

BETA TALASEMİ MAJÖRLÜ OLGULARDA HEPATİK FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Feyza Yıldız *, Alper Özkılıç **, Sevim Erkmen ***,
Emel Can **, Feray Güven ****, Aysu Say *****

ÖZET

Amaç: Beta talasemi majörlü 89 hastada hepatik fonksiyon bozukluklarının Hepatit B, Hepatit C ve ferritin ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: KKTC. Dr. Burhan Nalbantoğlu Talasemi Merkezine ayaktan izlenen beta talasemi majör tanılı 2 ile 20 yaş arası 89 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara değişik aralıklarla kan transfüzyonu yapılmakta ve subkutan desferoksamin uygulanmaktaydı. Hastaların tümünde hemoglobim, ferritin, alkalin fosfataz, ALT, AST, LDH, bilirubin değerlerine bakıldı. Ayrıca hepatit işaretleyicileri değerlendirildi. ALT, AST yüksek olan anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda karaciğer iğne biyopsisi yapıldı.

Bulgular: Olguların %96.6'sında HBV seropozitifliği tesbit edildi. Bu olguların %47.1'i aşıya, %40.4'ü geçirilmiş B Hepatitine bağlı anti-Hbs pozitif olgulardı. %8.98 olgu ise anti-Hbs oluşmadan akut veya kronik hepatit geçiren veya taşıyıcı olan grup olarak değerlendirildi. HCV pozitifliği %27.5, HBV ve HCV'nin beraber seropozitifliği ise %14.6 bulundu. Aşıya bağlı grup hariç HBV ve HCV seropozitifliği olan hasta grubunda ALT ve AST düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$), Ferritin ile ALT arasında zayıf ilişkili bir anlamlılık saptandı ($p=0.014$). Karaciğer biyopsilerinin hepsinde demir birikimi tesbit edildi. %30'unda siroz, %10'unda gelişim evresinde siroz, %50'sinde kronik aktif hepatit %10'unda ise kronik persistan hepatit saptandı.

Sonuç: Beta talasemi majörlü hastalarda karaciğer hasarı, demir birikimin yanı sıra geçirilmiş hepatitlere bağlı olarak gelişmektedir. Bu nedenle tanı konulduğunda HBV aşısı ile aşılanmaları yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Beta talasemi Majör, Ferritin, ALT, AST, HBV, HCV.

HEPATIC DISFUNCTIONS IN CASES WITH BETA-THALASSEMIA MAJOR

Objective: To determine the relation of hepatitis B, C infections and ferritin levels with hepatic disfunctions in 89 patients with beta-thalassemia major.

Materials and Methods: Eighty-nine children with beta-thalassemia major who were between the ages of 2 and 20 and followed at Doctor Burhan Nalbantoglu Thalassemia Center were participated in the study. All children were receiving blood transfusion at different intervals and subcutan desferoxamine therapy. In all cases, hemoglobin, ferritin, alkaline phosphatase, ALT, AST, LDH and bilirubin levels were measured. Serologic markers for hepatitis were also studied. Percutaneous liver biopsy was performed in all children having high titers of ALT, AST and seropositive for anti-HCV.

Results: The rate of seropositivity for HBV infection is 96.6% among all cases. This resulted from immunization in 47.1% and hepatitis B infection in 40.4% of the cases having positive anti-HBs titers. In 8.98% of the cases, anti-Hbs was not detected and accepted as corresponding to acute or chronic hepatitis infections or chronic carriers. The rate of seropositivity was 27.5% for HCV and 14.6% for HBV and HCV coinfection. Except of immunized group, ALT and AST levels were significantly higher in the patients who were Seropositive for HBV and HCV ($p<0.001$). In the study a weak relation was found between ferritin and ALT levels ($p=0.014$). Iron loading was determined in the patients to whom liver biopsy was performed. In 30% of the cases cirrhosis 10% developing cirrhosis 50% chronic active hepatitis, 10% cronic persistent hepatitis were detected.

Conclusion: In patients with beta-thalassemia major, liver damage results from iron loading and also hepatitis infection. So, we suggest that all the patients with beta-thalassemia major should be immunized against HBV infection as the diagnosis is made.

Key words: Beta Thalassemia Major, Ferritin, ALT, ALS, HBV, HCV

- * Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği, Başasistanı
** Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği, Uzman
*** KKTC Lefkoşa Dr. Burhan Nalbantoğlu Hastanesi Talasemi Merkezi
**** Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği, Şef Muavini
***** Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği, Şefi, Doç. Dr.

GİRİŞ

Talasemi majörde sık kan transfüzyonu, intestinal demir emiliminin artması ve eritrositlerin patolojik destrüksiyonu sonucu hemosiderosis gelişebilir(1). Demir birikimi karaciğer dışında endokrin organlarda ve miyokarda da görülür. Miyokarda görülen demir birikimi ileti yollarını etkileyerek ve konjestif kalp yetersizliğine yol açarak en sık ölüm nedenini oluşturur. Diabet, hipoparatiroidi ve hipogonadizm demir birikiminin diğer komplikasyonlarıdır(2,3).

Talasemi majörlü hastalarda erken dönemde hepatomegalinin ana nedeni extra-meduller hematopoezdir. Daha sonra kendini yenilemeye çalışan hepatositlerin nodüler agregatlar oluşturulması sonucunda siroz oluşumu gözlenir(4). Demir birikiminin hepatosellüler hasar oluşturmasının nedeni demirin lizozom membran lipidlerinde hasar yapmasıyla hidrolazların serbestleşmesidir(5). Demir direkt olarak veya lipid peroksidasyonunu indükleyerek kollajen sentezini arttırır, bu da kollajen gen transkripsiyonunda artışa yol açar (6,7).

Talasemi majörde diğer hemoglobinopatilere göre daha yoğun kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulduğundan transfüzyona bağlı hemosiderozis daha çok görülür. Transfüzyonlara bağlı olarak birçok hastada viral hepatitlere rastlanır(8). Özellikle Hepatit B ve C virusu kronik karaciğer hastalığı ve siroza yol açtığından önemlidir.

Çalışmamız, talasemi majörlü olgularda hepatik fonksiyon bozukluklarının Hepatit B, C ve ferritin düzeyleri ile ilişkisini araştırmak amacıyla planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Lefkoşa Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Talasemi Merkez'inde ayaktan izlenen 89 beta talasemi majör tanılı hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların 47'si (%52.8) erkek, 42'si (%47.2) kızdı. Yaş dağılımı 2-20 arasında olup yaş ortalamaları 16.12 ± 4.05

idi. Tüm hastalara talasemi majör tanısından sonra değişik aralıklarla kan transfüzyonu yapılmaktaydı. Ayrıca tüm hastalar ferritin değerlerine göre haftada 6 kez 30-40 mg/kg subkutan desferoksamin kullanılmaktaydı.

Çalışma sırasında 89 olgunun hemoglobin, ferritin, alkalen fosfataz, ALT, AST, LDH ve bilirubin düzeylerine bakıldı. Hastaların ayrıca hepatit işaretleyicileri değerlendirildi.

AST, ALT yüksekliği ve anti-HCV pozitifliği olan hastalarda karaciğer iğne biyopsisi yapıldı.

Hastalarda ferritin Amersham kitleri kullanılarak Radioimmunoassay (RIA) tekniği ile analiz edildi. Hemoglobin seviyeleri elektronik counter ile saptandı. Hepatit B işaretleyicileri Sanofi Pasteur firmasının kitleri kullanılarak enzim immunoassay yöntemiyle belirlendi. Anti-HCV tayininde ikinci kuşak ELISA testleri kullanıldı.

İSTATİSTİK

Verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, Wilcoxon testi, Student t testi, x² testi, Pearson korelasyon analizlerinden yararlanıldı.

BULGULAR

Hastaların hemoglobini 8.70 ± 1.1 gr/dl (6.8-10.2), ferritin 1955.64 ± 1035.79 ng/ml olarak bulundu. Karaciğer fonksiyon testlerinden AST 34.77 ± 29.54 U/L (8-255). ALT 40.40 ± 88.92 U/L (4.3-233), total bilirubin 1.54 ± 0.93 mg/dl (0.6-3.4), direkt bilirubin 0.42 ± 0.27 (0.1-1.5), alkalen fosfataz 254.46 ± 157.73 U/L (63-889) olarak bulundu (Tablo 1).

HBV seropozitifliği %96.6 olarak bulundu. Üç olguda (%3.37) üç doz aşılama yapılmamış seronegatiflik devam ediyordu. Anti-Hbs pozitifliği %87.5, Anti Hbc Total pozitifliği ise %40.4 olarak bulundu. HCV seropozitifliği %27.5, HBV ve HCV'nin beraber seropozitifliği ise %14.6 olarak tesbit edildi.

Tablo I: Hastaların laboratuvar bulguları

	Ortalama±SD	Dağılım
Hb	8.70±1.11	6.8-10.2
Ferritin	1955.64±1035.79	308-4000
AST	34.77±29.54	8-255
ALT	40.40±88.92	4.3-233
T. Bilirubin	1.54±0.93	0.6-3.4
D. Bilirubin	0.42±0.27	0.1-1.5
Alkale P	254.46±157.73	63.889

HBV seropozitifliği olan tüm vakalar Anti-HBs'nin saptandığı grup (geçirilmiş Hepatit B enfeksiyonu ve aşıya bağlı) ile Anti-Hbs pozitif olmadan HbsAg ve Anti Hbc göstergelerinin bir veya birden fazlasının pozitif olduğu akut veya kronik hepatit geçiren veya taşıyıcı olan grup olarak ikiye ayrıldı ve sonuçlar değerlendirildi (Tablo II).

Tablo II: Tüm HBV seropozitif vakaların Anti Hbs pozitifliğine göre dağılım

	HBV Seropozitifliği	Anti Hbs Oluşturan Grup Post HBV Aşıya Bağlı	Anti Hbs Oluşturmayan Grup
n	86	36	42
%	96.6	40.4	47.1
			8
			8.98

Çalışmamızda HbsAg pozitif ve negatif olan gruplar arasında alkale fosfataz, LDH, bilirubin değerleri yönünden anlamlı bir fark yokken, AST ve ALT değerleri yönünden anlamlı bir fark tesbit edildi ($p<0.05$). Anti Hbs pozitif ve negatif olan gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık tesbit edilemedi. Anti Hbc pozitif ve negatif olan iki grup arasında alkale fosfataz, LDH, bilirubin değerleri yönünden anlamlı bir fark yokken AST ve ALT değerleri yönünden ileri derecede anlamlılık tesbit edildi ($p<0.001$).

Hepatit B işaretleyicileri pozitif olan hastalarda ALT ve AST enzimleri açısından saptanan bu pozitif korelasyonun, HBV seropozitifliği olan hasta grubunda (aşıya bağlı olan grup hariç) daha büyük anlam ifade edeceği düşünüldü. Uygulanan student t

testine göre aşıya bağlı grup hariç HBV seropozitifliği olan hasta grubunda diğer hastalara göre ALT ve AST yönünden ileri derecede anlamlılık saptandı ($p<0.001$) (Tablo III).

Tablo III: HBV seropozitif (aşıya bağlı grup hariç) ve seronegatif olan hastaların ALT ve AST değerleri yönünden karşılaştırılması

	ALT	t	p
HBV seropozitif grup (n=44)	67.1750±10.547	4.55	<0.001
HBV seronegatif grup (n=45)	39.7525±30.983		
	AST		
HBV seropozitif grup (n=44)	62.35±6.391	5.29	<0.001
HBV seronegatif grup (n=45)	38.01±23.89		

Anti HCV pozitif ve negatif olan hasta grupları arasında ALT ve AST değerleri yönünden ileri derecede anlamlılık saptandı ($p<0.001$) (Tablo IV).

Yıllık transfüzyon sayısı 20'nin altında onlarla 20'nin üstünde olanlar karşılaştırıldığında HBV ve HCV seropozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Olgularımızda ferritin değerleri ile biyokimyasal parametreler arasında Pearson korelasyon analiz testiyle korelasyon olup olmadığını araştırdığımızda ferritin ile Hb ve ALT arasında zayıf ilişkili bir anlamlılık saptandı ($p<0.05$). Ferritin ile transfüzyon sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.3662$).

Tablo IV: HCV seropozitif ve seronegatif olan hastaların ALT ve AST değerleri yönünden karşılaştırılması

	ALT	t	p
HCV seropozitif grup (n=16)	72.20±31.25	4.07	<0.001
HCV seronegatif grup (n=73)	42.93±25.91		
	AST		
HCV seropozitif grup (n=16)	67.41±25.97	4.63	<0.001
HCV seronegatif grup (n=73)	40.91±19.49		

Karaciğer biyopsisi yapılan on olgudan %30'unda siroz, %10'unda gelişim evresinde siroz+hemosiderozis, %50'sinde kronik aktif hepatit+hemosiderozis, %10'unda ise kronik persistan hepatit+hemosiderozis tesbit edildi. Karaciğer biyopsisi yapılan ve yapılmayan gruplar arasında biyokimyasal parametreler yönünden anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Günümüzde uygulanan uzun etkili şelasyon tedavisi ciddi hepatik demir birikimini engelleyerek karaciğere bağlı hemosiderozis nedeniyle ölümleri azaltmıştır(9). Buna rağmen bu hasta popülasyonunda siroz halen önemli bir morbidite sebebidir. Talasemi majörlü hastalarda hepatomegali ve karaciğer fibrozisi, küratif tedavi olan kemik iliği transplantasyonunu olumsuz yönde etkilemekte ve başarı oranını düşürmektedir(10).

Talasemi majörlü hastalarda, parenteral bulaşan hepatitlerin arasında C virüsü post transfüzyonel Non A Non B hepatitin en önemli ajanı olarak bilinmektedir(11).

Bizim çalışmamızda HBV seropozitiflik oranı %96.6 olarak, Anti-Hbs pozitifliği ise %87.5 olarak bulundu. Anti Hbs pozitifliğinin %47.1'i uygulanan yaygın aşılama programına bağlı olarak elde edildi.

Al-Fawaz ve arkadaşlarının 1993 yılında Suudi Arabistan'da yaptıkları çalışmada Hepatit B aşısı yapılmamış talasemili çocuklarda HBV seropozitifliğinin %27.6 oranında olduğu gösterilmiştir. Bu ülkede normal pediatrik popülasyonda HBV seropozitifliği %20.1 oranında olduğundan kan transfüzyonu olan hasta çocuklarla normal pediatrik popülasyon arasında istatistiksel olarak fark olmadığı bildirilmiştir(12). Bizim olgu serimizde aşı harici seropozitifliğinin %49.2 oranında olması, transfüzyona bağlı hepatit gelişiminin yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir.

Cacopardo ve arkadaşlarının 1995 yılında 152 Sicilyalı beta talasemi majörlü çocu-

ğu inceleyen çalışmalarında %8 vakada HbsAg pozitifliği %55 vakada ise post Hepatit B enfeksiyonu saptanmıştır. Bu veriler bizim değerlerimizle benzer olup farklı olarak kan transfüzyonu sayısı ile HBV enfeksiyonu arasında korelasyon saptanmıştır(13).

Covas ve arkadaşlarının 1993 yılında Brezilya'da 32 β talasemi majör hastasını içeren çalışmalarında post HBV enfeksiyonu %25 olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde transfüzyon sayısı ile HBV enfeksiyonu arasında korelasyon kurulamamıştır(14).

89 olguyu içeren çalışmamızda, anti HCV seropozitifliği %17.9 olarak saptandı. Bu oran Al Fawas'ın çalışmasında %18(12), Cacopardo ve arkadaşlarının çalışmasında %47(13), Covas'ın çalışmasında %46.8(14), İtalya'dan Locosciulli ve arkadaşlarının çalışmalarında %76(15), Romanya'dan Anti-pe'nin olgu serisinde %97.8(16) idi.

Hepatit B ve C seropozitifliği olan hastalarda, ALT ve AST enzimleri diğer hastalara göre daha yüksek bulundu. Ni ve arkadaşlarının 1996 yılında Tayvan'da 61 β talasemi majör hastasını içeren çalışmalarında, anti HCV pozitif grupta ALT seviyesi anti HCV negatif olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur(17). Lau 1993 yılında Hong Kong'da 99 beta talasemi majör hastasını içeren çalışmasında ALT, AST ve ferritin seviyesinin, Hepatit C seropozitifliği olan grupta seronegatif olan gruba göre daha yüksek olduğunu göstermiştir(18). Bu iki çalışma bizim bulgularımızla uygunluk göstermektedir. Bununla birlikte Covas'ın çalışmasında HBV seropozitifliği ile ALT arasında herhangi bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir(14).

Çalışmamızda anti HCV pozitifliği olan 10 hastaya karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Tüm hastaların karaciğer biyopsi incelemesinde yoğun demir birikimi tesbit edildi. Demir birikimine ilaveten hastaların %80'unda siroz, %10'unda gelişim evresinde siroz, %50 vakada kronik aktif hepatit, %10 vakada kronik persistan hepatit olduğu görüldü. Hastaların tümünde karaciğerde demir birikiminin olması düzenli şelasyon tedavileri

almalarına rağmen şelasyon tedavisinin demir toksisite problemini tamamen yok etmediğini göstermektedir. Çalışmamızda, serum ferritin düzeyleriyle ALT seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon ($p=0.014$) olduğu görülmüştür. Bu da büyük olasılıkla hem demir hem de Hepatit C enfeksiyonunun ilerleyici karaciğer hasarına katkıda bulunduğunu göstermektedir(18).

Anti HCV pozitifliğinin klinikle ilişkisinin değerlendirilmesi halen tartışmalıdır. Seropozitiflik her zaman ilerleyici Hepatit C enfeksiyonunu göstermediği gibi anti HCV'nin negatif olması da aktif viral replikasyonu reddetmez. Son çalışmalar, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle HCV-RNA pozitifliğinin anti-HCV seropozitifliğinden daha anlamlı olduğunu göstermektedir(19). Çalışmamızda Anti-HCV seropozitif olan gruptan iki hastada HCV-RNA pozitifliği tesbit edildi ve yapılan karaciğer biyopsisinde kronik aktif hepatit ve hemosiderozis saptandı.

Çalışmamızda kan transfüzyonları alan β talasemi majörlü hastalarda HBV ve HCV seroprevalansının yüksek olduğu saptandığından kanların HbsAg yönünden daha duyarlı ve özgül yöntemlerle taranması ve Hepatit B aşısının düzenli bir şekilde uygulanmasının HBV enfeksiyon riskini önlemede yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. Karaciğer hasarının geçirilmiş hepatitlerin yanı sıra demir birikimine bağlı olduğu ve şelasyon tedavisinin daha düzenli uygulanması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fiorelli G, Fargion S, Piperno A. Iron metabolism in thalassemia intermedia. *Haematologica* 1990;75: 89-95.
2. Modell B, Berdoukas V. The clinical approach to thalassemia. 1st edition London, *Grune and Stertion* 1984; 198-215.
3. Modell B: A guide to management of thalassemia. EMPO conference on thalassemia, 1978, personel communication.
4. Luskins JN: The thalassemias and related disorders: Quantitative disorders of hemoglobulin synthesis. Wintrob's Clinical Haematology. Ed: Lee GR, Bithel TC, Athens SV. *Philadelphia 9th edition* 1993; 1102-1146.

5. Mak IT, Wekhaki WB. Characterisation of iron mediated prooxidative injury in isolated hepatocytes. *J Clin Invest* 1985; 75: 98.
6. Bacon BR, Britton Robert S. The pathology of hepatic iron overload. *Hepatology* 1990; 11: 1, 12737.
7. Sherlock S, Dooley J. Iron overload states. In: Sherlock Sheila, Doofey James (eds) Diseases of the liver and biliary system. *Oxford* 1993: 390-9
8. De Virgilius S, Farelli G, Samma G: Chronic liver disease in transfusion dependent thalassemia, hepatitis B virus marker studies. *J Clin Pathol* 1980; 33: 949.
9. Uchihara M, Nouchi T. Beta Thalassemia with hemochromatosis. *Internal Medicine* 1992;31: 8,1060-4.
10. Lucarelli G, Gelimbert M. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *The New England Journal of Medicine* 1990; 322:7, 417-21.
11. Resti M, Azzari C, Rossi ME, Vullo C, Zammarchi E, Virmici A. Hepatitis C virus antibodies in a long-term follow up of beta thalassemia children with acute and chronic non A non B hepatitis. *Eur J Pediatr* 1992; 151(8): 573-6.
12. Al-Fawaz I, Ramia S. Decline in hepatitis B infection in sickle cell anemia and beta thalassemia major. *Arch Dis Child* 1993; 69: 594-6.
13. Cacopardo B, Russo R, Fatuzzo F, Cosentino S, Lombardo T, La Rose R, Celesia BM, Nigro L, Frontini V, Nunna A. HCV and HBV infection among multitransfused thalassemia from eastern Sicily. *Infection* 1992;20(2): 83-5.
14. Covas DT, Boturacl-Neto E, Zago MA. The frequency of blood born viral infections in a population of multitransfused Brazilian patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993;35(3): 271-3,
15. Locosciulli A, Monguzzi W. Hepatitis C virus infection and liver disease in children 18-20 with thalassemia. *Bone Marrow Transp.* 1993; 12:
16. Antipe C, Popescu A, Teleguta M, Ruta S, Cernescu C, Tardei G, Copelovici Y, Stoian M, Tivga N, Hoinarescu M. A seroprevalence study of the hepatitis C virus among multiply transfused patients. *Rev Roum Virol* 1993; 44: 9-15.
17. Ni YH, Chang MH, Lin KH, Chen PJ, Lin DT, Hsu HY, Chen DS. Hepatitis C viral infection in thalassemic children: c-nlcal and molecular studies. *Pediatr Res* 1996; 39(2):323-8.
18. Lau YL, Chow CB, Lee AC, Ng KW, Lim WL, Chan CF, Lam SY, Li CK. Hepatitis C virus antibody in multiply transfused Chinese with thalassemic major. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 26-8.
19. Azter HJ, Purcell RH. Detection of antibody to hepatitis virus in retrospectively followed transfusion recipients with acute and chronic Non A, Non B hepatitis. *New The England Journal of Medicine.* 1989; 30: 1494 - 1500.

Yazışma adresi:
Dr. Feyza Yıldız
Zeynep Kamil Hastanesi
Prematüre Servisi İstanbul