

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دوره ۳۲ شماره ۱ فروردین و اردیبهشت ۱۳۸۹ صفحات ۱۵-۱۲

پاسخ پوستی سمپاتیک در بیماران تحت دیالیز صفاقی و همودیالیز : یک مطالعه مقایسه ای

محمد رضا اردلان: گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز

حمید نوشاد: گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: hamidnoshad1@yahoo.com

هرمز آیرملو: گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز

محمد علی محجل شجا: مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز

دریافت: ۸۸/۹/۳، پذیرش: ۸۸/۱۱/۱۲

چکیده

زمینه و اهداف: اختلالات عملکرد سیستم عصبی اتونوم (ANS) مثل هیپوتانسیون وضعیتی، ناتوانایی جنسی و آریتمی بطنی از مشکلات شایع بیماران اورمیک می‌باشند. بنظر می‌رسد که علت این امر تجمع توکسینهای ناشی از اورمی در این بیماران باشد که منجر به آسیب عصبی می‌گردد. پاسخ پوستی سمپاتیکی (SSR) یک روش غیر تهاجمی و ساده جهت بررسی سیستم عصبی اتونوم می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه ۳۰ بیمار سر پایی که تحت دیالیز صفاقی مداوم (CAPD) بودند و ۳۰ بیمار دیگر که همودیالیز می‌شدند انتخاب شده و مطالعه پاسخ پوستی سمپاتیکی (SSR) در این دو گروه انجام شد.

یافته‌ها: پاسخ پوستی سمپاتیکی (SSR) در ۲۲ (۷۳/۳٪) بیمار که تحت CAPD قرار داشتند دیده شد در حالیکه این مقدار در چهار مورد از افرادی که همودیالیز می‌شدند (۱۳/۳٪) وجود داشت ($P < 0/001$).

نتیجه گیری: بر اساس یافته‌های فوق این نتیجه حاصل شد که اختلال عملکرد سیستم سمپاتیک در گروه تحت همودیالیز بیشتر از گروه دیالیز صفاقی دیده می‌شود. این موضوع ممکن است به دلیل پالایش بهتر سموم با وزن مولکولی متوسط در دیالیز صفاقی باشد.

کلید واژه‌ها: پاسخ پوستی سمپاتیکی، دیالیز صفاقی، همودیالیز.

مقدمه

می‌گردند حاصل شود (۲). محتمل است که غشاء صفاقی بشدت قابل نفوذ، بتواند توکسینهای اورمیک را بسیار موثرتر تصفیه نماید (۲).

اکثریت بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی پیشرفته علائم الکتروفیزیولوژیک اختلال عملکرد ANS را نشان می‌دهند اما تعداد کمتری از آنها واجد علامت خواهند بود. پاسخ پوستی سمپاتیکی (SSR) یک روش غیر تهاجمی برای برآورد عملکرد

اشکال متنوعی از اختلال عملکرد سیستم اتونوم (ANS) در بیماران اورمیک تظاهر می‌کند. این اختلال می‌تواند بصورت ناتوانی جنسی، اختلال حرکتی دستگاه گوارش و اختلال غدد عرق و حتی کاهش حساسیت بارورسپتورها بروز نماید (۱). اختلال عملکردی ANS می‌تواند همراه با آریتمی های قلبی و حتی افزایش خطر مرگ ناگهانی باشد. بنظر می‌رسد این امر در اثر یک یا چند توکسین که منجر به دژنراسانس آکسونی و دمیالیزاسیون

دراز بکشند. الکترودهای سطحی به کف دست و پای راست وصل می شد. فیلتر عبور باند بین ۲۰-۸۰ Hz با حساسیت ۰/۵ وات و زمان پایه ۱ ثانیه تنظیم می شد. پالسهای در مدت ۵۰۰ میلی ثانیه و شدت ۳۰-۱۰ میلی آمپر به پوست مچ دست راست و قوزک پا به منظور تحریک اعصاب مدیال و تیپال خلفی داده می شد. دفלקشنهای waveform در الکترودهای سطحی همان طرفی که تحریک می شد ثبت می گردید. وجود دفלקشن به عنوان پاسخ مثبت تلقی می شد و معنی آن سالم بودن ANS بود در حالی که عدم وجود چنین پاسخی علامت اختلال عملکرد ANS محسوب می گردید.

نتایج

بیماران در دو گروه HD و CAPD از نظر دموگرافیک یکسان بودند (جدول ۱).

نتایج این مطالعه نشان داد که از کل ۳۰ بیمار PD (با نسبت سنی مرد به زن ۲۱/۹ و سن ۷۰-۲۰ سال) در ۲۲ بیمار سالم بود (۷۳/۳٪). با نسبت مرد به زن ۱۶ به ۶ و سن ۶۳-۲۳). در ۳۰ بیماری که تحت HD بودند (با نسبت مرد به زن ۱۸/۱۲ و سن ۷۶-۴۲ سال) فقط در ۴ بیمار قابل اندازه گیری بود (۱۳/۳٪). با نسبت مرد به زن ۲/۲ و سن ۶۰-۴۴ سال) که نشانگر شیوع بیشتر اختلال SSR در گروه HD نسبت به CAPD بود (P < ۰/۰۰۱) (شکل ۱).

مدت زمان متوسط دیالیز در گروه PD $1/96 \pm 0/8$ سال و در گروه HD معادل $1/02 \pm 3/27$ سال بود (P = ۰/۴۱).

هفت بیمار در گروه PD آنوریک بودند (ادار کمتر از 1000 cc در روز). پنج بیمار اولیگوریک بودند (ادار روزانه کمتر از 400 cc و 18 بیمار حجم ادرار بین $1300-400 \text{ cc}$ داشتند. در گروه HD هفت بیمار آنوریک بودند، ۱۲ بیمار اولیگوریک و ۱۱ بیمار نیز ادرار بین $1000-400 \text{ cc}$ داشتند (P = ۰/۴۴).

ANS می باشد. برای این تست یک محرک الکتریکی به عصب مدیال یا عصب تیپال خلفی فرستاده می شود. این محرک در هیپوتالاموس سنجیده می شود و راههای وایران آن در طول طناب نخاعی در نهایت باعث تحریک فیبرهای C کولینرژیک پس گانگلیونی که به غدد عرق می رسند می گردد. پتانسیل تولید شده در اثر ترشح عرق در کف دستها و پاها ثبت می شوند (۵-۳).

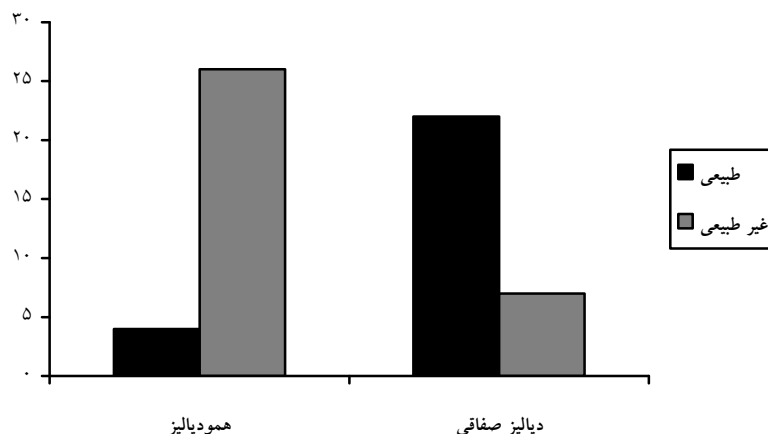
با علم به اینکه توکسینهای با وزن مولکولی متوسط ناشی از اورمی که در پاتوژنز اختلال ANS دخیل می باشند به شکل موثرتری توسط CAPD نسبت به HD از خون برداشته می شوند ما این مطالعه را به منظور مقایسه SSR بین دو گروه PD و HD طراحی کردیم.

مواد و روشها

در این مطالعه یک گروه ۳۰ نفره از بیمارانی که تحت دیالیز صفاقی (CAPD) بودند و یک گروه ۳۰ نفره دیگر که تحت همودیالیز (HD) بودند انتخاب شدند. تمامی بیماران بصورت تصادفی از بیماران غیر دیالیتیک که در بخش دیالیز صفاقی بیمارستان امام خمینی تبریز از ماه اردیبهشت ۱۳۸۵ تا اردیبهشت ۱۳۸۶ تحت دیالیز بودند انتخاب شدند. تمامی بیماران از نظر بالینی وضعیت ثابتی داشتند و حداقل برای ۳ ماه تحت دیالیز بودند. بیمارانی که مشکلات قلبی نورولوژیک که منجر به آسیب احتمالی سیستم عصبی اتونوم آنها می شد و یا کسانی که داروهای آنتی کولینرژیک یا سمپاتومیمتیک دریافت می کردند وارد مطالعه نشدند. فیلتر همودیالیز از فیلترهای

(Hemoflow, low-flux, Iran; under license of Fresenius, Germany)

بود. حجم ادرار ۲۴ ساعته در تمامی بیماران اندازه گیری شد. مطالعه SSR با استفاده از دستگاه Toennies-Neuroscreen در ساعات صبح انجام گرفت. از بیماران خواسته می شد که به پشت در یک اتاق نیمه تاریک با درجه حرارت ۲۵-۳۰ درجه سانتیگراد



شکل ۱: مقایسه SSR در بیماران تحت همودیالیز و دیالیز صفاقی

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران

| P | CAPD | | | HD | | | مشخصه |
|------|-------------|-----------|--------|-------------|-----------|--------|------------------|
| | دارای ادرار | اولیگوریک | آنوریک | دارای ادرار | اولیگوریک | آنوریک | |
| ۰/۴۴ | ۱۸ | ۵ | ۷ | ۱۱ | ۱۲ | ۷ | وضعیت ادرار(نفر) |
| ۰/۲۶ | | ۲۰-۷۰ | | | ۴۲-۷۶ | | سن (سال) |
| ۰/۳۲ | | ۹/۲۱ | | | ۱۲/۱۸ | | جنس (مرد/زن) |
| ۰/۴۱ | | ۱/۹۷±۰/۸ | | | ۳/۲۷±۱/۲ | | مدت دیالیز (سال) |

بحث

شد. اما بدلیل کم بودن حجم نمونه مورد نیاز، مطالعه با تعداد بیشتری از بیماران توصیه شده بود (۱۲).

در مطالعه ای که در لهستان صورت گرفته بود نوروباتی اتونوم با درجات مختلف در بیماران همودیالیزی دیده شد و مسئله جالب اینکه شیوع و شدت علائم بالینی و علائم الکتروفیزیولوژیک در مردان دیالیزی چشمگیرتر بود در صورتی که گرفتاری اتونوم در زنها قابل ملاحظه تر بود (۱۳).

در سال ۲۰۰۱ مطالعه ای روی خارش اورمیک که یکی از معضلات بیماران اورمیک است انجام گرفت و ارتباط قابل توجهی بین نوروباتیهای محیطی و اتونوم سمپاتیک و شدت خارش در بیماران اورمیک مشاهده شد. بیشتر بیمارانی که دچار خارش بودند نوروباتیهای حسی - حرکتی داشتند و ۴۵٪ بیماران نیز دچار اختلال در SSR بودند که این مسئله هم اهمیت نوروباتی اتونوم را در این بیماران تداعی می کند (۱۴).

در مطالعه ای که در اسپانیا انجام شده بود ارتباط SSR با nerve conduction studies و کفایت دیالیز بررسی شد و نشان داده شد که پارامترهای Motor conduction velocity و Sensory conduction velocity همگام با SSR کاهش می یابد. بطوری که اختلال در SCV و MCV می تواند پیشگویی کننده کاهش در SSR باشد و هر چه کفایت دیالیزی به دلایل مختلف کاهش می یابد این تغییرات چشمگیرتر می شود (۱۵).

Wany و همکاران SSR و R-R interval variation (RRIV) را در ۳۶ بیمار اورمیک مورد مطالعه قرار دادند و آن را با مطالعات Nerve conduction studies و اختلال کلینیکی در سیستم اتونوم مقایسه کردند. اختلال در SSR در ۱۳/۹٪ بیماران و RRIV در ۳۸/۹٪ دیده شد در حالیکه NCS در ۷۲/۲٪ بیماران مختل بود. بیمارانی که دچار اختلال در SSR بودند درجات بالاتری از هیپوتانسیون وضعیتی را داشتند و ناتوانی جنسی در آنها بیشتر دیده شد و این نشانگر ارتباط واضح کاهش SSR و بروز علائم بالینی ناشی از اختلال عملکرد اتونوم می باشد (۱۶).

Dellantonio و همکاران در ایتالیا مطالعه ای را روی SSR و ارتباط آن با نوروباتی حسی - حرکتی انجام دادند. آنها بیماران دچار ESRD را که تحت همودیالیز بودند مورد مطالعه قرار دادند و مشخص شد که حداکثر سرعت انتقال حسی و حرکتی در

یافته اصلی این مطالعه عدم وجود SSR در اکثر بیماران گروه HD می باشد. برعکس SSR در تعداد زیادی از بیماران گروه CAPD مختل نمی باشد. SSR در نوروباتیهای آکسون مختل اما در بیماریهای دمیلبیزان نرمال است. اختلال آن با از بین رفتن فیبرهای کوچک un-myelinated همراه است. بدلیل اینکه SSR در اکثر بیماران مبتلا به دیابت پیشرفته مختل می باشد این افراد وارد مطالعه نشدند. بدلیل طیف نرمال وسیع در latency و amplitude رفلکشنهای waveform فقط عدم وجود deflection بعنوان اختلال عملکرد ANS در نظر گرفته شد (۳). توکسینها اورمیک تنها شامل مارکهای اوره و کراتینین نیستند (۶).

این توکسینها در سه کلاس طبقه بندی می شوند:
۱- مولکولهای با وزن مولکولی کوچک (<۵۰۰ دالتون) مثل اوره (60D).

۲- مولکولهای با وزن مولکولی متوسط (>۵۰۰ دالتون) مثل بتا-۲ میکروگلوبولین.

۳- مولکولهای باند شده به پروتئینها. (۷۶).

این مواد ممکن است در ایجاد اختلال در ANS تاثیر داشته باشند. محلولهای کوچک باند شده به پروتئین همانند P- cresol (108D) نیز همانند توکسینهای با وزن مولکول متوسط عمل می کنند و برداشت آنها توسط HD به تعویق می افتد (۸). سوراخهای بزرگ (۴۰-۲۰ نانومتر) در غشاء صفاقی عبور ماکرومولکولها و توکسینهای باند شده به پروتئین را میسر می سازند (۱۹). موادی مثل پتاسیم که در کمپارتمانهای متعدد تجمع می یابند نیز توسط PD بهتر برداشته می شوند (۱۰).

مقالات متعددی روی اهمیت عملکرد باقیمانده کلیوی در پیشگویی علامتهای اورمی و بقاء بیماران تاکید کرده است (۱۱ و ۸). در مطالعه ما حجم ادرار هیچگونه ارتباطی با درجه اختلال عملکردی ANS نداشته است. بیمارانی که تحت PD قرار دارند معمولاً بصورت elective دیالیز را شروع می کنند لذا ما بایستی آنها را با افراد تحت HD که در آنها دیالیز بصورت conventional شروع شده است مقایسه کنیم (۱۱). نوروباتی اتونوم یکی از عوامل خطر مرگ و میر در بیماران اورمیک است. در مطالعه ای که طی سه سال در ۵۱ بیمار دیالیزی صورت گرفته بود و دچار نوروباتی اتونوم شدید بودند ۲۲ مورد منجر به مرگ

نتیجه‌گیری

اختلال سیستم عصبی سمپاتیک در گروه HD بیشتر از گروه CAPD دیده می‌شود که نشان دهنده شیوع بیشتر اختلال اعصاب اتونوم بصورت Sub-clinical در بیماران تحت HD می‌باشد.

فیبرهای عصب پروئیتال و SSR در سطح پاها کاهش یافته بود اما این کاهش در SSR کمتر از سیستم حسی - حرکتی بود (۱۷). Solder مطالعات گسترده‌ای روی تستهای عملکردی اتونوم در بیماران اورمیک و مقایسه آن با افراد سالم انجام داد و نتایج درخشانی را در خصوص اختلال چشمگیر در عملکرد اتونوم در بیماران اورمیک ارائه داد (۱۸).

References:

1. Massry S, Glasscock RJ, Massray & Glassocks. *Textbook of Nephrology*. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams Wilkins, 2001; PP: 1287-1288.
2. Lameier N, Vanholder R, De Smet R. Uremic toxin and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2001; **59**Suppl78: 292-297.
3. Shine J Oh. *Clinical Electromyography, Nerve conduction study*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Williams and Willkins, 2003; PP: 88-89.
4. Gutrecht JA. Sympathetic skin response. *J Clin Neurophysiol* 1994; **11**: 519-524.
5. Ravits J, Hallett M, Nilsson J, Polinsky R, Dambrosia J. Electro physiologic tests of autonomic function in patients with idiopathic autonomic failure syndromes. *Muscle Nerve* 1996; **19**: 758-763.
6. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney International* 2003; **63**: 1934-1943.
7. Dhondt A, Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N. The removal of uremic toxins. *Kidney Int* 2000; **76**: 47-59.
8. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of middle molecules and protein-bound solutes by peritoneal dialysis and relation with uremic symptoms. *Kidney Int* 2003; **64**: 2238-2243.
9. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of dialysis*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2001: PP: 283-284.
10. Bostock H, Walters RJL, Andersen KV, Murray NMF, Taube D, Kiernan MC. Has potassium been prematurely discarded as a contributing factor to the development of uremic neuropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 1054-1057.
11. Black PG. Adequacy of dialysis. *Kidney Int* 2003; **63**: 1587-1599.
12. Jedras M. Is autonomic neuropathy a risk factor of death in dialyzed patients. *Przegl Lek* 2002; **59**(10): 807-810.
13. Jedras M, Gellert R. Uremic neuropathy is more frequent in male patients. *Pol Arch Med Wewn* 2001; **105**(5): 391-398.
14. Zakrzewska PB. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol Clin* 2001; **31**(3): 181-193.
15. Robles NR. Sympathetic skin response in hemodialysis patients: correlation with nerve conduction studies and adequacy of dialysis. *Nephron* 1999; **82**(1): 12-16.
16. Wang SJ. Sympathetic skin response and R-R interval variation in chronic uremic patients. *Muscle Nerve* 1994; **17**(4): 411-418.
17. Dellantonio R. Sympathetic skin response in chronic renal failure and correlation with sensor motor neuropathy. *Funct Neural* 1989; **4**(2): 173-175.
18. Solders G. Autonomic function tests in healthy controls and in terminal uremia. *Acta Neurol Scand* 1986; **73**(6): 638-639.