

Kronik enfeksiyon hastalıklarında serum demir düzeyleri çoğunlukla düşük bulunurken (3,4) bazı araştırmacılar hastalığın yüksek bulunmuş (3,7) ve enfeksiyonun hafiflediği dönemde yüksekliğini bildiren çalışmalar vardır (2,6). Bazı serum demir düzeylerinde enfeksiyon hastalığının klinik bulgularının ortaya çıkmasından çok daha önce sırtlanmış olması (1,8) ve bu hususun gerek tanı ve gerekse tedavi yönünden önemli yararlar sağladığı kabul edilebilir.

TÜBERKÜLOZDA SERUM DEMİR DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ (x)

Doç. Dr. Kemal AGUN (xx)

Uz. Dr. Vehbi TERCAN (xxx)

ÖZET:

Atatürk Üniv. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğinde 20 tüberkülozlu hasta ile 10 sağlıklı normal vak'a üzerinde hematolojik, bioşimik ve serum demiri tetkikleri yapılmıştır.

Başlangıç ve tedavi sırasında hastaların altı kez ölçülen hemoglobin, eritrosit ve hematokrit değerleri arasında ve gerekse bu değerlerle kontrol grubu değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tüberkülozlu hastaların tümünde serum demir değerleri ortalaması, kontrol grubu değerlerine oranla anlamlı seviyede düşük bulunmuş, fakat tedaviyle gittikçe yükselerek sekizinci haftadan itibaren kontrol grubu değerlerine yaklaştığı izlenmiştir.

Total demir bağlama kapasiteleri ortalaması başlangıçta normal-lere oranla yüksek bulunmuş ve tedavi süresince yükselmeye devam etmiştir.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Enfeksiyon olayında serum demir bağlama kapasitesi, tipik olarak yavaş fakat tedricen ilerleyen bir düşüş göstermektedir (1,2). Malnütrisyonlu vak'a-larda serum transferrin ve seruloplazmin düzeyleri düşük bulunmuştur. Enfeksiyonların gidişi esnasında genellikle demirin karaciğer, retiküloendotelial sistem ve kemik iligindeki doku depolarında biriktiği gözlenmiştir (3,4).

(x) Bu çalışma Atatürk Üniv. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğinde yapılmıştır.

(xx) Atatürk-Üniv. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği Yöneticisi ve Öğretim Üyesi.

(xxx) Atatürk Üniv. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği Uzman Asistanı

Kronik enfeksiyon hastalıklarında serum demir düzeyleri çoğunlukla düşük bulunurken (3,4) bazı araştırmacılar tarafından yüksek bulunduğu (2,5) ve enfeksiyöz hepatitte yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır (5,6). Bazen serum demir düzeylerindeki eksikliğin, enfeksiyon hastalığının klinik bulgularının ortaya çıkışından çok daha önce saptanabilmesi (7,8) ve bu hususun gerek tanı ve gerekse tedavi yönünden önemi tartışmasız kabul edilebilir.

Enfeksiyon hastalıklarının seyri esnasında ve bu arada tüberkülozda da değişik serum demir düzeylerinin saptanması (9,10,11) ve bunun hastalığın prognozu ile anlamlı ilişki içinde bulunması ve ayrıca tüberkülozun yöremizde halen büyük sorun oluşu gibi nedenler bize bu çalışmaya yöneltti.

MATERYEL-METOD:

Mart 1980 ile Ağustos 1980 tarihleri arasında Kliniğimizde gerek yatırılarak ve gerekse ayaktan polikliniğimiz kontrolü altında izlenen solunum sistemi tüberküloz tanısı konmuş 20 hasta ile 10 normal kişiden oluşmuş kontrol grubu bireyleri çalışma kapsamına alındı. Hastalarımızın hiçbirisi demir metabolizmasına etkili olabilecek bir ilaç kullanmıyordu. Klinik ve laboratuvar tetkikleri sonucu vak'alarımızda hepatotoksisite saptanmadı.

Hastalarımızın 16 tanesinde Kronik akciği tüberkülozu, 1 tanesinde re-enfeksiyöz Tüberkülozu ve plörezi ve 3 tanesinde ise Tüberküloz plörezi saptandı. Tüm vak'alarımızın yaşları 15 ile 48 arasında olup yaş ortalaması 29,7 iken kontrol grubunda 28,5 bulundu.

Hastalarımızın % 35 i kadın ve % 65 i erkek olup kadınlarda yaş ortalaması 27, erkeklerde 31,2 bulundu.

Laboratuvar incelemeleri için venöz kan örnekleri tedaviye başlamadan önce bir kez, sonrakiler ise onbeşer gün aralarla 5 kez alındı. Hematoloji ve biokimya laboratuvarlarında rutin incelemeler yanı sıra serum demiri Bothwell-Mallet (12) ansatüre demir bağlama kapasitesi ile total demir bağlama kapasitesi ve satürasyon yüzdeleri Ressler-Zak metoduyla bakıldı (13).

Venöz kan örnekleri, asitlerle demirden arındırılmış dispozabl iğnelerle hastalardan aken 7 ml olarak alındı. Tüpler, pipetler ve enjektörler önce musluk suyuyla sonra % 5 lik-HCl içerisinde 2 saat bekletilerek yıkandı. Müteakiben musluk suyuyla ve distile suda yıkanıp daha sonra da tridistile suda 2 saat bekletildi ve iyice durulandıktan sonra kuru sterilizatörde 100°C de kurutuldu ve yukarıda bahsedilen ölçümler yapıldı (12,13)

Çalışmamızdaki tablo düzenlemeleri istatistik yöntemlere uygun olarak yatay

ve dikey oranlar eşitliği kuralına, ortalamalar hesabı $X = \frac{\sum X_i}{n}$ formülüne

ve standart hata ve t değerleri ilgili formüllere göre yapıldı.

BULGULAR

1- Hastalarımızın başlangıç ortalama Hb değeri 13.6 ± 2.4 gr% iken en sonuncu ortalama Hb değeri 14.9 ± 1.9 gr % bulunmuş ve tedavi gözlem süresi içinde daha 5 kez alınmış hemoglobin değerleri arasında istatistiki yönden anlamlı fark bulunamamıştır. Kontrol grubu ortalaması ise Hb 16.5 ± 2.1 bulunmuştur.

2- Hastalarımızın eritrosit değerleri ortalaması normal sınırlarda olup daha beş kez bakılan eritrosit değerleri ortalaması arasında anlamlı fark bulunamamıştır. İlk ortalama değer 4.3 milyon/ $\text{mm}^3 \pm 700.000$ iken son ortalama 4.5 milyon/ $\text{mm}^3 \pm 800.000$ ve kontrol grubunda ise 4.8 milyon/ $\text{mm}^3 \pm 800.000$ bulunmuştur.

3- İlk hematokrit değerler ortalaması $\%41 \pm 6.7$ iken son hematokrit değerler ortalaması $\%43 \pm 6$ ve kontrol grubunda ise $\%46.9 \pm 5.08$ bulunmuştur. İki buçuk aylık sürede daha beş kez bakılan hematokrit değerleri arasında da anlamlı fark bulunamamıştır.

4- Hastaların ilk serum demiri ortalaması ile kontrol grubu değerleri ortalaması arasında istatistiki yönden anlamlı bir fark bulunmuştur ($t=1.92$ ve $p<0.05$). İki buçuk aylık tedavi sonunda hastaların serum değerleri ortalaması gittikçe artarak kontrol grubu değerlerine yaklaşmış ve aralarında anlamsız fark doğmuştur ($t=0.14$ ve $p>0.10$),

Hastaların tetkik ve tedavisi sırasında toplam 6 kez alınan serum demir değerleri ortalaması arasında anlamlı fark yoktur ($t=1.90$ ve $p=0.05$).

5- Ansatüme demir bağlama kapasitesi hastalarımızda başlangıçta $265,3 \pm 53.1$ iken kontrol grubunda 232.8 ± 50.6 bulunmuş ve aralarında anlamsız bir fark gözlenmiştir. Hastaların demir bağlama kapasitesi tedavi süresince gittikçe artmış ve toplam altı kez alınan değerler kendi aralarında istatistiki yönden anlamlılık göstermiştir ($t=1.9$ ve $p<0.05$).

6- Total demir bağlama kapasiteleri hastaların ilk baş vurdukları sırada kontrol grubu ortalamasına nazaran yüksek bulunmuş ve tedavi süresince yükselmeye devam etmiştir. Her iki grup arasında total demir bağlama kapasitesi değerleri ortalaması, istatistiki yönden anlamlı fark göstermiştir ($t=3.6$ ve $p<0.01$).

7- Hastaların kliniğe başvurdukları sırada düşük satürasyon yüzdeleri iki buçuk aylık tedavi-gözlem süresince hafif azalış göstermiş ve altıncı kez alınan tetkikte başlangıç değerine çok yaklaşım ve böylece aralarında anlamsız fark göstermiştir. Yalnız hastaların satürasyon yüzdeleri ortalamaları ile kontrol grubu ortalamaları arasında istatistiki yönden anlamlı fark görülmüştür ($t=7.3$ ve $p<0.01$).

TARTIŞMA

Bazı araştırmacılar, enfeksiyonların seyri sırasında özellikle kronik enfeksiyonlarda serum demir yüzeylerinin düşük bulunduğunu bildirirken (1,3,10,11,

TABLO- I

Yapılan tahliller ortalaması	KONTROL GURUBU		HASTA GURUBU					
	Tedaviye başlamadan önce	1.nci	Tedaviye başlamadan sonraki					
			2.nci	3.nci	4.nci	5.nci	6.nci	
Hemoglobin % gr.	16,5±2,1	13,6±2,4	13,7±2,4	14,2±2,3	14,4±2,5	15,8±2,5	14,9±1,9	
Eritrosit (milyon)	4,8±0,8	4,3±0,7	4,4±0,8	4,8±1,2	4,6±1,1	5,1±0,9	4,5±0,8	
Hematokrit	46,9±5,08	41,25±6,7	41,5±7,1	44,3±7,3	43,6±9,4	46,5±8,1	43,3±6,9	
Serum demiri % mcg	95,3±24,4x ₂	76±28,7x ₁	69,6±27,7	75,5±29,8	69,9±24,8	66,5±19,6	84,3±17,6	
Ansatiüre demir bağlama kapasitesi % mcg.	232,8±50,6 x ₂	265,3±53,1 x ₂	299,2±90,1	324,±93,2	333,5±62,3	329,2±79,2	311,5±63,3 x ₂	
Total demir bağlama kapasitesi % mcg.	315,1±53,9 x ₃	343,9±55,3 x ₃	369,8±88,9	402,6±87,6	403,5±52,8	400,3±83,6	395,4±64,5 x ₃	
Saturasyon yüzdesi % mcg.	31,8±3,4x ₄	21,5±7,3x ₄	19,09±7,7	19,2±8,8	17,7±7,8	18,1±6,8	21,3±4,9	

x₁ = Anlamlı yönden farklı t = 1,92 ve p < 0,05x₂ = " " t = 1,9 ve p < 0,05x₃ = " " t = 3,6 ve p < 0,01x₄ = " " t = 7,3 ve p < 0,01

14,15,16). diğ erleri; normalden daha yüksek değ erlerle karşı laşt ıklarını ve bilhassa akut enfeksiyonlarda genellikle yüksek değ erlerin hastalığın ş iddeti, süresi ve enfeksiyon etkeni gibi nedenlerle ilişk isi oldu ğ u izlenimindedirler (5,17,18,19).

Menkin, demirin lokalize iltihap ve kazeinizasyon bölgelerinde depolandığını bildirmiştir (20). Tüberkülozlularda serum demir düzeylerinin düş üklüğ ünün Menkin'in görüşüne uygun olarak belkide kazeifiye dokularda birikmesi sonucu olabilir.

Golenitsky, çalışmalarında solunum sistemi tüberkülozuların serum demir düzeylerini normalden düşük bulmuş ve bu nedenle tüberküloz tedavisinde bol miktarda hemostümülatörler ve demir preparatları verilmesini önermiştir (10).

Seliman ve arkadaşları (11) tüberkülozlularda serum demir ve çinko düzeylerinde düş me, serum bakırında yükselme saptamışlardır. Ancak endotoksemi oluşturulan kobay deneylerinde plazma demir konsantrasyonunu yüksek buldular ve bunu 2 saat sonra ortaya çıkan intermedier faktörle açıklamaya çalıştılar.

Stratonov'a göre akciğ er tüberkülozlu hastalarda hastalığın durumuna paralel olarak eser elementler kanda artar ve tedavi sırasında stronsiyum dışında (9) azalır. Yazar hasta dokulardada yüksek miktarlarda eser element saptamış, ancak bununla kandaki düzeyleri arasında bir iliş ki kuramamıştır.

Bizim çalışmalarımız Golenitsky (10) ile Seliman ve arkadaşlarının (11) yaptıkları çalışmaların sonuçlarına uyum göstermekte, fakat Stratonov'un bulgularına ters düş mektedir.

Biz tüberkülozlu hastalarımızda başlangıçta serum demir düzeylerini normalle oranla düşük bulduk ve ikibuçuk aylık tüberkülostatik tedavi ile sekizinci haftadan itibaren serum demir değ erlerinin normale yükseldiğini gördük.

SONUÇ:

Solunum sistemi tüberkülozuların ortalama hemoglobin değ erleri normal sınırlara oldukça yakın bulunmuş ve tedavi ile anlamsız artış göstermiştir. Hastalarımızın eritrosit ve hematokrit değ erleri ortalaması, normal sınırlarda olup tedavi ile anlamlı bir fark göstermemiştir.

Hastalarımızın tedavi öncesi başlangıç serum demir düzeyleri ortalaması, kontrol grubununkine oranla istatistiki yönden anlamlı sayılacak derecede düşük bulunmuştur ($t=1.92$ ve $p < 0,05$). 10 haftalık tüberkülostatik tedaviden sonra hastalarımızda elde edilen değ erler kontrol grubu değ erlerine yaklaşt ı ve aralarındaki fark anlamsız dereceye inmiştir ($t=0.14$ ve $p > 0.10$). Hastaların başlangıç total demir bağ lama kapasiteleri yüksek olup tedavi sırasında yükselmeye devam etmiş ve kontrol grubu değ erlerine oranla anlamlı fark göstermiştir ($t=3,6$ ve $p < 0.01$). Oysa ansatüre demir bağ lama kapasiteleri hasta ve kontrol grubu

arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Ancak hastalarda ilk değerler ortalaması ile son değerler arasında anlamlı fark belirmiştir ($t=1.9$ ve $p<0.05$).

Hastalar grubundaki başlangıç satürasyon yüzdelerinde kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($t=7.3$ ve $p<0.01$). Bu sonuçlara göre enfeksiyonlarda olduğu gibi tüberkülozda da demirin barsaklardan emiliminin yavaşlayabileceğini söyleyebiliriz (21,22). Doku depolarında saklanan demir kronik enfeksiyonlarda olduğu gibi (15,16) tüberkülozlularda da anemi gelişmesine yardımcı olmaktadır. Tedavi süresince kontrolümüzdeki hastalarda yeterli beslenme göz önüne alınırsa, oral veya parenteral demir tedavisi uygulanmadığı halde, serum demir düzeylerinin tüberkülostatik tedavi ve beslenme ile paralel olarak yükseldiği saptanmıştır. Solunum sistemi tüberkülozlularda demir tedavisinin uygulanışının önemli bir etisi olmayacağı kanısına varılmıştır.

THE DETECTIONS FOR THE LEVEL OF SERUM IRON IN TUBERCULOSIS

SUMMARY:

An investigation was conducted on hematological, biochemical and iron content in serum of blood samples taken from 20 tuberculous patients. 10 healthy individuals provided control samples. The research was conducted in Tuberculosis Clinic of Medical School, Atatürk University Erzurum Turkey.

The levels of hemoglobin, erythrocyte and hematocrit were measured 6 times from the beginning and during the medication of patients. There were no significant differences among those values and also there was no significant differences between the values of patients and the values of control group.

The average iron content of serum from the tuberculous patients were found significantly lower than the average value of control group. As medication progressed the iron content of serum from patients were gradually increased. At the 8 th. week of the medication the iron content of patients were almost equal to those control samples.

At the beginning of medication the average iron utilization capacities were found higher than normal it has continued to increase during the medication period.

KAYNAKLAR

- 1- Beard, R.J., and Brooke, B.N.; The effect of postoperative infection on the anaemia of chronic inflammation. *Lancet*, 2:1113-1114, 1967.
- 2- Beisel, W.R., Pekarek, R.S., and Wannemacher, R.W., Jr.: The impact of infectious disease on trace-element metabolism of the host. In Hoekstra,

- W.G., Suttie, J.W., Ganther, H.E., et al., eds.: Trace elements Metabolism in animals-2. Baltimore, University Park Press, 1974, pp. 217-240.
- 3- Adams, E.B., and Mayet, E.G.H.: Hypochromic anaemia in chronic infection S. Afr. Med. J., 40: 738-740, 1966.
 - 4- Vanotti, A.: The role of the reticulo-endothelial system in iron metabolism. In Halpren, B.N., ed: Physiopathology of the Retikuloendotheilal System. Oxford, Blackwell Scientific Publications; 1957, pp. 172-187.
 - 5- Beisel, W.R., and Pekaret, R.S.: Acute stress and trace element metabolism. Int: Rev: Nueurobiol. (Suppl. 1): 53-82, 1972. Newyork, Academic Press.
 - 6- Rumball, J.M., Stone, C.M., J.r., and Hassett. C.: Tehe behavior of serum iron in acute hepatitis. Gastroenterology, 36: 219-223, 1959.
 - 7- Pekarek, R.S., Bostian, K.A., Bartelloni, P.J., et al: The effects of *Francisella tularensis* infection on iron metabolism in man. Amer. J. Med. Sci., 258: 14-24, 1969.
 - 8- Pekarek, R.S., Burghen, G.A., Bartelloni, P.J., et al.: The effect of Live attenuated venezualon equine encephalomyelitis vaccine on serum iron, zinc and copper concentration in man. J. Lab. Clin. Med. , 76: 293-303, 1970.
 - 9- Stratonov, V.M.: Trace Elements Content in the Blood and Pulmonary Tissue of Patients With Active Tuberculosis ouf the Lungs. 5:59-62 May 1978.
 - 10- Golenitski, A.Ā.: Iron metabolism in Tuberculosis During Complex Treatment. 3:80-82, March 1978.
 - 11- Seliman, L. et al. : Clinical and Biochemical study of serum Iron and Trace Elements in Patients With Pulmonary Tuberculosis. 59 (3-4): 321-328, 1976.
 - 12- Bothwell, T.H., Mallett, B.: The determination of iron in plasma or serum. Biochem. J., 59:599, 1955.
 - 13- Ressler, N., Zak., Z.: Serum unsaturated iron binding capacity. Amer. J. Clin. Path. ,30:87, 1958.
 - 14- Brendstrup, P.: Serum copper, serum iron, and total iron binding capacity of serum in acute hepatitis. Acta Med. Scand. 146: 107-113, 1953.
 - 15- Cartwright, G.E, Lauritsen, M.A., Humpreys, S., et al: The anemia associated with chronic infection. Science, 103: 72-73, 1946.
 - 16- Robscheit-kobbins, F.S., and Whipple. G.A.: Infection and intoxication Their influence upon hemoglobin production in experimental annemiai J. Exper. Med., 63: 767-787. 1936.
 - 17- Bolin, T., and Davis, A.E. : Iron absorbtion in infectious hepatitis. Amer. J. Dig. Dis. , 13:16-20, 1968.

- 18- Brendstrup, P.: Serum iron, total iron-binding capacity of serum and serum copper in acute hepatitis, *Acta Med. Scand.*, 146: 107-113, 1953.
- 19- Pekarek, R.S., Kluge, R.M., Dupont, H.L., et al: Serum zinc, iron and copper concentrations during typhoid fever in man: effect of chloramfenikol therapy on trace metal profiles. *Clin. Chem.*, in press.
- 20- Basu, R.N., Jood, S.K., Ramachandran, K., Mathur, M., Ramalingaswami, V.: Etiopathogenesis of nutritional anemia in Pregnancy, *Am J. Clin. Nutr.*, 26: 591, 1973.
- 21- Gubler, C.J., Cartwright, G.E., and Wintrobe, M.M.: The anemia of infection. XI. The effect of turpentine and cobalton the absorption of iron by the rad. *J. Biol. Chem.*, 184: 575-578, 1950.
- 22- Beresford, C.H., Neale, R.J., and Brooks, G.G.: Iron absorbtion and pyresia. *Lancet*, 1, 568-575, 1971.
- 8- Pekarek, R.S., Burghen, G.A., Bartoloni, P.L., et al.: The effect of live attenuated vaccinia virus on serum iron and copper concentration in man. *J. Lab. Clin. Med.*, 76: 293-303, 1970.
- 9- Stratton, V.M.: Trace Elements: Cobalt in the Blood and Palmontary Tissue of Patients With Active Tuberculosis. *Am J. Med.*, 5: 50-52, May 1978.
- 10- Gubler, C.J.: Iron metabolism in Tuberculosis During Complex Treatment. *Am J. Med.*, 38: 82-83, 1978.
- 11- Stratton, V.M.: Clinical and biochemical study of serum iron and trace elements in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J. Med.*, 5: 53-58, 1978.
- 12- Bartoloni, P.L., Muller, B.: The determination of iron in plasma of serum. *Am J. Med.*, 5: 59-60, 1978.
- 13- Resler, N., Zak, Z.: Serum transferrin binding capacity. *Am J. Clin. Path.*, 30: 87, 1978.
- 14- Brendstrup, P.: Serum copper, serum iron, and total iron binding capacity of serum in acute hepatitis. *Acta Med. Scand.*, 146: 107-113, 1953.
- 15- Cartwright, G.E., Larntz, M.A., Wintrobe, M.M., et al: The anemia associated with chronic infection. *Science*, 103: 73-75, 1946.
- 16- Roshan-Kobing, F.S., and Whipple, G.A.: Infection and intoxication in the influence upon hemoglobin production in experimental bacterial infection. *J. Exper. Med.*, 75: 787-797, 1936.
- 17- Bolin, T., and Davis, A.: Iron absorption in infectious hepatitis. *Am J. Dig. Dis.*, 13: 620-621, 1968.