

ROMATOİD ARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SERUM FERRİTİN DÜZEYLERİNİN AKUT FAZ REAKTANI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Vesile Sepici*

Nergis Çağatay**

Jale Tan**

Kronik inflamatuvar hastalıklar, demir metabolizmasında önemli değişikliklere neden olurlar. Bu değişiklikler, serum demirinde ve transferrin saturasyonunda azalmaya ve aktive olmuş retiküloendotelial sistem hücrelerinde demirin dağılımında farklılaşmaya yol açar. Birçok araştırmada RES hücrelerinden plazmaya demir salınımlarında blokaj olduğu ve bundan dolayı serum demiri ve transferrin saturasyonunda azalma olduğu, düşük eritrosit hemoglobini ve artmış protoporfirin konsantrasyonlarının belirginleştirdiği demir eksikliği eritropoezine neden olduğu bildirilmiştir (1,2).

Aslında dokulardan demir salınımının baskılanması, bakteriyel enfeksiyonlar, konnektif doku hastalıkları, proliferatif hastalıklar ve travmatik lezyonlar gibi geniş bir hastalık grubunda sık rastlanan bir bulgudur. Bu baskılanma, inflamasyona karşı gelişen sistemik cevabın genel paterninde ortak son yolu oluşturan mekanizmaların demir metabolizmasına etkileri sonucu ortaya çıkmaktadır.

Normalde ferritin prekürsörü olan apoferritinin sentezi artmış serum demiri tarafından stimüle edilir. Bu nedenle düşük serum ferritin düzeyi demir eksikliğinin bir göstergesidir. Ferritin düzeyi, depo demirinin düzeyini göstermesi açısından da önemlidir. Ancak serum ferritin düzeyi yalnızca depo demirinin düzeyi ile ilgili değildir ve dokulardan ferritin salınımı ile de değişim gösterir. Örneğin, inflamasyon, karaciğer hastalıkları ve bazı maligniteler gibi ileri doku hasarı olan durumlarda depo demirinden bağımsız olarak plazmada yüksek düzeyde bulunabilen ve akut faz reaktanları olarak adlandırılan bazı

* G.Ü. Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Doçenti

** G.Ü. Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

plzma proteinleri gibi serum ferritin düzeyleri de yükselebilir. Nitekim, serum ferritinin bir akut faz reaktanı olduğunu öne süren bazı yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklardan romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit te (AS) serum ferritinin yükselip yükselmediğini araştırdık ve ferritin demir eksikliği anemisinin saptanmasındaki rolü yanısıra bir akut faz reaktanı olarak kabul edilip edilemeyeceğini tartıştık.

MATERYAL VE METOD

1986 - 1988 yılları arasın Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi fiziksel tıp ve rehabilitasyon anabilim dalına başvuran ve yatırılarak izlenen 34'ü RA (% 74), 12'si AS (% 26) toplam 46 hastanın eritrosit sedimentasyon hızları (ESR), C-reaktif proteinleri (CRP) ve alfa₂ globulinleri yanısıra bioimmunoassay yöntemi ile serum ferritin düzeylerine bakıldı. Tablo 1 de hasta ve kontrol gruplarının özellikleri görülmektedir.

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Ortalama Değerleri.

	Yaş Sedimentasyon (mm/h)	Ferritin (ng/ml)	Alfa ₂ Globulin
Hasta (n:46)	45.0 46.6±25.8	77.8±63.7	11.9±2.6
Kontrol (n:20)	16.2± 7.0	38.9±24.4	11.4±2.5

Tüm gruplarda ortalamalar arası farkın önem kontrolünde «t testi», hasta gruplarının ayrı ayrı değerlendirilmelerinde elde edilen verilerin istatistiksel yorumunda «Pearson korelasyon testi» kullanıldı.

BULGULAR

Tablo 2 de hasta ve kontrol gruplarının ortalama ESR, serum ferritin ve alfa₂ globulin değerleri verilmektedir.

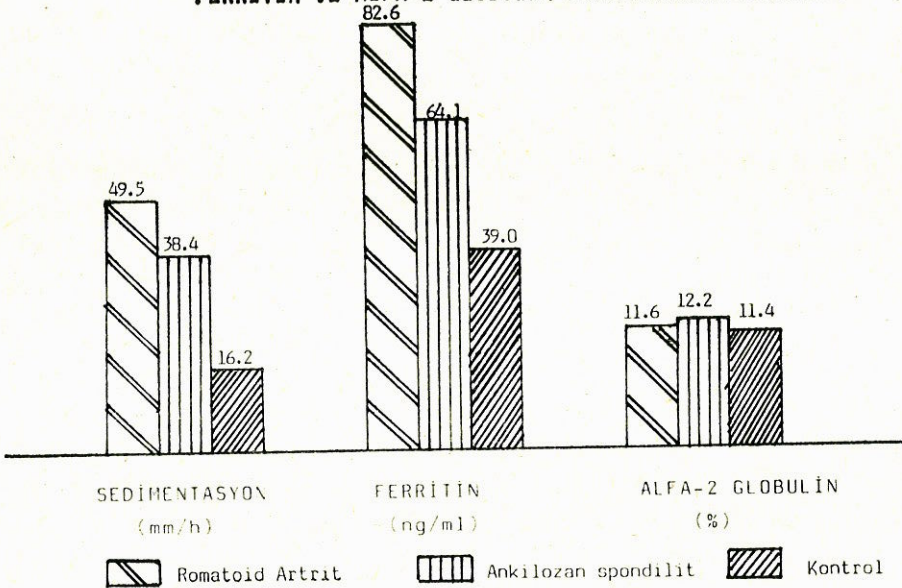
Tablo II. Romatoid Artrit, Ankilozan Spondilit ve Kontrol Gruplarının Özellikleri.

	K/E	Yaş (yıl)	Hastalık süresi (ay)
Romatoid artrit	28/6	48.26±13.8 (24-69)	99.2±99.2 (6-500)
Ankilozan spondilit	—/12	40.08±10.6 (28-59)	89.6±81.3 (6-250)
Kontrol	16/4	43.60±12.2 (22-66)	

Her iki hasta grubunun ESR ortalamaları ile kontrollerin ESR ortalamalarının karşılaştırılmasında ve yine hasta gruplarının serum ferritin düzeyleri ortalamaları ile kontrollerin serum ferritin düzeyleri ortalamalarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak önemli fark saptandı ($p < 0.001$). Ancak bu fark alfa₂ globulin düzeyleri arasında bulunamadı.

RA lı ve AS li hastaların beraber değerlendirilmelerinde ESH ile serum ferritin düzeyleri arasında ($p < 0.0001$), ESH ile alfa₂ globulin değerleri arasında ($p < 0.001$) anlamlı korelasyon saptanmasına karşılık alfa₂ globulin ile serum ferritin düzeyleri arasında bu korelasyon saptanamadı ($p = 0.1$) (Grafik 1).

HASTA GRUPLARI VE KONTROL GRUPLARINDA SEDİMENTASYON, FERRİTİN VE ALFA-2 GLOBULİN DEĞERLERİNİN DAĞILIMI



Grafik 1

Her iki hasta grubunun ayrı ayrı değerlendirilmesinde yine ESH ile serum ferritini arasında (RA'de $p < 0.005$, AS'de $p < 0.002$) ve ESH ile alfa₂ globulin arasında anlamlı korelasyon bulundu (RA'de $p < 0.005$, AS'de $p < 0.05$). CRP, ESR 20 mm/sa. üzerinde bulunan hastaların % 93 ünde müspet olarak bulundu. Ancak kantitatif değerlendirilmeleri yapılamadığından istatistiksel değerlendirilme yapılamadı. Tablo 3 de

RA ve AS'li hastaların ortalama ESH, ferritin ve alfa₂ globulin değerleri verilmiştir. Her iki hasta grubunda da ferritin değerlerinin ESH ile paralel olarak arttığı görülmektedir.

Tablo - III

Sedimentasyon	ROMATOİD ARTRİT				ANKİLOZAN SPONDİLİT			
	Ortalama ESR	Ortalama ferritin	Ortalama α ₂ globulin	hasta sayısı	Ortalama ESR	Ortalama ferritin	Ortalama α ₂ globulin	hasta sayısı
1 - 20	14.0	23.1	8.3	5	7.5	32.1	10.7	2
21 - 40	31.0	56.7	11.1	11	29.0	56.0	11.9	5
41 - 60	51.7	99.0	12.7	7	46.0	60.3	13.1	3
60 - 80	74.0	122.4	14.9	5	70.0	95.0	13.0	1
81 - I	87.7	119.0	12.0	6	92.0	140.0	13.3	1

Hasta gruplarında hastalık süresi ile serum ferritin düzeyleri arasındaki korelasyon araştırıldığında anlamlı olmadığı belirlendi.

Serum ferritininin RA'li hastalarda demir durumunun değerlendirilmesinde en iyi kan testi olduğu bildirildiğinden (3,5) ve Hansen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda (3,6) RA'li ve anemili hastalarda 60 µg/lit'nin altındaki ferritin değerlerinin demir eksikliği anemisine işaret ettiği konusundaki görüşlerinden yola çıkarak, anemik hastalarda da ferritinin akut fazda yükselip yükselmediğini görmek amacıyla ile, serum ferritini 60 µg/lit'nin altında olan grupta da değerlendirmeler tekrarlandı. Bu grupta yine ESH ile serum ferritini arasında anlamlı korelasyon saptandı (p<0.03).

TARTIŞMA

Murden ve Senator, RA de, RES'in bir uzantısı olan sinoviumdaki demirin inflamatuvar reaksiyonu alevlendirilebildiğini bildirmişlerdir (7,8). Depolanmış demir, hidrojen peroksit ve superoksitten hidroksil radikallerinin oluşumunu katalize eder (9,10). Sekonder lizozomlarda fazla demirin depolanması lizozomal membran frajilitesi ile birliktedir ve sitotoksik hidrolitik enzim salınımına neden olur. Aynı zamanda mitokondrialarda peroksidatif hasar, hücre zedelenmesi ve ölümüne neden olur. Bu tip olaylar tek başına veya kombine olarak proinfla-

matuvar olabilir. Morris ve arkadaşları, değişik inflamatuvar artritlerde demir depolamasına cevaben in-vivo sinovyal hücre hasarı oluşabildiğini bildirmişlerdir.

Birgegard ve Caron'un da gözlemlerine göre ferritin sentezini inflamatuvar makrofajlar arttırmaktadırlar ve apoferritin sentezinin başlatıcısı serum demiri düzeyinden çok bizzat inflamasyonun kendisi olabilir (9,10,11). Bu cevap ise inflamatuvar makrofajların demire artmış afinitesi ve lokal demir artışı ile karakterizedir ve artmış ferritin sentezi ile sonuçlanır. Ayrıca hem demiri de dolaylı olarak makrofaj popülasyonunu arttırarak ferritin sentezini mümkün kılar; bunu fibroblastların makrofaj benzeri hücrelere dönüşümünü sağlayan prostoglandin E₂ sentezini stimüle ederek yapar.

Kısaca, apoferritin sentezi, düşük moleküler ağırlıklı demir komplekslerinin doku hasarı yapma etkisine karşı gelişen koruyucu bir mekanizmadır denilebilir.

Burgegard ve arkadaşları, inflamasyon ve infeksiyon durumlarında serum ferritininin yükselişinin ilk 2 günde ortaya çıktığını vurgulamaktadırlar (5). Bu yükseklik, klinik iyileşmeden sonraki dönemde de sürmektedir.

Biz en yüksek ferritin düzeylerini yüksek ESR li akut devredeki RA'lı hastalarda gözledik. Daha sonraki devrelerde ise ferritin düzeyleri ESR ile paralel olarak azalmaktadır (Tablo 3, Grafik 2).

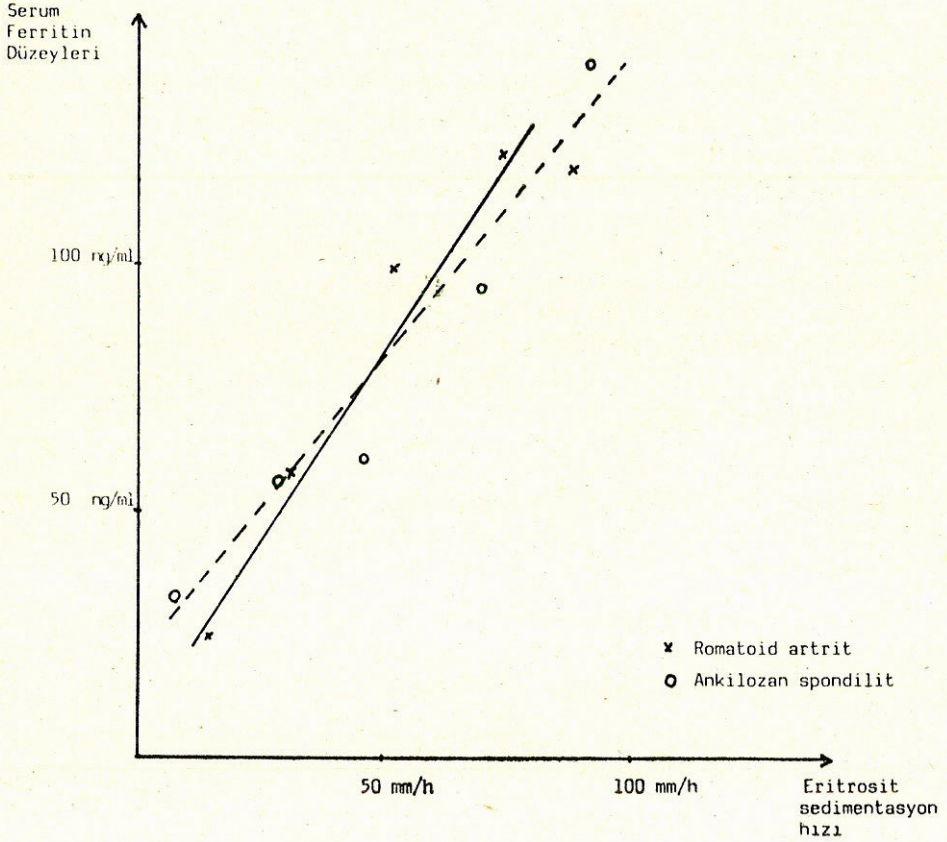
İnflamasyonda, gerek akut gerekse kronik devrede ferritinin yüksekliği bazı yazarlarca şu 3 mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır :

- 1 — Ferritin sentezinde artış,
- Ferritin eliminasyonunda azalma,
- 3 — İntrasellüler ferritin dengesinde değişimler.

Eliminasyonda azalma kronik olarak ferritin yüksek kalışını açıklasa da akut bir şekilde çok yüksek düzeylere yükselişini açıklayamamaktadır. Akut dönemdeki bu yükselme ancak ferritin artmış sentezi ve intrasellüler dağılımda değişmelerle açıklanabilir.

Serum ferritin düzeyi 60 µg/ml nin altında olan anemik RA lı hastalarda serum ferritininin düşük olması beklenirken ESR ile paralel olarak artması bu hastalarda da inflamasyonun etkisi ile ferritin yükseldiğini göstermektedir.

ROMATOİD ARTRİTLİ VE ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA SEDİMENTASYON VE FERRİTİN ARASINDAKİ İLİŞKİ



Grafik 2

Parlar'ın juvenil RA ve akut romatizmal ateşli 26 olguda kan ferritin düzeyine ilişkin çalışması her 2 kollajen doku hastalığında da ferritinin akut faz reaktanı gibi bir gösterge olabileceği sonucunu vermektedir (12).

Biz de çalışmamızın sonucunda ferritinin akut fazda ESR ile paralel olarak belirgin olarak yükseldiğini ve bir akut faz reaktanı olarak kronik inflamatuvar romatizmal hastalıkların takibinde değerli bir laboratuvar bulgusu olduğunu saptadık.

ÖZET

Konnektif doku hastalıkları, bakteriyel ve viral enfeksiyonla, neoplastik hastalıklar, travmatik lezyonlar gibi inflamatuvar durumlarda demir metabolizmasında, serum demiri ve transferrin düzeylerinde azalma ve serum ferritini konsantrasyonunda artma şeklinde sapmalar bildirilmiştir. Konvansiyonel olarak kullanılmakta olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) C-reaktif protein, alfa₂ globulin ayrıca fibrinojen ve haptoglobinlere ek olarak ferritininde bir akut faz reaktanı olduğunu ileri süren yayınlar mevcuttur.

Bu çalışma, kronik inflamatuvar romatizmal hastalıklardan romatoid artrit ve ankilozan spondilitte serum ferritinin bir akut faz reaktanı gibi yükselip yükselmediğini araştırmak amacıyla, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına başvuran ve yatırılarak izlenen 34'ü RA, 12'si AS'li toplam 46 hastada ve kontrol grubunu oluşturan 20 sağlıklı gönüllüde yapılmıştır. Hastalar ve kontrol grubunda ESR, CRP ve alfa₂ globulinleri ile birlikte serum ferritini düzeylerine de bakıldı. Sonuçta, serum ferritininin RA ve AS'li hastaların akut fazlarında ESR ile paralel yükseldiğini ve bir akut faz reaktanı olarak bu hastaların takibinde değerli bir laboratuvar bulgusu olduğunu saptadık.

SUMMARY

Evaluation of Serum Ferritin Levels as a Acute Phase Reactants in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis

Inflammatory conditions such as; connective tissue disorders, bacterial and viral infections, proliferative diseases and traumatic injuries lessens iron metabolism, the level of serum iron concentration and transferrin saturation with an increase of the serum ferritin level.

In addition to conventional techniques such as erithrocyte sedimentation rate (ESR), C-Reactive-Protein (CRP), alpha₂ globulin, fibrinogen and haptoglobin levels, also ferritin has been accepted to be an acute phase reactant in some reports.

The purpose of this study was to found out if serum ferritin levels rised in chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. This research was carried out in Gazi Uni-

versity, Physical Medicine and rehabilitation Department and 46 patients and 20 controls were evaluated for their ESR, CRP, alpha₂ globulin and ferritin levels. The patient group was consisted of 34 rheumatoid arthritis and 12 ankylosing spondilis patients.

Finally, we concluded that serum ferritin levels can be accepted as an acute phase reactant because we documented a positive correlation between serum ferritin levels and ESR.

REFERANSLAR

1. Konijn AM, Hersko C : Ferritin synthesis in inflamotion Brit J Haematol 1977, 37 : 7.
2. Cartwright GE, Lee GR : The anemia of chronic disorders Brit J Haematol 1971, 21 : 147.
3. Hansen TM, Hansen NE : Serum ferritin as indicator of iron responsive anemia in patients with rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis 1986, 45 : 596-602.
4. Rajapakse CNA, Holt PJL, Perera BS : Heberden Society Clinical meeting June 1980 Ann Rheum Dis 1980, 39 : 596-610.
5. Blake DR, Waterworth, RF, Bacon PA : Assesment of iron stores in inflammation by assay of serum ferritin concentrations Br Med J 1981, 283 : 1147-8.
6. Hansen TM, Hansen NE, Bingens HS, Holund B, Lorenson I : Serum ferritin and the assesment of iron deficiency in rheumatoid arthritis Scand J Rheumatol 1983, 12 : 353-9.
7. Andrews FJ, Morris CJ, Kondratowicz G, Blake DR : Effect of iron chelation on inflamatory joint disease Ann Rheum Dis 1987, 46 : 327-333.
8. Muirden KD, Senator GB : İron in the synovial membrane in rheumatoid arthritis and other joint diseases Ann Rheum Dis 1986, 27 : 38-47.
9. Halliwell B. : The biological effect of the superoxide radical and its products Bull Eur Physiopathol Resp 1981, 17 : 2-28.
10. Birgegard G, Caro J : İncreased ferritin synthesis and iron uptake in inflamatory mouse macrophages Scand J Haematol 1984, 33 : 43-48.
11. Birgegard G, Hallgren R, Killander A, Strömberg A : Sreum Ferritin during infection Scand J Haematol 1978, 21 : 333-348.
12. Parlar A : R.A ve akut eklem romatizmasında kan ferritin düzeyi VI. Ulusal romatoloji kongresi bildiri özet kitabı s : 48.