

STROK SONRASI DEMİR METABOLİZMASI DEĞİŞİKLİKLERİ

Demet GÜCÜYENER, Nevzat UZUNER, Gazi ÖZDEMİR

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Bu çalışmanın amacı iskemik strok sonrası akut ve subakut dönemde demir metabolizmasında ortaya çıkan değişiklikleri saptamaktır. Çalışmaya iskemik strok nedeniyle hastaneye yatan 26 hasta (12 kadın-14 erkek, ortalama yaş \pm SD; 61.30 \pm 14.24) alındı. Her hastanın serum demir ve ferritin düzeyleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası 10. günde 2 kez ölçüldü. Çalışmadaki 9 hasta 12-21 gün içinde öldü. Sonuçlar t testi ile karşılaştırıldı. Sonuç olarak: 10. günde ölçülen serum serbest demir düzeyleri (ortalama \pm SD ; 62.62 \pm 45.23), 1. gün değerlerine göre (ortalama \pm SD ; 58.23 \pm 34.62) daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (t= -0.53, p>0.05). Ferritin değerleri de aynı şekilde subakut dönemde (ortalama \pm SD; 154.9 \pm 167.2) akut döneme göre (ortalama \pm SD : 126 \pm 99.7) yüksek bulunmasına rağmen istatistiki olarak bir anlam taşımıyordu. Ölen hastalar diğerleri ile karşılaştırıldığında, serum demir ve ferritin düzeyleri açısından her iki grupta bir farklılık bulunmadı (t=1.65, p=0.138). Daha önce yapılan çalışmalarda akut ve subakut strok sırasında serum demir metabolizmasında birtakım değişiklikler olduğu bildirilmiş ise de bu çalışmada demir metabolizması ile ilgili anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır.

Anahtar sözcükler: Strok, Demir, Ferritin,

THE ALTERATIONS IN IRON METABOLISM AFTER ISCHEMIC STROKE

We investigated whether levels of ferritin and free iron changes during acute and subacute phase of serum ischemic stroke. We assessed the serum levels of iron and ferritin in 26 patients who were hospitalized after ischemic stroke. The patients (mean age \pm SD; 61.30 \pm 14.24) diagnosed as ischemic stroke by CT in acute phase. Blood samples were taken on the 1st and 10th days following admission of the patients, serum free iron and ferritin levels were measured. Nine patients died within 12-21 days (mean 17.2(3.1 days). While at 10 th days free iron levels (mean \pm SD ; 62.62 \pm 45.23) were found higher than 1 st day (mean \pm SD ; 58.23 \pm 34.62), but not significantly statistically (t= -0.53, p>0.05). The levels of ferritin also were found higher in subacute phase (mean \pm SD; 154.9 \pm 167.2) as compared with acute phase (mean \pm SD:126 \pm 99.7), not significantly. When dying patients were compared with others, between both of two groups were not found significant changes in levels of iron and ferritin (t=1.65,p=0.138).

In conclusion: we cannot find any difference about serum levels of iron metabolism in stroke.

Key words: Stroke, Iron, Ferritin

GİRİŞ

Demir ve ferritin metabolizmasının serebral iskemik olayların patogenezinde oldukça önemli bir yeri vardır. Demirin serebral reperfüzyon sırasında zarar gören dokuda ortaya çıkan serbest oksijen partiküllerini katalize ettiği, asidoz ve lipit peroksidasyonunu arttırdığı bilinmektedir (1-4). Bu çalışmanın amacı serebrovasküler olay sonrası serum ferritin ve serbest demir düzeylerinin akut ve subakut fazda değişiklik gösterip göstermediğinin ortaya konmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Osmangazi Üniversitesi Nöroloji kliniğinde Ocak 1995-Eylül 1995 arasında iskemik strok tanısıyla yatırılan 26 (12 kadın-14 erkek) hasta çalışmaya alındı. Hastaların tümüne akut dönemde Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BT) çekildi. Rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri yapıldı. Hastaların premorbid demir parametreleri bilinmemekle beraber tedavi öncesi

1. gün (tedavi öncesi) ve tedavi sırasında 10. günde alınan kan örneklerinden serum serbest demir (Fe⁺⁺), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin seviyeleri ölçüldü. Hemogloblin değerleri; 9 mg/dl nin, Ortalama Hemogloblin Volümü; 84 fl, Ortalama Hemogloblin Konsantrasyonu; 32 pg m altındaki değerler anemi kabul edilip çalışma dışı bırakıldı.

Veriler SPSS programı içinde aynı hastaların verilerinde eşleştirilmiş t testi ile, ölen ve yaşayan hastaların verilerinde ise eşleştirilmemiş t testinde değerlendirildi.

SONUÇLAR

12 kadın, 14 erkek hasta, toplam 26 hasta (ortalama yaş \pm SD, 61.30 \pm 14.24) çalışmaya alındı. Hastaların ortalama hastanede yatış süresi, 20 \pm 10 gün olarak belirlendi. Çalışmaya alınan 9 hasta ortalama 15.2 \pm 3.0 gün içinde kaybedildi. Ölüm nedenleri, 2 hastada serebral herniyasyon, 3

hastada pulmoner hastalık, 3 hastada sepsis, 1 hastada nedeni bilinmeyen olarak saptandı. Akut dönem ve ortalama 10. günde ölçülen serbest Fe⁺⁺ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına karşın 10. gündeki değerler önceki değerlere göre daha yüksek bulundu (62.62 ± 45.23 , $t=0.78$, $p=0.44$). TDBK ve ferritin düzeyleri her ikisi de Fe⁺⁺'e benzer şekilde subakut dönemde yükselmiş olarak bulunmasına karşın istatistiksel bir anlam taşıyordu (sırasıyla, 329.88 ± 71.18 , $p=0.124$; 154.9 ± 167.2 , $p= 0.289$). Tablo 1, akut ve subakut dönemdeki değişiklikleri göstermektedir.

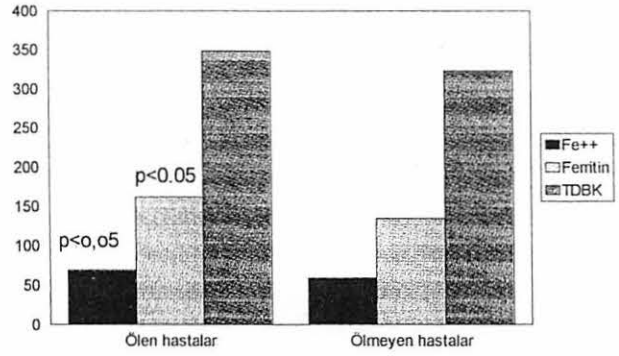
Tablo I: Strok geçiren hastaların ilk (akut dönem), ikinci (subakut dönem) demir metabolizma parametreleri.

	1. değer Or±SD	2. değer Or±SD	P
Fee ⁺⁺	58.23±34.11	64.53±44.19	P=0.44
Ferritin	126.32±99.69	156.05±166.31	P=0.28
TDBK	306.30±71.18	329.88±60.19	P=0.12

Çalışma sırasında ölen hastaların demir metabolizmasındaki 2. değerleri, yaşayan hastaların 2. değerleri ile karşılaştırıldığında, ölen hastalarda Fe⁺⁺ ve ferritin değişiklikleri yaşayan hastalara göre anlamlı derecede yükselmiş (sırasıyla 69.31 ± 44.32 , $p=0.031$; 162.05 ± 116.76 , $p=0.043$) olmamakla beraber TDBK önemsiz derecede yüksek bulundu ($p=0.138$). Tablo II ve Şekil 1, yaşayan ve ölen hastaların Fe⁺⁺, TDBK ve ferritin metabolizması değerlerini ve değişikliklerini göstermektedir.

Tablo II: Ölen ve yaşayan hastaların Fe⁺⁺, ferritin, TDBK değerleri.

	Fe ⁺⁺	Ferritin	TDBK	P değeri
Ölen hastalar	69.31±44.32	162.05±116.76	348.43±65.45	P=0.031
Ölmeyen hastalar	59.43±43.32	134.56±99.65	323.32±98.56	P=0.043



Şekil 1: Ölen ve yaşayan hastaların demir metabolizma değerlerinin karşılaştırılması. Eşleştirilmemiş t testi kullanılarak yapılan değerlendirmede Fe⁺⁺ ve ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Anlamlılık $p<0.05$ 'e göre değerlendirildi. Ölen hastaların Fe⁺⁺ ve ferritin düzeyleri yaşayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti.

TARTIŞMA

Vücut demir depoları ve serebrovasüler hastalıklar arasındaki olası ilişki son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmaya çalışılmıştır. Yüksek serum demir düzeyleri olan hastaların kardiyak ve serebral iskemiden, özellikle reperfüzyon hasarından daha fazla etkilendikleri bildirilmektedir (5,6). Asidozun neden olduğu iskemik beyin hasarında, demirin katalizlediği oksijen radikalleri oluşumu önemli bir rol oynamaktadır (7,8). Oksidasyon mekanizmalarında Fe⁺⁺ in rolü göz önünde tutularak yüksek serum demir düzeylerinin kötü prognoz göstergesi olabileceğini düşündürecek çalışmalar da vardır. Bunlardan birinde akut strok sonrası ilk günde serum ferritin düzeyi yüksek olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu, ferritin düzeyinin yüksekliği ile nörolojik bozukluğun kötüleştiği arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmaktadır (5). Yazarlar ferritin için özellikle ciddi hastalığı olan kişilerde kötü prognoz indeksi tanımı yapmaktadırlar (9). Yine de serum ferritin düzeyinin oynadığı rol tam anlamıyla anlaşılabilmiş değildir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada farmakolojik stres uygulandıktan sonraki 24 saat içinde serum ferritin düzeyinin arttığı saptanmıştır (10). Strok sonunda serum ve beyin omurilik sıvısındaki ferritin düzeyinin 96 saatte maksimuma geldiğine ilişkin bir başka yayın bulunmaktadır (11).

Bizim sonuçlarımız da ferritin düzeyinin artışı sonuçlu çalışmalar ile paralellik göstermektedir. Strok sonunda ferritin düzeyinde hastalarımızda ilerleyici bir yükselme saptadık. Ancak bu yükselme özellikle ölen hastalarda daha belirgin, fakat yine de istatistiksel anlamda yüksek değildi.

Yapılan hayvan deneylerinde Fe⁺⁺ den fakir diyetin strok sonrası morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (1). Demir düzeyindeki azalma ile iskemi reperfüzyonu sonucu oluşan serebral ödemin azalması arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Bu olayın tam mekanizması bilinmemektedir (12). Bilindiği gibi lipit peroksidasyonunu başlatan ve hücre membranı oluşturan poliansature yağasitlerinin yıkılmasına yol açan enzimatik reaksiyonları Fe⁺⁺ iyonunun katalize ettiği bir enzim başlatmaktadır. Membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu sodyum - potasyum ATP aktivitesini inhibe eder ve membran aksiyon potansiyelini bozarak hücrel ödeme yol açar (13). Bizim çalışmamızda akut ve subakut dönemler arasında serum Fe⁺⁺ düzeylerinde anlamlı olmayan yükselmeler saptandı. Total demir bağlama kapasitesi ile ilgili herhangi bir yayın bildirilmemekle beraber bizim bulgularımız diğer metabolizma parametrelerine benzer şekildeydi.

Sonuç olarak bu çalışmada strok geçiren hastalarda demir metabolizması ile ilgili laboratuvar parametreleri hastaların klinik özellikleri ile karşılaştırıldı. Ancak bu çalışma ile ilgili en önemli eksiklik, hasta sayısının azlığı ile birlikte, hastaların önceki Fe⁺⁺ değerlerinin bilinmemesidir.

Buna karşın şunu söyleyebiliriz ki iskemik strok sonrası hastalarda saptanan Fe⁺⁺, ferritin ve TDBK değerleri akut dönemden sonra giderek yükselmekte ve ölen hastalarda bu düzey daha da artmış olarak bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Patt A, Horesh I, Berger E, Harken A: Iron depletion or Chelation Reduces ischemia/Reperfusion- Induced Edema in Gerbil Brains. *Journal of Pediatric surgery*, 1990;25:224-228
2. Hurn PD, Koehler RC, Blizzard KK, Traystman RJ. Deferoxamine reduces early metabolic failure associated with severe cerebral ischemic acidosis in dogs. *Stroke*, 1995, 26(4): 688-94
3. Halliwell B, Gutteridge J. Oxygen radicals and the nervous system. In: TINS ed. Amsterdam Elsevier Science 1985,22-26
4. Burkley G. Reaktive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendothelial function. *Lancet*. 1994,244:934,936
5. Davalos A, Fernandez JM, Richards W, Soler S: *Stroke* 1994,25:1343-1346
6. Sempos C, Looker A, Gillum R, Makuc D. Body Iron Stores and The Risk Of Coronary Heart Disease. *The New England Journal Of Medicine*. 1994,21:119-1124
7. Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. 1990;25:7-12
8. Choi D, Free radicals. *Stroke*. 1990;21(supplIII):III88-III89.
9. Bobbio Pallavicini F, Verde G, Sprino P, Losi R, Bosatra MG, Braschi A, Lotti C, Chiaranda M, Villa S. Body iron status in critically ill patients significance of serum ferritin. *Intensive Care MED*. 1989;15:171-178
10. Elin RS, Wolf SM, Finch CA. Effect of induces fever on serum iron ferritin concentrations in man. *Blood* 1987;49:147-153
11. Hallgren R, Terent A, Wide L, Bergstrom K, Birgegarm G, Cerebrospinal fluid ferritin in patients with cerebral infarction or bleeding. *Acta Neurol Scand*. 1980;61:384-392.
12. Gutteridge JMC, Richmond R, Hallwell B, Inhibition of the iron catalyzed formation of hydroxyl radicals from superoxide and lipid peroxidation by desferoximine. *J Biochem* 1979, 184:469-472
13. Sadrzadeh SMH, Anderson DK, Panter SS, et al: Hemoglobin potentiates central nervous system damage. *J Clin Invest* 1987, /9, 662-664