

پاسخ پوستی سمپاتیکی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی مزمن

**

*

چکیده:

زمینه و هدف: نوروپاتی یورومیک یکی از شایع ترین عوارض نارسایی مزمن کلیوی است که علاوه بر اختلال سیستم عصبی سمپاتیکی، نوروپاتی محیطی نیز اتفاق می افتد. تست پاسخ پوستی سمپاتیکی یک تست غیر تهاجمی و ساده جهت بررسی فعالیت غدد عرقی اکراین پوست در اثر تحریک سمپاتیکی می باشد. هدف از این مطالعه بررسی اختلال سیستم عصبی اتونوم در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی به وسیله تست SSR و مقایسه نتایج آن با علائم بالینی اتونومیک بود. **مواد و روشها:** در این مطالعه تست پاسخ پوستی سمپاتیکی بر روی ۳۵ فرد سالم و ۳۱ فرد بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی که همودیالیز منظم می شدند انجام شد. **نتایج:** پاسخ پوستی سمپاتیکی در ۱۲ فرد بیمار (۳۸/۷٪) محو (Absent) و در ۲۳ فرد بیمار (۷۴٪) غیر طبیعی بود. همبستگی خوبی بین تست پاسخ پوستی سمپاتیکی غیر طبیعی و علائم دیس اتونومیک بالینی مشاهده نشد ولی به نظر می رسد که در نارسایی مزمن کلیوی غیر طبیعی شدن پاسخ پوستی سمپاتیکی قبل از ظهور علائم بالینی دیس اتونومی رخ می دهد. سن، جنس، طول مدت همودیالیز و طول تاریخچه نارسایی مزمن کلیوی بیماران اثری روی پاسخ پوستی سمپاتیکی نداشت. ولی به نظر می رسد که تعداد دفعات دیالیز در هفته روی پاسخ پوستی سمپاتیکی تأثیرگذار است. **نتیجه گیری:** می توان چنین نتیجه گرفت که در نارسایی مزمن کلیوی اختلال سیستم اتونومیک محیطی شایع است و دیالیز کافی در بهبودی آن مؤثر می باشد.

واژه های کلیدی: پاسخ پوستی سمپاتیکی، نارسایی مزمن کلیوی، نوروپاتی اتونومیک.

مقدمه:

فیبرهای کوچک میلین دار (قطر ۶-۲ میکرومتر) یا فیبرهای بدون میلین تشکیل می دهند (۷)، به همین علت اختلالات سیستم اتونومیک در نوروپاتی ها به خوبی مورد بررسی قرار نگرفته است (۴).

ثبت پاسخ پوستی سمپاتیکی SSR (Sympathetic Skin Response) یک روش ساده و مفید برای بررسی بخشی از سیستم عصبی محیطی (فیبرهای کوچک بدون میلین C) است که توسط

نوروپاتی محیطی یکی از عوارض مهم نارسایی مزمن کلیوی است (۱). علاوه بر اختلال سیستم عصبی محیطی، نوروپاتی اتونومیک نیز یکی از عوارض شایع در نارسایی مزمن کلیوی است (۵). سیستم عصبی محیطی معمولاً بوسیله تکنیک هایی مورد مطالعه قرار می گیرد که فیبرهای میلین دار (قطر بیشتر از ۶ میکرومتر) را ارزیابی می کند (۱۰). ولی بیشتر فیبرهای عصبی در هر دو سیستم عصبی اتونومیک سمپاتیکی و پاراسمپاتیکی را

* استاد بخش فیزیولوژی و توانبخشی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز. ** استادیار بخش فیزیولوژی و توانبخشی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز. *** استادیار بخش فیزیولوژی و توانبخشی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز. خیابان زند - پستخانه شهید باهنر - کد پستی - تلفن:

۰۲۱۱-۲۳۳۰۲۱۰، (مؤلف مسئول).

تکنیک های رایج الکترودیگنوز قابل ارزیابی نیست (۹). پاسخ پوستی سمپاتیکی (SSR) به عنوان تغییرات لحظه ای در پتانسیل الکتریکی پوست که در اثر محرک های داخلی یا خارجی مثل دم عمیق، تحریکات دردناک، تحریکات الکتریکی وارد شده بر اعصاب محیطی ایجاد می شود تعریف می شود (۶). رشته های عصبی آوران این پاسخ پوستی را فیبر های ضخیم میلین دار و رشته های وبران آن را فیبر های پیش گانگلیونی (Preganglionic) میلین دار و فیبر های پس گانگلیونی (Postganglionic) بدون میلین سمپاتیکی تشکیل می دهند (۱۳).

هدف این مطالعه بررسی اختلال سیستم عصبی اتونوم در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی بوسیله تست SSR و مقایسه نتایج آن با علائم بالینی اتونومیک بود.

مواد و روشها:

۳۱ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی (۱۷ مرد و ۱۴ زن، میانگین سنی بیماران $45/3 \pm 13/8$ سال، محدوده سنی ۶۹-۲۲ سال) که همودیالیز منظم برای آنها انجام می شد جهت مطالعه انتخاب شدند. همودیالیز بیماران در شش ماه قبل از آزمایش با صافی پلی سولفان انجام شده بود. بر اساس بررسی های انجام شده هیچ کدام از بیماران ایسکمی یا نارسایی قلب، دیابت، سابقه مصرف الکل و بیماری یا ناراحتی خاص دیگری که بتواند روی سیستم عصبی اتونومیک و تست پاسخ پوستی سمپاتیکی اثر بگذارد نداشتند. بیماران بین یک تا سه بار در هفته دیالیز می شدند و هر جلسه دیالیز بین سه تا چهار ساعت طول می کشید. طول مدت همودیالیز بیماران به طور متوسط $25/6 \pm 44/7$ ماه (۱۹۲-۱ ماه) و طول تاریخچه نارسایی کلیوی آنها به طور متوسط $38/5 \pm 56/2$ ماه (۲۴۰-۱۲ ماه) بود. از کلیه بیماران تاریخچه ای از وجود یا عدم وجود علائم و نشانه های اتونومیک مثل سرگیجه

وضعیتی، هیپوتانسیون وضعیتی، اختلالات تعریق، خارش پوستی، اختلال حرکتی معده، ضعف جنسی، اختلالات عملکرد اسفنکتری و اسهال گرفته می شد. آزمایشات بیماران در روزی انجام می شد که دیالیز نمی شدند. کفایت دیالیز بیماران بر اساس فرمول URR (Urica Reduction Ratio) تعیین می شد (۸).

برای تعیین اندازه طبیعی، پاسخ پوستی سمپاتیکی از ۳۵ فرد سالم (۲۰ مرد و ۱۵ زن، میانگین سنی $41/3 \pm 10/6$ سال) ثبت شد.

روش انجام تست:

جهت انجام آزمایش ابتدا افراد به صورت خوابیده به پشت در حالت کاملاً راحت قرار می گرفتند. درجه حرارت اتاق بین ۲۱ تا ۲۴ و درجه حرارت پوست بین ۳۴ تا ۳۶ درجه سانتیگراد حفظ می شد. پس از توضیح مختصری از مراحل آزمایش به افراد، الکترودهای سطحی نصب می شدند. جهت انجام تست در اندام فوقانی بیماران از دستی که در آن فیستول سرخرگی - وریدی نبود (دست راست) استفاده می شد. در اندام فوقانی الکتروود دریافتی (G1) به کف دست راست و الکتروود مرجع (G2) به پشت دست بسته می شد. در اندام تحتانی الکتروود دریافتی (G1) به کف پای راست و الکتروود مرجع (G2) به پشت همان پا نصب می شد. محل الکتروود تحریک کننده در اندام فوقانی، مچ دست جهت تحریک عصب مدیان (Median) و در پا در پشت قوزک داخلی پا جهت تحریک عصب تیبیال (Tibial) بود. تحریک به شکل پالس مربعی (Square pulse) با طول مدت $0/2$ میلی ثانیه و با شدت ۱۰ تا ۳۰ میلی آمپر داده می شد. جهت اثبات تکرار پذیری، هر تحریک بین ۵ تا ۱۰ بار تکرار می شد. جهت جلوگیری از عادت پذیری، فاصله بین دو تحریک حداقل ۶۰ ثانیه بود و تحریکات در فواصل نامنظم داده می شد. جهت تعیین تأخیر زمانی (Latency) موج، بین ۵

جدول شماره ۱: مقایسه تأخیر زمانی موج SSR در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی با افراد سالم بر حسب میلی ثانیه

| P.Value | حد فوقانی | Mean±SD | تعداد (نفر) | تاخیر زمانی تا شروع موج |
|---------|-----------|------------|-------------|-------------------------|
| <۰/۰۰۱ | ۲۱۸۰ | ۱۶۸۱±۱۶۸/۳ | ۲۶ | دست راست در گروه بیمار |
| <۰/۰۰۱ | ۱۶۴۰ | ۱۳۲۶±۱۴۲/۷ | ۳۵ | دست راست در گروه شاهد |
| <۰/۰۰۱ | ۲۷۲۰ | ۲۱۵۵±۲۱۴/۳ | ۱۹ | پای راست در گروه بیمار |
| <۰/۰۰۱ | ۲۱۷۰ | ۱۹۶۲±۱۰۸/۸ | ۳۵ | پای راست در گروه شاهد |

Mean±SD: میانگین ± انحراف معیار

داده ها به صورت Mean±SD بیان شده و معیار معنی دار بودن آزمون $P < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

نتایج:

در گروه بیمار در ۱۲ نفر از افراد (۳۸/۷٪) موج SSR حداقل در یکی از اندام ها محو شده بود. از این ۱۲ نفر در ۷ نفر (۲۲/۵٪) موج فقط در اندام تحتانی و در ۵ نفر دیگر (۱۶/۲٪) موج هم در اندام فوقانی و هم در اندام تحتانی محو شده بود. میانگین تأخیر زمانی و

موجی که تأخیر زمانی آنها از همه کوتاه تر بودند میانگین گرفته شده و جهت تعیین ارتفاع (Amplitude)، بین ۵ موجی که از همه بلندتر بودند میانگین گرفته می شد. موج SSR در صورتی محو شده (Absent) فرض می شد که حداقل در ۱۰ تحریک هیچ موجی ثبت نمی گردید. غیر طبیعی بودن تست به شکل محو بودن موج یا افزایش تأخیر زمانی آن بیشتر از «میانگین + ۲ انحراف معیار» گروه نرمال تعریف شد و غیر طبیعی بودن تست طبق معیار زیر درجه بندی گردید.

۰- نرمال

۱- افزایش تأخیر زمانی موج در یک اندام

۲- افزایش تأخیر زمانی موج در اندام فوقانی و تحتانی یا محو شدن موج در یک اندام

۳- افزایش تأخیر زمانی موج در یک اندام و محو شدن موج در سایر اندام ها

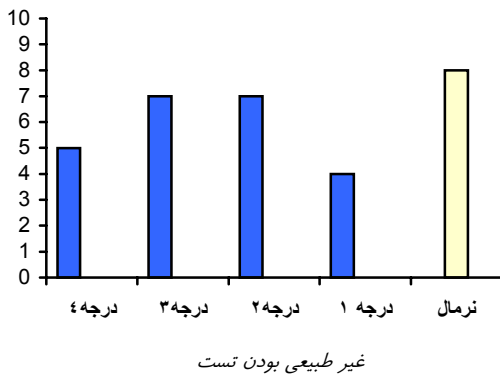
۴- محو شدن موج در اندام فوقانی و تحتانی

مطالعات آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 10.0 for Windows انجام شد. برای مقایسه

میانگین داده ها از آزمون های t-Student و Mann-Whitney و برای بررسی فرضیه ها و ارتباط

پارامترها از آزمون های آماری Chi-Square،

Fisher's Exact و Pearson's correlation استفاده شد.



نمودار شماره ۱: فراوانی نتایج پاسخ پوستی سمپاتیکی در گروه بیمار.

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین ارتفاع موج SSR در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی با افراد سالم برحسب میلی ولت

| P.Value | حد فوقانی | Mean ± SD | تعداد (نفر) | ارتفاع تا شروع موج |
|---------|-----------|-------------|-------------|------------------------|
| <۰/۰۰۱ | ۳/۹۳ | ۱/۰۴ ± ۰/۹۶ | ۲۶ | دست راست در گروه بیمار |
| | ۷/۵۶ | ۲/۷۳ ± ۰/۹۲ | ۳۵ | دست راست در گروه شاهد |
| <۰/۰۰۱ | ۱/۸۶ | ۰/۵۷ ± ۰/۲۵ | ۱۹ | پای راست در گروه بیمار |
| | ۳/۸۷ | ۱/۴۱ ± ۰/۴۲ | ۳۵ | پای راست در گروه شاهد |

Mean±SD: میانگین ± انحراف معیار

دیس اتونومی داشتند که شایع ترین آنها هیپوتانسیون وضعیتی و خارش پوستی بود. از این افراد ۹ نفر (۸/۸٪) SSR غیر طبیعی داشتند. بین علائم دیس اتونومی و غیر طبیعی بودن SSR رابطه ای وجود نداشت. بین سن، طول مدت نارسایی کلیوی و طول مدت همودیالیز بیماران با طبیعی یا غیر طبیعی بودن SSR رابطه ای مشاهده نشد. بیماران بر حسب محو یا موجود بودن موج SSR به دو گروه ۱ و ۲ تقسیم شدند: گروه ۱- موج SSR حداقل در یکی از اندام ها محو شده بود. گروه ۲- موج SSR در هیچ کدام از اندام ها محو نشده بود.

ارتفاع موج SSR هم در دست و هم در پا بین دو گروه بیمار و شاهد تفاوت معنی داری داشت (جدول شماره ۱ و ۲). با توجه به حد نرمال فوقانی ۲۱۸۰ میلی ثانیه جهت تأخیر زمانی SSR اندام تحتانی و ۱۶۴۰ میلی ثانیه جهت تأخیر زمانی SSR اندام فوقانی در گروه شاهد نتایج زیر را داریم (جدول شماره ۱ و ۲): بر اساس نتایج نمودار فوق در مجموع (۲۳ نفر) ۷۴ درصد از بیماران SSR غیر طبیعی (درجه ۴-۱) و (۸ نفر) ۲۶ درصد از بیماران SSR طبیعی داشتند (نمودار شماره ۱). ۳۵/۵ درصد از بیماران (۱۲ نفر) علائم کلینیکی

جدول شماره ۳: مقایسه سن، دفعات دیالیز، طول مدت نارسایی کلیوی و همودیالیز بین گروه های ۱ و ۲.

| PValue | گروه ۲ | گروه ۱ | |
|----------|-----------|-----------|--|
| P>./۰.۵ | ۴۱/۷±۱۲ | ۵۱/۱±۱۵ | سن |
| P>./۰.۵ | ۱۳/۷±۱۱/۴ | ۱۵/۹±۱۵/۶ | طول مدت همودیالیز |
| P>./۰.۵ | ۳۲/۷±۱۷/۱ | ۳۵±۳۰/۱ | طول مدت نارسایی کلیوی |
| P<./۰.۵ | %۶۳±%۱/۸ | %۵۸±%۲ | URR |
| P<./۰.۱۲ | ۲ | ۷ | تعداد دفعات همودیالیز یکبار در هفته |
| P<./۰.۵ | ۱۷ | ۵ | تعداد دفعات همودیالیز بیشتر از یکبار در هفته |

سن، طول مدت همودیالیز و طول مدت تاریخچه نارسایی کلیوی بین این دو گروه تفاوت معنی داری نداشت ولی بین تعداد دفعات دیالیز در هفته و URR با محو بودن موج رابطه معنی داری وجود داشت (جدول شماره ۳).

بحث:

نوروپاتی محیطی و اتونومیک از عوارض شایع نارسایی مزمن کلیوی هستند. در این نوع نوروپاتی تمامی فیبرهای عصبی چه میلین دار و چه بدون میلین دچار درجاتی از اختلال می شوند (۱۲). پاسخ پوستی سمپاتیکی یکی از شاخص های عملکرد اعصاب اتونومیک محیطی است که فعالیت Sudomotor رشته های عصبی سمپاتیکی را ارزیابی می کند (۳). به علت تغییر پذیری زیاد ارتفاع موج SSR، کاهش ارتفاع موج به عنوان یک پارامتر مهم ارزیابی نمی شود (۱۴). در این مطالعه تست SSR در ۷۴ درصد بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی غیر طبیعی بود که معرف درگیری رشته های عصبی سمپاتیک بدون میلین در این بیماران است. ضمناً در ۳۸/۷ درصد از بیماران موج SSR حداقل در یکی از اندام ها محو شده بود که نشانه شدت بالای درگیری اعصاب محیطی در این افراد است. البته مسیر پاسخ پوستی سمپاتیکی یک مسیر چند سیناپسی است که مسیر آوران آن را فیبرهای ضخیم میلین دار تشکیل می دهد. پس محو شدن این موج می تواند نه تنها به علت اختلال در فیبرهای اتونومیک و ابران بلکه به علت اختلال در شاخه های حسی آوران هم باشد (۱۳). در بین بیمارانی که در این مطالعه شرکت داشتند محو شدن موج SSR در ۳۸/۷٪ بیشتر از دست (۱۶/۱٪) بود که خود این امر می تواند نشانه ایی از شدیدتر بودن اختلال اعصاب محیطی در اندام تحتانی باشد.

طول مدت تاریخچه نارسایی کلیوی و طول

مدتی که بیماران همودیالیز می شدند روی نتایج تست ها اثر مهمی نداشت ولی در عوض تعداد جلسات دیالیز در هفته روی SSR اثر گذار بود. به نظر می رسد که دیالیز کافی می تواند تا اندازه ایی درگیری اتونومیک ناشی از نارسایی کلیوی را کاهش دهد. Robles و همکارانش نشان دادند که دیالیز با غشاهای غیر سلولزی می تواند سبب بهبود کوتاه مدت در پاسخ پوستی سمپاتیکی شود (۸). Argani و همکارانش نشان دادند که با پیوند کلیه افزایش تأخیر زمانی و کاهش ارتفاع موج SSR بعد از پیوند کلیه بهبود می یابد (۲).

نکته قابل مشاهده دیگر در این مطالعه ما این بود که علائم دیس اتونومی در ۳۵/۵ درصد افراد وجود داشت ولی علائم دیس اتونومی با غیر طبیعی بودن SSR همبستگی نداشت. علت این موضوع شاید این باشد که پاتورژن درگیری سیستم اتونومیک مرکزی و محیطی در نارسایی مزمن کلیوی با هم متفاوت است. نوروپاتی یورمیک یک نوع نوروپاتی منتشر از نوع "Dying back" است که بسیاری از فیبرهای Sudomotor انتهایی اندام ها را درگیر می کند و بنابراین فعالیت سمپاتیک پوستی قبل از آسیب سایر فیبرهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک (در حدی که بتوانند علائم دیس اتونومی را ایجاد کنند) دچار اختلال می شود. Shahini و همکارانش پیشنهاد کردند که در بررسی اختلالات آکسون های بدون میلین SSR شاخص بهتری از دیس اتونومی است (۱۱).

نتیجه نهایی که از این مطالعه گرفته شد به شرح زیر است:

- ۱- سیستم عصبی اتونومیک محیطی در نارسایی مزمن کلیوی دچار اختلال می شود.
- ۲- به نظر می رسد در اغلب موارد تست SSR پیش از ظهور تظاهرات بالینی غیر طبیعی می شود.
- ۳- تست SSR می تواند پاتولوژی فیبرهای عصبی محیطی خصوصاً اختلال آکسون های بدون میلین را نشان دهد ولی نمی تواند عملکرد اتونومیک مرکزی را بررسی کند.

تشکر و قدرانی:

با تشکر از جناب آقای دکتر قوامینی و دکتر جمشید روزبه و کلیه عزیزانی که ما را در تهیه این مقاله یاری کردند.

۴- دیالیز کافی بر روی پیشرفت نوروپاتی اتونومیک محیطی اثر گذار است.

Reference:

1. Ackil AA.; Shahani BT.; Young RR.; Rubin NE. Late response and sural conduction studies. Usefulness in patients with chronic renal failure. Arch Neurol, 38(8): 482-5, 1981.
2. Argani H.; Ayromlou H.; Raisii M. Sympathetic skin response in hemodialysis and renal transplantation. Transplant Proc, 34(6): 2128, 2002.
3. Bir LS.; Aktan S. Sympathetic skin response in psoriasis and vitiligo. J Auton Nerv Syst, 77(1): 68-71, 1999.
4. Elie B.; Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 76(3): 258-67, 1990.
5. Heidbreder E.; Schafferhans K.; Heidland A. Autonomic neuropathy in chronic renal insufficiency. Comparative analysis of diabetic and nondiabetic patients. Nephron, 41(1): 50-6, 1985.
6. Kanzato N.; Komine Y.; Fukiyama K. Sympathetic skin responses of the hand in normal subjects: shorter latency at distal phalanx. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 105(2): 165-70, 1997.
7. McDougall AJ.; McLeod JG. Autonomic neuropathy, I. Clinical features, investigation, pathophysiology, and treatment. J Neurol Sci, 137(2): 79-88, 1996.
8. Robles NR.; Cancho B.; Solis J.; Pizarro JL.; et al. Acute effect of hemodialysis on sympathetic skin response. Ren Fail, 23(6): 843-50, 2001.
9. Robles NR.; Solis M.; Albarran L.; Esparrago JF.; et al. Sympathetic skin response in hemodialysis patients: correlation with nerve conduction studies and adequacy of dialysis. Nephron, 82(1): 12-16, 1999.
10. Santiago S.; Ferrer T.; Espinosa ML. Neurophysiological studies of thin myelinated (A delta) and unmyelinated (C) fibers: application to peripheral neuropathies. Neurophysiol Clin, 30(1): 27-42, 2000.
11. Shahani BT.; Halperin JJ.; Boulu P.; Cohen J. Sympathetic skin response- a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 47(5): 536-42, 1984.
12. Thomas PK.; Hollinrake K.; Lascelles RG.; O'Sullivan DJ.; et al. The polyneuropathy of chronic renal failure. Brain, 94(4): 761-80, 1971.
13. Uncini A.; Pullman SL.; Lovelace RE.; Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. J Neurol Sci, 87(2-3): 299-306, 1988.
14. Zakrzewska-Pniewska B.; Jablonska S.; Kowalska-Oledzka E.; Blaszczyk M.; et al. Sympathetic skin response in scleroderma, scleroderma overlap syndromes and inflammatory myopathies. Clin Rheumatol, 18(6): 473-80, 1999.

* استاد بخش فیزیک و توانبخشی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز. **استادیار بخش فیزیک و توانبخشی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز. ***دستیار پزشکی و فیزیکی و توانبخشی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز: خیابان زند- پستخانه شهید باهنر - کد پستی - تلفن: