

KRONİK HEPATİT B VE C'Lİ HASTALARDA SERUM DEMİR, DEMİR BAĞLAMA KAPASİTESİ ve FERRİTİN DEĞERLERİ

Emel TÜRK ARIBAŞ*, Nebahat DİKİCİ*

* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya.

V. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumunda (9-11 Kasım 2000, Ankara) sunulmuştur.

Özet

Bu çalışmada kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC) tanısı alan hastalarda serum demir, serum demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri ve bunların karaciğerdeki inflamasyon ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya, 33 KHB, 11 KHC'li hasta ve kontrol grubu olarak hepatit göstergeleri negatif ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olan 15 birey alınmıştır. Serum demir, serum demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri ortalamaları; kronik hepatitli olgularda sırasıyla 100.45 mcg/dl, 258.29 mcg/dl ve 130.99 mcg/L ve kontrol grubunda sırasıyla 79.73 mcg/dl, 265 mcg/dl ve 35.36 mcg/dl olarak bulunmuştur. Bu değerler hasta ve kontrol grupları ile KHB ve KHC'li olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Ayrıca hastalarda serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin değerleri ile alanin aminotransferaz değerleri ve karaciğerin histolojik aktivite derecesi arasında da anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, alanin aminotransferaz, hepatic nekroinflamasyon.

Summary

SERUM IRON, IRON BINDING CAPACITY VALUES AND FERRITIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B AND C

In this study the serum iron level, iron binding capacity (IBC), ferritin values and its relation with the inflammation of the liver in patients with chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC) was evaluated. 33 patients with CHB, 11 with CHC and 15 individuals with negative hepatitis markers and normal liver function test, as control group were included in this study. The mean serum iron level, iron binding capacity and serum ferritin values of the cases with chronic hepatitis was found respectively as 100.45 mcg/dl, 258.29 mcg/dl and 130.99 mcg/L the values of the same parameters for the control group was found respectively as 79.73 mcg/dl, 265mcg/dl and 35.36 mcg/dl. When compared the patient and control group or CHB and CHC group, there wasn't found any statistically significant difference ($p>0.05$). Besides, there couldn't be found any relation between the serum iron levels, serum iron binding capacity, ferritin values and serum ALT levels or the histological activity index of the liver ($p>0.05$).

Key words: Chronic hepatitis, iron, iron binding capacity, ferritin, alanine amino transferase, hepatic necroinflammation.

Giriş

Karaciğer demirin depo edildiği en önemli merkez olup, ferritin, transferrin ve diğer demir bağlama proteinlerinin sentezlenme alanıdır (1). İnfeksiyon veya inflamatuvar durumlarda, inflamatuvar cevabın en önemli mediatörü olan interlökin-1'in etkilerine bağlı olarak serum demir (Fe) konsantrasyonu azalır. Ancak demir depo proteini olan ferritinin büyük bir kısmı karaciğerde

depolandığından, karaciğer hastalıkları serum ferritin değerlerini yukarıdaki durumlardan bağımsız olarak etkilemektedir (2,3). Demir oksijen radikallerinin üretimi yoluyla hepatosit nekrozunu stimüle ederken, karaciğer hücrelerindeki hasar da aminotransferazlarla beraber hepatosellüler depolardan demir ve ferritin salınımını artırmaktadır (4,5). Blumberg ve ark. (6) yıllar önce viral hepatitte demirin rolünü vurgulamışlardır. Çalışmamızın amacı kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC) hastalarında serum Fe, Serum Fe bağlama kapasitesi (Unsaturated IBC: UIBC) ve ferritin değerleri ile karaciğerdeki inflamasyon arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yaşları 15-65 (ort: 38.86 ± 12.98) arasında değişen 33 KHB ve 11 KHC tanısı almış toplam 44 (11 kadın, 33 erkek) hasta ve kontrol grubu olarak yaşları 14-56 (ort: 34.00 ± 14.23) arasında değişen karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda ve hepatit göstergeleri negatif olan 15 birey alınmıştır.

Kronik hepatit tanısı; klinik ve biyokimyasal bulguları kronik hepatit ile uyumlu olan, en az altı aydır HBsAg veya anti-HCV pozitifliği devam eden olgularda karaciğer biyopsisi yapılarak histopatolojik olarak doğrulanmıştır.

Olguların tamamında ve kontrol grubunda ALT ve AST düzeyleri çalışılarak kaydedilmiş, ALT için normal değerin üst sınırının (33 Ü/L) iki kat ve fazlası değerler yüksek olarak kabul edilmiştir. 44 Olgunun tamamında histopatolojik tanı yapılmış; 27 olguda da karaciğerdeki histolojik aktivite Knodell histolojik aktivite indeksi (HAI)'ne göre derecelendirilmiştir. Buna göre HAI'ı 0-8 arasında olanlar minimal veya hafif kronik hepatit, HAI'ı 8'in üstünde olanlar orta ve şiddetli kronik hepatit olarak değerlendirilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarında serum Fe ve UIBC nitrozo-TSAP kolorimetrik metodla, ferritin ise immünometrik metodla çalışılarak değerler kaydedilmiştir.

İstatistiksel analizler bilgisayarda SPSS for Windows 8.0 programında Wilcoxon işaret testi kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların AST ve ALT değerleri sırasıyla 14-210 U/L (ort: 55.11 ± 40.04 U/L) ve 13.00-297.00 U/L (ort: 81.84 ± 62.77 U/L) arasında, kontrollerin AST ve ALT değerleri ise sırasıyla 11-30 U/L (ort: 19.93 ± 4.8 U/L) ve 10-58 U/L (ort: 20.93 ± 12.31 U/L) arasında bulunmuştur. Hastaların 22'sinde ALT değerleri yüksek olarak saptanmıştır.

Karaciğer biyopsisi yapılan 44 olgunun tamamında histopatoloji kronik hepatit ile uyumlu olup; 27'sinde karaciğerdeki nekroinflamasyon Knodell histolojik aktivite indeksi (HAI)'ne göre derecelendirilmiştir. Buna göre 16 olguda minimal veya hafif kronik hepatit (Knodell - HAI: 0-8), 11'inde orta veya şiddetli kronik hepatit (Knodell - HAI: 8'den yüksek) rapor edilmiştir.

Kronik hepatitli olgularda serum Fe, UIBC ve ferritin düzeyleri sırasıyla 18.00 -226.00 mcg/dl (ort: 100.45 ± 47.37 mcg/dl), 100.00 – 578.00 mcg/dl (ort: 258.29 ± 74.86 mcg/dl) ve 7.80 -739.00 mcg/L (ort: 130.99 ± 125.98 mcg/dl) bulunurken, kontroller için bu değerler sırasıyla 35.00 - 157.00 mcg/dl (ort: 79.73 ± 35.74 mcg/dl), 165.00 – 385.00 mcg/dl (ort: 265.33 ± 70.21 mcg/dl) ve 4.00 -119.90 mcg/L (ort: 35.36 ± 35.35 mcg/dl) olarak bulunmuştur. Serum Fe, UIBC ve ferritin düzeyleri hasta grubunda kontrollere göre yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05).

KHB ve KHC'li hastalarda serum Fe, UIBC, ferritin düzeyleri ortalamaları sırasıyla 100.21 ± 50.87 mcg/dl, 258.90 ± 82.59 mcg/dl, 138.48 ± 134.71mcg/dl ve 101.18 ± 36.98 mcg/dl, 256.43 ± 47.58 mcg/dl, 108.50 ± 97.10 mcg/L bulunmuş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Kronik hepatitli olgularda ALT yüksekliği ile serum Fe, UIBC ve ferritin yüksekliği arasındaki ilişki araştırılmış (Tablo. 1) ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0.05).

Serum Fe, UIBC ve ferritin düzeyleri ile karaciğerin histolojik aktivite derecesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 2.)

Tartışma

Karaciğer vücudun başlıca demir depo organı olup, kronik karaciğer hastalığı olan olgularda sekonder demir depolanması yaygındır (7). DiBisceglie ve ark. (5), kronik viral hepatitli hastalarda yaptıkları çalışmada bunların %40'ında serum demir parametrelerini anormal bulurken, hepatik demir konsantrasyonlarını normal bulmuşlardır. Başka çalışmalarda da kronik viral hepatitlerde serum Fe, Fe bağlama ve ferritin değerlerinde yükseklik saptanmış ve bunun hepatosellüler nekroz ile ilişkisi olduğu düşünülmüştür (3,4).

Takikawa ve ark. (8) anti HCV pozitif donörlerde serum ferritin düzeyi ile ALT aktivitesi arasında korelasyon olduğunu ve bunun da demir sitotoksitesitesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada HBsAg pozitif donörlerde korelasyon daha düşük bulunmuş ve hepatit B virüs infeksiyonunun farklı klinik tablolarla demir yükünde değişiklik gösterdiği rapor edilmiştir.

Blumberg ve ark. (6) hepatit B virüs infeksiyonlu olgulardan infeksiyonu spontan olarak düzelenlerde serum Fe ve ferritin düzeylerini daha düşük bulurken, kronik hepatit gelişenlerde daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda ise KHB ve KHC'li olgularda serum Fe ve ferritin düzeyleri normalden yüksek bulunmakla birlikte hem kontrollerle karşılaştırmada, hem de KHB ve KHC'li olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Karaciğer inflamasyonunda hepatositlerden ferritin salınımı artmaktadır. Buna bağlı olarak serum ferritin yüksekliğinin karaciğer hastalarında hepatik inflamasyon belirleyicilerinden aminotransferazlar ile korelasyon gösterdiği bazı çalışmalarda bildirilmiştir (5,9). Çalışmamızda ALT değeri yüksek bulunan 26 olgunun sadece 2'sinde serum Fe, 2'sinde ise serum ferritin değeri yüksek bulunmuştur. 8 Olguda ise ALT yüksekliği ile beraber UIBC yüksekliği saptanmıştır. İstatistiksel olarak ALT aktivitesi ile serum Fe, UIBC ve serum ferritin değerleri arasında ilişki belirlenmemiştir. ALT yüksekliğine rağmen serum Fe, UIBC ve serum ferritin değerlerinin olguların çoğunda normal olması, bunların hepatosellüler hasarı belirlemede bir parametre olmayacağını düşündürmektedir.

Casari ve ark. (4) kronik aktif hepatitlerde karaciğer fibrinogenezisi ile demir yükü arasındaki hastalarda ilişkiyi araştırmışlar, serum demir düzeyini sirozlu hastalarda kronik hepatitlilerden, kronik hepatitli olgularda da normalden daha yüksek bulurken, demir yükünde hafif artışın dahi hepatik fibrinogenezisi stimüle edeceği, serbest oksijen radikallerinin de viral infeksiyon hasarını ayrıca arttıracığı sonucuna varmışlardır. Piperno ve ark. (10), kronik aktif hepatitli olgularda serum Fe, ferritin değerlerini düşük, fibrozis-siroz grubunda yüksek saptamışlardır. Koşar ve ark. (11) da hem siroz hem de kronik aktif hepatit grubunda anlamlı korelasyon saptayarak, viral kökenli kronikleşmede ve fibrozisde serum Fe ve ferritinin önemli etmen olmadığını rapor etmişlerdir. 44 Kronik hepatitli olgumuzun 27'sinde karaciğerin histolojik aktivitesi Knodell-HAI'ne göre değerlendirilerek, bu aktivite ile serum Fe, UIBC ve ferritin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Minimal veya hafif kronik hepatitli olgularla, orta veya şiddetli kronik hepatitli olguların serum demir parametreleri arasında anlamlı farklılık bulunamamış ve serum Fe, ferritin histolojik aktivite artışında riski olmadığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak kronik inflamasyonun söz konusu olduğu kronik hepatitli olgularda serum demir ve ferritin düzeylerinin normal değerlerden anlamlı yüksek bulunmaması, bu göstergelerin karaciğerdeki nekroinflamasyonla bağlantısı olmadığını göstermektedir. Ancak kronik hepatitli olgularda demir ile nekroinflamasyon arasındaki ilişkiyi tam olarak değerlendirebilmek için, serum demir parametreleri yanında, hepatik demir konsantrasyonunun da belirlenmesinin uygun olacağını kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Van Thiel DH, Friedlander L, Faquoli S, Wright HI, Irish W, Gavalier JS: Response to interferon therapy is influenced by the iron content of liver.

- J. Hepatol, 1994, 20:410-15.
2. Dinarello CA: Interlökin-1. Rev Infect Dis, 1984, 88:1372-4.
3. Levina AA, Zherebtsov LA, Tsibul'skaia MM, Korolko IVV, Andreova AP, Miterev IUG, Tokarev IUG: Study of iron metabolism in chronic diffuse diseases of the liver. Hematol Transfuziol, 1990, 35 (7):20-22.
4. Casaril M, Stanzial AM, Tognella P, Pantalena M, Capra F, Colombari R, Corrocher R: Role of iron load on fibrinogenesis in chronic hepatitis C. Hepatogastroenterol, 2000, 47(31):220-5.
5. Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, Bacon BR: Measurement of iron status in patients with chronic hepatitis. Gastroenterology, 1992, 102 (6):2108-13.
6. Blumberg BS, Lustbader ED, Whitford PL: Changes in serum iron levels due to infection with hepatitis B virus. Proc Natl Acadsci USA, 1981, 78:3222-4.
7. Tandon N, Thakur V, Guptan RK, Sarin SK: Beneficial influence of an indigenous low-iron diet on serum indicators of iron status in patients with chronic liver diseases. Br J. Nutr, 2000, 83 (3):235-9.
8. Takikawa, Hayashi H, Nishimura N, Yano M, Isomura T, Sakamoto N: Correlation between serum levels of alanine aminotransferase and ferritin in male blood donors with antibody to hepatitis C. J. Gastroenterol, 1994, 29 (5): 593-7.
9. Prieto J, Barry M, Sherlock S: Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver disease. Gastroenterology, 1975, 68:525-33.
10. Piperno A, Fargion S, D Alba R, Roffi L, Fracanzani AL, Vecchi L, Failla M, Fiorelli G. Liver Damage in Italian patients with hereditary hemochromatosis is highly influenced by hepatitis B and C virus infection. J Hepatol, 1992, 16 (3):364-68.
11. Koşar Y, Dağlı Ü, Küçükbaş S, Şaşmaz M, Över H: Anti-HCV pozitif hepatik inflamasyonlu hastalarda serum demir, demir bağlama ve ferritin değerleri hepatosellüler hasarı belirlemede endikatör mü? Türk J Gastroenterol, 1995, 6:13-14.