

Kronik Karaciğer Hastalığında Serum Kreatinin ve Kreatinin Klerensinin Değeri

Dr. Esin ÖZYILKAN (ÜNLÜ), Dr. Özgür ÖZYILKAN, Dr. Yusuf BAYRAKTAR,
Dr. Ilgar TAŞDEMİR, Dr. Tülin ARAS, Dr. Serap ARSLAN, Dr. Burhan KAYHAN,
Dr. Hasan TELATAR

Özet: Kronik karaciğer hastalığı olan 8'i asitli, 9'u asitsiz 17 hastada böbrek fonksiyonları çalışıldı. Serum kreatinin değeri, endojen kreatinin klerensi ve DTPA (dietilen triaminopenta-asetik asit) klerensi ölçüldü. Onbir hastada serum kreatinin değerine göre beklenen hipotetik glomerüler filtrasyon hızı DTPA ile hesaplanan klerensten yüksekti. Bu farklılık kreatinin tübüler sekresyonunun artmasına bağlandı.

Summary: THE VALUE OF SERUM CREATININE AND CREATININE CLEARANCE IN CHRONIC LIVER DISEASE

In seventeen chronic liver disease patients, 9 without ascites and 8 with ascites, renal functions were studied. Serum creatinine values, endogenous creatinine clearances, and DTPA (diethylene triaminopenta-acetic acid) clearances were determined. In eleven patients the hypothetical glomerular filtration rates according to their serum creatinine values were greater than clearances of DTPA. This difference can be explained by an increase in tubular secretion of creatinine.

Anahtar Kelimeler: kronik karaciğer hastalığı, renal fonksiyonlar

Key words: chronic liver disease, renal function

Glomerüler filtrasyon hızını (GFH) bulmada serum kreatinin değerinin ve endojen kreatinin klerensinin ölçümleri en sık kullanılan yöntemlerdir(1,2). İdrarla kreatinin atılımı sadece GFH'na bağlı değil, aynı zamanda distal nefrondan kreatinin sekresyonuna da bağlıdır. Renal fonksiyonlarda azalma ile kreatinin tübüler sekresyonunda artma olur. Bu nedenle serum kreatinini arttıkça kreatinin klerensi gerçek GFH'nin üzerinde olur (3,4).

Daha önce yapılan çalışmalarda kronik karaciğer hastalarında serum kreatinini normal-

den düşük bulundu. Literatür incelemesinde bazı sirozlu ve asitli vakalarda normal serum kreatinin değerine karşın renal yetmezlik olduğu görülmektedir(5-9). Bu nedenle klinik ve labratuvar kriterlere göre normal böbrek fonksiyonları olan asitli ve asitsiz kronik karaciğer hastalarında endojen kreatinin klerensi ile dietilen triaminopenta-asetik asit (DTPA) ile ölçülen GFH'ını karşılaştırmayı planladık.

HASTALAR ve METODLAR

Kronik karaciğer hastalığı olan 8 asitli ve 9 asitsiz vaka çalışma grubuna alındı. Hastaların üre ve kreatinin değeri normal sınırlarda

Hacettepe Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları, Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Ünitesi, Nefroloji Ünitesi, Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı.

idi. Ortalama yaş 44.2 yıl olup 27-56 yıl arasında değişiyordu. 14 hasta erkek, 3 hasta kadındı. Kronik karaciğer hastalığı tanısı fizik bulgu, labratuvar ve biyopsi neticelerine göre konuldu. 12 hastanın karaciğer biyopsisi vardı; bunların 10'ununda siroz, 2'sinde kronik aktif hepatit saptanmıştı. 10 hastada Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif bulundu. Hastaların ortalama hastalık süresi 5.7 yıldır (1-25). Hiçbiri tubuler kreatinin sekresyonunu etkileyecek ilaç almıyordu. Yakın zamanda diüretik alanlar, sepsisi, interensek böbrek hastalığı, diabeti olanlar çalışmaya alınmadı.

Labratuvar çalışması olarak serumda sodyum, potasyum, kreatinin, kan üre azotu (BUN), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfat (AP), bilirubin ve albumin değerlerine bakıldı.

Klerens çalışmaları için sabah 09⁰⁰'dan diğer günün 09⁰⁰'na kadar 24 saatlik idrar toplandı. İdrarda kreatinin ($r_s = 3 \text{ A}^\circ$), sodyum, osmolalite ölçümü yapıldı. Toplama süresinin orta zamanında alınan serum örneğinde kreatinin, sodyum ve osmolalite değerleri çalışıldı. Bu ölçümler iki kez tekrarlanarak ortalamaları alındı.

Kreatinin klerensi ve gerçek GFH'ı arasındaki ilişkiyi göstermek için 99mTc-DTPA ile GFH ölçümü yapıldı. İdeal olarak GFH'ı glomerüler kapiller duvardan serbestçe filtrasyona uğrayan, biyolojik olarak inert, tubulardan sekrete ya da absorbe edilmeyen bir madde ile ölçülmelidir. İnülin ($r_s = 15 \text{ A}^\circ$) ve 99mTc-DTPA ($r_s = 4 \text{ A}^\circ$) klerensleri gerçek filtrasyon göstergeleridir (10). Yarı çapı daha benzer olduğu için 99mTc-DTPA klerensi kullanıldı.

SONUÇLAR

Asitli ve asitsiz kronik karaciğer hastalarının serumunda bilirubin, albumin, kreatinin, BUN,

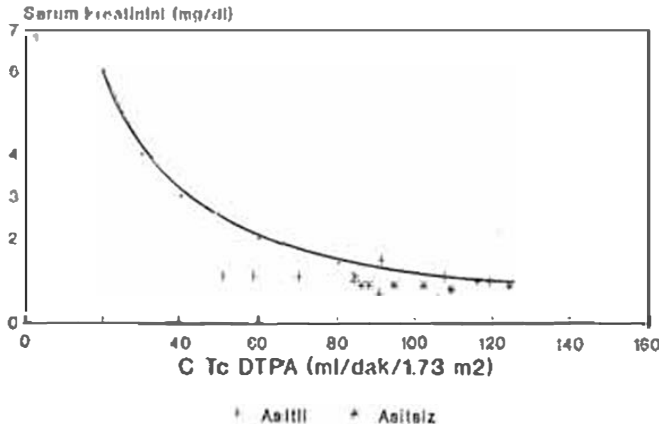
Tablo I: Hastaların özellikleri ve sonuçlar

	asitli	asitsiz	toplam
Hasta sayısı	8	9	17
Ortalama yaş(yıl)	43.7±3.6	44.7±3.1	44.2±2.3
Erkek/Kadın	7/1	7/2	14/3
Bilirubin(mg/dl)	1.3±0.2	0.8±0.0	1.1±0.1
Albumin(g/dl)	3.2±0.2	3.9±0.1	3.6±0.1
Kreatinin(mg/dl)	1.0±0.0	0.9±0.0	1.0±0.0
BUN (mg/dl)	18.1±3.1	12.1±0.5	14.9±1.7
Sodyum (mEq/L)	139±1.9	144±0.8	142±1.1
Osmolar klerens (ml/dak/1.73m ²)	1.3±0.2	2.0±0.3	1.7±0.2
İdrar kreatinini (gr/gün)	1.0±0.1	1.4±0.1	1.2±0.5
Solüt atılımı (mOsm/gün)	559±100	878±105	728±340
FENa ⁺ (%)	0.49±0.1	0.88±0.3	0.69±0.1
Kreatinin klerensi (ml/dak/1.73m ²)	91±7	124±10	108±7
DTPA klerensi (ml/dak/1.73m ²)	83±8	105±16	95±9

Not: Sonuçlar ortalama+ standart hata olarak verilmiştir.

sodyum, değerleri ve idrardaki günlük kreatinin atılımı, fraksiyone sodyum atılımı (FENa⁺), solüt atılımı, osmolar klerens (Cosm), kreatinin klerensi ve DTPA klerensi sonuçları tablo I'de görülmektedir. Kişinin adale kitlesine bağlı olarak günlük kreatinin atılımı 0.5-1.5 gram arasında değişir (11). Bu alt ve üst sınırlar alındığında bir hastada idrarda atılan günlük kreatinin miktarı azalmış, altı hastada ise artmış bulundu. Asitli grupta üç, asitsiz grupta altı hastada endojen kreatinin klerensi DTPA klerensinden daha yüksek bulundu. Kreatinin-DTPA klerens oranları 0.69-1.87 arasında değişiyordu. Asitli, asitsiz hastalar ve tüm hastalarda iki yöntemle bakılan klerensler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$).

Serum kreatinin değerlerine göre beklenen GFH değerleri Şekil 1'de görülmektedir. Şekildeki düz çizgi GFH ile serum kreatinin değerleri arasındaki hipotetik ilişkiyi göstermektedir. Onbir hastada DTPA klerensinin serum kreatinin değerlerine göre beklenen klerensden daha düşük olduğu görülmektedir.



Şekil 1: Serum kreatinin düzeyleri ile GFH'nın karşılaştırılması

TARTIŞMA

Serum kreatinin değeri kronik karaciğer hastalığında karaciğerde yapımın azalmasına, adale kitlesinin azalmasına ve protein alımının yetersizliğine bağlı düşük olabilir(4). Ayrıca kreatinin tubuler sekresyonunun artmasına bağlı olarak kreatinin klerensi gerçek GFH'ndan yüksek olabilir(12). Glomerüler kapiller duvar selektif bir filtre gibi davranıp molekül büyüklükleri ile orantılı olarak nötral molekül geçişini sınırlar. Glomerüler kapiller duvarının DTPA'ya ($rs = 4 A^\circ$) olan geçirgenliği kreatinine ($rs = 3 A^\circ$) yaklaşıp (13). Dokuz hastada DTPA ile ölçülen klerensin kreatinin klerensinden daha düşük olduğu göz önüne alınırsa ve DTPA klerenslerine göre beklenen serum kreatinin değerlerinin daha yüksek ol-

ması gerektiği de düşünülürse idrarda kreatinin atılımının arttığı sonucuna varılabilir. Nitekim bu hastalarda idrarda kreatinin atılımı 0.98-2.14 gram/gün arasında değişiyordu ve 5 hastada 1.5 gram/günün üzerinde idi. Bu verilere dayanarak hastaların en azından bir kısmında tubuler kreatinin hipersekresyonu vardır denebilir. Bu durumda kreatinin klerensi GFH'nın gerçek göstergesi olamaz.

Hiperbilirubinemi de serum kreatinin değerleri düşük ölçülebilir (13). Buna bağlı olarak kreatinin klerensi gerçek GFH'ndan yüksek hesaplanabilir. Ancak bu çalışmadaki hastaların bilirubin değerleri serum kreatininini düşük gösterecek şekilde yüksek değildi.

Volüm ekspansiyonunun dilusyon etkisi ile de serum kreatinin değeri düşük ölçülebilir. Asitli ve asitsiz vakalar arasında fark olmaması bunun fazla önemli olmadığını düşündürüyor. Sonuç olarak bu çalışma kronik karaciğer hastalarında kreatininin böbrek fonksiyonlarında her zaman iyi bir belirleyici olamayacağını göstermektedir. Bu özellikle kreatinin klerensinin ve serum kreatinin değerinin başlıca idrarla atılan nefrotoksik ilaçların kullanılması sırasında böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak kullanılmasının riskli olabileceğini düşündürüyor. Bu durumlarda glomerüler ve tubuler fonksiyonların DTPA veya benzer metodlarla değerlendirilmesi yararlı olabilir. Daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalar konuya açıklık kazandıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Mitch W, Walser M, Bullington GA, et al: A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976; 2: 1326-8
2. Rutherford WE, Blandin J, Miller JP: Chronic progressive renal disease: rate of serum creatinine concentration. *Kidney Int* 1977; 11:62-70
3. Bauer H, Brooks CH, Burch RN: Clinical appraisal creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. *Am J Kid Dis* 1982; 2: 337-46
4. Duarte CG, Elveback LR, Liedtke RR: Creatinine in renal function tests, in Duarte CG(ed): *Clinical Laboratory Procedures and Diagnosis*. Boston, Little Brown & Co Inc, 1980, pl
5. Arief AJ, Chidsey CA: Renal function in cirrhosis and the effects of prostaglandin A1. *Am J Med* 1974; 56:695-701
6. Lancastermore RG, Davidson PL, Earley LE, et al: Renal failure in Laennec's cirrhosis II. *J Clin Inv* 1962; 41: 1922-7
7. Leslie SH, Johnston B, Raali EP: Renal function as a factor in fluid retention in patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Inv* 1951; 30:1200-7
8. Klinger EL Jr, Vaamonde CA, Vaamonde LS, et al: Renal function changes in cirrhosis of the liver. A prospective study. *Arch Intern Med* 1970; 125: 1010-15

9. Papadakis MA, Arieff AI: Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. *Am J Med* 1987; 82: 945-52
10. Dubovsky EV, Russel CD: Quantification of renal function with glomerular and tubular agents. *Semin Nucl Med* 1982; 12:308-29
11. Gurçay A: Böbrek fonksiyonları ve idrar analizi, in Çağlar Ş(ed): Klinik Nefroloji. Ankara, Medial Yayınları, 1985, p 49-57
12. Takabakate T, Ohta H, Ishida Y, et al: Low serum creatinine levels in severe hepatic disease. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1313-15
13. Shemesh O, Golbetz H, Kriss J, et al: Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kid Int* 1985; 28: 830-8
14. Halstead AC, Nanji AA: Artifactual lowering of serum creatinine levels in the presence of hyperbilirubinemia. *JAMA* 1984; 251: 38-9