

ANTI-HCV POZİTİF HEMODİYALİZ HASTALARINDA ERİTROSİT VE SERUM FERRİTİN DÜZEYLERİ İLE KARACİĞER ENZİM DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN ERYTHROCYTE AND SERUM FERRITIN LEVELS WITH AMINOTRANSFERASE ENZYME LEVELS IN ANTI-HCV POSITIVE HEMODIALYSIS PATIENTS

Hasan MAĞİN*, Pınar SEYMEN**, Birsen AYDEMİR****, Tefrik GÜLYAŞAR*****,
H.Oktay SEYMEN****, Refik DEMİRTUNÇ*

ÖZET

Amaç: Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda, kronik enflamasyona bağlı olarak hepatosellüler depolardan ferritin salınmakta ve bu hepatosellüler hasarın bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Serum eritrosit ferritin seviyelerinin, serum ferritin düzeyleri gibi, karaciğer hasarını göstermede aminotransferazlar ile birlikte kullanılıp kullanılmayacağı bilinmemektedir. Çalışmamızda amacımız, anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında, karaciğer hasarının göstergesi olan aminotransferaz enzim düzeyleri ile eritrosit ve serum ferritin düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Gereç ve yöntem: Beş farklı diyaliz merkezinde diyalize giren, aktif enfeksiyonu, malignitesi ve polisitemisi bulunmayan, kan transfüzyonu yapılmamış, anti-HCV' si pozitif 40 hastada eritrosit ferritin, serum ferritin, CRP, HBsAg, anti-HİV, anti-HCV, ALT (alaninaminotransferaz) ve AST (aspartat aminotransferaz) düzeylerine bakıldı. SPSS (ver. 12) istatistik programı kullanılarak sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 17' si erkek 23'ü kadın olup yaş ortalamaları 54±16 yıl, ALT 25 ±19 IU/L, 20±12 IU/L, eritrosit ferritin değerleri 1,8 ± 1,72 ng/gHb, serum ferritin değerleri 992±424 ng/ml olarak bulundu. Yapılan değerlendirmede, serum aminotransferaz değerleri ile serum ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (p< 0,05), ancak eritrosit ferritin ile aminotransferazlar düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmadı (p> 0,05).

Sonuç: Anti-HCV pozitif hastalarda hepatosellüler depolardan salınan serum ferritin seviyeleri aminotransferaz enzimleri ile birlikte karaciğer hasarının göstergelerinden biridir. Yaptığımız çalışmada, aminotransferaz seviyeleri ile serum ferritin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptandı, ancak eritrosit ferritin düzeyleri ile aminotransferaz seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Bulgular HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında, eritrosit ferritin seviyelerinin karaciğer hasarını göstermede serum ferritin gibi iyi bir belirteç olarak kullanılmayacağını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Eritrosit ferritin, serum ferritin, alaninaminotransferaz, aspartataminotransferaz

ABSTRACT

Objective: Serum ferritin level which is released from hepatocellular stores due to chronic inflammation of HCV infection, is accepted as an independent indicator of hepatocellular damage. It is not known whether intra-erythrocyte ferritin could be used as an indicator of hepatocellular damage as with serum ferritin, AST and ALT. In our study, we evaluated the relationship between aminotransferase level with erythrocyte ferritin level and serum ferritin level in anti-HCV positive hemodialysis patients.

Materials and methods: 40 HCV patients, taking hemodialysis therapy at five different hemodialysis center, were included in the study. They had no active inflammation, malignity and polycythemia and had not been given blood

Date received/Dergiye geldiği tarih: 19.09.2007 - Dergiye kabul edildiği tarih: 28.01.2008

* Haydarpaşa Numune Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Haydarpaşa, İstanbul
(İletişim kurulacak yazar: hmagin@hotmail.com)

** Haydarpaşa Numune Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Haydarpaşa, İstanbul

*** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul

**** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Cerrahpaşa, İstanbul

***** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul

transfusion. Erythrocyte and serum ferritin, ALT, AST, CRP, HBs-Ag, anti-HCV, anti-HIV levels were detected. The results were evaluated by using SPSS (ver.12) statistics program.

Results : 17 male and 23 female patients were taken to study and their average age was 54 ± 16 year. Their alanineaminotransferase values were 25 ± 29 IU/L, their aspartat aminotransferase values 20 ± 12 IU/L, erythrocyte ferritin values 1.8 ± 1.72 ng/gHb and their serum ferritin values were 992 ± 424 ng/ml. When the data evaluated, it was found that, there is a statistically significant positive correlation between the serum aminotransferase levels and the serum ferritin levels ($p < 0.05$), whereas there was no statistically significant pozitif correlation between aminotransferase levels and erythrocyte ferritin levels ($p > 0.05$).

Conclusion: In HCV positive patients, AST, ALT and serum ferritin released from hepatoselluler stores shows liver damage. We found a significant positive correlation between aminotransferase levels and serum ferritin levels, but not with erythrocyte ferritin levels. This finding lead us to a conclusion that, erythrocyte ferritin levels are not a good marker for showing hepatocellular damage as like serum ferritin levels in HCV positive hemodialysis patients.

Key words: erythrocyte ferritin, serum ferritin, alanineaminotransferase, aspartate aminotransferase

GİRİŞ

Hemodiyaliz hastalarında karaciğer hastalıkları açısından risk faktörleri olarak bilinen en önemli etken hepatit enfeksiyonlarıdır. HCV enfeksiyonu bu grup hastalarda yaygın olarak tespit edilmektedir (7). Kronik hepatit C enfeksiyonu bulunan hastalarda serum ferritin düzeyleri artmaktadır ve ciddi hepatik fibrozun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (10).

Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyonlar ve sitokinlerin renal klirensinin azalması inflamasyona katkıda bulunur. Kronik inflamasyon sürecinde özellikle makrofajlar tarafından salgılanan tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökin-1 gibi sitokin düzeylerinin yükselmesi, serum ferritin sentezinde transkripsiyonel düzeyde artışa ve transferrin üretiminde azalmaya yol açar (15). Bununla beraber bu sitokinler demirin eritroid prekürsörlere aktarımının engellemesine de neden olur (8).

Son yıllarda, kronik inflamasyon, karaciğer hastalığı ve neoplazm gibi serum ferritininin yükseldiği durumlarda, demir depolarını göstermede yeni bir belirteç olan eritrosit ferritini kullanılmaktadır. Eritrosit ferritini hemoglobin sentezi sırasında eritroblastlarda oluşan ferritin kalıntısıdır (6) ve kronik renal yetmezlikte demir statüsünü gösteren güvenilir bir belirteç olduğu bildirilmektedir (5). Kronik hepatit C enfeksiyonunda aminotransferaz düzeyleri devam edegelen hepatik hasarın serum belirleyicileridir (3). Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında eritrosit ferritininin serum ferritin gibi hepatik hasarda, aminotransferazlar ile birlikte kullanılıp kullanılmayacağı bilinmemektedir. Bu çalışmamızda anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında serum ve eritrosit ferritin düzeylerinin aminotransferazlar gibi hepatik hasar belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koymaya çalıştık.

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) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma kriterleri olarak; hemodiyalize giren, anti-HCV pozitif, HBsAg ve Anti-HIV'i

negatif olan, lökositozu olmayan, aktif bir inflamasyonu bulunmayan, C-Reaktif proteini (CRP) normal düzeyde ($CRP < 5$ mg/dl) bulunan ve en az son iki haftadır oral ya da parenteral demir tedavisi almayan hastaların alınması kabul edildi.

Eritrosit 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(HIV) virüsü pozitif olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalarda ALT (alaninaminotransferaz), AST (aspartataminotransferaz), Total Protein (TP), Albumin, Demir (Fe), Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK), Serum Ferritin (SF), Eritrosit ferritin (EF), Transferrin saturasyonu (TS), HBsAg, Anti-HIV, Hemoglobin (Hb), Hematokrit (Htc), Kt/V (Hemodiyaliz yeterlilik oranı) değerleri ve CRP (C-reaktif protein) düzeylerine bakıldı.

Eritrosit Ferritin Ölçüm Yöntemi:

Eritrosit ferritin düzeyi radioimmünoassay (RIA) yöntemi ile Diagnostic Systems Laboratories Inc (DSL Inc,USA) kiti kullanılarak ölçüldü. EDTA' lı tüplere alınan kan örnekleri $1000 \times g$ 'de 10 dakika boyunca $8^{\circ}C$ sıcaklıkta santrifüj edildi. Plazma üst fazdan uzaklaştırılıp dipte kalan eritrosit paketi 1:1 oranında soğuk %0.9 NaCl çözeltisi ilave edilerek $600 \times g$ 'de 10 dakika boyunca $8^{\circ}C$ sıcaklıkta tekrar santrifüj edilerek, supernatant atıldı. Bu işlem üç defa tekrarlanarak eritrositler yıkandı. Hazırlanmış olan örnekler, hemoglobin ölçüldükten sonra, hemolize edilerek hemolizatta eritrosit ferritin ölçümü yapılip sonuçlar ng/g Hb olarak hesaplandı.

İstatistiksel yöntem:

SPSS ver.12 programı kullanılarak istatistik değerlendirmeler yapıldı. 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.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastalara ait veriler

Parametre	Anti-HCV pozitif (n:40)
Yaş (yıl)	54±16
Cinsiyet (kadın/erkek)	23/17
Hemodiyaliz süresi (ay) 99±45	
Hemoglobin (gr/dl)	11,02±1,7
HCV süresi (ay)	43±22
ALT (IU/L)	25±19
AST (IU/L)	20±12
Total protein (gr/dl)	6,9±0,5
Albumin (gr/dl)	4,08±0,31
Kt/V	1,4±0,28
C-Reaktif Protein (mg/dl)	1,75±0,75
Demir (µ/dl)	84±48
TotalDemirBağKapasitesi (µ/dl)	307±47
Transferrin Saturasyonu (%)	44±0,63
Hematokrit (%)	33±5,5
Serum Ferritin (ng/ml)	992±424
Eritrosit Ferritin (ng/gHb)	1,8±1,72

BULGULAR

Çalışmamıza toplam Anti-HCV'si pozitif 40 hemodiyaliz hastası alındı. Bu hastaların 17'si erkek, 23'ü kadın idi. Yaş ortalaması 54±16 yıl olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastalarda, serum ferritin düzeyleri ortalaması 992±424 ng/ml, eritrosit ferritin düzeyleri ortalaması 1,8±1,72 ng/grHb olarak tespit edildi. Anti-HCV pozitif hastaların serum ferritin değerleri ile eritrosit ferritin değerleri karşılaştırıldığında iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,001$, $r=0,790$). Hastaların ALT değerleri 25 ±19 IU/L, AST değerleri 20±12 IU/L, eritrosit ferritin değerleri 1,8 ± 1,72 ng/gHb, serum ferritin değerleri 992±424 ng/ml olarak bulundu. Yapılan değerlendirmede, serum AST değerleri ile serum ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$, $r=0,303$), ancak eritrosit ferritin düzeyleri ile AST ve ALT düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı ($p>0,2$, $r=0,206$).

Hasta grubumuzda bakılan diğer parametreler içinde ALT ile Albumin arasında, CRP ile TDBK ve Fe arasında, Kt/V ile yaş ve hemodiyaliz süresi arasında, Hb ile hemodiyaliz aralığı arasında, Htc ile TS arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda karaciğer hasarını gösteren en iyi yöntem karaciğer biyopsisidir (12). 1980 yılında Simon ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastaları üzerine yaptığı çalışmada, serum ferritin düzeyleri ile karaciğer hasarının korele olduğunu bildirilmiştir (14). Literatürle uyumlu olarak çalışmamıza alınan hastalardaki serum ferritin değerleri ortalaması 992±424 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Barany ve arka-

daşları da hemodiyaliz hastaları üzerine yaptıkları çalışmada, serum ferritin düzeyi 1150-9435 ng/dl olan hastaların karaciğer biyopsilerinde tespit edilen hepatosellüler hasarı idiyopatik hemokromatozis hastaları ile aynı düzeyde bulmuşlardır (2). Hemodiyaliz hastalarındaki HCV 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 (7). Yine hemodiyaliz hastalarının %35-65'inde inflamasyon bulgularına rastlanmaktadır ve nedenleri arasında sitokinlerin böbrekten temizlenmesinin azalması, ileri glikozilasyon son ürünlerinin birikimi, ateroskleroz ve enfeksiyonlar sayılmaktadır. HCV virüsü seropozitifliği de inflamasyondan sorumlu olabilir. Yüksek sitokin düzeyleri, ferritin sentezinde transkripsiyonel düzeyde artışa ve transferrin üretiminde azalmaya yol açar (15). Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında akut enflamasyondan bağımsız olarak serum ferritin seviyeleri yüksek saptanmaktadır (9).

Kronik hepatit C enfeksiyonunda aminotransferaz düzeyleri devam eden hepatik hasarın serum belirleyicileridir (3). Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarının serum transaminaz düzeylerinin karaciğerdeki histolojik bulgular açısından en güvenli belirleyici olduğu belirtilmiştir (4,11). HCV enfeksiyonunda daha çok ALT düzeyinde yükselme gözlenirken Schaffer ve arkadaşları karaciğer hasarında hem ALT hem de AST düzeylerinde yükselme olduğunu göstermişlerdir (13). Literatürle uyumlu olarak Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hasta grubumuzda serum ALT düzeyleri AST düzeylerinden daha yüksek saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,005$).

1996 yılında İtalya'da 506 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, anti-HCV pozitif hemodiyaliz hasta grubunda serum ferritin seviyeleri ile aminotransferaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (3). Literatürle uyumlu olarak hasta grubumuzda da serum ferritin düzeyleri ile AST düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Son zamanlarda kronik inflamasyon, karaciğer hastalığı ve malignite gibi durumlardan etkilenmeyen, vücut demir depolarını serum ferritininden daha iyi gösteren bir belirteç üzerinde durulmaktadır (1). Eritrosit ferritinini adı verilen bu belirteç; kronik hepatit C enfeksiyonu ve kronik renal yetmezliği olan hastalarda kemik iliği demir depolarını serum ferritininden daha iyi gösterdiği bildirilmiştir (16). Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında eritrosit ferritininin karaciğer hasarını serum ferritin kadar iyi gösterip göstermediği bilinmemektedir. Yaptığımız çalışmada eritrosit ferritin düzeyleri ile serum aminotransferaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptayamadık. Sonuç olarak; anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında serum ferritin ile alaninaminotransferaz düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. Ancak eritrosit ferritin düzeyleri ile aminotransferaz enzim düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamış olması eritrosit ferritininin, anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında serum ferritin gibi karaciğer hasar göstergesi olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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; 42:177-181.
2. Barany P, Eriksson LC, Hultcrantz R, Pettersson E, Bergstrom J. Serum ferritin and tissue iron in anemic dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23:273-276.
3. Caramelo C, Albalade M, Bermejillo T, Navas S, Ortiz A, De Sequera P, Casado S, Carreno V. Relationships between plasma ferritin and aminotransferase profile in haemodialysis patients with hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1792-1796
4. Chan TM, Lok ASF, Cheng İKP, Chan RT. Prevalance of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: A longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993; 17:5-8.
5. Christopoulou V, Varsou A, Travlou A, Drivas G. Erythrocyte ferritin in patients with renal failure and heterozygous beta-thalassemia. *Nephron* 2002; 91:463-467.
6. Guillemin C, Revenant MC, Vernet M. Erythrocyte ferritin. *Ann Biol Clin* 1993; 51: 6059.
7. Huraib S, Tanimu D, Romeh SA, Quadri K, Al Ghamdi G, Iqbal A. Interferon-alfa in chronic hepatitis C infection in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 12:161-166.
8. Jurado RL. Iron, infections and anemia of inflamation. *Clin Infect Dis* 1997; 25:888-895.
9. Macelo M. The influence of Hepatitis C and iron replacement therapy on plasma pentasidin levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplantation* 2004; 19:3112-3321.
10. Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:286-291.
11. Pol S, Romeo R, Zins B, Driss F, Lebkiti B, Carnot F, Berhelot P, Brechot C. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialysed patients: Significance and therapeutic implication. *Kidney İnt* 1993; 44:1097-1100.
12. Robbins KC. Iron overload in the erythropoetin era. *Nephrol Nurs J* 2000;27(2):227-231
13. Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R, Cooper B, Gleason RE, Soeldner JS . Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 1981; 304; 319-324.
14. Simon P, Bonn F, Guenzennec M, Tanqerel T, Ksang. Iron-overload in patients on maintenance hemodialysis: Diagnostic criteria, indications and treatment by desferrioxamine. *Nephrologie* 1981; 2:165-170.
15. Stenvinkel P. The role of inflamation in the anemia of end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:36-40.
16. Taralov Z, Koumtchev E, Lyutakova Z. Erythrocyte ferritin levels in chronic renal failure patients. *Folia Med* 1998; 40: 65-70.