

Araştırma:

Kronik hepatit B hastalarında serum total magnezyum düzeyi*

Mehmet Uluğ¹, Mustafa Kemal Çelen², Celal Ayaz², Şehabettin Selek³

¹Özel Ümit Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Eskişehir

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

³Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kars

Amaç: Magnezyum (Mg), karaciğer hasarının gelişiminde etkili olan oksidatif stres ve redoks potansiyellerinde önemli rolü olan bir eser elementtir. Bu çalışmada, hipomagnezemi ile kronik hepatit B hastalarında görülen spesifik olmayan klinik bulguların benzer olması nedeniyle, bu hastalarda serum total Mg düzeyinin irdelenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Midyat Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları polikliniklerinde, Nisan 2007-Ağustos 2008 tarihleri arasında takip edilen kronik aktif hepatit B hastaları (n=32), asemptomatik HBs Ag taşıyıcıları (n=37) ve 35 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuyla yapılmıştır. **Bulgular:** Çalışmaya alınan üç grup arasında serum albümin ve total Mg düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,06 ve p=0,22). **Sonuç:** Kronik aktif hepatit B olgularında ve asemptomatik HBs Ag taşıyıcılarında serum total Mg seviyesi normal referans aralığında tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Magnezyum, kronik hepatit B, siroz, albümin

The evaluation of serum total magnesium level in chronic hepatitis B

Objective: Magnesium (Mg) is a trace element plays an important role in oxidative stress and redox potentials which were effective in the emergence of liver damage. The aim of this study was to evaluate serum total Mg level in chronic hepatitis B patients because the clinical findings of chronic hepatitis B and hypomagnesemia are similar. **Methods:** This study was carried out in 32 patients with chronic hepatitis B and asymptomatic HBs Ag carrier (n=37) who were followed at the Departments of Infectious Diseases of Dicle University Medical School and Midyat State Hospital, between April 2007 and August 2008, and in 35 healthy controls. **Results:** We were not detected significant differences between three groups, included to the study, in serum albumin and total magnesium levels (p=0.06 and p=0.22). **Conclusion:** In conclusion, the serum total magnesium level was determined within normal limits in chronic hepatitis B patients and asymptomatic HBs Ag carrier.

Key words: Magnesium, chronic hepatitis B, cirrhosis, albumin

Genel Tıp Derg 2011;21(2): 47-50

Magnezyum (Mg) vücudumuzdaki her hücrenin ihtiyacı olan ve hücre içi sıvıda potasyumdan sonra

en çok bulunan katyondur (1). Ekstraselüler ortamda bulunan kısmı, total vücut Mg'nun ancak % 1'i kadardır. Ortalama 70 kg ağırlığındaki bir insan vücudu 2000 mEq Mg içerir ve Mg serumda üç formda bulunur: (i) proteine özellikle de albümine bağlı olarak, (ii) fosfat, bikarbonat ve sitrat gibi anyonlara bağlanıp kompleksler oluşturarak ve (iii) serbest (iyonize) formda (1-4). Biyolojik olarak aktif olan formu ise iyonize halde bulunan formudur (3). Serum total Mg (tMg) ölçümü, intraselüler Mg miktarını yansıtmayabilir, ancak yine de Mg düzeyini tanımlamada sıklıkla kullanılan bir testtir. Bununla

*Bu çalışma, 3-6 Nisan 2008 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr.Mehmet Uluğ, Özel Ümit Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Batıkent Mah. Gerekli Sok. No:13, 26140 Eskişehir

E-posta: mehmetulug21@yahoo.com

Gönderim Tarihi: 10.02.2011

Kabul tarihi: 04.06.2011

birlikte, serum albümin düzeyinin düşük olması gerçek Mg düzeyinin tespit edilmesini zorlaştırmaktadır (3). Dolayısıyla serum tMg düzeyi değerlendirilirken mutlaka albümin düzeyine de bakılmalıdır.

Mg, kofaktör olarak 300'den fazla enzimatik reaksiyonda rol oynar (4). Hücre içerisinde rol oynadığı reaksiyonlar arasında, özellikle enerji metabolizmasını ilgilendiren fosfat gruplarının ve reaksiyonlarının aktive edilmesinin yanında, glikoliz, oksidatif fosforilasyon, nükleotid metabolizması, protein sentezi ve plazma membranlarına bağlanacak moleküllerin seçimi gibi intermedier metabolizmanın düzenlenmesinde görev alır (2). Bu nedenle tıbbi olarak Mg eksikliği önem taşımaktadır. Toplumda hipomagnezemi sıklığı hakkında kesin veriler olmamakla birlikte hastaneye yatan hastalarda yapılan taramalarda hastaların % 6,9–11'inde Mg seviyesi düşük bulunmuştur (1). Klinik olarak Mg eksikliğinin erken belirtileri arasında; iştahsızlık, bulantı, kusma, letarji ve halsizlik sayılabilir. Eğer Mg eksikliği şiddetlenirse, parestezi, kas krampları, irritabilite, dikkatte azalma ve mental konfüzyon görülebilir (2).

Kronik viral hepatitlerde, karaciğerde fibrogenezisin başlangıcında hepatoselüler nekroz gelişmektedir. Erken evrede inflamatuvar hücre ürünleri, proteinaz ve reaktif oksijen radikalleri çok sayıda sitokinlerin salınmasına yol açarak hepatoselüler nekrozun başlamasına neden olur. Bu süreci ekstraselüler matriksin artması, uydu hücrelerinin aktivasyonu, granüllü endoplazmik retikulum sayısının artması ve düz kasa spesifik alfa aktinin açığa çıkışı izler (6). Çinko, bakır, manganez ve Mg gibi eser elementlerin de karaciğer hasarının gelişiminde etkili olan oksidatif stres ve redoks potansiyellerinde önemli rolleri olduğu bilinmektedir (6). Kronik hepatit B (KHB) hastalarda ılımlı bir klinik tablo ile kendini gösterebileceği gibi asemptomatik bir vakada biyokimyasal düzeyde aktivite bulgularının saptanması da oldukça sıktır. Ancak KHB'de semptomların karaciğerdeki hasarın şiddeti ile korelasyon göstermediğini de unutmamak gerekir. Bu hastalarda halsizlik, iştahsızlık, kendini iyi hissetmeme, letarji ve kas ağrıları görülebilen başlıca bulgulardır (5). Bu çalışmada, hipomagnezemi ile KHB hastalarında görülen spesifik olmayan klinik bulguların benzer olması nedeniyle, KHB

hastalarında serum tMg düzeyinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu çalışmaya, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Midyat Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları polikliniklerinde, Nisan 2007-Ağustos 2008 tarihleri arasında takip edilen, karaciğer biyopsisi ile histopatolojik olarak teyit edilmiş naif ve karaciğer sirozu olmayan kronik aktif hepatit B (KAHB) hastaları (n=32), asemptomatik HBs Ag taşıyıcıları (n=37) ve kontrol grubu olarak da klinik ve laboratuvar muayeneleri sonucu herhangi bir hastalık belirtisi saptanmayan 35 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Sekiz saatlik açlıktan sonra olgulardan alınan kan örnekleri 3500 devirde 5 dakika süreyle santrifüj edilmiş ve ayrılan serum örnekleri analiz edilinceye kadar -20°C'de saklanmıştır. Daha sonra olguların serumları eritilip, her üç grupta serum albümin ve tMg düzeyleri ölçülmüştür.

Günümüzde serum tMg ölçümünde referans metot, Atomik Absorbsiyon Spektrofotometrisidir. Ancak birçok laboratuvar rutin serum tMg ölçümünde kolorimetrik yöntemler kullanılmaktadır (calmagit, metilthymol blue, formazon boyası, magon gibi) (2). Bu çalışmada da serum tMg düzeyine kolorimetrik yöntem kullanılarak bakılmıştır. Son yıllarda tMg ölçümüne ek olarak iyonize Mg ölçümü de klinik laboratuvar testleri arasına eklenmiştir. Bununla birlikte, eritrosit ve lökosit Mg ölçümleri ile kas biyopsileri dokulara ait tMg düzeyleri hakkında önemli bilgiler vermektedir. Ayrıca intraselüler ya da sitozolik serbest Mg ölçümleri için floresans prob, nükleer manyetik rezonans spektrometri, iyon selektif mikroelektrod ve metallokromik indikatör yöntemleri de kullanılmaktadır (2). Bu tanı testlerinin özel cihazlar gerektirmesi, bazılarının invaziv testler olması yanında zaman alıcı ve masraflı oluşu klinik laboratuvar ölçümlerinde rutin kullanımlarını kısıtlamaktadır. Dolayısıyla bu testler sadece araştırma maksatlı kullanılmaktadırlar.

Verilerin normal dağılıma uyumluluğu Kolmogrow-Smirnow, homojenliği ise Levene's testi ile değerlendirildi. Bu çalışmadaki bütün testlerde % 95'lik güven aralığı uygulanmış olup; tanımlayıcı istatistikler ve analizler SPSS 11.0 for Windows Bilgisayar paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan KAHB olguları, asemptomatik HBs Ag taşıyıcıları ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla 35±9 (aralık, 22–61 yıl), 37±8 (aralık, 19–57 yıl) ve 36±10 (aralık, 12–70 yıl) olup, olguların demografik bulguları Tablo 1’de gösterilmiştir. KAHB olgularının ortalama serum tMg düzeyi 1,87±0,21 mg/dl (aralık, 1,4–2,2) iken asemptomatik HBs Ag taşıyıcılarının 1,91±0,25 mg/dl (aralık, 1,4–3) ve kontrol grubunun 1,91±0,23 mg/dl (aralık, 1,4–2,6) olarak saptanmıştır. Serum tMg düzeyi, KAHB hastalarının ikisinde (% 6,2), asemptomatik HBs Ag taşıyıcılarının üçünde (% 8,1) ve kontrol grubu olgularının üçünde (% 8,5) referans aralığının altında saptanmıştır. Tablo 2’de görüldüğü gibi üç grup arasında serum albümin ve tMg düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,06 ve p=0,22).

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların demografik bulguları

	Hasta sayısı	Yaş		(Ortalama±SS)
		Erkek	Kadın	
KAHB hastası	32	20	12	35±9
Asemptomatik HBs Ag taşıyıcısı	37	22	15	37±8
Kontrol	35	25	10	36±10

(KAHB: Kronik aktif hepatit B, SS: Standart sapma)

Tablo 2. Gruplar arasındaki serum total Mg ve albümin düzeylerinin karşılaştırılması (Ortalama±SS)

	Asemptomatik HBs Ag taşıyıcısı			p değeri
	KAHB hastası	taşıyıcısı	Kontrol	
Total Mg	1,87±0,21	1,91±0,25	1,91±0,23	0,22
Serum albümin	3,78±0,22	3,91±0,21	3,62±0,61	0,06

(KAHB: Kronik aktif hepatit B, SS: Standart sapma)

Tartışma

Mg hücreye enerji sağlanması ile hücre içi ve hücre zarında değişik süreçlerin düzenlenmesinde görev alan önemli bir elementtir (7). Serum tMg ile iyonize Mg seviyesi arasındaki ilişki, serum total protein özellikle de albümin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Serum albümin düzeyi normal sınırlarda ise total ve iyonize Mg düzeyi kabul edilebilir düzeyde sayılır

(8). Kulpmann ve arkadaşlarının (8) çalışmasında hipoproteinemi bulunan kan örneklerin %35’inde serum tMg düzeyi yanlış olarak düşük saptanmıştır. Sunulan çalışmada ise tüm serum örneklerinde hipoalbüminemiye rastlanmamıştır.

Yaptığımız literatür taramalarında, birçok çalışmada alkolik ve alkolik olmayan karaciğer sirozlu hastalarda serum tMg ile iyonize, eritrosit ve kas Mg düzeylerinin araştırıldığını saptadık (3,6,9–12). Ancak KAHB olgularını kapsayan çalışma sayısı daha az idi (13–16) ve bu çalışmalarda yer alan olgulara tedavi başlanıp başlanmadığına dair bilgi de yoktu. Bu çalışmada yer alan KAHB olguları ise naif ve henüz tedavi başlanmamış olgular idi.

Alkolik karaciğer sirozlu hastalar ile yapılan çalışmalar irdelendiğinde; Saha ve arkadaşları (3) alkolik karaciğer hastalığı bulunan 54 olguda serum tMg ve iyonize Mg düzeylerini referans aralığının altında saptarken, Sullivan ve arkadaşları (17) da alkolik karaciğer sirozu olan olgularda serum tMg düzeyini kontrol grubuna göre daha düşük tespit etmişlerdir. Diğer taraftan, Rahelic ve arkadaşlarının (6) çalışmasında ise alkolik sirozlu 105 olguda serum tMg düzeyi incelenmiş ve kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Chacko ve arkadaşlarının (9) çalışmasında ise alkolik ve alkolik olmayan sirozlu hastaların serum tMg ve kas Mg seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış, serum tMg seviyesi her üç grupta benzer bulunurken, kas Mg seviyesi sirozlu olgularda belirgin olarak düşük saptanmıştır. Bu çalışmada yazarlar düşük kas Mg seviyesi ile hepatik ensefalopati gelişimi arasında bir korelasyon olduğunu da belirtmişlerdir. Bununla birlikte, çocukluk çağı sirozlu olgularda da serum tMg düzeyi düşük olarak tespit edilmiştir (12). Alkolik karaciğer sirozunda hipomagnezemi, diyetle alım yetersizliği, kusma ve ishal, yağ malabsorbsiyonu, renal tubuler asidoz, idrarla atılımın artması, serumda metal bağlayıcı proteinlerin azalması, diüretik kullanımı ve serum aldosteron, büyüme hormonu ve glukagon seviyelerinin artmasına bağlı olabilir (11,17,18). Diğer taraftan, Pasqualetti ve arkadaşları (11) alkolik ve kronik hepatit sonrası gelişen siroz olgularında serum tMg seviyelerini karşılaştırmışlar, alkolik sirozlu olgularda serum tMg seviyesini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

Kronik viral hepatitli olgularda Mg düzeyinin irdelendiği çalışmalar incelendiğinde ise; serum tMg seviyesini Kryska ve arkadaşları (14) HBs Ag pozitif kronik persistan hepatitli hastalarda, Suzuki ve arkadaşları (16) ise KHB sonrası gelişen karaciğer sirozlu hastalarda anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Ayrıca, Bojanowicz ve arkadaşları (19) çalışmalarında plazma ve eritrosit Mg düzeylerinde düşme tespit etmişler, bunun da karaciğer parankim hasarının bir belirtici olabileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, sunulan çalışmada KAHB ve asemptomatik HBs Ag taşıyıcılarında serum tMg seviyesi normal olarak saptanmıştır. Pramoolsinsap ve arkadaşları (13) da çalışmalarında sunulan çalışmaya benzer sonuçlar tespit etmişlerdir. Diğer taraftan, Zhou ve arkadaşlarının (15) kronik viral hepatitli hastaların saçlarında yaptıkları eser element araştırmasında alüminyum, bakır, demir, nikel, çinko ve manganez seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı değişiklikler saptanırken, Mg seviyesinde bir değişiklik bulunamamıştır. Akut viral hepatit olgularında yapılan çalışmalar da ise Pramoolsinsap ve arkadaşları (20) serum tMg seviyesini normal sınırlar içinde tespit ederken, Suzuki ve arkadaşları (16) düşük olarak saptamışlardır.

Sonuç

Hipomagnezemi tablosu ile KAHB hastaları ve asemptomatik HBs Ag taşıyıcılarında görülen spesifik olmayan klinik bulgular benzerlik göstermekle birlikte, sunulan çalışmada da görüldüğü gibi KAHB olguları ve asemptomatik HBs Ag taşıyıcıları ile kontrol grubunun serum tMg seviyesi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu durum mevcut klinik bulgular ile serum tMg seviyesi arasında bir ilişkinin olmadığını göstermektedir.

Teşekkür

Çalışmanın istatistiksel analizinde yapmış oldukları katkılardan dolayı Doç. Dr. Ercan Gedik ve Dr. Ersin Uysal'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Bayraktar M. Magnezyum ve magnezyum eksikliği. T Klin Tıp Bilimleri 1990;10:206-10.
2. Özgürtaş T, Kutluay T. Magnezyum metabolizması ve ölçümü. T Klin Tıp Bilimleri 2002;22:530-4.

3. Saha H, Harmoinen A, Karvonen AL, Mustonen J, Pasternack A. Serum ionized versus total magnesium in patients with intestinal or liver disease. Clin Chem Lab Med 1998;36:715-8.
4. Soliman HM, Mercan D, Suzana SML, Melot C, Vincent JL. Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. Crit Care Med 2003;31:1082-7.
5. Gürbüz AK. Kronik hepatit B virüs enfeksiyonunda kronikleşme- Kronik B hepatitte klinik ve doğal gidiş. Güncel Gastroenteroloji 2003;7:50-4.
6. Rahelic D, Kujundzic M, Romic Z, Brkic K, Petrovecki M. Serum concentration of zinc, copper, manganese and magnesium in patients with liver cirrhosis. Coll Antropol 2006;30:523-8.
7. Huijgen HJ, Soesan M, Sanders R, Mairuhu WM, Kesecioglu J, Sanders GT. Magnesium levels in critically ill patients. What should we measure? Am J Clin Pathol 2000;114:688-95.
8. Kulpmann WR, Gerlach M. Relationship between ionized and total magnesium in serum. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1996;224:251-8.
9. Chacko RT, Chacko A. Serum & muscle magnesium in Indians with cirrhosis of liver. Indian J Med Res. 1997;106:469-74.
10. Rocchi E, Borella P, Borghi A, Paolillo F, Pradelli M, Farina F, Casalgrandi G. Zinc and magnesium in liver cirrhosis. Eur J Clin Invest. 1994;24:149-55.
11. Pasqualetti P, Casale R, Colantonio D, Di Lauro G, Festuccia V, Natali L, Natali G. Serum levels of magnesium in hepatic cirrhosis. Quad Sclavo Diagn. 1987;23:12-7.
12. Göksu N, Özsoylu S. Hepatic and serum levels of zinc, copper, and magnesium in childhood cirrhosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1986;5:459-62.
13. Pramoolsinsap C, Promvanit N, Komindr S, Lerdverasirikul P, Srianjata S. Serum trace metals in chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma in Thailand. J Gastroenterol. 1994;29:610-5.
14. Kryska A, Juszczak J, Bereszyńska 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.
15. Zhou X, Cheng F, Nin M. ICP-AES analysis of trace elements in human hair of chronic hepatitis. Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi. 2000;20:361-3.
16. Suzuki K, Oyama R, Hayashi E, Arakawa Y. Liver diseases and essential trace elements. Nippon Rinsho. 1996;54:85-92.
17. Sullivan JF, Blotcky AJ, Jetton MM, Hahn HKJ, Burch RE. Serum levels of selenium, calcium, copper, magnesium, manganese and zinc in various human diseases. J Nutr 1979;109:1432-7.
18. Cohen L. Magnesium and liver cirrhosis: a hypothesis. Magnesium. 1985;4:1-4.
19. Bojanowicz K, Skarbek-Galamon C. Disturbances of fat, carbohydrate, magnesium and protein balance in liver diseases. Acta Hepatogastroenterol (Stuttg). 1977;24:155-161.
20. Pramoolsinsap C, Promvanit N, Kurathong S. Serum trace metal levels in patients with acute hepatitis B. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1996; 27:476-80.