

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR

# BETA TALSEMİLİ OLGULARDA KARACİĞER HİSTOPATOLOJİSİ

## LIVER HISTOPATHOLOGY IN THE BETA THALASSEMIC PATIENTS

Sezin AŞIK AKMAN  
Işın YAPRAK  
Ümit BAYOL  
Güzide AKSU  
Funda ÖZGENÇ  
Demet ETİT

### SUMMARY

In this study, 47 patients with beta thalassemia aged 5-20 years that are followed at SSK Tepecik Pediatric Haematology Unit, have been evaluated in respect to liver histopathology for chronic active hepatitis, fibrosis and cirrhosis.

ALT, ferritin, mean pretransfusion Hb, mean annual transfusion number and the beginning age of chelation therapy were investigated. Mean ALT, ferritin and maximum ferritin levels were detected  $62.6 \pm 28$ U/L,  $4121 \pm 1839$  ng/ml and  $4501 \pm 2843$  ng/ml, respectively.

HBsAg positivity in 8.3%, HBV-DNA positivity in 30 and anti-HCV positivity in 13.3% of the patients have been observed. The liver biopsy was performed in 47 cases. Varying degrees of parenchymal and mesenchymal iron accumulation were determined in all cases, fibrosis, cirrhosis and chronic active hepatitis was found to be 93.6%, 21.27% and 23.4% respectively. There were significant statistical correlation between hemosiderosis, fibrosis and maximum ferritin values. Chronic active hepatitis was more frequent in patients who had suffered HCV infections, rather than HBV infections.

In conclusion, both hepatotrop infections and hemosiderozis have an important role on liver histopatlogy. This, the liver biopsies should be performed periodically in the thalassemic patients as a guide to prognosis and to the efficacy of therapy

(Key Words: Hepatic fibrosis, Hemosiderosis, Iron overload, Posttransfusion hepatitis)

Çocuk Kliniği (Doç.Dr.I Yaprak, Kli Şefi, Uz.Dr.S Akman;  
Uz.Dr. G Asu, Uz.Dr.F Özgenc)  
Patoloji Laboratuarı (Doç.Dr.Ü Bayol, Lab Şef, Uz.Dr.D Etit)  
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 İZMİR

Yazışma: Uz.Dr. S Akman

**ÖZET**

Çalışmamızda, SSK Tepecik Hastanesi Pediatrik Hematoloji Kliniğinde izlenmekte olan 5-20 yaşlarındaki 47 beta talasemili olguda kronik aktif hepatit (KAH), fibrozis ve siroz bakımından karaciğer histopatolojileri araştırılmıştır.

ALT, ferritin, transfüzyon öncesi ortalama Hb, yıllık transfüzyon sayısı ve şelasyon başlama yaşı incelenmiştir. ALT, ferritin ve maksimum ferritin düzeyleri, sırası ile,  $62.6 \pm 28$  U/L,  $4121 \pm 1839$  ng/ml ve  $4501 \pm 2843$  ng/ml'dir.

HBsAg % 8.3, HBV-DNA % 30 ve anti-HCV % 13.3 oranında pozitif bulunmuştur. Karaciğer biyopsisi yapılan 47 olgunun tümünde, değişik derecelerde parankimal ve mezenkimal demir birikimleri saptanırken, fibrozis, %93.6 siroz, %21.2 ve KAH, %23.4 olguda belirlenmiştir. Hemosiderozis, fibrozis ve maksimum ferritin değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. KAH, HCV enfeksiyonlarında, HBV'e göre daha sıktır.

Hem hepatotrop enfeksiyonlar, hem de hemosiderozis karaciğer histopatolojisinde önemli rol oynamaktadır. Beta talasemili olgularda, tedavinin etkinliğinin ve prognozun belirlenmesinde, karaciğer biyopsilerinin gerekliliği vurgulanmıştır.

(Anahtar Sözcükler: Demir yüklenmesi, Hemosideroz Karaciğer fibrozu, Transfüzyon Hepatiti)

Talasemi majorda normal yaşamsal aktivite ile büyüme ve gelişmeyi sağlamak için düzenli transfüzyon yapılmasını gerektirecek düzeyde anemi söz konusudur. Bu nedenle, talasemili olgularda tedavinin temelini düzenli kan transfüzyonları ve demir yüklenmesini önlemek için yapılan şelasyon tedavisi oluşturmaktadır (1,2). Tekrarlanan kan transfüzyonlarının HBV, HCV gibi enfeksiyonların yanısıra sekonder hemokromatozise de neden olduğu bilinmektedir. Transfüzyonla kazanılan demir, retiküloendotelial sistemin (RES) depolama kapasitesi doymuş hale geldiğinde hepatositlerde ve diğer organların parankim hücrelerinde birikir (3).

Vücuttaki demiri artıran diğer bir neden eritropoetindeki anormallik sonucu gelişen emilim artışıdır. Gerek alınan fazla demir, gerekse artmış emilim sonucu alınan demir RES'in parankim hücrelerine göç ederek, siderozise yol açar, ardından sirotik süreçler de gelişebilir. Kupffer hücrelerinde aktivite artışı görülür, yoğun demir depozitleri, hepatositler, Kupffer hücrelerinin yanında, makrofajlar ve safra yollarında da gözlenir (4).

Yaşam boyu transfüzyon tedavisi almakta olan talasemili olgularda, hemolitik

anemiyi gidermek için yapılan transfüzyon doku ve organlarda hemosiderozise neden olduğu gibi etyolojisinde transfüzyonların rol oynadığı enfeksiyonlara yol açabilmektedir (5,6). Bu nedenle bu olguların aralıklı olarak serolojik ve histopatolojik yöntemlerle incelenmesi önerilmektedir.

Çalışmamız, çoğul transfüzyon tedavisi uygulanan olgularımızda özellikle HBV, HCV enfeksiyonlarına ve hemosiderozise bağlı oluşan karaciğer zararlanmasını, histopatolojik bakımdan yeni bir skorlama sistemi kullanılarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

**GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma, SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Pediatrik Hematoloji Kliniğinde izlenen 5-20 yaşlarındaki 47 talasemili olguda gerçekleştirilmiştir. Ortalama ferritin değerleri  $4325 \pm 1772$  ng/ml, ALT değerleri  $71.4 \pm 16$  U/L, ortalama transfüzyon öncesi hemoglobin değerleri  $9.4 \pm 0.6$  gr/dl, ortalama transfüzyon sayıları  $21.7 \pm 3.2$  ünite/yıl ve desferal başlama yaşları  $4.78 \pm 2.9$  yıldır. Olgular, karaciğer histopatolojileri yönünden, 4-9, 10-15 ve 15 yaş üzeri olmak üzere 3 grupta incelendi.

Tüm olgularda hem ELISA, hem de PCR

yöntemi ile HBV araştırılmış, ancak HCV 'nin değerlendirilmesinde PCR ile HCV-RNA araştırılması yapılamamıştır.

Karaciğeri 3 cm.'in üzerinde palpe edilen ve / veya izlem sırasında ALT değerlerinde yükselme saptanan 47 olgunun karaciğer biyopsileri, Hepafix Luer Lock 1.4 mm. karaciğer biyopsi setleri kullanılarak aspirasyon yöntemi ile yapılmıştır ve elde edilen biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesi hastanemiz Patoloji Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Karaciğer biyopsilerinin hemosiderozis, fibrozis ve hepatit açısından değerlendirilmesinde klasik skorlama sistemlerinden farklı bir skorlama yöntemi kullanılmıştır (7).

Buna göre parankimal demir yükü greyt 0-3, mezenkimal demir yükü greyt 0-3, fibrozis hafif, orta, şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca siroz ve hepatit yönünden de inceleme yapılp, özellikle kronikleşme bulguları araştırılmıştır.

Veriler Ege Üniversitesi Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezinde, korelasyon analizi, Mann Whitney, Krusker Wallis ve Ki-kare testleri kullanılarak değerlendirilmiş ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

Değerlendirmede kullanılan skorlama tablosu

#### PARANKİMAL DEMİR

Greyt 0: Hemosiderin granülleri yok.

Greyt 1: Periferel alanlarda küçük çaplı granüller var.

Greyt 2: Periferel alanlar ve lobüllerin orta zonlarında (1 ve 2. asiner zonlarda) büyük çaplı granüller var.

Greyt 3: Lobüllerde diffüz büyük çaplı granüller var. (pasiner)

#### MEZENKİMAL DEMİR

Greyt 0: Hemosiderin granülleri yok.

Greyt 1: Portal traktus ve / veya Kupffer hücrelerinde büyük granüller var.

Greyt 2: Portal traktus ve / veya Kupffer hücrelerinde büyük granüller var.

Greyt 3: Portal traktus ve / veya Kupffer hücrelerinde yoğun odaklar halinde büyük çaplı granüller var.

#### FİBROZİS

1- Hafif: Köprüleşme olmaksızın sadece periportal traktuslarda fibrozis var.

2- Orta: Daha geniş yayılım ve yer yer portal köprüleşme var.

3- Şiddetli: Portal köprüleşme veya portal-Sentrobüler köprüleşme var.

#### HEPATİT

**TABLO 1:** 47 olgunun yaş gruplarına göre karaciğer histopatolojisi

YAŞ (yıl)	OS	PARANKİMAL Fe(+) <u>LİĞİ</u>			MEZENKİMAL Fe(+) <u>LİĞİ</u>			FİBROZİS			KAH	SİROZ
		GI	GII	GIII	GI	GII	GIII	HAF.	ORTA	ŞİD.		
4-9	20	6	10	4	2	9	9	4	6	9	4	4
10-15	18	2	14	2	2	5	11	3	6	7	6	3
>15	9	2	5	2	0	4	5	3	2	4	1	3
TOPLAM	47	10	29	8	4	18	25	10	14	20	11	10
TOPLAM (%)		20	58	16	8	36	50	21	18	40	23	20

G: Greyt

(+) Pozitif

HAF: Hafif

ŞİD: Şiddetli

OS: Olgu sayısı

KAH: Kronik aktif hepatit

## SONUÇ VE BULGULAR

Çalışma kapsamına alınarak, karaciğer biyopsisi uygulanan 47 beta talasemili olgunun, parankimal, mezenkimal demir yükü, fibrozis derecesi, KAH ve siroz varlığı yönünden yaş gruplarındaki dağılımı Tablo 1'de belirtilmiştir.

Hemosiderozis, fibrozis, KAH ve siroz her 3 yaş grubunda da tesbit edilmiştir. Parankimal hemosideroz, 47 olgunun 29'unda (%60.1) grey 2 (büyük çaplı hemosiderin granüllerin karaciğer periferinde ve lobüllerin orta zonlarında bulunması) şeklinde, mezenkimal demir birikimi ise 25 olguda (%53.1) grey 3 (büyük çaplı granüllerin portal traktus ve /veya Kupffer hücrelerinde yoğun bulunması) hemosiderin birikim şeklindedir. Maksimum ferritin değerleri ile karaciğerdeki parankimal ve mezenkimal demir birikimi ( $p < 0.001$ ) ve fibrozis arasındaki ilişki istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Olguların 10'unda (%21.2) hafif, 14'ünde (%29.7) orta, 20'sinde (%42.5) şiddetli fibrozis, 11 (%23.4) olguda KAH, 10 (%21.2) olguda siroz saptanmıştır.

HBsAg'si pozitif olan 7 olgunun tümü 5 yaş ve üzerindedir. Maksimum ferritin düzeyi 6352 ng/ml, maksimum ALT düzeyi 514 U/L olarak saptanan bir olguda şiddetli fibrozise ek olarak siroz da gelişmiştir. Maksimum ferritin 2834 ng/ml, maksimum ALT değeri 85 U/L olan diğer bir HBsAg pozitif olguda ise şiddetli fibrozis, siroz yanısıra KAH tesbit edilmiştir. Anti-HCV pozitifliği olan 8 olguda da kronik karaciğer patolojisi belirlenmiştir.

47 olgudan, KAH saptanan 11 olgu, 7-20 yaş arasında olup, 7'si erkek, 4'ü kızdır. 6 olguda HBsAg, 4 olguda anti-HCV pozitifliği tesbit edilirken, KAH ile siroz birlikteliği de 4 olguda belirlenmiştir. Sirozlu olguların yaşları 5-20 arasında değişmekte olup, 5'i erkek, 5'i kızdır. 2 olguda HBsAg 5 olguda HBV-DNA, 2 olguda anti, HCV pozitifliği birlikte olup sirotik değişikliklerin yanısıra KAH de vardır. ALT değerleri 55-514 U/L ferritin 2834-9340 ng/ml, ortalama transfüzyon sayısı ise  $12 \pm 3.9$  ile  $3 \pm 8,1$  ün/yıl arasındadır.

Fibrozisli olguların %25'inde, sirozlu olguların %50'sinde KAH saptanmıştır. KAH'li olgularda ise, %45.4 oranında siroz, %90.9 oranında fibrozis olduğu belirlenmiştir. Siroz ve KAH'li olguların, ortalama ALT, ferritin, transfüzyon sayısı, HBV-DNA ile anti-HCV pozitifliği bakımından istatistiksel farklılıklar bulunmamaktadır.

## TARTIŞMA

Beta talasemili olgularda tedavinin temelini, düzenli kan transfüzyonları, demir yüklenmesini önlemek için yapılan şelasyon tedavisinin oluşturduğu bilinmektedir. Tekrarlanan transfüzyon tedavisi, HBV, HCV gibi enfeksiyonların yanısıra sekonder hemakromatozise de neden olarak hücresel düzeyde zararlanmaya yol açmaktadır. Gelişen demir birikimi parankimal veya mezenkimal olabilmektedir. Demir yükünün değerlendirilmesi hepatositler, Kupffer hücreleri, portal traktustaki hemosiderin granüllerinin tipi ve yoğunluğunun incelenmesine dayanır (7,8). Çalışmamızda olguların maksimum ferritin değerleri ile karaciğerdeki parankimal ve mezenkimal demir birikiminin derecesi arasındaki ilişki istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur (Parankimal birikim için  $P < 0.01$ , mezenkimal birikim için  $P < 0.001$ ). Bir başka çalışmada da (9), benzer biçimde plazma ferritin konsantrasyonu ile hepatik demir birikimi arasındaki ilişki anlamı olarak belirlenmiştir ve ferritin değerlerinin demir birikiminin değerlendirilmesindeki klinik önemine dikkat çekilmiştir. Olgularımızda, %61.7 oranında parankimal düzeyde grey 2, %53.19 olguda ise grey 3 mezenkimal demir pozitifliği saptanmış olup, yaş grupları açısından demirin parankimal veya mezenkimal birikimi ile ilgili farklılık bulunmamıştır. Maksimum ferritin değerleri ve yaş grupları ile fibrozis arasındaki ilişki araştırıldığında maksimum ferritin-fibrozis arasında anlamlı ilişki varken ( $P < 0.01$ ), yaş grupları ile fibrozis arasında istatistiksel ilişkinin olmadığı gözlenmiştir. Buradan da, ferritin düzeyi ve karaciğerde gelişen fibrozis

arasında doğru orantı olduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde de, artmış demir birimimine bağlı olarak, karaciğer dokusunda, değişik derecelerde demir depozitleri ve fibrozisin saptandığı bildirilmektedir (8). Olgularımızın %93.6'sı gibi büyük oranında, fibrozisin geliştiği, bunların ancak %25'inin hepatit sonrası, %75'inin ise demir birikimi sonucu meydana geldiği görülmüştür. Bu sonuçlar, talasemide transfüzyon tedavisinin, prognoza etkilerini göstermesi bakımından önemlidir.

Çok sayıda transfüzyon yapılmış talasemik olgularda uzun dönemde karşımıza çıkan ve prognozu etkileyen faktörlerden biri, transfüzyonlara ikincil gelişen hepatitler ve bu hepatitlerin kronikleşmesidir (10). Olgularımızda %8.3 oranında HBsAg, %30 oranında HBV-DNA, %13.3 oranında anti-HCV pozitifliği belirlenmiş olup, HBV-DNA taşıyıcısı olan olgulardan birinde (%20), HBV-DNA pozitifliği olgulardan 6'sında (%40), anti-HCV varlığı saptanan 8 olgunun 4'ünde (%50) KAH gelişmiştir. Etiyolojisinde infeksiyöz kan ve kan ürünleri ile transfüzyonun önemli yer tuttuğu HBsAg taşıyıcılığı ve özellikle HCV enfeksiyonu varlığında, hepatitin kronikleşmesi sık görülen bir durumdur (11,12,13,14). 1990'da Hindistan'da 54 talasemili hastada yapılan çalışmada HBV ve HCV ile enfekte olma durumunda olgularda kronik karaciğer hastalıklarının sıklığında yükselme görülmüştür (15). Çalışmamızda da, HCV enfeksiyonu geçirmiş talasemililerde HBV'e göre yüksek oranda KAH saptanmıştır.

Olgularımızda KAH %23.4, siroz bulguları ile %21.2 oranında pozitifdir, yaş grupları açısından aralarında farklılık yoktur. 4-9 yaş grubunda, KAH ve sirozlu olguların fazlalığı, transfüze edilen kan

volümünün azlığı dikkate alındığında, beklenen değerlerle çelişkilidir. Ancak, küçük yaş grubundaki olguların tümüne biyopsi yapılmadığı, özellikle karaciğer patolojisi şüphesi olanların seçildiği unutulmamalıdır. PCR yöntemi ile HCV-RNA araştırmasının yapılamaması da bu çelişkili değerlerle ilgili görünmektedir. HBV ile enfekte olgularda, şiddetli fibrozis %50, siroz %25 olguda belirlenmiştir. Gruplardaki olgu sayılarının azlığı nedeni ile, HBV-DNA ve anti-HCV pozitif olgular arasında, oluşan karaciğer patolojileri bakımından istatistiksel farklılık bulunmamıştır.

Kronik hepatitlerin ve fibrozisin, siroza ilerleyebileceği bilinmektedir (16). Çalışmamızda da 11 olgudan 4'ünde siroz, KAH'e eşlik etmektedir. Sirozlu 10 olgudan dördünün 4-9 yaş grubunda olması dikkat çekicidir. Bu durum, bu olguların fibrozise sekonder olmayıp, viral enfeksiyon sonunda gelişmiş olabileceğini göstermektedir. Karaciğer biyopsisinde KAH saptanan olguların, %45.4'ünde siroz, sirozlu olguların ise yarısında KAH vardır. Fibrozis bulguları taşıyan olguların ancak dörtte birinde hepatit öyküsü bulunması, talasemide fibrozisin enfeksiyondan çok, hemosiderozise bağlı olduğu düşündürmektedir. KAH ve sirozlu hasta grupları arasında, ortalama ferritin, ALT, transfüzyon sayısı, HBV-DNA ve anti-HCV pozitiflikleri yönünden, istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir.

Yaşam boyu transfüzyon tedavisi almakta olan talasemili olgularda posttransfüzyon hepatitler ve hemosiderozis KAH ve siroz oluşturarak, prognozda önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, olguların izlemlerinde, karaciğer biyopsilerinin önemi vurgulanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Borgna-Pignatti C, Zurlo M.G, De Stefano P. et al. Survival in Thalassaemia with conventional treatment. *Pediatrics*. 1989 ; 27-33.
2. Lukens JN. The Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993 ; 11 2-45.
3. Stark D. Hepatic iron overload: Paramagnetic Pathology, *Radiology*. 1991 ; 179 : 33-5.
4. Friedman S. The cellular basis of hepatic fibrosis, *N Engl J Med*. 1993 ; 328 : 1828-35.
5. Li Am, Chang WK. Hepatit A and B infections in transfusion-dependent thalassaemia from endemic areas. *J Paediatr Child Health*. 1991 ; 27(4) : 228-31.
6. Amaraapurkar DN, Kumar A, Vaidya S et al. Frequency of hepatitis B,C and human immunodeficiency virus infections in multi-transfused thalasseemics. *Indian J Gastroenterol* 1992 ; 11(2) : 80-1.
7. Muretto P, Del Fiasco S, Angelucci E, De Rosa F Lucarelli G. Bone marrow transplantation in thalassaemia: modifications of hepatic iron overload and associated lesions after long-term engrafting. *Liver* 1994 ; 14 : 14-24.
8. Thakerngpol K, Fucharoen S, Sumiyoshi A, Stitnimankarn T. Liver tissue injury secondary to iron overload in beta-thalassaemia/hemoglobin E disease. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992 ; 23 Suppl 2 : 110-5.
9. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE et al. Hepatic iron store and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassaemia major. *Am J Hematol* 1993 ; 42(1) : 81-5.
10. Jean G, Masera G, Moroni A et al. Posttransfusion hepatitis in thalasseemics: a liver biopsy study. *Arch Dis Child* 1987 ; 55 : 800-2.
11. Locasciulli A, Monguzzi W, Tornotti G et al. Hepatitis C virus infection and liver disease in children with thalassaemia. *Blood* 1991 ; 31-3.
12. Kaymakoğlu S. B tipi kronik hepatitte viral replikasyon ile aminotransferaz seviyeleri ve histolojik aktivite arasındaki ilişki. *Gastroenterohepatoloji* 1993 ; 1 : 35:9.
13. Türkdöğen K, Çakaloğlu Y, Aktan M ve ark. Politransfüzyonlu hastalarda hepatit C virusu enfeksiyonu. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1994 ; 5 : 100-4.
14. Kavaklı K, Çetingül N, Nişli G et al. Recombinant alpha-IFN 2b therapy for chronic hepatitis C in children with thalassaemia major. *Tur J Infect* 1995 : 185-8.
15. Williams TN, Wonke B, Donohue SM. A study of hepatiti B and C prevalence and liver function in multiply transfused thalassaemic and their parents *Indian Pediatr*. 1992 ; 29(9) : 1119-24.
16. Nisini R, Rizzetto M. Clinical types of HbsAg positive hepatitis. *Vaccine* 1993 ; 11 (5) : 511-5.