

Hemodiyaliz ve karaciğer

Doç. Dr. S. Fatih BEŞİŞİK

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastrohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Hemodiyaliz hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma sık karşılaşılan bulgulardandır. Bu hastaların ortalama %30'unda transaminazlarda hafif bir artış kaydedilir (1,2). Etyolojiden sıklıkla hepatit B (HBV) ve C (HCV) virüsleri sorumlu olmakla birlikte, bir kısım vakalarda ilaçlar, tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlı hemosideroz, sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virusu (EBV), bakteriyel infeksiyonlar veya yabancı cisimler karaciğer hastlığının sebebidir. Amiloidoz, polikistik hastalık diyabet, vaskület gibi hastalıklar ise hem böbrek hem de karaciğeri tutabilir.

Genellikle, bu hasta grubunda, karaciğer hastalığından serum transaminazlarında saptanan artışlardan dolayı şüphelenilmektedir. Ancak bunun birkaç sebebeden dolayı yanıltıcı olabilme olasılığı yüksektir:

1. AST artışı, ekstrahepatik lezyonlara (iskelet-kalp kası vs.) bağlı olabilir (3).

2. Üremiye bağlı immunsupresyon, iltihabi yanımı, dolayısı ile de nekrozu baskılayabilir ve transaminazlar minimal artmış veya normal bulunabilir (4).

3. Hem AST hem de ALT kofaktör olarak pridoksal 5'-fosfatı kullanır. Üremik hastalarda pridoksin eksikliği; pridoksin eksikliğine bağlı olarak bu enzimlerin stabilizasyonunu kaybetmesi; diyalizabl bir maddenin enzimler üzerine inhibitör etkisi -bu enzimlerin fonksiyonuna bağlı olarak tayinlerini gerçek-

leştiren yöntemler ile- yalancı olarak düşük bulunmalarına yol açabilir (3,5).

4. Hepatositte ALT ve AST sentezinin supresyonu, hepatositten dolaşma salınımlarının inhibisyonu veya serumdan artmış klirensleri söz konusu olabilir (6).

Dolayısı ile, karaciğer hastalığı tanısı klinik ve histolojik olarak konulmalı, serolojik testler taramanın bir parçası olmalıdır. Ayrıca bu hasta grubunda ALT düzeyinin normal sınırları yeniden belirlenmelidir. Yasuda ve ark. (6) >20 IU/L ALT değerlerinin patolojik olarak kabul edilmesi gerektiğini önermektedirler.

5. Alkalen fosfataz artışı sıklıkla kemik kaynaklıdır.

6. Direk bilirubin artışının eşlik ettiği hiperbilirubinemİ durumlarında, glomerüler filtrasyon azalmış olduğundan, daha aşikar bilirubin artıları kaydedilebilecektir (3).

Hemodiyalizin 1960'lı yıllarda itibaren yaygın olarak kullanılması ile birlikte viral hepatitis, hemodiyaliz hastalarında, sık karşılaşılan bir komplikasyon olduğunu farkına varılmıştır. Yapılan çalışmalar hastaların ortalaması %40'ında en az bir HBV serolojik göstergesinin, %10-15'inde ise HBsAg'nin pozitif olduğunu ortaya koymuştur (7-9). Evde diyalize giren hastalarda ise HBV serolojik göstergeleri prevalansı %1.5-6 bulunmuştur (1,10). Bu ise hemodiyaliz hastalarının daha sık transfüzyon ihtiyacının yanı sıra, bulaş-

Hemodiyaliz hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma sık karşılaşılan bulgulardandır. Bu hastaların ortalama %30'unda transaminazlarda hafif bir artış kaydedilir. Etyolojiden sıklıkla hepatit B (HBV) ve C (HCV) virüsleri sorumlu olmakla birlikte, bir kısım vakalarda ilaçlar, tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlı hemosideroz, sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virusu (EBV), bakteriyel infeksiyonlar veya yabancı cisimler karaciğer hastalığının sebebidir.

mada hastane ortamının önemini yansıtmaktadır. HBsAg seropozitif hastaların ortalama 1/3-2/3'ü hemodiyaliz programına girdikten sonra infeksiyonu edinmektedir. Bu çalışmada kan transfüzyonları, iğneler, diyaliz makinaları, sorumlu tutulmuş olmakla birlikte, en önemli bulaş yolu replikatif infeksiyonlu- hastalar (hastaların %40-60'i) veya sağlık personeli ile yakın temas, aynı ortamı paylaşmadır (10).

Üremiye bağlı immunosupresyon zemininde hemodiyaliz hastalarında HBV infeksiyonu genellikle asemptomatik seyretmekte, tanı transaminaz yüksekliliklerinin veya HBsAg seropozitifliğinin saptanması ile konulabilmektedir (11). Bununla beraber, hastalık %60-80 vakada kronikleşir (9). Ancak, bu olguların %10'unda persistan transaminaz yükseklilikleri tespit edilir. Erkek hastalarda kronikleşme olasılığı daha yüksektir. Transaminaz düzeyleri normal veya hafifce yüksek olsa bile karaciğer hastalığı progresif olabilir (12).

Hemodiyaliz hastalarında üremiye ve transplantasyon yapıldığı takdirde verilen ilaçlara bağlı immunosupresyonun diğer önemli bir sonucu ise viral replikasyonun artmasıdır. Bu hastalarda serumdaki HBV partiküllerinin titresi (10^{6-9} DNA molekülü/ml serum), HCV (10^{4-5} RNA molekülü/ml) veya HIV (10^3 RNA/ml) partiküllerinin titresinden çok daha yüksektir (13-15).

Hemodiyaliz programına alınacak her hasta da HBV serolojik göstergelerine bakılmalı, serolojik göstergeleri negatif olan hastalar erkenden çift doz olarak aşılanmalıdır ve 6 ay ara ile HBsAg, antiHBc, antiHBs serolojik göster-

geleri ile izlenmelidir. Bununla beraber, üremiye bağlı immunosupresyon sebebi ile hastaların ancak %50-60'ında aşya yanıt gelisiş (16) ve gelişen yanıt genellikle düşük antikor titreli, kısa sürelidir. Nitekim, yapılan kontrollü bir çalışmada aşılanan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında HBV infeksiyonu insidansı farklı bulunmamıştır (17). Dolayısı ile, hemodiyaliz hastalarında ilave korunma yöntemleri de büyük önem kazanmaktadır: Mümkün olduğu kadar transfüzyondan kaçınmalı, üremik aneminin tedavisinde rekombinan eritropoetine ağırlık verilmelidir. Diyaliz personeli aşılanması, HBsAg seropozitif olanlar başka ünitelerde çalıştırılmalıdır. Ayrıca kronik HBV infeksiyonlu hastalar ile aynı ortamı paylaşma da önemli bir risk faktöridür; bu hastalar için ayrı üniteler (ayrı makine, ayrı oda) oluşturulmalıdır. Tüm bu tedbirler ile Batı Ülkelerinde, hemodiyaliz hastalarında HBV insidensini %0.1'le re indirebilmek mümkün olmuştur (18).

Ülkemizde, HCV sıklığının en yüksek olduğu grup, hemodiyaliz ve renal transplantasyon hastalarıdır (8,19). Hemodiyalizde kalma süresi, kan ve kan ürünleri transfüzyonları ve nosokomiyal bulaşma en önemli risk faktörleridir (10,20). Tüm immün yetersizlikli hastalarda olduğu gibi, üremik hastalarda da EIA testleri yalancı olarak negatif bulunabilir (20).

Diyaliz hastalarında akut HCV hepatiti genellikle anikterik olup sıklıkla asemptomatik seyretmektedir. Hastalığın hemen daima kronikleşmesine rağmen olguların %30-60'ında transaminaz yükseklilikleri izlenmekte, bu ise tanıyı geciktirebilmektedir (21,22).

Hemodiyaliz programına alınacak her hastada HBV serolojik göstergelerine bakılmalı, serolojik göstergeleri negatif olan hastalar erkenden çift doz olarak aşılanmalıdır ve 6 ay ara ile HBsAg, antiHBc, antiHBs serolojik göstergeleri ile izlenmelidir. Bununla beraber, üremiye bağlı immunosupresyon sebebi ile hastaların ancak %50-60'ında aşya yanıt gelişir ve gelişen yanıt genellikle düşük antikor titreli, kısa sürelidir.

Hemodiyaliz hastalarında viremi ile serum ALT düzeyleri veya karaciğer hastalığının düzeyi paralellik göstermemektedir. Dolayısı ile karaciğer hastalığının derecesi ancak biyopsi ile doğru olarak tespit edilebilmektedir. Anti-HCV pozitif diyaliz hastalarında karaciğer histolojisi ise, sıklıkla değişik derecelerde kronik hepatiti göstermektedir (19-22). Ancak siroz seyrek bir bulgudur.

Diyaliz hastalarında, HCV infeksiyonunun proqnoza etkisi bilinmemektedir. Bu hastaların çoğu transplantasyon yapılmadığı takdirde, karaciğer yetersizliğinden çok, üremi ve komplikasyonları ile kaybedilmektedir. Kronik HBV infeksiyonu için de hemen hemen benzer durum söz konusudur. Dolayısı ile diyaliz hastalarında, kronik viral hepatitler, genellikle bu hastalar renal transplantasyon adayı olarak değerlendirildiklerinde prognoz açısından önem kazanmaktadır. Günümüzde, kronik viral hepatitlerin tedavisinde ise etkinliği gösterilmiş tek ilaç alfa interferondur. Üremik hastalarda alfa interferon kanda birikmez (23). Molekül ağırlığı 16 000'den daha fazla olduğundan, hemodiyaliz ile anlamlı bir klirensi de söz konusu değildir (24). Ünitemizde renal transplantasyon adayı, kronik replikatif HBV ve/veya HCV hepatitli, hastalarda alfa interferon tedavisine yanıt non-üremik hastalardan farklı bulunmamıştır (25).

Hemodiyaliz hastalarında görülebilen diğer karaciğer lezyonları içerisinde- karaciğer hematому, hemorajik kolesistit, karaciğerde diffüz kalsifikasyon, silikon birikimi ve kan transfüzyonlarına bağlı hemosideroz sayılabilir (1,4).

Hemodiyaliz hastalarında spontan kanama

epizodları görülebilir. Spontan kanama epizodlu hastaların %1.5'unda sağ üst kadran ağrısı, hassasiyeti, ateş, hematokritte azalma, alkalen fosfatazda artış ile karakterize karaciğer hematomu saptanabilir. Santral hematomlar basitçe direne edilirken subkapşüler yırtığa ve kanamaya yol açanlar parsiyel hepatektomi gerektirebilir. Hemorajik kolesistit ise sağ üst kadran ağrısı, ateş, bulantı, kusma, lökositoz ile karakterize olup tedavi basit kolesistektomidir (1).

Hemodiyaliz hastalarında, makinanın özellikle kan pompalama ünitesinde bulunan silikon tüplerden kaynaklanan silikon partiküller karaciğere yerleşip granulomlara, inflamasyona ve fibroza yol açabilir. Coğu kez asemptomatik olmakla birlikte ateş, halsizlik yapabilir.

Hemodiyaliz hastaları, sık kan transfüzyonları sonucu, karaciğerde masif demir birikimi ile karşımıza gelebilirler. Plazma ferritin dü-

Ülkemizde, HCV sıklığının en yüksek olduğu grup, hemodiyaliz ve renal transplantasyon hastalarıdır.
Hemodiyalizde kalma süresi, kan ve kan ürünleri transfüzyonları ve nosokomiyal bulaşma en önemli risk faktörleridir. Tüm immün yetersizlikli hastalarda olduğu gibi, üremik hastalarda da EIA testleri yalancı olarak negatif bulunabilir

Asit, diyaliz hastalarında karşılaşılabilen diğer bir problemdir. Bu durumda parasentez fizik muayenenin bir parçası olmalı, transuda-eksuda ayırımının yanısıra, serum-asit albumin farkına da bakılmalıdır. Serum-asit albumin farkı >1.1 gr/dl ise asit portal hipertansiyona, sıkılıkla da karaciğer sirozuna, bir kısım hastada ise kalp yetersizliğine bağlıdır. Eksuda vasıflı asitte başta tüberküloz olmak üzere infeksiyöz sebepler ekarte edilmelidir. Bir kısım hemodiyaliz hastasında ise asit eksuda vasıflıdır, serum-asit albumin farkı <1.1 gr/dl'dir, ancak asiti açıklayacak bir sebep (infeksiyon, neoplasm, miksödem, pankreatit...) bulunamaz. Bu durumda, su ve tuz yüklenmesinin yanı sıra üremik inflamasyona bağlı periton irritasyonu etyolojiden sorumlu olabilir.

zeyleri yüksektir. Kemik iliğinin demir boyamaları, tanıda güvenilir değildir. Tedavi için her hemodiyaliz seansından önce desferriok-samin verilir.

Peliosis hepatis, renal transplantasyon yapılmış hastalarda daha sık karşılaşılan bir sorun olmakla birlikte, hemodiyaliz hastalarında da bildirilmiştir (26,27).

Asit, diyaliz hastalarında karşılaşılabilen diğer bir problemdir. Bu durumda parasentez fizik muayenenin bir parçası olmalı, transuda-eksuda ayırımının yanısıra, serum-asit albumin farkına da bakılmalıdır. Serum-asit albumin farkı >1.1 gr/dl ise asit portal hiper-

tansiyona, sıkılıkla da karaciğer sirozuna, bir kısım hastada ise kalp yetersizliğine bağlıdır. Eksuda vasıflı asitte başta tüberküloz olmak üzere infeksiyöz sebepler ekarte edilmelidir. Bir kısım hemodiyaliz hastasında ise asit eksuda vasıflıdır, serum-asit albumin farkı <1.1 gr/dl'dir, ancak asiti açıklayacak bir sebep (infeksiyon, neoplasm, miksödem, pankreatit...) bulunamaz (28-30). Bu durumda, su ve tuz yüklenmesinin yanı sıra üremik inflamasyona bağlı periton irritasyonu etyolojiden sorumlu olabilir. Tedavi renal transplantasyondur. Renal transplantasyon adayı olmayan hastalarda ise bilateral nefrektomi denenebilir (30).

KAYNAKLAR

- Rodes J, Arroyo V.: The liver in urogenital diseases. In: Mc Intyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J (eds). Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford, Oxford University Press s:1181-1188, 1991.
- Cello JP, Grendell JH.: The liver in systemic conditions. In: Zakkim D, Boyer T (Eds), Hepatology, A textbook of liver disease. Vol II, Philadelphia, WB Saunders Comp., s:1411-1437, 1990.
- Stolz A, Kaplowitz N: Biochemical tests for liver disease. In: Zakkim D, Boyer T (Eds), Hepatology, A textbook of liver disease. Vol II, Philadelphia, WB Saunders Comp., s:637-667, 1990.
- Debure A, Degos F, Pol S, et al: Liver diseases and hepatic complications in renal transplant patients. Adv Nephrol 17:375, 1988.
- Demir K, Aysuna N, Beşşik F, et al.: Hemodiyaliz hastalarında piridoksin hidroklorür kullanımının serum aspartat aminotransferaz düzeyi üzerine olan etkisi (Üremi ve B6 vitamininin etkileşimi). İstanbul Tıp Fak Mec 58:2,28-30, 1995.
- Yasuda K, Okuda K, Endo N, et al.: Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. Gastroenterology 109: 1295, 1995.
- Marmion BP, Tonkin RW. Control of hepatitis in dialysis units. Br Med Bull 28:169, 1972.
- Erek E, Ataman R, Dalmak S, Apaydın S.: Türkiye'de Nefroloji-Dializ ve Transplantasyon 1991. Türk Nefroloji Derneği Yayınları No:5, İstanbul 1992.
- Jadoul M, Van Y Persele de Strihou C. Viral hepatitis in dialysis patients. Trends exp Clin Med, 4:36, 1993.
- Neto MC, Draibe SA, Silva AEB, et al.: Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. Nephrol Dial Transplant 10:240, 1995.
- Josselson J, Kyser BA, Weir MR, Sadler JH. Hepatitis B surface antigenemia in a chronic hemodialysis program: lack of influence on morbidity and mortality. Am J Kidney Dis 9:456, 1987.
- Pol S, Debure A, Degott C, et al.: Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. Lancet 335:878, 1990.
- Jalava T, Ranki M, Bengtstrom M, et al.: A rapid and quantitative solution hybridization method for detection of HBV DNA in serum. J Virol Methods 36:171, 1992.
- Garson JA, Brillanti S, et al.: Hepatitis C viremia rebound after successful interferon therapy in patients with chronic non-A non-B hepatitis. J Med Virol 37:210, 1992.
- Holodniy M, Katzenstein DA, et al.: Reduction in plasma human immunodeficiency virus ribonucleic acid after dideoxynucleoside therapy as determined by polymerase chain reaction. J Clin Invest 88:1755, 1991.
- Köhler H.: Hepatitis B immunization in dialysis patients-is it worthwhile? Nephrol Dial Transplant 9:1719, 1994.
- Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, et al.: Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis: immunogenicity and efficacy. N Engl J Med 311:496, 1984.
- Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP, et al.: Report on management of renal failure in Europe XXII, 1991. Nephrol Dial Transplant 7(suppl 2):7, 1992.
- Beşşik F, Ökten A, Sever M, et al. Renal transplantasyon yapılmış hastalarda anti-HCV seropozitifliğinin klinik önemi. Klinik,

- 6:31, 1994.
20. Garcia G, Terrault N, Wright TL. Hepatitis C virus infection in the immunocompromised patient. *Semin Gastrointestinal Dis* 6:35, 1995.
21. Caramelo C, Ortiz A, Aguilera B, et al.: Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 22:822, 1993.
22. Pol S, Romero R, Zins B, et al.: Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialysed patients: significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 44:1097, 1993.
23. Cheeseman S, Rubin R, Stewart J, et al.: Controlled clinical trial of prophylactic human leukocyte interferon in renal transplantation. *N Engl J Med* 300:1345, 1979.
24. Hirsch M, Tolkoff-Rubin N, Kelly A, Rubin R: Pharmacokinetics of human and recombinant leukocyte interferon in patients with chronic renal failure who are undergoing hemodialysis. *J Infect Dis* 148:335, 1983.
25. Beşüşik F, Kaymakoğlu S, Sever M, et al: Kronik C hepatitli hemodializ hastalarında alfa interferon tedavisinin yeri. *Viral Hepatit Dergisi* (baskıda)
26. Hillion D, De Viel E, Bergue A, et al.: Peliosis hepatitis in chronic a hemodialysis patient. *Nephron* 35:205, 1983.
27. Izumi S, Nishiuchi M, Kameda Y, et al.: Laparoscopic study of peliosis hepatitis and nodular transformation of the liver before and after renal transplantation: natural history and etiology in follow-up cases. *J Hepatol* 20:129, 1994.
28. Craig R, Sparberg M, Ivanovich P, et al.: Nephrogenic ascites. *Arch Intern Med* 134:276, 1974.
29. Wang F, Pillay VKG, Ing TS, Armbruster KFW, Rosenberg JC.: Ascites in patients treated with maintenance hemodialysis. *Nephron* 12:105, 1974.
30. Feingold LN, Gutman RA, Walsh FX, Gunnels JC.: Control of cachexia and ascites in hemodialysis patients by binephrectomy. *Arch Intern Med* 134:989, 1974.

