

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4.DAHİLİYE KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: UZ. DR. REFİK DEMİRTUNÇ

**ANTİ-HCV POZİTİF HEMODİYALİZ
HASTALARINDA SERUM FERRİTİN İLE
İNTRA-ERİTROSİTER FERRİTİN İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan MAĞİN

İSTANBUL 2007

ÖNSÖZ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince katkı ve desteklerinden dolayı, hastanemiz başhekimi Prof.Dr.Yusuf ÖZERTÜRK'e, asistanlık eğitimim süresince başhekimlik yapmış olan eski başhekimimiz Prof. Dr. Suphi ACAR'a, Doç. Dr. Mücahit GÖRGEÇ'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

İç Hastalıkları asistanlığı eğitimim boyunca benden yardım, bilgi ve desteğini esirgemeyen, değerli hocalarım, 4.İç hastalıkları eski klinik Şefi Doç. Dr. Haluk ŞAVLI'ya ve 3. İç Hastalıkları Kliniği Şefi Uz. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a; başasistanlarım Dr. Figen Noyan, Dr. Atalay Surerdamar, Dr. Banu Bunyak, Dr.Nalan Usalan ve Dr. M. Fatih Akdoğan'a eğitimime yaptıkları katkılardan dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince tamamladığım rotasyonlarımda benden tecrübe ve bilgilerini esirgemeyen hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servis şefi Doç. Dr. Paşa GÖKTAŞ'a, tezimin her aşamasında büyük yardımları bulunan hastanemiz Nefroloji ünitesinden Dr. Pınar Seymen ve İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. H. Oktay Seymen'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık ve tez çalışmalarım süresince benden yardımlarını esirgemeyen Dr. Uğur Ersoy'a ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen aileme ve biricik kızım Beril'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr.Hasan MAĞİN

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD.....	15
BULGULAR.....	17
TARTIŞMA	21
ÖZET	27
KAYNAKLAR	30

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmeyen organ veya sistem hemen hemen yoktur.

Hastaların klinik semptom ve bulguları altta yatan patoloji, böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50ml/dakikanın altına inince semptomlar başlar. İlk semptomlar ise anemi ve noktüridir. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dakikaya inince ise son dönem böbrek yemeziğinden bahsedilir ve hastalar hemodiyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar.

Hemodiyaliz; hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Hemodiyalize giren renal yetmezlikli hastalarda hepatit C virüs enfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Hepatit C virüs prevalansı genel popülasyonda ülkeler arası farklılık gösterse de %0.3-1.6 arasında değişmektedir. Türk Nefroloji Derneğinin 1999 yılı verilerine göre 9967 hemodiyaliz hastasının 3609 tanesinde(%36.2) Anti-HCV pozitifdir. Ancak bazı diyaliz ünitelerinde hepatit C virüsüne karşı antikor prevalansı %80'lere kadar çıkmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun sık olmasının nedeni olarak, işlem sırasında veya işlem sonrasında yapılan kan transfüzyonları, kan ürünleri ile bulaşmış iğne batması ve nazokomiyal bulaşma sayılmaktadır.

Anemi, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yaşam kalitesini olumsuz etkileyen en önemli ve sık nedenlerden birisidir. Kronik böbrek yetmezliğinde aneminin en sık nedeni eritropoetin üretim yetersizliğidir. Bunun yanı sıra demir eksikliği, hemoliz, üremik toksinler, yetersiz diyaliz, kanama, alüminyum birikimi, hiperparatiroidi, folik asit eksikliği, B12 vitamin eksikliği de anemiye katkıda bulunur. Aneminin tedavisinde, eritropoetin yanı sıra demir ve folik asit replasmanı ile birlikte olabilecek enfeksiyonların tedavisi önemlidir. Bu hastalarda eritropoetin tedavisinin başarısız olmasının en sık nedeni demir depolarının yetersiz olmasıdır. Günümüzde demir depolarını en iyi gösteren test serum ferritin düzeyidir. Akut faz reaktanı olması nedeniyle serum ferritin düzeyi akut ya da kronik enfeksiyonlarda depo demirinden bağımsız olarak yükselir. Yapılan çalışmalarda Hepatit C virüs enfeksiyonuna bağlı olarak dokulardan salınan sitokinlerin serum ferritin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Bu da hemodiyaliz hastalarındaki demir depolarını gösterme ya da demir replasmanı takibinde serum ferritin düzeyinin iyi bir belirteç olamayacağını düşündürmektedir. Son zamanlarda inflamasyondan etkilenmeyen , yanı sıra serum ferritin taşıdığı handikapları taşımayan, eritrosit içi ferritin hemodiyaliz hastalarında demir durumunun değerlendirilmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmamızdaki amaç; Hepatit C virüs enfeksiyonu bulunan hemodiyaliz hastalarında intraeritrositer ferritin vücut demir deposunu serum ferritinden daha iyi gösteren bir belirteç olup olmadığını karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir ¹. Glomerüler filtrasyon hızı genellikle aylar ve/veya yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, temelde yatan nedene göre büyük değişiklik gösterir. Klinik açıdan kronik böbrek yetmezliği asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından üremiye kadar değişen bir spektrum gösterir. Hastaların klinik semptom ve bulguları altta yatan patoloji, böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliğinin erken evresinde sadece böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Böbreği ekskresyon, biyolojik ve regülatör fonksiyonları genellikle iyi olduğu için klinik belirti ve/veya bulgu yoktur. Genellikle glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar septomsuzdur. Hastaların ilk septomları noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Böbrek yetmezliğinin ilerlemesiyle birlikte, glomerüler filtrasyon değeri 20-25ml/dakika olunca böbreğin ekskresyon, biyosentez ve regülasyon fonksiyonlarının büyük ölçüde bozulması klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi ve hemen hemen her organ sistemiyle ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar. Bu devrede hastalar diyaliz veya renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar ².

Kronik renal yetmezliği ve renal replasman tedavisi aynı hastalığın bir

devamı olarak düşünölmelidir. Örneğın kronik hemodiyaliz normal renal fonksiyonun % 10-15'i olarak kabul edilir. Endojen renal fonksiyon kaybının mümkün olduğu kadar engellenmesi hastalar için hemodiyalizden daha faydalıdır. Kronik böbrek yetmezliğı olan hastalar “Vaskülopati” olarak kabul edilmeli ve kardiyovasküler risk faktörleri ciddi bir şekilde aranmalı ve de tedavi edilmelidir. Son dönem böbrek yetmezliğı olan hastalarda en önemli ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır ³. Hemodiyaliz hastalarının yaş ve cinsiyet açısından eş olan normal insanlara göre kardiyovasküler hastalıklara bağılı ölüm riskinin 20-30 kat arttığıının bilinmesi durumun önemini daha çok göstermektedir ⁴. Son dönem böbrek hastalığı olanlarda ve hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler hastalıklar üzerine yapılmış geniş ve kapsamlı çalışmalarda en önemli risklerin hipertansiyon , hiperlipidemi, sigara içimi, diyabetes mellitus varlığı ve anemi olarak tespit edilmiştir ⁵. Son dönem böbrek yetmezliğı ve hemodiyaliz hastalarında, anemi sol ventriköl hipertrofisi ve dilatasyonu gelişiminin , kalp yetmezliğı oluşumunun ve mortalitenin bağımsız bir risk faktörüdür. Çalışmalar aneminin düzeltilmesinin kardiyovasküler hastalık riskini ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir ⁶.

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Anemi:

Kronik böbrek yetmezliğinde anemi en önde gelen problemlerden biridir. Aneminin gelişimi kronik böbrek yetmezliğinin ilerlemesiyle paralellik gösterir. Hemodiyalize başlayan hastaların yaklaşık üçte ikisinin hematokrit seviyeleri %30' un altındadır. NKF-DOQI (National Kidney Foundation Clinical Practice Guidelines For Initiation of Dialysis) tarafından belirlenen hemoglobin değeri 11-12 gr/dl arasındadır. Tedavi edilmemiş anemi kardiyovasküler morbidite ve

mortaliteye katkı sağlar.

Kronik böbrek hastalarında anemi ilk kez 1836 yılında Richard Bright tarafından hastalardaki solukluk ile tanımlanmış daha sonra 1922 yılında kronik glomerulonefritli hastalarda eritrosit üretiminin kemik iliği düzeyindeki yetersizliğe bağlı olması nedeniyle anemi olduğu ifade edilmiştir ^{7,8}. Kronik böbrek yetmezliğinde aneminin en önemli nedeni, eritropoetin üretim yetersizliğidir ⁹. Böbrekler azalmış oksijen dağılımına ikincil olarak bir glikoprotein olan eritropoetin hormonunu sentez ve sekrete ederler ¹⁰. Ancak kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemilerde hemoglobin değerindeki düşüklüğe rağmen plazma eritropoetin düzeyi düşüktür ¹¹. Bu nedenle kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemide eritropoetin kullanımının bu hastalarda hem yaşam kalitesini arttırdığı, morbiditeyi azalttığı hem de hospitalizasyon oranını düşürdüğü gösterilmiştir ¹².

Bunun dışında azalmış eritrosit yaşam süresi , eritropoezin üremik inhibitörleri ve azalmış demir absorpsiyonu , gastrointestinal sistem kanamaları, sık tekrarlanan kan tetkiklerine bağlı kan kaybı ve hemodiyaliz sırasındaki kayıplar gibi diğer faktörler de aneminin gelişmesine katkı sağlar. Hemodiyaliz sırasında folik asit kaybı folat tedavisini gerekli kılar. Enfeksiyon, inflamasyon, malignensi ve yüksek paratiroid seviyeleri eritrosit maturasyonunu inhibe ederek anemiye katkıda bulunur ¹³.

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Anemi Tanımı:

Günümüzde yaygın olarak kullanılan 2000 yılında yayınlanan NKF-DOQI tedavi kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı olan erişkin erkek ve post

menopozal kadınlarda hemoglobin 12 g/dl veya hematokrit %37'nin altında ise aneminin varlığından bahsedilir. Bu rakam premenopozal kadınlar için hemoglobin 11g/dl ve hematokrit %33 olarak belirlenmiştir ¹⁴. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında glomerüler filtrasyon değeri ile anemi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında; glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 30 ml/dk'nın altına düşmesi veya serum kreatinin değerinin 2.2 mg/dl'nin üzerine çıkması ile birlikte hemoglobin değeri 11g/dl düzeyinin altına iner ve anemi gelişir. Fakat diyabetik hastalarda anemi, renal hiperfiltrasyon ve kırmızı küre deformasyonunun yüksek olmasından dolayı daha yüksek GFH düzeylerinde bile (genellikle GFH <45 ml/dk) gözlenebilir ¹⁵.

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Aneminin Değerlendirilmesi:

Kronik böbrek yetmezliği hastaları öncelikle anemi açısından dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile gözden geçirilmelidir. Avrupa kronik böbrek yetmezliğinde anemi tanı ve tedavi kılavuzunca önerilen ilk basamak laboratuvar tetkikleri Tablo-1' de özetlenmiştir.

Tablo-1: Aneminin tespitinde yapılması gereken basit laboratuvar testleri:

- Hemoglobin konsantrasyonu
- Kırmızı küre testleri (MCV,MCH)
- Mutlak retikülosit sayımı
- Serum ferritin ölçümü ile demir deposu tayini
- Eritropoez için demir desteğinin tespitinde
 - Hipokrom kırmızı küre yüzdesi tayini (normal<%2.5)
 - Transferrin saturasyonu (normal>%20)
- C-reaktif protein tayini

Ancak makrositoz varlığında ya da hipotiroidizm, hemoglobinopati, hemoliz, intestinal kan kaybı gibi durumlardan şüphelenildiğinde tanı ve tedavi kılavuzu ilave testleri Tablo-2'de önermektedir ¹⁶.

Tablo-2: Genişletilmiş laboratuvar testleri

- Serum Vitamin B12 ve folik asit düzeyleri
- Periferik yayma
- Hemoliz testleri (haptoglobulin, laktatdehidrojenaz, bilirubin, Coomb's testi)
- Serum ve/veya idrar protein elektroforezi ve immünblotting
- Serum alüminyum düzeyi
- Kemik iliği incelemesi
- Gaitada gizli kan tayini

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında günümüzde yaygın olarak kullanılan kılavuza göre yeterli demir deposu için serum ferritin düzeyinin 100µl 'ye eşit veya fazla, hipokrom kırmızı küre sayısının %10'dan az ve transferrin saturasyonunun %20'den yüksek olması gerekmektedir ¹⁷.

Demir Metabolizması ve Eksikliği :

Hücresel düzeyde bir çok metabolik olayın gerçekleşmesinde demire ihtiyaç duyulmaktadır. İnsan vücudunda demir, depo demiri ve fonksiyonel demir olmak üzere iki formda bulunur. Normalde vücutta 2-4 gr civarında demir bulunur ve bu demirin yaklaşık %30'luk kısmı karaciğer, dalak ve retiküloendotelial sistemde depo demiri olarak yer alır. Fonksiyonel demir ise

vücutta pekçok enzim ve protein tarafından aktif olarak kullanılan demirdir. Vücuttaki demirin %65'ten fazlası hemoglobine bağlı olarak bulunur. Plazmada transferrin aracılığıyla depo ve fonksiyonel demir arasında sürekli bir değişim olmaktadır ve transferrine bağlı demir total vücut demirinin sadece %0.1'ini teşkil etmektedir. Demirin en önemli kullanım alanı eritrosit yapımı olup, eritrositlerin günlük demir ihtiyacı ortalama 20 mg 'dır ve bu ihtiyacın büyük çoğunluğu, vücutta yıkılan eritrositlerdeki demirden karşılanmaktadır. Vücuttaki demir kaybı günlük 1 mg dolayındadır ve gastrointestinal sistem tarafından emilen demir miktarı bu ihtiyacı karşılamak için yeterlidir. Demir emilimi en fazla duodenum ve proksimal jejunumda olmaktadır ^{18,19}. İnsanlarda demirin vücuttan atılımı için fizyolojik bir yol olmaması nedeniyle intestinal demir emiliminin regülasyonu kritik önem taşır. Eksiklik durumlarında intestinal demir emilimi 8-10 kat artabilir.

Demir eksikliğinde ilk oluşan, kemik iliğinde hemosiderin olarak depolanmakta olan demir miktarında azalmadır. Kemik iliği demir depoları tüketildiği zaman ise transferrin saturasyonu azalır ve hastalarda demir eksikliği eritropoezinin bulguları görülmeye başlar. Demir eksikliği anemisinde ilk biyokimyasal bulgu eritrosit serbest protoporfirin ve çinko protoporfirin düzeyinin artmasıdır. Takiben normokrom normositik anemi gelişir. Hipokrom mikrositer anemi demir eksikliğinin geç bulgusudur ve mutlak eksiklik oluştuğunu gösterir. Retikülosit hemoglobin seviyesinin azalması demir eksikliğindeki eritropoezisinin yetersizliğini göstermede faydalı erken bir bulgudur ²⁰.

Kronik böbrek yetmezliğinde anemi ve demir metabolizması:

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemide pek çok sebebi olmakla birlikte en önemli sebebi eritropoetin yetersizliğidir. Eritropoetin yetersiziği normokrom normositer anemiye neden olur ve hemodiyaliz hastalarında morbidite ve mortaliteyi arttıran kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlar. Eritropoetin yetersizliği dışında anemiye sebep olan diğer faktörler dışında demir eksikliği, gastrointestinal kan kaybı, folat eksikliği, kemik iliği fibrozu ile giden hiperparatiroidi, alüminyum toksisitesi ve eritropoezin üremik toksinler tarafından supresyonudur.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında ve hemodiyalize girmekte olanlarda demir eksikliğine yol açan faktörler arasında ; kronik hastalığa bağlı olarak gelişen iştahsızlık, kısıtlamaya bağlı düşük proteinli hayvansal gıda alım azlığı, demir alımında azalma, sindirim sorunları sayılabilir. Yapılan çalışmalar henüz diyalize girmeyen kronik böbrek yetmezliği olanlarda üremiye sekonder mukozal değişikliklere ve intestinal flora değişimine bağlı olarak demir emiliminde azalma olduğunu göstermektedir. Hemodiyaliz hastalarında hiperfosfatemi ve sekonder hiperparatiroidiyi önleme açısından kullanılan ilaçlardan kalsiyum ve fosfor bağlayıcılar intestinal demir emilimini engellemektedir ^{21,22,23,24}. Kronik böbrek hastalığında sık kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin efferent arterioldeki rezistansı azaltarak ve peritubuler oksijenasyonu arttırarak eritropoetini baskılamak suretiyle anemiye katkı sağladığı iddia edilmektedir ²⁵. Teofilin de adenoziini antagonize etmek suretiyle eritropoetin üretimini baskılayarak anemiye neden olur ²⁶. Sağlıklı kişilerde günde ortalama 1 mg demir kaybı olurken kronik böbrek hastalığı

olanlarda ise bunun yaklaşık dört katı kayıp olmaktadır. ⁵¹Cr ile işaretli eritrositlerle yapılan kantitatif çalışmalarda sağlıklı bireylerde günlük 0.82 ml olan gaitayla kan kaybı kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda 3.15 ml olduğu saptanmıştır ²⁷. Aynı zamanda gastrointestinal yakınmalarda sık kullanılan ilaçların da demirin emilebilir formunu engelledikleri gösterilmiştir ²⁸. Kronik böbrek yetmezliği olanlarda normal popülasyondan artmış oranda mide ve intestinal sistemde anjiodisplaziye rastlanmaktadır ²⁹. Yanısıra kronik böbrek hastalığı olanlarda en sık rastlanan erozif gastrit ve duodenitin kanamaya meyil teşkil ettikleri ve intestinal kan kaybına yol açtıkları kabul edilmektedir. Sıklık sırasına göre duodenit, gastrit, özefajit %60, %22, %13 olarak tespit edilmiştir ³⁰. Koagülasyon sisteminin bozukluğu sonucu oluşan kan kayıpları, kardiyovasküler hastalıkları ve arterio-venöz fistül trombozunu önlemeye yönelik kullanılan ilaçlar demir kaybına katkıda bulunan durumlardır ^{31,32}. İlave olarak hemodiyaliz hastalarında hemodiyaliz membranından ve setlerden olan kan kayıpları, sık tekrarlanan kan testleri için alınan kan numuneleri, işlem sırasında ve sonrasında fistül yerinde olan kanamalar ile oluşan kan kayıpları demir eksikliğine neden olur. Hemodiyaliz hastasında yıllık ortalama elementer demir kaybı 1-1.5 gr dolayındadır ³³.

Dolaşımdaki hemoglobin miktarıyla birlikte kemik iliğindeki boyanabilir demir(hemosiderin), toplam vücut demir depolarının gösterilmesinde standart testi olarak kabul edilir. Fakat üzerinde durulması gereken nokta kemik iliğindeki hemosiderin miktarının toplam vücut demir deposunu yansıttığıdır ve kemik iliğinin ihtiyacı olan demirin yeterliliğini göstermediğidir. Kronik inflamasyon ve malignensi vakalarında sıklıkla görüldüğü gibi kemik iliğinde hemosiderin

boyanması, eritropoez için yeterli demirin eritronlara ulaştığını belirtmez.

Kronik böbrek yetmezliğinde de demir eksikliğini tespit etmek basit değildir. Bu hastalarda görülen kronik inflamasyon serum transferrin konsantrasyonunu azaltmakta ve serum ferritinini ise yükseltmektedir. Buna özellikle makrofajlar tarafından salgılanan tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökin-1 gibi sitokinlerin dolaşımında artmasına paralel olarak demirin eritroid prekürsörlere aktarımının engellemesi yol açar ³⁴. Kronik hastalıklarda birtakım sitokinlerin aşırı salınımına bağlı olarak eritropoez baskılanmaktadır. C-reaktif protein düzeyi yüksek olan hemodiyaliz hastalarında rHuEPO (Rekombinant insan eritropoetin) direnci olduğu gösterilmiştir ³⁵. Yapılan çalışmalarda tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), interlökin-1 (IL-1) ve interferon gama (INF-gama), eritropoetin ve demirin kemik iliği düzeyindeki etkilerini inhibe ettiği gösterilmiştir ³⁶. Hemodiyaliz hastalarında sitokinlerin renal klirensinin azalması, enfeksiyonlar ve Hepatit C seropozitifliği inflamasyona katkıda bulunur. Kronik inflamasyon sürecinde görülen yüksek sitokin düzeyleri ferritin sentezinde transkripsiyonel düzeyde artışa ve transferrin üretiminde azalmaya yol açtığı bildirilmektedir ³⁷. Son yıllarda kronik inflamasyon, karaciğer hastalığı ve neoplazm gibi serum ferritinini yanlış olarak yükseldiği ve demir depolarını tam gösterememesi nedeniyle bu durumlardan etkilenmeyen yeni bir belirteç olan eritrosit ferritini kullanılmaktadır. Eritrosit ferritini hemoglobin sentezi sırasında eritroblastlarda oluşan ferritin kalıntısıdır ³⁸. İzoelektrik analizde asidik, nötral ve bazik olmak üzere üç formu vardır. Asidik formu kemik iliği eritroid prekürsör anormalliğini daha büyük oranda yansıttığından demir eksikliği anemisinde önemlidir ³⁹. Bu belirtecin kronik inflamasyondaki demir eksikliği anemisinde

demir depolarını serum ferritinden daha doğru gösterdiği ifade edilmektedir ⁴⁰. Eritrosit ferritini kronik renal yetmezlikte demir statüsünü gösteren güvenilir bir belirteçtir ⁴¹. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında eritrosit ferritini ile ilgili yapılan çalışmalarda serum ferritini normal ya da yüksek olup demir eksikliği anemisi bulunan hastalarda eritrosit ferritin düzeyi ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur ⁴².

Hepatit C Virüsü:

Dünyada 1988 yılında Houghton ve arkadaşlarınca genetik klonlama yöntemiyle bulunan ilk virüs Hepatit C virüsüdür ⁴³. Sferik şekilli, tek sarmallı, 36-62 nm boyutlarında 1.08g/ml yoğunluğunda bir RNA virüsüdür. Pestivirüs ve Flavivirüs ailesi ile benzerlikler taşımasına rağmen Flaviviridae ailesine katılarak yeni bir tip şeklinde sınıflanmış ve Hepadnavirüs (Hepatik RNA virüs) olarak tanımlanmıştır. Genomik yapısı yaklaşık 9400 nükleotid içerir. Kodlama yapmayan 5' bölgesi genomik yapının en iyi korunan bölgesidir. Bu nedenle tanısal amaçlı kullanılan HCV RNA amplifiye edici primerler bu bölgeden seçilmektedir. Bu bölge kapsid ve zarf proteinleri gibi yapısal birimleri kodlar. 3' bölgesi ise yapısal olmayan yani enzimatik proteinlerin kodlandığı kısımdır. Bunlar içinde NS2(p23), NS3(p72), NS4(p10 ve p27) gibi metalloproteaz, serin proteaz aktivitelerine sahip proteinler sayılabilir. Virüs kendi polimeraz enziminin neden olduğu transkripsiyon hataları nedeniyle yüksek düzeyde bir genetik değişkenliğe sahiptir ve mutasyon sayısı yaklaşık olarak yılda 10^3 baz değişim düzeyindedir. Dolayısıyla henüz etkin bir tedavi ve aşının üretilmesi mümkün olamamıştır ⁴⁴. Hepatit C virüsü hemodiyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir. Hepatit C virüsünün normal populasyonda

prevalansı %0.3-1.6, hemodiyaliz hastalarında ise %10-65 düzeyindedir. Bunun nedeni daha çok kan taransfüzyonu, kan ürünleri ile bulaşmış iğne batması ve nazokomiyal bulaş olarak kabul edilmektedir ⁴⁵. Hepatit C enfeksiyonu vücuda girdikten sonra oluşan immün cevap hem humoral hem de hücresel düzeyde olup bu hastaların kanlarında ve karaciğer spesimenlerinde CD+8 sitotoksik T lenfositleri bulunur. CD+8 sitotoksik T lenfositlerin varlığı kronik karaciğer hastalığının bulgusudur. Sitotoksik T lenfositler üzerine yapılan çalışmalar virüsün meydana getirdiği harabiyetin kendisinin direkt sitopatik etkisinden ziyade konakçının immün cevabından kaynaklandığını ortaya koymuştur ⁴⁶. Ülkemizde Türk Nefroloji Derneğinin 1999 yılı verilerine göre 9967 hemodiyaliz hastasının 3609 tanesinde (%36.2) anti-HCV pozitif tespit edilmiştir. Bazı diyaliz merkezlerinde anti-HCV pozitifliği %80'lere kadar çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada hepatit C virüs enfeksiyonu bulunan 2043 hemodiyaliz hastasının 218'ine karaciğer biyopsisi uygulanmış ve %14.6 siroz, %2.2 yağlı karaciğer, %23.3 kronik persistan hepatit, %35.3 kronik aktif hepatit, %9.1 hemosiderosis, %4.5 normal histolojik bulgular tespit edilmiştir ⁴⁷.

Hemodiyaliz hastalarında HCV ve inflamasyonun önemi:

Hepatit C virüsü kronik inflamasyona yol açan bir virüstür. HCV'nin oluşturduğu humoral ve hücresel immün cevap kronik inflamasyondan sorumludur. Yapılan karaciğer biyopsilerinde hastaların yalnızca %4-5'inde normal histolojik bulgular olması HCV enfeksiyonunun kronik inflamatuvar bir yanıtı yol açtığını düşündürmektedir. Hepatit C virüsü kronik enfeksiyona yol açması nedeniyle makrofajlar tarafından TNF- α , İL-1 ve interferon- γ salgılanmasına neden olur. Bu sitokinler inflamasyon ya da enfeksiyon

durumunda gözlenen fonksiyonel demir eksikliğinden sorumludur. Salgılanan bu sitokinlerin monosit-makrofaj sisteminin yeteri kadar demiri serbest bırakmamasına yol açtığı, ferritinin transkripsiyonel düzeyde sentezinde artışa neden olduğu ve demirin eritroid prekürsörlere aktarımını engellediği gösterilmiştir^{34,37}.



MATERYAL VE METOD

Aralık 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında çalışma grubu olarak, 5 farklı hemodiyaliz merkezinden, hemodiyalize giren 40 Anti-HCV pozitif hasta (17 Erkek, 23 Kadın) ve kontrol grubu olarak hemodiyalize girmeyen 10 Anti-HCV negatif kişi (3 Erkek, 7 Kadın) olmak üzere toplam 50 kişi çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri olarak; hemodiyalize giren, Anti-HCV pozitif, HbsAg ve Anti-HİV'i negatif olan, lökositozu olmayan, aktif bir inflamasyonu bulunmayan, C-Reaktif proteini normal düzeyde (CRP<5mg/dl) bulunan ve en az son iki haftadır oral ya da parenteral demir tedavisi almayan hastalar çalışmaya alındı.

Tüm hastalarda ALT (alaninaminotransferaz), AST (aspartataminotransferaz), Bilirubin (Direkt ve İndirekt), Total Protein, Albumin, Demir, Total Demir Bağlama Kapasitesi, Serum Ferritin, İntraeritrositer ferritin, Transferrin saturasyonu, HBsAg, Anti-HİV, Hemoglobin, Hematokrit, Kt/V (Hemodiyaliz yeterlilik oranı) değerleri ve C-Reaktif protein düzeylerine bakıldı.

İntraeritrositer ferritin ve serum ferritin seviyesini etkileyecek malignite, lösemi, hemokromatoz ve polisitemisi olanlar, aktif inflamasyonu bulunanlar, aktif viral veya bakteriyel enfeksiyonu tespit edilenler, aktif kanaması bulunanlar (melena, hematüri, menstruasyon), yakın zamanda kan transfüzyonu uygulananlar, ciddi kalp yetmezliği olanlar, Hepatit B ve İnsan İmmün Yetmezlik(HİV) virüsü pozitif olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Eritrosit Ferritin Ölçüm Yöntemi:

Eritrosit ferritin düzeyi radioimmünoassay (RIA) yöntemi ile Diagnostic Systems Laboratories Inc (DSL Inc, USA) kiti kullanılarak, İstanbul Üniversitesi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik ABD laboratuvarında ölçüldü. EDTA' lı tüplere alınan kan örnekleri 1000xg'de 10 dakika boyunca 8°C sıcaklıkta santrifüj edildi. Plazma üst fazdan uzaklaştırılıp dipte kalan eritrosit paketi 1:1 oranında soğuk %0.9 NaCl çözeltisi ilave edilerek 600xg'de 10 dakika boyunca 8°C sıcaklıkta tekrar santrifüj edilerek, supernatant atıldı. Bu işlem üç defa tekrarlanarak eritrositler yıkandı. Tekrar eşit miktarda %0.9 NaCl çözeltisi ilave edilen eritrositlerde hemoglobin düzeyi belirlendi, eritrosit ferritin konsantrasyonu için ölçüm yapılınca kadar, örnekler – 20 °C'de derin dondurucuda saklandı. Hazırlanmış olan örnekler hemolize edilerek hemolizatta ferritin ölçümü yapıp sonuçlar ng/g Hb olarak hesaplandı.

İstatistiksel yöntem:

Anti-HCV pozitif ve negatif hastalar SPSS ver.12 programı kullanılarak istatistik değerlendirmeler yapıldı. Paired t-testi kullanılarak gruplar arası anlamlılıklar bulundu. Her iki gruptaki hastaların değerlerinin birbiri ile karşılaştırılması için bağımsız grup T testi (independent sample T test) kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ SEM (ortalamanın standart hatası) olarak belirtilmiştir. Anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

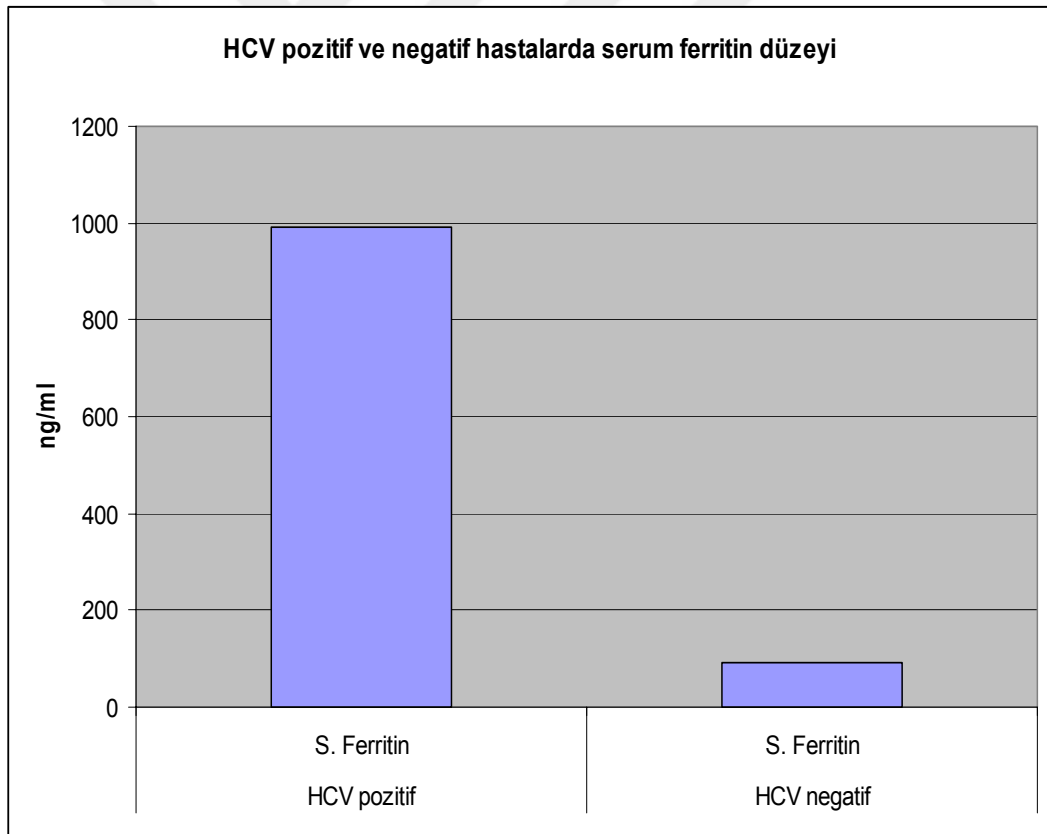
Çalışmamıza alınan toplam 50 kişinin 40'ı Anti-HCV pozitif olup bunların 17'si erkek, 23'ü kadın, Anti-HCV negatif olan 10 kişinin 3'ü erkek, 7'si kadın idi. Yaş ortalaması Anti-HCV pozitiflerde 54 ± 16 yıl , Anti-HCV negatiflerde 40 ± 16 yıl olarak saptandı. (Tablo 3)

Tablo-3:Çalışmaya alınan hastalara ait veriler

Parametre	Anti-HCV pozitif n:40	Anti-HCV negatif n:10	P
Yaş(yıl)	54 ± 16	40 ± 16	< 0.05
Cinsiyet(kadın/erkek)	23/17	7/3	
Hemodiyaliz süresi(ay)	99 ± 45		
Hemoglobin(gr/dl)	11.02 ± 1.7	13.3 ± 0.74	> 0.05
HCV süresi(ay)	43 ± 22		
ALT(İU/L)	25 ± 19	18 ± 8	< 0.005
AST(IU/L)	20 ± 12	20 ± 4	> 0.05
T.Bilirubin(mg/dl)	0.50 ± 0.16	0.33 ± 0.07	> 0.05
Total protein(gr/dl)	6.9 ± 0.5	7.27 ± 0.57	> 0.05
Albumin(gr/dl)	4.08 ± 0.31	4.3 ± 0.3	< 0.05
Kt/V	1.4 ± 0.28		
C-Reaktif Protein(mg/dl)	1.75 ± 0.75	0.2 ± 0.08	> 0.05
Demir(μ dl)	84 ± 48	76 ± 10	> 0.05
TotalDemirBağKapasitesi(μ /dl)	307 ± 47	236 ± 60	< 0.005
Transferrin Saturasyonu(%)	44 ± 0.63	25 ± 0.05	< 0.005
Hematokrit (%)	33 ± 5.5	39 ± 2.8	< 0.005
Serum Ferritin (ng/ml)	992 ± 424	93 ± 28	< 0.005
Eritrosit Ferritin (ng/gHb)	1.8 ± 1.72	3.93 ± 1.25	< 0.005

Çalışmaya alınan hastalardan Anti-HCV pozitif olanların yaş ortalamaları kontrol grubuna göre daha büyüktü ($p<0.05$). Anti-HCV pozitif hastalarda Anti-HCV negatif kişilere göre ALT düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yine Anti-HCV pozitif hastalarda Anti-HCV negatif olan kişilere göre albumin, hemoglobin, hematokrit, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

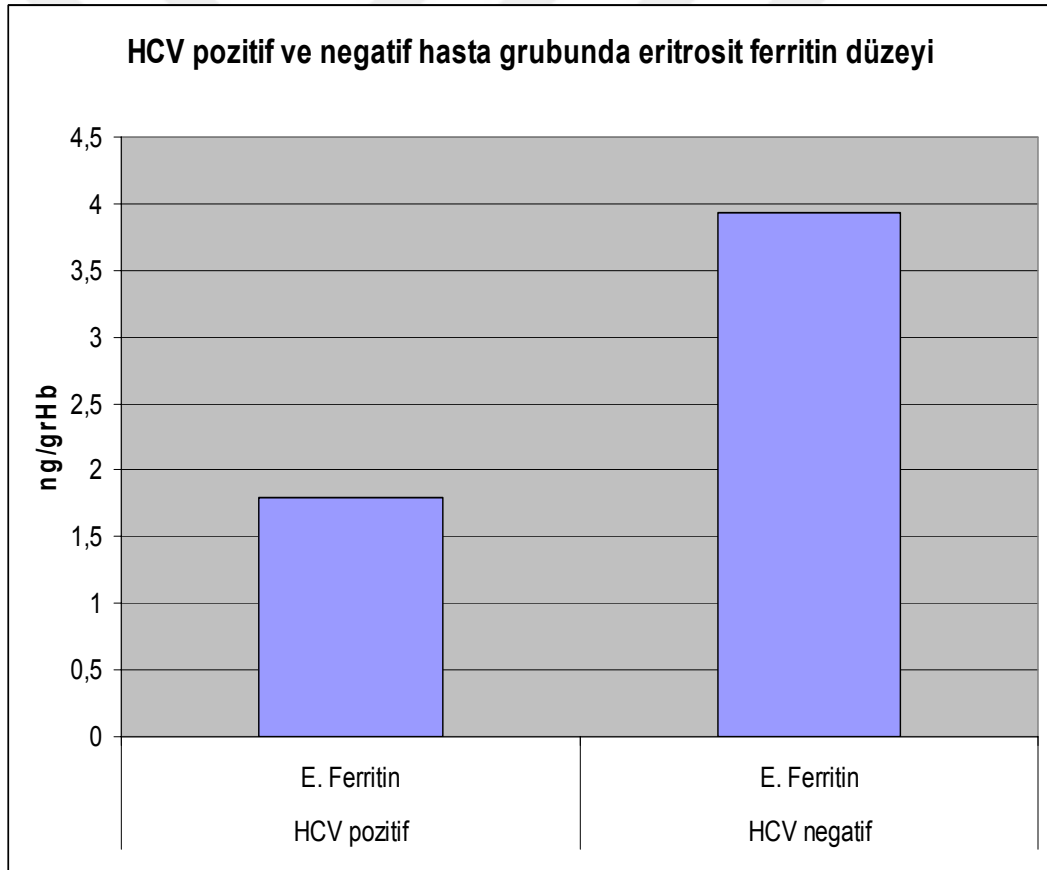
Şekil 1: Anti-HCV pozitif ve Anti-HCV negatif hasta grubunda serum ferritin düzeyi



Anti-HCV pozitif hastalarda serum ferritin düzeyleri ortalaması 992 ± 424 ng/ml iken Anti-HCV negatif olan kişilerde serum ferritin düzeyleri ortalaması

81.5±28.12 ng/ml olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Anti-HCV pozitiflerde eritrositer ferritin düzeyleri ortalaması 1.8±1.72 ng/grHb iken Anti-HCV negatiflerde ise 3.93± 1.25 ng/grHb tespit edildi. Anti-HCV pozitif hastalardaki eritrosit ferritin düzeylerinin HCV negatif hastalara göre daha düşük saptanması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.0001$).

Şekil 2: Anti-HCV pozitif ve negatif hasta grubunda eritrosit ferritin düzeyi



Anti-HCV pozitif hastaların serum ferritin değerleri ile eritrosit ferritin değerleri karşılaştırıldığında iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.001$). Anti-HCV pozitif hasta grubunda eritrosit Ferritini ile Kt/V arasında pozitif korelasyon, eritrosit ferritini ile serum demiri

arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Serum ferritini ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Anti-HCV pozitif hasta grubunda bakılan diğer parametreler içinde ALT ile Albumin arasında , CRP ile Total Demir Bağlama Kapasitesi ve Demir arasında, Kt/V ile yaş ve Hemodiyaliz süresi arasında, Hemoglobin ile Hemodiyaliz aralığı arasında, Hematokrit ile Transferrin Saturasyonu arasında, Demir ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Yine ALT ile AST arasında, Hemoglobin ile Hematokrit arasında, Hematokrit ile Total Demir Bağlama Kapasitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında görülen aneminin en sık nedeni eritropoetin eksikliğidir. Anemi tedavisinde eritropoetin yanısıra demir ve folik asit replasmanı ile birlikte olabilecek enfeksiyonların tedavisi önemlidir. Fakat rHuEPO kullanılan hastaların hepsinde yeterli cevap alınamamaktadır. Bunun en önemli nedeni de demir depolarının yetersizliğine bağlı demir eksikliğidir. Günümüzde demir depolarını en iyi gösteren test serum ferritin düzeyidir ⁴⁸. Ferritin suda çözünebilen bir protein olup "Apo ferritin" adı verilen protein bir kılıf ve bunun içerisinde Fe^{+3} depolanan kristaloid kaviteden oluşmuştur. 24 Subunitten oluşan Ferritin H ve L Ferritin olmak üzere iki formu vardır. H Ferritin Kalp ve eritrositlerde , L Ferritin ise karaciğer, dalak, plasentada daha yüksek oranda bulunur. Serumdaki bulunan Ferritin, hemen tamamıyla L Ferritin subunitelerinden oluşmaktadır ⁴⁹. Ancak hemodiyaliz hastalarında görülebilen HCV gibi kronik inflamasyon durumlarında serum ferritini yükselmektedir. Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında C-reaktif protein düzeyleri normal olduğu halde serum ferritin düzeyleri yüksek bulunmuştur ⁵⁰. Çalışmamızda da Anti-HCV pozitif hastalarda C-reaktif protein değerleri normal olduğu halde serum ferritin değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kronik inflamasyonda dolaşımdaki yüksek sitokin düzeyleri ferritin transkripsiyonel düzeyde sentezinde artışa neden olmaktadır. Dolayısıyla demir depolarını tespit etmede kronik inflamasyon durumlarında serum ferritini iyi bir gösterge olmaktan uzaktır. Yapılan çalışmalarda Hepatit C' de makrofajlar tarafından salgılanan bir takım sitokinlerin (TNF-alfa, İL-1, İNF-gama) dolaşıma salınımına paralel olarak demirin eritroid prekürsörlere

aktarımını engellediği gösterilmiştir. Bu da eritropoezi baskılaması yanısıra eritropoetin ve demirin kemik iliği düzeyindeki etkilerini inhibe etmektedir ^{34,37}.

Hemodiyaliz hastalarında, kronik inflamasyon, karaciğer hastalığı gibi serum ferritinin etkilendiği durumlarda, depo demirini göstermede serum ferritin kullanılması yanlış yüksekliklere sebebiyet verdiğiinden sakıncalar oluşturur. Hemodiyaliz hastalarında karaciğer hastalıkları açısından risk faktörleri olarak bilinen en önemli etken hepatit enfeksiyonlarıdır. HCV enfeksiyonu tüm dünyada hemodiyaliz hastalarında yaygın olarak tespit edilmektedir. Hemodiyaliz hastalarındaki prevalansı Batı Avrupa ülkelerinde %1-29, Kuzey Amerika ülkelerinde %8-36 düzeyinde olmakla birlikte Ortadoğudaki bazı merkezlerde %95'e kadar ulaşmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarının %60-70'inde kronik aktif hepatit ve ileri evre sirozu içeren önemli kronik karaciğer hastalığı tespit edilmiştir ⁵¹. Dolayısıyla, vucut demir depolarını göstermede, bu gibi durumlardan etkilenmeyen yeni bir belirteç üzerinde durulmaktadır. Eritrosit ferritini adı verilen bu belirteç kemik iliğinde hemoglobin sentezi sırasında eritroblastlarda oluşan ferritin rezidülerinden oluşmaktadır ³⁸. Eritrosit ferritini kökenini kemik iliğinden almakta ve serum ferritininden etkilenmemektedir. Kronik inflamasyona bağlı demir eksikliği anemilerinde, demir eksikliğini eritrosit ferritini, serum ferritinden daha doğru göstermektedir ⁴⁰. Eritrosit ferritini hemodiyaliz hastalarında demir depolarını gösteren güvenilir bir belirteçtir. Demir eksikliği bulunan kronik böbrek yetmezliği hastalarında, eritrosit ferritini ile ilgili yapılan çalışmalarda, serum ferritini yüksek olduğu halde bu hastalarda eritrosit ferritin düzeyleri düşük bulunmuştur ^{44,42}.

Yaptığımız çalışmada aktif infeksiyonu bulunmayan, C-reaktif proteini ve lökositozu normal saptanan ve bilinen malignitesi olmayan hastaların, en az iki hafta öncesinden itibaren oral ve parenteral demir preparatları kesilerek serum ve eritrosit ferritin düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmamızda elde edilen verilere göre kontrol grubuna kıyasla Anti-HCV pozitif hastaların, eritrosit ferritin değerleri ileri derece anlamlı bir şekilde düşüktü ($p<0.0001$). Serum ferritin değerleri ise beklentimiz yönünde kontrol grubuna göre Anti-HCV pozitif hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.0001$).

Hepatit C'li hastalarda eritrosit ferritini ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. 1995' te T.Paupard ve arkadaşlarının serum ferritini ile eritrosit ferritini üzerine yaptıkları bir çalışmada kronik Hepatit-C hastalığında eritrosit ferritin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek fakat alkolik karaciğer hastalığından daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak eritrosit ferritin düzeylerinin karaciğerdeki demir konsantrasyonunu göstermede ya da demir yüklenmesinde serum ferritinden daha doğru ve güvenilir bir marker olabileceği ifade edilmiştir⁵². Yine yapılan çalışmalarda hepatic demir miktarı ile serum ferritin düzeyinin pozitif, transferrin saturasyonun ise negatif korelasyonda olduğu saptanmıştır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında eritrosit ferritin ile ilgili elde az sayıda literatür bulunmaktadır. Eritrosit ferritinin günümüzde laboratuvarlarda manuel çalışılması ve değişik bir takım faktörlerden etkilenmesi nedeniyle henüz ölçümü yaygınlaşmamıştır. Taralov ve arkadaşlarınca 1998 yılında otuzüç kronik renal yetmezlikli (hemodiyalize giren ve girmeyen) hasta üzerinde yapılan bir çalışmada demir eksikliği bulunan ancak serum ferritin değerleri yüksek ya da normal olan üç grubun ikisinde yani

hemodiyaliz grubunda eritrosit ferritin deęerleri dūřuk tespit edilmiřtir. Çalıřmada eritrosit ferritin dūzeylerinin kronik renal yetmezlikli hastalardaki kompleks anemi tanımlamasında ve özellikle hemodiyaliz hastalarındaki demir yūklenmesinde serum ferritinden daha duyarlı bir belirteç olduęu ifade edilmektedir ⁴². Bařka bir çalıřmada kronik renal yetmezlikli hastalarda serum ferritini $\leq 100\mu\text{l}$ olan ya da transferrin saturasyonu $\leq \%20$ olan demir eksiklięi anemisinde eritrosit ferritinin sensitivite ve spesifitesi bakılmıř ve sırasıyla serum ferritin $\leq 100\mu\text{l}$ olduęu zaman 0.18, 0.91; transferrin saturasyonu $\leq \%20$ olduęu zaman ise 0.18, 0.88 bulunmuřtur. Bu da demir eksiklięi bulunan kronik renal yetmezlikli hastalarda eritrosit ferritin dūzeylerinin serum ferritin dūzeylerinden daha spesifik olduęunu göstermektedir ⁵³.

Hepatit C pozitif hemodiyaliz hastalarında ise eritrosit ferritini ile ilgili literatūr bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki amacımız bir akut inflamasyon bulunmadığı halde Anti-HCV pozitif hastalarda serum ferritinin yūksek bulunması ve hemodiyaliz hastalarında demir eksikliğinde ya da demir yūklenmesindeki takipte dolayısıyla kullanılamaması nedeniyle yeni bir belirteç olan eritrosit içi ferritinini serum ferritinle karşılaştırmaktır.

Literatūrde eritrosit ferritininin normal referans deęerleri ile ilgili yayın bulunmadıęından, Hepatit C pozitif hemodiyaliz hasta grubu içinde serum ferritin ile eritrosit ferritini arasındaki korelasyonu deęerlendirdik. Çalıřmamızda Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında serum ferritin ile intraeritrositer ferritin dūzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Literatūrde kronik renal yetmezlik hastalarında ve kronik renal yetmezlięi olmayan Anti- HCV pozitif hastalarda eritrosit ferritini demir eksiklięinin göstergesi olarak iyi bir belirteç

olsa da ^{42,52,53} yaptığımız çalışma sonucunda, Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hasta grubunda serum ferritin ile eritrosit ferritini arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptanmış olması, bu hasta grubunda kemik iliği demir depolarını saptamada eritrosit ferritinini iyi bir belirteç olmadığını göstermektedir. Bu konuda daha büyük çalışma grupları ile yeni çalışmalara gerek vardır.

Aynı zamanda Hepatit C negatif hastalar ile Hepatit C pozitif hastalar arasındaki aminotransferaz düzeylerini istatistiksel olarak inceledik. Serum transaminaz düzeyleri devam eden hepatik hasarın serum belirleyicileridir. Yapılan çalışmalarda Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında serum transaminaz düzeylerinin karaciğerdeki histolojik bulgular açısından en güvenilir belirteç olduğu gösterilmiştir. HCV enfeksiyonunda hem ALT hem de AST artmakta ancak daha çok ALT düzeyleri yükselmektedir ⁵⁴. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda Anti-HCV pozitif hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede ALT artışı görüldü ($p<0.05$). Ancak AST düzeyleri arasında bir istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi.

Çalışmamızda eritrosit ferritini ile Kt/V oranı arasında ileri derece anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p<0.05$). Hastaların ortalama eritrosit ferritin düzeyleri 1.8 ± 1.72 ng/gHb iken Kt/V değerleri ortalaması 1.4 ± 0.28 olarak saptandı. Hemodiyaliz hastalarında hemodiyaliz yeterliliğini gösteren en önemli belirteç Kt/V oranıdır. 1993 yılında RPA (Renal Physicians Association) tarafından kanıtlara dayalı olarak hemodiyaliz yeterliliği için kullanılabilecek bir pratik rehber oluşturmuştur. Buna göre, yeterli hemodiyaliz, hastaların hemodiyalizden tam anlamıyla yarar görmesi için gerekli hemodiyaliz miktarı olarak tanımlanmıştır ⁵⁵. Ancak daha önce yapılan tek randomize ve kontrollü

Çalışma 1981 yılındaki NCDS alışmasıdır. Bu alışmada Kt/V 0.8'in altında olduğunda morbidite oranı yüksek iken, Kt/V oranı 1.0-1.2 arasında olduğunda morbidite düşüktü ⁵⁶. RPA ,nerilecek Kt/V miktarının en az 1.2 olması gerektiğini ifade etmiştir. Hornerberger'in analizinde beklenen yaşam kalitesi Kt/V 2'ye çıkarıldığında artmıştır ⁵⁵. Ancak Kt/V 1.4 ve üzerinde olduğunda hemodiyaliz maliyeti artmaktla birlikte, hastaneye yatma gereksinimi azaldığından genel anlamda maliyeti azaltmaktadır. Hakim ve arkadaşlarının 130 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Kt/V oranını 0.8'den 1.3'e arttırmışlardır. Bu artışla beraber genel mortalitede belirgin düşüş olmuştur. Aynı zamanda hastaneye yatma oranı da azalmıştır ⁵⁶. Hemodiyaliz hastalarında depo demirini gösteren güvenilir bir belirteç olan intraeritrositer ferritin düzeyi ile hemodiyaliz yeterliliğini gösteren Kt/V arasındaki anlamlı korelasyon, bu hastaların yeterli hemodiyalizle eritrosit ferritinin arttırılabileceğini düşündürtmektedir.

ÖZET

AMAÇ:

Hepatit C virüs enfeksiyonu bulunan hemodiyaliz hastalarında intraeritrositer ferritin vücut demir deposunu serum ferritinden daha iyi gösteren bir belirteç olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD:

Aralık 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında beş farklı hemodiyaliz merkezinden 17'si erkek, 23'ü kadın Hepatit C virüs enfeksiyonu bulunan, Hepatit C virüs enfeksiyonu bulunmayan 3'ü erkek, 7'si kadın hemodiyalize girmeyen toplam 50 kişi çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma kriterleri olarak; hemodiyalize giren, Hepatit C antikoru pozitif, HbsAg ve Anti-HIV negatif, C-reaktif proteini normal olan, lökositozu bulunmayan, yakın zamanda kan transfüzyonu almayan ve son iki haftadır oral ve parenteral demir tedavisi almayan hastalar alındı.

Hastaları dışlama kriterleri olarak ; serum ferritin ve eritrositer ferritini etkileyecek malignite, lösemi, hemokromatoz, aktif viral ve bakteriyel enfeksiyonu bulunanlar, ciddi kalp yetersizliği ve aktif kanaması olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda ALT, AST, Bilirubin, Total protein, albumin, demir, Total demir bağlama kapasitesi, Transferrin saturasyonu, C-reaktif protein , Serum ferritin ve Eritrositer ferritin değerleri bakıldı.

Eritrosit ferritin düzeyi radyoimmünassay(RIA) yöntemiyle DSL Inc,USA kiti kullanılarak ölçüldü.

Sonuçlar SPSS programı ile istatistiksel değerlendirmeler yapıldı. Anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR:

Beklenildiği üzere Anti-HCV pozitif hastaların serum ferritin düzeyleri Anti-HCV negatif kişilerden bariz şekilde artmış bulundu ($p<0.001$) ve yine Anti-HCV pozitif hastaların eritrositer ferritin düzeyleri Anti-HCV negatif kişilerden bariz şekilde azalmış bulundu ($p<0.0001$).

Anti-HCV pozitif hastalarda serum ferritin ile eritrosit ferritin arasında anlamlı ancak beklentinin aksine bir pozitif korelasyon saptandı ($p<0.001$). Ancak Anti-HCV negatif gruba göre anlamlı derecede yüksek serum ferritin düzeyleri ve düşük eritrosit ferritin seviyeleri tespit edildi ($p<0.0001$). Anti-HCV pozitif hastalarda serum ferritin düzeyleri ortalaması 992 ± 424 ng/ml iken Anti-HCV negatif olan kişilerde serum ferritin düzeyleri ortalaması 81.5 ± 28.12 ng/ml olarak tespit edildi. Anti-HCV pozitif hastalarda eritrositer ferritin düzeyleri ortalaması 1.8 ± 1.72 ng/grHb iken Anti-HCV negatif kişilerde ise 3.93 ± 1.25 ng/grHb tespit edildi.

SONUÇ:

Hepatit C pozitif hemodiyaliz hastalarında serum ferritin düzeyi inflamasyondan bağımsız olarak artmaktadır. Bu yükseklik vücut depo demirini göstermemektedir. Bu nedenle depo demirini en iyi gösteren eritrosit ferritin düzeyi olduğu düşünülmektedir. Eritrosit ferritini ile ilgili yapılan bir çok çalışmada kronik böbrek yetmezliği hastalarında vücut depo demirini serum ferritinden daha iyi gösteren bir belirteç olduğu ifade edilmektedir. Ancak yaptığımız çalışmada Hepatit C pozitif hemodiyaliz hastalarında eritrositer

ferritin düzeyi ile serum ferritin arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptandı. Bu da Hepatit C pozitif hemodiyaliz hastalarında vücut depo demiri olarak eritrosit ferritin düzeyinin kullanılamayacağını göstermektedir.



KAYNAKLAR

1. Türk Nefroloji Derneği Registry 1995 ve 1999
2. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal Temel İç hastalıkları, 2. Baskı, sayfa no: 1298-1299
3. Silverberg D, Blum M, Peer G, Laina A, Anemia during the predialysis period: A key to cardiac damage in renal failure Nephron 1998; 80:1-5
4. Valderrabano F, Jones EHP, Mallick NP. Report of management of renal failure in Europe, XXIV, 1993. Nephrol Dial Transplant 1995; 10(suppl):1-25
5. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Pafrey PS, Cardiac function and hematocrit level Am J Kidney Dis 1995 ;25(suppl-1):3-7
6. Foley RN, Pafrey GM, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE, The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease Am J Kidney Disease 1996;28:53-57
7. Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. Guy's Hosp Rep 1836;1:338-400
8. Brown GE, Roth GM, The anemia of chronic nephritis. Arch Int Med 1922;30:817-840
9. Eschbach JW, Detter JC, Adamson JW, Physiologic studies in normal and uremic sheep II. Changes in erythropoiesis and oxygen transport. Kidney Int 1980;18:732-745
10. Koury MJ, Boundurant MC, The mechanism of erythropoietin action. Am J Kidney Dis 1991;18:20-23
11. Winnearls C.G. Historical review on the use of recombinant human erythropoietin in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1995;10 (supp.2):3-9
12. Koene R.A.P, Frenklen LAM. Starting R-HuEPO in chronic renal failure: when, why and how? Nephrol Dial Transplant 1995;10 (supp.2):35-42

-
13. Cecil Textbook of medicine; 22'nd edition,p:716-721
 14. National Kidney Foundation.K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000.Am J Kidney Dis 37:S182-S238
 15. Ishimura E, Nishizama Y, Okuna S, et al. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure.J Nephrol 1998;11:83-86
 16. European Best Practice Guidelines for the management of anemia in patients with Chronic Renal Failure.Guideline 2:Evaluation of anemia in uraemic patients. Nephrol Dial Transplant 1999;14(Suppl-5):6-7
 17. Macdougall IC, Hörl WH, Jacobs C, Valderrabano F, Parrondo I, Thompson K, Cremers S. European Best Practice Guidelines 6-8 Assessing and optimizing iron stores.Nephrol Dial Transplant 2000;15(suppl-4):20-32
 18. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end stage renal disease. Am J Kidney Dis 1997;29(3):319-333
 19. Nancy C. N . Iron management in end stage renal disease. New Engl Med 1999;V:341:1986-1995
 20. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. JAMA 1999;281:2225-30
 21. Boddy K, Lawson DH, Linton AL, Will G. Iron metabolism in patients with chronic renal failure. Clin Sci 1970;39:115-121
 22. Fam AG, Howey S, Taylor JJ, Hocken AG, Iron absorption in chronic renal failure Proc Eur Dial Transplant Assoc 1970;7:81-85
 23. Denneberg T, Lindberg T, Berg NO, Dahlqvist A. Morphology, dipeptidase and disaccharidases of small intestinal mucosa in chronic renal failure. Acta Med Scand 1974;195:465-70
 24. Arvanitakis C, Nakos V, Kaleko-Greka H, Tourkantonis A. Small intestinal function and structure in patients with chronic renal failure Clin Nephrol 1988;29:235-43
 25. Hirakata H, Onoyama K, Iseki, Kumagai H, Fujimi S, Omae T. Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients. Am J Nephrol, 1984; 4:355-60

-
26. Bakris GL,Sauter ER,Hussey JL,Fisher JM,Gaber AO,Winsett R. Effect of teophylline on erythropoietine production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *NEJM*, 1990: 323; 86-90
 27. Rosenblatt SG,Drake S,Fadem S,Welch R,Lifscitz MD.Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure.*Am J Kidney Dis* 1982;1:232-36
 28. Golubov J,Flangan P,Adams P.Inhibition of iron absorbtion by Omeprazole in rat model *Dig Dis Sci* 1991;36:405-8
 29. Zuckerman GR,Cornette GL,Clouse RE,et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure.*Ann Intern Med* 1985;102:588-92
 30. Margolis DM,Saylor JL,GeisseG et al.Upper gastrointestinal disease in chronic renal failure. A prospective evaluation.*Arch Intern Med* 1978;138:1214-17
 31. Remuzzi G.Bleeding in renal failure. *Lancet* 1988;1:1205-8
 32. Silagay CA,McNeil JJ,Donnan GA,Tankin AM,Worsam B,Campion K.Advers affects of low-dose aspirin in a healthy elderly population.*Clin Pharmacol Ther* 1993;54:84-9
 33. Barth RH,Iron metabolism in end-stage renal disease. *Semin Dial* 1999;12:224-30
 34. Jurado RL.Iron,infections and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997;25:888-95
 35. Barany P,Divino Filho JC,Bergström J,J,et al.High C-raective protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients.*Am J Kidney Dis* 1997;29:565-68
 36. Means RT. Advances in the anemia of chronic disease.*Int j of Hematology* 1999;70:712
 37. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anemia of end -stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:(suppl-7):36-40
 38. Guillemin C,Revenant MC,Vernet M. Erythrocyte ferritin *Ann Biol Clin* 1993; 51(6): 6059

-
39. Ohhara Y, Mae Y,Uehara Y Clinical significance of erythrocyte ferritin
Rinsho Ketsueki 1991 Jun;32(6):592-8
 40. Balaban EP,Sheehan RG,Demian SE Cox JV. Evaluation of bone marrow
iron stores in anemia associated with chronic disease:a comparative study
of serum and red cell ferritin Am J Hematology 1993 Feb;42(2):177-81
 41. Christopoulou V,Varsou A,Travlou A,Drivas G.Erythrocyte ferritin in
patients with renal failure and heterozygous beta-thalassemia. Nephron
2002 Jul;91(3):463-67
 42. Taralov Z,Koumtchev E,Lyutakova Z. Erythrocyte ferritin levels in chronic
renal failure patients. Folia Med 1998;40(4):65-70
 43. Choo QL,Kuo G,Weiner AJ,Overby LR,Bradley DW,Houghton M. Isoaltion
of a cDNA derived from a blood borne non-A, non-B hepatitis
genome.Science 1989;244:359-62
 44. Pozetto B,Bourlett T,Grattard f,Bonnevial L. Structure,genomic
organization, replication and variability of hepatitis C virus. Nephrol Dial
Transplant 1996;11(suppl-4):2-5
 45. Jadoul M.Transmission routes of HCV infection in dialysis. Nephrol Dial
Transplant 1996;11(suppl-4):36-8
 46. Inchauspe G.Protection and defence mechanism in HCV infection.
Nephrol Dial Transplant 1996;11(suppl-4):36-8
 47. Barril G.Hepatitis C Virüs-induced liver disease in dialysis patients.Nephrol
Dial Transplant 1999;15(suppl-8):42-5
 48. Jacobs A,Worwood M. Ferritin in serum,clinical and biochemical
implications. NEJM1975;292:951-6
 49. Bushnell F K. A guide to primary care iron deficiency anemia. Nurse
1992;17(II):13069
 50. Macelo M. The influence of Hepatitis C and iron replacement therapy on
plasma pentasidin levels in haemodialysis patients Nephrol Dial
Transplantation 2004;19 (12):3112-16
 51. Huraib S,Tanimu D,Romeh SA,et al. Interferon-alfa in chronic hepatitis C
infection in dialysis patients. Am J Kidney Dis 1999;12:161-66
 52. T.Paupard, A.Courillon-Mallet,et all. Red cell ferritin and serum ferritin in

-
- chronic hepatitis-c, alcoholic liver disease and controls. Hepatology 1995 October V:22, I:4, P:2, p:A356
- ⁵³. Sunil Bhandari, JH Turney, AM Brownjohn Reticulocyte indices in patients with end stage renal disease on hemodialysis Journal Of Nephrology 1998 Vol:11 no:2 p:7882
- ⁵⁴. C.Caramelo, M.Albalade, T.Bermejillo et al. Relationships between plasma ferritin and aminotransferase profile in haemodialysis patients with hepatitis C virus. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:1792-96.
- ⁵⁵. Hornberger JC: The hemodialysis prescription and quality adjusted life expectancy. J Am Soc Nephrol, 4:1004-1020,1993
- ⁵⁶. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects dose of dialysis on morbidity and mortality. Am J Kidney Dis;1994;23:661-69