

DİALİZ HASTALARINDA BİLEK KANALI SENDROMU: OLASI MEKANİZMALAR VE ELEKTROFİZYOLOJİK TANI

Dr. Feray KARAALİ SAVRUN*, Dr. Gökhan ERKOL*, Dr. Nurten UZUN*,
Dr. Kağan GÜNGÖR**, Dr. Meral KIZILTAN*

ÖZET

Bu çalışmada 48 kronik dializ hastasında elektrofizyolojik olarak bilek kanalı sendromu sıklığının araştırılması ve bu sendromun gelişmesine etki ettiği bilinen faktörlerden bazılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

SUMMARY

The incidence of carpal tunnel syndrome was evaluated by electrophysiological examination in 48 patients undergoing chronic dialysis.

Bilek kanalı sendromu (BKS) veya karpal tünel sendromu, median sinirin el bileğinde karpal tünelinden geçerken transvers karpal ligamentin altında sıkışması sonucunda oluşan, median sinirin innerve ettiği parmaklarda ağrı ve parestezi ile seyreden bir tuzak nöropatisi tablosudur. Ağrı ve parestezinin geceleri artışı, elleri silkelemek ve ya sallandırmakla yakınmaların hafiflemesi ya da geçmesi ve daha çok dominant eli seçmesi BKS'nin karakteristik özellikleridir. Daha ileri dönemlerde tenar kaslarda güçsüzlük ve atrofi de ortaya çıkabilir.

Etyolojide çeşitli nedenler birçok yazar tarafından belirtilmiş olup, bunların kapsamlı bir özeti aşağıdaki listede verilmiştir (Dyck ve Thomas 1993):

1. İdiyopatik: daha çok menapoz yaşındaki orta yaşlı kadınlarda görülür.

2. Karpal tünel içindeki boşluğun azaldığı durumlar:

- Bağ dokusu ve sinovyumun dejeneratif kalınlaşması, osteofit oluşumu.
- Eski kırıklardan kaynaklanan dejeneratif değişiklikler
- Yumuşak dokunun aşırı kullanıma bağlı olarak şişmesi.
- Tenosinovit: Romatoid artrit ya da süpüratif artrit.
- Ganglion
- Kas ve tendon anomalisi

- Gut tofusleri
- Kronik hemodiyaliz ya da periton diyalizine bağlı B2 mikroglobulin birikmesi.
- Gebelik, hipotiroidi, akromegali, multipl miyelom, amiloidoz
3. Median sinirin basınca duyarlı hale geldiği durumlar:

- Diabet
- Hereditör basınç felçlerine yatkınlık (Tomoculous Neuropathy)
- Diğer polinöropatiler.

BKS sıklığının uzun süreli ve düzenli hemodiyalizi giren hastalarda arttığı ilk kez 1975'te Warren ve Otieno tarafından gösterilmiştir (Warren 1975). Bu çalışmayı bu konuda yapılan diğer çalışmalar izlemiştir (Spertini 1984, Schwartz 1984, Kleinman 1989, Zingraff 1991).

Son otuz yılda, hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tekniklerinin gelişmesi sonucu; son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların yaşam süreleri uzamış ve uzun süre diyaliz uygulanan hastalarda birçok geç dönem diyaliz komplikasyonu tanımlanmıştır. Dializ amiloidozu ve neden olduğu BKS ve osteoartiküler sorunlar en sık karşılaşılan komplikasyonlardır. İlk kez 1975 yılında hemodiyaliz hastalarında BKS sıklığının arttığı saptandıktan sonra, bu tabloya artropatinin eşlik ettiği fark edilmiş ve yapılan çalışmalar ile BKS ve diyaliz artropatisinin β_2 mikroglobulin (β_2m) tipi yeni bir amiloid birikimi sonrası oluştuğu anlaşılmıştır. 1976'da Sunderland hemodiyaliz hastalarında diyaliz arası dönemlerde periyodik ve dereceli olarak gerçekleşen beden suyu artışının ve bu nedenle oluşan ve-

(*) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

(**) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

nostazın da BKS' ye yol açan olaylar zincirini başlatabileceğini iddia etmiştir. Bu olaylar zinciri; kapiller staz, endonöral ödem, mikrosirkülasyonun bozulması, endonöral kapiller sızma ve protein eksudasyonu ile oluşan progressif fibroz ve sonuçta vasküler yapılarıdaki obliterasyonla iskemik nöral hasarın oluşumu şeklinde sıralanmıştır (Benz 1988, Laurent 1988).

Diyaliz hastalarının AV fistülleri de sürekli ve düzenli bir vasküler girişim yapıldığı için etyolojide suçlanmıştır. Ancak cerrahi median sinir serbestleştirme operasyonu yapılan hastalarda transvers karpal ve fleksor sinovial ligamentler ile median sinirin epinöral kılıfında kalınlaşma ve tenosinovit saptanmıştır. 1980'de bu lezyonların amiloid birikimine bağlı olduğu gösterildikten sonra BKS etyolojisinde amiloidozun rolü tartışılmaya başlanmıştır.(13,22) Charra tarafından yapılan çalışmada vasküler girişim ve fistül yeri ile BKS ve amiloid birikim yeri arasında ilişki olmaması da yukarıdaki görüşü doğrular (Benz 1988, Laurent 1988).

Bir kısmı bizim çalışmamızda da parametre olarak alınan $\beta 2$ mikroglobulin tipi amiloidozun gelişmesinde rol oynayan etyolojik faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. $\beta 2m$ retansiyonu ($\beta 2m < 10$ olan olgularda amiloid saptanmamıştır)
2. $\beta 2m$ üretiminin artmış olması
3. İnflamatuar yanıt mediatörleri
4. $\beta 2m$ aracılığı ile gelişen kemik ve eklem hasarı
5. Demir fazlalığı
6. Alüminyum fazlalığı
7. Hiperparatiroidi
8. İleri yaş
9. Diyalizör tipi

Diyaliz amiloidozunda kesin tanının biopsi ile konulmasına karşın, bu hastalarda elektrofizyolojik olarak BKS saptanmasının diyaliz amiloidozunun dolaylı tanısında değerli bir bulgu olduğu belirtilmektedir (Warren 1975, Spertini 1984, Schwartz 1984, Kleinman 1989, Zingraff 1991).

Bu çalışma diyaliz hastalarında elektrofizyolojik olarak BKS sıklığının araştırılması ve BKS oluşumuna etki ettiği bilinen faktörlerden bazılarının değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı tarafından iz-

lenen, son dönem böbrek yetersizliği nedeniyle hemodiyaliz ya da SAPD tedavileri uygulanan 48 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya aşağıda belirtildiği gibi BKS'ye neden olabilecek hastalık ve durumları olan hastalar alınmamıştır:

1. Diabetes mellitus, hipotiroidi ve akromegali gibi bilinen endokrin hastalığı olanlar
2. Primer ya da sekonder amiloidoz tanısı almış olan hastalar.
3. Bilinen romatolojik hastalık anamnezi olan hastalar (romatoid artrit, Sjogren ya da SLE gibi.)
4. Kolda eski kırık anamnezi olan hastalar(özellikle Colles kırığı)

Çalışmaya alınan hastalarda incelenen parametreler:

1. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.
2. Hastaların diyaliz süreleri.
3. Serumda $\beta 2m$ (iki yönlü Chemiluminescent Enzim Immunoassay yöntemi-Immulate Beta-2 Microglobulin, DPC-Diagnostic Products Corporation- Los Angeles, USA), intakt Parathormon (PTH) (iki yönlü Chemiluminescent Enzim Immunoassay yöntemi-Immulate 2000 Intact PTH DPC-Diagnostic Products Corporation-Los Angeles, USA), ferritin (Enzyme Linked colorimetrik immunoassay-ELISA-Ferritin MAGIA DIAGNOSTIC MERCK, Marburg, Germany) ve kantitatif CRP (Immunonefelometrik yöntem:N Latex CRP mono, BEHRING Marburg, Germany) ölçümleri

4. Hastaların tamamının Elektronöromiyografi (ENMG) incelemeleri, Nihon Kohden Neuro-pack 2 cihazı ile standart koşullar altında ve aynı nöroloji uzmanı tarafından yapılarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede aşağıda belirtilen American Association of Electromyography and Electrodiagnosis tanı ölçütleri kullanılmıştır:

Ulnar sinir distal motor latansı normalken, median sinirin motor distal latansında 2 standart sapmadan fazla uzama olması veya median sinir ile ulnar sinir latansları arasında aşağıdaki uyumsuzluklardan herhangi birisinin olması:

- a) Median sinirin duysal latansının heriki elde de uzaması (> 0.4 ms)
- b) Aynı elde ulnar duysal latans ile ilişkili olarak median sinirin duysal latansında uzama saptanması. (> 0.4 ms)

- c) Diğer eldeki median sinirin motor latansı ile ilişkili olarak median sinirin motor latansında uzama (>0.6 ms)
- d) Aynı elde ulnar sinirin motor latansı ile ilişkili olarak median sinir motor latansında uzama (>1 ms)

Hastalar belirtilen parametreler açısından topluca değerlendirildikten sonra dört gruba ayrıldılar ve gruplar arasındaki farklar açısından yeniden incelendiler. Hastaların gruplara ayırımında hastaların dializ tipleri ve dializ süreleri dikkate alındı ve gruplar aşağıda belirtildiği şekilde oluşturuldu.

GRUP 1: Hemodializ tedavisi gören ve dializ süresi 5 yıldan az olan hastalar.

GRUP 2: Hemodializ tedavisi gören ve dializ süresi 5 yıldan fazla olan hastalar.

GRUP 3: Daha öncesinde hemodializ tedavisi görürken sonradan SAPD tedavisine geçmiş olan hastalar.

GRUP 4: Başından beri SAPD tedavisi uygulanan hastalar.

Hastalarımızın tamamında, BKS açısından yaş, dializ süresi, cinsiyet, BKS semptomu, artralji, artrit, serum PTH, ferritin ve CRP değerlerinin etkisinin incelenmesi, için lojistik regresyon analizi yapıldı.

Gruplar arasındaki farklar hasta sayısı az olduğu için tekyönlü varyans analizi yapıldı.

Gruplar içinde BKS ile korelasyon gösteren parametrelerin gösterilmesinde ise Spearman korelasyon testi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 19'u kadın 48 kronik diyaliz hastası alındı. Bunların 18'i SAPD ve 30'u hemodializ hastasıydı. Diyaliz süresi ortalaması 4.27 ± 3.1 yıldır ve (1-13 yıl); yaş ortalaması, 43.35 ± 13.31 (17-68 yaş) olarak bulundu. Bu hastaların tamamında, $\beta 2m$ düzeyleri yüksek olarak bulunduğu (>10.5 mg/l) ve literatürde bu düzey ile amiloidozun şiddeti arasında doğrusal ilişki göze çarpmadığından bu bulgu istatistik değerlendirmeye alınmadı. Fakat 10 mg/l'nin üzerindeki $\beta 2m$ değerlerinin amiloidoz için risk faktörü oluşturması nedeniyle bu parametre destekleyici olarak tüm hastalarda incelendi. Yapılan lojistik regresyon analizi ile değerlendirilen parametrelerden sadece ferritin ile BKS arasında bağlantı saptandı. $P=0.02$. Bu incelemede BKS (+) hastaların %93'ünde ferritin değerleri yüksek bulundu.

Yukarıda belirtilen gruplar açısından özellikler aşağıda verilmiştir.

Grup I:

Bu gruptaki 4 kadın ve 11 erkeğin yaş ortalaması 40.60 ± 13.61 (17-63) ve diyaliz süresi ortalaması 2.07 ± 0.7 yıl (1-3) olarak bulundu. 15 hastanın 5 tanesinde (%33. 3) BKS saptanmış olup, BKS ile ilişkili yakınma ve fizik muayene bulgusu (Tinel, Phalen ve turnike testlerinden en az birinin varlığı) olan hasta sayısı 1 (%6. 7), artralji ve artrit tarif eden hasta sayısı ise ikidir (%13. 3).

Grup II:

Bu grupta yer alan 8 kadın ve 7 erkek hastanın yaş ortalaması 42.33 ± 16.21 (24-68) ve diyaliz süresi ise 8.20 ± 2.27 (6-13) yıl olarak bulundu. Hastaların 6 (%40) tanesinde BKS saptanmış olup; BKS ile ilişkili fizik muayene bulgusu ve yakınması olan hasta sayısı 4 (%26.7), artralji ve artrit tarif eden hasta sayısı 6 (%40)'dır.

Grup III:

Bu grupta yer alan 2 kadın ve 8 erkek hastanın yaş ortalaması 44.8 ± 12.33 (29-57) ve diyaliz süresi ortalaması 2.7 ± 0.82 (2-4) yıl olarak bulundu. Bu hastaların 5 tanesinde (%50) BKS saptanmış olup, BKS ile ilişkili yakınma ve fizik muayene bulgusu olan hasta sayısı 1 (%10), artralji ve artrit tarif eden hasta sayısı 3 (%30)'tür.

Grup IV:

Bu grupta yer alan 5 kadın ve 3 erkek hastanın yaş ortalaması 48.63 ± 6.72 (37-57) ve diyaliz süresi ortalaması 2.75 ± 1.67 (1-6) yıl olarak bulundu. Hastaların 2 tanesinde BKS saptandı (%25) ve BKS ile ilişkili yakınma ve fizik muayene bulgusu olan hasta yoktu. Bu grupta artralji ve artrit tarif eden hasta sayısı 1'di (%12.5).

Gruplarda veriler arası farklar açısından yapılan tek yönlü varyans analizinde, grup IV ile grup II'nin ferritin değerleri arasındaki farkın anlamlı bulunmuştur

Spearman korelasyon testi ile gruplar içi BKS ile korelasyon gösteren parametreler değerlendirildiğinde şu sonuçlar elde edildi.

Grup I: Grup III ve Grup IV'te: BKS ile korelasyon gösteren tek parametre kan ferritin düzeyi olarak saptandı (sırasıyla $r_s=0.64$, $r_s=0.81$ ve $r_s=0.76$ ve $p=0.01$, $p=0.004$ ve $p=0.03$).

Grup II: Bu grupta da artralji ve artrit varlığı BKS ile korele bulundu ($r_s=0.73$ $p=0.02$).

Tek yönlü varyans analizi ile gruplar arasında yaş

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	GRUP IV
Ferritin(ng/ml)	532. 93	708. 27	590. 20	424. 27
SD	367. 50	372. 50	377. 74	259. 38

dağılımlarını açısından anlamlı fark olmadığı; Grup II de diyaliz süresinin diğer gruplara göre anlamlı olarak uzun olduğu; diğer gruplar arasında ise diyaliz süresi açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Hastalar BKS'ye ait yakınma ve fizik bulgular ile artralji ve artrit açısından değerlendirildiğinde; en sık semptomu diyaliz süresi en uzun grup olan Grup II'de rastlanmaktadır. ($r_s=0.72$ $p=0.02$)

Yine en uzun diyaliz süresi olan hastaların yer aldığı Grup II'de serum ferritin düzeyinin (Tablo 1) en yüksek düzeyde bulunduğu saptanmıştır. Hastaların hemen hepsinde yüksek düzey saptandığından ferritin ile BKS arasında korelasyon saptanmamıştır.

Hiçbir grupta serum PTH düzeyi ile BKS gelişimi açısından korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, çalışmaya alınan ve diyaliz süresi ortalaması $4,22 \pm 3.1$ yıl olan 48 hastanın 18'inde BKS saptanmıştır. Bu tüm hastaların % 37,5'ini oluşturmaktadır. Bu oran, literatürde bildirilen % 2-31 arasındaki orana göre epeyce yüksektir. Yine literatürde BKS görülmesi için geçen süre genellikle 8-9 yıl olarak bildirilmesine rağmen, ortalama diyaliz süresi 8 yıl olan grup II'de yer alan 15 hastanın 6'sında (%40) BKS saptanmıştır. Geriye kalan 33 hastanın diyaliz süresi 5 yıldan az olmasına karşın, 12 tanesinde (% 36) BKS geliştiği gözlenmiştir.

Uzun süre diyalize giren ve BKS gelişen hastalarda cinsiyet açısından fark saptanmamıştır ve bu sonuç literatür ile uyumludur. İdiyopatik BKS'nin orta yaşlı kadınlarda sık görülmesine karşın, diyaliz amiloidozuna bağlı BKS'de cinsler arası fark gözlenmemektedir.

Genel olarak diyaliz hastalarında BKS gelişme sıklığı yaşla artmasına karşın, bu çalışmanın sonucuna göre yaş BKS sıklığına etki eden bağımsız faktörlerden biri değildir. Bizim çalışmamızda en genç olan ve en kısa sürede BKS gelişen hasta Grup II'de yer alan 17 yaşında ve 1 yıldır diyaliz uygulanmakta

olan hastadır (Warren 1975, Spertini 1984, Schwartz 1984, Kleinman 1989, Zingraff 1991, Jadoul 1997).

Diyaliz amiloidozu gelişiminde suçlanan bir başka etken de demir birikimidir. Sinovial dokuda biriken demir, serbest oksijen radikalleri aracılığı ile sinovite yol açarak, BKS gelişimine katkıda bulunur. Demir birikiminin etyolojideki rolü ile ilgili yayınlarda, kan ferritin düzeyi yüksekliği ile, diyaliz amiloidozu arasında ilişki olduğu hatta bu olguların biyopsilerinde sinovial dokularda hemosiderin birikimlerinin görüldüğü bildirilmektedir. Ancak bu sonucun belirtildiği çalışmanın hasta sayısı sadece beştir ve bu sonuca varmak için yeterli değildir. Bizim çalışmamızda BKS gelişimi açısından serum ferritin düzeyi artışı oldukça anlamlı bir parametre olarak saptanmış; dahası BKS'li olguların % 93'ünde çok yüksek serum ferritin düzeyleri bulunmuştur. Bu hastaların CRP düzeyleri normal olduğundan artmış ferritin düzeylerinin akut faz yanıtını göstermediği söylenebilir. Bu sonuçlardan da anlaşılacağı üzere erken dönemde diyaliz amiloidozu ve dolayısıyla BKS gelişen hastalarda demir birikiminin rolü oldukça yüksektir (Cary 1986, Stein 1991, Ford 1992, Nakazawa 1995, Schwalbe 1997).

Grup IV ile Grup II'nin ferritin değerlerinin arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Bu veri primer olarak SAPD uygulanan hastalarda ferritin düzeylerinin uzun süreli hemodiyalize giren hastalara göre daha düşük olduğunu ve dolayısıyla demir birikiminin ya daha düşük ya da hiç gözlenmediğini göstermektedir. İstatistik olarak anlamlı olmasa da uzun süreli diyaliz grubunda (Grup II) BKS sıklığının daha fazla olması da bu bulguyu desteklemiştir.

1988 yılında izlenen hemodiyaliz hastaları ile 1996 yılında izlenen hemodiyaliz hastaları BKS sıklığı açısından incelenmiş ve ikinci gruptaki hastalarda biopsi ile kanıtlanan amiloidoz sayısı açısından bir azalma bildirilmektedir. Bu bulgunun ortaya çıkmasında rol oynayan etkenler olarak; daha sık high flux dializör kullanımı ve daha sık eritropoietin kullanımı ile demir birikiminin engellenmiş olması ileri sürülmüştür (Scwalbe 1997).

Literatürde diyaliz amiloidozu saptanan hastalarda BKS nedeni ile yapılan cerrahi girişimler sırasında alınan biopsilerde beklendiği gibi amiloid birikiminin her zaman gösterilemediği bildirilmektedir. Fakat aynı hasta grubunda farklı yerlerden alınan (omuz, sternoklaviküler eklem gibi) biopsilerde ve

son yıllarda yayınlanan otopsi çalışmalarında alınan örneklerde; özellikle 5 yıldan kısa süreli diyalize giren hastalarda beklendiğinden çok daha sık oranda amiloid birikimi olduğu saptanmıştır. Bu nedenle EMG ile BKS saptanan ve opere edilen hastalarda amiloid saptanmamış olması amiloid olamadığı ya da BKS'nin amiloid dışı bir nedene bağlı olduğu şeklinde yorumlanamaz. (Bardin 1986, Laurent 1988, Stein 199, Zingraff 1990, Schwalbe 1997, Jadoul 1997).

Sonuç olarak demir birikimi; diyaliz amiloidozu ve sonucunda ortaya çıkan BKS'nun gelişiminde önemli bir role sahiptir. Bundan dolayı diyaliz hastalarında demir birikimine neden olabilecek etkenler ortadan kaldırılmalıdır. Alınabilecek önlemler arasında bilinçsiz ve uygunsuz demir kullanımının engellenmesi düşünülebilir. EMG kullanılarak BKS saptanması diyaliz amiloidozunun dolaylı yoldan gösterilmesinde basit ve invazif olmayan bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

- Benz R L., Siegfried B. P., Teehan P.: CTS in dialysis patients: Comparison between CAPD and hemodialysis populations. *Am J of Kidney Dis.* 1988; Vol 11:6:473-476.
- Bardin T., Zingraff J., Druke T.: Dialysis related amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1986;1:151-154.
- Cary N. R. B., Sethi D., Brown E.A., Erhardt C.C., Woodrow D.F., Gover P.H.: Dialysis arthropathy: amyloid or iron? *Br Med J.* 1986;293:1392-1394.
- Dyck P.J., Thomas P.K.: *Peripheral Neuropathy.* Third edition. W.B. Saunders Company. Volume 2:963-965.
- Ford P.M.: Arthropathies associated with renal disease including dialysis related amyloid. *Curr Opin Rheumatol.* 1992;4(1):63-67.
- Jadoul M., Garbar C., Noel H., Sennesael J., Vanholder R., Bernaert P., Rorive G., Hanique G., Strihou C.V.Y.D.: Histological prevalence of β 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int.* 1997;51:1928-1932.
- Kleinman K.S., Couburn J.W.: Amyloid syndromes associated with hemodialysis. (Editorial Review) *Kidney Int.* 1989;35:567-575.
- Laurent G., Calemard E., Charra B.: Dialysis related amyloidosis. *Kidney nt.* 1988;Vol 33 supp. 24:32-34.
- Nakazava R., Hamaguchi K., Hosaka E., Shishido H., Yokoyama T.: Cutaneous oxalate deposition in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(3):492-497.
- Schwartz A., Keller F., Seyfert S., Poll W., Molzahn M., Distler A.: Carpal Tunnel Syndrome: a major complication in long term hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1984;21:33-137.
- Schwalbe S., Holzhauer M., Schaeffer J., Galanski M., Koch K.M., Floege J.: β 2-microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long term hemodialysis? *Kidney Int.* 1997;52:1077-1083.
- Spertini F., Wauters J.P., Poulenas I.: Carpal Tunnel Syndrome: a frequent invalidating long term complication of hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1984;21:98-101.
- Stein G., Schneider A., Thosss K., Ritz E., Schaefer K., Hüller M., S perschneider H., Marzoll I.: β 2-microglobulin serum concentration and associated amyloidosis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6 suppl. 3:57-62.
- Warren D.J., Otieno L.S.: Carpal Tunnel Syndrome in patients on intermittent hemodialysis. *Post Grad Med J.* 1975;51:450.
- Zingraff J., Druke T.: Can the nephrologist prevent dialysis related amyloidosis? *Am J Nephrol.* 1991;8:1:1-11.