

Hemodializ hastalarında serum beta2 mikroglobulin: "Kuprofan" ve "Polisulfon-F60" membranlarının karşılaştırılması

Mediha BORAN¹, İzak DALVA¹, Klara DALVA², Ahmet YAZICIOĞLU¹, Selahattin ÇETİN¹

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Hemodializ ve Transplantasyon Ünitesi, immünoloji Laboratuvarı, ANKARA

Son zamanlarda regular hemodializ uygulanan hastalarda gelişen amiloidin önemli komponentini yeni form amiloid fibril proteinin oluşturduğu; bunun da beta2 mikroglobulin (B2M) ve homolog olduğu bildirilmiştir. Değişik hemodializ membranların moleküler ağırlığı 11600 dalton olan B2M kinetiğine olan etkilen araştırılmaktadır.

Bu çalışmada, uzun süreli reguler hemodializ uygulanmakta olup Kuprofan (KU) membranı (n=37) ve polisulfon-F60 (PS) membranı (n=13) kullanılan iki hasta grubunda hemodializden önce ve sonra serum B2M düzeyleri ölçülmüştür. KU grubunda hemodializden önce ve sonraki serum B2M değerleri sırası ile 36.2 ±5.3 mg/L ve 38.6 ±3.8 mg/L (p<0.05) idi. PS grubu için ise bu değerler 34.2 ±4.6 mg/L ve 26.8 ± 4.1 mg/L idi (p<0.05).

Sonuç olarak; polisulfon-F60 gibi yüksek selektif membranla hemodializ uygulanan hastalarda B2M'ne bağlı amiloidoz komplikasyonunun ancak geciktirilebileceği kanısındayız. [Türk Tıp Araştırma 1992, 10(4): 217-220]

Anahtar Kelimeler: Beta-2-mikroglobulin, Hemodializ, Kuprofan, Polisulfon-F60

Uzun süredir réguler hemodializ uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ciddi eklem bozuklukları geliştiği bildirilmektedir (1). Bu hastalarda görülen karpal tünel sendromu, osteoartropatinin amiloid depozisyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2,3). Sinovia, tendon ve ligamanlarda çöken amiloid, beta-2-mikroglobulin (B2M) ile homolog yapıdadır (4). B2M'nin primer katabolizma yeri böbrek proksimal tüp epiteli olduğu için; kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda B2M, akümü-lasyon eğilimi gösterir. Hemodializde kullanılan kuprofan (KU) membranı ile B2M'nin anlamadığı bilinmektedir (5).

Biz bu çalışmada, uzun süredir réguler hemodializ uygulanan hastalarda, B2M düzeylerini, kullanılan kuprofan (KU) ve polisulfon-F60 (PS) membranlarının B2M kinetiğine olan etkilerini inceledik. Elde ettiğimiz bulguları literatür ışığında değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Hemodializ ünitesinde düzenli olarak hemodialize giren 50 hasta dahil edildi. Hastaların 38'ine (%76) 12 aydan kısa (9.2 ± 2.4 ay), 12'sine (%24) ise 12 aydan uzun

sürelili (19.4 ± 8.2 ay) hemodializ uygulandı. Hastalar diürez miktarlarına göre de 3 gruba ayrıldı. Diürezi olmayan 14 hasta birinci grubu oluştururken, günlük diürezi 500 cc'den az olan 17 hasta (ortalama diürez 336 ± 158.2 cc) ikinci grubu, günlük diürezi 500 cc'den fazla olan 19 hasta (ortalama diürez 970.8 ± 385.2 cc) ise üçüncü grubu oluşturmuştur (Tablo). Hastalarda serum ve idrardaki B2M düzeyi ölçülmüş, elde edilen değerler günlük diürez miktarlarına göre karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanılmış (p<0.05) anlamlı kabul edilmiştir.

Regüler hemodializ programında olan hastaların 37'sine (%74) hemodializ süresince kuprofan (KU) membran (Kawasumi, Rena KE loh) kullanılmıştır. Kan akış hızı 250 ml/dak olup 4 saat süre ile asetat dializati kullanılmıştır. 13 hastada (%26) ise polisulfon-F60 (PS) membranı (Fresenius, Hemoflow F60) kulla-

Tablo. Hastaların diürez miktarlarına göre serum ve idrarda saptanan beta-2 mikroglobulin düzeyleri

| | Diürez | sB2M mg/L | uB2M mg/L |
|-----------|---------|--------------|---------------|
| I. grup | 0 | 37.2±3.5mg/L | 0 |
| II. grup | <500cc | 34.6±8.7mg/L | 2.74±0.66mg/L |
| III. grup | >500cc | 32.3±7.5mg/L | 2.19±1.20mg/L |
| | I-II: | p<0.05 | II-III:p<0.05 |
| | I-III: | p<0.05 | |
| | II-III: | p<0.05 | |

Geliş Tarihi: 7.9.1991

Kabul Tarihi: 22.5.1992

Yazışma Adresi: İzak DALVA

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Üroloji Kliniği, ANKARA

nılmıştır. PS membranında kan akış hızı 350-400 ml/dak. olup 2.5 saat süreyle bikarbonat dializati kullanılmıştır.

Hastalardan hemodializden önce ve hemodializden sonra olmak üzere iki kere kan alınmış, serumda B2M düzeyi enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile (Enzygnost B2M, Behring) ölçülmüştür. Hemodializ esnasında meydana gelen sıvı kaybı gözönüne alınarak aşağıdaki formüle göre hemodializ sonu B2M düzeyi düzeltilmiştir (6).

$$B2M - \frac{\text{Elde edilen B2M (mg/L)}}{0.2 \text{ V A}_s^{1.73}}$$

A V A : Hemodializde kaybedilen vücut ağırlığı
V A D S : Dializ sonu vücut ağırlığı

Hastalardan 6 ay süreyle hemodializ öncesi ve sonrası olmak üzere serum B2M düzeyi ölçülmüştür, 1.2-2.5 mg/L normal değer olarak kabul edilmiştir. Diüzezi olan hastalarda 24 saatlik idrarda B2M düzeyi ölçülmüş bulunan değerler serum B2M düzeyi ile karşılaştırmıştır. İstatistiksel analiz için Manrı-VWhitney U testi kullanılmış, p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya alınan 50 hastanın 38'i (%76) erkek, 12'si (%24) kadındı. Yaş ortalaması 41.2 ± 3.4 , ortalama ağırlıkları 56.2 ± 4.7 kg bulunmuştur. Bir yıldan kısa süre (9.2 ± 2.4 ay) hemodialize giren 38 hastada serum B2M düzeyi 36.6 ± 8.6 mg/L, daha uzun süre hemodializ uygulanan (19.4 ± 8.2 ay) 12 hastada serum B2M düzeyi 37.4 ± 9.2 mg/L bulunmuş ikisi arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastalar günlük diürez miktarlarına göre karşılaştırılınca; anürik olan hastalarda serum B2M düzeyi 37.2 ± 3.5 mg/L, diüzezi <500 cc olan (336 ± 158.2 cc) hastalarda serum B2M düzeyi 34.6 ± 8.7 mg/L bulunmuş, ikisi arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Diüzezi > 500 cc olan (970.8 ± 385.2 cc) hastalarda serum B2M düzeyi; 32.3 ± 7.5 mg/L bulunmuş aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo). Diüzezi < 500 cc olan hastalarda idrar B2M düzeyi 2.74 ± 0.66 mg/L, diüzezi > 500 cc olan hastalarda idrar B2M düzeyi 2.19 ± 1.20 mg/L olup bir önceki gruba karşılaştırıldığında uriner B2M düzeyine göre aradaki fark anlamlı bulunmuştur. Yani uriner yolla B2M eliminasyonunun olduğu ayrıca idrar miktarı arttıkça uriner B2M düzeyinde bir azalma meydana geldiği görülmektedir. B2M'nin primer katabolizma yerinin proksimal tübül epiteli olduğu düşünülürse, rezidüel böbrek fonksiyonu daha iyi olanlarda B2M katabolizmasının daha hızlı olması beklenir. Nitekim, idrar miktarı > 500 cc olan üçüncü grupta serum B2M düzeyi, diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur.

Hastalar uygulanan hemodializ membranına göre iki gruba ayrılmıştır. Ortalama 10.4 aydır KU membranı ile hemodializ uygulanan 37 hastanın hemodializ öncesi serum B2M düzeyi 36.2 ± 5.3 mg/L idi. Hemodializ

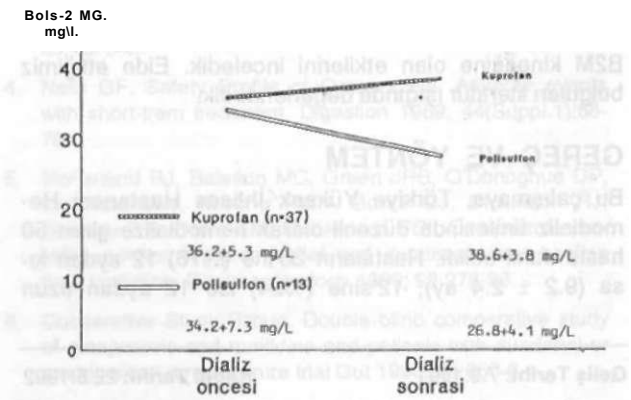
sonu ekstrasellüler sıvı kontraksiyonu göz önüne alınarak yapılan düzeltilmiş hemodializ sonu serum B2M düzeyi 38.6 ± 3.8 mg/L bulundu. Aradaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Ortalama 9.8 aydır PS membranı ile hemodializ uygulanan 13 hastanın hemodializ öncesi serum B2M düzeyi 34.2 ± 4.6 mg/L iken dializ sonu düzeltilmiş serum B2M düzeyi 26.8 ± 4.1 mg/L'ye düşmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Son yıllarda dialize bağlı amiloidoz ile B2M ilişkisinden bahsedilmektedir (7). Hemodializ hastalarında serum B2M düzeyi oldukça yüksektir ve bu komplikasyonun fizyopatolojisinde önemli rol oynayabilir. Karpal tünel sendromu, osteoartropati uzun süre hemodializ uygulanan hastalarda bir komplikasyon olarak ortaya çıkmakta, yayınlanmış serilerde prevalans %2-31 arası bildirilmekte; ayrıca dializ süresinin uzaması ile oran artmaktadır (8). Karpal tünel sendromu gelişen hastalarda synovial membranda yapılan biopsilerde kollagen lifleri arasında AL tipi amiloid çöktüğü, bunun da B2M ile homolog yapıya sahip olduğu gösterilmiştir (9).

Serumdaki B2M düzeyini, hepatik B2M yapımı ile renal katabolizma oranı belirler (10). Hemodializ uygulanan hastalarda renal katabolizma ve atılım yetersiz olacağı için B2M devamlı yükseliş gösterir. Biz de hemodializ hastalarında serum B2M düzeyini normalin 10 katı kadar yüksek bulduk. Rezidüel böbrek fonksiyonları olanlarda serum B2M düzeyleri anürik olan hastalara göre anlamlı derecede azalma göstermiştir. Rezidüel böbrek fonksiyonu olan hastalarda B2M böbreklerde hem katabolizmaya uğramakta hem de uriner yolla itrah edilmektedir.

Serum B2M düzeyini etkileyen bazı önemli faktörlerde hemodializin tipi, kullanılan dializat, kullanılan membran ve hemodializin süresidir. Kullanılan asetat dializati serum B2M düzeyini yükseltebilir. Fakat bu artışın ancak dializin ilk 40 dakikasında olduğu bildirilmekten (11). Biz asetat dializati kullandığımız hastalara 4 saat süre ile hemodializ uyguladık. Yapılan çalışmalarda KU membranı kullanılırken hemodializin 1. saa-



Şekil. Kuprofan ve polisulfon dializ membranlarının dializ öncesi ve sonrası serum B2M değeri yönünden karşılaştırılması.

tinde serum B2M düzeyinde yükselme saptanmıştır (12,13). Bu belkide KU membranı ile temas eden lökositlerin aktive olması ve yüzeylerindeki ve intrasitoplazmik granüllerdeki B2M'lerin salınımı ile ilgili olabilir (14-16). Ayrıca interleukin I (IL-I) ve tümör nekrozisfaktörün (TNF) hemodializ esnasında dolaşıma katıldığı gösterilmiştir (17). IL-I ve TNF'nin invitro olarak monositlerden B2M salınımını stimule ettiği de bildirilmiştir (18). Hemodializ uygulanan hastalarda ekstraselluler sıvıda meydana gelen sıvı kaybı nedeni ile serum B2M düzeyinin yüksek çıktığı ve bu nedenle hemodializ sonu elde edilen değerlerin çekilen sıvıya göre düzeltilmesi gerektiği vurgulanmıştır (6,11). Biz yaptığımız çalışmada hemodializ sonu elde edilen serum B2M değerini çekilen sıvı miktarına göre düzelttik. Fakat yine de KU membranı ile hemodializ uygulanan hastalarda serum B2M değerini hemodializ öncesi değere göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Aksine PS membranı uygulananlarda hemodializ sonu düzeltilmiş serum B2M değerini hemodializ öncesi değere göre düşük bulduk. Bu da KU membranının B2M salımını stimule ettiğini düşündürmektedir. Hemodializde ileri derecede permeabl membran kullanılarak serum B2M düzeyinin yükselmemesi sağlanabilir.

Flöge ve ark. dializ için polisulfon kapiller filtre kullanarak sB2M düzeyinde %30'luk bir azalma elde etmişlerdir (14). Bizde 13 hastada PS membranı kullandık; hemodializ öncesi ve sonrası sB2M değerleri arasında %20.5 arasında azalma saptadık. Sağlıklı kişilerde günde ortalama 220 mg B2M meydana gelir (20). Bu da haftada 1500 mg B2M üretimi anlamını taşır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda da aynı oranda B2M üretimi mevcuttur. Karlsson ¹²⁵I işaretli B2M kullanılarak sB2M değeri yüksek hemodializ hastalarında meydana gelen B2M miktarını incelemiş; sağlıklı kişilerle aynı oranda B2M meydana geldiğini, yüksek sB2M değerinin B2M üretimine baskılayıcı etkisinin olmadığını göstermiştir (21). Meydana gelen B2M'nin %90'ı serbest olup; böbrekler yolu ile metabolize olur. Geri kalan %10 B2M proteine bağlı olup nonrenal yollarla dalakta, akciğerde metabolize edilir (22). Yapılan çalışmalarda haftada 1300-2100 mg B2M meydana gelen hemodializ hastalarında ileri derecede permeabl membran kullanılarak ancak 450 mg B2M'in vücuttan ayrılabilceği gösterilmiştir (14). Bu da B2M'nin en önemli katabolizma yerinin yine de böbrekler olduğunu göstermektedir. İdrar miktarı ile idrar B2M düzeyi arasında ilişki mevcuttur. Ayrıca rezidüel idrar miktarı, uB2M düzeyi ve sB2M düzeyi ile de ilişki gösterilmiştir. Yani rezidüel böbrek fonksiyonu olan hastalarda B2M'nin böbrekte katabolizasyona uğradığı ortadadır.

Uzun süre hemodializ uygulanan hastalarda karpal tünel sendromu önemli bir komplikasyon oluşturmaktadır. Bu genellikle beş yılı aşkın süre sonra oluşmakta ve %2-31 oranında meydana gelmektedir (7). Hastalardaki sB2M düzeyi ile amiloid semptomatolojisi arasında tam ilişki gösterilememesine rağmen sB2M düzeyinin düşürülmesi için çaba harcanmalıdır. Hiç şüphe yok ki B2M düzeylerinin düşürülmesinde en

önemli yol, erken renal transplantasyondur (22). Alternatif olarak ise negatif B2 mikroglobulin balansı elde etmek için bilhassa anefrik ve anürik hemodializ hastalarında yüksek selektif high-flux membranlar tercih edilmelidir. Bu tür bir yaklaşım B2M-amiloidosisini önlemeye de geciktirebilecektir.

Serum beta-2-mikroglobulin in hemodialysis patients: "cuprophan" versus "polysulphone-F60" membranes

It was reported very recently that the amyloid associated with chronic hemodialysis contains, as a major component, a new form of amyloid fibril protein which is homologous to beta-2-mikroglobulin (B2M). As B2M has a molecular weight of 11600 Daltons, investigations were carried out to see whether or not this protein would be handled differently by hemodialysis membranes.

*In this study we measured serum B2M levels before and after hemodialysis using Cuprophan (KU) membranes (n=37) and polysulfone-F60 (PS) membranes (n**13) for 6 months. In KU group serum B2M level before and after hemodialysis were 36.2 ±5.3 mg/L and 38.6 ±3.8 mg/L respectively (p<0.05). In PS group these levels were 34.2 ±4.6 mg/L and 26.8 ±4.1 mg/L respectively (p<0.05).*

In conclusion we speculate that the long term treatment of maintenance hemodialysis patients with highly permeable membranes, such as PS, may retard the B2M-associated amyloidosis complications.

[*Turk J Med Res 1992, 10(4): 217-220*]

Key Words: Beta-2-mikroglobulin, Hemodialysis, Cuprophan, Polysulphone-F60

KAYNAKLAR

1. Missry SG, Blvestone R, Klinenberg JR, Coburn JW. Abnormalities of the musculoskeletal system in hemodialysis patients. *Semin Arthritis Rheum* 1975; 4:321-49.
2. Walts AL, Goodman MD, Matorin PA. Amyloid, carpal tunnel syndrome and chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 1985; 5:225-6.
3. Huaux JP. Amyloid arthropathy In patients with chronic renal failure. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:878-80.
4. Gejyo F, Yamada J, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Sasuki M. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as 82 mikroglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129:701-6.
5. Vincent C, Revilland JP, Gotland M, Traeger J. Serum B2-mikroglobulin in hemodialysed patients. *Nephron* 1978; 21:260-8.
6. Bergstrom J, Wehle B. No change in corrected B2-mikroglobulin concentration after cuprophan haemodialysis. *Lancet* 1987; i:628-9.

7. Kleinman KS, Coburn JW. Amyloid Syndromes associated with hemodialysis. *Kidney Int* 1989; 35:567-75.
8. Spertini F, Wauters JP, Paulenas I. Carpal tunnel syndrome: a fragment invalidating long term complication of chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 1984; 21:98-101.
9. Minoz-Gomez J, Gomez-Perez R, Sole-Arques Buissan E. Synovial Fluid examination for the diagnosis of synovial amyloidosis in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Ann Rheu Dis* 1987; 46:324-6.
10. Wysocki H, Czarnecki R, Wierusz-Wysocka B. Intravascular degranulation of poly morphonuclear neutrophils during hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1985; 8:37-42.
11. Floege J, Granolleras C, Kock KM, Shaldon S. Which membrane? *Nephron* 1988; 50:177-81.
12. Vincent C, Revillard JP, Galland M, Traeger J. Serum B2 microglobulin in hemodialyzed patients. *Nephron* 1978; 21:260-8.
13. Maeda K, Shinzate T, Ota T, Kobayakawa H. Beta 2 Microglobulin generation rate and clearance rate in maintenance hemodialysis patients. *Nephron* 1990; 56:118-25.
14. Flöge J, Granolleras C, Bingel M, Deschodt G, Brauger B. B2 Microglobulin kinetics during hemodialysis and hemofiltration. *Nephrol Dial Transpl* 1987; 1:223-8.
15. Hakim RM, Breillatt J, Lazarus JM, Port FK. Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes *NEJM* 1984; 311:878-82.
16. Bjerrum OW, Bjerrum OJ, Borregaard N. B2 Microglobulin in neutrophils: an intragranular protein. *J immun* 1987; 138:3913-7.
17. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J. Respective influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-I and tumor necrosis factor alpha. *Kidney Int* 1990; 37:116-25.
18. Knudsen JP, Ng A-K, Liu Z. Beta2 microglobulin synthesis is increased during activation of human monocytes. *Blood Purif* 1988; 6:178-87.
19. Urena P, Nguyen AT, Jehenne G, Descamps-Latscha B. Short-term administration of colchicine to haemodialysis patients: Plasma Beta microglobulin and phagocyte oxidative response. *Nephron* 1990; 55:348-50.
20. Karlsson FA, Wibell L. B2 Microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 54:27-37.
21. Karlsson FA, Groth T, Segal K. Turnover in humans of B2 Microglobulin The constant chain of HLA antigen. *Eur J Clin Invest* 1980; 10:293-300.
22. Nguyen-Simonnet H, Vincent C, Gauthier C. Turnover studies of human B2 Microglobulin in the rat: Evidence for a B2 microglobulin-binding plasma protein. *Cli Sci* 1982; 62:403-10.