

تغییرات سطح سرمی آلومینیم قبل و بعد از تست دفروکسامین و میزان مسمومیت آلومینیم در بیماران دیالیزی زاهدان

دکتر هوشنگ سندگل*، دکتر حمیرا رشیدی*، دکتر زهرا ذاکری*

دکتر عذرا کریم کشته**، دکتر غلامرضا کمیلی***

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای داخلی

** متخصص داخلی

*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

زمینه و هدف: اندازه گیری مقدار آلومینیم مایع دیالیز به طور منظم اجباری است. سطح سرمی آلومینیم بایستی هر چهار ماه یکبار در بیماران دیالیزی اندازه گیری شود و در بیمارانی که phosphate binder حاوی آلومینیم استفاده می کنند، بایستی ماهی یکبار انجام شود.

مواد و روش کار: این مطالعه توصیفی بر روی بیماران بخش دیالیز بیمارستان خاتم الانبیاء زاهدان در سال ۱۳۸۱ که با تشخیص (End Stage Renal Disease) بطور مرتب دیالیز می شدند، انجام شده است. از کلیه بیماران نمونه خون جهت اندازه گیری آلومینیم قبل از شروع دیالیز گرفته می شد و سپس در همان جلسه در یک ساعت پایانی، دفروکسامین با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم که در ۵۰۰ میلی لیتر سرم قندی ۵ درصد رقیق شده بود، از طریق IV Line اندام فوقانی انفوزیون می گردید. از کلیه بیمارانی که تست دفروکسامین شده بودند، قبل از شروع جلسه بعدی دیالیز، نمونه خون جهت اندازه گیری سطح آلومینیم بعد از تست دفروکسامین گرفته می شد.

یافته ها: آبی که جهت دیالیز استفاده می شود، مقدار آلومینیم آن قبل از RO (Reverse Osmosis) پائین تر از آب RO می باشد و آب مایع دیالیز که بایستی مقدار آلومینیم آن کمتر از ۱۰ میکروگرم بر لیتر و ترجیحاً کمتر از ۵ میکروگرم بر لیتر باشد، حدود ۲۰ میکروگرم بر لیتر آلومینیم دارد. همچنین میانگین مقدار آلومینیم سرم بیماران مورد مطالعه بعد از تست دفروکسامین به طور معنی داری افزایش یافته بود ($P=0/03$). از ۳۵ بیمار ۳۲ نفر مقادیر بالای ۲۰ میکروگرم (90%) داشتند.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که شیوع مسمومیت با آلومینیم در بیماران دیالیزی بیمارستان خاتم الانبیای زاهدان زیاد بوده که بخشی از آن مربوط به مقدار آلومینیم بالا در آب دیالیز مورد استفاده می باشد و لذا پیشنهاد می شود که اندازه گیری سطح پلاسمائی آلومینیم آنها به طور مرتب انجام شود تا بتوان از علائم پیشرونده سمیت آن جلوگیری نمود. (مجله طبیب شرق، سال ششم، شماره ۱، بهار ۱۳۸۳، ص ۵۳ تا ۵۸)

کلواژه ها: همودیالیز، مسمومیت آلومینیمی، تست دفروکسامین، زاهدان

مقدمه

امروزه در تمام بخشهای همودیالیز بایستی مقدار آلومینیم مایع دیالیز به صورت دوره ای و منظم اندازه گیری شود. حداکثر غلظت مجاز آلومینیم در آب دیالیز توسط American National Standard for HD System حدود ۱۰ میکروگرم در لیتر تعیین شده است، گرچه سطوح کمتر از ۵

میکروگرم در لیتر ترجیح دارد.^(۱) سطح سرمی آلومینیم بایستی هر چهار ماه یکبار در بیماران دیالیزی اندازه گیری شود و در بیمارانی که phosphate binder حاوی آلومینیم استفاده می کنند، باید ماهی یکبار انجام شود. مقادیر بالای آلومینیم سرم در اکثر بیماران یک مرکز همودیالیز، نشان دهنده وجود سطح

میکروگرم بر لیتر در مایع دیالیز نیز می‌تواند باعث بالانس مثبت تجمع آلومینیم شود.^(۱۰) دیگر مواردی که باعث افزایش آلومینیم در بدن بیماران دیالیزی می‌شود، استفاده از متصل شونده های فسفات، غذاها و نوشیدنیهای حاوی آلومینیم خصوصاً در حضور سیترات می باشد.^(۱۱) در هر حال، بعضی از بیماران دارای خطر بالائی برای افزایش بار آلومینیم هستند مانند کودکان، بیماران دیابتی، بیماران پاراتیروئیدکتومی شده، بیماران دیالیزی و بیماران با فقر آهن.^(۱۱)

مسمومیت آلومینیمی بر سایر دستگاههای بدن نیز اثر می‌گذارد. درگیری سیستم عصبی شدیدترین علامت مسمومیت با آلومینیم است که ممکن است با علائمی چون تغییرات شخصیتی، آپراکسی، استریکسی، تشنج و دمانس ایجاد شود.^(۱۱) به نظر می رسد که مسمومیت با آلومینیم در پیدایش و یا پیشرفت بیماریهای نظیر آلزایمر نقش داشته باشد. اثرات آلومینیم بر بافت خونساز و ایجاد آنمی نیز مورد تأیید قرار گرفته است.

مسئله مسمومیت با آلومینیم در کشورهای پیشرفته با بکارگیری سیستم های تصفیه کارآمد تقریباً حل شده و سالهاست که این مشکل ضرورتی برای انجام مطالعات جدید نداشته است. ولی در کشورهای در حال توسعه و خصوصاً مناطق محروم هنوز معضل مهم بیماران دیالیزی است که در این کشورها به دلیل گرانی انجام تست های مربوطه مطالعاتی مشابه صورت نگرفته است. در بررسی های انجام شده در مجلات ایرانی، پایان نامه ها و Index medicus ایران نیز مطالعه مشابهی وجود نداشته است.

از آنجائی که در بیماران دیالیزی بیمارستان خاتم الانبیا زاهدان در طی چند سال گذشته هیچگونه بررسی انجام نشده بود، تصمیم گرفته شد بر مبنای شواهد بالینی و ارتباط تئوریک آنها با مسمومیت آلومینیمی، سطح سرمی آلومینیم بیماران و آب مورد استفاده برای دیالیز و آب آشامیدنی مورد استفاده اندازه گیری شود.

بالای آلومینیم در مایع دیالیز بوده که منعکس کننده میزان غلظت بالای آلومینیم در آب مخازن و احتمالاً به دلیل اضافه کردن سولفات آلومینیم جهت تصفیه آب می باشد.^(۱)

سطح مداوم بالای آلومینیم سرم بیش از ۶۰ تا ۱۰۰ میکروگرم در لیتر در بیماران همودیالیزی در مقایسه با ۵ تا ۱۰ میکروگرم در لیتر در افراد نرمال به طور معنی داری سبب ARBD^۱ و یا انسفالوپاتی می شود.^(۲) استخوان، مغز، قلب و کبد محل های دیگری برای جایگزینی آلومینیم در بدن می باشد،^(۳) ولی درجه احتباس آلومینیم در این بافتها با سطح آلومینیم سرمی هماهنگی ندارد. اندازه گیری غلظت آلومینیم پلاسما بعد از انجام تست استاندارد Chelating Agent دفروکسامین، در شناسائی بیماران دیالیزی با افزایش ذخایر آلومینیم و خطر بالای بیماری استخوان مرتبط با آلومینیم کمک می کند.^(۴) دفروکسامین توانائی حرکت ذخائر آلومینیم را دارد و آلومینیم پلاسما را در بیماران با مسمومیت آلومینیم افزایش می دهد.^(۵) تهیه نمونه بیوپسی استخوان برای آلومینیم بهترین شاخص مسمومیت آلومینیم نسبت به غلظت توتال آلومینیم سرم می باشد.^(۶) تست دفروکسامین که بصورت انفوزیون مقدار کم دفروکسامین برای تشخیص مسمومیت آلومینیم بکار می رود، مفید و قابل استفاده می باشد.^(۷،۸)

آب مورد استفاده برای دیالیز بایستی دقیقتر از آب آشامیدنی از نظر کیفیت مورد توجه قرار گیرد. آلودگی شیمیائی آب دیالیز در نتیجه موارد زیر ایجاد می شود: استفاده از آب نامناسب، نگهداری نامناسب آب و عدم کنترل کیفی و میکروبی سیستم تصفیه آب، انجام تستهای ناکارآمد در تصفیه آب شهری که برای سیستم درمانی استفاده می شود.^(۹) آب ممکن است هنگامی که از سطوح پائین به بالا کشیده می شود، یا وقتی که جهت تصفیه آب شهری از سولفات آلومینیم استفاده می شود، با آلومینیم آلوده گردد. حتی غلظت آلومینیم کمتر از ۵

¹ Aluminium Related Bone Disease

روش کار

این مطالعه به صورت توصیفی و بر روی بیماران در بخش دیالیز بیمارستان خاتم الانبیاء زاهدان در سال ۱۳۸۱ که با تشخیص ESRD (End Stage Renal Disease) به طور مرتب دیالیز می‌شدند، انجام شده است. از میان ۴۲ بیمار بخش همودیالیز تعداد ۳۵ بیمار وارد مطالعه شدند. در شروع کار اهمیت انجام آزمایش برای بیماران توضیح داده شده و افراد با رضایت وارد مطالعه شده و اطلاعات افراد در فرم مخصوصی ثبت گردید.

چون اندازه گیری آلومینیم در بیماران قبل و بعد از تست دفروکسامین انجام می‌شد، شش نفر از بیماران بعد از تست دفروکسامین جهت نوبت بعدی دیالیز مراجعه نکردند و از مطالعه خارج شدند. بنابراین اندازه گیری آلومینیم در سرم ۲۹ نفر از بیماران و چهار نمونه از آب شرب و غیر شرب شهری و آب مورد استفاده برای دیالیز قبل و بعد از RO (Reverse Osmosis) (فرایند خالص سازی آب به روش اسمز معکوس) انجام شد. از کلیه بیماران نمونه خون جهت اندازه گیری آلومینیم قبل از شروع دیالیز گرفته شد که نمونه خون و سرم حاصله در لوله‌های مخصوصی جمع آوری گردید و سپس در همان جلسه در یک ساعت پایانی، دفروکسامین با دوز ۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن که در ۵۰۰ میلی لیتر سرم قندی ۵ درصد رقیق شده بود، از طریق IV Line اندام فوقانی که جهت دیالیز استفاده نمی‌شد انفوزیون گردید. در حین تزریق فشار خون افراد کنترل شد. از کلیه بیمارانی که تست دفروکسامین شده بودند، قبل از شروع جلسه بعدی دیالیز (حدود ۴۴ ساعت بعد) نمونه خون جهت اندازه گیری سطح آلومینیم بعد از تست دفروکسامین گرفته شد. برای بیمارانی که در پرونده آنها جواب آزمایشات هورمون پاراتیروئید، فریتین، آلکالین فسفاتاز، کلسیم، فسفر و آلبومین وجود نداشت، آزمایشات مذکور درخواست گردید.

اندازه گیری مقدار آلومینیم نمونه ها در آزمایشگاه سازمان انرژی اتمی ایران در تهران و با روش جذب اتمی انجام شد. آزمونهای آماری مورد استفاده شامل آزمونهای کای اسکور، تست فیشر و Paired t-test بوده و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

از بیماران مورد مطالعه ۱۸ نفر مرد و ۱۷ نفر زن بودند. تعداد دفعات دیالیز در هفته برای ۴ نفر، دو بار در هفته و برای یک نفر یکبار در هفته و برای بقیه بیماران ۳ بار در هفته بوده است. میانگین سن افراد مورد مطالعه $۱۴/۵ \pm ۴۳/۷$ سال و حداقل سن ۱۷ و حداکثر سن ۶۷ سال بود. متوسط مدت ESRD، $۳/۱ \pm ۳/۲$ سال بود. تست دفروکسامین برای ۲۸ بیمار (۹۷٪) منفی، برای یک بیمار (۳٪) مثبت بوده و برای شش نفر بعثت عدم مراجعه انجام نشد. در بین بیماران مرد مورد مطالعه سابقه مصرف سوکرافیت وجود نداشت. در بین بیماران ۷ نفر سابقه مصرف هیدروکسید آلومینیم نداشتند، ۱۴ بیمار کمتر از دو هفته و ۱۴ بیمار بیش از دو ماه سابقه مصرف هیدروکسید آلومینیم داشتند. سطح فریتین سرم در ۱۲ بیمار بالا بود که این سطح بالای فریتین می‌تواند تست دفروکسامین را بصورت کاذب منفی نماید. مقدار آلومینیم در نمونه های آب شهری (شرب و غیر شرب) و آب قبل و بعد از RO بالاست (جدول).

با توجه به جدول یک ملاحظه می‌شود که مقدار آلومینیم

جدول : میانگین مقدار آلومینیم موجود در نمونه آب شهری

(شرب و غیر شرب) و آب قبل و بعد از RO

میانگین مقدار آلومینیم (میکروگرم در لیتر)	نمونه آب
۲۰/۵	آب شرب شهری
۲۷/۳	آب غیر شرب شهری
۱۶	آب قبل از RO
۱۹/۸	آب بعد از RO

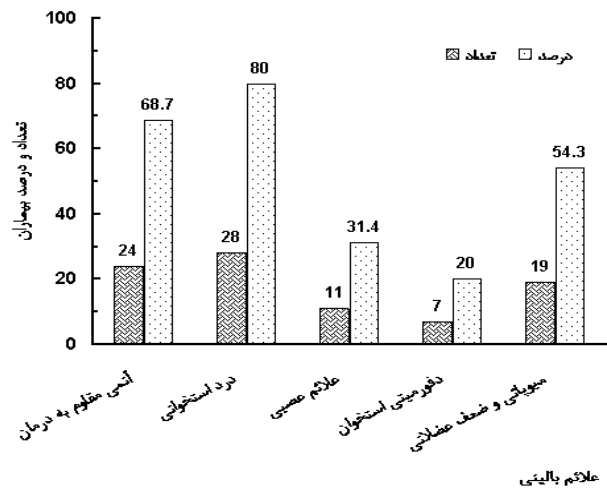
بحث

سطح آلومینیم سرمی بالاتر از ۲۰ میکروگرم در لیتر آستانه مسمومیت با آلومینیم در نظر گرفته شده است. بر این مبنای و با توجه به نتایج این مطالعه، سطح آلومینیم سرم بیماران قبل از تست دفروکسامین در ۳۲ بیمار از ۳۵ بیمار مورد مطالعه بالاتر از ۲۰ میکروگرم بر لیتر می باشد (مسمومیت با آلومینیم) و چون سطح آلومینیم مایع دیالیز مورد استفاده نیز بالاست، می توان نتیجه گرفت که احتمالاً علت بالا بودن مقدار آلومینیم سرم در بیماران دیالیزی مورد مطالعه بالا بودن مقدار آلومینیم در مایع دیالیز استفاده شده می باشد. لذا باید سیستم تصفیه آبی که برای دیالیز استفاده می شود، بهبود یابد. همچنین میانگین تغییرات مقدار آلومینیم سرم در بیماران مورد مطالعه بعد از تست دفروکسامین نسبت به قبل از آن بطور معنی داری افزایش یافته است ($P=0/03$) اثر تضعیف کنندگی آلومینیم بر ترشح هورمون پاراتیروئید قبلاً نیز نشان داده شده^(۱۲) که با نتیجه حاصل از مطالعه حاضر همخوانی دارد. همچنین قبلاً دیده شده است که مصرف خوراکی آلومینیم هیدروکسید می تواند سطح پلاسمائی آلومینیم را در بیماران افزایش دهد، لذا با توجه به اینکه اکثر بیماران مورد مطالعه در این بررسی سابقه مصرف آلومینیم هیدروکسید داشته یا در زمان مطالعه مصرف می کردند، ممکن است بخشی از افزایش غلظت آلومینیم پلاسمائی آنها مربوط به استفاده آلومینیم هیدروکسید باشد. دفروکسامین قادر به حرکت دادن ذخائر آلومینیم و افزایش آلومینیم پلاسمائی در بیماران مبتلا به مسمومیت آلومینیم می باشد^(۵) و با نتیجه مطالعه حاضر نیز که نشان دهنده افزایش سطح آلومینیم پلاسمائی بعد از تست دفروکسامین است، همخوانی دارد.

با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد که شیوع مسمومیت با آلومینیم در بیماران دیالیزی بیمارستان خاتم الانبیای

آبی که جهت دیالیز استفاده می شود، قبل از RO پائین تر از آب RO می باشد و آب مایع دیالیز که بایستی مقدار آلومینیم آن کمتر از ۱۰ میکروگرم بر لیتر و ترجیحاً کمتر از ۵ میکروگرم بر لیتر باشد، حدود ۲۰ میکروگرم بر لیتر آلومینیم دارد و این سطح بالای آلومینیم مایع دیالیز احتمالاً علت سطح بالای آلومینیم در سرم اکثر بیماران دیالیزی می باشد. مقدار آلومینیم سرم بیماران قبل و بعد از تست دفروکسامین در جدول ۲ آمده است. میانگین مقدار آلومینیم سرم بیماران مورد مطالعه بعد از تست دفروکسامین به طور معنی داری افزایش یافته است ($P=0/03$). شایعترین مشکلات در بیماران دیالیزی مورد مطالعه درد استخوانی (۸۰٪) و نادرترین علامت دفورمیتی استخوان (۲۰٪) می باشد (نمودار).

با توجه به اینکه سطح سرمی مسمومیت با آلومینیم ۲۰ میکروگرم در لیتر در نظر گرفته شده است، بین درد استخوان، میوپاتی و ضعف عضلانی، آئمی مقاوم به درمان، سطح سرمی کلسیم و آلکالین فسفات و فریتین و هورمون پاراتیروئید با مسمومیت آلومینیمی رابطه معنی داری وجود نداشت (تست فیشر، کای اسکور) درحالیکه بین دفورمیتی استخوان و انسفالوپاتی با مسمومیت آلومینیمی ارتباط معنی داری نشان داده شد (مقدار P به ترتیب ۰/۰۰۹ و ۰/۰۲).



نمودار: علائم بالینی بیماران دیالیزی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی را از دانشگاه علوم پزشکی زاهدان به خاطر حمایت مالی جهت انجام پژوهش و مرکز انرژی اتمی تهران و کارکنان آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی تهران و همکاران بخش دیالیز بیمارستان خاتم الانبیا زاهدان اعلام می دارد.

زاهدان زیاد بوده که بخشی از آن مربوط به مقدار آلومینیم بالا در آب دیالیز مورد استفاده می باشد و لذا پیشنهاد می شود که اندازه گیری سطح پلاسمائی آلومینیم آنها به طور مرتب انجام شود تا بتوان از علائم پیشرونده سمیت آن جلوگیری نمود.

سپاسگزاری

References

1. Simoes J, Barata JD, Haese PC, De Bore ME. Aluminium intoxication only happens in the other nephrologists dialysis center. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 67-8.
2. Winney RJ, Cowie JF, Robson JS. The role of plasma aluminium in the detection and prevention of aluminium toxicity. *Kidney Int Suppl* 1986; 18:91-5.
3. Alfrey AC, Hegg A, Craswell P. Metabolism and toxicity of aluminium in renal failure. *AM J Clin Nutr* 1980; 33: 1509-16.
4. Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM, et al. Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminium related osteodystrophy. *Ann Intern Med* 1984; 101:775-9.
5. Nebeker HG, Andress DL, Milliner DS, et al. Indirect methods for the diagnosis of aluminium bone disease: Plasma Aluminum the desferrioxamine infusion test, and serum i PTH. *Kidney Int Suppl* 1986; 18: 96-102.
6. Faugere MC, Malluche HH. Stainable aluminium and not aluminium content reflects bone histology in dialyzed patients. *Kidney Int* 1986; 30: 717-22.
7. De Broe ME, Haese PC, Couttenye MM, et al. New insights and strategies in the diagnosis and treatment of aluminium overload in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 47-50.
8. De Broe ME, Druke TB, Ritz E. Diagnosis and treatment of aluminium overload in end stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 1: 1-4.
9. Bonnie S, Grassmann A, Weber J. Water quality in hemodialysis. Hamburg: Fresinuse; 1998. PP. 13-63.
10. Consensus Conference. Diagnosis and treatment of aluminium overload in end stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 1: 1-4.
11. Harrington CR, Wischik CM, McArthur FK, et al. Alzheimer's disease like changes in tau protein processing: association with aluminium accumulation in brains of renal dialysis patients. *Lancet* 1994; 343: 993-7.
12. Morrissey J, Rothstein M, Mayor G, Salto Polsky E. Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int* 1983; 23: 699-704.

Evaluation of serum aluminum level before and after (DFO) test in patients of hemodialysis unit of Zahedan

Sanadgol H. MD*, Rashidi H. MD*, Zakeri Z. MD*

Kareimkoshteh E. MD**, Komeyli R. PhD***

Background: Aluminum accumulation in plasma and tissues is a well-described complication among persons undergoing peritoneal dialysis or hemodialysis. Excess bone aluminum is associated with low bone formation rates and increased risk for fractures. Current recommendations for care of patients with end-stage renal disease include screening for aluminum toxicity with plasma aluminum levels; patients with levels below 20 micro g/L are considered to be at low risk for aluminum related bone disease (ARBD). By attention to some clinical symptoms that maybe related to AL toxicity, we measured serum AL level before and after DFO test.

Methods and materials: In this descriptive study the incidence of AL toxicity in patients on hemodialysis in Khatam-Al-Anbia hospital of Zahedan-Iran was measured. In 35 patients on hemodialysis, serum level of AL before and after DFO test was measured. We also measured serum level of Ca, P, ALP, PTH and Ferritin in these groups of patients. To evaluate AL level in water used for hemodialysis it was measured at the same time.

Results: In our study serum AL levels in most of patients were high (32 out of 35). It maybe due to high level of AL in dialysate. Dialysate AL level before and after RO (Reverse Osmosis) were 16 microgram/Lit and 19.8 microgram/Lit respectively. In only 3 out of 35 patient's serum AL levels of baseline were less than 20 microgram/Lit and DFO test in one of them was positive. Serums AL level of 16 patients were between 20 to 40 microgram / Lit and in 16 patients were more than 40 microgram/Lit.

Conclusions: In conclusion treatment with improperly processed water was the major causes of aluminum toxicity in uremic patients.

KEY WORDS: Hemodialysis, Aluminium toxicity, Defroxamin test, Zahedan

*Internal disease dept, Faculty of medicine, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.

**Internist.

*** Physiology dept, Faculty of medicine, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.