

**Erzurum İli Örneğinde Hepatitli Hastalarda Karaciğer ve Böbrek Fonksiyonlarının
Biyokimyasal Olarak Karşılaştırılması**
**The Biochemically Comparison of Liver and Kidney Functions of Hepatitis Patients at
the Example of Erzurum City**
¹Mustafa Çiçek, ²Fatime Geyikoğlu

¹Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı,
Tokat
²Atatürk Üniversitesi Fen
Fakültesi Biyoloji, Erzurum

Yazışma Adresi:
Dr. Mustafa Çiçek
Karşıyaka M. Geksi C. 3. Sok.
Halilbey Apt. No:18
K:4, D:4 Merkez/Tokat
Cep tel: 0505 5894339
e-mail: mustafacicek-
_GOP@hotmail.com

Özet

Viral hepatitler, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Bu araştırmada Erzurum Buhara Tıp Merkezine 01/01/2010–01/03/2011 tarihleri arasında gelen 200 hepatit pozitif hastada (HbsAg >2,00) karaciğer fonksiyon testlerinden olan AST ve ALT değerleri ile böbrek fonksiyon testlerinden olan kan üre azotu, kreatinin ve ürik asit değerlerinin ölçümleri derlenmiş, karaciğere veya böbreğe olan ya da olabilecek herhangi bir etkinin boyutu araştırılmıştır. Araştırma sonuçları, hepatit B'si pozitif olan hastalarda böbrek fonksiyon testlerinin normal referans aralığında olduğunu ve hepatit B'nin böbrekler üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye yol açmadığını göstermiştir (p<0,05). Karaciğer fonksiyon testlerinden AST ve ALT üzerinde yapılan değerlendirmede ise bu iki enzim seviyesinin hepatit rahatsızlığını aktif olarak geçiren hasta bireylerde yükseldiğini ortaya koymuştur (p<0,05). Sonuç olarak, karaciğer fonksiyon testleri ile böbrek fonksiyon testleri karşılaştırıldığı zaman klinik olarak elde edilen verilerin hasta sağlığı açısından önemli olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, karaciğer, böbrek, fonksiyon.

Abstract

Viral hepatitis an important health problem all of the World. In this study, we aimed to determine the size of any effect in kidney and liver functions by the way of measuring amounts of AST and ALT which are known as tests of liver function and amonuts of creatinine, urea and uric acid which are known as tests of kidney fonctions with active Hepatitis B (HbsAg >2,00) patients who were came in the Erzurum Buhara Medicine Center in the dates 01/01/2010–01/03/2011. According to our results, Hepatitis B virus (HBV) infectious 0356 2129500 were not occurred any negative effect in the kidney fonctions (p<0.05), Because hepatitis B positive samples were found out in reference interval of kidney function tests. AST and ALT which are known as tests of liver function. The examination of AST and ALT which we used them as a liver function tests in our study showed us that these 2 enzyme levels increased in active Hepatitis B patients(p<0.05).

Consequently, we observed that when we compared the liver function tests with kidney function tests, the datum that we obtained clinically, constituted big importance in the terms of patient health.

Keywords: Hepatitis B, liver, kidney, function.

Giriş

HBV enfeksiyonu ciddi bir toplumsal sağlık sorunu olmasının yanında, tedavi giderleri ve büyük iş kayıplarına sebep olması nedeniyle önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bugün dünya nüfusunun yarısına yakını (yaklaşık 2 milyar insan) HBV ile enfekte olmuştur. Her yıl elli milyon yeni HBV enfeksiyonu olmakta ve yıllık ölüm 1-2 milyon kadar çıkmaktadır (1). HBV, sigaradan sonra en önemli ikinci kanserojen olup, fulminan hepatit, siroz ve karaciğer kanseri gibi ölümcül hastalıklara neden olabilir. HBV'de en önemli kaynak insandır. Enfeksiyon kaynağı, akut Hepatit B'li insanlar ve kronik taşıyıcılar ve bunlardan elde edilen kan ve kan ürünleridir. Hepatit B Virüsünün dört ana bulaşma yolu vardır; parenteral, perinatal, horizontal ve cinsel temastır.

Karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan testler karaciğerde bir bozukluk olup olmadığını anlamak, bozukluğun şeklini, sebebini belirlemek, karaciğer hastalığını ve hastalığın tedavisini takip etmek ve karaciğer rezervini ölçmek için kullanılır (2). Bu testlerden karaciğer hücre hasarini ölçmek için AST ve ALT kullanılır. Karaciğerdeki akut veya kronik hasarlar bu enzimlerin serum düzeylerinde yükselmeye yol açar. ALT sadece hücre sitoplazmasında bulunduğu halde, AST %20 sitoplazma, %80 mitokondriler içinde bulunmaktadır (3). Aminotransferaz seviyesi normalin üst sınırınının 10 katından fazla olduğunda daima akut bir karaciğer hasarının olduğunu gösterir. Farklı hastalıklarda bu sınır farklı olabilir. Viral hepatitlerde ALT için 300 IU/L'nin üstü akut hasarı göstermektedir (4).

Serum kreatinin ve üre azotu düzeyleri böbrek işlevlerini değerlendirmek için en

sık kullanılan testlerdir. BUN, kan üre azotudur. Kreatinin yüksekliği genellikle böbrek yetmezliğigöstergesi olarak bilinir (5). Kreatinin testi genellikle böbrek fonksiyonlarını ve hastalıklarını değerlendirmek için istenir. Kreatinin genellikle başka bir böbrek fonksiyon testi olan BUN ile beraber istenir. Kandaki ürik asit miktarının belirlenmesi, nükleik asitlerin ve hücre metabolizmasının incelenmesinde yararlı bir laboratuvar testidir. Ürik asit, pürinlerin parçalanmasıyla oluşan son üründür. Kandaki ürik asit, urat monosodyum tuzu biçiminde ya da bazı proteinlere bağlı olarak bulunur. En çok böbreklerden, az miktarda da bağırsak yoluyla atılır. Kandaki ürik asit miktarı, ürik asitin karaciğer ve bağırsakta yapılması ile böbrek yoluyla atılması arasındaki dengeyi gösterir. Besinlere ve bunların ürik asit içeriklerine bağlı olarak kandaki ürik asit miktarı sürekli değişir (6). Böbrek yetmezliğinde ve böbrek kökenli tüm ürik asit yükselmelerinde idrarda ürik asit azalmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Erzurum Özel Buhara Tıp Merkezine 2009-2011 yılları arasında gelen ve HbsAg'si pozitif olan hepatit B'li olarak değerlerinden toplam 200 hastanın serumlarından AST, ALT, Kan Üre Azotu, Kreatinin ve Ürik Asit testleri biyokimya otoanalizöründe ve HbsAg testi ise immunoassay metoduyla değerlendirildi. Tüm bu çalışmalar için hazır ticari kit kullanıldı.

Bulgular

Bu araştırmada öncelikle, Erzurum Buhara Tıp Merkezinin farklı polikliniklerine gelen 200 hastadan serum örneği alınmış ve HbsAg seroloji testi ile

HBV etkeni tanısı konulmuştur. Bu araştırmada 200 hastanın serumunda AST ve ALT gibi iki önemli enzimin seviyesi ölçülmüştür. Normal bireyler ve hepatitli hastalarda bu enzimlerin seviyeleri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, böbrek fonksiyon testleri olarak adlandırdığımız kreatinin, üre ve ürik asit parametreleri değerlendirilmiş ve istatistiki yorumları yapılmıştır. Çizelgelerden görüldüğü gibi karaciğer fonksiyonlarını tespit etmek için kullanılan AST enziminin referans aralığı 0-45 U/L, ALT'nin referans aralığı ise 0-45 U/L dir. Ancak, 189 hastada (% 96) AST' referans değeri olan 0-45 U/L aralığının üzerinde 95 U/L ortalama değerinde çıkmış, 11 hastada ise normal sınır olan referans değerleri arasında gözlenmiştir. Çalışma grubumuzda kullandığımız bir diğer karaciğer fonksiyon testi olan ALT 192 hastada (%96) referans değeri olan 0-45 U/L aralığının üzerinde ortalama 93 U/L değerinde çıkmış, 8 hastada ise normal sınır olan referans değerleri arasında olduğu gözlenmiştir. Karaciğere yönelik baktığımız bu durum bize istatistiksel açıdan AST'nin ve ALT'nin hepatit B'si pozitif olan hastalarda yüksek olduğunu ve bu iki enzimin aktivitesinin bu hastalarda önemli derecede arttığını göstermiştir ($p<0,05$).

Erzurum Buhara Tıp Merkezi menşeli bu araştırmada verileri kayıt altına alınmış aktif hepatit geçiren ve bu şikayet ile sağlık kuruluşuna müracaat eden hastaların hiçbirisinde hemodiyaliz, kronik diyaliz, böbrek transplantasyonu ve herhangi bir böbrek fonksiyon bozukluğu söz konusu değildir. Bu durum ışığında böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda araştırma bulguları, böbrek fonksiyon testlerinden üre baz alındığında 200 hastanın hepsinde referans değeri olan 15-

50 mg/dL aralığında ve ortalama değeri 23.5 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Kreatinin baz alındığında ise 200 hastanın hepsinde referans değeri olan 0.40-1.40 mg/dL aralığında ve ortalama değerin 0.98 mg/dL olduğu görülmüştür. Diğer taraftan, ürik asitin serumdaki referans değeri 2.50-7.50 mg/dL ve ortalama değeri de 3.75 mg/dL olarak ölçülmüştür. Mevcut çalışmanın bulgularına göre hepatit hastalığı ve böbrek fonksiyon testleri arasında herhangi bir anormallik tespit edilmemiştir.

Tartışma

HBV nin karaciğere tropizm gösteren bir virüs olması karaciğerdeki AST ve ALT düzeylerindeki yükselmenin en önemli sebebi olarak kabul edilmiştir. Serum ALT ve AST seviyesindeki yükselmelerin karaciğerin hem metabolik hem de hematolojik sinyalleri olduğu rapor edilmiş ve organın fonksiyonlarındaki belirgin azalmalarla ilişkisi rapor edilmiştir (7-9). Aynı zamanda, karaciğer harabiyetlerinde hepatositlerden salgılanan aminotransferazların miktarlarında belirgin artışlar tespit edilmiştir (10). HBsAg pozitif hastalarda serum AST ve ALT düzeyleri ortalama değerlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (11,12). Bu araştırma bulguları da HBsAg pozitif hepatitli hastalarda serum aminotransferazların yükselmiş olduğunu göstermiştir. Serum aminotransferaz enzimlerinin yüksekliği ve hepatit hastalığı arasındaki ilişki farklı çalışmalarda da sunulmuştur. Duman vd. 2009 Dahiliye ve Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran hepatit şüphesi bulunan HBsAg'si müsbet 14280 hastadan 1896 (%13) 'sında karaciğer enzimlerinin yüksek seviyede olduğunu tespit

etmişlerdir. Ayrıca, araştırmacılar, uygulamaya giren aşılama ve diğer koruyucu önlemlerle bu oranın düşürülmesine katkıda bulunulabileceği kanaatine varmışlardır. Diğer taraftan, Hepatit B virüs enfeksiyonunda birbirini izleyen dört evre belirlenmiş ve bunlardan ikinci evrede HBsAg (+), anti-HBs (-), HBV-DNA (+), HBeAg (+), anti-HBe (-) ve anti-HBc (-) AST ve ALT düzeylerinin yükselmiş olduğu saptanmıştır^(12,13). Bu çalışmada, HBsAg (+) hastalarda AST ve ALT değerlerinin yüksek bulunması araştırmacıların bulgularını destekler mahiyette gözükmüş ve hastalığın ikinci evrede seyrettiği anlaşılmıştır.

Mevcut çalışmanın bulgularına göre hepatit hastalığı ve böbrek fonksiyon testleri arasında herhangi bir anormallik tespit edilmemiştir. HBV'nin primer olarak karaciğere tropizm gösterdiği görülmüştür (14,15). Aynı zamanda, HBV ile ilişkili membranöz nefropati çeşitli vakalarda kaydedilmiştir. Ancak renal fonksiyonlardaki azalma son dönem hastalarda gözlenmiştir (16-20). Diğer taraftan, Aylı ve arkadaşları Ankara Numune Hastanesi hemodiyaliz ünitesinde tedavi gören 21 olgunun serum aminotransferazlarının yüksek ve HbsAg antijenlerinin pozitif olduğunu kaydetmişlerdir. Böylece, hepatit enfeksiyonu ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişki HBV için serolojik testlerin kullanılmasıyla başlamış ve son otuz yıldan beri bu enfeksiyonun insidansı yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Nitekim, viral hepatit, kronik diyaliz ve böbrek transplantasyon sonrasındaki böbrek yetmezlikli hastalar için önemli bir morbidite ve mortalite nedenini oluşturmuştur (21). Viral hepatitle böbrek yetmezliği arasındaki bağlantı geniş ölçüde son dönem böbrek hastalarında kan

ürünlerinin kullanım sıklığına ve bu hastaların maruz kaldığı çeşitli invazif tıbbi işlemlere dayandırılmıştır. Baddura *et al.* Lübnan'da HBV bulaşın da kan transfüzyonu, hemodiyaliz ve gastro-intestinal endoskopi yolunu en sık bulaş olarak bildirmişlerdir (22). Asya'dan yapılan bir çalışmada ise viral hepatit seropozitifliğinin birlikteliği kronik karaciğer hastaları ve kan vericilerinde %10 bulunurken, hemodiyaliz olgularında %60 gibi yüksek saptanmıştır (23). Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 21 binden fazla hemodiyaliz hastasının bulunduğu ve bunlardaki HBsAg pozitiflik oranının %5.1 olduğu bildirilmiştir. Sırmatel vd. yaptıkları çalışmada bu oranı %8.7 bulurken, Quadi *et al.* %5.88 ve Kaygusuz %8,1 olarak bulmuşlardır (24-26). Yukarıdaki çalışmalardan anlaşıldığı kadarıyla böbrek rahatsızlığı olan hastalarda hepatit B önemli bir risk faktörü olarak düşünülmelidir. Mevcut çalışmada ise hasta platformu böbrek fonksiyonları açısından sağlıklı bireylerden seçilmiştir ve hepatit hastalığının böbrek fonksiyonları normal olan bireyler üzerinde herhangi bir kötücül etkiye sahip olmadığı anlaşılmıştır. Bu durumun hepatit B hastalığının ikinci evrede seyretmesine bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda karaciğer ve böbrek fonksiyonları biyokimyasal metodlarla ilk defa değerlendirilmiş ve serum enzim seviyelerinin hepatit B hastalığında belirgin bir şekilde arttığı anlaşılmıştır. Aynı zamanda AST ve ALT seviyelerinin hastalığın erken tanısı, şiddeti ve tedavisi açısından değerlendirilmesi gereken önemli parametreler olduğu kanaatine varılmıştır. Diğer taraftan, mevcut araştırma bulgularına göre hepatit B hastalığının böbrek fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkiye sebep olmadığı üre,

ürük asit ve kreatinin değerlerinin normal referans aralıklarında çıkması ile tespit edilmiş ve hastalığın böbrekler üzerinde bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu durumun hepatit B hastalığının ikinci evrede seyretmesine bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, hepatit B hastalığında karaciğer fonksiyon testleri ile böbrek fonksiyon testleri karşılaştırıldığı zaman klinik olarak elde edilen verilerin hasta sağlığı açısından önemli olduğu belirlenmiştir.

Kaynaklar

1. Sobeslausky O. Prevalance of markers of Hepatitis B infection in various countries, a WHO collobarative study. *Bull WHO*. 1998;58: 621-8.
2. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgrad Med J*. 2003;79:307-12.
3. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005;172:367-79.
4. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:1-10.
5. Arvanitakis C, Nakos V, Kaleko-Greka H, Tourkantonis A. Small intestinal function and structure in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 1998;29:235-43.
6. Messerli FH, Frohlich ED, Dresiinjki GR. Serum uric acid in essential hypertension: An indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med*. 1980;93:817-21.
7. Masson D, Staels B, Gautier T, Desrumaux C, Athias A, Le Guern N, Schneider M, Zak Z. Cholesteryl ester transfer protein modulates the effect of liver X receptor agonists on cholesterol transport and excretion in the mouse, *J. Lipid Res*. 2004;45:543–50.
8. Loffler M, Bilban M, Reimers M, Waldhäusl W, and Stulnig, TM. Blood glucose-lowering nuclear receptor agonists only partially normalize hepatic gene expression in db/db mice, *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316:797–804.
9. Basciano H, Miller A, Baker C, Naples M, and Adeli K. LXRAalpha activation perturbs hepatic insulin signaling and stimulates production of apolipoprotein B-containing lipoproteins, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2009;297:323–32.
10. Dolinska B, Budzinski G, Caban A, Ostrozka-Cieslik A, Oczkiewicz G, Cierpka L, Ryszka F. Prolactin (PRL) reduces the release of transaminases from the isolated pig liver. *Ann Transplant*. 2011;16:98-102.
11. Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2001;34:306-13.
12. Kılıçturgay K. Viral hepatitte immünopatogenez. Tekeli E, Balık İ, ed. *Viral Hepatit 2003'te*. Ankara: Karakter Color AŞ, 2003;316-28.
13. Serejo F, Emerit I, Filipe PM. Oxidative stress in chronic hepatitis C: the effect of interferon therapy and correlation with pathological features. *Can J Gastroenterol*. 2003;17:644-50.
14. Neurath AR, Strick N, Sproul P, Ralph H, Valinsky J. Detection of receptors for hepatitis B virus on cell of extrahepatic origin. *Virology*. 1990;176:448-57.

15. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic hepatitis B virüs DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology*. 1990;12:187-92.
16. Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, Lai FM. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med*. 1991;23:324:1457-63.
17. Connor FL, Rosenberg AR, Kennedy SE, Bohane TD. HBV associated nephrotic syndrome: resolution with oral lamivudine. *Arch Dis Child*. 2003;88:446-9.
18. Tang S, Lai FM, Lui YH, Tang CS, Kung NN, Ho YW. Lamivudine in hepatitis B associated membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2005;68:1750-8.
19. Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Ikeda H, Takahashi H, Suzuki M, Kondo S, Kimura K, Koike J, Itoh F. Successful treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with lamivudine. *Clin Nephrol*. 2006;65:53-6.
20. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virüs associated glomerulonephritis. *Aliment Pharmacol*. 2006;24:781-8.
21. Ayli D, Ayli M, Erbaşı S, Arpacı E, Adanalı S, Yılmaz S. Hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansının kan transfüzyon sayısı ve hemodiyaliz süreleri arasındaki ilişki. *Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 1995;34-35.
22. Baddura R, Haddad C, Germanos M. Hepatitis B and C seroprevalance in the Lebanese population. *East Mediterr Health J*. 2002;8:150-6.
23. Lusida MI, Sakaguwa Fujii MN. Genotype and subtype analysis of hepatitis B virus (HBV) and possible co-infection of HBV and hepatitis C (HCV) or hepatitis D virus (HDV) in blood donors, patients on hemodialysis in Surabaya Indonesia. *Microbiol Immunol*. 2003;47:969-75.
24. Sırmatel F, Sırmatel Ö, Usalan C, Barlıoğlu C. Hemodiyaliz Hastalarında Viral Hepatit B ve C Seroprevalansı. *İnfek Derg*. 2008;22:23-8.
25. Quadi AA, Tamin A, Ameen G. Hepatitis B and hepatitis C virus prevalence among dialysis patients in Bahrain and Saudi Arabia: a survey by serologic and molecular methods. *Am J Infect Control*. 2004;32:493-500.
26. Kaygusuz ÖT. Kronik Hemodiyaliz Hastalarında HBsAg ve Anti-HBs Seroprevalansı. *FÜ. Sağ. Bil. Derg*. 2003;21:55-7.