



Karaciğer Naklinde ve Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Prohepsidin ve Demir Parametrelerinin Değişiminin Araştırılması

A Study of Changes in Prohepcidin and Iron Levels in Patients with Liver Transplant and Chronic Viral Hepatitis

Özlem ÖZDEMİR¹, Mesut AKARSU², Pınar TOSUN TAŞAR³, Faize YÜKSEL⁴, Aylin BACAĞOĞLU⁵, Tarkan ÜNEK⁵,
Fatih DEMİRKAN⁶, Sedat KARADEMİR⁵

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi ve Araştırma Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Gastroenteroloji Bölümü, İzmir, Türkiye

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bölümü, Erzurum, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi ve Araştırma Uygulama Hastanesi, Tıbbi Biyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi ve Araştırma Uygulama Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

⁶Dokuz Eylül Üniversitesi ve Araştırma Uygulama Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hematoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda, karaciğerde sentezlenen ve demir regülasyonunda anahtar role sahip olan hepsidin kronik viral hepatit, siroz ve nakil sonrası hepsidin düzeyindeki değişimin karaciğer fonksiyon testleri ve demir parametreleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hasta popülasyonu, Grup 1: inaktif kronik hepatit B (n=31); Grup 2: kronik hepatit C (n=30); Grup 3: Hepatit C virüs (HCV) veya hepatit B virüse (HBV) bağlı dekompanse siroz (n=29); Grup 4: HCV ya da HBV nedeniyle dekompanse siroz gelişip karaciğer nakli yapılan hastalar (n=31) olarak dağıtıldı.

Bulgular: Tüm gruplar ele alındığında yaş, cinsiyet, Hb, AST, ALP, GGT, LDH, T. bil; albumin, toplam kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein, SDBK ve transferrin saturasyonunda (TS) fark saptandı. Kronik inaktif HBV ile kronik HCV hastaları arasında Hb, AST, ALP, albumin ve prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmış olup prohepsidin düzeyi HCV olgularında daha fazla bulundu (p<0,05). Dekompense siroz hastaları (Grup 3) ile karaciğer Tx (Grup 4) hastaları karşılaştırıldığında Hb, AST, LDH, T. bil, albumin, toplam kolesterol, Fe ve TS arasında anlamlı fark bulundu. Prohepsidin düzeyinin özellikle Kronik HCV olgularında daha yüksek olduğu, prohepsidin tüm gruplarda ferritin ile pozitif korelasyon içerisinde olduğu, hemoglobin ile negatif korelasyon içerisinde olduğu saptandı. Ferritin gruplar arası dağılımına bakıldığında en fazla karaciğer nakli yapılan grupta yüksek olduğu, bunu da sırasıyla karaciğer sirozu, HCV grubu ve kronik inaktif HBV hastalarının izlediği görüldü, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,052).

Sonuç: Çalışmamızda HBV veya HCV'ye bağlı karaciğer nakli yapılan hastalarda AST/ALT ve prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgu nakil sonrası enflamasyonun göstergesi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer nakli, kronik viral hepatit, prohepsidin

ABSTRACT

Aim: To study changes in hepcidin, a key protein synthesized in the liver, following chronic viral hepatitis, cirrhosis and/or liver transplant, as well as the effect of hepcidin level variation on liver function tests and iron levels.

Materials and Methods: The patient population was distributed as follows: Group 1: inactive chronic hepatitis B (n=31); Group 2: chronic hepatitis C (n=30); Group 3: decompensated cirrhosis linked to hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B virus (HBV) (n=29); Group 4: decompensated HCV- or HBV-related cirrhosis treated by liver transplantation (n=31).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özlem ÖZDEMİR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 505 897 31 07 **E-posta:** ozdemirozlem.md@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2520-5953

Geliş tarihi/Received: 15.01.2023 **Kabul tarihi/Accepted:** 30.01.2023

Sunulduğu Kongre: Çalışmamız 1. Uluslararası Tıp ve Terapi Kongresi'nde 2-6 Ekim 2019 tarihinde sözlü bildiri olarak kabul edilmiştir.

©Telif Hakkı 2023 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2023 by the Tekirdağ Namık Kemal University Faculty of Medicine / Namık Kemal Medical Journal published by Galenos Publishing House.

Results: The following characteristics were unequally distributed among the groups: age, Hb, AST, ALP, LDH, T. bil, albumin, total cholesterol, HDL, serum total iron binding capacity, and transferrin saturation (TS). In the two-group comparison of Groups 1 and 2, significant differences in Hb, AST, AP, albumin, and prohepcidin were observed; the latter was more elevated in HCV patients (Group 2) ($p<0.05$). Comparison between Groups 3 and 4 yielded significant differences in Hb, AST, LDH, T. bil, albumin, total cholesterol, serum iron, and TS. Prohepcidin was most elevated in Group 2. Prohepcidin level was positively correlated with ferritin and negatively with albumin and Hb in all study groups. The highest concentration of ferritin was encountered in Group 4 patients, who had undergone liver transplant, followed in decreasing order by Group 3, Group 2 and Group 1; however, no statistically significant difference could be established ($p=0.052$).

Conclusion: In our study, a significantly positive correlation between AST/ALT and prohepcidin levels in patients who had liver transplantation caused by HBV or HCV was established. This finding may be an indicator of inflammation after transplantation.

Keywords: Liver transplant, chronic viral hepatitis, prohepcidin

GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, demir homeostazında rol oynayan yeni molekülleri tanımlayarak demir metabolizması anlayışımızı artırmıştır. Küçük molekülü bir peptit hormonu olan hepsidin demir metabolizmasına ek olarak bağışıklık ve enflamasyonun düzenlenmesinde görev aldığı keşfedildi. Bu keşif, farklı kalıtsal hemokromatozis (HH) tiplerinin patogenezinin aydınlatılmasına yol açtı ve enflamasyonda anemiye ilişkin patofizyolojik anlayışımızı değiştirdi^{1,2}.

Artmış diyet demir alımına paralel olarak artmış hepsidin sentezinin gözlemlenmesi, hepsidin demir metabolizmasına katkı sağladığı düşüncesini tetiklemiştir. Spesifik rolü, transgenik fare modellerinde hepsidin eksikliğinin veya fazlalığının etkilerine bakılarak araştırıldı. Sonuçlar, fare hepsidin, bağırsak demir emiliminin, plasental demir taşınmasının ve makrofajlar tarafından demir salgılanmasının negatif düzenleyicisi olduğunu göstermiştir^{3,4}. Hepsidin sentezi, plazma seviyelerindeki ve dokulardaki demir depolarındaki artışlarla tetiklenir; hepsidin daha sonra makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya demir salınımını artırır. Bu homeostaz, plazma demirinin sabit bir aralıkta kalmasını sağlarken, demirin aşırı emilmesini ve dokuda birikmesini engeller⁵. Hepsidin kısa ömürlü bir hormondur (serum yarılanma ömrü birkaç dakikadır) ve hipoksi, anemi ve demir eksikliği ile karmaşık bir regülasyona maruz kalır. Ana supresör olurken, enflamasyon ve aşırı demir yüklenmesi ana indükleyicilerdir^{6,7}.

Hepsidin ekspresyonu demir eksikliği durumunda artar, aşırı demir yüklenmesi ile azalır⁵. Makrofajlar tarafından intestinal demir emilimi ve demir salınımının negatif düzenlenmesi, onu kronik hastalıklarda anemi patogenezinde doğrudan etkili bir aracı yapar¹. Aynı zamanda intrinsik antimikrobiyal aktiviteye sahiptir ve enflamasyon hepsidin ekspresyonunu uyarır. Karaciğer hepsidin sekresyonunu aşırı demir depolarının varlığı, hipoksi, anemi ve diğer birçok fizyolojik duruma göre düzenler. Bu uyaranlara yanıt olarak transferrin reseptörü 2, IL-6 reseptörü, *HFE* geni ve hemojuvelin gibi henüz tam olarak açıklanamayan bazı sinyaller, hepatositlerden hepsidin salgılanmasını etkileyen reseptör mekanizmalarına müdahale eder^{8,9}. Aşırı demir, Fenton'un reaksiyonu yoluyla

serbest radikal oluşumunu, özellikle de yüksek oranda reaktif hidroksil radikallerini indükleyerek lipid, protein ve DNA hasarına yol açar. Mitokondriyal membranlar oksidatif strese duyarlıdır; mitokondriyal disfonksiyon hepatosit hasarına yol açar. Hepatik stellat hücreler de oksidatif stresten etkilenir. Hepatosit hasarı, stellat hücrelerin kollajen üreten hücrelere dönüşmesine katkıda bulunarak fibrozis gelişimine neden olabilir. Demir fazlalığından kaynaklanan reaktif oksijen radikalleri de karaciğer fonksiyonlarını bozan enflamatuvar bir ortam oluşturabilir¹⁰.

Hepatotropik virüsler HBV ve HCV, kronik karaciğer hastalığının, ilerleyici karaciğer fibrozunun, sirozun ve hepatoselüler karsinomun (HCC) ana nedenleri arasındadır. Kronik hepatitin neden olduğu karaciğer hasarının mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da aşırı demir depolarının rolü olduğu bilinmektedir. Farklı yazarlar, kronik hepatit B (CHB) ve C (CHC) olgularında serum ferritin ve demir düzeylerinin ve transferrin saturasyonunun (TS) sıklıkla arttığını göstermiştir^{11,12}.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji Anabilim Dalı Gastroenteroloji ve Karaciğer Nakli Poliklinikleri'nde Kasım 2010-Haziran 2011 tarihleri arasında izlenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından onaylandı (tarih: 29.09.2010, no: 2010/13-21). Çalışmaya alınan hastalarda CHB veya CHC, dekompanse karaciğer sirozu vardı veya HBV veya HCV nedeniyle karaciğer nakli yapılmıştı.

Çalışma popülasyonu şu şekilde bölünmüştür: İnaktif CHB'si olan hastalar (n=31); CHC'li olanlar (n=30); HBV veya HCV varlığında gelişen dekompanse sirozlu olan hastalar (n=29); ve karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilen dekompanse HCV veya HBV ile ilişkili sirozlu olanlar (n=31). Tanı kriterleri şunlardı: HCV enfeksiyonu için, anti-HCV antikoru ve HCV RNA pozitif (+), negatif (-) HBV yüzey antijeni (HBsAg); kronik inaktif HBV enfeksiyonu için, HBsAg (+), anti-HBe (+), HB virüsü (HBV) DNA (-) ve normal karaciğer fonksiyon testleri. Antiviral tedavi alan hastalar, demir eksikliği anemisi tanısı

konan hastalar ve demir replasman tedavisi alan hastalar çalışma için uygun görülmedi.

Ayrıca, Wilson hastalığı veya HH gibi başka kronik hepatit nedenleri olanlar, otoimmün, alkolik veya toksik hepatiti olanlar ve HCC veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya uygun görülmedi.

Prohepsidin serum seviyelerini belirlemek için tescilli ELISA test kitleri (Prohepcidin EIA-4644 DRG Diagnostics, DRG Instruments GmbH, Marburg, Almanya) kullanıldı.

Kurumsal biyokimya laboratuvarında Hb, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), AP, GGT, LDH, T. bil, albumin, toplam kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), Fe, serum TIBC, TS ve ferritin düzeyleri belirlendi; hastaların tıbbi çizelgeleri karaciğer hastalığı açısından retrospektif olarak gözden geçirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Sciences 15.0 istatistik paketi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık eşliği p değeri <0,05 olarak ayarlandı. Örneklem değerlerinin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılımın olmaması ve gruplardan birinde 30'dan az hasta olması durumunda parametrik olmayan testlerin uygulanmasına karar verildi. Tanımlayıcı istatistikler, yaş, Hb, albumin, toplam kolesterol, HDL, LDL, Fe, serum TIBC, ferritin ve prohepsidin için ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi, diğer ölçümler için medyan ve aralık verildi. Sürekli değişkenler için gruplar arasındaki farklılıklar anlamlılık açısından Kruskal-Wallis testi ile test edildi; böyle bir önem belirlendiğinde, Mann-Whitney U testi kullanılarak iki grup karşılaştırması yapıldı.

BULGULAR

Çalışmadaki 83 erkek ve 38 kadın 18-70 yaşları arasındaydı. Kaydedilen tüm özelliklerin ve parametrelerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, Hb, AST, AP, GGT, LDH, T. bil, albumin, toplam kolesterol, HDL, TIBC ve TS açısından anlamlı farklılıklar bulundu.

Grup 1 ve 2'nin iki grup karşılaştırmasında Hb, AST, AP, albumin ve prohepsidin açısından anlamlı fark görüldü; prohepsidin Grup 2'de daha yüksekti (HCV hastaları; p=0,009). Grup 1 (kronik inaktif HBV hastaları) ve 3 (dekompanse sirozlu hastalar) AST, AP, GGT, LDH, T. bil, albumin, toplam kolesterol, HDL, TIBC, TS ve ferritin düzeylerinde anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05).

Grup 1 ile Grup 4'ün (karaciğer nakli hastaları) karşılaştırılması, Hb, AP, GGT, T. bil, HDL, Fe ve ferritin açısından anlamlı farklılıklar gösterdi (p<0,05). Ferritin, karaciğer nakli hastalarında en yüksek düzeydeydi.

Grup 2 ve 4 AST, AP, GGT, T. bil, albumin, toplam kolesterol, HDL, TIBC ve TS açısından anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05). Grup 1 ve 4 Hb, AP, LDH, T. bil ve albumin açısından farklılık gösterdi (p<0,05). Grup 3 ve 4 arasında (nakledilmemiş ve nakledilmiş dekompanse siroz) Hb, AST, LDH, T. bil, albumin, toplam kolesterol, Fe ve TS'de anlamlı farklılıklar bulundu (p<0,05).

Prohepsidin düzeylerinin dört grup arasında dağılımı, Tablo 2'de gösterildiği gibi anlamlı bir fark göstermedi, ancak Grup 2'de (CHC olguları) daha yüksek değerler görüldü. Prohepsidin seviyesi, dört grup arasında ferritin ile pozitif ve Hb ile negatif korelasyon gösterdi. HBV veya HCV nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda AST ve ALT değerleri ile prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (p=0,046).

Ferritin seviyeleri prohepsidin, Fe, TIBC ve T ile pozitif, albumin ile negatif korelasyon gösterdi. En yüksek ferritin konsantrasyonları, karaciğer nakli yapılmış Grup 4 hastalarında bulundu, bunu azalan sırayla Grup 3 (nakledilmemiş siroz), ardından Grup 2 (HCV) ve Grup 1 (inaktif HBV) izledi; ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,052).

TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığında aşırı demir depolanması ve bunun karaciğer hasarı ile ilişkisi üzerine çok sayıda çalışma yayınlanmıştır; prohepsidin keşfi, demir metabolizmasının daha önce belirsiz olan yönlerinin aydınlatılmasına yardımcı oldu. Aoki ve ark.'nın¹³ prohepsidin kronik hepatitin doğal seyrindeki potansiyel rolü üzerinde yaptıkları çalışmada, CHC hastalarında karaciğer hepsidin mRNA ekspresyonu ile hepatik demir seviyeleri ve serum ferritin arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiştir, ancak karaciğer enflamasyonunun yoğunluğu ve fibrozis evresi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bu yazarlar ayrıca CHC enfeksiyonunda hücre aracılı bir bağışıklık tepkisi göstermişlerdir; burada salgılanan miktarlarda interferonlar IL-2, IL-4, IL-10, tümör nekroz faktörü-alfa ve γ -interferon hepsidin mRNA ekspresyonunu etkilerken, mRNA seviyeleri hepatik enflamasyon ile ilişkili değildir ve hepatik demir depoları ve serum ferritin ile ilişkilidir. Bu gözlemler, demir depolarına yanıt olarak karaciğer hepsidin sekresyonunun arttığını ve bunun da demir emiliminin azalmasına yol açtığını düşündürmektedir¹³. Demir ve ilgili parametreler Shan ve ark.¹⁴ tarafından 14.462 kişide ölçüldü. Serum ferritin ve Fe düzeylerinin HCV hastalarında karaciğer hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu ve ferritin düzeyinin ALT, AST ve GGT ile korele olduğunu belirtmişlerdir.

Lee ve ark.¹⁵ HCV, alkolik karaciğer hastalığı ve alkolsüz steatohepatit (NASH) hastalarında serum prohepsidin ve IL-6 düzeylerini karşılaştırdı. Hem prohepsidin hem de IL-6 düzeyleri CHC'li olgularda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek

Tablo 1. Dört gruptaki hastalar için kaydedilen özelliklerin dağılımı

	1. Kronik inaktif HBV (n=31)	2. Kronik HCV (n=30)	3. Karaciğer siroz (n=29)	4. Karaciğer nakli (n=31)	p
Cinsiyet					
E	%61,3	%43,3	%82,8	%87,1	
K	%38,7	%56,7	%17,2	%12,9	
Yaş	51,7±2,56	58,8±1,8	58,6±1,4	51,6±1,9	0,009
Hb (mg/dL)	14,6±0,2	12,5±0,3	11,9±0,3	13,3±0,3	0,001
AST	21 (15-37)	27 (13-140)	44 (13-133)	25 (13-107)	0,001
ALT	21 (12-56)	23 (9-166)	25 (3-154)	23 (8-125)	0,79
AP	70 (31-99)	93 (31-510)	107 (59-315)	134 (63-497)	0,001
GGT	22 (14-64)	23 (8-474)	47 (12-294)	50 (10-305)	0,001
LDH	171 (26-305)	205 (63-399)	202 (112-370)	176 (132-327)	0,018
T. bil	0,6 (0,2-1,5)	0,68 (0,3-2,3)	1,7 (0,8-5,9)	0,9 (0,2-5,7)	0,001
Albumin	4,5±0,05	4,2±0,6	2,7±0,1	4,3±0,07	0,001
T. chol	180±5,6	181±9,4	156±5,9	178±8,7	0,041
HDL	46,6±2,1	48,7±3,2	40,6±3,6	39,6±1,8	0,014
LDL	117±4,3	116±6,4	102±5,3	114±6,5	0,455
Fe	79±3,7	80,7±7,4	88,9±8,9	65±5,5	0,082
TIBG	328±6	348±16	279±15	315±13	0,004
TS (%)	23,7±1,1	24,5±2,3	36,2±4,3	21,7±2,2	0,022
Ferritin	59,8±10,7	128,5±34,8	131,7±25,5	138,6±26,9	0,052
Prohepsidin	91±7,2	116,9±7,4	108,4±7,9	109,9±8,8	0,087

Veriler, ortalama±SD veya medyan (minimum-maksimum) olarak tanımlanmıştır.

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, AP: Alkalın fosfataz, GGT: γ-glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrojenaz, T. bil: Toplam bilirubin, T. chol: Toplam kolesterol, TS: Transferrin saturasyonu (%), E: Erkek, K: Kadın, HCV: Hepatit C virüs, HBV: Hepatit B virüs, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, Fe: Demir

Tablo 2. Hasta cinsiyetine göre çalışma gruplarında dağılım

Grup	Erkek	Kadın
Grup 1. Kronik inaktif HBV (n=31)	19	12
Grup 2. Kronik HCV (n=30)	13	17
Grup 3. Siroz (n=29)	24	5
Grup 4. Karaciğer nakli (n=31)	27	4

HCV: Hepatit C virüs, HBV: Hepatit B virüs

bulunurken, alkolik karaciğer hastalığı ve NASH hastalarında bu parametrelerde sağlıklı bireylerle kıyaslandığında farklılık saptanmamıştır.

Başka bir çalışmada Olmez ve ark.¹⁶ plazma prohepsidinin demir ve ilgili parametreler, histolojik aktivite indeksi (HAI) ve karaciğer fibrozis skoru ile korelasyonlarını inceledi. CHC hastalarında prohepsidin düzeyinin HB'ye göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Benzer bir sonuç prohepsidin/ferritin oranı için bulunurken, CHC'de prohepsidin düzeyi ile HAI ve fibrozis evresi arasında ters korelasyon mevcuttu; HBV denekleri için böyle bir korelasyon kurulmamıştır. İki grup arasında demir ve prohepsidin düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Literatürle uyumlu olarak, bu çalışma da HCV'de HBV hastalarına göre önemli ölçüde daha yüksek prohepsidin seviyeleri gösterdi.

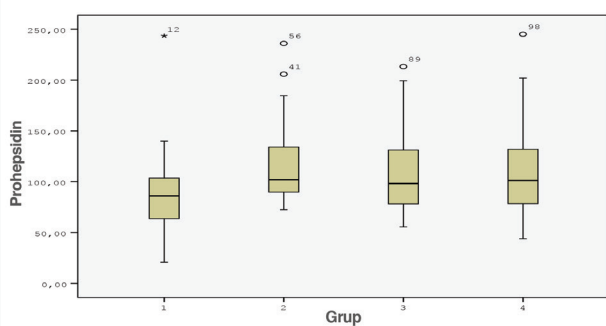
Her iki grupta da prohepsidin ile AST, ALT, AP, GGT, LDH, T. bil veya lipid panel testleri arasında bir korelasyon kanıtlanamadı. Fe, TS ve ferritin seviyeleri de HCV'de daha yüksekti. Karaciğer fonksiyon testleri ve Fe ile ilişkili parametreler arasında bir koordinasyon görünmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Şekil 1'de görüldüğü gibi prohepsidin, Grup 2'de (kronik HCV olguları) en yüksekti. Prohepsidin seviyesi, ferritin ile pozitif korelasyon gösterdi ve karaciğer hepsidinin, demir depolarını temsil eden ferritin artışına yanıt olarak arttığı gösterildi. Ayrıca, sırasıyla pozitif ve negatif akut faz reaktanları olarak karşıt işlevlerini destekleyen prohepsidin ve albumin seviyeleri arasında ters bir ilişki vardı.

Siroz hastalarında gözlenen ferritin yüksekliği ile gelişen hastalık komplikasyonları arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Artan demir yükü ile hepatosit hasarı arasındaki ilişki çeşitli raporlarla gösterilmiştir. Artan hepatik demirin nakil sonrası sonucu olumsuz yönde etkilediği de varsayılmaktadır. Stuart ve ark.¹⁷ siroz nedeniyle organ nakli yapılan 282 hastanın nakil sonrası sonuçlarını incelemiş ve hastaların %37'sinde demir birikimi bulmuşlardır ve demir depolanmasının yaygın karaciğer hastalığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur. Demir depoları artmış hastalarda HFE gen mutasyonu yaygın bulunmamıştır. Çalışmamızda

özellikle CHC, siroz ve karaciğer nakli hastalarında ferritin düzeyleri yüksekti. Kronik inaktif HBV'de ferritin düzeylerinin HCV ve siroz hastalarından daha düşük olduğu çalışmamızda olduğu gibi, yayınlanmış çalışmalar genellikle kronik inaktif HBV yerine CHB'li hastaları içermektedir. Son iki gruba karşılaştırıldığında, siroz olgularında ferritin seviyeleri HCV grubundan daha yüksekti, bu da ferritin seviyesi ile fibrozis derecesi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Détivaud ve ark.¹⁸ karaciğer kanseri (primer veya sekonder) veya karaciğer transplantasyonu nedeniyle ameliyat edilen 36 hastanın tümöral olmayan karaciğer dokularındaki fibrozis düzeyinin, hepsidin mRNA ekspresyonu ve idrar hepsidin düzeyleri ile negatif ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak, çalışma sonuçları hasta heterojenitesinden ve fibrozis kapsamındaki değişkenlikten etkilenmiştir. Hafif fibrozu olan hastalar analizden çıkarıldığında, sadece zayıf bir korelasyon gözlemlenebildi. Hb konsantrasyonu ile hepatik demir depoları arasında da pozitif bir korelasyon vardı. Çalışmamızda HB veya HC nedeni ile karaciğer nakli yapılan hastalar, kronik inaktif HBV'si olanlar, HCV'si olanlar ve sirozlu olguların prohepsidin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p=0,087$).

Karaciğer transplantasyonunu takiben anemi intraoperatif kan kaybı, ilaçlar, immün baskılayıcı tedavi, hemoliz, böbrek yetmezliği, aplastik anemi, Graft-versus-host hastalığı (GvHD) ve diğerleri dahil olmak üzere birçok farklı faktöre bağlanmaktadır. Bu tür anemilerin insidansı %4,3 ile %28 arasında değişmektedir. Transplantasyon sonrası aneminin etiyolojisi zaman aralığına göre değişir. Postoperatif 0.-14. günlerde en sık nedenler kanama, sepsis, ilaç ve hemoliz iken, postoperatif 2-6. haftalarda aplastik anemi, ilaç, GvHD, sitomegalovirüs ve parvovirüs B19 görülür. İlk 6 haftadan sonra demir eksikliği, böbrek yetmezliği ve nakil sonrası lenfoproliferatif sendrom ile birlikte ilaçlar önemini korur.¹⁹



Şekil 1. Prohepsidin düzeylerinin farklı hastalık gruplarına göre dağılımı (Grup 1=Kronik inaktif HBV; Grup 2=Kronik HCV; Grup 3=Siroz; Grup 4=Karaciğer nakli)

HCV: Hepatit C virüs, HBV: Hepatit B virüs

Hemoglobin değişiklikleri ancak nakil sonrası ilk 6 ayı takiben dengelenmeye başlar. Bu nedenle çalışmamıza sadece ameliyat sonrası ilk yılını doldurmuş nakil hastaları dahil edildi.

Çalışmalar, düşük serum hepsidin düzeylerinin, alkolik karaciğer sirozu olan hastalarda kötü sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir²⁰. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hepsidin azaldığı bildirildiğinden, akut karaciğer hasarında hepsidin düzeylerinin düşmesi beklenir^{21,22}. Spivak ve ark.²³ tarafından yapılan bir çalışmada hepsidin, özellikle albumin veya INR gibi bilinen karaciğer fonksiyon parametreleri ile karşılaştırıldığında çok daha kısa yarılanma ömrüne sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca akut karaciğer yetmezliğinde ortaya çıkar. Tersine, transferrin daha belirgin bir enflamasyonla ilişkili bozukluklarda daha iyi bir prediktör olabilir. Özetlemek gerekirse, karaciğer nakli olan hastalarda diğer üç gruba kıyasla ferritin seviyeleri daha yüksekti; ancak, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer yandan, bizim çalışmamızda ise prohepsidin düzeyleri ile hastaların AST ve ALT değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($p=0,046$).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak sadece albumin ve ferritin ile olan korelasyonu incelendi, ancak CRP, sedimentasyon ve fibrinojen gibi diğer akut faz reaktanları ile olan ilişkisi incelenemedi. Ayrıca prospektif bir çalışma olduğu için sağkalım verilerini paylaşamadık.

SONUÇ

Çalışmamızda prohepsidin seviyeleri karaciğer transplantasyonu olan hastalarda kronik inaktif HBV ve sirozu olanlara göre daha yüksekken prohepsidin düzeyleri HCV'li hastalarda daha da yüksekti. Çalışmamız HBV veya HCV için nakil yapılan hastalardaki prohepsidin düzeyleri ile hastaların AST ve ALT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koydu. Bu korelasyon, prohepsidin, karaciğer rezerv işlevselliğinin nakil sonrası takibi için bir parametre olarak yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu bulgu nakil sonrası enflamasyonun bir göstergesi olabilir. Karaciğer nakli yapılan hastalarda hepatik demir depoları prognostik bir faktör olabilir. Bu çalışma, karaciğer naklini takiben Fe metabolizmasında önemli bir faktör olan prohepsidin rolü üzerine öncü bir çalışmaydı. Karaciğer transplantasyonunu takiben prohepsidin rolünü daha fazla aydınlatmak için demirle ilişkili parametreler ve prohepsidin düzeyleri hakkında ileriye dönük, uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından onaylandı (tarih: 29.09.2010, no: 2010/13-21).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ö.Ö, T.Ü., F.D., S.K., Konsept: Ö.Ö, M.A., P.T.T., A.B., T.Ü., F.D., S.K., Dizayn: Ö.Ö, M.A., P.T.T., A.B., T.Ü., F.D., S.K., Veri Toplama veya İşleme: Ö.Ö, P.T.T., F.Y., A.B., Analiz veya Yorumlama: Ö.Ö, P.T.T., F.Y., A.B., Literatür Arama: Ö.Ö, M.A., T.Ü., F.D., S.K., Yazan: Ö.Ö, M.A., S.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Murali AR, Gupta A, Brown K. Systematic review and meta-analysis to determine the impact of iron depletion in dysmetabolic iron overload syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2018;48:30-41.
- Ramos E, Ruchala P, Goodnough JB, Kautz L, Preza GC, Nemeth E, et al. Minihepcidins prevent iron overload in a hepcidin-deficient mouse model of severe hemochromatosis. *Blood.* 2012;120:3829-36.
- Babitt JL, Huang FW, Xia Y, Sidis Y, Andrews NC, Lin HY. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. *J Clin Invest.* 2007;117:1933-9.
- Agarwal AK, Yee J. Heparin. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26:298-305.
- Billesbølle CB, Azumaya CM, Kretsch RC, Powers AS, Gonen S, Schneider S, et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms. *Nature.* 2020;586:807-11.
- Ruchala P, Nemeth E. The Pathophysiology and Pharmacology of Heparin. *Trends Pharmacol Sci.* 2014;35:155-61.
- Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Heparin. *Adv Nutr.* 2017;8:126-36.
- Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood.* 2006;108:3204-9.
- Hugman A. Heparin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol.* 2006;28:75-83.
- Galli A, Svegliati-Baroni G, Ceni E, Milani S, Ridolfi F, Salzano R, et al. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via a MMP2-mediated mechanism. *Hepatology.* 2005;41:1074-84.
- Drakesmith H, Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6:541-52.
- Piperno A, D'Alba R, Fargion S, Roffi L, Sampietro M, Parma S, et al. Liver iron concentration in chronic viral hepatitis: a study of 98 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7:1203-8.
- Aoki CA, Rossaro L, Ramsamooj R, Brandhagen D, Burritt MF, Bowlus CL. Liver hepcidin mRNA correlates with iron stores, but not inflammation, in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:71-4.
- Shan Y, Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Association of hepatitis C virus infection with serum iron status: analysis of data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Infect Dis.* 2005;40:834-41.
- Lee SH, Jeong SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Kim N, et al. Serum prohepcidin levels in chronic hepatitis C, alcoholic liver disease, and nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol.* 2010;16:288-94.
- Olmez OF, Gurel S, Yilmaz Y. Plasma prohepcidin levels in patients with chronic viral hepatitis: relationship with liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:461-5.
- Stuart KA, Fletcher LM, Clouston AD, Lynch SV, Purdie DM, Kerlin P, et al. Increased hepatic iron and cirrhosis: no evidence for an adverse effect on patient outcome following liver transplantation. *Hepatology.* 2000;32:1200-7.
- Détivaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troade MB, Leroyer P, et al. Heparin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood.* 2005;106:746-8.
- Maheshwari A, Mishra R, Thuluvath PJ. Post-liver-transplant anemia: etiology and management. *Liver Transpl.* 2004;10:165-73.
- Nahon P, Nuraldeen R, Rufat P, Sutton A, Trautwein C, Strnad P. In alcoholic cirrhosis, low-serum hepcidin levels associate with poor long-term survival. *Liver Int.* 2016;36:185-8.
- Tan TC, Crawford DH, Franklin ME, Jaskowski LA, Macdonald GA, Jonsson JR, et al. The Serum Heparin:Ferritin Ratio Is a Potential Biomarker for Cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32:1391-9.
- Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Heparin in the Diagnosis of Iron Disorders. *Blood.* 2016;127:2809-13.
- Spivak I, Arora J, Meinzer C, Durkalski-Mauldin V, Lee WM, Trautwein C, et al. Low Serum Heparin Is Associated With Reduced Short-Term Survival in Adults With Acute Liver Failure. *Hepatology.* 2019;69:2136-49.