

تأثیر داروی راسبوریکاز در عملکرد کلیوی کودکان مبتلا به صدمه‌ی حاد کلیه در بیمارستان دکتر شیخ

محمد اسماعیلی^۱، انوش اذرفر^۲، عقیل ا. کیخسروی^۳، محبوبه نعمت شاهی^۴، یلدا روانشاد^۵، احمد دلبری^۶،
عفت شیخ بهالالدین زاده^۷

^۱ دانشیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

^۲ استادیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

^۳ فلوشیپ نفرولوژی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

^۴ دستیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

^۵ متخصص پزشکی اجتماعی، معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۶ استادیار سالمندی، مرکز تحقیقات سلامت سالمندان، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

^۷ کارشناسی گروه روان پرستاری دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

نشانی نویسنده مسئول: مشهد، بیمارستان دکتر شیخ، گروه نفرولوژی انوش اذرفر

E-mail: azarfara@mums.ac.ir

وصول: ۹۲/۶/۱۸، اصلاح: ۹۲/۸/۲۰، پذیرش: ۹۲/۱۰/۲۴

چکیده

اهداف: هیپراوریسمی تظاهراتی از چندین پاتولوژی است که به دلیل عوارض شدید نیاز به درمان به موقع و سریع دارد. افزایش شدید و ناگهانی اسید اوریک اغلب منجر به صدمه‌ی کلیه می‌شود. راسبوریکاز در مقایسه با آلوپورینول موجب کاهش سریع اسیداوریک و جلوگیری از تجمع آن در بیماران با بدخیمی خونی و صدمه حاد کلیوی می‌گردد. در این مطالعه اثر راسبوریکاز در درمان AKI و هیپراوریسمی بررسی شد.

روش‌ها: ۱۵ بیمار با صدمه‌ی حاد کلیه در بخش نفرولوژی بیمارستان دکتر شیخ از مهر ماه ۱۳۹۰ تا پایان شهریور ۱۳۹۲ مورد مطالعه قرار گرفتند. در کنار درمان معمول، از راسبوریکاز در ۵۰ml محلول نرمال سالین به طور داخل وریدی طی ۳۰ دقیقه استفاده شد. در طی درمان و پس از آن بیمار از نظر عوارض احتمالی معاینه و در صورت نیاز درمان شد. قبل از تزریق راسبوریکاز و روز اول، سوم و هفتم بعد از آن میزان اوره، کراتینین، اسیداوریک، حجم ادرار و میزان فیلتراسیون گلومرولی تعیین و با استفاده از آزمون تی زوجی مقایسه انجام شد.

یافته‌ها: در طی ۲۴ ساعت سطح سرمی اسیداوریک در تمام بیماران به صورت دراماتیک کاهش یافت. بهبودی در میزان فیلتراسیون گلومرولی و حجم ادرار مشاهده شد. سطوح سرمی اوره و کراتینین از روز اول درمان تا روز هفتم کاهش یافت به جز کراتینین بین روز قبل درمان با روز اول که تفاوت آماری نداشت.

نتیجه‌گیری: راسبوریکاز در بهبود عملکرد کلیه در بیماران مبتلا به AKI موثر است.

کلید واژه‌ها: راسبوریکاز، نارسایی حاد کلیه، کودکان، هیپراوریسمی

مقدمه

نارسایی کلیوی مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی می باشد. ۱۵ کودک مبتلا به صدمه ی حاد کلیه (AKI) در بیمارستان تخصصی اطفال دکتر شیخ (مشهد) از مهر ماه ۱۳۹۰ تا پایان شهریور ۱۳۹۲ مورد مطالعه قرار گرفتند. روش نمونه گیری غیر احتمالی و آسان بود. با استفاده از شرح حال، معاینه ی بالینی و آزمایشات سرمی اطلاعات جمع آوری و جهت محاسبه ی GFR از فرمول شوارتز استفاده شد. معیار های ورود شامل ابتلا به صدمه ی حاد کلیه همراه با اسید اوریک بالای 4 mg/dl و تکمیل فرم رضایت آگاهانه و معیار های خروج شامل عدم رضایت به شرکت در مطالعه، کودکان مبتلا به نارسایی مزمن کلیه، نارسایی حاد بدون اسید اوریک بالا و بیماری فاویسم (G6PD) و نیز متغیرها شامل Urea، Cr، GFR، جنس، سن، نارسایی حاد کلیه بود.

علاوه بر درمان های معمول برای AKI (اقدامات حمایتی شامل تنظیم آب و الکترولیت و در صورت نیاز انجام دیالیز)، از راسبوریکاز 0.15 mg/kg یک بار در روز در ۵۰ ml محلول نرمال سالین به طور داخل وریدی طی ۳۰ دقیقه استفاده شد. در طی درمان و پس از آن بیماران از نظر بروز عوارض احتمالی توسط همکار پزشک به طور مکرر مورد معاینه قرار گرفتند و در صورت نیاز درمان انجام شد.

قبل از تزریق راسبوریکاز و روز اول وسوم و هفتم بعد آن، سطح سرمی اوره، کراتینین، اسید اوریک انجام و GFR و حجم ادرار نیز اندازه گیری شد. جهت آنالیز داده های مطالعه از نرم افزار spss 11.5 و آزمون تی زوجی استفاده شد. در این مطالعه مقدار $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۱۵ شرکت کننده در مطالعه کمترین سن، بین

صدمه ی حاد کلیه (AKI) با افزایش قابل برگشت درغلظت خونی کراتینین و مواد زاید نیتروژنی و ناتوانی کلیه برای تنظیم و هومئوستاز آب و الکترولیت اطلاق می گردد. تعریف واحدی از AKI وجود ندارد و در اغلب موارد به عنوان تغییر ناگهانی سطح کراتینین سرم بیان می شود (۱).

شیوع AKI در کودکان نسبتا بالا است (۱). AKI ممکن است به صورت پره رنال، post renal و درگیری خود کلیه (intrinsic) باشد (۲). جهت مشخص شدن علت AKI گرفتن شرح حال، معاینه ی بالینی و بررسی نمونه ی ادرار ضروری است (۲). اسید اوریک بالای خون در بیماران مبتلا به AKI، لنفوم، لوسمی و سایر بیماریهای میلوپرولیفراتیو با رسوب داخل توبولی کریستالهای اسیداوریک منجر به تشدید یا ایجاد AKI همراه با اولیگوری و آنوری می گردد (۲،۳). هیپراوریسمی خفیف و مزمن نیز به کلیه صدمه می زند (۴).

جهت پیشگیری از ایجاد نروپاتی اسید اوریک در بیماران با شیمی درمانی و درمان نارسایی حاد کلیه با هیپراوریسمی علاوه بر درمان علت بوجود آورنده، کاهش اسید اوریک خون با استفاده از آلپورینول از ارکان اصلی درمان می باشد اما اغلب آلپورینول در پیشگیری و درمان سندرم لیز تومور موثر نمی باشد. زیرا بایستی چندین روز قبل از شیمی درمانی شروع گردد (۲،۳).

راسبوریکاز در کاهش اسیداوریک و پیشگیری از تجمع آن در بیماران با بدخیمی خونی و هیپراوریسمی موثر است. راسبوریکاز در انتهای مسیر کاتابولیک پورین عمل می نماید و در مقایسه با آلپورینول موجب تجمع هیپوگزانتین و گزانتین نمی شود (۴).

در مطالعات معدودی به بررسی اثر راسبوریکاز در بهبود عملکرد کلیه در بیماران مبتلا به هیپراوریسمی و AKI پرداخته شده است (۴،۵،۹). لذا اثر راسبوریکاز بر درمان معمول AKI در بهبود عملکرد کلیوی و برگشت

جدول ۱: مقایسه ی اوره، کراتینین، اسید اوریک، GFR و حجم ادرار در روزهای مختلف درمان

مقایسه	p-value
اوره: قبل درمان و ۱ روز بعد درمان	۰,۰۱۶
اوره: ۱ روز بعد درمان و ۳ روز بعد درمان	≤۰,۰۰۱
اوره: ۳ روز بعد درمان و ۷ روز بعد درمان	≤۰,۰۰۱
Cr: قبل درمان و ۱ روز بعد درمان	۰,۱۵۷
Cr: ۱ روز بعد درمان و ۳ روز بعد درمان	۰,۰۰۱
Cr: ۳ روز بعد درمان و ۷ روز بعد درمان	≤۰,۰۰۱
اسید اوریک: قبل درمان و ۱ روز بعد درمان	≤۰,۰۰۱
اسید اوریک: ۱ روز بعد درمان و ۳ روز بعد درمان	۰,۰۳۷
اسید اوریک: ۳ روز بعد درمان و ۷ روز بعد درمان	≤۰,۰۰۱
GFR: قبل درمان و ۱ روز بعد درمان	۰,۰۰۱
GFR: ۱ روز بعد درمان و ۳ روز بعد درمان	۰,۰۰۱
GFR: سه روز بعد از درمان و هفت روز بعد از درمان	≤۰,۰۰۱
حجم ادرار: قبل از درمان و ۱ روز بعد درمان	۰,۰۲۳
حجم ادرار: ۱ روز بعد درمان و ۳ روز بعد درمان	≤۰,۰۰۱
حجم ادرار: ۳ روز بعد درمان و ۷ روز بعد درمان	≤۰,۰۰۱

جدول ۲: میانگین مقادیر متغیرها در روزهای مختلف

متغیرها	قبل از درمان	یک روز بعد از درمان	سه روز بعد از درمان	هفت روز بعد از درمان
اوره	۲۳۵/۵۳ ± ۷۱/۰۱	۲۰۰/۶۲ ± ۷۲/۱۶	۱۵۸/۱۳ ± ۸۱/۳۴	۸۷/۱۰۰ ± ۷۳/۷۶
کراتینین	۴/۷۷ ± ۲/۱۱	۴/۷۷ ± ۲/۱۱	۳/۳۹ ± ۱/۴۳	۲/۳۵ ± ۱/۷۵
اسیداوریک	۱۵ ± ۰/۸۵	۱/۱۶ ± ۰/۸۴	۱/۹۳ ± ۰/۷۷	۲/۴۴ ± ۰/۰۶
GFR	۱۱/۳۱ ± ۷/۰۴	۱۳/۶۳ ± ۷/۴۷	۱۷/۶۱ ± ۹/۶۹	۳۲/۳۳ ± ۱۶/۰۸
میزان ادرار	۰/۳۶ ± ۰/۲۰	۰/۴۸ ± ۰/۲۰	۰/۷۴ ± ۰/۳۱	۱/۱۱ ± ۰/۴۴

داشته است (جدول ۲).

بیماران ۱سال و بیشترین سن ۱۲سال و میانگین سنی ۴سال داشتند. شش نفر مونث (۴۰٪)، نه نفر مذکر (۶۰٪) بودند.

بحث

نتایج مطالعه ی ما نشان داد که راسبوریکاز در بهبود عملکرد کلیه در بیماران با صدمه ی حاد کلیه همراه با هیپراوریسمی موثر است. علت صدمه ی حاد کلیه در بیماران این مطالعه شامل ۸ بیمار با سندرم همولیتیک اورمیک (HUS: Hemolytic Uremic Syndrome)، ۴ بیمار با سپتی سمی، ۲ بیمار با بدخیمی خونی (ALL: Acute Lymphoblastic Lymphoma) و ۱ بیمار با گلوومرولونفریت بود.

همه آیتم های مورد سنجش در این مطالعه در روزهای مختلف درمان نسبت به قبل آن تغییر معنی داری داشت. به جز سطح کراتینین سرمی روز قبل و روز اول

آزمون تی زوجی (Ttest) جهت تشخیص تفاوت هر کدام از متغیرهای مورد بررسی در مطالعه (اوره، کراتینین، اسید اوریک، GFR، حجم ادرار) در روزهای مختلف درمان با روزهای قبل آن نشان می دهد که همه آیتم های مورد سنجش در روزهای مختلف درمان نسبت به قبل تغییر معنی داری داشته اند، به جز کراتینین بین روز قبل و روز اول بعد درمان ($P=0,157$) که تفاوت آماری نداشت (جدول بررسی تغییرات اندازگیری مکرر اوره، کراتینین، اسید اوریک، GFR، حجم ادرار در طی زمان نشان داد که کلیه این متغیرها در طی زمان (قبل درمان، روز اول، روز سوم و روز هفتم) تغییر معنی داری

Liu و همکاران (۸) اثربخشی بهتر راسبوریکاز در مقایسه با آلپورینول در سندرم لیز تومور ناشی از بدخیمی را نشان دادند. آلپورینول در موارد هیپراوریسمی خفیف موثر است ولی در موارد هیپراوریسمی شدید و سندرم لیز تومور ناشی از بدخیمی، استفاده از راسبوریکاز از تجمع اسیداوریک، گزانتین و هیپوگزانتین جلوگیری می نماید.

در مطالعه‌ی Pession و همکاران (۴) نشان داده شد که راسبوریکاز در کاهش سطح سرمی اسیداوریک و پیشگیری از تجمع آن بسیار موثرتر از آلپورینول می باشد. تاکنون مطالعات اندکی در زمینه‌ی اثر راسبوریکاز در صدمه‌ی حاد کلیه با هیپراوریسمی انجام شده که همه به صورت گزارش موارد بوده است.

تجویز راسبوریکاز در کنار درمان معمول، باعث بهبود عملکرد کلیه (اوره، کراتینین، اسید اوریک، GFR و حجم ادرار) در بیماران مبتلا به AKI با هیپراوریسمی می گردد. پیشنهاد می شود مطالعات با تعداد نمونه‌ی بیشتر و به صورت مقایسه با گروه کنترل انجام شود.

تقدیر و تشکر

این کارآزمایی بالینی در IRCT با شماره ۱۴۶۳۷ ثبت شده است. این مطالعه با حمایت مالی معاونت آموزشی-پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد و برگرفته از پایان نامه‌ی فوق تخصصی با شماره‌ی طرح ۹۱۰۶۸۹ می باشد.

بعد درمان ($P=0,157$) که تفاوت آماری نداشت. با توجه به این که تغییرات کراتینین نسبت به سایر متغیرها از جمله اوره به صورت تاخیری می باشد این مسئله امری طبیعی به نظر می رسد و نتایج مطالعه را تحت تأثیر قرار نمی دهد.

پاتوژنز AKI پیچیده است و با انقباض عروق کلیه، استرس اکسیداتیو، صدمات توبولر و میکروواسکولر و التهاب بافتی مشخص می شود. در بعضی شرایط AKI مرتبط با افزایش اسیداوریک سرم ناشی از افزایش تولید یا کاهش دفع می باشد. افزایش قابل توجه سطح اسیداوریک از طریق فوق اشباع شدن آن داخل توبولها، تشکیل کریستال و انسداد داخل کلیه (نفروپاتی اورات حاد) منجر به AKI می گردد. این امکان وجود دارد که اسیداوریک در غلظت‌هایی که منجر به انسداد توبولی نمی شود نیز، پیش آگهی کلیه را تحت تأثیر قرار دهد. لذا بررسی سطح سرمی اسید اوریک در بیماران بستری به دلیل AKI ضروری می باشد.

هومن و همکاران در سه بیمار مبتلا به صدمه حاد کلیه و هیپراوریسمی از دوز منفرد راسبوریکاز استفاده نمودند. راسبوریکاز به صورت دراماتیک موجب بهبود هیپراوریسمی گردید و سطح سرمی کراتینین کاهش یافت. نویسندگان نتیجه گرفتند که راسبوریکاز می تواند درمان انتخابی موثر جهت کاهش سطح سرمی اوریک اسید باشد و نارسایی کلیه‌ی ثانوی به نفروپاتی اسید اوریک را بهبود بخشد (۹).

Kennedy و همکار (۶)، Jeha و همکاران (۷) و

References

1. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(2): 253-63.
2. Akcay A, Turkmen K, Lee D, Edelstein CL. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2010;3:129-40.
3. Barakat AJ. Presentation of the child with renal disease and guidelines for referral to the pediatric nephrologist. *Int J Pediatr*. 2012;2012:978673.
4. Pession A, Melchionda F, Castellini C. Pitfalls, prevention, and treatment of hyperuricemia during tumor lysis syndrome in the era of rasburicase (recombinant urate oxidase). *Biologics*. 2008 ;2(1):129-41.
5. Cammalleri L, Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout. *Int J Med Sci*. 2007;4(2):83-93.
6. Kennedy LD, Koontz S, Rao K. Emerging role of rasburicase in the management of increased plasma uric

- acid levels in patients with hematologic malignancies. *J Blood Med.* 2011;2:1-6.
7. Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, Shen V, Shenoy S, Blaney S, Camitta B, Pui CH. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia.* 2005 ;19(1):34-8.
 8. Liu CY, Sims-McCallum RP, Schiffer CA. A single dose of rasburicase is sufficient for the treatment of hyperuricemia in patients receiving chemotherapy. *Leuk Res.* 2005;29(4):463-5.
 9. Hooman N, Otukesh H. Single dose of rasburicase for treatment of hyperuricemia in acute kidney injury: a report of 3 cases. *Iran J Kidney Dis.* 2011;5(2):130-2.

Effect of Rasburicase in renal function in children with acute kidney injury in Sheikh Children's Hospital

Mohammad Esmaeili

Associate professor of Pediatric nephrology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Anoosh Azarfar

Assistant professor of Pediatric nephrology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Aghilallah Keykhosravi

Flu ship of Pediatric nephrology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Mahboobe Neamatshahi

Resident of Social Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Yalda Ravanshad

Assistant Professor of Social Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Delbari Ahmad

Assistant Professor, Aging Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

Effat Sheikhabaeddini

MSc, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Received:09/09/2013, **Revised:**10/11/2013, **Accepted:**14/01/2014

Corresponding Author:

Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
E-mail: azarfara@mums.ac.ir

Abstract

Aims: Acute kidney injury (AKI) is characterized by a reversible increase in the blood concentration of creatinine and nitrogenous waste products and by the inability of the kidney to regulate fluid and electrolyte homeostasis appropriately.

Hyperuricemia is a feature of several pathologies and requires an appropriate and often early treatment, owing to the severe consequences that it may cause. A rapid and massive raise of uric acid, mainly damage the kidney.. Rasburicase, compared to allopurinol, results in more rapid reduction of uric acid and prevent its accumulation in patients with hematologic malignancy with hyperuricemia and AKI.

Methods: We evaluated the efficacy of rasburicase (0.15 mg/kg) administered as single dose in 15 patient with AKI in sheikh hospital, Mashhad University of medical Sciences. Beside conventional therapy, infusion of Rasburicase in 50^{cc} normal saline in 30 minute intravenously was done and all adverse reaction was treated.

Before injection of Rasburicase and 1st, 3rd and 7rd day after it urea, creatinine, uric acid and urine output were determined and compared.

Results: Within first 24 hour, the levels of serum uric acid in all patients decreased dramatically. there was a significant improvement in estimated GFR and urine output. Urea and creatinine level decreased from Day 0 to Day 7 but there was no difference between creatinine before treatment and 1st day.

Conclusion: Rasburicase is effective for management of hyperuricemia and uremia in AKI Patients.

Key Words: Rasburicase, children, Acute kidney injury, Hyperuricemia