

Kronik Viral Hepatitlerde Demir Depolanması ve Histolojik Aktivite İndeksi İle İlişkisi

Dr. Levent Yıldız*, Dr. İlkser Akpolat*, Dr. Sancar Barış*, Dr. Mustafa Bakırtaş*,
Dr. Filiz Karagöz*, Dr. Bedri Kandemir*

ÖZET

Demir mikrobiyal gelişimde önemli bir besin kaynağıdır. Yeni yapılan çalışmalar demir depolanmasının immün cevabı zayıflattığını göstermiştir. Biz kronik B ve C virüs hepatitli toplam 55 hastanın karaciğer biyopsilerini gözden geçirerek demir depolanmasının prevalansını ve B ve C hepatitlerinde Knodell histolojik aktivite indeksi (HAI) ile arasındaki korelasyonu inceledik. Hepatik demir Brissot grade'leme sistemi kullanılarak değerlendirildi. Hepatik demir hastaların % 56.3'ünde grade 0, % 23.6'sında grade I, % 9'unda grade II, % 9'unda grade III ve % 1.8'inde grade IV olarak tespit edildi. B ve C hepatit grupları arasında demir depolanmaları açısından anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). B hepatiti grubunda, hepatik demir grade'i ve HAI arasında zayıf derecede anlamlı ilişki mevcuttu ($p < 0.05$, $r = 0.38$). C hepatiti grubunda, hepatik demir grade'i ve HAI arasında anlamlı ilişki mevcut değildi ($p > 0.05$, $r = -0.2$). Kronik B ve C hepatitli hastaların çoğunda hepatik demir içeriğinin arttığını ancak grupların demir içeriği açısından anlamlı fark taşımadığını bulduk.

Anahtar Kelimeler: Kronik viral hepatit, Demir depolanması, Histolojik aktivite indeksi.

GİRİŞ

Demir pek çok enfeksiyonda olduğu gibi viral hepatitlerde de mikrobiyal büyüme için önemli bir faktördür (1,2). Bazı araştırmacılar yüksek hepatik demir konsantrasyonu gösteren talasemilerde karaciğer hastalığının daha aktif olduğunu göstermişlerdir (3,4). Yine bazı araştırmacılar aşırı demir yüklenmesinin immün yanıtı zayıflattığını bildirmişlerdir (1,2). Kronik hepatitlerde interferon tedavisine olan yanıtı belirleyen pek çok faktörden birisi de yüksek hepatik demir içeriğidir ve bunun interferon tedavisine yanıtı ile birlikte olduğu bildirilmiştir (5,6,7,8). Kısacası hepatik demir depolanması, viral hepatitlerde hem hastalığın doğal gidişinde hem de verilen tedaviye yanıtın ortaya çıkışında etkili faktörlerden biri olarak görülmektedir.

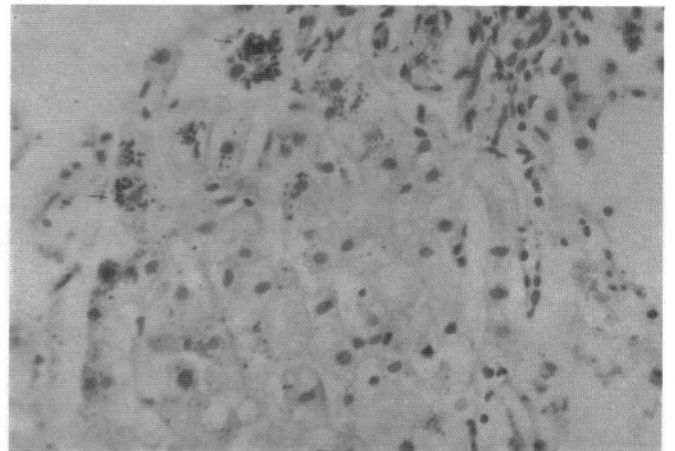
Kronik viral hepatitlerde demir depolanmasının prevalansı, derecesi, mekanizmaları, bunun nekroinflamatuvar aktivite ile ilişkisi çok açık değildir.

SUMMARY

Iron deposition in chronic viral hepatitis and relation to histological activity index

Iron is an important nutrient for microbial growth. Recent studies have showed that iron deposition can impair the immune response. The aims of this study are to assess iron deposition and evaluate the correlation of Knodell's HAI system in liver biopsies in 55 patients with hepatitis B and C. Hepatic iron was assessed using Brissot's grading system. Hepatic iron grades of 0, I, II, III and IV were present in 56.3 %, 23.6 %, 9 %, 9 % and 1.8 % of biopsy specimens, respectively. There was not significant difference between hepatic iron grades and B and C hepatitis in biopsy specimens ($p > 0.05$). A weak correlation was found between hepatic iron grades and HAI in B hepatitis ($p < 0.05$, $r = 0.38$). A significant correlation was not found between hepatic iron grades and HAI in C hepatitis ($p > 0.05$, $r = -0.2$). Although we found a high content of iron in patients with chronic viral hepatitis B and C, there was no difference between these groups.

Key Words: Chronic viral hepatitis, Iron deposition, Histological activity index (HAI).



Resim 1 : Kronik B hepatitinde periportal hepatositlerde demir depozasyonu (Pearl's Prussian Blue X400).

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Samsun

Bu çalışmada kronik viral hepatitin iki önemli etkeni olan B ve C virus hepatitlerinde demir depolanmasının prevalansı, derecesi ve histolojik aktivite indeksi ile olan ilişkisi araştırılmış ve bu iki viral hepatit grubu arasında depolanma prevalansı ve dereceleri açısından bir farkın olup olmadığı incelenmiş, sonuçlar literatür bilgisi ile birlikte tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Departmanı'na 1994-1998 yılları arasında, serolojik olarak B ve C viral hepatiti tanısı konularak gönderilen toplam 55 olguya ait iğne biyopsi örneği çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan viral hepatit olgularının hasta kayıtları alkolizm, tekrarlayan kan transfüzyonları, interferon tedavisi, hemolitik anemiler gibi hepatik demir içeriğini etkileyebilecek durumların varlığı açısından incelendi. Olgular serolojik test sonuçlarına göre 25 hastadan oluşan C ve 30 hastadan oluşan B hepatit gruplarına ayrıldı. İğne biyopsi örneklerinin tamamı 4-6 saat, tamponlanmış nötral formalinde fikse edildi ve her bir preparata H&E, retikülün (Gomori), trikrom (Gomori) ve Prusya mavisi (Pearl's Prussian Blue) yapıldı. Prusya mavisi için kontrol olarak bir pulmoner hemosiderozis olgusuna ait biyopsi örneğinden yararlanıldı. Hastalara ait her bir preparat iki uzman patolog tarafından değerlendirildi. Nekroinflamatuvar süreç ve fibrozis Knodell histolojik aktivite indeksi kullanılarak derecelendirildi (9). Hepatik demir Brissot'un semikantitatif histolojik grade'leme sistemi kullanılarak derecelendirildi (10). Karaciğer doku örneklerinde hepatositler, Kupffer hücreleri ve fibröz bantlardaki demir depolanması boyanan hücre yüzdesi temel alınarak 0-4 arasında derecelendirildi. Dereceler hepatosit için 3, Kupffer hücreleri ve fibröz traktuslar için 1 çarpanı ile çarpılarak toplandı ve 0-20 arasında bir toplam hepatik demir skoru elde edildi. Toplam hepatik skor 16-20 arasında ise grade IV, 11-15 arasında ise grade III, 6-10 arasında ise grade II, 1-5 arasında ise grade I ve 0 ise grade 0 olarak grade'lendirildi. B ve C hepatit grupları, kendi içlerinde hepatik demir grade'i ve Knodell

histolojik aktivite indeksi (HAİ) arası ilişkileri ile B ve C hepatitleri arasında demir grade'i farklarının istatistiksel anlamlılıkları korelasyon ve Student t testleri kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 55 kronik viral B ve C hepatit olgusunun 32'si erkek (% 58.2), 23'ü bayandı (% 41.8). Olgular 18-69 yaşları arasında dağılım gösteriyordu. Hasta kayıtları incelendiğinde olguların hiçbirisinin tekrarlayan transfüzyon, interferon tedavisi, alkolizm, hemolitik anemi gibi hepatik demir içeriğini etkileyecek bir hastalık ya da klinik durum taşımadığı tespit edildi.

C hepatit grubunda yer alan 25 olgunun 12'si erkek (% 48), 13'ü bayandı (% 52). Olgular 20-69 yaşları arasında dağılım gösteriyordu ve ortalama yaş 44,81'di.

B hepatit grubundaki 30 olgunun 20'si erkek (% 66.6), 10'u bayandı (% 33.3). Olgular 18-59 yaşları arasında dağılım gösteriyordu ve ortalama yaş 31,5'di.

Prusya mavisi reaksiyonu ile tespit etmeye çalıştığımız boyanabilir demirin karaciğer dokusundaki dağılımı B hepatit grubunda özellikle periportal alanlara komşu hepatositlerde ve steatoz alanlarında iken (Resim 1), C hepatitinde demir depolanmasının hepatositlerden çok fibröz bantları ve Kupffer hücrelerini ilgilendirdiği dikkati çekti (Resim 2).

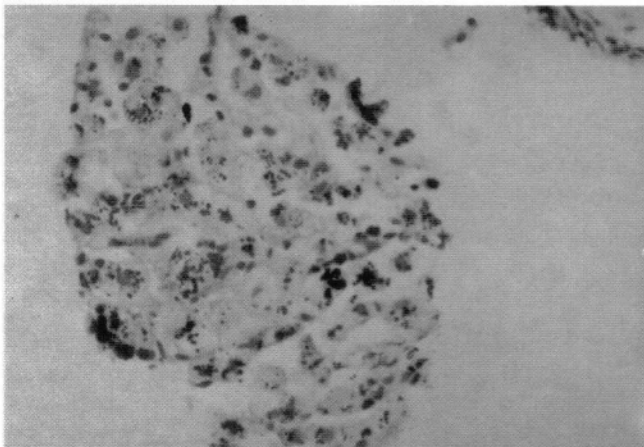
Toplam 55 olgu hepatik demir içeriği açısından skorlandığında % 56,3'ünde (31 olgu) boyanabilir demir saptanmadı. % 23,6'sında (13 olgu) grade I, % 9'unda (5 olgu) grade II, % 9'unda (5 olgu) grade III ve % 1,8'inde (1 olgu) grade IV düzeyinde demir içeriği saptandı. (Grafik 1).

C hepatit grubunda yer alan 25 olgudan % 52'sinde (13 olgu) demir tespit edilemedi. % 28'inde (7 olgu) grade I, % 8'inde (2 olgu) grade II, % 8'inde (2 olgu) grade III, % 4'ünde (1 olgu) grade IV düzeyinde hepatik demir içeriği saptandı (Grafik 2).

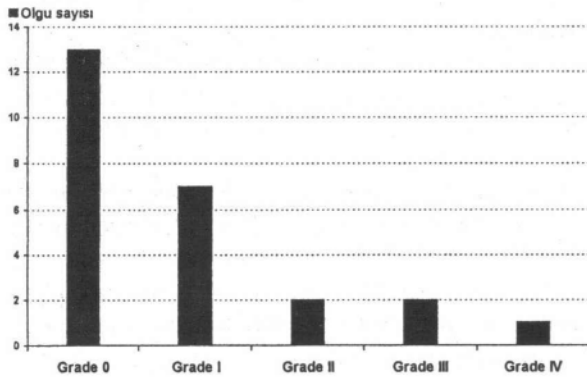
B hepatit grubunda yer alan 30 olgudan % 60'ında (18 olgu) demir saptanamazken, % 20'sinde (6 olgu) grade I, % 10'unda (3 olgu) grade II, % 10'unda (3 olgu) grade III düzeylerinde hepatik demir içeriği gözlemlendi. B hepatit grubunda grade IV düzeyinde demir depolanması mevcut değildi (Grafik 3).

Histolojik aktivite indeksleri B hepatitlerinde 6-18 arasında dağılıyordu ve ortalaması 12.76 ± 0.91 'di. Yine C hepatitlerinde histolojik aktivite indeksi (HAİ) 6-18 arasında dağılıyordu ve ortalama HAİ 12.84 ± 0.99 olarak hesaplandı. C hepatitli olgulardan sadece bir tanesinde (% 4) C hepatitinin tipik histolojik bulgularından olan safra kanalikül hasarı ve proliferasyonu ve yine 1 (% 4) tanesinde portal lenfoid follikül oluşumu gözlenirken sinüzoidal yayılım gösteren inflamasyon olgularının tamamında ve steatoz ise yine değişen ağırlıklarda tamamında gözleniyordu. B hepatiti olgularının ise sadece % 6,6'sında (2 olgu) tipik buzlu cam görünümü mevcuttu.

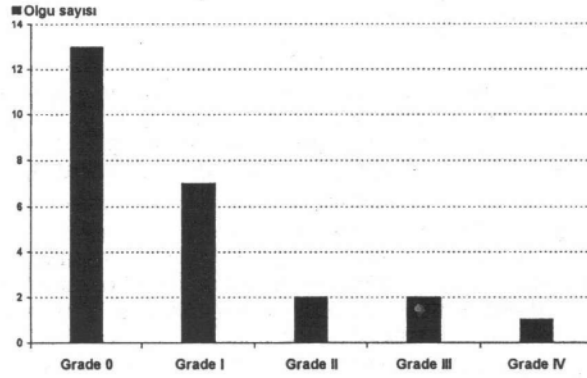
İstatistiksel incelemede B ve C hepatit grupları arasında demir grade'leri arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlam taşımadığı tespit edildi ($p > 0.05$). B hepatit grubunda Knodell HAİ ve demir grade'i arasında zayıf bir korelasyonun olduğu



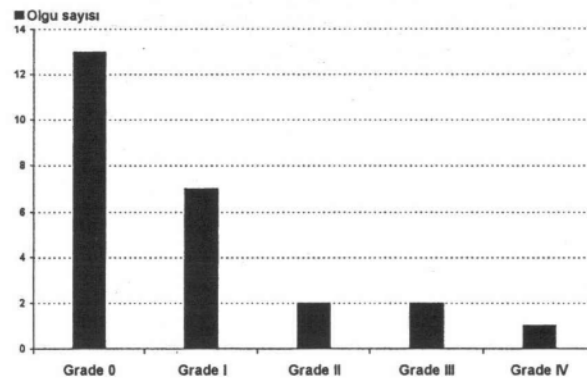
Resim 2 : Kronik C hepatitinde demir depozisyonu (Pearl's Prussian Blue x400).



Grafik 1 : Toplam Olguların Demir Grade'lerine Göre Dağılımı



Grafik 2 : C-Hepatit Grubunda Olguların Demir Grade'lerine Göre Dağılımı



Grafik 3 : B-Hepatit Grubunda Olguların Demir Grade'lerine Göre Dağılımı

gözlenirken ($p < 0.05$, $r = 0.38$), C hepatiti grubunda söz konusu parametreler arasında ilişki gösterilemedi ($p > 0.05$, $r = -0.2$).

TARTIŞMA

Normal karaciğerde hepatositlerde boyanabilir demir ya hiç yoktur ya da çok az miktardadır (11). Alkolizm, tekrarlayan kan transfüzyonları, siroz gibi klinikopatolojik durum ve uygulamalar hepatik demir miktarını artırırlar. Yaşlanma da fizyolojik olarak hepatik demiri arttıran bir faktör olarak karşımıza çıkar (12).

Demir karaciğerde başta hepatositlerde olmak üzere, ferritin ve hemosiderin olarak depolanır. Ferritin suda çözündüğü için histokimyasal olarak gösterilemezken hemosiderin suda çözünmez ve histokimyasal olarak gösterilebilir. Hepatik demirin normalde minör komponenti olan hemosiderin aşırı yüklenme durumunda ön plana çıkar ve majör komponenti oluşturur (12).

Pek çok araştırmacı, farklı zamanlarda serum ferritin düzeyi ve hepatik demir grade'i arasında anlamlı bir korelasyonun varlığını vurgulamıştır (10, 12, 13). Haque ve ark. serum ferritin düzeyinin hepatik demir depolanmasını gösteren indirek bir veri olduğunu ileri sürmüşlerdir (12). Van Thiel ve ark. ise interferon tedavisinde, tedaviye yanıtın ortaya çıkışı ile, hepatik demir konsantrasyonu arasında bir korelasyon olduğunu bildirirken, serum ferritin düzeyleri ile benzer ilişkinin olmadığını vurgulamışlardır (7).

Harque ve ark. hepatik demir grade'i ile serum transaminaz düzeyleri arasında anlamlı korelasyonun olduğunu ancak bu grade'lerin Knodell histolojik aktivite indeksi ile korele gitmediğini bildirmişlerdir (12).

Kronik viral hepatitli olgularda demir depolanmasının mekanizması ve fonksiyonel anlamı çok açık değildir. C hepatitinde hepatik demir birikiminin ilk olarak Kupffer hücrelerinden başladığı ileri sürülmüş ve buna dayanak olarak grade I düzeylerindeki demir grade'lerinin ağırlıklı olarak Kupffer hücreleri ve portal alanlardaki boyanabilir demir sonucu ortaya çıktığı, buna karşılık grade II ve grade III boyanabilir demir grade'lerinde portal alan, Kupffer hücreleri ve hepatositlerin uniform tutulumunun söz konusu olduğu bildirilmiştir (12). Virüs enfeksiyonu sonuçta "diffüz mononükleer fagositik sistemde" demir birikimi ile sonuçlanacak bir biçimde demir metabolizmasını etkiliyor olabilir (14, 15). Literatürde HAI ve karaciğer demir içeriği arasında herhangi bir ilişkinin ortaya konamaması hepatik demir konsantrasyonunun nekroinflamasyon şiddeti üzerine direk etkisi olmadığını düşündürür (12).

Bizim çalışmamızda B ve C hepatitli gruplar arasında demir grade'leri arasında anlamlı fark bulunamadı. B hepatitli olgularda depolanan demir periportal alanlar ile steatoz alanlarının komşuluğundaki hepatositleri ağırlıklı biçimde ilgilendiriyordu.

Parankimi daha ağırlıklı olarak ilgilendiren bu dağılımı gösteren B hepatit grubunda HAI ve demir grade'i arasında da zayıf da olsa bir ilişki tespit edildi. C hepatit grubunda demir depozisyonu parankimden çok fibröz bantlar ve Kupffer

hücrelerini ilgilendiriyordu ve demir grade'i ile HAI arasında ilişki saptanamadı. B hepatit grubunda HAI'ı 9 ve üzerinde olan toplam 23 olgudan 4 tanesi (% 17), II ve üzerinde demir grade'ine sahipken, C hepatit grubunda 9 ve üzerinde HAI'ı olan 8 olgudan 3 tanesi (% 37) II ve üzerinde demir grade'ine sahipti.

B ve C hepatitli gruplar arasında gözlenen bu farklar, bu iki yaygın kronik hepatit nedeni arasında, hem demirin depolanması ile ilgili mekanizmaların hem de depolanmanın morfolojik ve fonksiyonel sonuçlarının farklı olabileceği sonucunu düşündürmüştür.

Kronik hepatit etkenleri içerisinde B hepatiti, daha hızlı klinik gidiş ve daha ağır histopatolojik bulgulara sahiptir. C-hepatiti ise daha "ağır çekim" bir klinik gidiş ve "hafif orta" arası ağırlıkta histopatolojik bulgular gösterir. Hücre yıkımının şiddetli olduğu ve stromal cevabın daha ileri dönemlerde ortaya çıktığı B hepatitleriyle, portal- stromal cevabın daha ön planda, hücre yıkımının daha silişik olduğu C hepatitlerinin arasında demir

depozisyonunun da farklı mekanizmalar üzerinden ve belki de farklı morfolojik ve fonksiyonel sonuçlara yol açabilecek şekilde olabileceği beklenebilir. Aradaki farkların kaynağının tümüyle bu iki viral ajanın etki mekanizmaları arasındaki farklar ve konak bağışıklık sisteminin ne kadar etkili çalıştığı ile ilgili olduğunu düşünüyoruz.

Özet olarak literatürde serum ferritin düzeyi ile hepatik demir konsantrasyonu arasında anlamlı korelasyon olduğu konusunda bir görüş birliği oluşurken hepatik demir konsantrasyonu ile nekroinflamatuvar aktivite, fibrozis, serum transaminaz düzeyleri, interferon tedavisine yanıt ile olan korelasyonu gibi konular ile demir depolanmasının fizyopatolojik mekanizmaları halen tartışma odağı olmaya devam etmektedir. Bu nedenle karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesinde inflamasyon, fibrozis, nodulasyon, rejenerasyon vb. gibi bulgular kadar hepatik demir içeriği ve dağılımının incelenmesi de tartışmalara ışık tutacak bilgi birikiminin oluşmasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Britigan BE, Serody JS, Cohen MS. The role of lactoferrin as an anti-inflammatory molecule. *Adv Exp Med Biol* 1994; 357: 143-156.
- 2- Good MF, Powell LW, Halliday JW. Iron status and cellular immune competence. *Blood Rev* 1988; 2: 43-49.
- 3- De Vigilüs S, Cornacchia G, Sanna G, et al. Chronic liver disease in transfusion-dependent thalassemia: Liver iron quantitation and distribution. *Acta Hematol* 1981; 6S: 32-39.
- 4- Donohue SM, Wonke B, Hoffbrand AV, et al. Alpha interferon in the treatment of chronic hepatitis C infection in thalassemia major. *Br J Hematol* 1993; 83: 491-497.
- 5- Tsubota A, Chayama K, Ikeda K, et al. Factors predictive of response to interferon- alpha therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1994; 19: 1088-1094.
- 6- Pagliaro L, Craxi A, Camma C, et al. Interferon-alpha for chronic hepatitis C: An analysis of pretreatment clinical predictors of response. *Hepatology* 1994; 19: 820-828.
- 7- Van Thiel DH, Friedlander L, Fagioli S, et al. Response to interferon alpha therapy is influenced by the iron content of liver. *J Hepatol* 1994; 20: 410-415.
- 8- Olynk JK, Reddy KR, Di Bisceglie AM, et al. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995; 108:1104-1109.
- 9- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 80: 431-435.
- 10- Brissot P, Bourel M, Herry D, et al. Assessment of liver iron content in 271 patients: A reevaluation of direct and indirect methods. *Gastroenterology* 1981; 80: 557-565.
- 11- Milman N, Gradual NJ, Heghøj P, et al. Relationships among serum iron status markers, chemical and histochemical liver iron content in 117 patients with alcoholic and non-alcoholic hepatic disease. *Hepatogastroenterol* 1994; 41: 20-24.
- 12- Haque S, Chandra B, Gerber MA, et al. Iron overload in patients with chronic hepatitis C: A clinicopathologic study. *Hum Pathol* 1996; 27: 1277-1281.
- 13- Senba M, Nakamura T, Itakura H. Statistical analysis of relationship between iron accumulation and hepatitis B surface antigen. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 340-342.
- 14- Lustbader ED, Hann HW, Blumberg BS. Serum ferritin as a predictor of host response to hepatitis B virus infection. *Science* 1983; 220: 423-425.
- 15- Zhou XD, De Tolla L, Custer RP, et al. Iron, ferritin, hepatitis B surface and core antigens in the livers of Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1987; S9: 1430-1437.