



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA KOGNİTİF
FONKSİYONLARIN VE ÜREMİK
POLİNÖROPATİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Gamze Pınar AKGÜL
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Remzi YİĞİTER**

Haziran-2011

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA KOGNİTİF
FONKSİYONLARIN VE ÜREMİK
POLİNÖROPATİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Gamze Pınar AKGÜL
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Remzi YİĞİTER**

Haziran -2011

I. ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi deneyimleriyle bana destek olan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. A. Münife NEYAL'e, Prof Dr. Mustafa YILMAZ'a ve aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın Yard. Doç Dr. Remzi YİĞİTER'e ve Yard. Doç. Dr. Aylin AKÇALI'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimiz boyunca hayatı paylaştığımız Nöroloji Kliniğindeki tüm çalışma arkadaşlarıma ve tez çalışmalarım süresince benden desteklerini esirgemeyen ENMG laboratuvarında çalışan teknisyenlerimize, hemodiyaliz ünitesi çalışanlarına, bana her zaman destek olan eşim Dr.Bülent AKGÜL'e ve canım oğlum Eymen'ime ve emeğini asla ödeyemeyeceğim anneme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Gamze Pınar AKGÜL

Haziran-2011

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği.....	3
2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nörolojik Komplikasyonlar.....	4
2.2.1. Merkezi Sinir Sistemi Komplikasyonları.....	4
2.2.1.1. Üremik Ensefalopati.....	4
2.2.1.2. Diyaliz disequilibrium sendromu.....	6
2.2.1.3. Diyaliz Demansı.....	7
2.2.1.4. Serebrovasküler Hastalık.....	9
2.2.2. Periferik Sinir Sistemi Komplikasyonları.....	9
2.2.2.1. Üremik Nöropati.....	10
2.2.2.2. Mononöropatiler.....	10
2.2.2.3. Otonom nöropati.....	11
2.2.2.4. Myopatiler.....	11
2.2.2.5. Huzursuz Bacaklar Sendromu.....	12
2.3. Diyaliz Edilebilir Toksinler ve Orta Ağırlıklı Molekül Hipotezi.....	12
2.4. Üremik Nöropati Üzerine Diyaliz ve Transplantasyonun Etkileri.....	13
2.5. ADDENBROOK (ACE-R) Kognitif Muayenesi.....	14
2.6. LANSS Ağrı Anketi.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
4.BULGULAR.....	19
5.TARTIŞMA.....	25
6.SONUÇLAR.....	29
7.KAYNAKLAR.....	30
EKLER.....	39

III. ÖZET

HEMODİYALİZ HASTALARINDA, KOGNİTİF FONKSİYONLARIN VE ÜREMİK POLİNÖROPATİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gamze Pınar AKGÜL
Uzmanlık Tezi, Nöroloji Ana Bilim Dalı
Tez Yöneticisi: Yard. Doç. DR. Remzi YİĞİTER
Haziran 2011- 38 Sayfa

Kronik böbrek yetmezliğinin hem merkezi hem de periferik sinir sistemini etkileyen komplikasyonları bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı, son dönem böbrek yetmezliği olup, hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda kognitif fonksiyonların ve polinöropatinin birlikte araştırılmasıdır.

Çalışmamıza son dönem böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz tedavisi alan 61 hasta alındı. Bu hastaların 7'si çalışmaya dahil edilmedi. Bunların 5'i okuma-yazma bilmemekteydi, 1'i nin öz geçmişinde ensefalit, 1'inde serebrovasküler hastalık bulunmaktaydı.

Kontrol grubu ise alınan ayrıntılı anamnez ve yapılan nörolojik muayene sonucunda periferik nöropatiye ve kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açan nörolojik veya sistemik hastalığı olmayan 27 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Yapılan ENMG sonucuna göre 54 HD hastasının 27'sinde (%50) polinöropati saptandı. Polinöropati hastaların 24'ünde (%88.9) aksonal, 3'ünde (%11.1) mikst tip (aksonal ve demyelinizan) idi. Polinöropatilerin 6'sı (%22.2) duysal, 1'i (%3.7) motor, 20'si (%74.1) ise sensorimotor bulundu.

Tüm hemodiyaliz hastalarına ve kontrol grubuna revize edilmiş Addenbrook's kognitif fonksiyon testi (ACE-R) uygulandı. Hastaların bellek, dil, akıcılık, görsel mekansal, dikkat alanlarındaki ve toplam aldıkları puanlar kayıtlıdır. Hemodiyaliz hastalarının 12'sinde (%22) 86 ve üzerinde idi ve 42 (%78) hastada kognitif fonksiyon bozukluğu bulunmaktaydı. Kognitif fonksiyon bozukluğu hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda sağlıklı gönüllülere göre anlamlı bulundu (p=0.000).

Polinöropatisi olan ve olmayan hastaların kognitif fonksiyonları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.10).

Diyalize giriş sürelerine göre hastalar gruplandırıldığında, 1-5 yıldır HD tedavisi alan 26, 6-10 yıldır HD tedavisi alan 19 ve 10 yıldan fazla HD tedavisi alan 9 hasta bulunmaktaydı. Hastaların hemodiyalize giriş süreleri ile toplam ACE-R puanları arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmaktaydı.

Yapılan LANNS ağrı anketi sonucuna göre, hastaların 12'si semptomatik, 15'i asemptomatiktir. Bu hastaların ACE-R puanları karşılaştırıldı ve fark olmadığı gösterildi (p>0.005). Nöröpatik ağrı ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişki olmadığını göstermektedir.

Çalışmamız HD tedavisindeki SDBY'li hastalarda kognitif fonksiyonların periferik sisteme göre daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca dializ süresi uzadığında kognitif fonksiyonlar olumsuz yönde etkilenmektedir. HD tedavisindeki SDBY'li hastalar kognitif yönden daha yakından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Polinöropati, kognitif fonksiyon, hemodiyaliz, Addenbrook's kognitif fonksiyon testi (ACE-R).

IV. ABSTRACT

THE ASSESMENT OF COGNITIVE FONCTIONS AND POLINEUROPATHY IN HEMODIALYSIS PATIENTS.

Dr. Gamze Pınar AKGÜL
Recidency Thesis, Department of Neurology
Supervisor: Ass. Prof. Dr. Remzi YİĞİTER
June 2011- 38 Pages

Periferic nervous system and central nervous systems are frequently effected during chronic kidney diseases with hemodialysis treatment.

The aim of our study is to investigate together polyneuropathy and cognitive dysfunction in patients undergoing hemodialysis treatment because of chronic kidney disease.

Sixty one patients with CKD were enroled in to the study. Seven patients excluded from to the study. Exclusions were uneducation in 5 of them, history of encephalythis in one, and of cerebrovascular accident in one.

Twenty seven healty subject were enroled in to the study on the base of similar age and gender. There is no evidence of peripheric neuropathy and cognitive dysfunction in all control subjects.

Polyneuropathy were defined in 27 of 54 (50%) patient with CKD according to ENG. The type of PNP were axonal in 24/27 (89%) and mixt (axonal and demyelinisan) in 3/27 (11%) patients. While functional classification was made, twenty patients (74%) were in sensorio-motor, six (22%) in sensorial and one (4%) in motor polyneuropathy.

Addenbrook's cognitive examination- Reviessed (ACE-R) were performed 54 hemodialysis patients and 27 healthy subjects. The scores of assesment of memory, language area, fluency, visual-spatial and caution were noted.

Twelve (22%) hemodialysis patients have got normal ACE-R point ($86 \geq$ ACE-R point). But 42 (%78) hemodialysis patients have got anormal ACE-R point ($86 <$ ACE-R point). Cognitive dysfunction were significant in hemodialysis patients when compared with healty subjects ($p=0.000$).

These hemodialysis patients was grouped to dialysis time. There were 26 patients in 1-5 years; 19 patients in 6-10 years; 9 patients in alot of 10 years;

There were negative corelation between dialysis years and ACE-R point of hemodialysis patients.

There is no significant differences in cognitive functions between PNP positive and negatife patients with CKD ($p=0.10$).

The results of our study reflect that, cognitive diysfunction more frequent in hemodialysis patients than control group. However, cognitive dysfunction as hemodialysis time. Ayrıca dializ süresi uzadığında kognitif fonksiyonlar olumsuz yönde etkilenmektedir. Hemodialysis patients must be management about cognitive dysfunction.

Key words: Polyneuropthy, cognitive functions, hemodialysis, Addenbrook's cognitive examination- Reviessed.

V. KISALTMALAR

ENMG	: Elektronöromyografi
EEG	: Elektroensefalografi
MRG	: Manyetik Resonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
HD	: Hemodiyaliz
ACE-R	: Addenbrook's Kognitif Fonksiyon Testi- Revize
LANSS Ağrı Anketi	: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign
MCI	: Hafif Kognitif Bozukluk
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
PTH	: Parathormon
GİS	: Gastrointestinal sistem
MUP	: Motor Uyarılmış Potansiyeller
MTHFR	: Metilen Tetrahidro Folat Reduktaz
HBS	: Huzursuz Bacaklar Sendromu
KTS	: Karpal Tünel Sendromu
AMP	: Amplitüdü
LAT	: Latans

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi.....	3
Tablo 2. Hastalar ve kontrol gruplarının ENG İleti sonuçları.....	20
Tablo 3. Polinöropatisi olmayan HD tedavisi alan hastaların ve kontrol gruplarının ENG sonuçlarının ortalama \pm SD değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları	21
Tablo 4. Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların ve kontrol grubunun ACE-R puanları.....	21
Tablo 5. Polinöropatisi olan ve polinöropatisi olmayan HD tedavisi alan Hastaların ACE-R puanlarının \pm SD ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları	23
Tablo 6. Polinöropatisi olan HD tedavisi alan hastaların LANSS Ağrı puanları ile ACE-R puanlarının \pm SD ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları...	23

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Polinöropatilerin patogeneze göre tipleri.	2
Şekil 2. Hastaların etyolojik özelliklerine göre polinöropati açısından dağılımları.....	20
Şekil 3. Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların ve kontrol grubunun ACE-R puanları.....	22
Şekil 4. Hemodiyaliz hastalarında diyaliz süresi ve kognitif fonksiyon ilişkisi....	22
Şekil 5. Polinöropatisi olan ve polinöropatisi olmayan HD tedavisi alan hastaların ACE-R puanları.....	23
Şekil 6. Polinöropatisi olan HD hastalarının LANSS Ağrı puanları ile ACE-R puanları.....	24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği çeşitli hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Hastalık sürecinde nörolojik komplikasyonlara sıkça rastlanılmaktadır.

Üremik polinöropati bu komplikasyonlar içinde en sık karşılaşılanıdır. Yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda hastaların % 60-90'ında saptanmaktadır (1). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir ve üremik polinöropatinin etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir.

Nöropati genellikle sinsli bir şekilde başlar ve kas kramplarının periferik sinir tutulumunun habercisi olduğu düşünülmüştür. Diğer belirtiler; Ayak ve el parmaklarında ağrılı karıncalanma hissi ve anormal şişme hissi, ayaklarda ve ayak bilekleri çevresinde sıkılma hissidir. Bu göze çarpan duyuşsal belirtilere yavaş ilerleyen distal zayıflık ve atrofi eşlik edebilir. Elektrofizyolojik incelemerde, en sık görülen bozukluk, bileşik kas ve duyuşsal aksiyon potansiyelinde amplitüd azalmasıdır. Hem motor hemde duyuşsal iletimler azalmıştır ve geç refleksler anormal şekilde uzamıştır (2).

Hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezliği hastalarında sık rastlanan diğer bir komplikasyon ise nörofizyolojik ve nöropsikolojik testlerde, yakın bellek, dikkat konsantrasyon süresi ve sekansiyel bilgi işleminde bozulmalardır (3,4). Bu kongnitif bozulma tedavi ile düzelebilir veya düzelmeyebilir. Ayrıca BT veya KR MRG ile gösterilebilen yaygın kortikal atrofi ile yakın ilişkilidir. İki yıldan daha uzun süre diyalize giren hastalarda, ilerleyici ve irreversible kongnitif yıkım görülür (5,6). Semptomlar başlangıçta aralıklıdır ve diyalizden hemen sonra kötüleşebilir. Hastalık ilerledikçe, kalıcı kongnitif bozukluk oluşur. Bu hastalarda serum alüminyum düzeyleri yüksek olabilir. Ancak alüminyum intoksikasyon bulgusu veya alüminyuma maruz kalmaksızın kongnitif yıkımın gözleendiği vakalar bildirilmektedir (7).

Literatürde üremik polinöropatinin HD hastalarındaki kongnitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Diğer sebeplere bağlı polinöropati ve nöropatik ağrının kongnitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştıran ise az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Biz bu çalışmada; son dönem böbrek yetmezliği olup, hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda kognitif fonksiyonların incelenmesi ve remiye bağlı gelişen polinöropatinin, kognitif fonksiyon bozukluğuna olan etkisini ve birlikteliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY), temelde yatan böbrek hastalığının sebebinden bağımsız olarak 3 aydan uzun süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1,73 m² nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme yöntemlerinden ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir (8). Kronik böbrek yetmezliğinin tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında ‘National Kidney Foundation’ (NKF-KDOQI) tarafından yayınlamıştır. 2004 yılında da ‘Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansı’nda modifiye edilmiştir. K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzlarına göre KBY’nin evreleri ve bu evrelerdeki klinik yaklaşım Tablo 1’de özetlenmiştir (8).

KBY çeşitli hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Böbreklerin geri dönüşümsüz işlev kaybının nedenlerinin Türkiye’de ve dünyada benzer hastalıklara bağlı ve benzer oranlarda olduğu rapor edilmektedir. Hemen her yerde ilk sırada diyabet, ikinci sırada hipertansiyon ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklar yer almakta ve bu ilk üç neden tüm vakaların % 60-80’ini oluşturmaktadır (9,10).

Tablo 1.National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Kronik Böbrek Yetmezliği Evrelemesi

EVRE TANIM ŞİDDET SINIFLANDIRMA KLİNİK YAKLAŞIM				
			GFR(ml/dk)	
1	Yüksek veya normal GFR’li böbrek hasarı	≥ 90	Albuminuri, proteinüri hematuri	Tarama KBY riskinin azaltılması İlerlemenin yavaşlatılması
2	Hafif düzeyde azalmış GFR’li böbrek hasarı	60-89	Albuminuri, proteinüri hematuri	İlerleme hızının tahmin edilmesi
3	Orta düzeyde azalmış GFR	30-59	Kronik renal yetmezlik	Komplikasyonların tanımlanması ve tedavisi
4	Şiddetli düzeyde azalmış GFR	15-29	Kronik renal yetmezlik Geç renal Yetmezlik	Renal replasman tedavisi için hazırlık
5	Böbrek yetmezliği	<15	Renal yetmezlik, Üremi, Son dönem böbrek yetmezliği	Diyaliz veya transplantasyon

2.2.Kronik Böbrek Yetmezliği'nin Nörolojik Komplikasyonları

Kronik böbrek yetmezliği, hem merkezi hem de periferik sinir sistemini tutan nörolojik bozukluklarla ilişkilidir (4,11). Bu nörolojik sendromlardan bazıları daha iyi tanımlanmıştır ve bu komplikasyonları iki bölümde incelenmektedir (12,13).

2.2.1. Merkezi Sinir Sistemi Komplikasyonları

- 1)Üremik ensefalopati
- 2)Diyaliz disequilibrium sendromu
- 3)Diyaliz demansı
- 4)Serebrovasküler hastalıklar

2.2.1.1. Üremik Ensefalopati

Klinik özellikleri nonspesifiktir ve konfüzyon, ajitasyon, uyku-uyanıklık siklusunda değişiklikler, oryantasyon bozukluğu, hafızada bozulma, dikkatsizlik, paranoid düşünceler, soyutlamada bozulma, görsel halüsinasyonlar, miyoklonus ve nöbetleri içerir (4,11). Klinik seyir, genellikle ani başlangıçlıdır ve metabolik ensefalopatilerin çoğunun tipik özelliği olan entellektüel fonksiyonda zayıflama görülür. Böbrek yetmezliğinin ilerlemesi, diyaliz uygulanmadığı sürece nörolojik durumda yavaş yavaş kötüye gidiş ve koma ile sonuçlanır (4). Üre yükselme hızı ve kreatininin, nörolojik semptomların gelişmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş olmasına rağmen, nörolojik bozukluk ile kan üre nitrojen düzeyi arasında kesin bir ilişki bulunmamaktadır (15-18). Nörolojik muayenede; taraf bulgusu genellikle olmamaktadır. Yüksek kortikal fonksiyon bozukluğu, hiperrefleksi ve asteriksiz bulunabilir. Üremik ensefalopatisi olan hastalarda, karakteristik olarak multifokal myoklonus belirtisi görülür. Myoklonus, kas gruplarının ani ritmik bir hareketidir; asimetriktir ve nöbetlerle ilişkili değildir. Ekstansör plantar yanıt gibi fokal nörolojik bulgulara ek olarak yakalama refleksi gibi diğer ilkel refleksler tarif edilmiştir. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kortikal atrofi gösterilebilir. Nadiren, bazal gangliyonlar, serebral korteks ve sentrum semiovale'de ödem görülebilir (19). Bu değişikliklerin nedeni ve önemi tam olarak bilinmemektedir ancak geçici iskemi ile ilişkili oldukları düşünülmektedir. Fokal nörolojik defisitlerin ani olarak başladığı hastalarda, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ile birlikte MRG, semptomlar

başladıktan sonraki birkaç dakika içinde, ilişkili bozukluğu gösterecektir (20). Beyin omurilik sıvısı genellikle normaldir, ancak üremisi olan hastaların yarısından fazlasında, protein hafifçe yükselmiştir ve lenfositik pleositoz, hastaların % 10 kadarında görülebilir (12-21).

Üremide en şaşırtıcı sorulardan birisi, üremik ensefalopatinin patogenezi. Üremik ensefalopatinin multifaktoriyel bir durum olduğu düşünülmektedir. Üre ve kreatinine ek olarak miyoinositol, pürinler, organik fosfatlar, oksalat askorbik asit, aminoasit peptidleri, paratroid hormonu (PTH), beta 2 mikroglobulin, metilguanidin, guanidosüksünik asit, hippurik asit, poliaminler, fenoller ve indoller gibi çeşitli organik asitlerin ve maddelerin birikimini içerir (14,15,16,22,24). Üre ve kreatinin düşük molekül ağırlıklı bileşikler olarak kabul edilir (<300 dalton). Molekül ağırlığı 300 - 12.000 dalton olanlar ise 'orta moleküller' olarak kabul edilir. Hemodiyaliz esnasında, orta moleküller, üre ve kreatinine göre daha az etkin bir şekilde temizlendikleri için bunlar, üremik ensefalopatiye katkıda bulunan muhtemel moleküller olarak kabul edilirler ve bu bileşikler; PTH, peptidler, glukronat konjugeleri ve beta -2 mikroglobulinlerdir (23).

Kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artışa veya hücrel transport mekanizmalarında bozulmaya bağlı olarak çeşitli organik asitlerin ve daha önce tarif edilmiş olan orta moleküllerin birikmesi (15,16,22,23), nöronal fonksiyonu daha da bozabilir. Serum ve beyin omurilik sıvısında, glisin, dopamin ve serotonin düzeylerindeki artış, gamma amino butirik asit (GABA) düzeyinde ise düşüş olduğu gösterilmiştir (17). Artan dopamin, serotonin ve glisin birikimi, irritabilitede artış, duysal bulanıklık, tremor ve istemsiz hareketlere neden olabilir. Düşük GABA düzeyleri, nöbetlere ve miyoklonusa yol açabilir ve diğer üremik semptomları alevlendirebilir (17,24). Ancak, hiçbir bozukluk, varsayılan nörotoksin olmak için bütün kriterlere uymamaktadır ve üremik ensefalopati, muhtemelen nöronal fonksiyonun birden fazla düzeyde bozulmasından kaynaklanmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, PET, kognitif disfonksiyonla iyi korele olan ve daha önce tartışılan moleküler olaylarla açıklanabilecek düşük beyin metabolizması gösterir (27). Üremik ensefalopatinin seyri sırasında, hastaların %10-20 kadarında epileptik nöbetler görülür. Nöbetler genellikle jeneralize tonik-klonik olmakla birlikte, basit veya kompleks parsiyel de olabilir. Nöbete neden olabilecek diğer nedenler dışlanarak tanı

konular. Çekilen EEG’de, genellikle artmış teta (4-7 Hz) ve delta (1-3 Hz) aktivitesi ve frontalde daha belirgin epileptiform aktivite gözlenir (15,17,28). Bu epileptiform bozuklukların, üremisi olan ve nöbet öyküsü bulunmayan hastalarda da görülebileceğini vurgulamak gerekir. Üremik ensefalopatisi olan hastalarda, diğer bir EEG bulgusu ise trifazik dalgalardır. Nöbetler metabolik ensefalopatisi olan diğer hastalar gibi tedavi edilmelidir. Uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisi; multipl nöbetleri olanlarda, yakın zamanda status epileptikus öyküsü olan, fokal nörolojik defisit bulunan ve metabolik bozukluğu olmaksızın nöbet geçiren hastalara başlanmalıdır. Fenitoin, valproik asit ve karbamazepin nöbetlerin tedavisinde birinci seçenek ilaçlardır. Ancak bu ilaçların metabolizmaları üremiden etkileneceği için ilaç kan düzeyleri, toksisite açısından yakın takip edilmelidir.

Hemodiyaliz sonrasında ozmotik demyelinizasyon sendromu görülebilir; bu tablo klinik olarak konvüzyonlara, bilinç durumunda değişikliklere, kuadriparezi ile birlikte hiperaktif tendon reflekslerine ve bilateral ekstansör taban derisi cevabına yol açabilir. Kranial manyetik rezonans görüntüleme de ponsa ve sıklıkla pons dışındaki alanlarda demyelinizasyon bulguları görülebilir (25).

2.2.1.2. Diyaliz disequilibrium sendromu

Bu sendrom, güncel diyaliz uygulamasında olağan dışı bir komplikasyondur. Baş ağrısı, yorgunluk, bulantı, kusma, hipertansiyon, tremorlar, nöbetler, ajitasyon, deliryum ve daha sonra koma gibi çeşitli dahili ve nörolojik semptomlarla prezente olur (4,11,14,33,34). Bu semptomlar, genellikle diyaliz tamamlandıktan sonra 24 saat içinde ortaya çıkar ve birkaç saat sürer (11). Semptomlar genellikle agresif olarak diyaliz uygulanan hastalarda görülür. Bu esnada çekilen EEG’de, jeneralize ve/veya paroksizmal yavaşlama gösterebilir (13,28). Bu hastalarda, diyaliz esnasında, intrakranial basınç artışı gelişir (23,34). Bu artış ters üre etkisine dayalı olarak açıklanabilir (33). Ters üre etkisi, ürenin beyne göre plazmadan daha etkin bir şekilde temizlenmesinden kaynaklanır (ters osmotik gradyan etkisi). Üre gibi solütlerin bu şekilde intraselüler birikimi, suyun intraselüler aralığa hareketini sağlar ve serebral ödeme ve intrakranial basınç artışına neden olur. Ancak üre, osmotik gradyandan sorumlu olan tek bileşik değildir ve beyinde intraselüler olarak oluşan organik asitlerin de bu mekanizmaya katkılarının olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (17). Serebral

ödem için diğeri bir tartışmalı açıklama, paradoksal intraselüler asidozdur (16,24). Hastalarda hemodiyaliz esnasında beyin omulik sıvısında pH'nın düştüğü gözlenir. Bu durum, daha sonra serebral ödeme ve diyaliz dengesizlik sendromunun semptomlarına neden olur. Benzer şekilde, hemodinamik elektrolit değişikliklerinin de, bu sendrom oluş mekanizmasında katkıları bulunmaktadır.

2.2.1.3. Diyaliz Demansı

Son dönem böbrek yetmezliği olan ve HD tedavisi alan hastaların, yaklaşık %30-40'ın da yapılan nöropsikolojik testler sonucunda, bellek ve yürütücü işlevlerde daha belirgin olan kognitif gerileme saptanmıştır (53). Bu hastalar bellek kusuru ön planda olmakla birlikte, hastalarda yürütücü işlev bozukluğu ve görsel mekansal alanlardaki yıkımın olduğu frontal-subkortikal ve vasküler demans bulguları görülmektedir (54,55). Bu kognitif yıkım tedavi ile yeterince düzelme göstermemektedir. Yapılan KR MRG incelemelerinde serebral atrofi, subkortikal laküner enfarktlar, frontal lob ve bazal ganglionlarda değişiklikler izlenmektedir (18). Benzer KR MRG değişiklikleri sağlıklı bireylerin %10'da görülmektedir. SDBY'i olan ve HD tedavisi alanlarda ise bu oran %50'ye yükselmektedir ve vasküler nefropatisi olan hastalarda bu bulgulara daha sık rastlanmaktadır (56). Kranial MRG değişiklikleri yaş, hipertansiyon ve sigara kullanımı ile korele olarak artmaktadır (57,59). Beyindeki sessiz iskemilerin varlığı, HD tedavisi alan hastalarda önemli ve kontrol edilemeyen morbidite nedenlerindedir (55). Kronik böbrek yetmezliği iskemik serebrovasküler hastalık için kontrol edilemeyen risk faktörlerindedir. Ancak, yapılan çalışmalarda; HD hastalarındaki kognitif yıkım ile serebrovasküler hastalıklar arasında tam bir korelasyon sağlanamamıştır (56,57). Bu nedenle beyindeki iskemik değişiklikler ve bu lezyonların yükü, HD tedavisi alan hastalarda kognitif yıkıma neden olmakla birlikte etyolojide; artmış inflamasyon, hiperhomosistinemi, hiperkoagulabilite, oksidatif stres yer almaktadır (57,58,66,67). Patolojik olarak nöronal hücre kaybı ve diğeri nonspesifik değişiklikler gözlenmektedir. Bu değişikliklerin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; alüminyum toksisitesi, bozuk serebrovasküler otheregulasyon ve kan beyin bariyerinin yıkılmasının bir kombinasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (18).

İki yıldan daha uzun süre HD tedavisi alan hastalarda progresif demans gelişebilir (49). Klinik özellikleri afazi, apraksi, miyoklonus, nöbetler, ilerleyici entelektüel gerileme, konfüzyon, işitsel ve görsel halüsinasyonlar ve disartridir. Semptomlar başlangıçta aralıktır ancak diyalizden hemen sonra kötüleşebilir (4,11). Hastalık ilerledikçe kalıcı kognitif bozukluk olur ve nöbetlerde artış görülür. Bu nöbetler antiepileptik tedaviye yeterli yanıt vermezler ancak başlangıçta benzodiazepinlere kısmen yanıtlıdır. EEG’de, frontalde daha belirgin diken ve keskin dalgalarla birlikte yaygın zemin aktivitesi yavaşlığı izlenir (16,30).

Diyaliz demansının oluşması, bir dizi epidemiyolojik çalışmada alüminyum intoksikasyonuna bağlanmıştır (49). Bu hastalarda serum alüminyum düzeyi yüksektir ve özellikle gri cevherde olmak üzere beyin alüminyum düzeyleri de yüksektir. Alüminyumun diyalizattan uzaklaştırılması ve alüminyum içeriği yüksek olan fosfat bağlayıcıların alımının azaltılması, bu hastalığın insidansında dramatik bir düşüşle sonuçlanmıştır (4,12).

Kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda, diyaliz uygulanmaksızın veya alüminyuma maruz kalımsızın bu sendrom gelişebilir. Böyle vakalarda, üreminin, gelişmekte olan beyin üzerine etki ederek bu sendromun gelişmesine neden olabileceği öne sürülmüştür. (16) Alüminyum gastrointestinal sistemden emilir ve böbreklerden atılır. Artmış emilim muhtemelen paratroid hormonun gastrointestinal sistem üzerindeki etkisidir. Atılımındaki azalma ile birlikte serum alüminyum düzeyi normalin 6-8 katına kadar çıkabilmektedir. Bu komplikasyonun gelişimini önlemek için diyalizat alüminyumu 20 mg/L’nin altında tutulmalıdır (4,16). Demans etyolojisinde yer alan diğer önemli nedenler ise; sekonder hiperparatroidizm ve anemidir. Yüksek parathormon düzeyleri nörotoksik olmakla birlikte nöronlarda dejenerasyona yol açabilecek nörotoksik maddelerin düzeylerini arttırmaktadır. Anemi, üremik demansın nedenleri arasındadır ve yapılan düzenli eritropoetin tedavisi sonucunda hastalarının kognitif fonksiyonlarında iyileşme olduğunu gösterilmiştir (50-52). Serum albümin düzeyindeki düşüklük ve hastaların diyalize girmedikleri günlerdeki kilo artışı ile kognitif performans arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (68). Albümin düzeyinin düşüklü hastalardaki katabolizmanın artışından olabileceği gibi, hemodilüsyonel de olabilmektedir ancak her iki durumda da doku beslenmesi bozukluğu ve enerji açığı gelişmektedir. Sıkı volüm kontrolü yapılan ve beslenmesi

dengeli ve iyi olan HD hastalarının kognitif fonksiyonlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (68-70).

2.2.1.4. Serebrovasküler Hastalık

Son dönem böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda, serebrovasküler hastalık riski, normal popülasyona göre beş kat yüksektir. Enfarktlar vertabrobaziler arter bölgesinde gelişmeye eğilim göstermektedir (29,32). Bu durum, HD hastalarında, hipertansiyon, altta yatan diyabet, hiperhomosistinemi, dislipidemi ve aterosklerozun yüksek prevalansı ile ilişkili olabilir (30). İskemik serebrovasküler hastalık ve KBY olan hastalarda, hiperhomosistineminin, önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren önemli veriler vardır (30). Hiperhomosistineminin nedenini belirlemek önemlidir (folat, kobalamin veya pridoksin eksikliği veya metilen tetrahidrofolat redüktaz enziminde bir mutasyona bağlı olabilir). MTHFR mutasyonu olan hastalara 5 mg folat önerilir.

İskemik serebrovasküler hastalığın tedavisi, böbrek hastalığı olmayan hastalarda olduğu gibidir. Aterotrombotik hastalık için asetilsalisilik asit ve klopidogrel gibi antitrombosit ajanlar önerilir. Buna karşılık embolik enfarktı olan hastalara antikoagulasyon yapılması gerekebilir. Serebrovasküler hastalık nedeni olarak, kanama enfarktından daha sık görülür ve en sık hipertansiyon ile ilişkilidir (32). İntraserebral kanamanın gerçek insidansı, 12.3/1000, serebral enfarktın insidansı ise 3.9/1.000'dur (29). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olanlarda intrakranial anevrizma insidansı yüksektir. Anevrizmalar genellikle küçüktür ve anterior dolaşımında multipl olarak yerleşmişlerdir (31). Son dönem böbrek yetmezliği olan ve HD tedavisi alan hastalarda subdural hematom görülebilir. Bu durum, diyaliz sırasında pıhtılaşmayı önlemek amacı ile kullanılan antikoagulasyona bağlı olabilir. Üremide trombosit fonksiyonları bozulabilirse de, bu durumunun tek başına sorumlu olması pek beklenmez (26).

2.2.2. Periferik Sinir Sistemi Komplikasyonları

- 1) Üremik nöropati
- 2) Mononöropatiler (Karpal tünel sendromu, iskemik monomelik nöropati, kompresif nöropatiler)
- 3) Otonom ve kraniyal nöropatiler

- 4) Myopati
- 5) Huzursuz bacak sendromu

2.2.2.1. Üremik Nöropati

Son dönem böbrek yetmezliği olup HD tedavisi alan hastalarda periferik nöropati sık görülmektedir. Bu tablo üst ekstremitelerden ziyade alt ekstremiteleri etkileyen, distal karakterde simetrik bir polinöropati olarak karşımıza çıkar. Başlangıcı asemptomatik nitelikte olup, aylar süren bir gelişim evresi sergiler. Erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Çoğunlukla, glomerüler filtrasyon hızı 12 ml/dk'nın altına düştüğünde ortaya çıkar. En sık sergilediği klinik semptomlar büyük çaplı liflerle ilgilidir ve sinir liflerinin etkilenmesi sonucunda parestezi, derin tendon reflekslerinde azalma, vibrasyon algısında bozukluk, halsizlik ve kas gücü kaybı şeklindedir. Prevalans oranlarının % 60-100 arasında değiştiği ortaya konulmuştur. Sinir biyopsi tekniklerinden faydalanan ilk üremik nöropati testleri, bilhassa sinir gövdelerinin distalinde daha belirgin olan aksonal dejenerasyonun varlığını ortaya çıkardı. Bu ilk çalışmalarda demiyelinizasyonun üremik nöropatinin önemli niteliklerinden biri olduğu gösterilmesine karşın, daha sonraki incelemeler demiyelinizasyonun aksonal kayba sekonder olduğunu ve sinirlerin proksimal kısımlarının nispeten korunduğunu gösterdi. Bu bulgular, nöronun metabolik yetmezliği sonucu distal aksonal dejenerasyon görülen üremik nöropatinin, distal ağırlıklı (dying-back) bir nöropati olduğunu ve distallerden proksimale doğru ilerlediğini göstermektedir (35).

2.2.2.2. Mononöropatiler

Mononöropatiler, HD hastalarında sık rastlanan klinik komplikasyonlar olup, daha çok median, ulnar ve femoral sinirlerde görülür. Karpal tünel sendromu (KTS), HD hastalarında en sık rastlanan mononöropatidir ve prevalansı % 6-31 arasında değişir. β 2-mikroglobulin amiloidozu, uzun süreden beri hemodiyaliz tedavisi gören olgularda komplikasyon olarak ortaya çıkan, KTS'nin oluşumuna yol açan major bir faktördür. Diğer faktörler arasında distal ekstremiteden kan aktarılmasını sağlayan arteriovenöz fistüllerin yerleştirilmesi ve üremik tümoral kalsinozis sayılabilir. Ulnar nöropati de KBY hastalarında sık rastlanan bir olgu olup hemodiyaliz tedavisi gören hastaların % 51 kadarında görülmektedir. Sebep olarak, uzun diyaliz tedavisi esnasında

eksternal kompresyon ve KTS için söylenen bilhassa arteriovenöz fistüller ve üremik tümoral kalsinozis sayılabilir. Bolton ve ark. tarafından tanımlanan ve sonradan iskemik monomelik nöropati olarak adlandırılan ve üst ekstremitte arteriovenöz fistüllerinde gelişen akut başlangıçlı bir nöropati de görülebilir. Akut ekstremitte iskemisi, arterial kanın ekstremitenin distal kısımlarında venöz sisteme geçerek şant sergilemesi sonucu gelişir. İskeminin siddeti genelde sinirleri etkilerken, kas gibi iskemik hasar için eşiği yüksek olan diğer dokular üzerinde değişimlere yol açmaz. Diyabetik hastalar, bilhassa da daha önceden periferik vasküler hastalığı ya da nöropatisi olanlar, daha büyük risk altındadır. Elektromiyografi sonuçları, proksimalde sağlam bir kas yapısı ve distal ekstremitte kaslarında nörojenik anormallikler gösterir. Median sinirin etkilenmesi olasıdır ama bu sinirdeki iletim bloğu genellikle geri dönüşümlüdür. Fistülün erken dönemde ligasyonu ya da revizyonu anlamlı derecede klinik ve elektrofizyolojik düzelme sağlar (35).

2.2.2.3.Otonom nöropati

Postural hipotansiyon, yetersiz terleme, ishal, konstipasyon, ya da impotans şeklinde kendini gösterebilir. Üremik otonomik nöropati gelişimine yol açan mekanizmalar bilinmemesine karşın, hiperparatiroidizm ile ilişkili olabilecekleri iddia edilmektedir (36). Otonomik fonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılan çalışmalar (parasempatik fonksiyon için R-R interval varyasyonu ve sempatik deri yanıtı vb.) diyaliz tedavisi gören KBY hastalarının % 62 kadarında anormallik gösterir. Otonomik disfonksiyonun, diyaliz sırasında hipotansiyon gelişimine katkısı henüz tartışılmakta olan bir konudur. İntradiyalitik hipotansiyonun oral alfa-1-adrenoreseptör agonisti mitodrin ile tedavisi bildirilmiştir (35).

2.2.2.4.Myopatiler

Kronik böbrek yetmezliğinde myopati oluşabilir. Multifaktoriyeldir ancak kemik tutulumu ve sekonder hiperparatiroidizm ile ilişkili kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) metabolizması özellikle önemlidir. Klinik özellikleri; hiperparatiroidi ve osteomalasi ile ilişkili özelliklere benzer ve proksimal kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı, normal kreatini fosfokinaz düzeyleri ve tip 2 kas lifi atrofisini içerir (37). Bu nedenle KBY; kolşisin, vinkristin, amiadoron gibi ilaçlara ek olarak nöromyopati nedenlerinden bir tanesidir.

Cilt nekrozu, ağrılı myopati, myoglobinüri ve intramusküler arterlerde yaygın kalsifikasyon görülebilir. Akut myopati potasyum (K) metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olabilir. Tedavide yüksek doz D vitamini kullanılabilir.

2.2.2.5. Huzursuz Bacaklar Sendromu

Çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastaların % 40'ında görülmektedir (39). Son dönem böbrek yetmezliği olan ve HD tedavisi alan hastalarda ise bu oran %15'dir. Huzursuz bacaklar sendromu; bacaklarda ürperme, karıncalanma, diken batması ve kaşıntı hissinden oluşur. Akşamları daha da artar ve uykuya geçmeden önce özellikle rahatsız edici olur. Bacakları hareket ettirmekle bu rahatsızlık hissi kısmen azalır ancak birkaç dakika sonra yeniden belirginleşir. Semptomlar dakikalar ve saatlerce sürebilir ve uykuya geçişi geciktirir. SDBY olan hastalarda izole olarak bulunabileceği gibi, üremik nöropatinin erken bir göstergesi olabilmektedir (41,42). HBS'nun etyolojisinde, dopamin disregulasyonu yer almakla birlikte hiperfosfatemi ve demir eksikliği anemisinin varlığı görülme sıklığını ve şiddetini arttıran sebeplerdendir (43,44).

Tedavide dopamin agonistleri ve levodopa kullanılmaktadır. SDBY olan hastalarda ise intravenöz demir replasmanı ile aneminin düzeltilmesi hastaları rahatlatmaktadır. (45,46). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda HBS'nun kesin tedavisi ise böbrek transplantasyonudur (47,48).

2.3. Diyaliz Edilebilir Toksinler ve Orta Ağırlıklı Molekül Hipotezi

Peritoneal diyaliz grubundaki daha düşük nöropati oranı, nöropatiden sorumlu olan maddenin hemodiyalizde kullanılan selofan membranlarına kıyasla, peritoneum tarafından daha iyi diyalize edilmesine bağlanıyordu. Bu açıdan bakıldığında, bu madde için en uygun grup moleküler ağırlığı 300-12.000 Da arasında olan 'orta ağırlıklı' moleküllerdi. Çünkü bu maddelerin hemodiyaliz membranlarıyla iyi bir şekilde elimine edilemediği biliniyordu. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında orta ağırlıklı moleküllerin konsantrasyonlarında ciddi artışlar olduğu gösterilmiş olup, aynı bulguya sağlıklı kontrollerde rastlanmamıştır. Bu moleküllere örnek olarak parathormon ve β -2-mikroglobulin (β -2M) gösterilebilir; bu moleküllerin her ikisi de SDBY hastalarında yükselmektedir. Gerçekleştirilen daha kapsamlı çalışmalar, daha ince diyaliz

membranları ve daha uzun diyaliz süreleri kullanıldığında, küçük moleküllere kıyasla büyük moleküllerin eliminasyonunda avantaj sağlayacak stratejiler, şiddetli nöropati olgularının oranında anlamlı seviyede azalma sağlamıştır. Orta ağırlıklı moleküllere karşı yüksek seviyede permeabl olan bir hemodiyaliz membranının kullanıldığı bir çalışma ise, yine nöropati gelişmesinde dramatik sayılabilecek düşüslere yol açmıştır. Nörotoksisitesine dair elimizde kanıt olan tek orta ağırlıklı molekül parathormon olup, parathormon ile KBY'deki nörolojik komplikasyonlar arasında bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir. Bunun tersi sonuçlar veren çalışmalar da vardır. Üremik nöropati gelişiminin ardında diyaliz edilebilir bir toksin olabileceğine dair bulgulara karşın, nörotoksisitenin mekanizması konusunda hüküm süren belirsizlik devam etmektedir. Nörotoksik etkinin membran eksitabilitesindeki değişimlere bağlı olarak ortaya çıkması olasılığı ilk kez, KBY hastalarındaki kas ve kırmızı kan hücreleri üzerindeki in vitro çalışmalara dayanarak bir ya da bir kaç toksinin, aksonal Na/K pompasını inhibe etmek suretiyle nöropatiye sebep olabileceği şeklinde Nielsen tarafından öne sürüldü. Bu enerjiye-bağımlı pompa elektrojenik karakterde olup, dışarı pompalanan her üç Na iyonu yerine, içeri iki K iyonu alınması ve aksonal membranın iç kısmında net bir pozitif yük kaybı olması şeklinde fonksiyon sergiliyordu. Na/K pompasının paralizisi, hiperpolarize edici pompa akımının membran potansiyeline direkt katkısını iptal ederek, daha fazla depolarizasyona yol açan ekstraselüler K birikimine sebep olmaktadır. Dolayısıyla, Na/K pompası, aksonal canlılık için önemli olan normal iyonik gradyanların sağlanması açısından kritik önem taşır. Bu gradyanların bozulması, Na/Ca değiş tokuşunun tersine dönmesine ve intraselüler Ca seviyelerinin artması yanında aksonal kayba yol açabilir (35).

2.4. Üremik Nöropati Üzerine Diyaliz ve Transplantasyonun Etkileri

Diyalizin çoğu hastada nöropatinin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmişse de, bazı olgularda nöropatinin tedricen kötüye gitmesine de rastlanılabilir. Nöropatinin ilerlemesi açısından hemodiyaliz ile peritoneal diyaliz karşılaştırıldığında, bu iki diyaliz tipi arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Üremik nöropatinin bilinen tek tedavisi renal transplantasyondur. Transplantasyonun ardından bir kaç gün içinde duyusal klinik düzelme ve biraz daha düşük seviyede motor iyileşme izlenir. Transplantasyonun ardından seri sinir

çalışmaları, sinir iletimindeki düzelme ile biyokimyasal parametrelerdeki iyileşmeler arasında bir korelasyon olduğunu göstererek, gözlenen hızlı düzelmenin ardında metabolik bir fenomen yatabileceğine işaret etmiştir. Şiddetli nöropati olgularında dahi, transplantasyonun ardından bir ay içinde semptom ve belirtilerde düzelme görülebilmeye karşın, bazı hastalarda bu düzelme gecikebilir. Diyaliz ve transplantasyon, otonomik nöropatili hastalarda, büyük çaplı nöropati hastalarına kıyasla daha az faydalı olur. Renal transplantasyon otonomik fonksiyonlarda düzelme ya da normalizasyon sağlayabilmesine karşın, bu düzelmenin görülmesi genelde zaman alır ve eksik kalabilir; ciddi değişimler 4-8 sene sonra izlenebilir. Eritropoetin tedavisi SDBY hastalarında motor sinir iletim hızını düzeltmesine karşın, sensoriyal göstergelerde herhangi bir değişime sebep olmamıştır (35).

2.5 ADDENBROOK (ACE-R) Kognitif Muayenesi

Addenbrook Kognitif Muayenesi 2000 yılında Cambridge Üniversitesi ve Addenbrook hastanesi nöroloji kliniğinde hazırlanmıştır ve kısa adı ACE olarak yayınlanmıştır. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda bu testin bazı eksiklikleri olduğu anlaşıl原因 olarak 2005 yılında revizyon yapılmıştır ve ACE-R olarak kullanılmaya başlanılmıştır. ACE-R; 12-20 dakika içinde yapılabilen (ortalama 16 dakika), hasta başında uygulanabilen ve kısa mini mental testide kapsayan bir test dir. Alzheimer demansı ve diğer demanslara erken tanı koymak, ayırıcı tanıları yapmak ve hastaların takiplerini yapabilmek için düzenlenmiştir. ACE-R; 100 puan üzerinden ve kognitif fonksiyonları 5 alt skorlama ile değerlendirmektedir. Bu skorlar; dikkat ve oryantasyon (18 puan), bellek (26 puan), akıcılık (14 puan), dil (26 puan), görsel-mekansal (16 puan) dir. Yapılan çalışmalarda, akıcılık+ dil / dikkat +oryantasyon+ bellek < 2.2 ise FTD, >3.2 ise AD olarak yorumlanmaktadır. Ancak yapılan güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları sonucunda iki cut-off değeri ortaya çıkmıştır; 88 puanın altındaki değerlerde % 94 sensitif, % 89 spesifik, 82 puanın altındaki değerlerde ise % 84 sensitif, % 100 spesifik olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle 88-82 arasındaki değerlere sahip hastaların erken tanı açısından takip edilmesi gerekmektedir. Ancak 82 ve altında puan alan hastalar için demans tanısı % 100'e yakın doğruluk ile konulabilmektedir. ACE-R'ın pek çok ülkede yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarından çıkan sonuçlar; cut-off değerinin 80 olarak belirlenmesi MCI ile AD arasında daha iyi korelasyon kurduğunu

göstermektedir ve bu değerin toplumun eğitim ve bilinç düzeyine göre değişiklik gösterebileceği yönündedir. İsrail ve Hindistan gibi birden fazla etnik kökenin yaşadığı ülkelerde bu değer 75'e kadar düşebilmektedir. Dolayısıyla yapılan çalışmalar toplumların kendi cut-off değerlerini belirlemesi yönündedir.

Addenbrook kognitif muayenesinin standart nöropsikolojik testlerle oldukça iyi ve olumlu karşılaştırmaları yapılmıştır. Ayrıca diğer nöropsikolojik testler gibi uzun süreli eğitim ve tecrübe gerektirmemesi üstünlük sağlamaktadır (64).

ACE-R'nin 100'e yakın ülkede geçerliliği ve güvenilirliği sağlanmış olup çeşitli dillere çevrilerek kullanılmaktadır.

Bizim ülkemizde Dr.Ebru MIHCI ve arkadaşları tarafından yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışması sonuçları henüz yayınlanmamakla birlikte diğer sonuçlarla benzer şekilde bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda; cut –off değerinin 73 puan olarak alınması % 92 sensitif, % 80 spesifiktir. Cut-off değerinin 69 ve daha düşük olarak hesaplanması AD ortaya çıkarmakta ve MCI ile AD arasındaki farkı göstermekte % 84 sensitif, % 75 spesifiktir. Sağlıklı gönüllülerle, MCI'a sahip olan insanlar arasında yapılan karşılaştırmalar sonucunda ise cut-off değerinin 88 olarak alınması % 83 sensitivite, % 100 spesifiklik göstermiştir.

2.6. LANSS Ağrı Anketi (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)

Hastaya yatak başı uygulanabilecek, kısa süreli, anket verilerinin analizine dayanan çok boyutlu bir ölçek olarak kullanılmaktadır. Özellikle nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrının ayırımını yapmakta oldukça faydalıdır. İlk kez, M.Bennett tarafından geliştirilip kullanılmıştır (61,62).

LANSS toplam 7 maddeden oluşmaktadır. Bunlardan 5'i ağrı semptomlarını sorgulayan sorular içerir. Diğer 2'si ise allodini ve iğne batmaları (pin-prick) testini içeren duysal muayeneye yöneliktir (63). Sorulara cevaplar evet-hayır şeklindedir. Skala 0-24 arasında skorlanır, 12 ve üstü nöropatik ağrıyı düşündürür.

Nöropatik ağrının ayırt edilmesi, tedavi seçimi ve hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından önem taşımaktadır. LANSS Ağrı Ölçeği ile bu ayırım çabuk, kolay ve güvenilir bir şekilde yapılabilir. LANSS ağrı skalasının Türkiye geçerlilik ve güvenilirliği Yücel A. ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmıştır. Buna göre LANSS ölçeğinin toplam tanılardaki doğruluk oranı % 92 olarak bulunmuştur (61).

3. GEREÇ VE YÖTEM

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulundan 01/2011-01 no'lu kararla onay alınmıştır.

3.1.Hasta ve Kontrol Grubunun Seçilmesi

Çalışmaya Kasım 2010-Ocak 2011 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakülte'sinde ve Av. Cengiz Gökçek Devlet hastanesinde hemodiyaliz tedavisi alan, 61 KBY hastası alındı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18-65 yaş arası olmak, SDBY hastası olup HD tedavisi almak, ilkokul, ortaokul veya lise mezunu olmaktı. Dışlama kriterleri; alınan anamnezleri sonucunda 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük olmak, hiç okula gitmemiş olmak veya üniversite mezunu olmak, öz geçmişlerinde kalıtsal nöropati, diabetes mellitus, vaskülit, serebrovasküler hastalık, geçirilmiş meningoensefalit, kollajenoz, porfiri, primer ve sekonder amiloidoz, karaciğer yetersizliği, alkolizm, tiroid fonksiyon bozukluğu, infeksiyon (HIV vb.) olarak uygulandı.

Çalışmamıza alınan 61 hasta'ya ENMG yapıldı. Yapılan ENMG sonuçlarına göre HD hastaları polinöropatisi olan ve olmayan iki gruba ayrıldı. Bu hastaların 7'si çalışmaya dahil edilmedi. Bunların 5'i okuma-yazma bilmemekteydi, 1'i nin öz geçmişinde ensefalit, 1'inde serebrovasküler hastalık bulunmaktaydı. 54 hasta çalışma grubunu oluşturdu.

Kontrol grubu ise alınan ayrıntılı anamnez ve yapılan nörolojik muayene sonucunda periferik nöropatiye ve kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açan nörolojik veya sistemik hastalığı olmayan 27 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Bütün hastalara Helsinki deklarasyonunda belirtildiği gibi kendilerine yapılacak işlemler ve çalışma hakkında gerekli bilgiler verildi ve çalışmaya katılanların hepsinden bilgilendirilme onamı alındı.

Elektrofizyolojik İncelemeler

Medtronic DANTEC cihazı ile yapıldı. bipolar elektrod kullanıldı. Uyarı süresi motor sinirler için 0.2 msn, duysal iletiler için 0.1 msn idi ve supramaksimal verildi. Duyusal, motor ve F yanıtlarının frekansları, 10 Hz ile 20 kHz arasında çalışıldı. Duyular antidromik uyarıyla çalışıldı. Duyusal amplitüdler bazal ve negatif pik arasında alındı. Motor amplitüdler 'peak to peak' olarak çalışıldı. Sinir iletim hızlarının alt limitleri; üst ekstremitelerde motor iletilerinde 50 m/s, duysal iletilerinde ise 45 m/s olarak kabul edildi. Alt ekstremitelerde, alt limit motor ve duysal iletiler için 43 m/s olarak kabul edildi. Motor amplitüdler için alt limit median, ulnar ve tibial sinirlerde 6 mV, peroneal sinirler için ise 2 mV olarak kabul edildi. Duyusal aksiyon potansiyellerinin amplitüdü için alt sınır bütün sinirlerde 10 µV, tibial F-yanıtının üst sınırı ise 55 ms olarak kabul edildi. Hastaları polinöropati patogeneziğine göre; aksonal, demyelinizan ve mikst olmak üzere 3 gruba ayırdık. Motor distal latansın %30'dan fazla uzaması, sinir iletim hızlarında % 25'den fazla düşme, tibial F-yanıtının süresinin 55 ms'den uzun olması, motor iletilerde iletim bloğu (proksimal amplitüdün distale göre % 50 veya daha fazla düşük olması) veya temporal dispersiyon olması (proksimal / distal MUP süresi oranı 1.15 'den fazla olur) varlığını demyelinizan polinöropati olarak değerlendirildi. Motor ve duysal amplitüd normal değerinin % 40'dan fazla azalması ve / veya iğne ENMG 'de denervasyon potansiyellerinin (fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar) varlığı aksonal polinöropati olarak değerlendirildi (59,60). Çalışmamızda; ulnar sinir ileti ölçümleri fistül olmayan koldan yapıldı.

LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign) Ağrı Anketi

Polinöropatisi olan hastalara, LANSS ağrı anketi uygulandı. Anket sonucunda 12 puan ve üstünde alan hastalar semptomatik olarak kabul edildi.

ADDENBROOK'S (ACE-R) Kognitif Muayene Testi

Hastaların kognitif muayeneleri; polikliniğimizde ACE-R kognitif muayene testi yapılarak değerlendirildi. Hastaların dikkat, oryantasyon, bellek, akıcılık, dil ve görsel mekansal fonksiyonları ayrı ayrı değerlendirilerek kayıt edildi. Sağlıklı gönüllülerin

toplam ACE-R puanların istatistiksel olarak ortalaması $86,22 \pm 10,27$ puan saptandı. Buna göre toplam ACE-R puanları 86 ve üstünde olanlar normal olarak kabul edildi. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin bellek, dil, akıcılık, görsel mekansal ve dikkat alanlarındaki puanları ayrı ayrı hesaplanarak değerlendirmeye alındı.

Hemodiyaliz hastalarının diyaliz süreleri ile kognitif fonksiyonları arasındaki korelasyona bakıldı.

Hastaların elektrofizyolojik ve kognitif muayeneleri, hemodiyaliz tedavisi almadıkları günlerde yapıldı.

İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızın istatistiksel analizi, bilgisayar ortamında SPSS 15.0 (Statistical Package For Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Veriler arasındaki korelasyon bivariate test olan Pearson testi ile değerlendirildi. Değerler 'ortalama \pm standart deviasyon' olarak verildi. Grupsal parametrelerin karşılaştırılmasında Chi-Square testi kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında veriler eşit dağılım gösteren veriler için Student T testi eşit dağılım göstermeyen sayısal veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışmalarda $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

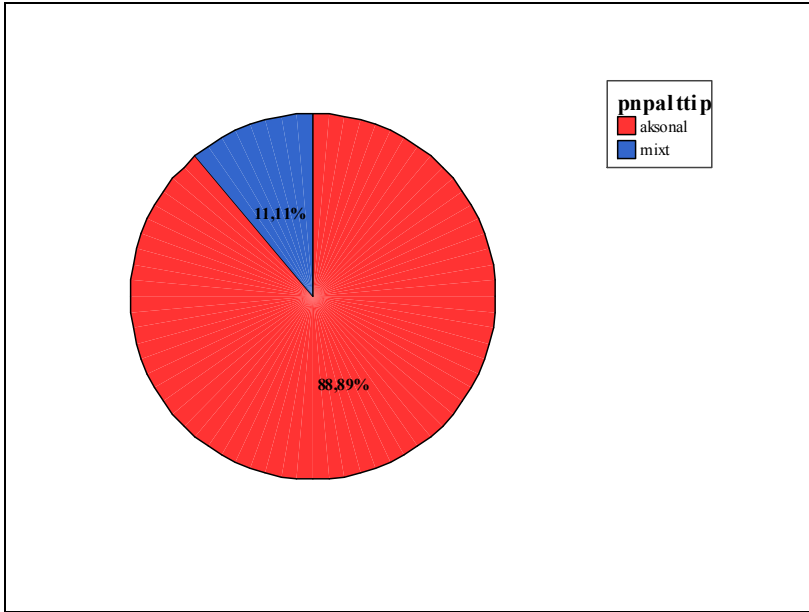
4. BULGULAR

Çalışmaya SDBY tanısı olan ve HD tedavisi alan 54 hasta ile 27 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alınmıştır.

Hastaların 18'i kadın (33,3%), 36'sı erkek (66,6%) idi. Kontrol grubunu ise 14'ü erkek (52%), 13'ü kadın (48%) oluşturdu. Hasta grubunun yaş ortalaması 37.8 ± 7.7 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 33.1 ± 10.9 yıl idi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

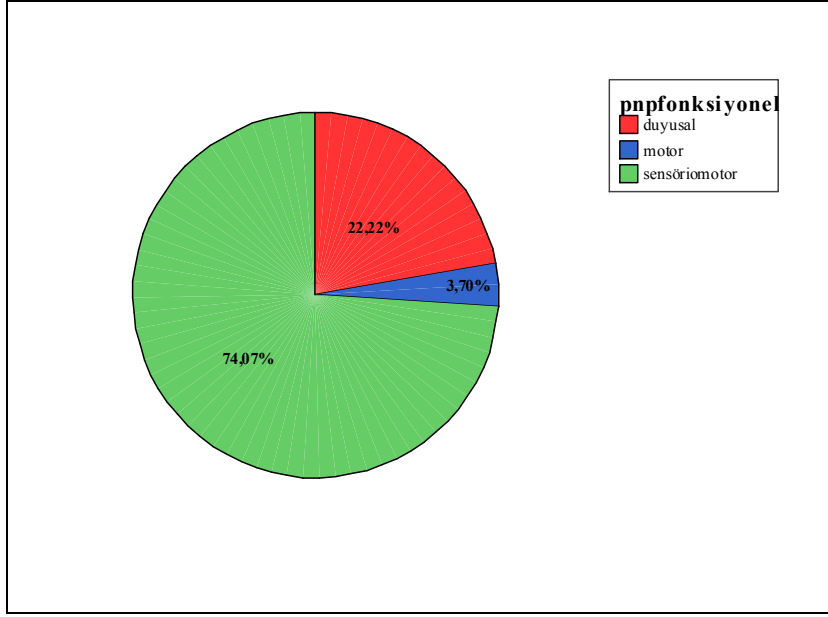
Hastaların eğitim süreleri ortalamaları 6.22 ± 2.08 yıl, kontrol grubunun ise 7.33 ± 2.67 yıl idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$).

Yapılan ENG sonucuna göre 54 HD hastasının 24'ünde (%88.9) aksonal, 3'ünde (%11.1) mikst tip (aksonal ve demyelinizan) polinöropati saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. Polinöropatilerin patogeneze göre tipleri.

ENG'de tutulan sinirlere göre 6 hastada (%22.2) duysal, 1'nde (%3.7) motor, 20'sinde (%74.1) ise sensorimotor polinöropati saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların etyolojik özelliklerine göre polinöropati açısından dağılımları.

Hastaların 2'sinde ileri derecede unlar sinir harabiyeti mevcuttu.

Hastaların yapılan nörolojik muayenelerinde; 5 hastada (1'inde belirgin olmak üzere) distallerde belirgin motor güçsüzlük vardı. 20 hastada total, 7 hastada ise aşıl refleksleri alınmıyordu. Hastaların 27'sinde ise eldiven çorap tarzında duyu kaybı mevcuttu. Klinik olarak 27 hastada polinöropati mevcuttu.

LANSS ağrı anketi uygulanan hastaların 12'i semptomatik, 15'i asemptomatikti. 12 hastada nöropatik ağrı mevcuttu.

Elektronörografi ile bulunan sinir ileti sonuçları HD ve kontrol grubundaki ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastalar ve kontrol gruplarının ENG ileti sonuçları

	HD (n=54)	KONTROL (n=27)	P
Sural Duyusal Amp	16.70 ± 8.67	26.37 ± 12.50	0.000
Sural Duyusal Hız	47,64 ± 11,54	58.35 ± 6.72	0.000
Ulnar Duyusal Amp	17.57 ± 9.62	21.97 ± 7.88	0.002
Ulnar Duyusal Hız	51,94 ± 9,80	58.04 ± 4.94	0.001
Tibial Motor Amp	14,39 ± 6,26	19.20 ± 7.62	0.000
Tibial Motor Hız	42,30 ± 5,02	48.11 ± 3.78	0.000
Tibial Motor Lat	3,78 ± 1,16	3.29 ± 0.65	0.001
Ulnar Motor Amp	12.84 ± 2.79	15.24 ± 3.19	0.004
Ulnar Motor Hız	54.30 ± 6,24	62.46 ± 9.02	0.000
Ulnar Motor Lat	2.72 ± 0.58	2.32 ± 0.32	0.001
Tibial F Lat	48,19 ± 8,64	44.08 ± 3.24	0.000

Tablo 3. Polinöropatisi olmayan HD tedavisi alan hastaların ve kontrol gruplarının ENG sonuçlarının ortalama \pm SD değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları.

	PNP (-) HD (n=27)	KONTROL (n=27)	P
Sural Duyusal Amp	11.54 \pm 6,21	26.37 \pm 12.50	0.000
Sural Duyusal Hız	42.71 \pm 14.12	58.35 \pm 6.72	0.000
UlnarDuyusal Amp	14.45 \pm 9.24	21.97 \pm 7.88	0.001
Ulnar Duyusal Hız	48.18 \pm 11.92	58.04 \pm 4.94	0.000
Tibial Motor Amp	11.96 \pm 5.89	19.20 \pm 7.62	0.000
Tibial Motor Hız	39.18 \pm 4.74	48.11 \pm 3.78	0.000
Tibial Motor Lat	4.18 \pm 1.46	3.29 \pm 0.65	0.000
Ulnar Motor Amp	12.12 \pm 2.78	15.24 \pm 3.19	0.001
Ulnar Motor Hız	51.33 \pm 5.88	62.46 \pm 9.02	0.000
Ulnar Motor Lat	2.99 \pm 0.66	2.32 \pm 0.32	0.001
Tibial F Lat	50.50 \pm 11.28	44.08 \pm 3.24	0.000

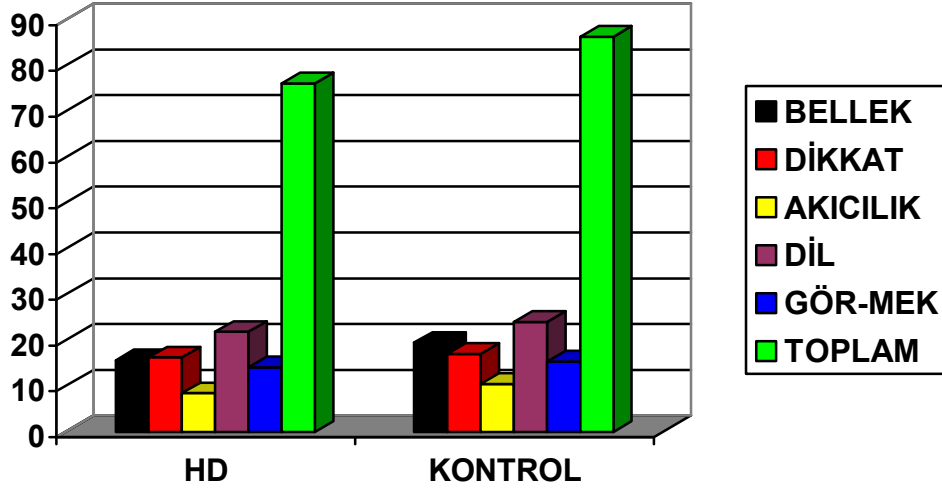
Elektrofizyolojik olarak polinöropatisi olmayan hasta grubu ile sağlıklı gönüllülerin sinir ileti incelemeleri karşılaştırıldığında, HD hastalarının iletilerinde sağlıklı gönüllülerle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (p=0.001, p=0.000).

Hemodiyaliz tedavisi alan 54 hastanın ve 27 sağlıklı gönüllünün kognitif fonksiyonları ACE-R testi ile değerlendirildi. Sağlıklı gönüllülerin ACE-R puanlarının ortalamaları 86.22 \pm 10.27, HD hastalarında 76.11 \pm 11.38 idi. Sağlıklı gönüllülerin toplam ACE-R puanları 86 ve üzerinde idi. Hemodiyaliz hastalarının ise 12'sinde (%22) 86 ve üzerinde idi ve 42 (%78) hastada kognitif fonksiyon bozukluğu bulunmaktaydı.

Hemodiyaliz hastalarının kognitif açıdan kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmaları sonucunda toplam ACE-R puanları (p=0.000) ve alt skorları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (Tablo 4).

Tablo 4. Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların ve kontrol grubunun ACE-R puanları

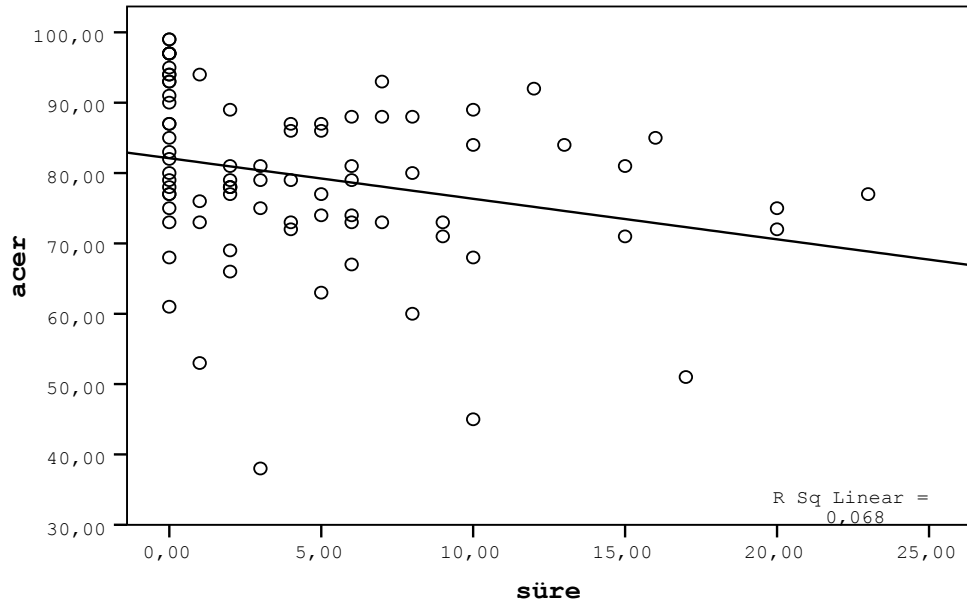
	HD (n=54)	KONTROL (n=27)	P
BELLEK	15.57 \pm 5.09	19.44 \pm 5.83	0.003
DİKKAT	16.22 \pm 1.91	17.03 \pm 1.69	0.017
AKICILIK	8.40 \pm 2.82	10.40 \pm 2.57	0.005
DİL	21.81 \pm 3.39	24.00 \pm 2.51	0.001
GÖRSEL-MEKANSAL	14.07 \pm 2.47	15.33 \pm 1.17	0.002
TOPLAM	76.11 \pm 11.38	86.22 \pm 10.27	0.000



Şekil 3. Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların ve kontrol grubunun ACE-R puanları.

SDBY'li hastaların kronik böbrek yetmezliğinin nedeni 35'inde glomerülonefrit, 14'ünde ise taş hastalığı idi. Beş hastanın ise etyolojisi bilinmiyordu.

Hastaların diyalize giriş süreleri 7.25 ± 5.96 yıl idi. Diyalize giriş sürelerine göre hastalar gruplandırıldığında, 1-5 yıldır HD tedavisi alan 26, 6-10 yıldır HD tedavisi alan 19 ve 10 yıldan fazla HD tedavisi alan 9 hasta bulunmaktaydı. Hastaların hemodiyalize giriş süreleri ile toplam ACE-R puanları arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmaktaydı ($p=0.018$) ($r = -0.261$) (Şekil 3).

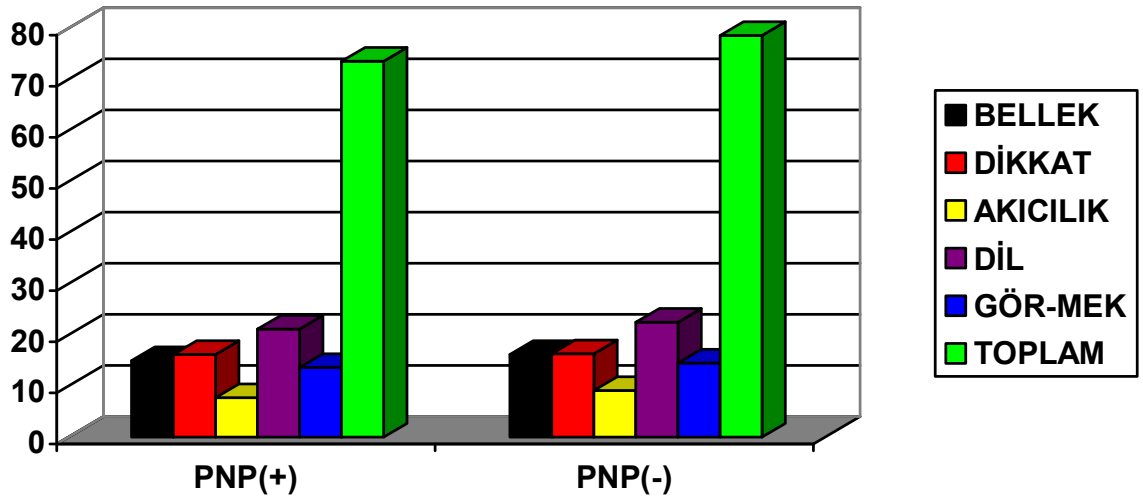


Şekil 4. Hemodiyaliz hastalarında diyaliz süresi ve kognitif fonksiyon ilişkisi.

Tablo 5. Polinöropatisi olan ve polinöropatisi olmayan HD tedavisi alan hastaların ACE-R puanlarının \pm SD ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları.

	PNP (+) HD (n=27)	PNP(-) HD (n=27)	P
BELLEK	14.96 \pm 5.88	16.18 \pm 4.18	0.38
DİKKAT	16.14 \pm 2.03	16.29 \pm 1.83	0.78
AKICILIK	7.70 \pm 3.22	9.11 \pm 2.20	0.06
DİL	21.14 \pm 4.11	22.48 \pm 2.39	0.15
GÖRSEL-MEKANSAL	13.62 \pm 3.0	14.51 \pm 1.76	0.19
TOPLAM	73.58 \pm 14.52	78.62 \pm 6.34	0.10

Polinöropatisi olan ve olmayan HD tedavisi alan hastaların kognitif fonksiyonları karşılaştırıldığında, polinöropatisi olan hasta grubunda toplam ACE-R puanları daha düşüktü. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.10).

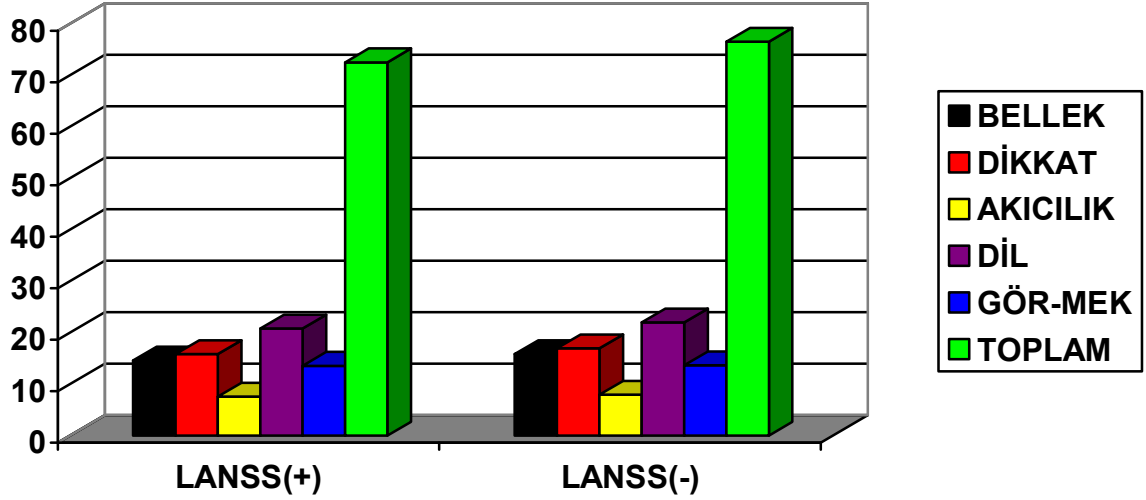


Şekil 5. Polinöropatisi olan ve polinöropatisi olmayan HD tedavisi alan hastaların ACE-R puanları.

Tablo 6. Polinöropatisi olan HD tedavisi alan hastaların LANSS Ağrı puanları ile ACE-R puanlarının \pm SD ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları.

	LANSS (+) N:12	LANSS(-) N:15	P
DİKKAT	15.85 \pm 2.223	17.00 \pm 1.00	0.20
BELLEK	14.65 \pm 6.43	15.85 \pm 4.22	0.65
AKICILIK	7.60 \pm 3.11	8.00 \pm 3.74	0.78
DİL	20.85 \pm 4.54	22.00 \pm 2.58	0.53
GÖRSEL-MEKANSAL	13.60 \pm 3.21	13.71 \pm 2.49	0.93
TOPLAM	72.55 \pm 15.78	76.57 \pm 10.51	0.53

Polinöropatisi olan ve LANSS Ağrı skalasına göre nöropatik ağrısı bulunan ve bulunmayan hastaların kognitif fonksiyonları karşılaştırıldı. Nöropatik ağrısı bulunan hastaların toplam ACE-R puanları daha düşüktü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.53$).



Şekil 6. Polinöropatisi olan HD hastalarının LANSS Ağrı puanları ile ACE-R puanları.

5. TARTIŞMA

Hemodiyaliz hastalarında nörolojik komplikasyonlar sık görülmektedir. Bunlar arasında en sık serebrovasküler hastalıklar olmakla birlikte, üremik polinöropati ve kognitif fonksiyon bozukluğuna da sıklıkla rastlanılmaktadır. Hemodiyaliz tedavisi alan hastaların kognitif fonksiyonlarını araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde, 24 KBY ve 27 SDBY olup HD tedavisi alan hasta alınmıştır. Yapılan nöropsikolojik test sonucunda bu hastaların global olarak kognitif fonksiyonları normal sınırlarda bulunmuştur (74). Hastaların sağlıklı gönüllülerle yapılan karşılaştırmaları sonucunda, henüz diyaliz tedavisi almayan KBY hastalarında % 63, HD hastalarında ise % 89 oranında hafif kognitif hasarlanma (MCI) saptanmıştır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların bellek ve dil alanlarının göreceli olarak korunduğu, vasküler tip demansın öncülü olan non-amnestik MCI'in görölme sıklığı % 80, Alzheimer tipi demansın öncülü olan amnestik MCI ise % 20 oranında saptanmıştır. Hemodiyaliz hastaların da ise non-amnestic MCI'in görölme sıklığının % 71, amnestik MCI'in görölme sıklığının ise % 29 olduğu gösterilmiştir (75). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda erken dönemde vasküler tip demansın görölme nedeninin azalan nitrik oksit düzeyine bağlı olarak ortaya çıkan endotel disfonksiyonu ve frontal subkortikal beyaz cevherde artan sessiz iskemilerin olabileceği düşünölmüştür (76). Bu hastalara sık aralıklarla kognitif değerlendirme yapılması hastaların serebrovasküler ve diğer damarsal patolojilerinin takibi için iyi bir gösterge olacağı vurgulanmıştır (77). Ayrıca sessiz beyin iskemilerinin HD tedavisi gören hastalarda ileride morbidite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (55). Son dönem böbrek yetmezliğinde akut inme ve kognitif fonksiyon bozukluğu arasında bir bağlantı tespit edilmemiştir. Bu nedenle etyolojide iskemi dışında farklı mekanizmaların var olduğu düşünölmüştür. (78). HD tedavisi alan hastalarda demansın diğer bir nedeni ise normal popölasyondaki gibi artmış inflamasyon olduğu gösterilmiştir (79). Yapılan hayvan deneylerinde HD hastalarında yüksek olan PTH'nun da nöronlar üzerine direk toksik etkisi olduğu ve beyinde artan kalsiyum düzeyinin nöron hipereksitabilitesinden sorumlu olduğu kanıtlanmıştır (80). Hemodiyaliz hastalarındaki kognitif yıkımın bir diğer nedeni ise

anemidir. Bu hastalara uygulanan eritropoetin tedavisi ile kognitif fonksiyonlarında kısmen de olsa düzelme görülmüştür (53). Yapılan farklı çalışmalarda ise kognitif yıkımın hastalığın bir parçası olduğu, hastaların diyaliz tedavisine başlamadan önce geliştiği ve GFR hızındaki düşüşe paralel olarak arttığı gösterilmiştir (81-84).

Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında diyalize giriş süreleri ile kognitif fonksiyonları arasında negatif korelasyon olduğu ve diyaliz süresi uzadıkça kognisyonun gerilediği gösterilmiştir. Bu durumun diyaliz öncesi dönemde başladığını söyleyebilmek için pre-diyaliz hastaları ile karşılaştırma yapılması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda pre-diyaliz hastası bulunmadığı için bu durumun diyaliz öncesi dönemde başlayıp başlamadığına ilişkin yorum yapılamamıştır.

Hemodiyaliz hastalarında vasküler tip demans veya vasküler ile Alzheimer tipi demansın birlikte görülmesi tek başına Alzheimer tipi demans'dan daha sıktır (85-87). Böbrek ve beyin damarlarında görülen mikrovasküler hastalık KBY ve HD hastalarındaki kognitif bozukluğun potansiyel bir mekanizmasıdır (85,86,88). Bu hastalardaki vasküler tip kognitif yıkımın nedenini uç organ hasarı olarak ele almak, etyolojiye yönelik çalışmalarda yararlı olacaktır. Diyabet hastalarındaki retinopati, beyindeki küçük damar hastalığının, sessiz iskemilerin ve laküner enfarktların göstergesidir. Benzer bir mekanizma ile böbrekte gelişen nefrosklerozis ve mikroalbuminüri düzeyi beyindeki mikrovasküler hastalığın göstergesi olabilir (89-91). Yapılan toplum temelli çalışmalarda mikroalbuminüri düzeyinin yaşlı hastalarda serebral küçük damar hastalığı (92) ve subklinik ateroskleroz ile birlikteliği gösterilmiştir (89). Beyinde gelişen mikrovasküler hastalığın sonucu olarak kan-beyin bariyerinin bozulması, pre-amiloid oligomerlerin beyinde birikimine ve beyaz cevher hastalığına neden olabilir (85,94,95).

Çalışmamızda akıcılık başta olmak üzere tüm kognitif alanların etkilenmiş olduğu gösterildi. Bu durum literatürdeki bulguları desteklemekteydi.

Hemodiyaliz hastalarında polinöropati önemli bir sorundur. Asemptomatik olan ve sadece elektrofizyolojik inceleme ile gösterilen subklinik formdan, ayaklarda şiddetli yanma ve ağrıya kadar değişen semptomlarla karşımıza çıkabilir (96). Hemodiyaliz hastalarında üremik polinöropati görülme sıklığı % 60-90 oranındadır (97). Hastalıkları dışlanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Etiyolojisi net olmamakla birlikte toksik

nedenler ön plandadır. Bu toksinler; üre, kreatinin, PTH, myoinositol, transketolas, guanidin deriveleri ve orta molekül ağırlıklı metabolitlerdir (98).

Çalışmamızda polinöropati oranının (%50) literatürdeki diğer çalışmalardan daha düşük bulunmasının sebebini ise diyabet ve diğer polinöropati yapabilecek hastalıkların çalışma dışı bırakılması ve hasta sayımızın az olmasının rolü olabileceği düşünüldü.

Üremik polinöropatiler, diğer metabolik kökenli (örneğin diyabetik) nöropatilerdeki gibi genellikle distalden başlar ve öncelikle duysal lifleri etkiler (80). Santral ve periferik aksonopati tablosu ön plandadır ve bu durum etyolojide toksik nedenlerin varlığını destekler niteliktedir (38,97). Elektrofizyolojik İncelemelerde, en sık görülen bozukluk ise, bileşik kas ve duysal aksiyon potansiyelinde amplitüd azalmasıdır. Bu aksonal nöropatide beklenen bir bulgudur. Üremik polinöropatide hem motor hem de duysal iletim hızları azalmıştır (71).

Çalışmamızda polinöropati saptanan hastaların 24'ünde (%88.9) aksonal polinöropati bulunmaktaydı ve 20'sinde (%74.1) ise hem motor hem de duysal iletim hızları azalmıştı. Bulgularımız literatürdekilerle uyumluydu.

Üremik polinöropati tanısındaki en duyarlı parametrelerin alt ekstremitelelerdeki tibial F latansı, ayaklardaki vibrasyonu ortaya çıkarma eşiği ve sural sinir duysal aksiyon potansiyel amplitüdü olduğu bildirilmiştir (99).

Çalışmamızda elektrofizyolojik ve klinik olarak polinöropati saptamadığımız hastaların sinir ileti incelemeleri sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu durum HD hastalarındaki subklinik polinöropatinin ortaya çıkarılmasında bütün iletilerin önemli olabileceğini düşündürebilir. Ancak bu konuda daha kesin bilgilere ulaşmak için fazla hasta sayısı içeren çalışmalar yapılmalıdır.

Hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda yakın zamanlarda ulnar nöropati prevalansının yüksek olduğu (% 41-60 arasında) bildirilmiştir. Bu durum, kolun hemodiyaliz sırasındaki pozisyonuna, zemindeki polinöropatiye, üst ekstremitedeki vasküler giriş yoluna ve üremik tümöral kalsinozise bağlı olabilir (72,73).

Çalışmamızda polinöropatisi olan HD hastalarının 2'sinde ağır ileti bloğu olmak üzere tamamında ulnar nöropati bulundu. Bu hastalardaki ağır ulnar sinir harabiyetinin nedeni ise eski fistül sekeli idi. Ayrıca polinöropatisi olmayan ve HD tedavisi alan

hastaların ulnar sinir incelemelerinde bileşik kas ve duysal amplütüdlerinin azalmış olduğu gözlemlendi. Bu durum istatistiksel olarak oldukça anlamlı ve literatürdeki bulgular ile uyumluydu ($p < 0.005$).

Literatürde üremik polinöropatinin kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Diğer sebeplere bağlı polinöropati ve nöropatik ağrının kognitif fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştıran ise az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde yaş ortalaması 79.4 olan; 22 kadın, 11 erkek hasta alınmıştır. Bu hastalara ENMG ve SMMT yapılmıştır. Hastaların % 96'sında polinöropati, % 91'de ise kognitif fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir. Aksonal polinöropatisi olan grupta kognitif fonksiyonlardaki gerilemenin daha fazla olduğu gösterilmiştir ve bu hastalardaki homosistein ve neopterin gibi proinflamatuvar sitokinlerin daha yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak artmış vasküler risk faktörlerinin ileri yaş hatalardaki aksonal polinöropatinin ve demansın etyolojisinde ortak bir neden olduğu vurgulanmıştır (100).

Çalışmamızda polinöropatisi olan ve olmayan hasta grupları kognitif açıdan birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak biz polinöropatisi olan hastalarımızı grup içerisinde sayısal olarak dengeli dağılım olmadığından karşılaştıramadık.

Yapılan başka bir çalışmada; nöropatik ağrısı olan hastaların kognitif fonksiyonlarında belirgin bozulma olduğu gösterilmiştir (101).

Biz çalışmamızda LANSS ağrı anketine göre nöropatik ağrısı olan ve olmayan her iki hasta grubuna yapılan ACE-R kognitif testi sonucunda ise hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Biz bu çalışmada HD tedavisi alan hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu ve üremik polinöropati birlikteliğini göstermeyi amaçladık. Sonuç olarak hasta ve kontroller arasında anlamlı düzeyde kognitif fonksiyon bozukluğu olmasına rağmen benzer ilişki polinöropatisi olan ve olmayan hemodiyaliz hastaları saptanmamıştır. Bu durum HD tedavisi alan hastalarda periferik ve santral etkielmesinin farklı mekanizalarla olabileceğini göstermektedir. Ancak bu durumun net olarak ortaya konulabilmesi için daha fazla hasta sayısı olan ve hastaların pre-diyaliz durumlarında değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Hastalara uygulanan ACE-R testi sonucunda kognitif fonksiyon bozukluğu oldukça sık görülmektedir. Hemodiyaliz süresi uzadıkça kognitif gerilemede artış olmaktadır.
2. Hastaların tüm kognitif alanları benzer oranlarda etkilenmektedir.
3. Hemodiyaliz hastalarında polinöropati %50 oranında görülmektedir. Polinöropatilerin %88.9'u aksonal, %11.1'i mixt polinöropati idi. %74.1'i sensorimotor, %22.2'i duysal, %3.7'si motor polinöropati bulundu.
4. ENG'de iletilerde pnp olmayan grup ile kontrol grubuna göre anlamlı bozulma olması hemodializ hastalarında polinöropatinin daha yaygın olması lehine yorumlanabilir.
5. LANSS ağrı anketine göre nöropatik ağrısı olan hastalarda yapılan ACE-R testi sonucunda, nöropatik ağrının HD hastalarında kognitif fonksiyonları etkilemediği görülmektedir.
6. Polinöropatili ve polinöropatisi olmayan hasta grupları arasında ACE-R testi yönünden anlamlı fark olamaması, polinöropati ve kognitif fonksiyon bozukluğunun birbiriyle ilgisiz olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Asbury AK..Uremic polyneuropathy. In:Dyck PJ,et. Al,eds. Peripheral neuropathy, 2nd ed. Philadelphia:WB Saunders, 1994:1811-1825.
- 2.Nielsan VK.The periphral nevre function in chronic renal failure.VI.Kidney function, azotemia, age, sex and clinic neuropathy.Acta Med Scan. 1973;194:455-462.
3. Arieff AI, Cooper JD, Armstrong D et al. Dementia , renal failure, and brain aluminum. Ann Intern Med. 1979; 90:741-7.
4. Fraser CL, Arieff AI. Nervous system complications in uremia.. Ann Intern Med. 1988; 15;109:143-153. Review.
5. La Greca G, Biasioli S, Borin et al .Dialytic encephalopathy.. Contrib Nephrol.1985;45:9-28.
6. Alfrey AC. Dialysis encephalopathy. Kidney Int Suppl. 1986;29(S 18):S53-57.
7. Bates D, Parkinson IM, Ward MK et al. Aluminium encephalopathy. Contrib Nephrol. 1985;45:29-41.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al.Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005;67:2089-2100.
- 9.United States Renal Data System. USRDS 2002 annual data report.
10. Türkiye 2006 Ulusal Hemodiyaliz Transplantasyon ve Nefroloji Kayıt Sistemi Raporu.
11. De Deyn PP, Saxena VK, Abts H et al. Clinical and pathophysiological aspects of neurological complications in renal failure. Acta Neurol Belg. 1992;92:191-206. Review

12. Raskin NH. Neurological aspects of renal failure. In Aminoff MJ, ED. Neurology and general medicine. Churchill Livingstone. 1989:231-246.
13. Lockwood AH. Neurologic complications of renal disease. *Neurol Clin.* 1989;7:617-627.
14. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65:810-821. Review.
15. Moe SM, Sprague SM. Uremic encephalopathy. *Clin Nephrol.* 1994;42:251-256.
16. Mahoney CA, Arieff AI. Uremic encephalopathies: clinical, biochemical, and experimental features. *Am J Kidney Dis.* 1982;2:324-236. Review.
17. Biasioli S, D'Andrea G, Feriani M. Uremic encephalopathy: an updating. *Clin Nephrol.* 1986;25:57-63. Review.
18. Savazzi GM. Pathogenesis of cerebral atrophy in uraemia. State of the art. *Nephron.* 1988;49:94-103. Review.
19. Okada J, Yoshikawa K, Matsuo H et al. Reversible MRI and CT findings in uremic encephalopathy. *Neuroradiology.* 1991;33:524-526.
20. Grunwald I, Reith W. Non-traumatic neurological emergencies: imaging of cerebral ischemia. *Eur Radiol.* 2002;12:1632-1647.
21. Freeman Rb, Sheff Mf, Maher JF et al. The blood-cerebrospinal fluid barrier in uremia. *Ann Intern Med.* 1962;56:233-240.
22. Costigan MG, Callaghan CA, Lindup WE. Hypothesis: is accumulation of a furan dicarboxylic acid (3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid) related to the neurological abnormalities in patients with renal failure? *Nephron.* 1996;73:169-73.
23. Vanholder R, De Smet R, Hsu C et al. Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Semin Nephrol.* 1994;14:205-218. Review.

24. Smogorzewski MJ. Central nervous dysfunction in uremia. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:S122-128. Review.
25. Tarhan NC, Agildere AM, Benli US et al. Osmotic demyelination syndrome in end-stage renal disease after recent hemodialysis: MRI of the brain. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:809-816.
26. Sengul G, Tuzun Y, Kadioglu HH et al. Acute interhemispheric subdural hematoma due to hemodialysis: case report. *Surg Neurol.* 2005;64:S113-114.
27. Kanai H, Hirakata H, Nakane H et al. Depressed cerebral oxygen metabolism in patients with chronic renal failure: a positron emission tomography study. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38:S129-133.
28. Vas GA, et al. Diffuse encephalopathies. In: Daly DD, et al, eds. *Current practice of clinical electroencephalography*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1990:374-377.
29. Iseki K, Fukiyama K. Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int.* 1996 ;50:1672-1675.
30. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int.* 1997;52:10-20. Review.
31. Perrone RD. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney int.* 1997;51:10-20.
32. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y et al. Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 1993;44:1086-1090.
33. Silver SM, Sterns RH, Halperin ML. Brain swelling after dialysis: old urea or new osmoles? *Am J Kidney Dis.* 1996;28:1-13.
34. Wolcott DL, Wellisch DK, Marsh JT. Relationship of dialysis modality and other factors to cognitive function in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1988;12:275-284.

35. Krishnan AV, Kiernan MC. Üremic neuropathy: Clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve* 2007;35:273-290.
36. Spallone V, Mazzaferro S, Tomei E. Autonomic neuropathy and secondary hyperparathyroidism in uremia. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;1:128-130.
37. Floyd M, Ayyar DR, Barwick DD et al. Myopathy in chronic renal failure. *Q J Med*. 1974;43:509-524.
38. Goodhue WW, Davis JN, Porro RS. Ischemic myopathy in uremic hyperparathyroidism. *JAMA*. 1972;221:911-912.
39. Nielsan VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure. I: Clinic symptoms and signs. *Acta Met Scand* 1971;190:105-111.
40. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:571-577.
41. Hattan E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology*. 2009;72:955-960.
42. Benes H, Walters AS, Allen RP et al. Definition of restless legs syndrome, how to diagnose it, and how to differentiate it from RLS mimics. *Mov Disord*. 2007;22: 401-408. Review.
43. Takaki J, Nishi T, Nangaku M et al. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:833-839.
44. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord*. 2002 ;17:1072-1076.
45. Novak D, Mendelssohn D, Shairo CM. Diagnosis and management of sleep apnea syndrome and restless legs syndrome in dialysis patients. *Semin Dial*. 2002;19:210-216.

46. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A et al. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:663-670.
47. Azar SA, Hatefi R, Talebi M. Evaluation of effect of renal transplantation in treatment of restless legs syndrome. *Transplant Proc.* 2007;39:1132-1133.
48. Novak M, Molnar MZ, Ambrus C et al. Chronic insomnia in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:655-665.
49. Alfrey A. Dialysis encephalopathy. *Kidney Int.* 1986;29(s18):53-57.
50. Pereira AA, Weiner DE, Scott T et al. Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:448-462.
51. Pereira AA, Weiner DE, Scott T et al. Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:448-462. Review.
52. Cooper JD, Lazarowitz VC, Arieff AI. Neurodiagnostic abnormalities in patients with acute renal failure. *J Clin Invest.* 1978;61:1448-1455.
53. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15:123-132. Review.
54. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1904-11.
55. Naganuma T, Uchida J, Tsuchida K et al. Silent cerebral infarction predicts vascular events in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005;67:2434-2439.
56. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003;348:1215-1222.
57. Nakatani T, Naganuma T, Uchida J et al. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2003;23:86-90.

58. Martinez-Vea A, Salvadó E, Bardají A et al. Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:241-250.
59. Owayolu N, Akarsu E, Madenci E et al. Clinical characteristics of patients with diabetic polyneuropathy: the role of clinical and electromyographic evaluation and the effect of the various types on the quality of life. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1019-1025.
60. Oh SJ. *Clinical Electromyography. Nerve Conduction Studies. Normal Values for Common Nerve Conduction Tests.* Edited by Oh SJ, 2nd edn. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins, 1993: 84–104.
61. Yucel A, Senocak M, Kocasoy OE. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain* 2004;5:427-432.
62. Bennett M. The LANNSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptom and signs. *Pain* 2001;92:147-157.
63. Bennett M, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANNSS score of identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain* 2005;6:149-158.
64. Eheida Mioshi, Kate Dawson, Joanna Mitchell et al. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2006;21:1078-1085.
65. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol.* 2002;59:1125 -32.
66. Ikizler TA, Morrow JD, Roberts LJ, et al. Plasma F2-isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2002;58:190 -7.
67. Wright CB, Lee HS, Paik MC, Stabler SP, Allen RH, Sacco RL. Total homocysteine and cognition in a tri-ethnic cohort: the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2004;63: 254-60.
68. Pliskin NH, Yurk HM, Ho T, Umans JG. Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996; 49:1435-40.

69. Pliskin NH, Yurk HM, Ho LT et al. Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1996;49:1435-1440.
70. Dogukan A, Guler M, Yavuzkir MF, et al. The effect of strict volume control on cognitive functions in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2009; 31: 641-6.
71. Brendler CB, Albertsen PC, Goldman SM et al. Acquired renal cystic disease in the end stage kidney: urological implications. *J Urol.* 1984;132:548-552.
72. Nardin R, Chapman KM, Raynor EM. Prevalence of ulnar neuropathy in patients receiving hemodialysis. *Arch Neurol.* 2005;62:271-275.
73. García S, Cofán F, Combalia A et al. Compression of the ulnar nerve in Guyon's canal by uremic tumoral calcinosis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120:228-230.
74. Post JB, Jegede AB, Morin K et al. Cognitive profile of chronic kidney disease and hemodialysis patients without dementia. *Nephron Clin Pract.* 2010;116:247-255.
75. Fleck C, Janz A, Schweitzer F, Karge E, Schwertfeger M, Stein G: Serum concentrations of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in renal failure patients. *Kidney Int Suppl* 2001; 78:S14–S18.
76. Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K, Kramer J, Miller B: Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 312–319.
77. Seliger SL, Longstreth WT Jr, Katz R et al. Cystatin C and subclinical brain infarction *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3721-3727.
78. Guarnieri G, Grassi G, Barazzoni R et al. The impact of inflammation on metabolic regulation in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr.* 2005;15:121-124. Review.
79. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD et al. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol.* 2002;52:168-174.
80. Slatopolsky E, Martin K, Hruska K. Parathyroid hormone metabolism and its potential as a uremic toxin. *Am J Physiol.* 1980;239:F1-12. Review.

81. Kurella M, Chertow GM, Luan J, et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1863–1869.
82. Kurella M, Yaffe K, Shlipak MG, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 66–76.
83. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, et al. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 2205–2213.
84. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 1904–1911.
85. Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, et al. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 2003; 34: 806–812.
86. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease-systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2009;30:337-352.Review.
87. Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, et al. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke* 2006;37: 2633–2636.
88. Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, et al. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke* 2006;37: 2633–2636.
89. Ikram MK, de Jong FJ, Van Dijk EJ, et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain* 2006;129:182–188.
90. Ikram MK, de Jong FJ, Bos MJ, et al. Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Neurology* 2006;66: 1339–1343.
91. Longstreth W Jr, Larsen EK, Klein R, et al. Associations between findings on cranial magnetic resonance imaging and retinal photography in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 2007;165: 78–84.

92. Wada M, Nagasawa H, Kurita K, et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects. *J Neurol Sci* 2007;255: 27–34.
93. Cao JJ, Barzilay JI, Peterson D, et al. The association of microalbuminuria with clinical cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2006;187:372–377.
94. Englund E. Neuropathology of white matter lesions in vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis* 2002; 2(13 Suppl):11–15.
95. Walsh DM, Klyubin I, Shankar GM, et al. The role of cell-derived oligomers of Abeta in Alzheimer's disease and avenues for therapeutic intervention. *Biochem Soc Trans* 2005;33:1087–1090.
96. Kayacan D, Kayacan S, Baslo B, Yıldız A, Ertuş M, Türkmen A, Sever MŞ. Kronik böbrek yetersizliğinde renal replasman tedavilerinin (diyaliz ve transplantasyon) üremik polinöropati üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 69:75-79.
97. Spencer PS, Schaumburg HH. Central peripheral distal axonopathy pathology of 'dying-back' polyneuropathies. *Prog Neuropath.* 1977; 3: 255-95.
98. Angus-Leppan H, Burke D. The function of large and small nerve fibers in renal failure. *Muscle Nerve.* 1992;15:288-294.
99. Hupperts RM, Leunissen KM, van Hooff JP, Lodder J. Recovery of uremic neuropathy after renal transplantation. *Clin Neurol Neurosurg* 1990; 92: 87-89.
100. Leblhuber F, Schroecksnadel K, Beran-Praher M et al. Polyneuropathy and dementia in old age: common inflammatory and vascular parameters. *J Neural Transm.* 2011;118:721-725.
101. Leblhuber F, Schroecksnadel K, Beran-Praher M, Haller H, Steiner K, Fuchs D. Polyneuropathy and dementia in old age: common inflammatory and vascular parameters. *J Neural Transm.* 2011

EKLER

EK-1

T. C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ Nöroloji Anabilim Dalı Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi		ADDENBROOK KOGNİTİF MUAYENESİ - ACE-R Son Gözden Geçirilmiş Versiyon A (2005)			
İsim: _____		Tarih: _____			
Doğum Yılı: _____		Muayene eden: _____			
El Tercihi: _____		Eğitim (yıl): _____			
		Meslek: _____			
ORYANTASYON					
Gün <input type="checkbox"/>	Tarih <input type="checkbox"/>	Ay <input type="checkbox"/>	Yıl <input type="checkbox"/>	Mevsim <input type="checkbox"/>	[Skor 0-5]
Ülke <input type="checkbox"/>	Kent <input type="checkbox"/>	Hastane <input type="checkbox"/>	Bölüm <input type="checkbox"/>	Kat <input type="checkbox"/>	[Skor 0-5]
KAYIT					
Mavi <input type="checkbox"/>	Şahin <input type="checkbox"/>	Lale <input type="checkbox"/>	Deneme sayısı _____		[Skor 0-3]
DİKKAT ve KONSANTRASYON					
93 <input type="checkbox"/>	86 <input type="checkbox"/>	79 <input type="checkbox"/>	72 <input type="checkbox"/>	65 <input type="checkbox"/>	[Skor 0-5]
A <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	N <input type="checkbox"/>	Ü <input type="checkbox"/>	D <input type="checkbox"/>	
BELLEK - Hatırlama					
Mavi <input type="checkbox"/>	Şahin <input type="checkbox"/>	Lale <input type="checkbox"/>			[Skor 0-3]
BELLEK - Anterograd Bellek					
Salih Çelik Hisar Yokuşu sok, no:73 Arpaçay mah. Ereğli	1. Deneme	2. Deneme	3. Deneme	[Skor 0-7]	
	_____	_____	_____		
	_____	_____	_____		
	_____	_____	_____		
	_____	_____	_____		
	_____	_____	_____		
BELLEK - Retrograd Bellek					
Başbakanın adı _____ <input type="checkbox"/>				[Skor 0-4]	
Türkiye'nin ilk kadın başbakanının adı _____ <input type="checkbox"/>					
Cumhurbaşkanının adı _____ <input type="checkbox"/>					
Türkiye'nin 1960'larda idam edilen başbakanının adı _____ <input type="checkbox"/>					

DİKKAT ve ORYANTASYON

BELLEK

1

SÖZEL AKICILIK - "K" harfi ve hayvanlar		
K harfi	[Skor 0-7]	AKICILIK
>17	7	
14-17	6	
11-13	5	
8-10	4	
6-7	3	
4-5	2	
2-2	1	
<2	0	
Toplam	Doğru	
Hayvanlar	[Skor 0-7]	AKICILIK
>21	7	
17-21	6	
14-16	5	
11-13	4	
9-10	3	
7-8	2	
5-6	1	
<5	0	
Toplam	Doğru	
DİL - Anlama		DİL
Okuma	[Skor 0-1]	
GÖZLERİNİZİ KAPAYIN		
3 basamaklı emir	[Skor 0-3]	
"Kağıdı sağ elinize alın. <input type="checkbox"/> Ortadan ikiye bölün. <input type="checkbox"/> Ayağınızın dibine bırakın. <input type="checkbox"/>		
DİL - Yazma		DİL
	[Skor 0-1]	

DİL - TekrarlamaŞereflikoçhisar Kavrayışsızlık

2

4

[Skor 0-2]

1

3

Zavalılık İstatistikçi

0

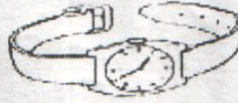
0-2

"Üstünde, ötesinde ve altında"

[Skor 0-1]

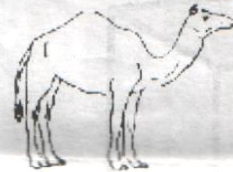
"Eğer gelmiş olsaydı belki anlayabilirdik"

[Skor 0-1]

DİL - Adlandırma_____ _____ _____ 

[Skor 0-2]

Kalem + saat

_____ _____ _____ 

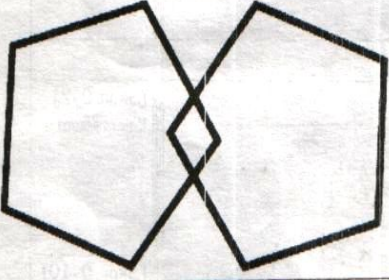
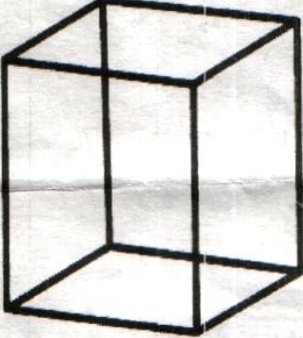
[Skor 0-10]

_____ _____ _____ _____ _____ _____ **DİL - Anlama**

- Krallıkla ilgili olanı gösterin _____
- Hangisi keseli bir hayvandır, gösterin _____
- Hangisi Antarktika'da yaşar, gösterin _____
- Hangisi denizcilikle ilgili bir nesnedir, gösterin _____

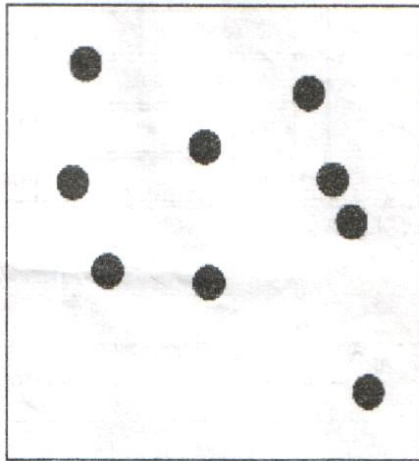
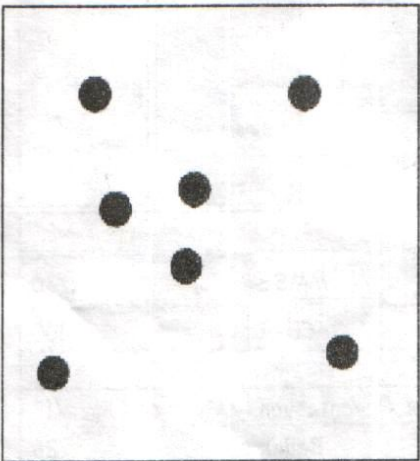
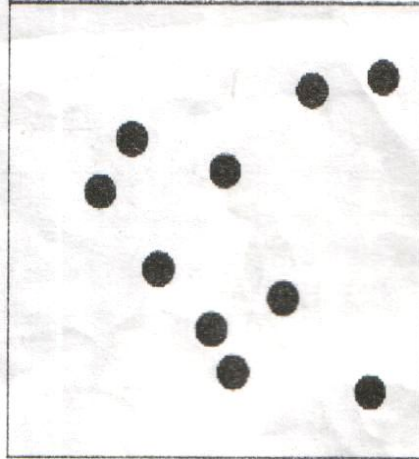
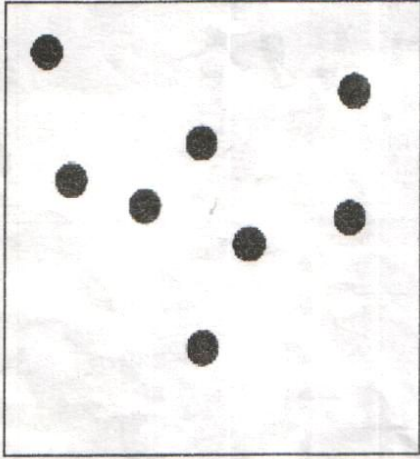
[Skor 0-4]

DİL

DİL - Okuma			DİL	
Vahşet <input type="checkbox"/>	Tedavi <input type="checkbox"/>	Serdengeçti <input type="checkbox"/>		[Skor 0-1]
Sabahın köründe gitmiş. <input type="checkbox"/>		Geldiğini görmemişim. <input type="checkbox"/>		
GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER			GÖRSEL-MEKANSAL İŞLEMLER	
				[Skor 0-1]
				[Skor 0-2]
			[Skor 0-5]	
Saat				

ALGISAL YETENEKLER

[Skor 0-4]



GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER

LANSS (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) Skalası⁴

a- Ağrı Anketi

Aşağıdaki soruları yanıtlarken:

Geçen hafta boyunca yaşadığınız ağrınızın nasıl olduğunu düşünün, yapılan tanımlamaların yaşadığınız ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

1- Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? (Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.)

a- **HAYIR** - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0)

b- **EVET** - Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)

2- Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı? (Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.)

a- **HAYIR** - Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor. (0)

b- **EVET** - Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor. (5)

3- Ağrınız o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? (Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.)

- a- HAYIR - Ağrı nedeniyle, ilgili cilt bölgesinde anormal bir duyarlılık yok. (0)
b- EVET - İlgili cilt bölgesinde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var. (3)

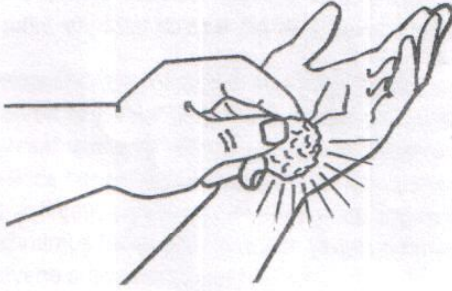
4- Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? (Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.)

- a- HAYIR - Ağrı bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)
b- EVET - Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

5- Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir değişiklik hissediyor musunuz? (Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.)

- a- HAYIR - Böyle bir farklılık hissetmiyorum. (0)
b- EVET - Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

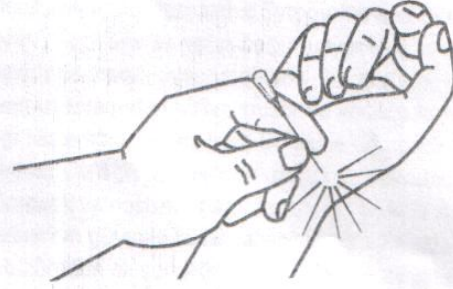
b- Duyu Değerlendirmesi



Allodini

Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye, ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal, ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyorsa allodini vardır.

- a- HAYIR - İki bölgede de duyu normal. (0)
b- EVET - Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal). (5)



Hiperaljezi

Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) hafifçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır.

Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken, ağrılı bölgede farklı bir his/duyu varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.

- a- HAYIR - İki bölgede de eşit his / duyu / algılama. (0)
b- EVET - Ağrılı bölgede PPT farklı his / duyu / algılama. (3)

PPT: PIN-PRICK Eşik Değerinde Değişiklik

Puanlama

Toplam puanı elde etmek için, duysal tanımlamalar ve değerlendirilmelerin parantez içindeki puanları toplanır.

Toplam Puan

- Eğer toplam puan <12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaz.
- Eğer toplam puan ≥ 12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaktadır.