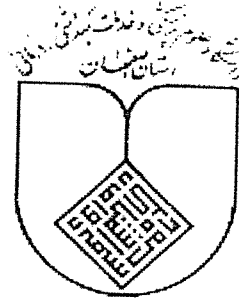


کتابخانه مرکزی  
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان  
شماره ثبت: ۱۲۷۳۹  
تاریخ ثبت: ۱۳۹۰/۵/۱۳



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان  
دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری حرفه ای (عمومی)

عنوان پایان نامه

بررسی سطح سرمی آهن، فریتین، TIBC و آهن کبدی  
در بیماران استئاتوهیپاتیت غیرالکلی (NASH)  
در سال ۸۹-۸۸ در مرکز پزشکی الزهرا(س) اصفهان

شماره طرح: ۳۸۸۲۴۰

نگارش:

مهسا توکل

استاد راهنما:

دکتر محمد میناکاری - استادیار دانشکده پزشکی

آبان ۱۳۸۹

# فهرست:

۱	فصل اول - مقدمه
۲	- تعریف
۳	- تاریخچه
۵	- اپیدمیولوژی
۷	- اتیولوژی
۸	- پاتوژنز
۱۰	- آهن و NASH
۱۰	- علایم بالینی
۱۱	- تشخیص
۱۳	- تشخیص افتراقی
۱۳	- درمان
۱۴	- مرور مطالعات قبلی
۱۷	فصل دوم - اهداف و فرضیات
۲۰	فصل سوم - روشها و مواد
۲۷	فصل چهارم - نتایج
۴۵	فصل پنجم - بحث و نتیجه گیری
۵۱	پیشنهادات
۵۲	بیوگرافی علمی محقق
۵۳	فهرست منابع
۵۸	Abstract

## فهرست نمودارها:

- نمودار ۱ : توزیع فراوانی سنی بیماران تحت مطالعه ۲۸
- نمودار ۲ : درصد فراوانی جنس در بیماران تحت مطالعه ۲۹
- نمودار ۳ : درصد فراوانی سطح آهن کبد در بیماران مورد مطالعه ۳۲
- نمودار ۴ : توزیع سطح سرمی فریتین در زنان و مردان مورد مطالعه ۳۴
- نمودار ۵ : توزیع سطح سرمی آهن در زنان و مردان مورد مطالعه ۳۴
- نمودار ۶ : توزیع سطح سرمی TIBC در زنان و مردان مورد مطالعه ۳۵
- نمودار ۷ : توزیع سطح سرمی ALT در زنان و مردان مورد مطالعه ۳۵
- نمودار ۸ : توزیع سطح سرمی AST در زنان و مردان مورد مطالعه ۳۶
- نمودار ۹ : توزیع نسبت AST/ALT در بیماران مورد مطالعه ۳۶
- نمودار ۱۰ : توزیع سطح سرمی هموگلوبین در زنان و مردان مورد مطالعه ۳۷
- نمودار ۱۱ : توزیع درصد اشباع ترانسفرین خون در زنان و مردان مورد مطالعه ۳۷
- نمودار ۱۲ : درصد فراوانی بیماری های مزمن در بیماران تحت مطالعه ۳۹
- نمودار ۱۳ : درصد فراوانی هایپر لیپیدمی در بیماران مورد مطالعه ۴۰
- نمودار ۱۴ : درصد فراوانی سطح آهن کبد بر حسب بیماری های مزمن ۴۳
- نمودار ۱۵ : درصد فراوانی وضعیت بیماران از نظر سطح اندکس های خونی ۴۴

## فهرست جداول:

۳۰. جدول ۱: میانگین و انحراف معیار سن بر حسب جنس
۳۱. جدول ۲: میانگین، انحراف معیار و دامنه اندکس های خونی
۴۰. جدول ۳: توزیع فراوانی سطح آهن کبد در دو جنس
۴۲. جدول ۴: میانگین و انحراف معیار اندکس های خونی بر حسب بیماری های مزمن

## چکیده پایان نامه :

### مقدمه:

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) از بیماری های شایع و مهم کبدی است .  
استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) شدیدترین فرم آن است که می تواند به سمت سیروز کبدی،  
نارسایی کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار پیش رود.  
مکانیسم های متفاوتی برای آن مطرح شده است. از جمله تئوری دو مرحله ای (2 Hit's)  
که بر اساس آن مقاومت به انسولین و استرس های اکسیداتیو در ایجاد بیماری دخیل اند.  
استرس های اکسیداتیو شامل: مجموعه ای از سیتوکین ها ،اندوتوکسین ها و توکسین های  
محیطی است. از این میان نقش آهن به عنوان یک پرواکسیدان نا شناخته است.  
در این راستا مطالعه حاضررا جهت بررسی سطح سرمی آهن، فریتین، TIBC و نیز آهن  
کبدی در بیماران NASH طراحی کرده ایم.

## مواد و روشها:

مطالعه حاضر، مطالعه ای مقطعی - توصیفی است که بر روی ۴۰ نفر از بیماران مبتلا به بیماری NASH مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی گوارش بیمارستان الزهرا(س) انجام می گیرد. پس از تأیید NASH در بیماران، سطح سرمی آهن، فریتین، TIBC و نیز آهن کبدی در نمونه بیوپسی کبد و با رنگ آمیزی Perl's prussion blue تعیین و در فرم جمع آوری اطلاعات بیمار ثبت می شود.

با استفاده از نرم افزار SPSS میانگین ALT، AST، آهن، فریتین، TIBC و توزیع

فراوانی آهن کبدی تعیین می شود.

## نتایج:

در نتایج به دست آمده از بررسی ۴۰ بیمار مبتلا به بیماری استئاتوهپاتیت غیرالکلی

(NASH) با میانگین سن  $37/5 \pm 11$  سال، میانگین و انحراف معیار برای ALT، AST، آهن

سرم، فریتین، TIBC و درصد اشباع ترانسفرین به ترتیب  $23/9 \pm 79$ ،  $18/4 \pm 47/5$ ،  $38/8 \pm$

۸۵،  $188/4 \pm 245$ ،  $304/2 \pm 66/4$  و  $12/3 \pm 28/6$  بوده است. نیز نتیجه حاصل ذر رنگ

آمیزی آهن کبدی ۱۶ بیمار (۴۰٪) صفر بوده، در ۱۵ نفر (۳۷/۵٪) +۱ در ۸ نفر (۲۰٪) +۲ و در

۱ نفر (۲/۵٪) +۳ بود.

## بحث و نتیجه گیری:

هیچ ارتباطی بین سطح سرمی آهن و یا فریتین با درجه رنگ آمیزی نمونه بیوپسی کبد بیماران وجود ندارد و نتایج حاصل در این بررسی از فرضیه دو مرحله ای (2 hits) حمایت نمی کنند.

## کلید واژه ها:

استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)، سطح سرمی آهن، فریتین، TIBC، آهن کبدی در نمونه

بیوپسی کبد

## فهرست منابع:

1. Boyer TD, Wright TL, Manns MP. In Zakim and Boyer's Hepatology: A text book of liver disease. 5<sup>th</sup> ed. Canada: Elsevier Saunders; 2006. p.1031-1063
2. Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, Hauser S, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's principles of medicine. 17<sup>th</sup> ed. United States of America. McGraw – Hill Companies. 2008.
3. Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW. Textbook of Gastroenterology. In: James OFW. Non alcoholic fatty liver disease. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 2003. p.2437-44
4. McCullough AJ. Pathophysiology of Nonalcoholic Steatohepatitis. J Clin Gastroenterol 2006;40:S17–S29
5. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology. 1999;116:1413–1419.
6. R Scott Rector, John P Thyfault, Yongzhong Wei, Jamal A Ibdah. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. *World J Gastroenterol* 2008 January 14; 14(2): 185-192



7. angulo p. nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002 April 18;346(16):1221-1231
8. Clark JM. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. J Clin Gastroenterol 2006 March 1;40:S5-S10
9. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?. Gastroenterology 1998 Apr;114(4):842-5
10. Letteron P, Fromenty B, Terris B, Degott C, Pessayre D. Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. J Hepatol 1996 Feb;24(2):200-8
11. Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant Stress and Antioxidant Status Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). J Clin Gastroenterol 2006;40(10):930-935
12. Dhillon BK, Das R, Garewal G, Chawla Y, Dhiman RK, Das A, et al; Frequency of primary iron overload and HFE gene mutations (C282Y, H63D and S65C) in chronic liver disease patients in north India. World J Gastroenterol 2007 Jun 7;13(21):2956-9
13. Bonkovsky HL, Lambrecht RW, Shan Y. Iron as a co-morbid factor in nonhemochromatotic liver disease. Alcohol 30 (2003) 137-144
14. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, Iron Overload, and Multiple Metabolic Alterations Identify Patients

at Risk for Nonalcoholic Steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2001 Aug;96(8):2448-55

15. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron Depletion by Phlebotomy Improves Insulin Resistance in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hyperferritinemia: Evidence from a Case-Control Study. Am J Gastroenterol 2007 Jun;102(6):1251-8
16. Yamamoto M, Iwasa M, Iwata K, Kaito M, Sugimoto R, Urawa N. Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2007 Apr;22(4):498-503
17. Uraz S, Aygun C, Sonsuz A, Ozbay G. Serum Iron Levels and Hepatic Iron Overload in Nonalcoholic Steatohepatitis and Chronic Viral Hepatitis. Dig Dis Sci 2005 May;50(5):964-9
18. Imeryuz N, Tahan V, Sonsuz A, Eren F, Uraz S, Yuksel M, et al. Iron preloading aggravates nutritional steatohepatitis in rats by increasing apoptotic cell death. J Hepatol 2007 Dec;47(6):851-9
19. Bahrami H, Daryani NE, Mirmomen S, Kamangar F, Haghpanah B, Djalili M. Clinical and histological features of nonalcoholic steatohepatitis in Iranian patients. BMC Gastroenterol 2003 Oct 16;3:27
20. Pourshams A, Malekzadeh R, Monavvari A, Akbari MR, Mohamadkhani A, Yarahmadi S, et al. Prevalence and etiology of

persistently elevated alanine aminotransferase levels in healthy Iranian blood donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 Feb;20(2):229-33

21. Scheuer PJ, Lefkowitz JH. Disturbances of copper and iron metabolism. 7<sup>th</sup> ed. China: ElsevierSaunders; 2006.p.299-316.
22. Adams PC.Hemachromatosis. In Zakim and Boyer's Hepatplogy: A text book of liver disease.5<sup>th</sup> ed. Canada: Elsevier Saunders; 2006.p.1239-56
- 23.Jamail R, Khonsari M, Merat Sh, Khoshnia M, Jafari E, Kalhori AB, et al. Persistant alanine aminotransferase elevation among general Iranian population: Prevalance and causes.*WJG* 2008;14(18):2867-71
24. AKIN k, Beyler AL, Kaya M, Erden E.The importance of iron and copper accumulation in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis .*Turk J Gastroenterol*,2003;14(4): 228-233
- 25.Yoneda M, Nozaki Y, Endo H, Mawatari H, Iida H, Fujita K, et al. Serum Ferritin Is a Clinical Biomarker in Japanese Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Independent of HFE Gene Mutation. *Dig Dis Sci*, 2010; 55:808–814
26. Bonkovsky HL, Jawid Q, Tortorelli K, Clair PL, Cobb J, Lambrecht RW, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis.*J of Hepatology* 1999;31:421-9

27. Bacon BR, Farahvash MJ, Janny CG. NASH: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103-9
28. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent Predictors of Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30(6):1356-62
29. Duseja A, Das R, Nanda M, Das A, Garewal G, Chawla Y. Nonalcoholic steatohepatitis in Asian Indians is neither associated with iron overload nor with HFE gene mutations. *World J Gastroenterol* 2005;11(3):393-395
30. Nelson JE, Bhattacharya R, Lindor KD, Chalasani N, Raaka S, Heathcote EJ, et al. HFE C282Y Mutations Are Associated with Advanced Hepatic Fibrosis in Caucasians with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46(3):723-9

## **Abstract:**

**Introduction:** Non-alcoholic steatohepatites(NASH) was more severe form of non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD).The NASH pathogenesis was not completely understood. other than insulin resistance, iron profile abnormality have been thought to be important.

**Aim:** our aim in this study was to evaluate iron profile both in serum and liver biopsies in NASH patients.

**Materials & Methods:** Forty patients with NASH were studied. All patients underwent liver biopsy.Serum iron ,total iron binding capacity(TIBC) ,serum Ferritin, Transferin saturation,liver aminotransferases(ALT & AST) level were measured.

The prevalence of stainable iron on liver biopsy specimen was investigated by Perls Prussion Blue staining.

**Results:** forty NASH patients with mean age 37/5 was evaluated. Mean and standard deviation serum iron, Ferritin, TIBC & Transfferin saturation was  $85 \pm 38/8$ ,  $188 \pm 245$ ,  $304/4 \pm 66/4$  &  $28/6 \pm 12/3$  respectively. Sixteen patients(40%) has no iron deposition in Perls Prussion Blue staining.

**Conclusion:** in conclusion our results don't show any significant abnormality in iron profile in NASH patients.

**Key words:** Non-alcoholic steatohepatities(NASH),iron profile, ferrittin