

Karaciğer hastalıklarında serum ferritin düzeyi ve karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişki

Dr. Orhan SEZGİN, Dr. Kazım SOYLU, Dr. Özden UZUNALİMOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim ve Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Demir depo proteini olan ferritinin çeşitli akut ve kronik karaciğer hastalıklarında arttığı saptanmıştır. Fakat bu artışın karaciğer hücre hasarını işaretleri ile ilişkisi üzerinde durulmamıştır. Bu çalışmada serum ferritin düzeyi ile SGOT, SGPT, GGT ve bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuç olarak serum ferritin düzeyinin en bariz olarak hepatoselüler kanserde arttığı ve karaciğer hastalıklarındaki serum ferritin düzeyindeki artışın SGOT (r:0,307, p=0,006), SGPT (r: 0,277, p=0,01) ve bilirubin düzeyi ile (r: 0,326, p=0,003) orta derecede korele, GGT düzeyi ile (r:0,253, p=0,046) zayıf derecede korele olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: **Ferritin, karaciğer sirozu, kronik aktif hepatit, hepatoselüler kanser**

FERRİTİN pek çok dokuda bulunan bir depo demiri proteinidir (1-3). Esas olarak karaciğer ve retikuloendotelial sistemde meydana gelir (4,5). Yapısı apoprotein'in (apoferritin) oluşturduğu kabuk içindeki yaklaşık 2000-4000 demir molekülünden oluşur.

Serum ferritin konsantrasyonu normal insanlarda direkt olarak vücut demir deposunu yansıtır (6). Bunun dışında bazı patolojik durumlarda demir deposunda artış olmaksızın serumda yüksek düzeyde bulunur. Bu hastalıkların başında akut ve kronik karaciğer hastalıkları (2,4,7,8) bazı inflamatuvar (2,9,10) ve neoplastik hastalıkları (lösemi, lenfoma, bazı solid tümörler) sayılabilir. Özellikle hepatoselüler kanserli hastalarda da yüksek serum ferritin konsantrasyonları tesbit edilmiştir (4,7,11-16).

Şimdiye kadar serum ferritininin karaciğer hastalıklarındaki ve özellikle hepatoselüler kanserdeki önemi ve diagnostik değeri üzerinde çok durulmuştur. Fakat, ferritin ile karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişki yeterince değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı, karaciğer hastalıklarında serum ferritin konsantrasyonundaki değişiklikler ile karaciğer hücre hasarının diğer belirleyicileri (SGOT, SGPT, GGT, Bilirubin) arasındaki ilişkiyi tesbit etmektir.

SUMMARY: The relation between serum ferritin level and liver function tests in liver diseases

It has been determined that ferritin, which is an iron store protein, increases in different acute and chronic diseases, but the relation between this increase and the signs of liver cell damage has not been considered. In this study, the relation between serum ferritin level and SGOT, SGPT, GGT, bilirubin levels has been examined. As a result, it has been determined that serum ferritin level increases acute and chronic liver diseases. This increase has been observed most obviously in hepatocellular cancer. It has been also determined that, while this increase and SGOT (r:0,307, p=0,06), SGPT (r:0,277, p=0,01), bilirubin (r:0,326, p=0,03) levels are correlated moderately, there is a weak correlation between this increase and the GGT (r: 0,253, p=0,046).

Key words: **Ferritin, liver cirrhosis, chronic active hepatitis, hepatocellular carcinoma**

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya toplam 90 hasta alındı. Hastaların 34'ü karaciğer sirozu, 16'sı kronik aktif hepatit (KAH), 5'i hepatoselüler kanser (HSK) ve 35'i diğer karaciğer hastalıklarından (steatoz, kist, hemanjiom, Gilbert hastalığı) oluşuyordu.

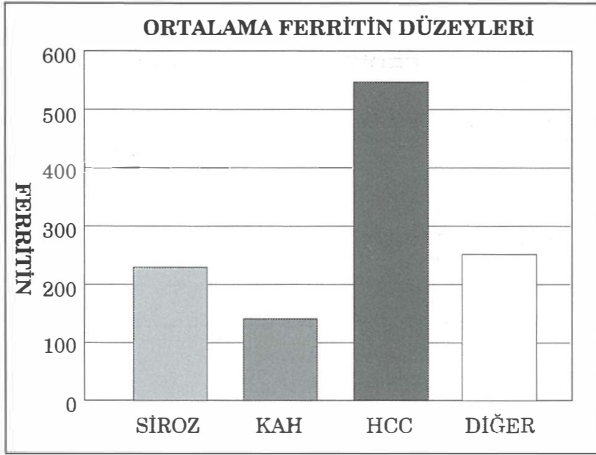
Karaciğer sirozlu hastaların 24'ü erkek, 10'u kadın ve yaş ortalaması 45,3 idi. Siroz etyolojisinde 13 HBV (Hepatit B Virüsü), 3 HCV (Hepatit C Virüsü), 4 HDV (Hepatit Delta Virüsü), 2 alkol, 1 primer biliyer siroz, 1 Wilson sirozu, 1 CMV (Cytomegalovirus) enfeksiyonu olgusu vardı.

HSK'li hastaların 3'ü erkek, 2'si kadın ve yaş ortalaması 56,4 idi. 4'ü siroz zemininde gelişmişti. 3'ünde HBs Ag pozitif idi.

KAH'li hastaların 13'ü erkek, 3'ü kadın, yaş ortalaması 42 idi. 6 HBV, 5 HCV, 1 HDV, 1 CMV enfeksiyonu vardı.

Diğerleri olarak ele aldığımız grupta ise 19 erkek, 16 kadın bulunuyordu. Yaş ortalaması, 45,9 idi. 16 steatoz, 7 kist, 6 hemanjiom, 6 Gilbert hastası vardı.

Demir eksikliği anemisi tesbit edilen hastalar ile yakın zamanda gastrointestinal sistem kanaması geçirmiş olan hastalar, serum ferritin düzeyi etki-



Grafik 1.

lenebileceğinden dolayı çalışmaya alınmadı. Tüm hastalarda tanılar karaciğer biyopsisi eşliğinde konuldu.

Serum ferritin konsantrasyonu Radyoimmünasay (Kodak Clinical Diagnostics Ltd.) ile ölçüldü. Normal serum ferritin konsantrasyonu olarak erkeklerde 17-230 ng/ml, kadınlarda 14-150 ng/ml değeri alındı. SGOT, SGPT, GGT ve bilirübin düzeylerine kan alındığı gün biyokimya laboratuvarımızda hemen bakıldı.

SONUÇLAR

Serum Ferritin Konsantrasyonu

Karaciğer sirozu grubunda serum ferritin konsantrasyonu 15,0-1000 ng/ml arasında değişiyordu. Ortalama 247±31 ng/ml idi.

KAH'ta serum ferritin konsantrasyonu 24,0-580 ng/ml arasında idi. Ortalama 165±0,13 ng/ml idi.

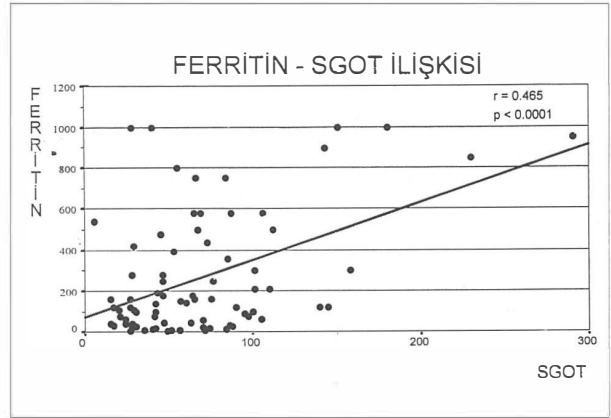
HSK ise 160,0 ile 900,0 ng/ml arasında olup ortalama 542 ng/ml idi. Diğerleri grubunda 14,0 ile 1000,0 ng/ml arasında olup, ortalama 272 ng/ml idi (Grafik 1).

HSK'de serum ferritin konsantrasyonu, diğer karaciğer hastalıklarına göre daha yüksek olmakla birlikte, gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p=0,12$).

Serum SGOT Konsantrasyonu

Karaciğer sirozlu vaka grubumuzda 24,0-291 IU/L, ortalama 80,4 IU/L, KAH'te 28,0-101,0 IU/L, ortalama 60,4 IU/L, HSK'de 65,0-230,0 IU/L, ortalama 130,2 IU/L, Diğerlerinde 6,0-180,0 IU/L, ortalama 44,7 IU/L idi.

En yüksek serum SGOT konsantrasyonu HSK grubunda saptandı. Bu açıdan gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,0001$). Serum SGOT konsantrasyonu; HSK>Siroz = KAH>Diğerleri şeklinde idi.



Grafik 2.

Serum SGPT Konsantrasyonu

Karaciğer sirozlularda 15,0-516,0 IU/L, ortalama 72,1 IU/L, KAH'te 2,0-163,0 IU/L, ortalama 67,9 IU/L, HSK'da 31,0-85,0 IU/L, ortalama 60,0 IU/L, Diğerlerinde 6,0-295,0 IU/L ortalama 57,6 IU/L olup, gruplar arasında fark yoktu ($p=0,10$).

Serum GGT Konsantrasyonu

Karaciğer sirozlularda 1,0-162,0 IU/L, ortalama 50,2 IU/L, KAH'te 10,0-145,0 IU/L, ortalama, 59,9 IU/L, HSK'de 27,0-400,0 IU/L, ortalama 145,4 IU/L, Diğerlerinde 2,0-166,0 IU/L, ortalama 38,7 IU/L olup gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p=0,06$).

Serum Bilirübin Konsantrasyonu

Karaciğer sirozlularda 0,10-54,0 mg/dl, ortalama 4,70 mg/dl, KAH'te 0,30-4,0 mg/dl, ortalama 1,28 mg/dl, HSK'de 0,60-29,0 mg/dl, ortalama, 7,04 mg/dl, Diğerlerinde 0,40-16,0 mg/dl, ortalama 1,96 mg/dl olup, gruplar arasında fark yoktu ($p=0,35$).

Serum Ferritin Konsantrasyonu İle Diğer Parametreler Arasındaki İlişki

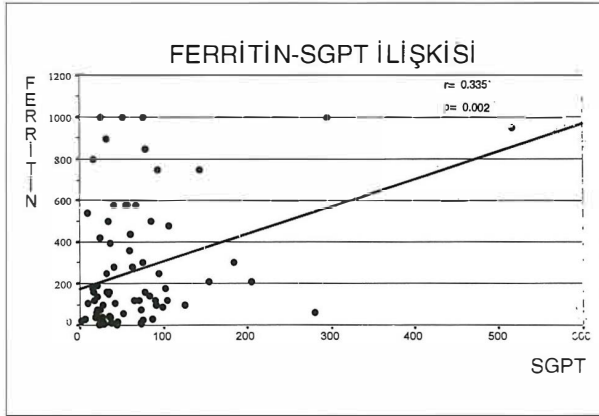
Serum ferritin konsantrasyonu bütün olarak ele alınıp SGOT, SGPT, GGT ve bilirübin konsantrasyonları arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde;

Serum ferritin konsantrasyonu ile SGOT arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı ($r=0,307$, $p=0,006$) (Grafik 2).

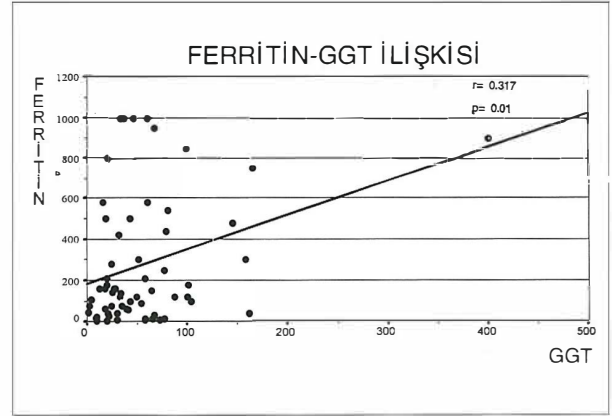
Serum ferritin konsantrasyonu ile SGPT arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı ($r=0,277$, $p=0,01$) (Grafik 3).

Serum ferritin konsantrasyonu ile GGT arasında zayıf derecede pozitif korelasyon saptandı ($r=0,253$, $p=0,046$) (Grafik 4).

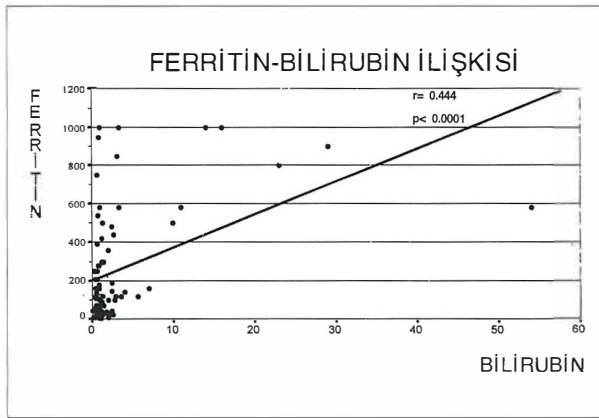
Serum ferritin konsantrasyonu ile bilirübin arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı ($r=0,326$, $p=0,003$) (Grafik 5).



Grafik 3.



Grafik 4.



Grafik 5.

TARTIŞMA

Serum ferritin konsantrasyonu'nun hem akut hem de kronik karaciğer hastalıklarında yükseldiği bildirilmiştir (2,4,7,8,15). Bu artışın sebebi henüz tam olarak bilinmemektedir. Fakat, hücre içinde demirin depolanmasını sağlayan ferritin hepatoselüler hasar nedeniyle plazmaya geçiyor olabilir. Asetaminofen overdozajını takiben gelişen akut hepatoselüler hasarda, serum ferritin konsantrasyonu hızla yükselir ve düzeyi patolojik değişikliklerin boyutu ile orantılıdır (17).

Hepatoselüler kanser serum ferritin konsantrasyonunun belirgin olarak arttığı bir hastalıktır (11-16). Bizim çalışmamızda da serum ferritin konsantrasyonu hepatoselüler kanserde diğer karaciğer hastalıklarına göre daha yüksek saptanmakla birlikte, fark anlamlı değildi. Bu da muhtemelen hepatoselüler kanserli hasta sayımızın az olmasına bağlıdır.

Hepatoselüler kanserde serum ferritin konsantrasyonu ile aminotransferaz düzeyleri arasındaki

ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. İlişki bulan çalışmalar varken, serum ferritini ile aminotransferaz arasında ilişki bulunmayan çalışmalar da vardır (1,5,6,10). Diğer taraftan akut ve kronik karaciğer hastalıklarında ferritin yüksekliği ile transaminaz yüksekliği arasında ilişki bulunmuştur (4). Serum ferritin değerleri ile AST arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, serum ferritini ile AST arasında önemli korelasyon saptanmıştır. Fakat, çok yüksek ferritin düzeyi saptanan hastaların sadece yedisinde transaminaz değeri 500 IU/L'den yüksek bulunmuş ve giderek korelasyonun kaybolduğu gözlenmiştir(4).

Bizim çalışmamızın sonuçları da karaciğer hastalıklarında serum ferritin konsantrasyonu ile SGOT, SGPT, GGT ve bilirubin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Diğer çalışmaların aksine hepatoselüler kanserde de serum ferritin düzeyi ile diğer parametreler arasında ilişki vardı. Özellikle ferritin ile SGOT arasındaki ilişki en belirgin olarak hepatoselüler kanser grubunda idi. Bu sonuçta hepatoselüler kanserde serum ferritin düzeyindeki artışın hepatoselüler nekroza bağlı olabileceğini düşündürmekle birlikte, benzer şekilde hepatoselüler hasar bulunan karaciğer sirozu ve kronik aktif hepatit'te ferritin düzeyinin daha düşük olması, bizzat tümör dokusundan ferritin sentezlenebileceğini desteklemektedir (2,6,11). Önceki çalışmalarda da hepatoselüler kanserde asidik izoferritin sentezlenip, sekrete edildiği gösterilmiştir (18,19).

Sonuç olarak, serum ferritin düzeyi akut ve kronik karaciğer hastalıklarında ve hepatoselüler kanserde yüksektir. Bu yükseklik akut hepatik nekrozda transaminazlarla uyumludur.

KAYNAKLAR

1. Chapman RW, Bassendine MF, Lahlucht M et al. Serum ferritin and binding of serum ferritin to concanavalin a as a tumor marker in patients with primary liver cell cancer and chronic liver disease. *Digestive Disease and Sciences* 1982; 27 (2): 111-116.
2. Sherlock S. Iron Overload States. In Sherlock S, eds. *Disease of The Liver and Biliary System*. Eighth edition. Blackwell Scientific Publications. 449-459.
3. Halliday JW, Powell LW. Ferritin metabolism and the liver. *Seminars in liver disease* 1984; 4(3): 207-216.
4. Konikoff F, Shoenfeld Y, Isenberg DA, Theodor F, Moroz Ch. Placental type isoferritin in chronic liver disease. *Hepato-gastroenterol* 1987; 34: 65-67.
5. Prieto J, Barry M, Sherlock S. Serum ferritin in patients with iron overload and with acute and chronic liver disease. *Gastroenterology* 1975; 68: 525-533.
6. Hann HWL, Chung YK, London WT, Blumberg BS. Increased serum ferritin in chronic liver disease: A risk factor for primary hepatocellular cancer. *Int J Cancer* 1989; 43: 376-379.
7. Cohen C, Berson SD, Shulman G, Budgeon LR. Immunohistochemical ferritin in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1984; 53: 1931-1935.
8. Nakano S, Kumada T, Sugiyama K, Watahiki H, Takeda I. Clinical significance of serum ferritin determination for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1984; 79(8): 623-627.
9. Melia WM, Bullock S, Johnson PJ, Williams R. Serum ferritin in hepatocellular carcinoma. A comparison with alpha-fetoprotein. *Cancer* 1983; 51:2112-2115.
10. Gionnoulis E, Arvanitakis C, Nikopoulos A, Doutsos F, Tourkantonis A. Diagnostic value of serum ferritin in primary hepato cellular carcinoma. *Digestion* 1984; 30: 236-241.
11. Zhou XD, DeTolla L, Custer P, London T. Iron, ferritin, hepatitis B surface and core antigens in the livers of chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1987; 59: 1430-1437.
12. Zhou XD, Stahlhut MW, Hann HL, London WT. Serum ferritin in hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterol* 1988; 35: 1-4.
13. Powell LW, Halliday JW. Serum ferritin levels and hepatocellular carcinoma: The cart or the horse? *Hepatology* 1989; 23: 706.
14. Nagasue N, Yukaya H, Chang YC, Ogawa Y. Serum ferritin level after resection of hepatocellular carcinoma. Correlation with alpha-fetoprotein level. *Cancer* 1986; 57: 1820-1823.
15. Hann HWL, Stahlhut MW, Hann CL. Effect of iron and desferoxamine on cell growth and in vitro ferritin synthesis in human hepatoma cell lines. *Hepatology* 1990; 11(4): 566-569.
16. Israel JL, McGlynn KA, Hann H-WL, Blumberg BS. Iron-related markers in liver cancer. In: Sousa M, Brock JH, eds. *Iron in Immunity, Cancer and Inflammation*. John Wiley and Sons Ltd 1989: 301-315.
17. Eastham EJ, Bell JI, Douglas AP. Serum ferritin levels in acute hepatocellular damage from paracetamol overdose. *BMJ* 1976; 6012: 750-751.
18. Niitsu Y, Ohtsuka S, Kohgo Y, Wantanabe N, Koseki J, Urushizaki I. Hepatoma ferritin in the tissues and serum. *Tumor Res* 1975; 10: 31-42.
19. Kew MC, Torrance JD, Derman D et al. Serum and tumor ferritins in primary liver cancer. *Gut* 1978; 19: 294-299.