

Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörü Olarak Serum Transferrin Saturasyonu ve Ferritin Seviyesi

Uz. Dr. Abdurrahman OĞUZHAN, Uz. Dr. Halil Lütfi KISACIK, Dr. Koray GÜRSEL,
Uz. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR, Kimyager Selime AYAZ*, Dr. İsmet HİSAR, Dr. Ahmet AVCI,
Prof. Dr. Siber GÖKSEL

Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniğini ve *Hematoloji Laboratuvarı

ÖZET

Yakın zamanda yapılan epidemiyolojik çalışmalar demirin koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada serum ferritin seviyesi ve transferrin saturasyonu ile KAH arasındaki ilişki araştırıldı. Bu amaçla koroner anjiyografi yapılmak üzere kliniğimize yatırılan yaş ortalaması 56 ± 4 olan 400 erkek çalışmaya alındı. Kontrol grubu $n=149$ (koroner anjiyografisi normal) vaka grubu $n=251$ (koroner anjiyografide KAH mevcut) olmak üzere iki grup oluşturuldu. Transferrin saturasyonu ≥ 10 (düşük); $10 <$ (normal ve yüksek) olarak gruplandırıldı. Serum ferritin seviyesi < 200 ng/ml (normal) ve ≥ 200 ng/ml (yüksek) olarak iki gruba ayrıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile serum ferritin, seviyesi ve KAH arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir negatif ilişki saptandı ($p=0.5$). Düşük serum transferrin saturasyonunun ile KAH'na karşı koruyucu olmadığı tesbit edildi ($p=0.4$). Gerek transferrin saturasyonu, gerekse ferritin için sadece serum LDL-kolesterol seviyesi yüksek olanlar modele alındığında sonuçlar istatistiksel anlam kazanmadı.

Sonuçlarımız demir depoları ile KAH arasındaki ilişkiyi ileri süren hipotezi desteklememektedir.

Anahtar kelimeler: Ferritin, koroner arter hastalığı, transferrin saturasyonu

Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) kimyasal modifikasyonu bu lipid fraksiyonunun aterosklerozu arttırmaktadır (1). LDL'nin oksidasyonu muhtemelen en önemli modifikasyondur (2). İnsanlarda okside LDL'e karşı oluşmuş otoantikörlerin titresi ile karotis aterosklerozunun progresyonu arasındaki ilişki bu görüşü desteklemektedir (3). Serbest demir serbest radikal oluşumunu katalize etmektedir. Serbest radikaller ise lipidler için potent oksidanlardır (4-6). LDL'nin oksidasyonu subendokardiyal bölgede meydana gelmekte ve arteri aterosklerozu yatkın hale getirmektedir (7). Aterosklerotik lezyonların bakır ve

demirden zengin olduğu gösterilmiştir ve bu lezyonlardan alınan örneklerdeki lipid peroksidasyonu demir şeltoörü desferroksaminle inhibe edilmiştir (8). 1981 yılında Sullivan ve ark. (9) kadın ve erkekler arasındaki iskemik kalp hastalıkları oranlarındaki farklılığın, depo demir konsantrasyonlarındaki fark ile açıklanabileceği hipotezini ileri sürmüştür (9). Salonen ve arkadaşları (10) vücut demir depolarının bir göstergesi olarak yüksek serum ferritin seviyelerinin miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirdiler.

Bu çalışmanın amacı koroner arter hastalığı ile demir depoları arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs - Ekim 1996 tarihleri arasında göğüs ağrısı nedeniyle Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran ve koroner anjiyografi yapılmak üzere hospitalize edilen hastalardan 400 erkek hasta çalışmaya alındı. Koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından sorgulandı. Hastalarda, serum demiri, demir bağlama kapasitesi ve total serum demir bağlama kapasitesi (TSDBK) çalışıldı. Transferrin saturasyonu (TS) serum demir / TSDBK x 100 olarak hesaplandı. Hastalar TS; ≤ 10 (düşük), TS > 10 (normal veya yüksek) olarak iki gruba ayrıldı. Serum ferritin seviyesi (FS) ≥ 200 ng/ml (normal) ve FS ≥ 200 ng/ml (yüksek) olarak gruplandırıldı.

Kan örnekleri 12 saatlik açlıktan sonra, koroner anjiyografiden 30 dakika önce brakial venden alındı. Ferritin düzeyi, "Microparticle Enzyme Immunoassay" (Imx Ferritin, MIEA, Abbott USA) tekniği ile çalışıldı (11). Serum demiri ve demir bağlama kapasitesi modifiye edilmiş Persinje metodu ile çalışıldı (12). Biyokimyasal parametreler Hitachi 911 (Boehringer Ingelheim, Almanya) ile ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülen değişkenler tek değişkenli analiz ile belirlenip daha sonra bu değişkenler çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. P değeri < 0.05 olduğunda anlamlı sayıldı.

Alındığı tarih: 8 Aralık 1997, revizyon 23 Ocak 1998
Yazışma adresi: Dr. Abdurrahman Oğuzhan Alpaslan Mah.
Kızıllırmak Sok. Erkut Sitesi C blok 113/20 Melikgazi/Kayseri
Faks: (0 352) 437 61 98

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubundaki olguların temel özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de özetlenmiştir. Kontrol grubu n=149 (koroner anjiyografisi normal) vaka grubu n=241 (koroner anjiyografide koroner arter hastalığı mevcut) olmak üzere iki grup oluşturuldu. Vakalarımızda serum ferritin konsantrasyonu 6 ng/ml ile 1000 ng/ml (ortalama 105.4±96.08 ng/ml) arasında değişmekte idi. Transferrin saturasyonu ise %3 ile %122 (ortalama 24.4±14.2) arasında idi. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara, serum LDL, HDL ve trigliserid seviyesi, sistolik hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi risk faktörleri hesaba katılarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandığında koroner arter hastalığı ile serum transferrin saturasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Transferrin saturasyonu 10< olan vakalar bu seviyenin altında olanlara göre 1.4 kat daha fazla KAH riski taşımakta idi (Tablo II). Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0.4). Serum LDL seviyesi yüksek olan olgular (LDL-kolesterol≥140mg/dl) modele alındığında bu ilişki istatistiksel anlam kazanmadı.

Aynı istatistiksel model ferritin için uygulandığında serum ferritin seviyesi 200ng/ml ≤ üzerinde olan vakalar ile koroner arter hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir ters ilişki bulundu (p=0.5). Serum LDL seviyesi yüksek olan olgular

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubundaki olguların temel özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	Hasta	Kontrol	p değeri
Yaş	55±8	51±9	0.5
Diabetes mellitus	%9.3	%6.3	0.04
Aile öyküsü	%9.3	%6.5	0.04
Sigara	%76	%23	0.03
Sistolik kan basıncı yüksekliği	*%18.3	%16.7	0.05
HDL-kolesterol, mg/dl	35.8±7	35.9±8	0.2
LDL-Kolesterol	131±39	128±35	0.1
Trigliserit, mg/dl	174±86	152±92	0.9
Beyaz küre	7749±1404	7605±1391	0.8
Hemoglobin	15.2±0.9	15±1	0.5
Serum ferritin, ng/ml	103.8±100	110±82	0.7
Transferrin saturasyonu	24.3±15	24.6±11	0.6
Serum demiri µg/dl	82.5±57	84.8±35	0.6

* Sistolik kan basıncı ≥140mmHg ise sistolik hipertansiyon olarak kabul edilmiştir.

modele alındığında (LDL-kolesterol≥140mg/dl) bu ilişki istatistiksel anlam ifade etmemiştir.

TARTIŞMA

Normal erişkin erkekte total vücut demiri yaklaşık 4 gramdır. Bunun 2.5 gramı hemoglobinde, 1-1.5 gramı ise depo demiri şeklinde ferritin olarak retikülo-endotelial sistemde bulunur. Az miktarda miyoglobin, hücre solunumu ile ilgili enzimler ve taşıyıcı protein transferrinde bulunmaktadır. Serbest radikal üretimi için demirin proteinlerden serbest hale geçmesi gereklidir. Oksidan stresin reaktif oksijen radikallerinin üretilmesi için ferritinden ve degrave olmuş hemoglobinden demiri serbestleştirdiğine inanılmaktadır (6). Süperoksit radikalleri lipid peroksidasyonuna katkıda bulunan demiri ferritinden ayırmaktadır (11). Serbestleşen demirin hidrojen peroksit ve süperoksit radikallerinden daha potent hidroksil radikallerinin oluşumunu sitümüle ettiği gösterilmiştir (1). Balla fizyolojik konsantrasyondaki hidrojen peroksit ve hemin; degrave olmuş hem halkasındaki demiri serbestleştirdiğini ve LDL'nin hızlı peroksidasyonuna neden olduğunu göstermiştir (13). Bu durumun LDL'nin köpük hücrelerini oluşturan makrofajlar tarafından hücre içine alınmasını kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür.

Sullivan ve arkadaşları (9) KAH insidansındaki cinsiyet farkını kadınlarda demir depolarının erkeklerle göre daha az olması ile açıklamaya çalışmıştır. Çalışmamızda ferritin seviyesi ile KAH arasında korelasyon bulunmadığı için cinsiyetler arasındaki farklılığı bu teori ile açıklamak mümkün görünmemektedir.

Tablo 2. Koroner arter hastalığı ile ilişkili değişkenlerin ve transferrin saturasyonunun çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile elde edilen relatif risk değerleri

Değişken	Relatif risk	95%CI*	P değeri
Yaş	2.77	1.15-6.64	0.02
Sistolik kan basıncı	1.03	0.91-0.98	0.02
HDL kolesterol, mg/dl	0.96	0.94-0.99	0.03
LDL kolesterol, mg/dl	4.85	1.750-13.4	0.02
Diabetes mellitus	4.67	0.56-30.97	0.01
Aile öyküsü	4.75	1.04-21.77	0.04
Transferrin saturasyonu	1.47	0.46-4.65	0.4

* CI: Confidence interval

Salonen, serum ferritin seviyesinin yüksekliği ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi tesbit etmek için 1931 randomize seçilmiş erkek vakayı 5 yıl izlemiş ve serum ferritin seviyesi 200µg/l üzerinde olmasının koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğunu ve akut miyokard infarktüsü riskini 2.2 kat artırdığını bulmuştur. Bu risk plazma LDL seviyesinin yükselmesi ile daha da artmıştır. Magnusson ve arkadaşları (14) serum ferritini ile akut miyokard infarktüsü (AMİ) arasında pozitif bir ilişki bulamadılar. Aksine zayıf bir ters ilişki söz konusu idi. Çalışmamızda ferritin ile koroner arter hastalığı arasında pozitif bir ilişki saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir ters ilişki gözlemlendi (RR=0.73; 95%CI, =0.25-2.15, p=0.5). Serum LDL seviyesi yüksek olan vakalar modele alındığında sonuç değişmedi.

Amerika Birleşik Devletleri'nde koroner arter hastalığında demir parametrelerinin rolü ile ilgili ön çalışmalar yayınlanmıştır. Stampfer ve arkadaşları (15) koroner arter hastalığı ile serum ferritini arasında herhangi bir ilişki tesbit etmemişlerdir. Manttari ve arkadaşları (16) dislipidemili orta yaşlı erkeklerde serum ferritin yüksekliğinin koroner arter hastalığı için risk faktörü olmadığını göstermişlerdir (RR=0.77;95%CI, 0.42-1.41, p=0.8). Ancak serum serüloplazmin seviyesi ile koroner arter hastalığı arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır. Bear, (17) demir depoları ile AMİ arasındaki ilişkiyi serum transferrin saturasyonunu tesbit ederek araştırmış ve transferrin saturasyonu düşüklüğünün ($\leq 10\%$ TS) AMİ için koruyucu olmadığı sonucuna varmıştır. Bizim çalışmamızda transferrin saturasyonunun $\geq 10\%$ olması koroner arter hastalığı riskini 1.4 kat arttırdı (RR=1.47; 95% 46-4.65, p=0.4). Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgular demir depoları ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi ileri süren hipotezi desteklememektedir.

KAYNAKLAR

1. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL: Beyond cholesterol, modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989; 320: 915-24

2. Witztum JL, Steinberg D: Role of oxidized low density lipoprotein in atherosclerosis. J Clin Invest 1991; 88: 1785-92

3. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, et al: Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. Lancet 1992; 339: 883-887

4. McCord JM: Is iron sufficiency a risk factor in ischemic heart disease? Circulation 1991; 83: 1112-1114

5. Cross CE, Halliwell B, Borish ET et al: Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med 1987; 107: 526-545

6. Halliwell B, Gutteridge JMC: Free Radicals in Biology and Medicine, 2nd edition, Oxford, Clarendon Press, 1989

7. Esterbauer H, Gebicki J, Phul H, Jurgens G: The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. J Free Rad Biol Med 1992; 13: 341-390

8. Smith C, Mitchinson MJ, Aruoma OI, Halliwell B: Stimulation of lipid peroxidation and hydroxyl-radical generation by the contents of human atherosclerotic lesions. Biochem J 1992; 286: 901-905

9. Sullivan JL: Iron and sex difference in heart disease risk. Lancet 1981; 1: 1293-1294

10. Salonen JT, Nyysönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R: High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in Eastern Finnish men. Circulation 1992; 86: 803-811

11. Crichtor RR: Ferritin: Structure, Synthesis and Function. N Eng J Med 1971; 284: 1413-1422

12. Persijn JP: Measurement of serum ferritin and total Iron-binding capacity. Clin Chem Acta 1971; 35: 91

13. Balla G, Jacob HS, Eaton JW, Belcher JD, Vercellotti GM: A possible physiological mediator of low density lipoprotein oxidation and endothelial injury. Arterioscler Thromb 1991; 11: 1700-1711

14. Magnusson MK, Sigfusson N, Sigvaldason H, Co-hannesson MG: Low iron-binding capacity as a risk factor for myocardial infarction. Circulation 1994; 89: 102-108

15. Stampfer MJ, Grodstein F, Rosenberg I, Willett W, Hennekens, C: A prospective study of plasma ferritin and risk of myocardial infarction in US physicians. Circulation 1993; 87: 688

16. Manttari M, Manninen V, Huttunen JK et al: Serum ferritin and ceruloplasmin as coronary risk factors. Eur Heart J 1994; 15: 1599-1603

17. Bear DM, Tekawa IS, Leo BH: Iron Stores are not associated with acute myocardial infarction. Circulation 1994; 89: 2915-2918