

# بررسی تغییرات ایجاد شده در آنزیم های کبدی پس از درمان سنگ های کلیوی به وسیله سنگ شکنی خارج اندامی با امواج ضربه ای

مهدی یونسی رستمی<sup>۱</sup> بهکام رضایی مهر<sup>۲</sup> علیرضا خلیلیان<sup>۳</sup> سمانه حسن نتاج<sup>۴</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** سنگ شکنی برون اندامی یا «ESWL» (Extracorporeal Shock Wave lithotripsy) تحولی در درمان سنگ های ادراری ایجاد کرده است. با توجه به استفاده وسیع از این روش در درمان سنگ های دستگاه ادراری، تأثیر این امواج بر بافت های مجاور مورد سؤال است و منشاء مطالعات متعددی شده است. هدف ما از این مطالعه، بررسی تغییرات ایجاد شده در آنزیم های کبدی پس از درمان با «ESWL» می باشد.

**مواد و روش ها:** ۲۵۰ فرد مبتلا به سنگ های کلیوی و حالب فوقانی در این مطالعه آینده نگر مورد بررسی قرار گرفتند. در تمام افراد قبل از «ESWL»، روز اول و سوم پس از درمان سطوح سرمی ۳ آنزیم «AST» (AspartateAminotransferase)، «ALP» (Alkaline phosphatase)، «ALT» (Alanine Aminotransferase) اندازه گیری شد سپس میزان آنزیم ها قبل از «ESWL» و بعد از «ESWL» با هم مقایسه شدند. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون «ANOVA» استفاده گردید.

**یافته ها:** قبل از انجام «ESWL» اختلاف معنی داری بین سطوح آنزیم های مورد مطالعه در گروه های مختلف مشاهده نشد. لیکن افزایش معنی داری در سطوح آنزیم ها پس از سنگ شکنی مشاهده گردید. همچنین سطوح آنزیم ها با افزایش تعداد شوک، افزایش بیشتری نشان دادند. سطوح آنزیمی فوق به دنبال «ESWL»، در افراد مبتلا به سنگ کلیه راست نسبت به افراد مبتلا به سنگ کلیه چپ افزایش بیشتری یافت و مدت زمان بیشتری نیز بالا باقی ماند.

**استنتاج:** به دنبال درمان سنگ های کلیوی با انواع تعدیل شده دستگاه «ESWL» شاهد افزایش سطوح سرمی آنزیم های «ALT»، «AST» و «ALP» هستیم که با افزایش تعداد شوک به میزان بیشتری افزایش می یابد. به خصوص در مواردی که کلیه راست تحت درمان قرار می گیرد این افزایش، قابل توجه می باشد بنابراین برای استفاده از «ESWL» به خصوص در سمت راست، باید به میزان امواج، و فواصل درمان توجه بیشتری مبذول داشت به ویژه در افرادی که قبل از درمان دارای سطوح بالای سرمی آنزیم های کبدی می باشند، انجام مطالعات بیشتر با همکاری متخصصین گوارش قبل از انجام سنگ شکنی توصیه می شود.

**واژه های کلیدی:** آنزیم های کبدی، امواج شوکی، سنگهای دستگاه ادراری

## مقدمه

سنگ شکنی برون اندامی توسط امواج شوکی یا همان «ESWL» (Extracorporeal shock wave lithotripsy) است (۱). در مطالعات اولیه که توسط دستگاههای غیر

Email: dr\_b\_rezaimehr@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** دکتر بهکام رضایی مهر: ساری، بلوار امیر مازندرانی، مرکز آموزش درمانی امام خمینی

۱. متخصص ارولوژی، فلوی فوق تخصصی اندویولوژی دانشیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. متخصص ارولوژی، استادیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. دکتری آمار حیاتی، استاد دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴. پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۲/۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۷/۲/۲۸ تاریخ تصویب: ۸۷/۶/۲۰

تعدیل شده صورت گرفته بود شواهد آسیب های بافتی به کبد و عضلات مشاهده گردیده است. لیکن نمی تواند دال بر این باشد که دستگاه های قدیمی بیش از نسل دوم و سوم این دستگاه ها به بافت ها آسیب می رسانند شاید مطالعات جدید این عوارض را به میزان کافی گزارش نکرده باشند. ضمناً عوارضی نظیر هماچوری که به دنبال انجام «ESWL» آشکار می شوند بیانگر بروز آسیب مستقیم به بافت کلیه می باشند (۲). بدین ترتیب دانشمندان در نقاط مختلف دنیا بر آن شدند تا به بررسی آثار احتمالی این امواج بر بافت های مختلف نظیر قلب (۳)، پانکراس (۴)، کبد (۵) پردازند. شواهد مبنی بر آسیب های بافتی ناشی از این امواج بر بافت هایی نظیر عضله و کبد در بسیاری از مطالعات نشان داده شد (۷و۶). همچنین شواهدی وجود دارد که نشانگر آسیب به بافت عروقی در کلیه می باشد (۸). مطالعات متعددی نیز در سراسر دنیا انجام شده که آسیب های بافتی را در کلیه به دنبال درمان با این امواج گزارش کرده اند (۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲). با توجه به مطالعات فوق انجام مطالعه ای با دستگاه های «ESWL» نسل جدید ضروری به نظر می رسد تا آثار مخرب احتمالی ناشی از این امواج بر پارانشیم کبد به دنبال درمان سنگ های کلیوی و حالب فوقانی با «ESWL» بررسی و مشخص شود که آیا این تغییرات را می توان به «ESWL» نسبت داد؟ اگر جواب مثبت است، چه میزانی از تغییرات ایجاد شده در آنزیم های فوق را می توان به «ESWL» نسبت داد؟ چه میزان از تغییرات ناشی از سایر علل است؟ تا ارزیابی های ضروری جهت تشخیص عامل اصلی انجام شود.

## مواد و روش ها

در این مطالعه تمام بیمارانی که به علت سنگ های دستگاه ادراری فوقانی در سال ۱۳۸۵ در مرکز

«ESWL» بیمارستان شفای ساری تحت درمان قرار گرفتند، مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد ۲۵۸ بیمار مورد بررسی واقع گردیدند که از این تعداد، ۸ نفر به علت افزایش سطوح آنزیمی قبل از درمان، از مطالعه حذف شدند. «ESWL» در بیمارانی مورد مطالعه روش انتخابی درمان سنگ های کلیوی بر اساس مراجع روز ارولوزی بود، ضمناً در استفاده از این روش منع مصرفی وجود نداشت و خود نیز مایل به شرکت در مطالعه بودند. ابتدا ۳cc خون لخته شده ۲۴ ساعت قبل از انجام «ESWL» از بیمارانی گرفته شد و به فواصل یک روز و ۳ روز پس از سنگ شکنی نیز مجدداً نمونه گیری انجام شد. نمونه ها بلافاصله جهت اندازه گیری (Aspartate Aminotransferase) «ALP» (Alkaline phosphatase)، «AST» (Alanine Aminotransferase) به یک مرکز آزمایشگاهی ارسال گردید و بیمارانی پس از «ESWL» به صورت سر پایی پیگیری شدند. دستگاه مورد استفاده جهت انجام «ESWL»، ساخت کشور آلمان و مدل «Dornier Compact Alpha» بوده است. روش اندازه گیری آنزیم های «AST» و «ALT» به روش «UV Test» بهینه سازی شده منطبق با «IFCC» (International Federation of Clinical Chemistry and Chemical Medicine) بوده است. جهت اندازه گیری این دو آنزیم از دستگاه Hitachi 717 استفاده شده است. جهت اندازه گیری آنزیم آلکالان فسفاتاز از آزمون فتومتری کینتیک منطبق بر روش بهینه شده انجمن بیوشیمی بالینی آلمان یا (DGKC) استفاده شده است. کیت مورد استفاده برای هر سه آنزیم فوق الذکر «Elitek» بوده است. اطلاعات بیمارانی شامل: سن، جنس، کلیه درگیر، اندازه سنگ، تعداد شوک داده شده و سطح سرمی آنزیم ها قبل و بعد از عمل ثبت شد. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون «ANOVA» استفاده گردید. مقدار P کمتر از ۰/۰۵٪ در نظر گرفته شد.

## یافته ها و بحث

دوبار و چهار نفر دیگر سه بار به فواصل سه هفته ای تحت «ESWL» قرار گرفتند. نتایج حاصل در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

استفاده از درمان های غیر تهاجمی در دو دهه اخیر مورد توجه قرار گرفته است این روش ها با راه های ساده تری قادر به درمان سنگ های ادراری می باشند. (۱۳) «ESWL» روش نسبتاً جدید و نوینی در درمان سنگ های کلیوی می باشد. تلاش روزافزونی در حال انجام است که سعی در بهبود توانایی این روش و کاهش آسیب های احتمالی ناشی از این روش دارد. و همین امر بیانگر لزوم ارزیابی مداوم این شیوه و این دستگاه ها است. «Wendt-Nordhal» و همکارانش تغییرات مخرب ناشی از این امواج را در کبد و کیسه صفرا گزارش نمودند. (۴) «Apostolov» و همکارانش تغییری در «AST و ALT» گزارش نکردند ولیکن افزایش «CK» (Creatine Kinase) را ناشی از آسیب های هیپاتو سلولر دانستند. (۶) به عکس گروه «Apostolov»، در یک مطالعه دیگر افزایش گذرایی در سطوح سرمی «AST و ALT» شده است. (۷) در مطالعه «Kallerhoff» و همکارانش آسیب عروق کلیه در بیماران مبتلا به سنگ کلیه که توسط «ESWL» درمان شده بودند گزارش شد. (۸) آسیب بافتی به کلیه توسط سایرین نیز گزارش گردید. (۲، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲) بنابراین تصمیم گرفتیم تا در این مطالعه آثار احتمالی ناشی از این امواج بر بافت کبد را مورد بررسی قرار دهیم تا مشخص گردد آیا دستگاه های جدیدتر و تعدیل شده نیز نظیر دستگاه های قدیمی می توانند با این آسیب ها همراه باشند؟ و اصولاً در صورت مشاهده افزایش آنزیم های کبدی آیا می توان این مطلب را به «ESWL» نسبت داد؟ یا باید به دنبال سایر علل باشیم؟ و در

از مجموع ۲۵۰ بیمار ۷۸ نفر زن (۳۱/۲ درصد) و ۱۷۲ نفر مرد بودند (۶۸/۸ درصد) بیماران بر اساس اندازه و جنس سنگ تحت درمان با ۲۰۰۰ تا ۶۰۰۰ شوک قرار گرفتند. که از این میان ۱۰ نفر (۴ درصد) تا ۲۰۰۰ شوک، ۱۲۲ نفر (۴۸/۸ درصد) بین ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ شوک و ۱۱۸ نفر (۴۷/۲ درصد) بین ۴۰۰۰ تا ۶۰۰۰ شوک دریافت نمودند. پس از جمع آوری و آنالیز داده ها نتایج زیر بدست آمد:

قبل از انجام «ESWL» هیچ گونه اختلاف معنی داری بین سطوح ۳ آنزیم مورد مطالعه در گروه های مختلف مشاهده نگردید. روز اول و سوم پس از «ESWL» نیز افزایش معنی داری در گروه های مربوط به سن، جنس و اندازه سنگ مشاهده نشد ولیکن اختلاف معنی داری در سطوح «ALP و AST و ALT» پس از سنگ شکنی نسبت به سطوح آنزیم ها قبل از «ESWL» مشاهده گردید. همچنین افرادی که تحت درمان با تعداد بالاتری از این امواج قرار گرفته بودند در روزاول و سوم پس از «ESWL» سطوح بالاتری از «AST و ALT» نسبت به قبل از «ESWL» داشتند که این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود. به دنبال «ESWL» سطوح آنزیمی در کودکان نیز افزایش یافت که از نظر آماری فاقد معنی بود. اندازه گیری سطوح آنزیمی به صورت سریال هر هفته یکبار انجام شد. و با طبیعی شدن سطوح سرمی آنزیم ها، اندازه گیری متوقف شد. پس از ۱۰ روز تمام سطوح سرمی آنزیم ها در همه بیماران به میزان طبیعی برگشت به جز ۱۲ بیمار که تقریباً تا ۱۲۰ روز پس از «ESWL» افزایش سطوح آنزیمی داشتند تمام این ۱۲ بیمار مبتلا به سنگ های کلیه راست بودند که سنگ در کالیس فوقانی، میانی و لگنچه کلیه راست قرار داشت. ۸ نفر از این بیماران

صورت بروز افزایش، چه زمانی می توانیم انتظار طبیعی شدن این آنزیم ها را داشته باشیم .

**جدول شماره ۱:** مقایسه میزان افزایش آنزیم ها پس از درمان در افراد مبتلا به سنگ کلیه راست و چپ

مقدار p	نام آنزیم		
	چپ انحراف معیار ± میانگین	راست انحراف معیار ± میانگین	
۰/۷۸	۳۷/۲۴ ± ۶/۲۷	۳۷/۴۸ ± ۷/۴۶	AST1*
۰/۰۱۲	۵۲/۹۵ ± ۷/۶۹	۵۵/۴۸ ± ۸/۰۶	AST2
۰/۰۰۱	۵۷/۱۶ ± ۷/۶۶	۶۰/۲۰ ± ۷/۲۲	AST3
۰/۵۸۲	۳۷/۷۰ ± ۲۶/۱۲	۳۶/۴۲ ± ۵/۷۸	ALT1
۰/۰۰۱	۴۹/۵۹ ± ۶/۷۸	۴۶/۹۵ ± ۵/۳۹	ALT2
۰/۰۰۰	۵۶/۳۲ ± ۷/۱۶	۵۲/۶۲ ± ۸/۳۴	ALT3
۰/۹۵۳	۲۸۲/۰۸ ± ۶۸/۲۲	۲۸۱/۶۴ ± ۴۹/۳۵	ALP1
۰/۰۰۰	۳۳۰/۱۵ ± ۴۰/۰۶	۳۴۵/۲۰ ± ۲۱/۳۸	ALP2
۰/۰۱۵	۳۳۵/۲۶ ± ۳۳/۷۰	۳۲۲/۹۷ ± ۴۳/۶۹	ALP3

\* عدد ثبت شده در کنار نام اختصاری آنزیم ها اشاره دارد به نوبت نمونه گیری انجام شده

۱- نمونه قبل از درمان

۲- نمونه مربوط به روز اول پس از درمان

۳- نمونه مربوط به روز سوم پس از درمان

درگیری کلیه چپ که برای چندین مرحله تحت درمان با «ESWL» قرار گرفته بودند (از ۲ تا ۶ بار) هیچ گونه افزایشی پس از ۹۰ روز در سطوح سرمی آنزیم ها مشاهده نگردید. بنابراین به نظر می رسد افزایش سطوح آنزیمی و همچنین طول مدتی که آنزیم ها بالا باقی می ماند ارتباط مستقیم با سمت کلیه تحت درمان دارد. به همین علت توصیه می شود در درمان سنگ های کلیه راست بخصوص زمانی که سنگ ها در مجاورت کبد قرار گرفته اند و در مواردی که نیاز به تعداد بالای شوک باشد، مراقبت لازم به عمل آید. با توجه به این که از بین ۲۵۸ بیمار، ۸ مورد از ابتدا دچار سطوح آنزیمی بالا قبل از «ESWL» بودند به نظر می رسد لازم باشد مطالعه ای با همکاری متخصصین گوارش انجام گیرد تا مشخص شود که آیا از این روش می توان در درمان سنگ های کلیوی در افرادی که سطوح آنزیمی بالای کبدی دارند به صورت کنترل شده استفاده کرد یا باید به فکر روش های درمانی دیگر بود؟

در این مطالعه از ۳ آنزیم «AST و ALT و ALP» استفاده شده که نیمه عمر آن ها به ترتیب برابر  $17 \pm 5$  ساعت،  $10 \pm 47$  ساعت و ۳ روز می باشد. (۱۴) بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه به نظر می رسد متعاقب سنگ شکنی با «ESWL»، آسیب جزئی به سلول های کبدی وارد می آید که جدی نیست و در کوتاه مدت اثر سوء شناخته شده ای به جا نمی گذارد. همانطوری که در این مطالعه مشاهده شد تمام بیمارانی که تحت درمان با «ESWL» قرار گرفتند در مدت ۹۰ روز پس از درمان، سطوح سرمی آنزیم ها به حالت طبیعی برگشت. به جز ۱۲ بیمار که پس از ۹۰ روز همچنان سطوح آنزیمی بالا داشتند و تمام این ۱۲ بیمار به علت سنگ کلیه راست و بیش از یک مرحله تحت درمان قرار گرفتند (۸ بیمار دو مرتبه به فاصله ۳ هفته و ۴ بیمار سه مرتبه به فاصله ۳ هفته یکبار) شاید در ابتدا این گونه تصور شود که تعداد امواج بیشتر، عامل بالا باقی ماندن آنزیم ها در مدت طولانی باشد، ولیکن در ۱۹ بیمار با

## سیاس گزارى

این مقاله حاصل پایان نامه دکتر عمومی سمانه حسن نتاج دانشجوی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

این تحقیق حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی مازندران است که با حمایت مالی معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی مازندران بود.

## References

1. Marshall L. stoller, Urinary stone disease, Smith's General Urology, Emil A. Tanagho, Jack W. MC Aninch. 16<sup>th</sup> ed. USA: MC Graw Hill; 2004. PP. 275
2. James. Lingeman, Brian R. Matlasa, Andrew. Evan. Surgical Management of Upper Urinary Tract Calculi. Campbell – Walsh Urology Alan Y. Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters. 9<sup>th</sup> ed. China: SAUNDERS ELSEVIER; 2007. P 1477
3. Green stein A, Sofer A, Lidawi G, Matzkin H. Does Shock Wave Lithotrpsy of renal stone cause Cardiac muscle injury ? A Troponin I-based study. Urology 2003; 61(5): 902-905.
4. Wendt–Nordahl G, Krombach P, Hannak D, Hacker A, Michel MS, alken P, etal. Pros pective Evaluation of acute endocrine Pancreatic injury as collateral damage of shock-wave lithotripsy for upper urinary tract stones. BJU Int 2007; 100 (6): 1339-1343
5. Delius M, Jordan M, Liebich HG, Brendel W. Biological effects of shock waves: effect of shock wave on the liver and gall bladder wall of dogs-administration rate dependence. Ultrasound Med Biol 1990; 16(5): 459-466.
6. Apostolov I, Minkov N, Koycheva M, Ister Kov M, Abad J yer M, Ondeva V, et al. Acute changes of serum markers for tissue damage after ESWL of kidney stones. Int Urol Nephrol 1991; 23 (3): 215-220.
7. Forer LE, Davros WJ, Gold bergy, al-kawas, Garra BS, Hayes W, et al. Hepatic Cavitation. A marker of Transient hepato cellular injury during billiary lithotripsy. Dig Dis Sci 1992 ; 37 (10): 1510-1516.
8. Kallerhof M, Müller-Siegel K, Verwiebe R, Weber MH, Wassmannk, Blech M, et al. Localization and extent of tissue damage caused by extra corporeal lithotripsy (ESWL). Urologe A 1991; 30 (2); 85-88.
9. Newman R, Hackett R, senior D, Brock K, Feldman J, so snowski Y, et al. Pathologic effects of ESWL on canine renal tissue. Urology 1987; 29 (2): 194-200.
10. Karalezli G, Gogüs O, Bedük Y, Koküüslu C. sarica K, Kutsal O. Histo Pathologic Effects of extra Corporeal shock wave lithotripsy on rabbit kidney. Urol Res 1993; 21 (1): 67-70.

11. Yaman O, sarica K, Ozer G. Soygür T, Kutsal O, Yaman Ls, et al. Protective effect of verapamil on renal tissue during shock wave application in rabbit model. *Y Endourol* 1996; 10 (4): 329-330.
12. Evan AP, Mc Atear YA, Connors BA, Blogren Pm, linsman YE. Renal injury during shock wave lithotripsy is significantly reduced by slowing the rate of shock wave delivery. *BJU Int* 2007; 100(3):624-627.
13. Margaret S. Pearle. M, lotan. y, urinary Lithiasis: Etiology Epidemiology and Pathogenesis. Campbell – Walsh Urology. Alan y. Wein, Luis R. Kavoussi, Andrew C. novick, Alan W. partin, Crain A. Peters. 9<sup>th</sup> ed China: SAUNDERS ELSEVIER; 2007. PP1363.
14. Dufour D.R, Lott J.A, J.B Henry. Clinical Enzymology. Clinical Diagnosis and management by Laboratory methods. John Bernard Henry, Frederick R. davey, chester y. Herman, Richard A. Mcpherson, Matthew R. Pincus, gregory A. Threatte, Gail L, woods. 20<sup>th</sup> ed. United state of America: SAUNDERS; 2001. PP 289-290.

Archive of SID