

Karaciğer Sirozunda Seks ve Tiroid Hormonları Metabolizması

Dr. Erden ERDİL, Dr. Hakan AKBULUT, Dr. İrfan SOYKAN, Dr. İ. Safa YILDIRIM,
Dr. Bekir ÇAKIR, Dr. Serap HAZNEDAROĞLU

Özet: Karaciğer sirozlu erkek olgularda seks hormonları ve tiroid hormonları metabolizmasındaki değişikliklerin araştırılmasının amaçlandığı bu çalışmaya sirozlu erkek hasta (ort yaş: 49,6 [26-68] ve kontrol olarak da 42 sağlıklı erkek (ort yaş: 44,3 [24-66] alınmıştır. Her iki grupta serum testosteron, östradiol, DHEA-S, T3, T4, TSH, prolaktin, LH, FSH, progesteron düzeyleri ve testis hacimleri ölçüldü. Sirozlu vakalar hem kontrol grubu ile ve hem de kompanze dekompanze olmak üzere kendi aralarında karşılaştırıldı.

Karaciğer sirozlu vakalarda serum DHEA-S ve T3 düzeyleri ve testis hacimleri kontrol grubundakine göre daha düşük (sırasıyla 42.57 ± 39.81 vs 273.4 ± 100.34 ng/dl, $p < 0.005$; 72.27 ± 31.45 vs 139.0 ± 19.2 ng/dl $p < 0.05$; 22.40 ± 4.10 ml vs 41.89 ± 2.82 ml, $p < 0.05$) bulunurken serum prolaktin ve progesteron düzeyleri ise daha yüksek (sırasıyla 14.17 ± 8.89 vs 9.66 ± 4.15 ng/ml, $p < 0.05$; 0.26 ± 0.15 vs 0.46 ± 0.28 ng/ml, $p < 0.05$) bulundu. Serum testosteron, östradiol, T4, TSH, LH ve FSH düzeyleri bakımından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Dekompanze sirozlu hastalarda serum testosteron ve T3 düzeyleri kompanze sirozlu hastalardakine göre daha düşük (sırasıyla 6.34 ± 4.04 vs 9.91 ± 5.61 ng/dl, $p < 0.05$; 67.06 ± 28.83 vs 99.07 ± 32.81 ng/dl, $p < 0.05$) bulundu. İki grup arasında serum östradiol, T4, TSH, LH ve FSH, prolaktin, progesteron, DHEA-S düzeyleri ve testis hacimleri yönünden anlamlı fark bulunamadı. Karaciğer sirozlu hastalarda testis hacminde ve serum testosteron düzeylerindeki azalmaya rağmen serum gonadotropin düzeylerinin normal olması bu vakalarda hipotalamo-hipofizer bir defekt bulunduğunu düşündürmektedir. Ayrıca serum testosteron ve T3 düzeyleri takibinin karaciğer sirozlu vakalarda yararlı bir prognostik indeks olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer sirozu, tiroksin, triiyodotironin, DHEA-S, Östradiol, progesteron gonadotropinler, prolaktin, testis.

Karaciğer birçok hormonun metabolik yıkımında rol oynaması ve ayrıca birçok hormonun da etkisi için hedef organ olması nedeni ile endok-

Summary: SEX AND THYROID HORMONE METABOLISM IN LIVER CIRRHOSIS

In this controlled study, we studied the changes in sex and thyroid hormone metabolism in male patients with liver cirrhosis. Forty-three patients with liver cirrhosis, 7 compensated and 36 decompensated, and forty-two healthy men were included. Serum testosterone, estradiol, DHEA-S, T3, T4, TSH, prolactin, LH, FSH and progesterone levels and testes volumes were measured. While serum DHEA-S T3 levels in patients were significantly lower than that of the control group (42.57 ± 39.81 vs 273.4 ± 100.34 ng/dl, $p < 0.005$; 72.27 ± 31.45 vs 139.0 ± 19.2 ng/dl, $p < 0.05$, respectively), the serum prolactin and progesterone levels were significantly higher in the patients group (14.17 ± 8.89 vs 9.66 ± 4.15 ng/ml, $p < 0.05$; 0.26 ± 0.15 vs 0.46 ± 0.28 ng/ml, $p < 0.05$, respectively). There were no significant difference in serum levels of testosterone, estradiol, T4, TSH, LH, and FSH between two groups. Serum testosterone and T3 levels were also significantly lower in decompensated cirrhotic patients compared to compensated ones (6.34 ± 4.04 vs 9.91 ± 5.61 ng/dl, $p < 0.05$; 67.06 ± 28.83 vs 99.07 ± 32.81 ng/dl, $p < 0.001$, respectively).

In spite of the decrease in serum testosterone levels and testes volumes in cirrhotic patients, the normal serum gonadotrophine levels suggest a defect in hypothalamus-hypophysis axis. Also it is concluded that the serum testosterone and T3 levels may be a prognostic index in the management of patients with liver cirrhosis.

Key words: Liver cirrhosis, thyroxine, triiodothyronine, THEA-S, estradiol, progesterone, gonadotrophines, prolactin, testes

rin sistemin çalışmasında önemli bir yer tutar (1). Karaciğerin normal yapısının ve fonksiyonunun bozulduğu sirozlu hastalarda seks ve tiroid hormonları metabolizmasında değişiklikler olduğu uzun süredir bilinmektedir. Değişik etyolojili karaciğer sirozlu erkek hastalarda hipogona-

Zekai Tahir Burak Doğum Evi, Dahiliye Polikliniği.
İbn-i Sina Hastanesi T. Onkoloji, Gastroenteroloji Bilim Dalı.
SSK Ankara Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği.

Tablo I: Hasta ve kontrol grubunun özellikleri.

	Hasta grubu	Kontrol grubu
Hasta sayısı	43	42
Yaş	49.6±10.0 (26-68)	44.3±13.0 (24-66)
Etyoloji	*Viral	
Komp. der.	*Alkolik	
	*Kompanze	
	*Dekompanze	
	36	

dizm ve feminizasyon gelişmesi ve ayrıca oral kontraseptif kullanan kadınlarda karaciğer tümörlerinin geliştiğine ilişkin yayınlar klinisyenleri karaciğer ve seks hormonları arasındaki ilişkiyi araştırmaya yöneltmiştir(2-5). Karaciğerin, tiroid hormonu konjugasyonu, safra ile atılımı, oksidatif deaminasyonu ve periferde T-3'e deiyodinasyonundaki rolleri nedeniyle karaciğer sirozlu hastalarda tiroid hormon metabolizması ile ilgili olarak bugüne kadar yapılan çalışmalardan çelişkili sonuçlar bildirilmiştir(1,6-9).

Kontrollü olarak planlanan bu çalışmada, karaciğer sirozlu erkek hastalarda seks ve tiroid hormonları metabolizmasındaki ev testis hacimindeki değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya kliniğimizde izlenen 7'si kompanze ve 36'sı dekompanze olmak üzere 43 karaciğer sirozlu erkek hasta (ort. yaş-49) ve kontrol olarak da 42 sağlıklı erkek (ort. yaş-44) alınmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Hormon ölçümleri için kan örnekleri sabah saat 08:00'de alınarak santifüjle serumları ayrılmış ve ölçüm yapılana kadar -20°C'de saklanmıştır. Hormon düzeyi ölçümleri radioimmünoassay (RIA) (LKB-Wallac 1277 Gamma Master) yöntemi ile yapılmıştır. Testis hacimleri palpasyonla ve üzerinde 1den 25ml'ye kadar değerler bulunan orkidometre ile karşılaştırılarak ölçülmüştür. İstatistiksel değerlendirmede "Student's t" testi ve "korelasyon analizi" kullanılmıştır.

BULGULAR

Karaciğer sirozlu hastalarda serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve T-3 düzeyleri kontrol grubundakine göre daha düşük (sırasıyla

Tablo II: Hasta ve kontrol gruplarında hormon düzeyleri ve testis hacimleri.

	Hasta (n= 43)	Kontrol (n= 42)
Testosteron (ng/dl)	6.92 ± 4.46	6.06 ± 1.66
Östradiol (pg/ml)	38.56 ± 13.03	42.38 ± 15.45
DHEA-S (ng/dl)	42.57 ± 39.81	273.74 ± 100.34
Progesteron (ng/ml)	0.46 ± 0.28	0.26 ± 0.15
Prolaktin (ng/ml)	14.17 ± 8.89	9.66 ± 4.15
LH (mIU/ml)	12.03 ± 6.31	11.54 ± 3.09
FSH mIU/ml)	12.73 ± 9.16	13.28 ± 2.78
T3 (ng/dl)	72.27 ± 31.45	139.0 ± 19.2
T4 (µg/dl)	8.35 ± 2.25	8.54 ± 1.55
TSH (mIU/ml)	1.72 ± 0.66	1.91 ± 0.90
Sağ testis hacmi (ml)	11.37 ± 4.12	21.54 ± 3.21
Sol testis hacmi (ml)	11.13 ± 4.09	20.35 ± 2.56

la 42.57±39.81 vs 273.4±100.34 ng/dl, $p<0.005$; 72.27±31.45 vs 139.0±19.2 ng/dl, $p<0.05$) bulunmuştur. Buna karşılık serum prolaktin ve progesteron düzeyleri ise daha yüksek (sırasıyla 14.17±8.89 vs 9.66 ±4.15 ng/ml, $p<0.05$; 0.26 ± 0.15 vs 0.46±0.28 ng/ml, $p<0.05$) bulunmuştur. Serum testosteron, östradiol, T4, TSH, LH ve FSH düzeyleri bakımından ise iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Karaciğer sirozlu vakalarda ise testis hacimleri kontrol grubundakine göre anlamlı olarak daha düşük (22.40±4.10 ml vs 41.89±2.82 ml, $p<0.05$) bulunmuştur (Tablo II).

Karaciğer sirozlu vakalar kompanzasyon durumuna göre iki gruba ayrılarak incelendiğinde serum testosteron ve T3 düzeyleri dekompanze sirozlu hastalarda kompanze olanlardakine göre daha düşük (6.34 ± 4.04 vs 9.91 ± 5.61 ng/dl, $p<0.05$; 67.06 ± 28.83 vs 99.07 ± 32.81 ng/dl, $p<0.001$) bulundu. Bu iki grup arasında serum östradiol, T4, TSH, LH, FSH, prolaktin, progesteron

Tablo III: Kompanze ve dekompanze karaciğer sirozlu vakalarda hormon düzeyleri ve testis hacimleri.

	Kompanze (n:7)	Dekompanze (n:36)
Testosteron (ng/dl)	9.91 ± 5.61	6.34 ± 4.04
Östradiol (pg/ml)	18.62 ± 16.84	42.43 ± 68.2
DHEA-S (ng/dl)	53.44 ± 42.87	40.46 ± 39.48
Progesteron (ng/ml)	0.35 ± 0.28	0.48 ± 0.28
Prolaktin (ng/ml)	10.24 ± 4.74	14.94 ± 9.35
LH (mIU/ml)	8.51 ± 4.52	12.71 ± 6.43
FSH (mIU/ml)	7.55 ± 3.32	13.74 ± 9.61
TSH (mIU/ml)	1.85 ± 0.79	1.69 ± 0.64
T3 (ng/dl)	99.07 ± 32.81	67.06 ± 28.83
T4 (µg/dl)	8.00 ± 2.54	8.41 ± 2.22
Sağ testis hacmi (ml)	13.42 ± 7.11	10.97 ± 3.28
Sol testis hacmi (ml)	13.42 ± 6.92	10.69 ± 3.26

teron, DHEA-S düzeyleri ve testis hacimleri yönünden anlamlı fark bulunamadı (Tablo III).

TARTIŞMA

Karaciğer parankim hastalıklarında seks ve tiroid hormon metabolizmasındaki değişikliklere ilişkin literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Sirozlu erkek hastalarda dolaşımdaki testosteronun önemli bir kısmı testislerden değil, adrenal kaynaklı androstenedion'un periferik dokularda testosterona dönüşümünden oluşur. Normalde ise bu oran %1 civarındadır(1). Karaciğer sirozlu erkek hastalarda yapılan bazı çalışmalarda(3-5) total plazma testosteron konsantrasyonu normal kontrollerdekine göre düşük bulunurken diğer bazı çalışmalarda ise normallerdekinden farklı bulunamamıştır (10,11). Çalışmamızda da sirozlu vakalarda testosteron düzeyi bakımından anlamlı fark izlenmemiştir.

Östradiol karaciğerde metabolize olmaktadır. Bununla uyumlu olarak kronik karaciğer hastalığı olanlarda gelişen feminizasyonun azalmış östrojen metabolizmasından kaynaklandığına ilişkin görüşler ileri sürülmüşse de çeşitli çalışmalarda bu hastalarda porto-sistemik şantlara bağlı olarak perifer dokularda testosteronun östradiole dönüşümünün arttığı gösterilmiştir(1,12-14). Ayrıca yine bu hastalarda karaciğerde metabolize olamayan androjenlerin meme dokusunda östrojen sentezine katkıda bulunduğu da çalışmaları bildirilmiştir(1,15). Karaciğer sirozlu erkek hastalarda östradiol düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir(1,10,16). Çalışmamızda da serum östradiol açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlemedik. DHEA düzeyleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda karaciğer sirozunda hepatik metabolizmasında artış olduğu ileri sürülmüştür(1,17). Bununla paralel olarak da bu hastalarda serum DHEA düzeyleri normallerdekine göre düşük bulunmuştur(1,17). Bizim çalışmamızda da DHEA düzeylerini hasta grubunda belirgin olarak daha düşük bulundu($p<0.005$). Karaciğer parankim hastalığında muhtemelen azalmış metabolizma hızının sonucu olarak, serum progesteron düzeylerinde artma olabilmektedir(1). Buna paralel olarak çalışmamızda da hasta grubunda progesteron düzeyleri artmış olarak bulundu($p<0.05$).

Karaciğer sirozlu erkek hastalarda plazma gonadotropin düzeyi ile ilgili çalışmalarda düşük, normal veya yüksek sonuçlar bildirilmiştir (1, 12, 13). Çok merkezli bir çalışmada 117 sirozlu erkek hastanın %64-73 ünde LH (luteinleştirici hormon) düzeyleri normal, %16-32 sinde yüksek ve %4-11 inde ise düşük bulunmuştur. Yine bu hastaların %82 sinde FSH (follikül stimulan hormon) düzeyleri normal, %9-10 unda yüksek ve %8-9 unda ise düşük bulunmuştur (12). FSH ve LH düzeyleri genellikle dekompanze hastalarda daha düşük olarak bulunmuştur. Bu çalışmada normal LH düzeyi olan hastalarda plazma testosteron düzeylerinin düşük olarak bulunması daha çok primer testis yetmezliğini düşündürmektedir. Primer testis yetmezliği olan hastalarda LH-RH (LH releasing hormone) stimülasyonuna LH cevabı çok artmış olarak bulunurken kompanze sirozlu hastalarda bu cevap normal olarak da bulunabilmektedir, dekompanze hastalarda ise azalma izlenebilmektedir(1). Bu çalışmada da LH ve FSH düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır.

Karaciğer sirozlu erkek hastalarda jinekomasti ve hipogonadizm gelişmesinde prolaktin sekresyonunun rolü tam olarak bilinmemektedir. Ancak sirozlu hastalarda genellikle normal veya artmış bazal serum prolaktin düzeyleri bildirilmektedir (1). Çalışmamızda da sirozlu hastalarda serum prolaktin düzeyleri daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Karaciğer hastalıklarında gelişen hiperprolaktinemilerin mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Karaciğer sirozlu hastalarda T4 ün üretim hızı hafif olarak azalmıştır. Yapılan çalışmalarda T4 düzeyleri genellikle normal düzeylere yakın bulunmuştur(1) Ancak ilerlemiş hastalığı olanlarda tiroksin bağlayan protein yapımındaki azalma sonucu total T4 düzeyinde azalma ile birlikte serbest T4 düzeyinde artış izlenmektedir(1). Karaciğer hastalıklarında T4 ün T3 e dönüşümündeki azalmanın sonucu olarak T3 düzeylerinde azalmalar olduğu bildirilmiştir(19). Ayrıca karaciğer fonksiyonlarında normalleşmeyle birlikte T3 düzeylerinin de yükseldiği bildirilmiştir. Yine T3 düzeylerindeki azalma ile bu hastalarda izlenen TSH artışları arasında bir

korelasyon olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir(1,19,20). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak T3 düzeylerinde azalma ($p<0.005$) izlenirken, TSH düzeylerinin normal olması literatür ile uyumlu değildi. Hasta grubunda ki T4 düzeylerinin normal olması daha önce yapılan çalışmalarda sonuçlar ile uyumlu idi(1,7). Yine dekompanze hasta grubunda T3 düzeyleri kompanze gruptakine göre anlamlı olarak daha düşük olması literatür ile uyumlu bulundu.

Karaciğer sirozlu erkek hastalarda testisler genellikle etkilenmektedir. Gluud ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada karaciğer sirozlu hastalarda ortalama testis hacmi 12 ml (3-25 ml) olarak bulunmuştur(11). Başka bir çalışmada ise Kent

ve ark.ı sirozlu 22 erkek hastanın 4 ünde bilateral ve 4 ünde de ünilateral olmak üzere 8 tanesinde testis atrofisi bildirmişlerdir(18). Çalışmamızda da hasta grubunda testis hacimleri kontrol grubundakine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu (ort 22 ml vs 42 ml, $p<0.05$) izlendi.

Karaciğer sirozlu hastalarda testis hacminde ve serum testosteron düzeylerindeki azalmaya rağmen serum gonadotropin düzeylerinin normal olması ve vakalarda hipotalamo hipofizer bir defekt bulunduğunu düşündürmektedir. Ayrıca serum testosteron ve T3 düzeyleri takibinin karaciğer sirozlu vakalarda yararlı bir prognostik indeks olabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ralph Wright GH, Millward-Sadler KGMM, Alberti S, et al. The liver and the endocrine system. In: Johnston DG and Alberti KGMM, eds. Liver and Biliary Disease, London, 1985; 161-188.
2. Johnson PJ. Sex hormones and the liver. Clinical Science 1984; 66: 369-76.
3. Coppage WS and Cooner AE. Testosterone in human plasma. NEJM 1973; 273: 902-7.
4. Distiller LA, Sagel J, Dubowitz B, et al. Pituitary gonadal function in men with alcoholic cirrhosis of the liver. Hormone Met Res. 1976; 8:461-65.
5. Chopra IJ, Tulchinsky D, and Greenway FL. Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. Ann Internal Med 1973; 79: 198-203.
6. Campillo B, Bories PN, Devanlay M, et al. The thermogenic and metabolic effects of food in liver cirrhosis: Consequences on the storage of nutrients and the hormonal counterregulatory response. Metabolism 1992; 41(5): 476-482.
7. Nomura S, Pittman CS, Chambers JB, et al. Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. J Clin Invest. 1975; 56: 643-652.
8. Borzio M, Caldara R, Borzio F, et al. Thyroid function tests in chronic liver disease: Evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. Gut 1983; 24: 631-636.
9. Cuttelod S, Le Marchand-Beraud T, Magnenat P, et al. Effect of age and role of kidneys and liver on thyrotropine turnover in man. Clin Exp Metabolism 1974; 23: 101-13.
10. Galvao-Teles A, Aderson DC, Burke CW, et al. Biologically active androgens and estradiol in men with chronic liver disease. Lancet, I, 1973; 173-77.
11. Gluud C and Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Serum testosterone concentrations in men with alcoholic cirrhosis: Background for variation. Metabolism 1987; 36(4): 373-78.
12. Baker HWG, Burger HG, de Kretser DM, et al. A study of the endocrine manifestations of hepatic cirrhosis. Quarterly J Med 1976; 45: 145-178.
13. Wang YJ, Lee SD, Lin HC, et al. Changes of sex hormone levels in patients with hepatitis B virus-related post necrotic cirrhosis: relationship to the severity of portal hypertension. J. Hepatol 1993; 18(1): 101-105.
14. Van Thiel DH and Loriox DL. Evidence for an adrenal origin of plasma estrogens in alcoholic men. Metabolism 1979; 28: 536-41.
15. Van Thiel DH, Gavalier JS, Slone FS, et al. Feminisation in alcoholic men due in part to portal hypertension: A rat model. Gastroenterology 1980; 78: 81-91.
16. Van Thiel DH, Lester R and Sherins RJ. Hypogonadism in alcoholic liver disease; evidence for a double defect. Gastroenterology 1974; 67: 1188-99.
17. Guechot J, Peigney N, Ballet F, et al. Sex hormone imbalance in male alcoholic cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. Cancer 1988; 62: 760-62.
18. Lampropoulou-Karatzas C, Goritsas P, Makri MG. Low serum testosterone: a special feature of hepatocellular carcinoma. Eur J Med 1993; 2(1): 23-27.
19. Becker U, Gluud C and Bennett P. Thyroid hormones and thyroxine binding globuline in relation to liver function and serum testosterone in men with alcoholic cirrhosis. Acta Med Scand 1988; 224: 367-73.
20. Udaya M, Kabadi M, Bhartur N, et al. Serum T3 and reverse T3 levels in hepatic cirrhosis: Relation to hepatocellular damage and normalization on improvement in liver dysfunction. Am J Gastroenterol 1983; 78(11): 750-55.