

KARACİĞER SİROZLU HASTALARDA BÖBREK ZEDELLENMESİNİN GÖSTERGESİ OLARAK N-ASETİL β -D GLUKOZAMİNİDAZ (NAG) ENZİMÜRİSİNİN DEĞERİ

URINARY N-ACETYL β -D GLUCOSAMINIDASE AS AN INDICATOR OF RENAL INJURY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

İ Süleymanlar, H Üstün, A Erkiç, F Isitan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ve Biyokimya Anabilim Dalları, ANTALYA

ÖZET

Bu çalışmada, karaciğer sirozlu hastalarda idrar NAG aktivitesinin durumu ve karaciğer yetmezliğinin derecesi ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışma 8 i erkek 6 sı kadın toplam 14 sirozlu hasta ile yaş ve cins uyumlu 12 sağlıklı kontrol üzerinde yürütülmüştür. Siroz, 10 olguda HBV, 4 olguda HCV'na bağlı idi. Child sınıflandırmasına göre hastaların 9'u Child A, 3'ü Child B, 2'si Child C idi. Hasta ve kontrol gruplarında serum kreatinin (SCr) ve 24 saatlik idrarlarında NAG (U/L), kreatinin, sodyum konsantrasyonları ölçüldü ve kreatinin klirensi hesaplandı.

Sirozlu hastalarda SCr ni daha yüksek, kreatinin klirensinin daha düşük olmasına rağmen farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı. Ancak, sirotik hastalarda normallere göre sodyum atılımının azaldığı, idrar NAG aktivitesinin anlamlı ölçüde yükseldiği dikkati çekti (2.4 ± 0.84 ; 0.2 ± 0.09 ; $P < 0.000$). Sirozun ileri evresinde böbrek fonksiyonlarında azalma olurken sodyum atılımının giderek azaldığı, idrar NAG aktivitesindeki artışın belirginleştiği saptandı. Sirozun evresi ile NAG enzimürisinin derecesi arasında anlamlı korelasyon ($r: 0.72$, $p < 0.01$) dikkati çekti.

Bulgularımız, sirozlu hastalarda idrar NAG aktivitesinin anlamlı derecede arttığını ve bu artışın karaciğer yetmezliğinin derecesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İdrar N-Asetil B-D glukozaminidaz (NAG) aktivitesi, karaciğer sirozu, böbrek zedelenmesi

SUMMARY

In this study, the importance of urinary N-acetyl β -u glucosaminidase (NAG) as an index of renal injury was assessed in patients with liver cirrhosis.

The study was carried out on 14 cirrhotic patients without primary renal disease or who did not receive my nephrotoxic agents. Twelve age and sex matched people were used as control group. The etiology of liver disease was HBV in 10, HCV in 4. Ten of the patients were classified as Child A, 3 as Child B and 2 as Child C according to Child-Pugh classification. Serum creatinine (SCr), urinary sodium level (UNa), urinary NAG level in 24-hour urine specimen and creatinine clearance (CCr) were determined.

There were no statistically significant changes in SCr, CCr and UNa level in the cirrhotic patients as compared to the control group (2.4 ± 0.84 ; 0.2 ± 0.09 ; $p < 0.000$). However, NAG enzymuria in the cirrhotic patients was statistically higher than normal controls. Urinary NAG activity was markedly correlated to the degree of liver damage ($r: 0.72$, $p < 0.01$).

These preliminary results suggested that urinary NAG activity was a useful index for early diagnosis of renal tubular injury in the cirrhotic patients.

Key words: Urinary N-Acetyl B-D Glucosaminidase, Liver cirrhosis, Renal injury,

GİRİŞ

Karaciğer hastalıklarında, renal sodyum ve su tutulması, renal asidifikasyonda bozukluk, hepatorenal sendrom, akut böbrek yetmezliği ve glomerülopati gibi çeşitli anormalliklerin geliştiği bilinmektedir (1,4). Karaciğer sirozlu hastalarda periferik vazodilatasyona bağlı olarak efektif plazma volümündeki azalma olur. Bu durum çeşitli nörohumoral mekanizmalar yoluyla renal vazokonstriksiyon, renal kan akımı azalması, glomerüler filtrasyonda azalma ve tubuler sodyum ve su tutulumunda artışa ve ekstrasellüler sıvıda genişlemeye neden olur(1,3,4). Kompanse dönemde tübüler fonksiyonlar genellikle iyi korunmasına karşın dekompanse dönemdeki sirozda fonksiyonel akut böbrek yetmezliğine kadar giden bozukluklar oluşmaktadır (1-3). Karaciğer sirozlu hastalarda, böbrek disfonksiyonu gelişmesi prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (5, 6).

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve izlenmesinde standard testlerin yanısıra enzimürilerin tayini giderek önem kazanmaktadır. İdrarla atılan pek çok enzim bulunmakla beraber bunlardan pek azı tanısal amaçlı olarak kullanılır. Proksimal tubulus lizozomlarında N-Asetil B-D Glukozaminidaz (NAG), idrarda stabil olması ve laboratuvarında tayininin kolay olması nedeniyle klinik pratikte tercih edilen bir enzimdir (7-9,11-12). NAG enzimürisi, çeşitli böbrek hastalıklarında ve nefrotoksik etkenlere maruziyette tübüler disfonksiyonun erken göstergesi olarak kabul edilmektedir (12-16). Renal tubuler zedelenmenin *duyarlı bir indeksi* olan NAG enzimürisi diğer testlerle birlikte böbrek hastalığı varlığının ve gidişinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (7, 11, 12).

Bu çalışmada, böbrek hasarının duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilen NAG enzimürisinin, karaciğer sirozlu hastalardaki durumunu ve karaciğer yetmezliğinin derecesi ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Hastalar: Çalışma, bilinen böbrek hastalığı olmayan ve potansiyel nefrotoksik ilaç kullanmayan yaş ortalaması 50.5 ± 3 (26-70) olan 8'i erkek 6'sı kadın toplam 14 karaciğer (KC) sirozlu hasta ile yaş ortalaması 41.7 ± 3.7 (27-68) olan 6'sı erkek 6'sı kadın 12 sağlıklı kontrol üzerinde yürütülmüştür.

Hastalardaki KC sirozu etyolojisi 10 olguda HBV, 4 olguda HCV idi. Child-Pugh sınıflandırmasına göre hastaların 9 u Child A, 3 ü Child B, 2 si Child C idi. Hasta sayısı az olduğu için Child B+C birlikte değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri **Tablo 1** de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

| Parametre | Siroz grubu | Kontrol grubu | P değeri |
|--------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Olgu sayısı | 14 | 12 | |
| Child A | 9 | | |
| Child B+C | 5 | | |
| Cinsiyet (E/K) | 8/6 | 6/6 | NS |
| Child A | 6/3 | | |
| Child B+C | 2/3 | | |
| Yas (ort.±st.hata) | 50.5 ± 3 (26-70) | 41.7 ± 3.7 (27-68) | NS |
| Min-max | 49.9 ± 3.9 (26-70) | | |
| Child A | 51.8 ± 1.8 (34-67) | | |
| Child B+C | | | |

Yöntemler: Hasta ve kontrol gruplarında toplanan 24 saatlik idrarlarda: N-Asetil B-D Glukozaminidaz (NAG) düzeyi Precimat NAG kiti (Boehringer Mannheim) ile ölçüldü, sonuçlar U/L olarak ifade edildi. Kan üre nitrojeni (BUN), serum kreatinini (SCr) ve elektrolitleri (Na, K; mEq/L) ve idrar kreatinin düzeyleri ise otoanalizörle ölçüldü. Kreatinin klirensi (ml/dk.) ve sodyum ekskresyonu (mmol/gün) 24 saatlik idrar toplanarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz: Nümerik değerler, aritmetik ortalama "standart hata (msem) olarak tanımlandı. Hasta ve kontrol grupları BUN, SCr, CCr ve idrar NAG düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Duruma göre, Mesti veya Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Child skoru ile idrar NAG düzeyleri arasındaki korelasyon test (Spearman) edildi. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Sirozlu hastalarda serum kreatininin daha yüksek, kreatinin klirensinin ve sodyum itrahının biraz daha düşük olmasına rağmen farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı (**Tablo 2**). Sirozlu hastalarda idrarla sodyum atılımının anlamlı derecede düşük olduğu (94 ± 10 mmol/gün e karşın 204 ± 27 , $p < 0.000$), idrar NAG aktivitesinin de normallere göre anlamlı ölçüde yükseldiği dikkati çekti ($2.40.84$ U/L e karşın $0.250.09$: $P < 0.000$).

Sirozlu hastaların klinik evrelerine göre yapılan analizde Child B+C de böbrek fonksiyonunun daha bozuk olduğu izlendi. Serum kreatinin düzeyi anlamlı derecede (1.5 ± 0.03 mg/dl e karşın 1.14 ± 0.09 ; $p < 0.05$) yüksek bulunurken kreatinin klirensindeki azalma (38.2 ± 8.3 mg/dl e karşın 61 ± 10 ; $p > 0.05$) nin istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı (**Tablo 3**). Sirozun evresi

artıkça tuz itrahinin azaldığı görüldü (64 ± 9.7 mmol/güne karşı 111 ± 12 mmol/gün; $p < 0.05$). Sirozun ileri evresinde idrar NAG aktivitesinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (5.8 ± 1.8 U/L e karşı 0.91 ± 0.19 ; $p < 0.05$). Karaciğer yetmezliğinin derecesi ile idrar NAG aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulundu (Spearman r : 0.72, $p < 0.01$).

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarındaki renal fonksiyon ve idrar NAG aktiviteleri. Sonuçlar ort. \pm st. hata olarak ifade edilmiştir.

| Parametre | Siroz grubu | Kontrol grubu | P değeri |
|---------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Olgu sayısı | 14 | 12 | |
| SCr (mg/dl) | 1.27 ± 0.07 | 1.08 ± 0.09 | 0.121 |
| İdrar Na (mmol/gün) | 94 ± 10 | 204 ± 27 | 0.000 |
| CCr (ml/dk) | 52.9 ± 7.5 | 80.8 ± 12.2 | 0.062 |
| NAG (U/L) | 2.4 ± 0.84 | 0.25 ± 0.09 | 0.000 |

Tablo 3: Sirozlu hastaların altgruplarının kimyasal bulguları. Sonuçlar ort. \pm st. hata olarak ifade edilmiştir.

| Parametre | CHILD A | CHILD B+C | P değeri |
|------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Olgu sayısı | 9 | 5 (3+2) | |
| SCr (mg/dl) | 1.14 ± 0.09 | 1.5 ± 0.03 | 0.036 |
| CCr (ml/dk) | 61 ± 10 | 38.2 ± 8.3 | 0.161 |
| İdrar Na (mmol/gün) | 111 ± 12 | 64 ± 9.7 | 0.027 |
| Alb (g/dl) | 3.8 ± 0.25 | 2.8 ± 0.54 | 0.122 |
| Total bili (mg/dl) | 1.16 ± 0.12 | 2.5 ± 1.1 | 0.162 |
| Protrombin zamanı (sn) | 15 ± 0.77 | 17.3 ± 1.16 | 0.163 |
| NAG (U/L) | 0.91 ± 0.19 | 5.8 ± 1.8 | 0.016 |

TARTIŞMA

Bu çalışmada, karaciğer sirozlu hastalarda, serum kreatinin ve kreatinin klirensi gibi konvansiyonel böbrek testlerinde anlamlı değişiklikler olmadığı halde idrar NAG aktivitesi sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sirozun evresinin artışı ile kreatinin klirensinin giderek azaldığı ve idrar NAG aktivitesindeki artışın daha da belirginleştiği görülmüştür.

İdrardaki tubuler kaynaklı enzimlerin itrahindeki artış böbrek zedelenmesinin duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (10,12). Bu enzimlerin

ölçümünün kolay yapılması ve duyarlılığının fazlalığına karşı özgülüğünün düşük olması enzimürilerin tanısıl açıdan değerlerini düşürmektedir. Ancak, böbrek zedelenmesi olasılığı olan kişilerin taranması, nefrotoksik ajanların etkilerinin ve hastalık aktivitelerinin araştırılmasında yararlı olmaktadır (7,11). Bu amaçla, günümüzde alkalen fosfataz, lösin aminopeptidaz, g-glutamil transferaz, a-glukozidaz gibi çeşitli proksimal tubulus fırçası kenar enzimi kullanılmış olmakla beraber literatürdeki çalışmaların çoğu N-acetyl-B-D-glucosaminidase (NAG) ile ilgilidir (7,11,12,13).

Proksimal tubulus lizozomlarında bulunan 130 000-140 000 molekül ağırlığındaki NAG, normal ve hatta artmış permeabilite koşullarında bile glomerüllerden filtre olamayacak kadar büyüktür (7, 12). Bu nedenle idrardaki NAG aktivitesi tübüler zedelenmenin duyarlı ve güvenilir bir göstergesi olarak kullanılmıştır. Çeşitli insan çalışmalarında glomerülo nefritler, nefrotik sendrom, diabetik nefropati, yukarı üriner enfeksiyonları, primer hipertansiyon, akut ve kronik böbrek yetmezliğinde idrar NAG aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (8-10,13-15). Akut rejeksiyon ve nefrotoksik ilaçlara maruziyette renal zedelenmenin saptanması ve izlenmesinde yararlı bir araç olarak kullanılmıştır (7,12,16). Wellwood ve ark., NAG enzimürisinin derecesi ile böbrek hastalığının aktivitesi arasında yakın ilişki bulmuşlardır (15).

Karaciğer sirozlu hastalarda, periferik (özellikle splanknik alanda) vazodilatasyona bağlı olarak efektif plazma volümü azalır. Bu durum, renin-angiotensin sistemi aktivasyonu, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve non-osmotik AVP sekresyonu yoluyla renal vasokonstriksiyona, renal kan akımında azalmaya, glomerüler filtrasyonda azalmaya ve tubuler sodyum ve su tutulumunda artışa ve ekstrasellüler sıvıda genişlemeye neden olur (1,3,4). Renal sodyum ve su tutulumu, asit ve ödem oluşumundaki en önemli mekanizmadır. Bu çalışmada, sirozlu hastalarda normallere göre klirensde düşme eğilimi ve idrar sodyumunda azalma yukarıdaki mekanizmaları destekler niteliktedir. Karaciğer yetmezliğinin derecesi artıkça böbrek fonksiyonlarının bozulduğu ve sodyum tutulumunun arttığı gözlenmiştir (1-3). Söz konusu fonksiyonel değişikliklere karşı böbrek histolojisi normaldir. Hepatorenal sendrom gelişen sirotiklerde karaciğer transplantasyonundan sonra böbrek fonksiyonunun kısa sürede normalleşmesi sorunun fonksiyonel nitelikte olduğunu vurgulamaktadır (6i). Çalışmamız, sirotiklerde idrar NAG aktivitesinin normal bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bruno, Pinto ve Amakasu' da

çalışmalarında benzer sonuçlar bildirmişlerdir(17-19). Çalışmamızda Child sınıflandırmasına göre ileri evrede olan sirozlu olgularda böbrek fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğu ve paralel olarak idrar NAG aktivitesinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu dikkati çekti. Amakasu ve ark. da Child C deki idrar NAG aktivitesini Child A ve B gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunun saptamışlardır (19). Bu veriler sirozlu hastalarda böbrek hemodinamisinde oluşan değişikliklerin renal tübüler bozukluğuna yol açtığını göstermektedir. Proksimal tübülüs lizozomlarında değişen membran permeabilitesi idrara geçen NAG miktarını arttırmaktadır.

Bulgularımız, karaciğer sirozlu hastalarda, konvansiyonel böbrek testlerinde anlamlı değişiklikler olmadığı halde idrar NAG aktivitesinin belirgin şekilde arttığını ve bu artışın sirozun evresi ile paralelizm gösterdiğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, idrar NAG aktivitesi ölçümünün, sirozlu hastalarda böbrek tübülüs hücre zedelenmesinin erken evrede tanınmasında ve izlenmesinde kullanılabilecek duyarlı bir test olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Gines P, Schrier RW. Hepatorenal syndrome and renal dysfunction associated with liver disease. In Diseases of the Kidney, ed 6, edited by RW Schrier, CW Gottschalk. Little, Brown and Company, Boston, 1997. pp 2099-2127.
2. Schrier RW, Niederber M, Weigert A, üincs P. Peripheral arterial vasodilatation: determinant of functional spectrum of cirrhosis. Semin Liver Dis 1994;14:14-22.
3. Epstein M. Renal sodium handling in liver disease. In The Kidney in Liver Disease, ed 3, edited by M Epstein. Williams & Wilkins, Baltimore. 1988. pp3-30.
4. Epstein M. Effects of heart and liver disease and neoplasia on kidney and electrolyte metabolism; part 2 Liver Disease. In Massry & Glassock's Textbook of Nephrology, ed 3, edited by SG Massry and RJ Glassock. Williams* Wilkins, Baltimore, 1995. Pp 1105-1117.
5. Gines P, Martin PY, Niederberger M. Prognostic significance of renal dysfunction in cirrhosis. Kidney Int 1997;52 (suppl 61)S77-S82.
6. Shear L, Kleinerman J, Gabuzda GJ. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. Am J Med 1965;39:184-192.
- 6i Kopple MH, Coburn .IN, Minis MM, et al. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. N Engl J Med 1969;289:1155-1159.
7. Price RG. The role of NAG (N-acetyl-B-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. Clin Nephrol 1992;38 (Suppl No.1):S14-S19
8. Siileymanlar G, Ertuğ E. Kronik parankimal böbrek hastalıklarında idrar N- Asetil-B-D-Glukozaminidaz (NAG) enzimürisi. Akd Üni Tıp Fak Dergisi 1988;2:107-112.
9. Süleymanlar G, Sonel A, Ertuğ E. Esansiyel hipertansiyonda böbrek zedelenmesinin göstergesi olarak idrar N- Asetil-B-D-Glukozaminidaz' in değeri. Akd Üni Tıp Fak Dergisi 1988;2:107-112.
10. Marhun D. Evaluation of urinary enzyme patterns in patients with kidney diseases and primary benign hypertension. Curr Prob in Clin Biochem 1979;9:135-9.
11. Mondorf AW. Urinary enzymatic markers of renal damage. In The Aminoglycosides , ed. K. Solez and A. Welltho. Dekker, New York, pp 281-98.
12. Price RG. Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. Toxicology 1982;26:99-134.
13. Price RG et al. The excretion of urinary N-acetyl-B-glucosaminidase and β -galactosidase following surgery to the kidney. Clin Chim Acta 1970;27:65-72.
14. Sherman RL et al. N-acetyl-B-glucosaminidase and B2-microglobulin :their urinary excretion in patients with parenchymatous renal disease. Arch of Intern Med. 1983;143:1183-5.
15. Wellwood JM et al. Urinary N-acetyl-B-glucosaminidase activities in patients with renal disease. Br Med lournal 1975;3:408-11.
16. Wellwood JM et al. Urinary N-acetyl-B-glucosaminidase assay in renal transplant recipients. Transplantation 1978; 26:396-400.
17. Bruno CM, Raciti C, Urso G, et al. Urinary enzymes in liver cirrhosis: useful early markers of renal damage ? Minerva Med 1994;85:155-9.
18. Pinto C, Galvao-Teles A, Monteiro E, et al. Activity of N-acetyl-B-glucosaminidase in chronic alcoholic liver disease. Acta Med Port 1990;3:75-9
19. Amakasu H, Kanno A, Abe M et al. Urinary N-acetyl-B-glucosaminidase activity in liver cirrhosis with renal impairment. Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 1991;88:51-6.