

Kronik Hepatit B ve Kronik Hepatit C'li Hastalarda Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid Otoantikorlarının Değerlendirilmesi¹

EVALUATION OF THYROID FUNCTION AND THYROID AUTO-ANTIBODIES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B AND C

Salih CESUR*, Kemal AKIN**, Fahrettin ALBAYRAK*, Halil KURT*

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD,

** Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Kronik hepatit B ve C'li hastalarda çeşitli otoimmün tiroid hastalıklarının geliştiği bildirilmektedir. Bu çalışmada 240 kronik hepatit B hastası ile 30 kronik hepatit C hastasında tiroid fonksiyon testlerindeki anormallikler ve tiroid otoantikorların varlığı araştırılmıştır.

Kronik hepatit B'li 240 hastanın 2'sinde (%0,8) T₃, T₄ yüksekliği, 6'sında (%2,5) TSH düşüklüğü 16'sında (%6,6) Anti-Tiroid Peroksidaz antikoru (Anti-TPO) pozitifliği, 9'unda (%3,7) Anti-Tiroglobulin antikoru (Anti-Tg) pozitifliği saptandı.

Kronik hepatit C'li 30 hastanın 2'sinde (%6,6) T₃, T₄ yüksekliği, 1'inde

(%3,3) TSH düşüklüğü, 2'sinde (%6,6) Anti-Tg, 2'sinde(%6,6) Anti TPO antikoru pozitifliği saptandı.

Sonuç olarak, kronik hepatit B ve C ile özellikle otoimmün tiroid hastalıkları arasında ilişki olabileceği görüşüne vardık.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, C,
Tiroid fonksiyon testleri,
Anti-tiroid antikorlar

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:66-69

Summary

Recently, it has been reported that patients with chronic hepatitis B and C develop various auto-immune thyroid diseases. The aim of this study was to investigate whether there were anti-thyroid auto-antibodies and whether thyroid function was abnormal in 240 patients with chronic hepatitis B and 30 patients with chronic hepatitis C.

Of 240 patients with chronic hepatitis B, two (0.8%) had high levels of T₃ and T₄, six (2.5%) had low levels of TSH and sixteen (6.6%) had anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) positivity and nine (3.7%) had anti-thyroglobulin antibody (anti-Tg) positivity.

Of 30 patients with chronic hepatitis C, two (6.6%) had high levels of T₃ and T₄, one (3.3%) had low levels of TSH, two (6.6%) had anti-Tg positivity and two (6.6%) had anti-TPO positivity.

As a result we concluded that there could be a relation between auto-immune thyroid diseases and chronic hepatitis B and C.

Key Words: Chronic hepatitis B and C,
Thyroid function tests,
Anti-thyroid antibodies.

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:66-69

Viral hepatit virusleri diye adlandırılan A,B,C,D,E, G gibi hepatotropik virüslerin farklı mekanizmalarla ekstrahepatik semptom ve lezyonlara sebep olduğu son 30 yıldan beri bildirilmektedir. Bu virüslerin ekstrahepatik lezyonlarının patogenezi, immunolojik mekanizmalar aracılığıyla indirekt veya sitopatik etkisi ile direkt kabul edilir. Hepatit B genellikle immün sistem aracılığıyla indirekt, hepatit C ise sitopatik etkisiyle direkt olarak karaciğer hasarı ve ekstrahepatik bulgulara neden olur (1).

Kronik hepatit B ve C'ye tiroid fonksiyon testleri bozuklukları ve otoimmün tiroid hastalıkları eşlik edebilir. Ayrıca kronik hepatit B ve C'li hastalarda interferon (IFN) tedavisinin yan etkisi olarak da tiroid otoantikorları ve otoimmün tiroidit gelişebilir. (2-5). Bu çalışmada, kronik hepatit B ve kronik hepatit C' li hastalarda tiroid fonksiyon testleri bozuklukları (hipertiroidi, hipotiroidi) ve tiroid otoantikorlarının sıklığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Eylül 2000-Temmuz 2001 tarih-

leri arasında İnfeksiyon Hastalıkları ve Dahiliye polikliniğine müracaat eden toplam 240 kronik hepatit B hastası (102 kadın, 138 erkek, 212 asemptomatik taşıyıcı, 28 kronik aktif hepatit, yaş ortalaması 28.6) ile 30 kronik hepatit C hastası (12 kadın, 18 erkek, yaş ortalaması: 36.4) dahil edildi.

Kronik hepatit tanısı klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak kondu. En az 6 aydan beri HbsAg pozitifliği devam eden, serum transaminazları normalin en az 1,5 katı yüksek (Normal değeri: 40 MIU/ml), HBV-DNA pozitif, karaciğer histopatolojik incelemesi kronik hepatitle uyumlu olgular kronik aktif hepatit B, serum transaminazları normal, en az 6 ay süreyle HbsAg pozitif, AntiHBe pozitif, HBV-DNA negatif olgular asemptomatik taşıyıcı olarak kabul edildi. Kronik aktif hepatit B'li 28 hastanın 22'sinin Knodell histolojik aktivite indeksi (KHAİ) 0-4 arasında, 6 hastanın ise KHAİ 4-8 arasında idi. En az 6 aydan beri Anti-HCV pozitifliği devam eden, serum transaminazları normalin en az 1,5 katı yüksek (Normal değeri: 40 MIU/ml), HCV-RNA pozitif, karaciğer histopatolojik incelemesi kronik hepatitle uyumlu olgular kronik hepatit C olarak kabul edildi. Serumda anti-HCV, HBsAg, HbeAg, Anti-Hbe, HBcIgG ELISA (axsym, Abbott, USA) ile, tiroid fonksiyon testleri, anti-TPO ve anti-Tg ise indirekt immün floresan yöntemiyle araştırıldı. Serumda HBV-DNA ve HCV-RNA ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tayin edildi. Kronik aktif hepatitli 28 hastanın 16'sında (%57) interferon tedavisi kullanımı öyküsü vardı. Kronik hepatit B ve C'li hastaların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Khi-Kare ve Fisher's-Exact testleri kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede $p \leq 0.05$

anamlı olarak değerlendirildi, $p \geq 0.05$ ise anlam değil olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 240 kronik hepatit B (KHB), 30 kronik hepatit C (KHC) hastasındaki tiroid fonksiyon testleri bozuklukları (hipertiroidi, hipotiroidi) ve tiroid otoantikörlerinin pozitiflik oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kronik hepatit B ve C'li hastalar tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ($P > 0.05$).

Tiroid fonksiyon testleri ve otoantikörleri ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($P > 0.05$). İnterferon tedavisi alan hastaların 2'sinde (%12.5) Anti-TPO pozitifliği, 1'inde (%6.3) ise Anti-Tg pozitifliği, 1 (%6.3) hastada ise hem anti-TPO hem de anti-Tg pozitifliği saptandı. İnterferon tedavisi alan hastalarda tiroid fonksiyon testleri bozukluğu saptanmadı. Kronik hepatit C'li hastaların ise hiçbirinde interferon kullanımı öyküsü yoktu.

Tartışma

Kronik hepatit B'de özellikle de kronik hepatit C'de hem primer hastalığa hem de interferon tedavisinin yan etkisine bağlı olarak tiroid fonksiyon testleri bozuklukları, tiroid otoantikörleri ve otoimmün tiroid hastalıkları görülebilir. Hipotiroidi, hipertiroididen daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda kronik hepatit C'li kadınlarda antitiroid antikörlerin sıklığının yüksek olduğu bildirilmektedir. Ancak, Hashimoto tiroiditli hastalarda HCV enfeksiyonu sıklığının arttığı görüşü

Tablo 1. KHB ve KHC'li hastalarda tiroid fonksiyon testleri bozuklukları ve tiroid otoantikörleri pozitiflik oranları

	Sayı	T3,T4 yüksekliği (%)	TSH düşüklüğü (%)	Anti-TPO pozitifliği (%)	Anti-Tg pozitifliği (%)
Asemptomatik HBsAg Taşıyıcısı	212	2/212(%0.9)	6/212 (%2.8)	10/212(%4.7)	6/212 (%2.8)
Kronik aktif hepatit	28	0/28 (0)	0/28 (0)	6/28 (21)	3/28(11)
İnterferon tedavisi alan KHB'li hastalar	16	0/16	0/16	2/16(13)	1/16 (6.3)
KHC'li hastalar	30	2/30 (6.6)	1/30 (%3.3)	2/30 (%6.6)	2/30 (%6.6)
P değeri		P=0.06	P>0.05	P>0.05	P>0.05

doğrulanmamıştır (6). Uzun süreli interferon tedavisi sırasında organa spesifik ve nonspesifik otoantikörler görülebilmektedir. Preziati ve arkadaşları (4) interferon alfa tedavisi alan 86 kronik hepatit C (KHC) hastasının % 9,3'ünde, 51 kronik hepatit B (KHB) hastasının ise %3,9'unda başlangıca göre klinik ve/veya biyokimyasal tiroid fonksiyon bozukluğu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, ötiroid olan 78 KHC'li hastanın 33'ünde (%42,3), 49 KHB'li hastanın 5 inde (%10,2) anti-tiroid otoantikörleri (ATA) pozitifliği bildirmişlerdir. Tran ve arkadaşları interferon tedavisi uygulanmayan KHC'li olgularda %12,5 oranında ATA pozitifliği saptamış ve bu oranın kadınlarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (7,8). Fateron ve arkadaşları ise KHC'li hastalarda interferon tedavisi öncesinde %17 oranında ATA pozitifliği saptamışlardır (7). Quaranta ve arkadaşları ise ATA pozitif olgularda anti-HCV pozitifliğini %5,8 oranında bildirmişlerdir (7, 9).

HCV 'nin otoimmün tiroid hastalığını uyardığı düşünülmektedir. HCV infeksiyonunda tiroid antikörlerinin sıklığı artmasına rağmen, otoimmün tiroid disfonksiyonu sıklığı düşüktür. Otoimmün tiroidit gelişimi c DNA kodonu GOR 47-1'e (anti-GOR) yönelmiş anti HCV antikörleriyle koreledir. İnterferon tedavisi KHC'li hastalarda tiroid fonksiyonlarını uyarır ve otoantikoru olan hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğunu hızlandırır. İnterferon tedavisi yan etkisi olarak ATA ve ANA'ları gelişebilir (9-11).

Çalışmamızda interferon tedavisi alan ve ATA pozitifliği saptanan KHB ve KHC'li hastalarda daha önceki değerlerini bilmediğinden bunun primer hastalıktan mı yoksa interferon tedavisinin yan etkisinden mi kaynaklandığını belirlemek mümkün olmamıştır. Tiroid otoantikörleri ile anti-HCV arasında çapraz reaksiyon olması ve buna bağlı olarak yalancı pozitif sonuçların alınması mümkündür.

Ancak, Quaranta ve arkadaşları ATA'ları ile anti-HCV arasında çapraz reaksiyon bulunmadığını belirtmişlerdir (7,9). Acar ve arkadaşları (12) 54 otoimmün tiroid hastalığı (Basedow ve Hashimoto

tiroidini içeren) olgusunda anti-HCV pozitifliğini 2 kişide (%3,7) pozitif bulurken, kontrol grubu olarak seçtikleri 495 kan donorünün 7'sinde (%1,4) anti-HCV pozitifliği saptamışlar ve her iki grup arasında anti-HCV pozitifliği açısından istatistiksel fark bulamamışlardır. Ersöz ve arkadaşları (13) 23 kronik hepatit C'li hastanın 4'ünde (%17,4) ATA pozitifliği bildirmişlerdir. Bu oran bizim kronik hepatit C'li hastalarda saptadığımız %3,7-%6,6'lık orandan yüksektir. Karabulut ve arkadaşları (14) 11 kronik hepatit C'li hastanın 2'sinde (Anti-TPO ve Anti-Tg pozitifliği bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, hem KHB hem de KHC'li hastalarda saptadığımız ATA sıklıkları KHB ve KHC ile otoimmün tiroid hastalıkları (Hashimoto, Graves vb). arasında yakın ilişki bulunduğu dair yayınları destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, kronik hepatit B ve C ile otoimmün tiroid hastalıkları arasındaki ve interferon tedavisi ile tiroid otoantikörleri arasındaki ilişkinin aydınlatılması, risk faktörlerinin belirlenmesi için daha fazla sayıda kontrollü klinik çalışmaların yapılmasına gerek olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Uzunaliçoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar. Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (eds) Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001: 297-302.
2. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, et al. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic virus infection: a prospective controlled study. Clin Endocrinol 1999 Apr; 50 (4): 503-9.
3. Chung YH, Shong YK.-Development of thyroid autoimmunity after administration of recombinant human interferon-alpha 2b for chronic viral hepatitis. Am J Gastroenterol 1993 Feb; 88 (2): 244-7.
4. Preziati D, La Rosal, Covini G, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. Eur J Endocrinol 1995 May; 132 (5): 587-93.
5. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extra hepatic manifestations of hepatitis C virus infection. J Hepatol 1999; 31 Suppl 1: 210-6.
6. Broussolle C, Steineur MP, Bailly F, et al. Hepatitis C virus infection and thyroid diseases. Rev Med Interne 1999 sept; 20 (9): 766-73.
7. Çolak D, Gültekin M, Başustaoğlu A ve ark. Anti-HCV pozitif olgularda otoantikörler. Mikrobiyol Bül 1996: 30: 65-8.

8. Tran A, Quaranta JF, Benzahen S. High prevalence of thyroid autoantibodies in prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253-7.
 9. Quaranta JF, Tran A, Regnier D. High prevalence of antibodies to hepatitis C virus (HCV) in patients with anti thyroid autoantibodies. *J Hepatol* 1993; 18: 136-8.
 10. Pittau E, Bogliolo A, Tinti A, et al. Development of arthritis and hypothyroidism during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Clin Exp Rheumatol* 1997 Jul-Aug; 15 (4): 415-9.
 11. Cosserrat J, Cacoub P, Bletry O. Immunologic disorders in C virus chronic hepatitis Nephro Dial Transplant 1996 11 sup4. p: 31-5.
 12. Acar A, Erol S, Karabulut L, Dinç E, Özpaçacı T. Otoimmün tiroid hastalıkları ve hepatit C virüsü. 17. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Antalya, 2000, P 360.
 13. Ersöz G, Kandemir Ö, Kaya A. Kronik C hepatitli olgularda otoimmün göstergeler. V. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu program ve kongre kitabı, 9-11 Kasım 2000, Ankara, P-C18.
 14. Karabulut L, Sağun G, Acar A. Viral hepatitler ve otoimmünite. 17. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Antalya, 2000, P 336.
-
- Geliş Tarihi:** 08.11.2001
- Yazışma Adresi:** Dr. Salih CESUR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Bakterioloji ve
İnfeksiyon Hastalıkları AD, ANKARA
- [¶]3. Ulusal İç Hastalıkları Kongresinde poster olarak sunulmuştur (26-30 Eylül 2001, Antalya)