

AKUT VİRAL HEPATİT A VE B OLGULARINDA FERRİTİN VE DEMİR DÜZEYLERİ, DEMİR BAĞLAMA KAPASİTESİ

Ayçin ÖZDEMİR*, Nur EFE İRİS*, Taner YILDIRMAK*,
Elvin DİNÇ*, Funda ŞİMŞEK*

* SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi

Özet

Bu çalışma akut viral hepatitli olgularda demir metabolizmasındaki değişimleri değerlendirmek için planlandı. Akut Viral Hepatit A veya B tanısı almış 53 hasta ve 20 kişiden oluşan kontrol grubunda serum ferritin, demir düzeyleri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), karaciğer enzimleri prospektif kesitsel olarak araştırıldı. Hastalardan hastaneye yatışta ve iyileşme döneminde iki kez kan örneği alındı. Ferritin ölçümleri Spectria Irma test ile RIA prensipleriyle çalışıldı. Serum demir ve TDBK düzeyleri Olympus otoanalizörde DMA yöntemi ile tayin edildi. Bizim çalışmamızda hastaneye yatışta; 25 HAV enfeksiyonlu hastanın 15 (%60) tanesinde, 28 HBV enfeksiyonlu hastanın 19 (%67.8) tanesinde ferritin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Tedavi öncesi demir ve TDBK ile hematokrit düzeyleri ve yaş ortalaması bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Bu çalışmanın sonuçları; akut viral hepatitli hastalarda yüksek serum ferritin düzeylerinin hepatik nekrozu yansıttığını ve bu hastalarda ferritin düzeylerinin izlenmesinin hastalığın takibinde yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit, serum ferritin

Summary

THE LEVELS OF SERUM FERRITIN, IRON AND TOTAL IRON BINDING CAPACITY OF ACUTE VIRAL HEPATITIS A AND B CASES

This study has been planned to evaluate if there is any changes in iron metabolism during acute viral hepatitis. The levels of serum ferritin, iron, total iron binding capacity (TDBK) and liver enzymes have been detected in 53 hospitalized patients with the diagnosis of acute viral hepatitis A or B and in the control group consist of 20 people. Two blood samples were taken from the patients, one is at the beginning of the illness and the other one is during the recovery period. Ferritin measurements were held with the Spectria Irma Test based on immunoradiometric assay principles. The levels of TDBK and serum iron were determined by the DMA Iron Procedure at Olympus auto-analyzer.

In our study; 15 (60%) cases of 25 HAV infected group and 19 (67.8%) cases of 28 HBV infected group had high ferritin levels. There could not be found a significant difference between the groups before the treatment, when we consider iron, TDBK, the levels of hematocrit and the average age.

The results of this research suggests that the high serum ferritin levels of the patients with acute viral hepatitis reflect the hepatic necrosis, and the observation of the ferritin levels of these patients can be very valuable during follow up.

Key words: Hepatitis, serum ferritin

Giriş

Vücudun en fazla demir depolayan organı olan ve demir metabolizmasında primer rol oynayan karaciğerin hastalıklarında serum demir ve ferritin düzeylerinde değişiklikler olmaktadır. Akut karaciğer hastalıklarında serum demir düzeyleri ikterik dönemde genellikle çok yüksek seviyelere ulaşır. Buna karşılık serum transferrin ve "total demir bağlama kapasitesi" düşer (1). Serum ferritin seviyeleri akut viral hepatitlerde ve akut hepatosellüler nekrozun diğer formlarında yükselir (1). Saptanan demir ve ferritin seviyelerindeki bu anormallikler nekahat döneminde hızla düzelir. Ferritindeki bu yüksekliğin hasarlanmış hepatositlerden ferritin salınmasına bağlı olduğunu destekleyen çalışmalar son yıllarda değer kazanmıştır (1,2,3). Diğer yandan, HBV'nün replike olduğu hücrelerde ferritin sentezini arttırdığı yönünde görüş bildirenler de vardır (4). Demir birçok mikroorganizmanın üremesi için gerekli bir faktördür. Virüsler demire gerek duymamalarına karşın, infeksiyonlu konak hücreler viral partikülleri sentezlemek için demire ihtiyaç duyarlar. Buna bağlı olarak da demir tutucu savunma sistemi virüslerin saldırısına uğramış konağı korunmak için harekete geçer (5). Son 35 yıldır yüzlerce çalışma infeksiyonların oluşmasında ve ilerlemesinde demirin rolünü araştırmaktadır (6,7). Biz de çalışmamızda; SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yatarak takip edilen Akut Viral Hepatit tanısı almış hastalarda, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri araştırdık. Amacımız; akut viral hepatitlerde serum ferritin ve demir düzeyleri ile serum demir bağlama kapasitesini değerlendirmek, serum ferritin ve serum demir düzeylerinde saptanan değişikliklerin transaminazlarla ve diğer karaciğer enzimleriyle ilişkisini araştırmaktır.

Materyal - Metod

Çalışmamızda SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde Aralık 1999 ve Mart 2000 tarihleri arasında yatarak takip edilen Akut Viral Hepatit A veya B tanısı almış hastalarda; demir, demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve ferritin düzeylerinde meydana gelen değişiklikler değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarında karaciğer enzimleri, hepatit markerları, hemogram, serum ferritini, serum demiri ve serum demir bağlama kapasitesi ölçümleri sabah yemek öncesi alınan kan örneklerinde çalışıldı. Hastaneye yatışta ve iyileşme döneminde iki kan örneği alındı. Ferritin düzeylerinde yükselmeye yol açan; Hodgkin hastalığı, lösemi, meme kanseri, gastrik malignite gibi ek hastalığı olan ya da sık kan transfüzyonu yapılan olgular çalışmaya alınmadı. Standart laboratuvar testleri; SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı ve Hematoloji Laboratuvarında bilinen yöntemlerle ölçüldü. Serum demir ve total demir bağlama kapasitesi Olympus otoanalizörde DMA yöntemi ile tayin edildi. Ferritin ölçümleri Spectria Irma test ile IRA prensipleriyle yapıldı. Hepatit markerları 3. Kuşak ELISA ile hastanemiz merkez laboratuvarında çalışıldı. Çalışmamızda elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri Ki - Kare testi (c2) ve Student-t testi kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmamıza aldığımız akut viral hepatitli olguların; hastalığın başlangıcında ve nekahat döneminde, serum AST, ALT, g-GT, ALP, total ve direkt bilirubin ve ferritin düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca nekahat döneminde serum demir ve TDBK düzeyleri kontrol grubunun değerlerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. HAV infeksiyonlu 12'si kadın 13'ü erkek 25 hastanın yaş ortalaması 21.8 ± 7.07 (15-35), HBV infeksiyonlu 12'si kadın 16'sı erkek 28 hastanın yaş ortalaması 37.8 ± 12.86 (18-70) olarak tespit edildi. 25 HAV infeksiyonlu hastanın 15 (%60) tanesinde, 28 HBV infeksiyonlu hastanın 19 (%67.8) tanesinde ferritin düzeyleri tedavi öncesi kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

Tedavi öncesi demir ve TDBK ile hematokrit (Htc) düzeyleri ve yaş ortalaması bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Hepatitli olgularda AST, ALT, g-GT, ALP, total ve direkt bilirubin düzeyleri ile ferritin düzeyleri nekahat döneminde hastalığın başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşük, demir ve TDBK ise anlamlı derecede artmış olarak bulundu.

Hepatit A ve B gruplarının hastaneye yatışta ve nekahat döneminde AST, ALT, g-GT, ALP, total ve direkt bilirubin düzeyleri ve ferritin düzeyleri, ayrıca nekahat döneminde demir ve TDBK değerleri kontrol grubunun değerlerinden anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 1).

Tartışma ve Sonuç

Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında serum ferritin düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da; 25 HAV enfeksiyonlu hastanın 15 (%60) tanesinde, 28 HBV enfeksiyonlu hastanın 19 (%67.8) tanesinde ferritin düzeyleri tedavi öncesi kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

İnflamatuar olaylarda, aktive RES hücrelerinde ferritin sentezi artar, dokulardan demir salınımı azalır. Ferritin demir bağlama kapasitesini arttırmasındaki mekanizmanın RES hücrelerinden demir atılımını azaltmasına bağlı olduğu düşüncesi kabul görmektedir (8). İnflamasyon sırasında ferritin sentezindeki artış, turpentine enjeksiyonu yapılan farelerde araştırılmış; 6. ve 24. saatlerde ferritin sentezinde iki pik şeklinde artış olduğu gözlenmiştir (9).

Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında serum ferritini sıklıkla vücut demir depolarıyla uyumsuzluk gösterir ve yüksektir. Ayrıca yapılan çalışmalarda akut ve kronik karaciğer hastalıklarında serum ferritin düzeyleri ile transaminazlar arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (1,2,3). Bazı araştırmacılar, serum ferritin yüksekliğinin karaciğer hücre nekrozu ile hücre içindeki ferritin serumda geçmesi sonucu oluştuğunu, bu düşüncüyü destekleyen bulgunun da serum ferritininin bu hastalarda serum transaminazları ile paralel biçimde yükselmesi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Akut hepatitli hastalarda serum ferritininin, serum demiri ile birlikte diğer hepatik hücre nekrozu ve/veya disfonksiyonunu gösteren testlerle benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir.

Bazı çalışmalarda ise, HBV'nin replike olduğu hücrelerde ferritin sentezini arttırdığı, serum ferritin düzeylerinin, serum transaminazlarından bağımsız olarak yükseldiği, HBsAg'nin pozitif olduğu karaciğer hücrelerinde demir miktarının da fazla olduğu, dolayısıyla serum ferritinindeki yükselmenin, konağın HBV enfeksiyonuna karşı cevabının bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (10).

N. Milman ve N. Graudal yaptıkları çalışmada akut viral hepatitli 6 hastada serum ferritin ve biyokimyasal karaciğer testlerini (serum bilirubin, AST, ALT, g-GTP ve ALP) hastalığın başlangıcından iyileşmeye kadar belli aralarla izlemişler; bu dönemde ferritin, bilirubin ve transaminaz seviyelerinde birlikte bir düşüş olurken, g-GTP ve ALP seviyelerindeki düşüşün daha uzun sürede olduğunu tespit etmişlerdir. Ferritindeki bu yükselmeyi karaciğer hücre hasarına bağlamışlardır (11).

Hengevelt P. ve arkadaşları, akut viral hepatitli hastalarda yüksek serum ferritin ve demir seviyeleri tespit etmişlerdir. Serum ferritin konsantrasyonunun normale dönmesinin serum g-GTP ile paralellik gösterdiği, bununla birlikte serum demir seviyelerinin uzun zaman yüksek kaldığını gözlemişlerdir. Karaciğer dokusundan yapılan kimyasal analizlerde, hastalığın ilk iki haftasında, karaciğerde depo demir konsantrasyonunu düşük bulmuşlardır. Bunu da, yüksek demir seviyelerinin, parçalanmış hepatositlerden demirin ayrılması nedeniyle olduğu şeklinde açıklamışlardır (12). Abaylı ve arkadaşları; yaptıkları çalışmada akut B tipi viral hepatitli hastalarda ferritin düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Serum ferritin seviyelerindeki bu artışın hücre nekrozuna bağlı olabileceği gibi, HBV'nin özel etkisiyle de olabileceği görüşündedirler (13). Lustbader ve arkadaşları; hemodiyaliz hastalarında ferritin seviyelerini çalışmışlar, HBV varlığında yüksek serum ferritin seviyelerinin infeksiyonun persistan seyredeceğinin göstergesi olabileceğini savunmuşlardır. Yine ferritin düzeyindeki yükselmenin HBV'nin karaciğer hücrelerindeki replikasyonuna bağlı olduğu yönünde görüş bildirmişlerdir. Virüs kendisi sıklıkla pozitif feedback

mekanizmasıyla ferritin sentezini stimüle edebilmekte ve bunun sonucunda intrasellüler ferritin ve demir konsantrasyonunu arttırabilmektedir (10).

Yaptığımız çalışmada, yukarıda adı geçen araştırmaları da göz önüne alarak, akut viral hepatitli hastalarda, serum ferritin ve demir düzeylerini, demir bağlama kapasitesini ve bunların diğer karaciğer enzimleri ile ilişkisini araştırdık.

Akut viral hepatit A ve B infeksiyonlarında; hastaneye yatışta ve nekahat döneminde AST, ALT, g-GT, ALP, total bilirubin ve ferritin düzeyleri kontrol grubunun değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Nekahat döneminde demir ve demir bağlama kapasitesi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Hastaneye yatışta; demir, TDBK ve yaş ortalaması bakımından kontrol grubuyla anlamlı bir farklılık bulunamadı. İyileşme döneminde AST, ALT, g-GT, ALP, total ve direkt bilirubin ve ferritin düzeyleri, anlamlı derecede düştü, TDBK ise anlamlı derecede arttı.

Cohen ve arkadaşları HBV taşıyıcılarında yaptıkları çalışmada; serum ferritin ve demir seviyelerini yüksek bulmuşlar, bunu virüsün hepatositlerde ferritin sentezini stimüle etmesine bağlamışlardır (14). Bizim çalışmamızda ise hem HBV infeksiyonlu grupta, hem de HAV infeksiyonlu grupta ferritin düzeyleri yüksek olarak bulundu. Bu da ferritindeki yükselmenin; HBV'nün özel etkisinden çok hücre nekrozuna bağlı olabileceği yönündeki görüşü desteklemektedir.

Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında serum demir düzeylerinde yükselmelerin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (12, 13, 15). Biz çalışmamızda, hastalığın akut döneminde demir düzeylerinde yükselme gözlemledik. Ancak iyileşme döneminde demir ve TDBK'inde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselme tespit ettik.

Çalışmamızda her iki hepatit grubunda da ferritin düzeyi ile g-GT arasında orta derecede, AST ve ALT arasında zayıf pozitif, total ve direkt bilirubin düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu da Hengeveld ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyum göstermektedir (12).

Akut viral hepatitli hastalarda serum ferritin, serum demir ve TDBK düzeylerinin bilinmesinin bu hastalıkların tanısında, iyileşme ve kronikleşmesinin takibinde, transaminazlar gibi yararlı testler olarak kullanılabilmesi görüşündeyiz.

Akut viral hepatitlerde ferritin düzeylerindeki artışın, HBV'nin hücre içi replikasyonu sonucu olduğunu savunan pekçok çalışma vardır. Bizim çalışmamızda HAV infeksiyonu geçiren grupta da ferritin düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Bu nedenle biz akut viral hepatitlerde ferritin düzeylerindeki artışın karaciğer hücre nekrozu sonucu olduğu yönündeki görüşü desteklemekteyiz.

Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında serum ferritin ve serum demir düzeylerindeki yükselmenin oluşum mekanizması ve taşıdığı anlam konusunda yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Prieto J, Barry M, Sherlock S: Serum ferritin in patients with iron overload and with acut and chronic liver diseases. *Gastroenterology*, 1975, 68:525-33.
2. Chapman RW, Bassedine MF, Laulich M, Gorman A, Thomas HC, Sherlock S, Hofobrand AV: Serum Ferritin and Binding of Serum Ferritin to Concanavalin A as Tumor Marker in Patients with Primary Liver Cell Cancer and Chronic Liver Disease. *Digestive Disease and Sciences*, 1982, 27: 111-116.
3. Milman N, Gradual N: Serum Ferritin in Acut Viral Hepatitis. *Scand. J. Gastroenterology*, 1984, 19:38-40.
4. Felton C, Lustbader ED, Merten C, Blomberg BS: Serum Iron Levels and Response to Hepatitis B Virus. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 1979, 76: 2438-2441.
5. Weinberg ED: The role of iron in infections. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1995, 8:164-169.
6. Mietzner TA, Morse SA: The role of iron-binding proteins in the survival of pathogenic bacteria. *Ann Rev Nutr*, 1994, 14:471-493.
7. Weinberg ED: The development of awarenees of iron-withholding defense.

- Perspect Biol Med, 1993, 36:215-221.
8. Jurado RL. Iron, Infection, and Anemia of Inflammation. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25 888-95.
 9. Konijn AM, Carmel N, Levy R, Hershko C. Ferritin Synthesis in Inflammation. *British Journal of Haematology*, 1981;49, 361-370.
 10. Lustbader ED, Hann HWL, Blumberg BS: Serum Ferritin as a Predictor of Host Response to Hepatitis Virus Infection. *Science* 1983, 220: 423-425.
 11. Milman N, Graudal N: Serum ferritin in acute viral hepatitis. *Scand J Gastroenterol*, 1984, 19,38-40.
 15. Olubuyide IO, Festing MF, Chapman C, Higginson J, Whicher JT: Discriminant analysis of biochemical parameters in liver disease. *Trop Gastroenterol*, 1997 Jan, 18:1, 15-9.
 12. Hengeveld P, Zuyderhoudt FM, Jöbsis AC, van Gool J: Some aspects of iron meabolism during acute viral hepatitis. *Hepatogastroenterology*, 1982 Aug, 29:4, 138-41.
 13. Abaylı H, Erikçi S, Baykal Y ve ark: Akut, kronik hepatitli ve sirozlu hastalarda serum ferritin, serum demir düzeyleri. *GATA Bülteni*, 1994, 36: 33-39.
 14. Cohen C, Berson SD, Shulman G, Budgeon LR: Liver iron stores and hepatitis B antigen status. *Cancer*, 1985 Nov1, 56:9, 2201-4.
 15. Olubuyide IO, Festing MF, Chapman C, Higginson J, Whicher JT: Discriminant analysis of biochemical parameters in liver disease. *Trop Gastroenterol*, 1997 Jan, 18:1, 15-9.