



## The effect of aminophylline on renal function after liver transplant surgery

Mohammad Hossein Eghba<sup>1</sup> ID, Afra Pirahmadi<sup>2</sup>, Alireza Abbasi<sup>3</sup>, Mohammad Bagher Khosravi<sup>4</sup>, Amin Valipour<sup>5</sup>, Mohammad Farhadi<sup>6</sup> ID

1. Associate Professor, Department of Anesthesiology and Critical Care, Anesthesia and Critical Care Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
2. Anesthesiology resident, Department of Anesthesiology and Critical Care, Anesthesia and Critical Care Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
3. MD, Clinical research development center, Amir oncology hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
4. Associate Professor, Department of Anesthesiology and Critical Care, Anesthesia and Critical Care Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. Anesthesiology resident, , Department of Anesthesiology and Critical Care, Anesthesia and Critical Care Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
6. MD, Clinical research development center, Amir oncology hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

### ABSTRACT

**Aim and background:** The risk of kidney injuries following liver transplantation surgery is high. Aminophylline, a non-specific adenosine receptor antagonist, has been suggested as a preventive measure against post-operative kidney injury.

**Material and Methods:** This double-blind, randomized clinical trial involved 100 patients divided into two groups: Group A (intervention group, 50 patients) received aminophylline, while Group B (control group, 50 patients) received standard care. Variables were measured pre-and post-operatively for up to 5 days, and the results were analyzed.

**Results:** The use of aminophylline was associated with a 2% reduction in the incidence of kidney failure, a 12% reduction in severe kidney function loss, and a 12% reduction in moderate kidney function loss compared to the control group. However, no statistically significant difference between the intervention and control groups regarding KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) levels was observed. The mean serum AST levels on the fourth and fifth postoperative days, hospital stay duration, and IVC clamp time were lower in the intervention group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The results of this study suggest that, despite the positive effects of aminophylline on GFR (glomerular filtration rate), it does not significantly reduce kidney failure based on the updated KDIGO criteria.

**Keywords:** Acute Kidney Injury, Acute Renal Failure, Aminophylline, Liver Transplant Surgery

►Please cite this paper as:

Eghbal MH, Pirahmadi A, Abbasi A, Khosravi MB, Valipour A, Farhadi M [The effect of aminophylline on renal function after liver transplant surgery (Persian)]. J Anesth Pain 2025;15(4):44-56.

**Corresponding Author:** Mohammad Farhadi, MD, Clinical research development center, Amir oncology hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

**Email:** fsunroo@gmail.com

## فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۱۵، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۳

## بررسی تاثیر آمینوفیلین بر عملکرد کلیوی پس از اعمال جراحی پیوند کبد

محمد حسین اقبال<sup>۱</sup>، افرات پیراحمدی<sup>۲</sup>، علیرضا عباسی<sup>۳</sup>، محمدباقر خسروی<sup>۴</sup>، امین والی پور<sup>۵</sup>، محمد فرهادی<sup>۶\*</sup>

۱. دانشیار گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبتهای ویژه، دانشگاه علوم پزشکی، شیراز، ایران
۲. دستیار تخصصی گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبتهای ویژه، دانشگاه علوم پزشکی، شیراز، ایران
۳. پزشک عمومی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان انکولوژی امیر دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۴. استاد گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبتهای ویژه، دانشگاه علوم پزشکی، شیراز، ایران
۵. دستیار تخصصی گروه بیهوشی و مراقبتهای ویژه، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبتهای ویژه، دانشگاه علوم پزشکی، شیراز، ایران
۶. پزشک عمومی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان انکولوژی امیر دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۱

تاریخ بازبینی: ...

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۲۰

## چکیده

**زمینه و هدف:** شانس بروز آسیب های کلیوی پس از اعمال جراحی پیوند کبد بالا می باشد. آمینوفیلین، یک آنتاگونیست غیر اختصاصی رسپتور آدنوزین می باشد و ادعا شده که میتواند در جهت پیشگیری از آسیب کلیوی پس از عمل جراحی شود.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور ۱۰۰ نفر بیمار به دو گروه A, B تقسیم شدند. گروه A شامل ۵۰ نفر (گروه مداخله) که داروی آمینوفیلین دریافت گروه B نیز گروه کنترل فقط از مراقبتهای معمول بهره بردند. متغییرها در دو گروه قبل از عمل و پس از عمل تا ۵ روز اندازه گیری شده و نتایج آنها مورد بررسی قرار گرفتند.

**نتایج:** استفاده از آمینوفیلین باعث کاهش شیوع نارسایی کلیه به میزان ۲٪ و کاهش شیوع ازدست دادن شدید عملکرد کلیه به میزان ۱۲٪، و کاهش شیوع از دست دادن متوسط عملکرد کلیه به میزان ۱۲٪ نسبت به گروه کنترل نشان داده شده است. اما تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه مداخله و شاهد از نظر سطح KDGIO وجود نداشت. میانگین AST سرم، در روزهای چهارم و پنجم مدت زمان اقامت بیمار در بیمارستان، IVC clamp Time در گروه مداخله کمتر بود ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه اجازه میدهد که ادعا کنیم استفاده از آمینوفیلین علی رغم نتایج مطلوبی که بر شاخص GFR نشان داده است، بر اساس شاخص جدید KDGIO تاثیر بسزایی بر کاهش نارسایی کلیوی ندارد. **واژه های کلیدی:** آسیب حاد کلیوی، نارسایی حاد کلیوی، آمینوفیلین، اعمال جراحی پیوند کبد

**نویسنده مسئول:** محمد فرهادی، پزشک عمومی، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان انکولوژی امیر دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

پست الکترونیک: fsunroo@gmail.com

## مقدمه

بیمارانی که مورد جراحی پیوند کبد قرار می‌گیرند شانس بروز آسیب کلیوی بالایی دارند<sup>(۱)</sup>. در طول ۲۵ سال گذشته تعداد جراحی‌های پیوند کبد از ۵۵۰ به ۴۵۰۰ مورد در هر سال در اروپا افزایش یافته است. میانگین میزان بقا نیز در این مدت از ۳۴٪ ق از سال ۱۹۸۵ به ۹۰٪ در سالهای اخیر افزایش پیدا کرده است. میزان بقای ۵ ساله نیز از ۲۲٪ به ۷۰٪ افزایش یافته است. با وجود اهمیت روز افزون این درمان یکی از مهم‌ترین مشکلات بعد از این نوع عمل جراحی آسیب‌های کلیوی است. میزان شیوع نارسایی مزمن کلیوی ۵ سال بعد از پیوند کبد ۱۸٪ گزارش شده است که خود مستقلاً با مرگ و میر بیماران در ارتباط است. در برخی مطالعات گزارش شده است که ۴۳٪ از بیماران بعد از جراحی پیوند کبد به *renal failure* مبتلا میشوند که از این میان ۲۵٪ دچار *moderate renal failure (CKD III)* در مدت ۶ ماه تا ۱۰ سال پس از پیوند شامل میشوند<sup>(۲،۳)</sup>.

در جراحی پیوند کبد *renal failure* با مکانیسم‌های مختلفی ایجاد میشود. بیماران تحت جراحی پیوند کبد به علت مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۱ به ۲ و سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی به جهت جلوگیری از پس زدن پیوند، سیستم خودتنظیمی ناسالمی دارند. با افزایش بار محلول در توپولها ذخایر انرژی کاهش و تولید آدنوزین افزایش یافته که باعث انقباض عروقی پیش‌گلوبولولی و کاهش جریان خون کلیه میشود تا با ایفای نقشش در فیزیولوژی فیدبک توپولوگومرولار تعادل انرژی در کلیه برقرار شود<sup>(۴-۶)</sup>. سن، جنس، هیپاتیت، دیابت، فشارخون قلبی، آسیب، مدت بستری دارو، شاخص توده بدنی، فیلتراسیون گلوبومول کلیوی، داروهای غیراستروئیدی ضد التهاب، آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۱ به ۲ و بتابلاکر و مدت زمان جراحی عوامل خطر ساز حین

عمل و عفونت، وازوپرسور، تزریق خون آنزیم لاکتات، آنزیمهای کبدی، دیالیز، روزهای بستری در بخش مراقبتهای ویژه، تهویه مکانیکی بیش از ۲۴ ساعت، تاکرولیموس، سیکلوسپورین. به عنوان عوامل خطر ساز و مستعد کننده ای برای بروز آسیب کلیوی پس از عمل جراحی پیوند کبد معرفی شده اند<sup>(۷-۱۰)</sup>. مطالعات نشان می‌دهد که بیماران با تعداد ریسک فاکتور بیشتر در ریسک بالاتری برای آسیب کلیوی<sup>(۸)</sup> و بیماران با آسیب کلیوی در ریسک بالاتری برای مرگ و میر قرار دارند<sup>(۱۲)</sup>. در ضمن مطالعات نشان داده اند بعضی تدابیر پیش بینی شده می‌تواند جلوی بروز آسیب‌های کلیوی پس از عمل جراحی پیوند کبد را بگیرد<sup>(۱۱، ۱۳)</sup>. مطالعات مختلف نقش بسیاری از داروهای پیشنهادی را برای بهبود عملکرد کلیوی و پیشگیری از این آسیب در عمل جراحی را بررسی کرده است: از جمله دوپامین فنولدوپام، دیورتیک‌ها، نائریورتیک پیتیدها، پلاک‌کننده‌های کانال کلسیمی بعضی از پروستاگلاندینها، بعضی از آنتی‌اکسیدان‌ها و آنتاگونیست‌های آدنوزین<sup>(۱۴)</sup> و آمینوفیلین<sup>(۱۱، ۱۲)</sup>.

به نظر می‌رسد که کاهش مقاومت عروقی ناشی از استفاده آمینوفیلین می‌تواند در پیشگیری از آسیب کلیوی مؤثر باشد<sup>(۱۳)</sup>. یک متآنالیز شبکه‌ای برای مطالعه راهکارهای پیشگیری از aki نقش آمینوفیلین (۵۹٪) را پس از میلرنون (۷۶٪) دگزمدمتومیدین (۷۰٪) لووسیمندان (۷۰٪) برای این منظور پس از جراحی‌های قلبی در اطفال پیشنهاد داده است<sup>(۱۴)</sup>. آزاد سازی و تجمع آدنوزین در شرایط جراحی بدلیل استعداد بیشتر کلیه‌ها به، اختلال عملکرد و ایسکمی، اختلال احتمالی خودتنظیمی کلیه و فیدبک توپولوگومرولار عاملی برای انقباض عروقی در کلیه‌ها و در نهایت کاهش خونرسانی به آنها و کاهش فیلتراسیون گلوبومول کلیوی و آسیب بیشتر می‌شود<sup>(۵)</sup>.

### روش کار

در گروه A، مقدار 5 mg/kg آمینوفیلین بصورت بولوس بعد از اینداکشن به بیماران پیوند کبد داده شد و سپس بیماران آمینوفیلین را بصورت انفیوزاسیون مداوم با دوز 0.25 mg/kg/h تا ۴۸ ساعت پس از عمل دریافت کردند. جهت رعایت اصول کورسازی مطالعه نرمال سالین با حجم برابر با آمینوفیلین به بیماران گروه شاهد تزریق شد. فیلتراسیون گلومرول کلیوی (با استفاده از Cochrout and Gault) و کراتینین سرم قبل از عمل اندازه گیری شد. پس از عمل فیلتراسیون گلومرول کلیوی و کراتینین سرم و حجم ادرار ساعتی را هر روز یک بار تا ۵ روز اندازه گیری شد. سپس مقدار این شاخص ها برای هر دو گروه را قبل و بعد از عمل با هم مورد مقایسه قرار دادیم. در ضمن قابل ذکر است که میزان آسیب کلیوی بر اساس معیار KDIGO مقایسه شده است.

روش بیهوشی در تمام بیماران یکسان و شامل اینداکشن میدازولام 0.5-0.7 mg/kg، سوفنتانیل 0.2-0.3 mg/kg، سدیم تیوپنتال 3-4 mg/kg، پاولن 0.1-0.2 mg/kg، مورفین 0.1 mg بود. در نگهداری بیهوشی نیز بطور معمول از بیهوشی های استنشاقی یا درون رگی بنا بر نیاز بیمار استفاده شد.

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS آنالیز گردید. برای بررسی نرمالیتی از Kolmogorv Smirnov استفاده شد. همچنین برای مقایسه متغیرها بین دو گروه برحسب نیاز از آزمون-Q، Student T test، squire، Mann Whitney U استفاده گردید. مطالعه در تطابق با اصول بیانیه هلسینکی با اخذ کد اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی شیراز به شناسه IR.SUMS.MED.REC.1396.35 و کد ثبت در سامانه کارآزمایی های بالینی ایران به شماره IRCT20141009019470N79 صورت پذیرفته است.

آمینوفیلین که جزو متیل زانتین هاست و به عنوان برونکودایلیتور در بیماری های انسدادی ریه به کار می رود برای شروع اثر باید ابتدا به تئوفیلین تبدیل شود. این دارو در دوزهای پایین به عنوان انتاگونیست غیراختصاصی رسپتورهای آدنوزین، و در دوزهای بالاتر به عنوان مهار کننده آنزیم فسفودی استراز ۴ مانع از فعالیت آدنوزین (انقباض عروقی)<sup>(۱۳)</sup> بهبود خونرسانی به کلیه ها و کاهش مقاومت عروقی شده و فیلتراسیون گلومرول کلیوی را افزایش میدهد<sup>(۱۱)</sup>. این مطالعه به دنبال بررسی اثرات پیشگیری کننده یا محافظتی آمینوفیلین از آسیب حاد کلیوی و بهبود عملکرد کلیوی پس از جراحی پیوند کبد است.

### روش بررسی

در این مطالعه گروه A ۵۰ نفر از بیمارانی بودند که داروی آمینوفیلین دریافت می کردند (گروه مداخله) و گروه B ۵۰ نفر بیمارانی که بدون دریافت آمینوفیلین تنها از مراقبت های معمول حین و بعد از عمل جراحی پیوند کبد بهره می بردند وارد شدند. تمام بیمارانی که برای عمل جراحی وارد اتاق عمل می شوند به جز بیماران با آریتمی های قلبی، بیماران تاکی کاردیک، بیماران با آسیب کلیه بصورت non oliguric بیمارانی که ادرار روزانه ندارند، اوروپاتی انسدادی، بیماران با آنومالی های ارثی کلیوی (Hepatorenal sx)، Cr>1.5، Na<135 و پیوندهایی که در آنها کبدهایی که از جسد گرفته نمی شوند در مطالعه وارد شدند. تصادفی سازی از طریق سایت [www.randomization.com](http://www.randomization.com) انجام شد.

میزان بروز آسیب کلیوی پس از عمل جراحی در گروه کنترل 0.14% و در گروه مداخله 0.15% بوده است<sup>(۱۵)</sup>. با خطای نوع اول ۵٪ و توان ۸۰٪ و فرمولی که در قسمت ضمائم به آن اشاره شده است حداقل تعداد ۵۰ نفر در هر گروه لازم بود (مجموعاً ۱۰۰ نفر) چیدمان گروه A و B بصورت تصادفی بود.

## نتایج

در این مطالعه که به منظور بررسی تاثیر آمینوفیلین بر عملکرد کلیوی پس از اعمال جراحی پیوند کبد انجام شد در مجموع ۱۰۰ نفر (۵۰ نفر گروه مداخله و ۵۰ نفر گروه کنترل) وارد مطالعه شدند. میانگین سنی گروه مداخله  $42 \pm 11.9$  و گروه کنترل  $42 \pm 12.4$  بود.

بر اساس آزمون کای دو، دو گروه مداخله و شاهد از نظر متغیرهای سن، جنس و شاخص توده بدنی، (جدول ۱) از نظر عوامل خطر مورد بررسی (جنس، فشارخون، بیماری های انسدادی مزمن ریوی، هیپاتیت، آسیت)، تفاوت آماری معنی داری با هم ندارند ( $p > 0.05$ ) (جدول ۱)

بر اساس آزمون t زوجی در گروه مداخله، بین میانگین کراتنن سرم در روز دوم بعد از جراحی نسبت به قبل از عمل جراحی به صورت معنی داری افزایش یافته بود. ( $p = 0.03$ ) اما تفاوت معنی دار آماری بین میانگین کراتنن سرم و فیلتراسیون گلومرول کلیوی قبل از عمل جراحی و روزهای اول، سوم، چهارم و پنجم بعد از عمل جراحی وجود نداشت ( $p > 0.05$ ). در گروه شاهد نیز، تفاوت معنی دار آماری بین میانگین کراتنن سرم و فیلتراسیون گلومرول کلیوی قبل از عمل جراحی و روزهای اول، دوم، سوم، چهارم و پنجم بعد از عمل جراحی وجود نداشت ( $p > 0.05$ ) (جدول ۳).

جدول ۱: وضعیت گروه مداخله و شاهد از نظر متغیرهای سن، جنس و شاخص توده بدنی (BMI) و عوامل خطر مورد بررسی

pvalue	گروه شاهد تعداد (درصد)	گروه مداخله تعداد (درصد)	متغیر	
P=0/42	12 (24)	10 (20)	19-29	سن (سال)
	8 (16)	15 (30)	30-40	
	15 (30)	12 (24)	41-50	
	15 (30)	13 (26)	51-66	
0/39	32 (64)	37 (74)	مرد	جنس
	18 (36)	13 (26)	زن	
P=0/17	2 (4)	3 (6)	<18.5 (لاغر)	BMI
	34 (68)	30 (60)	18.5-24.9 (طبیعی)	
	8 (16)	31 (26)	25-29.9 (اضافه وزن)	
	6 (12)	4 (8)	30-34.9 (چاقی درجه ۱)	
P = 0.37	18 (36)	61 (23)	بلی	جنس مونث
	23 (46)	74 (73)	خیر	
P = 0.51	1 (2)	4 (2)	بلی	فشارخون
	49 (98)	48 (96)	خیر	
-	0	0	بلی	COPD
	50 (100)	50 (100)	خیر	
P = 0.64	12 (24)	14 (28)	بلی	هیپاتیت
	83 (76)	63 (72)	خیر	
P = 0.27	12 (24)	17 (34)	بلی	آسیت
	38 (76)	33 ( )	خیر	

**جدول ۲:** مقایسه میزان کراتنین و فیلتراسیون گلومرول کلیوی سرم گروه مداخله و شاهد قبل از عمل جراحی، با روزهای اول تا پنجم بعد از عمل

Pvalue	میانگین (انحراف معیار)	زمان بعد از جراحی	متغیر	گروه
0.34	0.99 ± 0.29	روز اول	قبل از جراحی 0.94 ± 0.25	کراتنین سرم گروه مداخله
0.03	1.13 ± 0.41	روز دوم		
0.1	1.12 ± 0.48	روز سوم		
0.058	1.15 ± 0.47	روز چهارم		
0.12	1.08 ± 0.38	روز پنجم		
0.24	97.95 ± 33.59	روز اول	قبل از مداخله 116.45 ± 17.87	فیلتراسیون گلومرول کلیوی گروه مداخله
0.18	89.87 ± 41.12	روز دوم		
0.56	100.83 ± 50.94	روز سوم		
0.74	107.88 ± 48.77	روز چهارم		
0.60	88.05 ± 27.38	روز پنجم		
0.31	0.86 ± 0.33	روز اول	قبل از جراحی 0.92 ± 0.33	کراتنین سرم گروه شاهد
0.39	0.98 ± 0.42	روز دوم		
0.19	1.03 ± 0.56	روز سوم		
0.23	1.03 ± 0.57	روز چهارم		
0.36	0.99 ± 0.48	روز پنجم		
0.93	103.91 ± 46.53	روز اول	قبل از مداخله 102.68 ± 17.96	فیلتراسیون گلومرول کلیوی گروه شاهد
0.57	89.97 ± 69.71	روز دوم		
0.65	93.57 ± 21.53	روز سوم		
0.07	87.42 ± 17.37	روز چهارم		
0.37	93.37 ± 22.18	روز پنجم		

میانگین مدت زمان اقامت بیمار در بیمارستان، IVC clamp، Time بین دو گروه مداخله و شاهد وجود داشت ( $p < 0.05$ ) بدین صورت که میانگین این دو متغیر در گروه مداخله کمتر از گروه شاهد بود (جدول ۷).  
در گروه مداخله یعنی بیماران دریافت کننده آمینوفیلین، میزان شیوع نارسایی کلیه ۲٪ و شیوع از دست دادن متوسط عملکرد کلیه ۴۲٪ بود. همچنین در گروه شاهد میزان شیوع نارسایی کلیه ۴٪، شیوع از دست دادن شدید عملکرد کلیه ۱۲٪ و از دست دادن متوسط عملکرد کلیه ۵۴٪ بود (جدول ۸).

بر اساس آزمون t مستقل تفاوت معنی دار آماری بین میانگین کراتنین سرم و فیلتراسیون گلومرول کلیوی ALT و AST سرم قبل از عمل جراحی و روزهای اول، دوم، سوم، چهارم و پنجم بعد از عمل جراحی (جدول ۵) و همچنین میانگین حجم ادرار روزهای اول، دوم، سوم، چهارم و پنجم بعد از عمل جراحی در هر یک از گروه های مداخله و یا شاهد وجود نداشت ( $p > 0.05$ ). (جدول ۶) اما میانگین AST سرم، در روزهای چهارم و پنجم بعد از عمل جراحی بین دو گروه دارای تفاوت آماری معنی دار و مداخله کمتر از گروه شاهد بود ( $p < 0.05$ ) (جدول ۵) (نمودار ۱) تفاوت معنی دار آماری از نظر

جدول ۳: مقایسه گروه مداخله و شاهد از نظر کراتنین سرم و فیلتراسیون گلوبومرول کلیوی واز نظر ALT و AST و حجم ادرار روزانه در روزهای اول تا پنجم بعد از عمل

متغیر	زمان مورد بررسی	گروه مداخله میانگین (انحراف معیار)	گروه شاهد میانگین (انحراف معیار)	Pvalue
کراتنین سرم	قبل از عمل	0.94 ± 0.25	0.92 ± 0.33	0.70
	روز اول	0.99 ± 0.29	0.86 ± 0.33	0.12
	روز دوم	1.13 ± 0.41	0.98 ± 0.42	0.57
	روز سوم	1.12 ± 0.48	1.03 ± 0.56	0.28
	روز چهارم	1.15 ± 0.47	1.03 ± 0.57	0.84
فیلتراسیون گلوبومرول کلیوی	روز پنجم	1.08 ± 0.38	0.99 ± 0.48	0.91
	قبل از عمل	116.45 ± 17.87	102.68 ± 17.96	0.25
	روز اول	97.95 ± 33.59	103.91 ± 46.53	0.32
	روز دوم	89.87 ± 41.12	102.68 ± 17.96	0.65
	روز سوم	100.83 ± 50.94	93.58 ± 21.53	0.84
ALT	روز چهارم	107.88 ± 48.77	87.42 ± 17.37	0.57
	روز پنجم	88.05 ± 27.38	93.37 ± 22.18	0.44
	روز اول	2897.8 ± 784.1	676.2 ± 629	0.58
	روز دوم	3044.6 ± 1198.5	3231.9 ± 1055.6	0.66
	روز سوم	2863.95 ± 820.8	2848.2 ± 474	0.82
AST	روز چهارم	2701.9 ± 635.7	2648.1 ± 923.6	0.49
	روز پنجم	2615.8 ± 727.1	2433.1 ± 834.3	0.22
	روز اول	723.7 ± 1171.8	1052.3 ± 1516.7	0.26
	روز دوم	519.5 ± 955.8	469.5 ± 882.1	0.79
	روز سوم	249.2 ± 334.1	1914.5 ± 228.3	0.33
حجم ادرار روزانه	روز چهارم	175.5 ± 229.6	100.2 ± 69.1	0.03
	روز پنجم	117.4 ± 130.3	70.9 ± 51.1	0.020
	روز اول	۲۸۹۷/۷۸۴±۸/۱	۲۵۲۱/۱۰۲۵±۴/۲	۰/۵۴
	روز دوم	۳۰۴۴/۱۱۹۸±۶/۵	۳۲۳۱/۱۰۵۵±۹/۶	۰/۴۳
	روز سوم	۲۸۶۳/۸۲۰±۴/۸	۲۸۴۸/۴۷۴±۲/۳	۰/۹۳
CIT	روز چهارم	۲۷۰۱/۶۳۵±۹/۷	۲۶۴۸/۹۲۳±۱/۶	۰/۷۴
	روز پنجم	۲۶۱۵/۷۲۷±۸/۱	۲۴۳۳/۸۳۴±۱/۳	۰/۹۱
	IVC clamp Time	8.3 ± 10.2	7.2 ± 4.2	0.47
	میزان دریافت الومین	52.8 ± 15.2	50.6 ± 15.9	0.48
	میزان خون مورد نیاز حین عمل	0.38 ± 0.87	1.38 ± 2.2	0.09
مدت زمان اقامت بیمار در ICU	7.07 ± 4.5	7.98 ± 2.3	0.21	

انجمن بیهوشی موضعی و درد ایران

0.001	11.2 ± 5.6	7.7 ± 4.1	مدت زمان اقامت بیمار در بیمارستان
-------	------------	-----------	-----------------------------------

جدول ۴: مقایسه گروه مداخله و شاهد از نظر سایر متغیرهای مورد نظر

[Commented [k  
۴۴۴۷]: جدول چهارمی نداریم و همینطور جداول ۶ و

جدول ۵: سطح بندی بیماران بر اساس شاخص KDGIO

گروه	KDGIO			جمع کل
	سطح I	سطح II	سطح III	
مداخله	11	2	4	17
شاهد	8	3	0	11
جمع کل	19	5	4	28
درصد	۶۷.۸	۱۷.۸	۱۴.۲	۱۰۰

جدول ۸: شیوع سطوح مختلف آسیب کلیوی پس از جراحی کبد در دو گروه مورد و شاهد

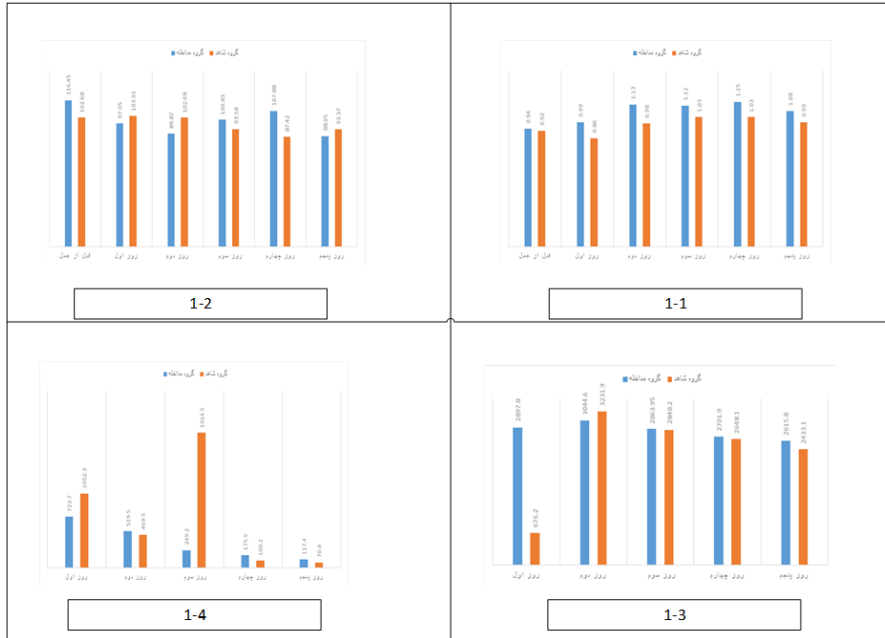
مقدار فیلتراسیون گلومرول کلیوی	سطح آسیب	زمان	گروه مداخله تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)
<15	نارسایی کلیه	روز اول	1 (2%)	0
		روز دوم	0	0
		روز سوم	0	1 (2%)
		روز چهارم	0	1 (2%)
		روز پنجم	0	0
15-30	از دست دادن شدید عملکرد کلیه	روز اول	0	2 (4%)
		روز دوم	0	2 (4%)
		روز سوم	0	2 (4%)
		روز چهارم	0	2 (4%)
		روز پنجم	0	0
30-59	از دست دادن متوسط متوسط عملکرد کلیه	روز اول	4 (8%)	4 (8%)
		روز دوم	4 (8%)	8 (16%)
		روز سوم	4 (8%)	4 (8%)
		روز چهارم	6 (12%)	6 (12%)
		روز پنجم	3 (6%)	5 (10%)
60-89	از دست دادن خفیف عملکرد کلیه	روز اول	11 (22%)	14 (28%)
		روز دوم	16 (32%)	11 (22%)
		روز سوم	16 (32%)	18 (36%)
		روز چهارم	17 (34%)	16 (32%)
		روز پنجم	20 (40%)	15 (30%)
90	آسیب کلیه با عملکرد طبیعی کلیه	روز اول	4 (8%)	0
		روز دوم	0	2 (4%)
		روز سوم	3 (6%)	2 (2%)
		روز چهارم	2 (4%)	0
		روز پنجم	20 (40%)	15 (30%)
> 90	تراوش گلومرولی نرمال	روز اول	30 (60%)	32 (64%)
		روز دوم	30 (60%)	27 (54%)
		روز سوم	27 (54%)	26 (52%)
		روز چهارم	25 (50%)	26 (52%)

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۱۵، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۳



روز پنجم (50%) 25

28 (56%)



نمودار ۱: ۱-۱ مقایسه گروه مداخله و شاهد از نظر کراتینین سرم در روزهای اول تا پنجم بعد از عمل ۱-۲ مقایسه گروه مداخله و شاهد از نظر فیلتراسیون گلومرول کلیوی در روزهای اول تا پنجم بعد از عمل ۱-۳ مقایسه گروه مداخله و شاهد از نظر ALT در روزهای اول تا پنجم بعد از عمل ۱-۴ مقایسه گروه مداخله و شاهد از نظر AST در روزهای اول تا پنجم بعد از عمل

معنی داری بین دو گروه مداخله و شاهد از نظر سطح KDGIO وجود ندارد ( $p=0.217, df=2, X^2=3.27$ )

#### بحث و نتیجه گیری

با توجه به شانس بالاتر بروز آسیب کلیوی در بیماران جراحی پیوند کبد، مکانیسم و عوامل خطر موثر بر آن و مرگ و میر بالاتر در بیماران پیوند کبد که پس از عمل جراحی دچار آسیب کلیوی می شوند، و مطالعاتی که نوید بعضی تدابیر پیش گیری کننده بروز آسیب های کلیوی پس از عمل جراحی

بر اساس نتایج فوق استفاده از آمینوفیلین باعث کاهش شیوع نارسایی کلیه به میزان ۲٪ و کاهش شیوع از دست دادن شدید عملکرد کلیه به میزان ۱۲٪، و کاهش شیوع از دست دادن متوسط عملکرد کلیه به میزان ۱۲٪ نسبت به گروه کنترل نشان داده شده است. بر اساس طبقه بندی KDGIO ۶۷.۸ درصد بیماران (۱۹ مورد) در سطح یک طبقه بندی شده اند. با استفاده از آزمون دقیق فیشر مشخص شد که تفاوت آماری

مداخله و شاهد وجود نداشت ( $p > 0.05$ ) که با یافته های مطالعه مروری Alsaadoun و همکاران در یک راستاست<sup>(۲۰)</sup>. در حالیکه Rehab و همکاران کاهش معنی دار AKI پس از استفاده از آمینوفیلین در جراحی های اندوسکوپیک سینوس طبق معیار RIFLE را گزارش کردند در مطالعه ما هیچ ارتباط آماری معناداری بین بیماران طبقه بندی شده ی KDGIO در دو گروه مداخله و شاهد مشاهده نشد<sup>(۲۱)</sup>. تفاوت نوع جراحی و تفاوت تعریف و طبقه بندی AKI و حجم پایین نمونه و استفاده از Dexmedetomidine در مطالعه رهاب از عوامل محتمل موثر بر تفاوت نتیجه است<sup>(۲۱)</sup>.

کراتینین سرمی، که نقش مهمی در طبقه بندی KDGIO دارد. به مقدار زیادی از تغییرات ناگهانی total body water تاثیر می پذیرد<sup>(۲۲)</sup> با جنس، سن، وزن، توده بدنی ترشح یا بازجذب کراتینین در توپول عضلانی و عوامل تغذیه ای مرتبط است، ترشح و بازجذب کلیوی، خود متاثر از برخی داروها و مواد اندوزن تغییر میکند<sup>(۲۳)</sup> در نتیجه استفاده از این شاخص همواره در معرض وارد کردن تغییرات کراتینین مستقل از تغییر فیلتراسیون گلومرولی است. لذا استفاده از بیومارکرهای مطرح شده برای تشخیص دقیقتر و زود هنگام AKI مثل لیپوکائین وابسته به زلاتیناز نوتروفیلی حاصل ضرب مهارگر بافتی متالوپروتئیناز ۲ در پروتئین متصل شونده به فاکتور رشد شبه انسولینی ۷ میتواند موضوعی برای مطالعه بیشتر باشد<sup>(۲۴)</sup>.

در راستای یافته های Osama Mohammed Rehab و همکاران و Shahbazi همکاران که کاهش اقامت بیماران در picu را گزارش کرده بودند گرچه در مطالعه ما اقامت در واحد مراقبتهای ویژه به صورت معنی داری کم نشده بود اما بیماران دریافت کننده آمینوفیلین میانگین مدت زمان کمتری در بیمارستان اقامت داشتند<sup>(۲۵، ۲۶)</sup> در صورتیکه مطالعه رهاب و شهبازی کاهش زمان اکستوباسیون را گزارش کرده در مطالعه

پیوند کبد<sup>(۲۴، ۲۵)</sup> از جمله استفاده از داروی آمینوفیلین<sup>(۱۶، ۱۸، ۱۹)</sup> را میدهند؛ این مطالعه که به منظور بررسی تاثیر آمینوفیلین بر عملکرد کلیوی پس از اعمال جراحی پیوند کبد انجام شد<sup>(۱۷، ۱۶)</sup>.

بر اساس نتایج این پژوهش استفاده از آمینوفیلین باعث کاهش شیوع نارسایی کلیه به میزان ۲٪ و کاهش شیوع ازدست دادن شدید عملکرد کلیه به میزان ۱۲٪، و کاهش شیوع از دست دادن متوسط عملکرد کلیه به میزان ۱۲٪ نسبت به گروه کنترل در بیماران پیوند کبد میشود. این داده ها با نتایج تحقیق Wasiu A Olowu و همکاران که بر کاهش نیاز به دیالیز و افزایش حجم ادراری در کودکان با نارسایی حاد کلیه الیگوریک اما عدم تاثیر بر بقا حکایت میکند همگام است<sup>(۱۱)</sup> و در کنار شواهدی مبنی بر تاثیر آمینوفیلین در کاهش نفروپاتی ناشی از کنتراست<sup>(۱۶)</sup> به خصوص در افراد پرخطر<sup>(۱۷)</sup> کاهش بروز اختلال عملکرد کلیه متعاقب جراحی قلبی در افراد پرخطر<sup>(۱۸)</sup> پس از جراحی قلبی، و گزارش امن بودن استفاده و عوارض جانبی برابر با گروه شاهد اما عدم تاثیر در پیشگیری از aki در کودکان با ناهنجاری قلبی مادرزادی که تحت جراحی قلبی با بای پس قلبی ریوی قرار گرفته اند<sup>(۱۹)</sup> این نتایج کمک میکند تا محافظت کلیوی آمینوفیلین در شرایط بالینی متفاوت بهتر درک شود.

این مطالعه نشان داد که در گروه مداخله میانگین کراتینین سرم فقط در روز دوم نسبت به قبل از عمل جراحی به صورت معنی داری بالاتر بود ( $p = 0/03$ ). مطالعه مروری Alsaadoun که ادعا میکند تزریق آمینوفیلین در اطفال میتواند بدون عوارض جانبی سطوح کراتینین سرم را در مقایسه با گروه کنترل کاهش دهد اما در کاهش مرگ و میر و تغییر برون ده ادراری موثر نیست<sup>(۲۰)</sup> همانطور که در مطالعه ما نیز تفاوت معنی داری بین میانگین حجم ادرار روزهای اول، دوم، سوم، چهارم و پنجم بعد از عمل جراحی بین دو گروه

میشود<sup>(۳۷)</sup> شناخت اثرات بالقوه ای که میتواند افزایش آنزیمهای کبدی را بهبود بخشد حائز اهمیت است. در پایان نتایج این مطالعه اجازه میدهد که ادعا کنیم استفاده از آمینوفیلین علی رغم نتایج مطلوبی که بر شاخص GFR نشان داده است، بر اساس شاخص جدید KDIGO تاثیر بسزایی بر کاهش نارسایی کلیوی ندارد. گرچه این مطالعه تعداد بیماران بیشتری از سایر کارآزمایی های تصادفی شده در دسترس در بیماران پس از پیوند استفاده کرده است اما طراحی مطالعه ای با حجم نمونه بزرگتر انجام شود برای بررسی اثرات بالقوه محافظتی کلیوی و کبدی این دارو پیشنهاد میشود.

#### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات آقای دکتر اردوان کفایی برای کمک در جمع آوری داده تشکر میشود.

ما IVC clamp Time به صورت معنی داری در گروه مداخله کمتر بود ( $p < 0.05$ )<sup>(۲۶، ۳۱)</sup> تفاوت در دریافت آلبومین یا فراورده های خونی بین گروه شاهد و کنترل معنی دار نبود. گرچه سمیت کبدی و افزایش آنزیمهای کبدی در نتیجه استفاده دوزهای بالای تتوفیلین عارضه جانبی شناخته شده داروست<sup>(۲۹-۳۷)</sup> نتایج پژوهش ما نشان داد که میانگین AST سرم، در روزهای چهارم و پنجم بعد از عمل جراحی بین در گروه مداخله به صورت معنی داری کمتر بود ( $p < 0/05$ ) افزایش آنزیمهای کبدی ظرف هفته اول در بیشتر بیماران پس از پیوند کبدیه دلایل متنوعی مشاهده میشود<sup>(۳۱، ۳۰)</sup> که ابعاد این یافته را از دو جهت بیشتر روشن میکند: چنانچه اثر مهارکننده های فسفودی استراز ۵ در تغییر متابولیسم نیتریک اکسید و بهبود سمیت کبدی استامینوفن در موشها مطالعه شده است<sup>(۳۲)</sup> اثر محافظتی بالقوه آمینوفیلین بر کبد پس از پیوند موضوعی برای مطالعات بیشتر است. و از طرف دیگر از آنجا که آنزیمهای کبدی علاوه بر ویژگی پایین به عنوان سنجی ای برای تخمین نیاز به بیوپسی کبد پس از پیوند استفاده

#### References

1. ai B, Liu Y, Fu L, Li Y, Zhang J, Mei C. Effect of theophylline on prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(3):360-70.
2. Chen HP, Tsai YF, Lin JR, Liu FC, Yu HP. Incidence and Outcomes of Acute Renal Failure Following Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(52):e2320.
3. Ersoy Z, Ozdemirkan A, Zeyneloglu P, Pirat A, Torgay A, Haberal M. Incidence of Acute Kidney Injury Following Liver Transplantation. *Transplantation.* 2018;102:S855.
4. Parker MR, Willatts SM. A pilot study to investigate the effects of an infusion of aminophylline on renal function following major abdominal surgery. *Anaesthesia.* 2001;56(7):670-5.
5. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):19-32.
6. Thomas NJ, Carcillo JA. Theophylline for acute renal vasoconstriction associated with tacrolimus: a new indication for an old

- therapeutic agent ?*Pediatr Crit Care Med.* 2003;4(3):392-3.
7. Zhou ZQ, Fan LC, Zhao X, Xia W, Luo AL, Tian YK, et al. Risk factors for acute kidney injury after orthotopic liver transplantation: A single-center data analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2017;37.۳-۸۶۱:(۶)
  8. Kandler K, Jensen ME, Nilsson JC, Møller CH, Steinbrüchel DA. Acute kidney injury is independently associated with higher mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(6):1448-52.
  9. Bell S, Dekker FW, Vadeloo T, Marwick C, Deshmukh H, Donnan PT, et al. Risk of postoperative acute kidney injury in patients undergoing orthopaedic surgery—development and validation of a risk score and effect of acute kidney injury on survival: observational cohort study. *BMJ.* 2015;351:h5639.
  10. Khetarpal S, Tremper Kevin K, Heung M, Rosenberg Andrew L, Englesbe M, Shanks Amy M, et al. Development and Validation of an Acute Kidney Injury Risk Index for Patients Undergoing General Surgery: Results from a National Data Set. *Anesthesiology.* 2009;110(3):505-15.
  11. Olowu WA, Adefehinti O. Aminophylline improves urine flow rates but not survival in childhood oliguric/anuric acute kidney injury. *Arab J Nephrol Transplant.* 2012;5(1):35-9.
  12. Osswald H, Schnermann J. Methylxanthines and the kidney. *Handb Exp Pharmacol.* 2011(200):391-412.
  13. Rutherford JD, Vatner SF, Braunwald E. Effects and mechanism of action of aminophylline on cardiac function and regional blood flow distribution in conscious dogs. *Circulation.* 1981;63(2):378-87.
  14. Van den Eynde J, Cloet N, Van Lerberghe R, Sá M, Vlasselaers D, Toelen J, et al. Strategies to Prevent Acute Kidney Injury after Pediatric Cardiac Surgery: A Network Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(10):1480-90.
  15. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3365-70.
  16. Rohani A. Effectiveness of aminophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Indian J Nephrol.* 2010;20(2):80-3.
  17. Makhlouq A, Mohseni A, Baqerii B, Fatahiyan A. Effects of theophylline on contrast nephropathy in patients with coronary. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences.* 2006;16(55):27-34.
  18. Mahaldar AR, Sampathkumar K, Raghuram AR, Kumar S, Ramakrishnan M, Mahaldar DA. Risk prediction of acute kidney injury in cardiac surgery and prevention using aminophylline. *Indian J Nephrol.* 2012;22(3):179-83.
  19. Axelrod DM, Sutherland SM, Anglemeyer A, Grimm PC, Roth SJ. A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Aminophylline to Prevent Acute Kidney Injury in Children Following Congenital Heart Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *Pediatr Crit Care Med.* ۴۳-۱۳۵:(۲)۱۷;۲۰۱۶ .
  20. Alsaadoun S, Rustom F, Hassan HA, Alkhurais H, Aloufi M, Alzahrani S, et al. Aminophylline for improving acute kidney injury in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Health Sci (Qassim).* 2020;14(6):44-51.

21. Rehab OM, Bakr DM, Algazzar OA, Morsy I. Effect of Intravenous Aminophylline on Hemodynamics and Recovery of Patients Undergoing Functional Endoscopic Sinus Surgery Under Dexmedetomidine Hypotensive Anesthesia: A Randomized Controlled Study. *Anesth Pain Med.* 2023;13(6):e141669.
22. Bjornsson TD. Use of Serum Creatinine Concentrations to Determine Renal Function1. *Clinical Pharmacokinetics.* 1979;4(3):200-22.
23. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med.* 1988;۳۹:۴۶۵;
24. Joannidis M, Forni LG, Haase M, Koyner J, Shi J, Kashani K, et al. Use of Cell Cycle Arrest Biomarkers in Conjunction With Classical Markers of Acute Kidney Injury. *Critical Care Medicine.* 2019;47(10):e820-e6.
25. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, Melton LB, Hays S, Levy MF, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: definition and outcome. *Liver transplantation.* 2009;15(5):475-83.
26. Shahbazi S, Alishahi P, Asadpour E. Evaluation of the Effect of Aminophylline in Reducing the Incidence of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Anesth Pain Med.* 2017;7(4):e21740.
27. Zimmerman HJ. Drug-Induced Liver Disease. *Drugs.* 1978;16(1):25-45.
28. Strubelt O, Wegener F, Siegers CP. [Hepatotoxicity of caffeine and theophylline]. *Arzneimittelforschung.* 1970;20(4):473-6.
29. Woodcock AA, Johnson MA, Geddes DM. Theophylline prescribing, serum concentrations, and toxicity. *Lancet.* 1983;2(8350):610-3.
30. Fedoravicius A, Charlton M. Abnormal liver tests after liver transplantation. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2016;7(4):73-9.
31. Naik P, Sriharan V, Bandi P, Madhavarapu M. A single centre prospective study of liver function tests in post liver transplant patients. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(1):38-45.
32. Ekor M, Odewabi AO, Kale OE, Bamidele TO, Adesanoye OA, Farombi EO. Modulation of paracetamol-induced hepatotoxicity by phosphodiesterase isozyme inhibition in rats: a preliminary study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2013;24(1):73-9.