

KRONİK HEPATİT B VİRÜS İNFEKSİYONLU OLGULARDA SERUM KORTİZOL DÜZEYİ

Emel TÜRK ARIBAŞ* Mustafa ALTINDİŞ**

* Selcuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Konya

** Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Afyon

Özet

Bu çalışmada, kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonlu olgularda serum kortizol düzeyleri araştırıldı.

Çalışmaya 36'sı Kronik Aktif Hepatitli (KAH), 10'u Kronik Persistant Hepatitli (KPH) toplam 46 hasta dahil edildi, olguların 14'ünde HBeAg pozitif, 32'sinde HBeAg negatif bulundu. Kontrol grubu olarak tüm HBV belirleyicileri negatif olan, daha önce HBV ile karşılaşmadığı düşünülen 38 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta grubunda serum kortizol düzeyi 17.76 ± 6.69 µg/dl, kontrol grubunda ise 12.31 ± 7.89 µg/dl olarak bulunmuştur. Hasta grubunda serum kortizol düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). KAH ve KPH'li hastalarda serum kortizol düzeyi sırasıyla 18.31 ± 7.66 µg/dl ve 15.77 ± 3.18 µg/dl olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır ($p > 0.05$). Buna karşın KAH'lı hasta grubunun serum kortizol düzeyleri kontrol bireylerinin değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.05$). Serum kortizol düzeyleri HBeAg pozitif ve negatif gruplarda sırasıyla 19.59 ± 7.03 µg/dl ve 16.96 ± 6.92 µg/dl değerlerinde olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, serum kortizol düzeyleri HBeAg pozitif grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüs, Kronik hepatit, Kortizol.

Summary

SERA CORTISOL LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION

In this study, the serum cortisol levels were investigated in cases with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. For this purpose 46 patients, 36 with chronic active hepatitis (CAH) and 10 with chronic persistent hepatitis (CPH) were included in the study. In 16 cases HBeAg was positive and 32 cases HBeAg negative. As control group 38 healthy volunteer people were taken who didn't experience HBV infection and whom all the hepatitis B markers were negative. The serum cortisol levels was found as 17.76 ± 6.69 µg/dl for the patient group and 12.31 ± 7.89 µg/dl for the control group. In contrast to the control group, the serum cortisol level of the patient group was statistically significant higher ($p < 0.05$). For patients with CAH and CPH, the serum cortisol levels were found respectively 18.31 ± 7.66 µg/dl and 15.77 ± 3.18 µg/dl; there was no statistically difference between two groups. However, the serum cortisol levels of patients with CAH were statistically significant higher than values of the control group ($p < 0.05$). The serum cortisol levels of patients with positive and negative HBeAg values were respectively 19.59 ± 7.03 µg/dl and 16.96 ± 6.92 µg/dl. There was no difference between two groups; but the serum cortisol levels of HBeAg positive group was significantly higher than values of the control group ($p < 0.05$).

Key words: Hepatitis B virus, Chronic hepatitis, Cortisol.

Giriş

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonunun kronikleşme mekanizması çok iyi anlaşılmamış olmasına rağmen başlıca iki yol olduğu kabul edilmektedir. Bunlardan birincisi; virüsün T hücreleri tarafından tanınmaktan kurtulması (zayıf peptid sunumu, antijenik değişim, virüsün immün sistemden korunmuş yerlerde saklanması), ikincisi ise konak immün yanıtının baskılanması şeklindedir (1). Kronik hepatit gelişiminde virüse karşı kötü hücresele immün yanıtın önemli rol oynadığı gösterilmiştir (2). Humoral ve hücresele immün yanıtta yetersizlik sonucu viral replikasyon devam eder ve kronik hepatit gelişir. Kortikosteroid uygulamasından sonra viral replikasyon önce hızlanır, steroid kesildikten sonra ise HBV-DNA'nın düşmesi ile sonuçlanan bir immünolojik rebound oluşur. Ancak kortikosteroidler immün yanıtı artırmakla birlikte hepatosellüler yetmezliğe yol açabileceğinden önerilmemektedir (3). Kortikosteroid tedavisinde bu yanıt, normalde vücutta fizyolojik düzeylerde bulunan kortizolün kronikleşmede rolü olabileceğini akla getirmektedir. Bu nedenle çalışmamızda kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda serum kortizol düzeyinin prognostik değerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Kasım 1996 - Haziran 1999 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde kronik hepatit B tanısı ile izlenen 46 hasta alındı. Hastalarda HBV enfeksiyonu dışında başka bir hastalık yoktu ve anti-HDV, anti-HCV antikoru da negatifti. Kronik hepatit B tanısı en az 6 aydır HBsAg pozitifliği devam eden hastalara karaciğer iğne biyopsisi uygulanarak histopatolojik olarak yapıldı. Ayrıca tüm hastalara HBV belirleyicilerinden HBeAg, anti-Hbe, anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG çalışıldı. Hastalarımızın 35'i erkek (% 76.0), 11'i kadın (% 23.9) olup, yaşları 13-70 (ort:32.43±12.6) arasında değişmekteydi. Kontrol grubu olarak polikliniğe Hepatit B immünizasyonu için başvuranlar arasından 23 (%60.5)'ü erkek, 15 (%39.5)'i kadın, yaşları 17-63 (ort:31.15±10.5) arasında değişen 38 olgu seçildi. Bunların tamamı HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG ve anti-HCV negatif olan ve HBV ile karşılaşmadığı düşünülen, ALT seviyeleri normal sağlıklı bireylerdi. Hasta ve kontrol gruplarında HBV belirleyicileri ELISA yöntemi ile, kortizol düzeyleri ise sabah 06.00-08.00 saatlerinde alınan kan örneklerinde "Solid phase chemiluminescent immunoassay" yöntemi ile "Immulite cortisol" kitleri kullanılarak çalışılmıştır. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SSPS for Windows 8.0 programında 'Student's t testi' ile yapılmıştır.

Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan kronik HBV enfeksiyonlu hastaların serum kortizol düzeyleri 5.50-40.93µg/dl (ort: 17.76±6.69 µg/dl), kontrol grubunda ise 4.00-43.00µg/dl (ortalama: 12.31 ± 7.89 µg/dl) olarak bulunmuştur. Hasta grubunun kortizol düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (t=3.32, p<0.05).

Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların histopatolojik tanılarına göre serum kortizol düzeylerinin dağılımı Tablo.1'de görülmektedir. KAH ve KPH'li hastalarda serum kortizol düzeyi sırasıyla 18.31±7.66 µg/dl ve 15.77±3.18 µg/dl olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır (t=1.02, p>0.05). Buna karşın KAH'lı hasta grubunun serum kortizol düzeyleri kontrol bireylerinin değerlerine anlamlı düzeyde yüksekti (t=3.33, p<0.05).

KPH'li hastalarla kontrol grubunun kortizol düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (t=1.35, p>0.05). Hastalarda HBeAg pozitifliği ile serum kortizol düzeyinin ilişkisi araştırıldı (Tablo 2). Kortizol düzeyleri HBeAg pozitif ve negatif gruplarda sırasıyla 19.59±7.03 µg/dl ve 16.96±6.92 µg/dl olarak saptanmış, aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmamış (t=1.18, p>0.05), fakat kortizol düzeyi HBeAg pozitif grupta kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur (t=4.0379, p<0.01).

Tartışma

Dünyada 350 milyondan fazla kişi HBV ile enfektedir. Kronik Hepatit B sonuçta karaciğer sirozuna ve karaciğer kanserine yol açabilmesi nedeni ile çok ciddi bir sağlık sorunudur (4). HBV enfeksiyonun kronikleşmesindeki mekanizmanın iyi anlaşıldığı söylenemez. Kronikleşmede viral ve konağa ait faktörler rol oynamaktadır. Özellikle konak immün cevabındaki yetersizlik viral replikasyonun devam etmesine neden olmakta ve olay kronik hepatit ile sonuçlanmaktadır. Bu özellikle lösemili, renal yetmezlikli veya organ transplantasyonu yapılmış ve immünoşüpresif tedavi alanlarda önemlidir (2, 5). Bağışıklık sistemi yetersizliği ister altta yatan hastalığa bağlı, ister iatrojenik olsun en önemli sonucu CD4 Th / sitotoksik CD8 T lenfosit yanıtlarının engellenmesi ve organizma tarafından viral replikasyonun sınırlandırılmamasıdır (6). Kronik hepatit B'li hastalarda tedavi amacıyla kortikosteroid uygulamasının hepatik inflamasyonu azaltmakla birlikte HBsAg seviyelerinde ve hepatositlerdeki HBeAg ekspresyonunda artışa neden olması, kortikosteroidlerin HBV replikasyonunu hızlandırıcı etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (4, 7). Rekombinant HBV-DNA aktarılan hepatoblastoma hücrelerinde ise dekzametazonun HBsAg, HBeAg ve viral DNA üretimini sitümüle ettiği belirlenmiştir (8). Bir çalışmada da kortikosteroidlerle uyarılmış glikokortikoid reseptör proteinlerinin HBV genomunun S ve P genlerinde bulunan 341-370 nükleotidler arasında lokalize olmuş 30 nükleotidlik spesifik sekansa bağlandığı bildirilmiş ve bu sekans Glikokortikoid Yanıt Elementi (GRE) olarak isimlendirilmiştir. Sonuç olarak ta GRE'nin HBV replikasyon aktivitesini artırdığı ileri sürülmüştür (9).

Literatürde serum kortizol düzeyi ile akut ve kronik hepatit arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç çalışmaya rastlanmıştır. Akut viral hepatitli hastalarda serum ACTH, kortizol ve aldestron seviyelerinde belirgin artış saptanmış, bu da karaciğerde hormonların katabolizmasında azalma ve stres reaksiyonunun kombine sonucu olarak yorumlanmıştır (10). Orbach O ve ark. (11) KAH'lı hastalarda serum kortizol düzeyini yüksek bulmuş ve bunun kortizol bağlayan globulin (cortisol binding globulin=CBG) konsantrasyonunda yükselmeye paralel olduğunu saptamışlardır. CBG'nin kortizol klirensini düşürmesi nedeniyle plazma kortizol düzeyinde artış olabileceği sonucuna varmışlardır. Kawai ve ark. (12) Kronik renal yetmezlikli ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda yaptıkları çalışmada her iki hastalıkta da kortizolün yarılanma ömrünün uzadığını saptamışlardır. Buna karşın deksametazonun uzamış yarılanma ömrü ve metabolik klirensinde azalma kronik karaciğer hastalığında görülürken, kısalmış yarılanma ömrü ve metabolik klirens oranında artış ise renal yetmezlikte tespit edilmiştir. Kortizol düzeyi ile kronik HBV ve kronik delta virüs enfeksiyonu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, hastalarda serum kortizol düzeyinde yükseklik saptanmıştır. Aynı çalışmada KPH'li hastalarda genetik tip zayıf immün yetersizlik, KAH'lı hastalarda da sekonder tipte immün yetersizlik bulunduğu, kortizol düzeylerinde de buna paralel olarak artış olduğu sonucuna varılmıştır (13). Eyigün ve ark (7)'da kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda serum kortizol düzeyi ve prognozla ilişkisini araştırdıkları çalışmada KAH'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte serum kortizol düzeyi saptamışlardır. Sonuç olarak da, serum kortizol düzeyinin HBV replikasyonuna bağlı aktif karaciğer inflamasyonu üzerinde etkili bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda serum kortizol düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bulunmuştur. KAH'li hastalardaki yükseklik kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik gösterirken, KPH'li hastalardaki yükseklik istatistiksel olarak anlamsızdı. Sonuçlarımız yukarıda belirtilen çalışmaların bulguları ile benzerlik göstermektedir (7, 11).

Karaciğer kortizolün metabolik ve CBG'nin sentezinde rol alan bir organ olup, karaciğer hastalıklarında kortizol homeostazında değişiklikler gözlenebilir (7, 11, 12). Kronik HBV enfeksiyonu da bir karaciğer hastalığı olması nedeniyle kortizol metabolizmasında değişiklikler ortaya çıkarabilecektir. Kronik aktif hepatitli hastalarımızda serum kortizol düzeyi yüksek olmasına karşın bunu destekleyen klinik bulguların mevcut olmayışı, Orbach ve ark (11)'ninde belirttiği gibi CBG düzeyi yüksekliğinin, kortizol düzeyindeki yüksekliğe neden olabileceğini düşündürmektedir.

Kortizol düzeyindeki yükseklik; HBV enfeksiyonun kronikleşmesinde rol oynamakta mıdır, yoksa karaciğer fonksiyon bozukluğu sonucu kortizol metabolizması mı bozulmaktadır; bu tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle kronik HBV enfeksiyonunda kortizol düzeyi ile karaciğer fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşturabilmesi için CBG, Corticotropin Releasing Hormone

(CRH), Adenocorticotropic Hormone (ACTH) ve immün sistem parametrelerinin birlikte çalışarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

HBeAg, viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösteren bir HBV belirleyicisidir (14, 15). Çalışmamızda replikasyonun göstergesi olarak HBeAg pozitif ve negatif hastalar arasında serum kortizol düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamadık. Ancak HBeAg pozitif grupta kontrol gurubuna göre serum kortizol düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olması dikkat çekiciydi. Bu sonuç; yüksek kortizol düzeyinin virüs replikasyonunun artışı ve buna bağlı olarak da kronikleşmede rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Serum kortizolünün yüksekliği de kortikosteroid uygulanmasından sonra viral replikasyonun artmasında olduğu gibi bir etki gösterebilir. Ayrıca konakta mevcut yüksek kortizol düzeyleri immünosupresif etki yaparak kronikleşmede rol oynayabilir (3,13).

Sonuç olarak serum kortizol düzeyi kronik HBV enfeksiyonlu hastalardan: histopatolojik aktiviteleri yüksek olanlarla, HBeAg pozitif olanlarda kontrol gurubuna göre anlamlı yükseklikte bulundu. Kortizol düzeyi ile viral replikasyon ve karaciğer histopatolojik aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki görünmekle beraber; bu ilişkinin tam anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Uzunalimoğlu Ö: Viral hepatitlerde ekstrahepatik sendromlar. "Kılıçturgay K. (ed) Viral Hepatit'98" kitabında, s: 238-245, 1998, Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul.
2. Dudley FJ, Fox RA, Sherlock S: Cellular immunity and hepatitis associated (Australia) antigen liver diseases. Lancet, 1972, i: 743.
3. Sherlock S, Dooley J: Diseases of liver and biliary system. 9th ed. s:312, 1993, Blackwell Scientific Publications. Oxford.
4. Akarca US: Kronik B hepatitinde interferon dışı tedaviler ve interferon ile yapılan kombinasyonlar. "Kılıçturgay K. (ed) Viral Hepatit'98" kitabında, s: 119-130, 1998, Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul.
5. Sherlock S, Dooley J. Diseases of Liver and Biliary System. 9th ed. s:306-308, 1993, Blackwell Scientific Publications. Oxford.
6. Beşişik F: Immunosupresif hastalarda kronik viral hepatit sorunu. "Kılıçturgay K. (ed) Viral Hepatit'98" kitabında, s: 296-310, 1998, Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul.
7. Eyigun CP, Dayan S, Şengül A, Özgüven V, Alga Ö, Hacibektaşoğlu A: Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu olgularında serum kortizol düzeyi ve prognostik anlamı. Mikrobiyol Bült 1995, 29: 388-396.
8. Tur-Kaspa R, Laub O: Corticosteroid stimulate hepatitis B virus DNA, mRNA and protein production in a stable expression system. J Hepatology 1990, 11: 34-36.
9. Tur-Kaspa R, Shoul Y, Moore DD, Burk RD, Okret S, Pollenger L et al: The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in Hepatitis B virus DNA causing increased activity of HBV enhancer. Virology 1988, 167: 630-33.
10. Dixson VM, Nisevich NI, Zubikova N, Romaniukha AA, Moleva TP. Endocrine changes in children with acute viral hepatitis. Probl Endocrinol Mosk 1987, 33 (6): 32-37 (Abst.).
11. Orbach O, Schussler GC: Increased serum cortisol binding in chronic active hepatitis. Am J Medicine 1989, 86 (1): 39-42.
12. Kawasi S, Ichikawa Y, Homma M: Differences in metabolic properties among cortisol, prednisolone and dexamethasone in renal failure. J Clin Endocrinol Metab 1985, 60(5): 848-854.
13. Balikin VF, Uchaikin VF, Konev VA, Iusuf-Zade AA: Clinico-pathogenetic role

- of hormones of the pituitary-adrenal system and somatotropin in the development of immunosuppression in chronic hepatitis B and delta infection in children and the approach to its correction. *Pediatrics* 1991, 10: 39-44.
14. Robinson WS: Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed 1406-1439, 1995 Churchill-Livingstone, New York.
 15. Sherlock S, Dooley J: *Virus Hepatitis Diseases of the Liver and Biliary system*. 10th ed 303-335, 1997 The Blackwell Science, London .