

Araştırma

Kronik Hepatit B ve C Enfeksiyonunun Prolaktin ve Hipofiz-Tiroid Aksı Üzerine Etkisi

Hamza Murat AKIN¹, Ayşe Nur TORUN², M. Ali EREN², Süda TEKİN KORUK³, Tefvik SABUNCU²

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı,

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ŞANLIURFA

ÖZET

Çalışmanın amacı kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC) olgularında prolaktin (PRL), hipofiz-tiroid aksı ve bu değişkenlerle viral yük ve karaciğer enzimleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Çalışmaya 15 KHB, 15 KHC ve 30 sağlıklı kontrol alındı. PRL, KHB grubunda KHC grubuna göre düşük bulunurken ($p < 0.05$), KHC ve kontrol gruplarında benzerdi. Tiroid fonksiyonları açısından üç grup arasında fark yoktu. Aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi KHC grubunda, KHB ve kontrol grubuna göre daha yüksekti (her iki $p < 0.05$). Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi KHC grubunda hem KHB, hem de kontrol gruplarına göre yüksekti (her iki $p < 0.05$). KHB grubunda ALT düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti ($p < 0.05$). HBV DNA düzeyi ile transaminaz düzeyleri arasında korelasyon izlenmezken, HCV RNA düzeyi ile AST arasında negatif bir korelasyon izlendi ($r: -0.52$, $p < 0.05$). Tiroid fonksiyonları kronik hepatit enfeksiyonundan etkilenmezken, PRL düzeyi KHB enfeksiyonunda düşmektedir. Buna göre KHB enfeksiyonunun hipotalamohipofizer sistem üzerine kısmen de olsa inhibitör bir etkisi olabilir. Ancak bu sonuçların daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği, diğer hipofiz-endokrin organ akslarının değerlendirilmesini içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B enfeksiyonu, kronik hepatit C enfeksiyonu, prolaktin, tiroid stimulan hormon, serbest triiyodotironin, serbest tiroksin

SUMMARY

Effect of Chronic Hepatitis B and C Infections on Prolactin and Pituitary-Thyroid Axis

The aim of the present study was to evaluate prolactin (PRL) and pituitary-thyroid axis in chronic hepatitis B (CHB) and chronic hepatitis C (CHC) cases and to assess their relationship between liver enzymes and viral load. Fifteen cases of CHB, 15 cases of CHC and 30 controls were enrolled in the study. PRL level was significantly lower in the CHB group than that of in the CHC group ($p < 0.05$), whereas it was similar in the CHC and control groups. Thyroid functions did not differ between the groups. Aspartate aminotransferase (AST) level was significantly higher in the CHC group compared to those in the CHB and control groups (both $p < 0.05$). Alaninaminotransferase (ALT) level of the CHC group was higher compared to those in the CHB and control groups (both $p < 0.05$). While there was no correlation between HBV DNA and transaminase

levels, a negative significant correlation was observed between HCV RNA and AST levels ($r:-0.52$, $p<0.05$). While thyroid functions are not affected by chronic hepatitis, PRL level decreases in CHB infection. Thus, CHB infection may have a partial inhibitory effect on hypothalamo-pituitary system. However, these results need to be proven by further large scale studies conducting on other pituitary-endocrine organ axis.

Keywords: Chronic hepatitis B infection, chronic hepatitis C infection, prolactin, thyroid stimulating hormone, free triiodothyronine, free thyroxine

GİRİŞ

Hepatit B virus (HBV) ve Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonları akut ve kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun en önemli etkenlerindedir (1, 2). Dünyada ve ülkemizde sık karşılaşılan HBV ve HCV enfeksiyonlarında ekstrahepatik bulgular sık görülür (3-10). Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonunun tiroid, gonadlar ve pankreas üzerine olan etkileri konusunda çeşitli veriler mevcuttur (4, 5). Bunun yanı sıra karaciğer sirozu olgularında da ön hipofiz hormon düzeylerinin etkilendiği gösterilmiştir (11). Kronik hastalıklarda hipotalamus-hipofiz-uç endokrin organ aksının etkilendiği bilinmektedir. Ancak siroza ilerlememiş KHC ve kronik hepatit B (KHB) olgularında tiroid-hipofiz aksının ve prolaktin (PRL) düzeyinin nasıl etkilendiği çok az irdelenmiştir.

Bu çalışmada siroza ilerlememiş KHB ve KHC olgularında ön hipofiz hormonlarından PRL, tiroid stimulan hormon (TSH) ile tiroid hormonlarının düzeylerinin ve bu hormonal parametreler ile transaminazlar ve viral yük arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, Mayıs 2007-Mayıs 2008 tarihleri arasında tanı konulan, 18-65 yaş arası, siroza ilerlememiş (albumin, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı normal) ve son 6 ay içerisinde herhangi bir antiviral tedavi almamış 15 KHB hastası (10 erkek, 5 kadın), 15 KHC hastası (7 erkek, 8 kadın) ve 30 sağlıklı kontrol (15 erkek, 15 kadın) alındı. KHB tanısı 6 aydan uzun süren HBsAg (+)'liği ve aralıklı veya sürekli transaminaz yüksekliği ve HBV DNA düzeyi 10^5 kopya/mL olan hastalara, KHC tanısı ise anti HCV antikorlu ile birlikte HCV RNA pozitifliği ile konuldu. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hastalar

çalışmaya bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak katıldı. Tiroid hastalığı olan ve PRL düzeyini etkilediği bilinen ilaçları kullanan hastalar (metoklopramid, somatostatin geri-alım inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, Histamin-2 reseptör antagonistleri, vs.) çalışmaya alınmadı. Tüm olguların PRL, TSH, serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, kronik hepatitli hasta grubunun ise viral yük (HCV RNA, HBV DNA) açısından değerlendirmeleri yapıldı. Serum AST ve ALT düzeyleri standart oto-analizör metoduyla (Abbott®, Aeroset®) kolorimetrik yöntem kullanılarak çalışıldı. PRL, TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri elektrokemiluminesans metodu ile (Roche Elecsys®) ile çalışıldı. HBV ve HCV antikorları enzyim immuno assay (EIA), HBV DNA ve HCV RNA ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleriyle çalışıldı. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 11.5 programı kullanıldı. Veriler Ortalama \pm SD olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda dağılımı normal olan değişkenler için Mann Whitney U testi, dağılımı normal olmayan değişkenler için ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi uygulandı. Anlamlılık düzeyi için $p<0.05$ alındı.

BULGULAR

Grupların laboratuvar özellikleri ve yaşları Tablo 1'de özetlenmiştir. Ortalama yaş KHC grubunda hem KHB hem de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (her iki $p<0.001$), ancak KHB ve kontrol gruplarında benzerdi. Transaminazlardan AST düzeyi KHC grubunda, KHB ve kontrol gruplarına göre yüksek bulundu (her iki $p<0.05$). Kontrol ve KHB grupları arasında AST düzeyi açısından fark yoktu. Transaminazlardan ALT ise her iki hepatitli hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.05$). Kronik hepatitli olan gruplar karşılaştırıldığında ise ALT düzeyi KHC grubunda KHB grubundan daha yük-

sekti ($p < 0.05$). PRL düzeyi KHB grubunda, KHC ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (her iki $p < 0.05$). KHC grubu ile kontrol grubu arasında PRL düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (Şekil 1). TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri

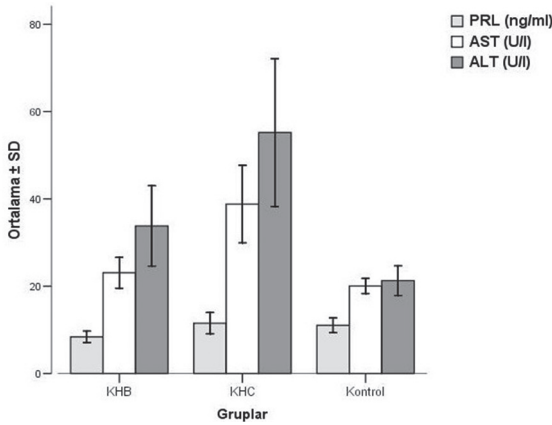
her üç grupta da benzer olarak bulundu. PRL, TSH ve serbest tiroid hormon düzeyleri ile viral yük ve transaminaz düzeyleri arasında bir korelasyon izlenmedi.

Tablo 1. Grupların yaş, transaminaz ve hormonal sonuçları

	KHB (n=15)	KHC (n=15)	Kontrol (n=30)
Yaş (yıl)	36.2 ± 9.4 ^a	50.5 ± 9.02 ^b	36.73 ± 10.57
Kadın/Erkek	5/10	8/7	15/15
AST (U/L)	23.07 ± 6.36 ^c	38.80 ± 16.04 ^d	20.03 ± 4.60
ALT (U/L)	33.80 ± 16.58 ^{c, e}	55.20 ± 30.53 ^b	21.27 ± 9.08
TSH (mIU/mL)	1.4 ± 0.55	1.37 ± 0.72	1.32 ± 0.74
sT3 (pg/mL)	3.30 ± 0.65	3.12 ± 0.57	2.93 ± 0.36
sT4 (ng/dL)	1.36 ± 0.26	1.21 ± 0.18	1.23 ± 0.15
PRL (ng/mL)	8.39 ± 2.37 ^{c, d}	11.50 ± 4.39	11.02 ± 4.56

AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, KHB:Kronik hepatit B, KHC:Kronik hepatit C, PRL:Prolaktin, TSH:Tiroid stimulan hormon, sT3: Serbest T3, sT4: Serbest T4

^aKHB-KHC grupları $p < 0.001$, ^bKHC-Kontrol grupları $p < 0.001$, ^cKHB-KHC grupları $p < 0.05$, ^dKHC-Kontrol grupları $p < 0.05$, ^eKHB-Kontrol grupları $p < 0.05$, ^fKHB-KHC grupları $p < 0.001$)



Şekil 1. Grupların prolaktin, AST ve ALT değerleri (PRL: prolaktin, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT:Alanin aminotransferaz, KHB:Kronik hepatit B, KHC:Kronik hepatit C).

TARTIŞMA

Karaciğer, tiroid hormon metabolizmasında önemli bir role sahip olup T4'ün T3'e oksidatif deaminasyon, deiyodinizasyon ve konjugasyonunu sağlar (12, 13). Bu nedenle de karaciğer hücre fonksiyonlarının etkilenebileceği hastalıklarda tiroid hormon değişikliği görülmesi teorik olarak mümkündür. Kronik hepatiti olan ve karaciğer

hastalığı siroza ilerlememiş çalışma grubumuzda hipofiz-tiroid aksı etkilenmezken, PRL KHB olgularında hem kontrol hem de KHC grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur.

Bugüne kadar yapılan değerlendirmelerde KHC olgularında daha çok tiroid bezinin otoimmün olarak tutulumu üzerinde durulmuş ve bu olgularda otoimmün tiroid hastalığı ve tiroid oto antikor pozitifliği sıklığının arttığı gösterilmiştir (4, 5, 14). Tiroidin otoimmün hastalığının patogenezinde kronik inflamasyon sürecinde arttığı gösterilen gamma interferonun rol oynadığı düşünülmektedir (14). Otoimmün sürecin hepatit tedavisinde kullanılan interferonlar ile daha da arttığı bilinmektedir. Ancak KHB hastalarında tiroidin nasıl etkilendiği ile ilgili net bir veri yoktur. Çalışmamızda her ne kadar ultrasonografik tiroid incelemesi ve tiroid oto antikor düzey tayini yapılmamış olsa da, hem KHB hem de KHC gruplarında tüm olguların oto-tiroid olması nedeniyle primer tiroid disfonksiyonu dışlanabilir. Yine hastalar tiroid disfonksiyonuna neden olma ihtimali olan interferon da kullanmadığından bu ihtimal düşmektedir. Bu nedenle de tiroid-hipofiz aksı konusunda fikir yürütmek mümkün hale gelmiştir. Çalışmamıza göre tiroid-hipofiz aksı ileri karaciğer fonksiyon bozukluğu olmayan

hem KHB hem de KHC olgularında etkilenmemiştir.

Kronik hastalıklarda karşılaşılan bir diğer durum da ötiroid hasta sendromu olup, karaciğer hastalıklarında da sık görülür (15, 16). Ötiroid hasta sendromu gerçek bir hipotiroidizm olmayıp, organizmanın strese karşı bir adaptasyonudur ve klasik olarak TSH normal, sT3 düzeyi düşük olarak izlenir ve hastalık ilerlediğinde sT4 de düşer (15). Olgularımızda ötiroid hasta sendromunun olmaması karaciğer fonksiyonlarının iyi korunmuş olması ile açıklanabilir.

Kronik hepatit olgularında ön hipofizin nasıl etkilendiği çok açık değildir (11). Çalışmamızda ön hipofiz açısından sınırlı bir değerlendirme yapmış olsak da PRL'nin KHB olgularında düştüğünü saptadık. PRL akut ve kronik hastalıklar gibi stres koşullarında arttığı bilinen bir hormondur (17). PRL'nin kronik inflamasyonun yarattığı stres koşullarından etkilenme olasılığına rağmen, çalışmamızda PRL düzeyi KHB olgularında daha düşük olarak bulunmuştur. KHB grubunda karaciğer hasar testlerinden olan ALT düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuş olsa da KHC'ye göre daha düşük bulunmuştur. Bu da KHB grubunda mevcut olan stres faktörünün KHC grubuna göre daha düşük olduğu anlamına gelebilir. Ancak hastalarımızda karaciğerdeki inflamasyonun, dolayısı ile organizmanın içinde bulunduğu stresin derecesinin belirlenmesinde önemli bir rolü olan karaciğer biyopsisinin yapılmamış olması net yorum yapmamızı engellemektedir. Ancak sonuçlarımıza göre hem KHB hem de KHC grubunda henüz PRL artışına neden olacak ciddi bir stresin olmadığı yorumu yapılabilir.

KHB olgularında saptadığımız PRL düşüklüğünün patogenezi net değildir. Ancak bilinmektedir ki endokrin sistem ile immun sistem iç içe çalışmakta ve bu sistemlerden herhangi birine ait patolojiler diğerini kolaylıkla etkilemektedir (20). KHB'nin yarattığı inflamasyon ve bunun sonucunda artan sitokin trafiği PRL salgılayan laktotrop hücreler üzerine inhibitör etki yaratmış olabilir. Ancak bu teorimizin daha detaylı olarak incelendiği, sitokin düzeylerinin de değerlendirildiği çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Kronik hepatit olgularında mevcut karaciğer hastalığının PRL düzeyini etkileme olasılığı olduğu gibi, PRL'nin de karaciğer hastalık sürecini etkileme olasılığı vardır. PRL'nin siroz hastalarında arttığı

ve bunun da östrojenlerin metabolizmasına bağlı olduğu düşünülse de, PRL'nin karaciğer üzerinde rejeneratif etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (18, 19). Nitekim bir çalışmada karaciğerde fibrozis ve siroz olan olgularda normal karaciğere oranla daha fazla PRL reseptörü olduğu gösterilmiştir ve yazarlar bunu PRL'nin hasarlı olan karaciğerdeki rejeneratif etkisine bağlamışlardır (19). Çalışmamızda hastaların gerek klinik olarak normal olması, gerekse karaciğer fonksiyon göstergelerinden olan albumin, protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanının normal olması, karaciğer biyopsisi yapılmamış olsa da kronik hepatitli olgularımızda sirozu dışlamaktadır ve eğer varsa fibrozisin de hafif olduğu anlamına gelmektedir. Bu da PRL düzeyinin kronik hepatit gruplarımızda neden artmadığını açıklayabilir.

Sonuç olarak siroza ilerlememiş hem kronik B hem de kronik C hepatiti olgularında hipofiz-tiroid aksı etkilenmezken, KHB olgularında ön hipofiz hormonlarından PRL düşmektedir. Bu durumda PRL salgılayan hipofizer laktotrop hücrelerin KHB'nin yarattığı etkilere tirotrop hücrelerden daha duyarlı olduğu düşünülebilir. KHB patogeneziinde rol oynayan sitokinler ile PRL düşüşü arasında bir ilişki olup olmadığı daha ileri çalışmalarla değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
2. Munir S, Saleem S, Idrees M, et al. Hepatitis C treatment: current and future perspectives. *Virol J* 2010; 7: 296.
3. Baig S, Alamgir M. The extrahepatic manifestations of hepatitis B virus. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008; 18: 451-7.
4. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Colaci M, Sansonno D, Fallahi P. Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5: 26-34.
5. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Colaci M, Fallahi P. Immunopathogenesis of HCV-related endocrine manifestations in chronic hepatitis and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev*. 2008; 8: 18-23.
6. Zignego AL, Piluso A, Giannini C. HBV and HCV chronic infection: autoimmune manifestations and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 107-11.
7. Acharya JN, Pacheco VH. Neurologic complications of hepatitis C. *Neurologist* 2008; 14: 151-6.
8. Okuse C, Yotsuyanagi H, Koike K. Hepatitis C as a systemic disease: virus and host immunologic responses underlie hepatic and extrahepatic manifestations. *J Gastroenterol* 2007; 42: 857-65.
9. Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2467-78.
10. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, Boissier MC. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 633-8.
11. Zietz B, Lock G, Plach B, et al. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-glandular axes and relation to Child-Pugh classification in male patients with alcoholic and virus-related cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 495-501.
12. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006; 116: 2571-79.
13. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002; 23: 38-89.
14. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* 2006; 16: 563-72.
15. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 657-72.
16. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol* 2010; 205: 1-13.
17. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Hypothalamus and pituitary gland. Anterior pituitary hormones. In: Gardner DG, Shoback D eds. *Basic and Clinical Endocrinology*. 8th ed. New York:Mc Graw Hill, 2007: 118-19.
18. Kloehn S, Otte C, Korsanke M, et al. Expression and distribution of the prolactin receptor in normal rat liver and in experimental liver cirrhosis. *Horm Metab Res* 2001; 33: 394-401.
19. Simon-Holtorf J, Mönig H, Klomp HJ, Reinecke-Lüthge A, Fölsch UR, Kloehn S. Expression and distribution of prolactin receptor in normal, fibrotic, and cirrhotic human liver. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 584-9.
20. Webb P, Baxter JD. Introduction to Endocrinology. Relationships between hormones and other signaling molecules. In: Gardner DG, Shoback D (eds). *Basic and Clinical Endocrinology*. 8th ed. New York:Mc Graw Hill, 2007: 6.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Ayşe Nur TORUN,
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Yenişehir Kampüsü, 63300, ŞANLIURFA
e-mail: aysenurizol@yahoo.com