

# Kronik Viral Hepatit Olgularında Plazma Bakır ve Çinko Düzeyinin İncelenmesi

Fatma SIRMATEL<sup>1</sup>, İclal GEYİKLİ<sup>2</sup>, Sibel AHİ<sup>3</sup>, Mehmet TARAKÇIOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, GAZİANTEP

<sup>3</sup> Kahramanmaraş Devlet Hastanesi, Biyokimya Bölümü, KAHRAMANMARAŞ

## ÖZET

*Kronik viral hepatitlerle trase elementler arasındaki ilişki halen tam açıklığa kavuşmamıştır. Son yıllarda hücrel immünitedeki yetersizlik kronik hepatitlerin gelişmesine neden olarak benimsenmektedir. Bakır ve çinko ciddi metabolik hastalıklarda esas elementlerdir. Özellikle çinkonun hücrel immünitede, bakırın fibrozis olaylarında önemli rolleri vardır. Bu metallerin eksik veya fazla olması metabolik ve bazı hastalıklara yol açabilir. Bu çalışmada amaç; kronik hepatit ile plazma bakır ve çinko düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Kronik viral hepatit tanısı alan toplam 43 (20'si tedavi alan, 23'ü tedavi almayan) hasta ve herhangi bir organik ve metabolik hastalığı olmayan 30 sağlıklı kan donörü kontrol olarak düzenlendi. Kronik hepatitlerin 20'si hepatit B virüsü (HBV), 23'ü hepatit C virüsü (HCV) olgusu idi. Kronik viral hepatitli hastalar ve kontrol grubu olgular yaş, cinsiyet plazma bakır ve çinko düzeyi açısından karşılaştırıldı. Çalışma grubunun yaş ortalaması kronik viral hepatitli hastalarda 18-70 (ortalama 41.2 ± 12.7) yıl, kontrol grubunda 18-76 (ortalama 38.7 ± 15.0) yıl idi. Kronik viral hepatit tanısı biyokimyasal, virolojik işaretleyiciler ve histolojik olarak doğrulandı. Plazma bakır ve çinko düzeyi spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Plazma bakır ve çinko düzeyi kronik viral hepatit olgularında 16.0 ± 2.8 µmol/L ve 26.0 ± 7.3 µmol/L, kontrol grubunda 12.2 ± 5.4 µmol/L ve 26.6 ± 5.6 µmol/L olarak bulundu. İstatistiksel olarak yapılan karşılaştırmada kronik hepatitli hastalarda plazma bakır düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek (p= 0.042) bulunurken, HBV ve HCV arasında bir fark saptanmadı. Plazma çinko düzeyi interferon tedavisi alan 23 hastada (ortalama 27 ± 4.2 µmol/L), almayan 20 (ortalama 26.2 ± 6.6 µmol/L) kronik viral hepatit olgusuna göre daha yüksekti (p= 0.082). Plazma bakır düzeyi kronik viral hepatitli olgularda daha yüksek bulundu. Plazma bakır ve çinko düzeyinin incelenmesi kronik viral hepatitlerin takibinde iyi bir gösterge olabilir.*

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit, plazma bakır ve çinko düzeyi.

## SUMMARY

### Plasma Zinc and Copper Levels in Chronic Viral Hepatitis Cases

*Relationship between trace elements in chronic viral hepatitis is still not so clearly understood. Recently the deficiency in cellular immunity is considered as an underlying reason for the development of chronic hepatitis. Copper (Cu) and zinc (Zn) are the essential trace metals in serious metabolic diseases. Zinc is especially important in cellular immunity whereas copper has many rules in fibrosis. In this study we evaluated the relation between plasma zinc and copper levels and chronic hepatitis. Forty-three patients were taken into study (20 patients take treatment, 23 patients no treatment). Control group consists of 30 healthy blood donors who did not have any organic and me-*

tabolic diseases. Patients of chronic viral hepatitis and control group were compared as far as the age, sex, and level of plasma Cu and Zn levels are concerned. The average age for study group was (18 to 70)  $41.2 \pm 12.7$  and control group was (18 to 76)  $38.7 \pm 15.0$ . The diagnosis of chronic viral hepatitis is made through biochemical, histological and virological markers. Plasma Cu and Zn level were evaluated spectrophotometrically. The level of plasma Cu and Zn level were  $16.0 \pm 2.8 \mu\text{mol/L}$  and  $26.0 \pm 7.3 \mu\text{mol/L}$  respectively in cases of chronic viral hepatitis and  $12.2 \pm 5.4 \mu\text{mol/L}$  and  $26.6 \pm 5.6 \mu\text{mol/L}$  in control group. In comparison to control group, in chronic viral hepatitis plasma Cu level were found higher statistically ( $p= 0.042$ ) whereas there were no difference between HBV and HCV patients for these levels plasma Zn level were higher in 23 patients ( $27 \pm 2.2 \mu\text{mol/L}$ ) who were treated with interferon compared to 20 patients ( $26.2 \pm 6.6 \mu\text{mol/L}$ ) who did not take treatment ( $p= 0.082$ ). Plasma Cu level were higher in patients of chronic viral hepatitis. The evaluation of plasma Cu and Zn level may be an important marker for follow up of chronic viral hepatitis.

**Key Words:** Chronic hepatitis, zinc and copper level of plasma.

## GİRİŞ

Kronik viral hepatit infeksiyonlarında karaciğer yetmezliği devam ederek siroz ve primer hepatoselüler kansere neden olabilir (1-4). Hepatit B virüsü (HBV) olgularında yeterli viral temizlenme olmazsa karaciğer hücre harabiyeti ortaya çıkmaktadır. Hepatit C virüsü (HCV) olguları nadir görülmesine rağmen dünya nüfusunun %3'ünde pozitifdir (1). Akut HCV olgularının %70-80'i kronikleşmektedir. Burada humoral immünite viral nötralizasyonda sınırlı kalmakta ve hücre içinde viral replikasyon devam etmektedir (3). Kronik viral hepatitlerde karaciğer hücresi yeterince viral temizlenme yapamadığı için hücre harap olmaktadır. Harap olan hücrelerin yerini fibröz doku almakta sonuçta lobul bozularak siroz görülmektedir. Olay safra kanallarında da görülebilir (4-9). Önemli trase elementlerden olan bakır ve çinko hücre içinde endoplazmik retikulumde bulunur ve birçok hücrel cevapta rol alır (10-24). Karaciğer hastalıklarında ve alkoliklerde serum çinko düzeyi normallere göre daha düşük bulunmuştur (8,19).

Bakır metalloprotein bünyesinde bulunan önemli bir trase elementtir (17,18). Metalloproteinlerde bulunan bakır oksidoredüksiyonda görev alır ve direkt oksijene bağlanarak birçok enzimin bünyesinde bulunur (10,12). Patolojik durumlarda kop-roenzim aktivitesinin kaybına neden olurken, inflamasyonda, strese serum düzeyi artarak akut faz reaktanı olan interlökin (IL)-1'in aktive olmasına yol açar (13,16). Portal sirozda bakır oranının yükseldiği görülür. Hepatit olgularında safradan salgılanan bakır kanda birikir. Bakır özellikle karaciğer rahatsızlıklarında artış göstermekte safra yollarından salgılanarak serumda yüksek oranda

bulunabilmektedir. Aşırı karaciğer hücre harabiyetinde serum bakır düzeyi artar. Bunun nedeni tam olarak açıklanamamıştır (17).

Çinko 300'den fazla enzimin bünyesinde ve birçok metalloenzimin esas yapısında bulunur (12). Çinko vücudumuzda bulunan önemli bir trase element olup, gen ekspresyonunda protein sentezinde büyük rol oynar (5,15). Çinkonun antiviral etkisi HIV, rinovirüs ve herpes infeksiyonlarında gösterilmiştir (20-23). Çinkonun antioksidan etkisi yanında antiinflamatuvar etkisinde vardır (15). Kronik hepatit C olgularında çinko tedavisi verilerek kalıcı cevabın arttığını bildiren çalışmalar vardır (7,24).

Kronik karaciğer hastalarında demir ve bakır düzeyinin arttığı, çinko, selenyum, fosfor, kalsiyum ve magnezyum düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (19). Amacımız kronik karaciğer hastalığı olan olgularda bakır ve çinko düzeyinin hücre harabiyeti ile ilgisini araştırmaktır.

## MATERYAL ve METOD

### Hasta Seçimi

Çalışma süreci Ocak-Kasım 2000 tarihleri arasında olup, üniversitenin tıp fakültesi hastanesine başvuran hastalar ve sağlıklı kan donörlerinden seçilmiştir. Denekler yaş, cinsiyet açısından eşleştirilerek plazma bakır, çinko düzeyi, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) enzimleri, bilirubin, hepatit serolojik işaretleyicileri açısından incelendi. Kronik hepatit tanısı histolojik ve viral yük düzeyine bakılarak klasik bilinen yöntemlerle konuldu (1,2). Kronik hepatit olarak takip edilen 20 HBV, 23 HCV olgusu bilgilendirilerek serumları, interferon (IFN) tedavisi öncesi ve sonrası alındı. Hasta serumları biyokimya labo-



ratuvarına körlemesine gönderildi. Dekompanse siroz, Wilson hastalığı, parankimal diğer karaciğer hastalıkları, hematolojik, metabolik, hormonal, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi rahatsızlığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm kronik hepatit olguları daha önceden herhangi bir IFN ve anti-viral tedavi almamışlardı. Kontrol grubu olarak 30 sağlıklı kan donörü seçildi.

#### Çalışma Prosedürü

Aç olarak alınan plazma ve serum (venöz kan) tekniğine uygun olarak alınıp  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de bekletilip aynı anda çözülerek analiz edildi. Plazma bakır ve çinko düzeyi deproteinizasyon Bathocuproin metodu ile (Boehringer Mannheim GmBh. Mannheim, Germany) ve "5- Bromo-adenosine 3'-phosphate-5' phosphosulfate (5-Br-PAPS)" metoduna (Elitech Diagnostics, Sees, France) göre ticari kitin önerisi doğrultusunda yapıldı.

#### İstatistiksel Değerlendirme

SPSS 9.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois. USA) ve Med calc (medcalc software, Mariakerke, Belgium) bilgisayar programına göre ANNOVA Ki-kare testi ile yapıldı. Kruskal-Wallis düzenlemesi ile  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

Kronik viral hepatitli hastaların plazma bakır düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Bu hastaların karaciğer enzimleri ve total bilirubin düzeyleri de yüksek bulundu ( $p = 0.042$ ). Plazma çinko düzeyi kontrol grubu ve kronik viral hepatitli hastalar arasında anlamlı bulunmadı (Tablo 1).

IFN tedavisi alan hastalarda plazma çinko düzeyi tedavi almayanlardan daha yüksekti. IFN tedavisi alan ve almayanlar arasında karaciğer enzim düzeyi ve total bilirubin açısından bir fark yoktu. Tedavi almayan hastalarda, AST yüksek olan olgularda, plazma bakır düzeyi artarken, çinko düzeyinde azalma saptandı (Tablo 2).

#### TARTIŞMA

Hepatik bakır düzeyinin artışı Wilson hastalığı, primer siroz, alkolik karaciğer ve kronik hepatit çalışmalarında gösterilmiştir (8,26). Fibrotik karaciğer dokusunda bakırın birikimi hücresel harabiyete yol açar. Bu mekanizma tam olarak bilinmiyor fakat, oksidatif stres, karaciğerde harabiyet, aşırı bakır birikimi ile birliktedir (16,17). Laguerio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sirozlu hastalarda çinko ve selenyum düzeyini, beslenme

**Tablo 1.** Deneklerde plazma bakır ve çinko düzeyi.

Değerler	Kontrol (n= 30)	Kronik viral hepatitli olgular (n= 43)	p
ALT (U/L)	24.1 ± 12.5 (12-78)	42.1 ± 39.3 (10-186)	0.00
AST (U/L)	21.4 ± 5.7 (12-34)	49.3 ± 43.1 (10-205)	0.00
Total bilirubin (mg/dL)	0.53 ± 0.22 (0.2-1.4)	0.79 ± 0.61 (0.25-3.96)	0.036
Direkt bilirubin (mg/dL)	0.18 ± 0.3 (0.1-0.5)	0.27 ± 0.35 (0.08-2.09)	0.038
Bakır (µmol/L)	12.2 ± 5.4 (1.2-22.8)	16.0 ± 2.8 (11.9-19.7)	0.042
Çinko (µmol/L)	26.6 ± 5.6 (13.3-37.8)	26.0 ± 7.3 (9.8-45.0)	0.536

**Tablo 2.** Kronik hepatitli hastalarda tedavi durumuna göre plazma ve serum değerleri.

Parametreler	IFN tedavisi almayanlar (n= 20)	IFN tedavisi alanlar (n= 23)	p
ALT (U/L)	45.2 ± 35.6	39.4 ± 42.9	0.97
AST (U/L)	59.9 ± 51.2	40.0 ± 32.9	0.041
Total bilirubin (mg/dL)	0.88 ± 0.81	0.70 ± 0.37	0.134
Direkt bilirubin (mg/dL)	0.31 ± 0.43	0.23 ± 0.27	0.271
Bakır (µmol/L)	12.52 ± 5.38	11.97 ± 5.59	0.89
Çinko (µmol/L)	26.28 ± 6.66	27.11 ± 4.27	0.082

IFN: İnterferon.

ile ilgili olmadan düşük bulurken, plazma ferritin düzeyini sadece malnütrisyonlu siroz olgularında azalma olarak saptamışlardır (8,19).

Bizim olgularımızın her ikisinde de (kontrol ve hasta grubu) beslenme sorunu yoktu. Plazma çinko düzeyi kontrol ve hasta grubunda bir farklılık göstermedi. Ancak artan bakır oranı, azalan çinko düzeyi literatür bilgilerine uygun olarak, kronik hepatitli olgularda anlamlı bulundu ( $p= 0.042$ ). Olgu sayımız az olmasına rağmen IFN alan kronik hepatitli olgularda plazma bakır düzeyinin normale yakın olduğu saptandı. Bu durum IFN tedavisi alan hastalarda karaciğer hücre harabiyetinin azaldığını düşündürür.

Karaciğer hastalığının ciddiyeti mikroelementlerin miktarına bağlıdır (8,25,26). Bakır gibi bazı trase elementler hepatic fibrozisin kofaktörü olup, kronik karaciğer hastalığında kollajen biyosentezinde rol alır (16). Suzuki, siroza ilerleyen kronik hepatit olgularında serum kalsiyum, magnezyum, fosfor ve çinko konsantrasyonunda azalma, bakır miktarında artma olduğunu bulmuştur (26). Sonuçlarımız göstermiştir ki tedavi edilmeden hastalarda bakır düzeyinde artma vardır. Bu hastalarda aynı zamanda plazma çinko düzeyi de düşüktür. Çinkonun antiviral etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (20-24). Bizim çalışmamızda IFN tedavisi alan hastalarda plazma çinko düzeyi normale yakın bulunmuştur. Bu olgularımızda viral yük daha düşük olup (çalışma bilgisi olup, veri olarak verilmedi) bunda serum çinko düzeyinin de olumlu etkisi olabilir. Otörler yaptıkları çalışmalarda, IFN tedavisine ek olarak çinko vererek daha fazla kalıcı cevap elde etmişlerdir (7,24,27). Çinkonun antiinflamatuvar, immünmodülatör etkisi Prasad tarafından açıklanmıştır (15). Bakır ve çinko hücre içinde bulunur ve özellikle çinko hücrenin süperoksit anyonları tarafından harap edilmesini önler (18).

Kronik viral hepatitlerde çinko azalması, bakır artması, kronik persistan HBV olgularında serum magnezyumunda azalma ve bakır düzeyinde artış saptanmıştır (8,9,27). Bazı çalışmalarda kronik aktif hepatit, siroz ve hepatoselüler kanserde çinko düzeyinde azalma saptanırken, hepatoselüler kanserde özellikle bakır düzeyi daha yüksek bulunmuştur (4,27). Plazma çinko düzeyi alkolik karaciğer hastalığı ve kronik viral hepatit olgularında azalır (6,8,26).

Sonuçlarımız kronik viral hepatit olgularında tedavi almayan hastalarda çinko düzeyinin daha

düşük olduğunu, plazma bakır düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Trase elementlerin hücrel immünitede rol aldığı düşünülürse özellikle çinko ve bakır düzeyinin bilinmesi hastalığın progresyonu hakkında bize bilgi verebilir. Daha geniş ve kapsamlı çalışmalarla plazma çinko ve bakır düzeyini incelemek gerekir.

#### KAYNAKLAR

1. Zuckerman AJ. More than third of world's population has been infected with hepatitis B virus (letter). *Br Med J* 1999; 318: 1213.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
3. Gutfreund KS, Bain VG. Chronic viral hepatitis C management update. *CMAJ* 2000; 62: 827-32.
4. Hatano R, Ebara M, Fukuda H, et al. Fatty liver chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepa* 2000; 15: 786-91.
5. Choo Y, Klug A. Physical basis of a protein-DNA recognition code. *Curr Opin Struct Biol* 1997; 7: 117-25.
6. Murawaki Y, Ikuta Y, Kode M, Kawasaki H. Comparison of clinical laboratory liver tests between asymptomatic HBV and HCV carriers with normal aminotransferase serum levels. *Hepatology-research* 2001; 21: 67-75.
7. Nagame T, Tagahi H, Hasimoto Y, et al. The possible role of zinc and metallothionein in the liver on the therapeutic effect of IFN-alpha to hepatitis C patients. *Biological Trace Element Research* 1997; 58: 65-76.
8. Laguercia C, Del Girolamo V, Feng FL, et al. Trace elements and chronic liver disease. *J Trace Elem Med Biol* 1997; 11: 158-61.
9. Ostrashevskaja TG, Perederli VG, Bychkova NG, Beliaev ID, Fomina AA. Changes in the trace element content of the blood in chronic hepatitis. *Lik Sprava* 1992; 10: 45-8.
10. Draper DE. Protein-RNA recognition. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 593-620.
11. Shi Y, Berg JM. DNA unwinding induced by zinc finger protein binding. *Biochemistry* 1996; 35: 3845-8.
12. Vilanova A, Gutierrez C, Serrat N, et al. Metallothionein, zinc and copper levels. *Clin Biochem* 1997; 30: 235-8.
13. Vulpe CD, Packman S. Cellular copper transport. *Annu Rev Nutr* 1995; 15: 293-322.
14. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr* 2000; 130 (Suppl 5): 1447-54.
15. Prasad AJ. Zinc and immunity. *Moll Cell Biocem* 1998; 188: 63-9.



16. Beinert H. Copper in biological systems. A report from the 7<sup>th</sup> Manzianna Conference, held at Santa Severa. September 1995; 11-15. *J Inorg Biochem* 1996; 64: 79-135.
17. Linder MC. Copper. In: Ziegler EE, Filer JF (eds). *Present knowledge in Nutrition*. 7<sup>th</sup> ed. Washington, DC: ILSI Press, 1996: 307-19.
18. Standstead HH. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 6215-45.
19. Arnaud J, Chappuis P, Jaudon MC, Bellanger JP. Nutritional biological markers of deficiencies of zinc, copper and selenium. *Ann Biol Clin* 1993; 51: 589-604.
20. Dutta P, Mitra U, Datta A, et al. Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea. *J Trop Pediatr* 2000; 46: 259-63.
21. Haraguchi Y, Sakurai H, Hussain S, Anner BM, Hoshino H. Inhibition of HIV-1 infection by zinc group metal compounds. *Antiviral Res* 1999; 43: 123-33.
22. Novick SG, Godfrey JC, Pollack RL, Wilder HR. Zinc-induced suppression of inflammation in the respiratory tract, caused by infection with human rhinovirus and other irritants. *Med Hypotheses* 1997; 49: 347-57.
23. Kumel G, Schrader S, Zentgraf H, Brendel M. Therapy of banal HSV lesions: Molecular mechanisms of the antiviral activity of zinc sulfate. *Hautarzt* 1991; 42: 439-45.
24. Takagi H, Nagamo T, Abe T, et al. Zinc supplementation enhances the response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatit* 2001; 8: 367-71.
25. Parker DC. T cell dependent, B cell activation. *Ann Rev Immunol* 1993; 11: 331-60.
26. Saito T, Shinzawa H, Togashi H, et al. Ultrastructural localisation of Cu, Zn-SOD in hepatocytes of patients with various liver diseases. *Histo Histo-pathol* 1989; 4: 1-6.
27. Suzuki K, Oyama R, Hayashi E, Arakawa Y. Liver diseases and essential trace elements. *Nippon Rinsho* 1996; 54: 85-92.
28. Kryska A, Juszcyk J, Bereszynska I, Krajewski P. Trace elements zinc, copper and magnesium in patients with chronic persisting hepatitis evaluation of changes during therapy. *Pol Tyg Lek* 1990; 45: 987-9.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Fatma SIRMATEL

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı  
Kolejtepe, GAZİANTEP

e-mail: sirmatel@gantep.edu.tr

sirmatel@yahoo.com