

HIGH FLUX VE STANDART HEMODİYALİZDE DİYALİZ İLİŞKİLİ AMİLOİDOZİSDE ELEKTROMYOGRAFI BULGULARI

Gülperi ÇELİK¹, Fikret BADEMKIRAN²

¹Kütahya Devlet Hastahanesi, Kütahya

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: High Flux (HF) ve standart (STD) hemodiyaliz (HD) uygulanan hastalarda diyaliz ilişkili amiloidozisin (DİA) elektromyografi (EMG) ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. **Yöntem:** En az 3 yıldır diyalize giren 16 standart HD ve 16 HF HD hastası çalışmaya alındı. Sinir iletim çalışmalarında elektromyografik inceleme ile, median (motor ve duysal) ve Ulnar (motor ve duysal) sinir, Fibuler motor, Posterior tibial motor ve Sural duysal sinirlere bakıldı. Hastalarda serum β_2 mikroglobulin düzeyleri araştırıldı. **Bulgular:** İki grup arasında serum β_2 mikroglobulin düzeyleri arasında fark mevcuttu ($p= 0.00$). STD HD alan olguların % 20'sinde, HF HD alan olguların % 25'inde karpal tünel sendromu (KTS)' nun EMG bulguları mevcuttu. İki grup açısından EMG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,539$). **Sonuç:** DİA karpal tünel sendromu gibi nörolojik bulgularının saptanmasında EMG yararlı bir yöntemdir. Riskli olgularda diyaliz ilişkili amiloidozis bulguları başlamadan HF HD tedavisine geçilmesi akılcı yaklaşım olacaktır.

Anahtar Kelimeler: High Flux hemodiyaliz, standart hemodiyaliz, amiloidozis, EMG, β_2 mikroglobulin

Selçuk Tıp Derg 2009;25 (4):181-185

ELECTROMYOGRAPHY RESULTS OF AMYLOIDOSIS RELATED WITH DIALYSIS IN HIGH FLUX AND STANDART HEMODIALYSIS

Aim: This study was undertaken to evaluate the electromyography (emg) and laboratory findings of amyloidosis related with dialysis in the patients treated with high flux (HF) and standart (STD) hemodialysis (HD). **Method:** This study included a total of 16 standart HD and 16 HF HD patients who were treated with dialysis for at least 3 years. Median nevre (motor and sensory), Ulnar nevre (motor and sensory), Fibular motor, Posterior Tibial motor and Sural sensorial nerves were evaluated. Blood β_2 mikroglobulin levels in these patients were investigated. **Results:** There was statistical significant difference in regard to blood β_2 mikroglobulin levels between both groups ($p=0.00$). EMG findings of Carpal tunnel syndrome (CTS) was observed in 20% and 25% of the patients treated with ST HD and HF HD (respectively). There was no statistical significant difference in terms of EMG findings between two groups ($p=0.539$). **Conclusion:** EMG is a useful method in the detection of neurological findings such as CTS. The initiation of HF TD appears to be reasonable before the findings of amyloidosis related with dialysis was started in susceptible cases.

Key Words: High Flux hemodialysis, standart hemodialysis, amyloidosis, EMG, β_2 mikroglobulin.

GİRİŞ

Dializ ilişkili Amiloidozis (DİA); uzun süredir dialize giren hastalarda β_2 -microglobulin (β_2 -MG) amiloid'in sistemik birikimiyle ortaya çıkan ciddi bir komplikasyondur (1,2). β_2 -mikroglobulin 11. 8 kilodalton ağırlığında, böbrekler yolu ile metabolize olan ve atılan bir hücre yüzey proteindir. Böbrek fonksiyonları bozulunca serum beta-2-mikroglobulin düzeyleri artar. Artmış β_2 -mikroglobulin düzeyleri, β_2 -MG'nin amiloid fibrilleri halinde birikmesine neden olur (3,4).

β_2 -MG, özellikle kollajenden zengin osteoartiküler dokuda birikme eğilimindedir ve bu dokularda destrüktif bir sürece neden olur. Etkilenmiş hastalar eroziv artropatileri içeren ilerleyici poliartropatilere ve/veya amiloid depositleri içeren multipl kemik kistlerine sahip olabilirler (5-7). HD alan hastalarının eklemelerinde amiloid birikimi, 2 yıldan az süre dialize girenlerde %21, 4-7 yıldır dialize girenlerde %50, 7-13 yıldır dialize girenlerde %90, 13 yıldan fazla dialize girenlerde %100'dür. 5 yıldan az dialize girenlerde genellikle klinik bulgular yoktur. Klinik bulgular, 5-12 yıl dialize girenlerde %50, 20 yıldan fazla dialize girenlerde %100'dür. HD tedavisinden 7-10 yıl sonra DİA bulguları başlar, 15 yıldan sonra hemen hemen tüm hastalar DİA bulgularına sahiptir. DİA osteoartiküler yoğun etkileri yanında hastalarda el bileğinde ağrı, uyuşma ve rahatsızlığa neden olan karpal tünel sendromunada neden olmaktadır (8-9).

Karpal tünel sendromu, median sinirin bilekte kompresyonundan kaynaklanmaktadır. Karpal tünelde sinir baskısı, sinir ileti çalışmalarıyla ortaya konabilen, karpal tünelde geçen sinir ileti hızının fokal yavaşlaması gibi median sinirin fonksiyon değişikliklerine neden olmaktadır. Konvansiyonel elektrofizyolojik çalışmalar bu durumun tanısında yararlıdır (10).

Çalışmada High Flux ve standart hemodiyaliz uygulanan hastalarda diyaliz ilişkili amiloidozisin EMG ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

2004-2005 yılında, Ege Üniversitesi Tıp

Fakültesi nefroloji bölümü hemodiyaliz ünitesinde ve özel diyaliz merkezinde en az 3 yıldır diyalize giren 16 standart HD ve 16 HF HD hastası çalışmaya alındı. Çalışma süresince 1975 Helsinki deklarasyonunun etik standartlarına uyuldu ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur alındı.

Tüm hastalara sinir iletim çalışmaları Medelec Viking-IV cihazında yapıldı. Sinir iletim çalışmalarında bir üst ekstremitede Median (motor ve duysal) ve Ulnar (motor ve duysal) sinir, alt ekstremitede ise Fibuler motor, Posterior tibial motor ve Sural duysal sinirlere bakıldı. Bu amaçla yüzeysel elektrik stimülasyonu yapıldı ve yüzeysel elektrotlar kullanılarak olgularda alt ve üst ekstremitelerde tuzak nöropatiler ve polinöropati araştırıldı.

Serum β_2 mikroglobulin düzeyleri nefelometrik metodla ölçüldü.

İstatistik

Bütün değerler ortalama±standart sapma olarak verildi. Veriler Windows software için SSPS 12.0 kullanılarak analiz edildi(SPSS Inc. Chicago, IL, US). STD HD ve HF diyaliz alan olguların tüm parametreleri Mann-Whitney U test ve t test kullanılarak değerlendirildi. P< 0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Yüzde 31.25'i kadın olan hastaların ortalama yaşı 57,18±11,84 (30 - 81) idi. Standart diyalize giren hastaların yaş ortalaması 53±12.71 (30-81), High flux (HF) diyalize giren hastalarda ise 60±10,01 (39- 77) idi. Diyaliz süreleri; totalde ortalama 11.09±4.43 (3.0-20.0), standart HD alan hastalarda ortalama 9.31±4.43 (3.0-17.0), HF diyaliz alan hastalarda ortalama 8.65±3.54 (6.0-20.0) idi. Hastaların diyaliz yeterlilik parametreleri ise: URR (urea reduction rate= üre azalma oranı); totalde ortalama 74,18±5.33 (63.68-86.0), standart HD alan hastalarda ortalama 73.17±6.15 (63.68-86.0), HF diyaliz alan hastalarda ortalama75.18±4.33 (68.0-83.0), Kt/V(fraksiyone üre klirensi= K: Diyalizer kan suyu üre klirensi, t: dializ seans süresi, V: üre dağılım volümü) ; ortalama 1.46±0.13 (1.18-1.74), standart HD alan hastalarda, ortalama 1.43±0.14

Tablo 1. Olguların demografik verileri

	STD HD	HF HD	TOTAL
YAŞ	53±12,71	60±10,01	57,18±11,84
KBY SÜRESİ (yıl)	11,93±5,15	10,25±3,53	11,09±4,43
DİALİZ SÜRESİ (yıl)	9.31±4.43	8.65±3.54	8,69±3,96
URR	73.17±6.15	75.18±4.33	74,18±5,33
Kt/V	1.43±0.14	1.49±0.11	1.46±0.13

(1.18-1.74), HF diyaliz alan hastalarda, ortalama 1.49±0.11 (1.31-1.70) idi. Olguların demografik verileri Tablo I'de verilmiştir.

İki grup arasında yaş, KBY ve dializ süreleri arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu (p= 0.067; p= 0.210, p= 0.539). URR ve Kt/V, HF diyalizörlerle tedavi olan hastalarda, standart doz HD olan hastalarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel bir anlama ulaşamamıştı (p=0.381; p= 0.305).

β_2 mikroglobulin düzeyleri: STD HD tedavi alan hastalarda, ortalama 49.11±10 mg/Lt(22.4-63.6), HF HD alan hastalarda, ortalama 27.23±6.25 mg/Lt(19.73-40.92). İki grup arasında PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark yok iken (p= 0.381), β_2 mikroglobulin düzeyleri arasında fark mevcuttu (p= 0.00) (Tablo II).

Elektromyografi (EMG) bulguları, standart HD gören hastalarda; 2 (%12.5) olguda bilateral karpal tünel sendromu (KTS), 6 (%37.5) olguda polinöropati, 1 (%6.25) olguda polinöropatiyle birlikte bilateral karpal tünel sendromu, HF diyaliz tedavisi gören hastalarda ise 1 (%6.25) olguda bilateral KTS, 2 (%12.5) olguda tek taraflı KTS, 8 (%50) olguda polinöropati, 1 (%6.25) olguda polinöropatiyle birlikte bilateral KTS saptandı. STD HD alan olguların % 20'sinde, HF HD alan olguların % 25'inde KTS'nun EMG bulguları mevcuttu. İki

grup açısında EMG bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,539).

TARTIŞMA

İlk kez 1980 yılında, hemodializ hastalarında amiloidin bilinmeyen bir tipinin depolamasına bağlı karpal tünel sendromunun varlığı bildirilmiştir. 1985 de bu amiloid precursoru β_2 -mikroglobulin olarak tanımlanmıştır (11,12). DİA KTS, destrüktif artropati, subkondral kemik erezyonları ve kistlere neden olan özellikle kollajenden zengin osteoartiküler dokuya yerleşen, uzun süreli dializin ciddi bir komplikasyonudur (13).

β_2 -mikroglobulin'in günlük üretimi 3mg/kg veya haftalık 1500mg'dır. β_2 -mikro globulinin kaldırılması standart sellülotik membranlarla minimaldir. Daha porlu ve yüksek geçirgen membranlarla (HF membranlar) bile ortadan kaldırılması sadece haftada 400-600mg'dır (1). Bu nedenle amiloid kemik lezyonları ve KTS yüksek geçirgen membranlarla dializ olan hastalarda daha az olmaktadır (8).

Geç 1980'lerden beri high flux (HF) membranların kullanımı sürekli artmaktadır. Daha porlu ve biyouyumlu membranlar üretilmektedir. Günümüzde sakat bırakıcı komplikasyonlara sahip hastalarda titiz membran seçimi zorunlu olmalıdır. Koda ve ark (14), HF membranın standart mebranlara göre daha düşük

Tablo 2. Olguların biyokimyasal ve klinik verileri

	STANDART HD	HİGH-FLUX HD
β_2 Mikroglobulin (mg/Lt))	49,11±10	27,23±6,25
EMG (KTS) (n)	3	4

β 2-MG düzeyini sağladığını gösterdiler. Kodanın çalışmasında saptanan %22'lik azalma, Mrowka ve ark. (15) polisülfon membranla 6 yıllık süreçte predializ β 2-MG düzeylerindeki % 20-35'lik azalmaya yakındır. Konvensiyonel membranla kıyaslandığında, β 2-MG düzeylerinde sürdürülen %22-31' lik ılımlı azalma bile DİA riskini azaltmaktadır (16-17).

Standart membranlar β 2-MG'e geçirgen olmadığı halde, HF membranlar oluşmuş β 2-MG'i adsorpsiyonla (özellikle AN(akrilonitril) 69 membranlar) ve konveksiyonla (özellikle polisülfon membranlar) ortadan kaldırırlar. Çalışmalarda diyaliz öncesi serum β 2-MG düzeyleri, standart membranlarla tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında HF membranlarla tedavi gören hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (%30). HF membranlar tamamen iyileştiremeseler bile DİA'un klinik gidişini yavaşlatabilirler (18-20). Bizim çalışmamızda da HF HD tedavisi alan hastalarda β 2-MG düzeyleri STD HD tedavisi alan hastalardan daha düşüktü.

KTS, DİA'a ait olan önemli komplikasyonlarından biridir. KTS insidansı HF membranlarla azaltılabilir. Koda ve ark. (17) HF ve standart membranlarla dializ olan hastalar arasındaki KTS insidansındaki farkın dializ süresi arttıkça arttığını bildirmişlerdir. Fenves ve ark. (21), kemik kistleri içinde ve sinovia'da amiloid depolanmasıyla kronik tenosinoviti histolojik olarak kanıtlanmış 6'sında karpal kemiklerde kist bulunan 7 KTS' lu olgu bildirmişlerdir. 7 olgunun 3'ünde KTS bilateraldi. Bu hastalar ortalama 7. 9 yıldır dialize giriyorlardı ve ortalama yaşları 59. 1 idi. Bizim çalışmamızda EMG'de, STD HD tedavisi alan 3 (%18.75) olgumuz bilateral KTS bulgularına, HF HD tedavisi alan 4 (%25) olgunun 2'si (%12.5) bilateral, 2'si (%12.5) tek taraflı KTS bulgularına sahipti. KTS'lu bu 7 olgunun ortalama yaşı 58.42, ortalama diyaliz süreleri 10.14 yıl idi.

DİA' da görülen sistemik β 2-MG amiloid depositlerinin tanısı ve miktarının değerlendirilmesi için ideal bir yöntem yoktur. Histolojik tanı temel tanı yöntemi olmasına rağmen hastalığın yaygınlığını göstermemektedir (22). Ultrasonografi,

X-ray grafiler gibi radyolojik incelemeler destrüktif eklem değişikliklerini gösterebilir. Bununla birlikte bu bulgular spesifik değildir. β 2-MG'in histolojik ve ultrasonografik bulguları olmasına rağmen karpal tünel sendromu ve kemik kistleri bulunmayabilir (23-25). Bu durum çalışmamızda STD HD tedavisinde olan hastalardaki EMG'de saptanan KTS' lu hastaların oranının düşüklüğünü açıklamaktadır.

Elektrofizyolojik çalışmalar, KTS'da median sinir fonksiyonunu kantifiye etmek için esansiyel teknik olarak kalmaktadır. Median duysal ve motor sinir ileti çalışmaları yüksek derece duyarlılık ve özgünlük ile hastalarda karpal tünel sendromunun klinik tanısını kanıtlar. Sinir ileti çalışmaları, ellerinde uyuşma, karıncalanma ve ağrı hastaların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır. KTS'u sinir ileti çalışmalarının uygulandığı en yaygın hastalıklardan birisidir (26).

Sonuç olarak, DİA'a bağlı ortaya çıkabilecek KTS gibi nörolojik sekellerin tanısında EMG' nin yararı tartışılmazdır. β 2 mikroglobulin ölçümü DİA'un takibi için riskli olgularda yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kock KM. Dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1992;41: 1416-1429
2. Spragua SM, Popovtzer MM. Is β 2-microglobulin a mediator of bone disease? *Kidney Int* 1995;47: 1-6
3. Laurent G, Caemard E, Charra B: Dialysis related amyloidosis. *Kidney Int Suppl* 1988; 24:S32
4. Mauri CPJ: Beta-2 microglobulin amyloidosis. *Rheumatol Int* 1990; 10: 1
5. Ferreira A, Urena P, Ang KS, Simon P, Morieux C, Souberbielle JC, de Vernejoul MC, Drüeke TB. Relationship between serum β 2-microglobulin, bone histology, and dialysis membranes in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1701-1707
6. Balint E, Marshall CF, Sprague SM. Role of IL-6 in β 2-microglobulin-induced bone mineral dissolution. *Kidney Int* 2000;57: 1599-1607
7. Dinarello C: Cytokines: Agents provocateurs in hemodialysis? *Kidney Int* 1992; 41: 683-694
8. Van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J, Maldegue B. Effect of dialis

- membrane and patient's age on signs of dialysis-related amiloidosis. *Kidney Int* 1991; 39: 1012-1019
9. Jaudul M. Dialysis related amiloidosis: importance of biocompatibility and age . *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(suppl 7: 61-64)
 10. Ahn SY, Hong YH, Koh YH, Chung YS, Lee SH, Yang HJ. Pressure measurement in carpal tunnel syndrome : correlation with electrodiagnostic and ultrasonographic findings. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009 Sep;46(3):199-204
 11. Kleinman KS, Coburn JW: Amyloid Syndromes associated with hemodialysis. *Kidney Int.*1989;35: 567
 12. Gejyo F, Homma N, Arakawa M. Long term complication of dialysis. Pathologic factors with special reference to amyloidosis. *Kidney Int* 1993; 43(Suppl 41):S78-S 82
 13. Zingraff J, Noel LH, Bardin T. β 2-microglobulin Amyloidosis as a complication of chronic renal failllure. *N Eng J Med* 1990; 323:1070-1071
 14. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S et al: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kiney Int* 1997;52:1096-1101
 15. Mrowka CH, Schiff H. Comparative evaluation of B2-microglobulin removal by different hemodialysis membranes: A six years follow-up. *Nephron* 1993; 63: 368-369
 16. Locatelly F, Mastrangelo F, Redaelli B, Ronco C, Marcelli D, Italian Cooperative Dialysis study Group: Effects of different membranes and dialysis tecnologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 1996;50: 1293-1302
 17. Koda Y, Suziki M, Hirasawa Y. Efficacy of choice of dialysis mebrane. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(suppl 4): 23-26
 18. Kuchle C, Friske H, Held E, Schiff H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis- related amyloidosis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 484-488
 19. Schiff H, Fischer R, Lang S, Mangel E. Clinical manifatation of AB amyloidosis: effects of biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 840-845
 20. Jaradat M, Moe S. Effect of Hemodialysis Membranes on β 2-microglobulin Amyloidosis.2001;14: 107-112
 21. Fenves A, Emmet M, White M, Greanway G. Carpal tunnel sendrome with Cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Diseases* 1986;VII; 130-134
 22. Myata T, Sprague SM. Advenced glycation of β 2-microglobulin in the pathogenesis of bone lesions in dialysis-associated amyloidosis. *Nephrol Dial transplant* 1996;11(suppl 3):86-90
 23. Stein G, Schneider A, Thoss K, Ritz E. Beta-2 microglobulin derived amyloidosis: Onset distribution, and clinical features in 13 hemodialysis patients. *Nephron* 1992;60: 274-280
 24. Gejyo F, Narita I. Current clinical and pathogenetic understanding of beta2-m amyloidosis in long-term haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2003 ;8 Suppl: S45-49
 25. Beta 2-microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long-term hemodialysis? Schwalbe S, Holzhauer M, Schaeffer J, Galanski M, Koch KM, Floege J. *Kidney Int.* 1997 ;52(4):1077-1083.
 26. Aygül R, Ulvi H, Kotan D, Kuyucu M, Demir R. Sensitivities of conventional and new electrophysiological techniques in carpal tunnel syndrome and their relationship to body mass index. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2009 ;4(1):12