet C, Dilou H, Lavagne P, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med* 2008; 36(3): 795-800.
- Gottschalk A, Toung TJK. Effects of volume replacement for urinary losses from mannitol diuresis on brain water in normal rats. *Neurocrit Care* 2021; 35(1): 24-9.
- Gotoh O, Asano T, Koide T, Takakura K. Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. I: The time courses of the brain water, sodium and potassium contents and blood-brain barrier permeability to 125I-albumin. *Stroke* 1985; 16(1): 101-9.
- Zhang W, Neal J, Lin L, Dai F, Hersey DP, McDonagh DL, et al. Mannitol in critical care and surgery over 50+ years: a systematic review of randomized controlled trials and complications with meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol* 2019; 31(3): 273-84.
- Khazimeh B, Mahdavi R, Yeganeh MA. Evaluation of an emergency diuresis in 368 cases of renal transplant anesthesia from Imam Reza Hospital [in Persian]. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2012; 44(1): 23-9.

The Comparison of Two Different Doses of Mannitol on Creatine Phosphokinase (CPK) Reduction in Brain-Death Patients Who Candidates for Organ Donation: A Clinical Trial Study

Parviz Kashefi¹, Sayed Arash Mirsatari², Armindokht Shahsanaei³, Maryam Khalifesoltan⁴

Original Article

Abstract

Background: The aims of this study were to compare the effects of two doses of 0.4 and 0.6 mg/kg mannitol on the rate of diuresis, residual renal function, hemodynamic changes and creatine phosphokinase changes in brain death patients.

Methods: In a single-blind randomized clinical trial study on brain death patients hospitalized in the intensive care units of Al-Zahra Hospital in Isfahan, 30 brain death patients were divided into two groups of 15, the first group was given 0.4 g/kg mannitol and the second group was given 0.6 g/kg mannitol with 1 mEq of sodium bicarbonate per kg for 20 minutes. And these values were repeated up to three times every 8 hours. Creatine phosphokinase levels were measured 8 hours after each dose of mannitol and urinary output 2 and 8 hours after each dose of mannitol and renal function, 8 hours after the last dose, and the mean changes were compared between the two groups.

Findings: Mean changes in serum creatine phosphokinase level were significantly decreased in the two groups, but the rate of reduction was not significantly different between the two groups. Glomerular filtration rate was significantly increased in both groups, but the rate of change was not different between the two groups. Also, changes in urinary output were significantly different between the two groups.

Conclusion: The use of 0.6 g / kg of mannitol is not superior to the dose of 0.4 g / kg of this drug in improving renal function and reducing creatinine phosphokinase levels.

Keywords: Brain death; Creatine phosphokinase; Glomerular filtration rate; Hemodynamic monitoring; Mannitol

Citation: Kashefi P, Mirsatari SA, Shahsanaei A, Khalifesoltan M. **The Comparison of Two Different Doses of Mannitol on Creatine Phosphokinase (CPK) Reduction in Brain-Death Patients Who Candidates for Organ Donation: A Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2023; 41(739): 896-904.

1- Professor, Department of Anesthesia, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Anesthesia, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Anesthesia, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- General Practitioner, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Sayed Arash Mirsatari, Resident, Department of Anesthesia, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: dr.sam562@yahoo.com