

T.C.  
DOKUZEYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
GASTROENTEROLOJİ BÖLÜMÜ  
İZMİR

VİRAL HEPATİTLERE BAĞLI KRONİK KARACİĞER VE SİROZ  
HASTALARINDA HORMONAL DÜZENSİZLİKLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. İLKAY ŞİMŞEK

GASTROENTROLOJİ  
UZMANLIK TEZİ  
UZMAN DR. AYFER SERİN

TEMMUZ 2006  
İZMİR

## TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji İhtisası eğitimim süresince değerli yardımları olan tez danışmanım ve Gastroenteroloji Bölüm Başkanı Prof. Dr. İlkey Şimşek'e, tezin hazırlanması aşamasında büyük katkıları olan Yard. Doç. Dr. Mesut Akarsu ve Yard. Doç. Dr. Müjde Soytürk'e, eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları ABD Başkanımız Prof Dr. Hale Akpınar ile Gastroenteroloji Bölümündeki değerleri hocalarım Prof. Dr. Ömür Gönen'e, Prof. Dr. Ethem Tankurt'a, Doç Dr. Ömer Topalak'a teşekkür ederim.

Gastroenteroloji BD de birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Bülent Şengül'e, Uzm. Dr. Cihat Şarkış'a, Uzm. Dr. Can Gönen'e, Uzm. Dr. Hasan Kayahan'a, Uzm. Dr. Murat Meral'e, Merkezi Endoskopi Ünitesi Hemşirelerimiz; Gülnaz Özay, Belgin Üzeyiroğlu, Serpil Adalı, Belma Sağlam, Beyhan İnaltekin, Serap Büyükçoban ve Merkezi Endoskopi Ünitesi personellerimize teşekkür ederim.

Uzman Dr. Ayfer SERİN

İzmir, Temmuz 2006

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Viral Hepatitler.....	2
2.2. Kronik karaciğer hastalıklarında hormonal değişimler.....	4
2.2.1. Hormonların Biyosentezi.....	5
2.2.2 Peptid Hormonlarının Sentez ve Taşınması:.....	6
2.2.3. Steroid hormonların sentez ve taşınması: .....	6
2.2.4.Tiroid Hormonları.....	7
2.2.5.Gonadal hormonlar.....	12
2.2.6. Prolaktin.....	19
3. MATERYAL METOD.....	21
4. SONUÇLAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	56
6. ÖZET.....	63.
6.1. Türkçe özet.....	63
6.2. İngilizce özet (summary) .....	64
7.KAYNAKLAR.....	66.

## **TABLO, GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ**

Tablo1: Hastaların tanılarına göre sınıflandırılması

Tablo 2: İnaktif HBV taşıyıcılar ile kontrol grubunun sonuçları

Tablo 3: Kronik Hepatit B hastaları ile kontrol grubunun sonuçları

Tablo4: Kronik HCV hastaları ile kontrol grubunun sonuçları

Tablo5: HBV' ye bağlı karaciğer siroz hastaları ile kontrol grubunun sonuçları

Tablo6: HCV' e bağlı Karaciğer sirozlu hastalar ile kontrol grubunun sonuçları

Tablo7: HBV veya HCV bağlı tüm kronik hepatitli hastalar ile kontrol grubunun sonuçları

Tablo8: HBV veya HCV bağlı tüm karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları

Tablo9: HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları

Tablo10: HBV'ye bağlı Child B karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları

Tablo11: HBV'ye bağlı Child C karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları

Tablo12: HCV'ye bağlı Child A karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları

Tablo13: HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları

Tablo14: HCV'ye bağlı Child C karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları

Grafik1: Hasta grupları ile kontrol grubuna ait serum FSH değerlerinin dağılımı.

Grafik2: Hasta grupları ile kontrol grubuna ait serum LH değerlerinin dağılımı

Grafik3: Hasta grupları ile kontrol grubuna ait serum total testosteron düzeyleri.

Grafik4: Hasta ve kontrol grubuna ait serum free testosteron sonuçları.

Grafik5: Hasta ve kontrol gruplarının prolaktin düzeylerinin dağılımı.

Grafik6: Gruplara ait serum östrodiol düzeyleri .

Grafik7: Gruplara ait serum andrestenodion düzeylerinin dağılımı.

Grafik8: Gruplara ait dihidroepiandresteron sülfat değerlerinin dağılımı

Grafik9: Gruplar arasındaki serum TSH değerlerinin dağılımı

Grafik10: Gruplar arasındaki serum fT3 değerlerinin dağılımı

Grafik11: Gruplar arasında serum fT4 düzeylerinin dağılımı

Grafik 12:Gruplar arasındaki serum SHBG düzeylerinin dağılımı

Grafik13:Gruplar arasındaki serum progesteron düzeylerinin dağılımı

Şekil 1: Hepatit B virüs replikasyonu ve kliniği

Şekil 2. DHAE-S'un testosteron sentezlenmesi

## **KISALTMALAR:**

inaktifhbv: İnaktif HBV taşıyıcı  
kr HBV: Kronik hepatit B hastaları  
krhcv: Kronik hepatit C hastaları  
krkc: HBV veya HCV' ye bağlı kronik hepatit hastaları  
kcs-hcv: HCV' ye bağlı karaciğer sirozu  
kcs-hbv: HBV'ye bağlı karaciğer sirozu  
kcs: HBV veya HCV' ye bağlı karaciğer sirozu  
kcs-hbv-a: HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozu  
kcs-hbv-b: HBV'ye bağlı Child B karaciğer sirozu  
kcs-hbv-c: HBV'ye bağlı Child c karaciğer sirozu  
kcs-hcv-a: HCV'ye bağlı Child A karaciğer sirozu  
kcs-hcv-b: HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozu  
kcs-hcv-c: HCV'ye bağlı Child c karaciğer sirozu  
KOL: Kolesterol  
TG: Trigliserit  
HDL: High dansiteli lipoprotein  
LDL: Low dansiteli lipoprotein  
GLU: Glukoz  
KRE: Kreatinin,  
T.TEST: Total testosteron  
FSH: Follikül stimulan hormon  
LH: Lütinize hormon  
E2: Östrodiol  
F.TEST: Free testosteron  
Prl: Prolaktin  
AND: Andrestenodion  
DHEA: Dihidroepiandrestenodion sülfat  
TSH: Tiroid stimulan hormon  
FT3: Free Triiyodotrinin  
FT4: Free troksin

SHGB: Seks hormon bağlayıcı globülin

AFP: Alfa feto protein

PROGEST: Progesteron

## 1. AMAÇ VE GİRİŞ:

Kronik karaciğer hastalarında gerek gonadal hormonlar gerekse tiroid hormonları ile çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların yola çıkış nedenleri, karaciğer hastalarında görülen bazı hormonal bozulmalar ve bunların kliniğinin görülmesidir. Literatürdeki çalışmaların çoğu alkolik siroz hastaları üzerine yapılmıştır(1, 2).

Alkolün impotans, hipogonadizm yapıcı etkisi, hipotalamo-gonadal aks ile ilişkisi üzerinde durulmuştur(3). Bunun yanı sıra otoimmün kökenli olan primer biliyer siroz ile tiroit hastalıklarının birlikteliklerinden bahsedilmiştir(4). Ayrıca böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı gibi sistemik hastalıklar sırasında bazı endokrinolojik bozukluklar oluştuğu üzerinde de durulmuştur(5).

Bunlardan başka idiopatik hemokromatozis gibi karaciğer sirozuna neden olan genetik hastalıkta da hipotalamo- hipofizer, hipotalamo- gonadal aks üzerinde, hipofiz ve gonadal end organlarda da bozukluklar bildirilmiştir(6).

Viral hepatitlere bağlı oluşan endokrin düzensizlikler için, daha çok kronik hepatitlerin tedavisinde kullanılan interferonlara bağlı yan etkiler üzerinde durulmuştur(7).

Çeşitli araştırmacılar alkole bağlı oluşan karaciğer sirozunun periferik bulgularından olan spider hemanjiom, jinokomasti gibi bulgularla, sirozlu hastalarda testosteron, östrojen, prolaktin hormonlarındaki düzensizlikle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(8).

Biz biliyoruz ki, spider hemanjiom ve jinokomasti gibi karaciğer sirozun periferik bulguları sadece alkolik karaciğer sirozunda olmayıp, diğer etiyolojiye bağlı siroz hastalarında da görülür. Buna benzer şekilde alkolik siroz hastalarında görülen hormonal değişimlerin viral hepatit nedenli siroz hastalarında da görülebilir(9).

Bizim amacımız; viral hepatit nedenlerinden hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV) ile oluşan kronik karaciğer hastalıkları ve sirozda hormonal düzensizliklerin saptanmasıdır. Bu



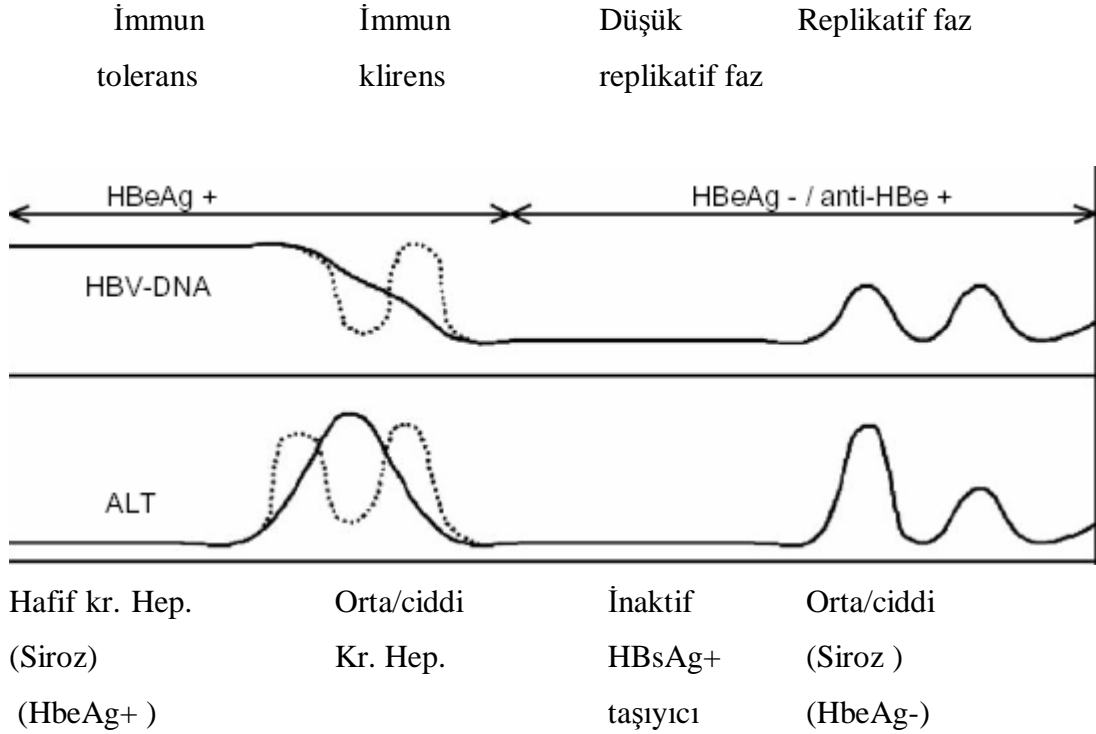
amaçla üzerinde durulacak hormonlar TSH, T3, T4, fT3, fT4, FSH, LH, prolaktin, dihidroepiandrostron, androstenodion, seks hormon bağlayıcı protein, östrodiol, total testosteron ve serbest testosteron'dur. Bu hormonların inaktif HBsAg taşıyıcı, kronik hepatit B, kronik hepatit C, Hepatit B'ye bağlı karaciğer sirozu, hepatit C'ye bağlı karaciğer sirozu hastalarındaki düzensizlik olup olmaması araştırılacaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Viral Hepatitler**

Viral hepatitler dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden biridir. Yaklaşık 2 milyar kişi Hepatit B Virüs (HBV) ile enfekte olmuştur. Bunların yaklaşık 350 milyonunda inaktif taşıyıcılık belirlenmiştir. HBV ile enfekte olanların %15–40 kadarında siroz, karaciğer yetmezliği, hepatosellüler karsinoma gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir(10). Kronik Hepatit B dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden birini oluşturmaktadır, her yıl yaklaşık 250 bin kişi HBV ile ilişkili hastalıklardan dolayı ölmektedir(11). Akut Viral Hepatit enfeksiyonundan sonra erişkinlerin %5'inde, çocukların %95'inde enfeksiyonu ortadan kaldırmaya yeterli immün yanıt oluşmaz. Bu kişilerde kronik enfeksiyon gelişir. Kronik HBV enfeksiyonunun başlangıcında HBsAg pozitifliği, yüksek HBV DNA, HBeAg serumda pozitifliği görülür. Erişkin enfeksiyonunun erken fazında hastalığın aktivitesine eşlik eden ALT yüksekliği varken, perinatal kazanılmış enfeksiyonlarda normal ALT düzeyleri izlenir(immün tolerans faz). Kronik HBV enfeksiyonunun birbirini takip eden 3 faz görülür(şekil1). Bu fazlar immünotoleran, immunoaktif ve düşük replikasyon ya da replike olmayan fazdır(12). İmmünotoleran fazda serumda HBsAg ve HbeAg pozitifdir, serum HBV DNA düzeyleri yüksek, serum aminotransferaz düzeyleri ise normal ya da minimal yüksektir. İmmunoaktif fazda serum HBV DNA düzeyleri azalır, serum aminotransferaz düzeyleri yükselir. Bu faz boyunca semptomlar görülebilir. Bazı hastalarda HBeAg

serokonversiyonu görülür. Düşük replikasyon veya replikatif olmayan faz, HBeAg serokonversiyonunu izleyen fazdır. Anti-HBe pozitifleşebilir. Bazı hastalarda HBsAg serokonversiyonu ile HBV iyileşebilir. Düşük HBV DNA ve normal ALT düzeyleri mevcuttur(13). Bazı hastalarda ise HBeAg serokonversiyonu ile birlikte HBeAg üretemeyen HBV varyantları seçimi olabilir. Bu hastaların bir kısmında daha sonra yüksek seviyede HBV replikasyonu gelişir ve HBeAg negatif kronik hepatite ilerler. Kronik hepatit B daima aktif HBV replikasyonu ile ilişkilidir. HBeAg pozitif veya negatif olmasına göre ayrı forma ayrılır(10, 14). HBeAg pozitif kronik hepatitin seyri alındığı yaşa bağlıdır. Hastalığın doğumda alındığı hastalarda 10–30 yıl sonra orta veya şiddetli hastalık oluşur. Hastalık daha ileri yaşlarda alınması halinde daha kısa sürede orta ya da şiddetli hastalık oluşur.



**Şekil 3: Hepatit B virüs replikasyonu ve kliniği (Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B.Semin Liver Dis 2w003;23(1).48).**

HBeAg pozitif kronik hepatit erkeklerde sıktır. Hastalığı geç çocukluk döneminde veya erişkin dönemde kazananlarda immün tolerans faz yoktur. Bunun yerine hastalık hızla immün klirens faza ilerler ve hastalık oluşma süresi kısalır. Bu hastalarda immunoterapiye yanıt iyidir. Perinatal ya da erken çocukluk döneminde kazanılan enfeksiyonda immunoterapiye yanıt kötüdür(10).

ABD’de 4 milyon kişide HCV antikorları saptanmıştır. Bunlarından 2,7 milyonunda HCV’ ye bağlı kronik hepatit mevcuttur(15,16). HCV tanı konulan hastaların bir bölümünde uzun bir süre hafif enfeksiyon olarak seyreder, önemli bir bölümünde ise siroz ve siroza bağlı gelişen özofagus varisleri, özofagus varis kanaması, rekürren asit, hepatorenal sendrom, hepatoselüler karsinom HCC gibi komplikasyonlar oluşmaktadır. Bu gibi durumların karaciğer transplantasyonundan yarar görülür(17). Hastaların büyük bir bölümü karaciğer transplantasyonu için donör bekleme süresince ölmektedir. Her yıl 10.000 kişi HCV’ ye bağlı siroz ve komplikasyonları nedeniyle ölmektedir(18). İdeal olan, HCV’ ye bağlı siroz gelişebilecek durumların bilinmesi ve erken tanı ve tedavinin yapılmasıdır. Davis ve arkadaşları 2020 tedavi edilmemiş HCV hastasında siroz gelişiminin %16’dan %32’ye yükseldiğini saptamışlardır(19) Diğer değişik popülasyonlarda tedavi edilmiş kronik hepatit C hastalarında 20 yıl sonra %10, %50, %70 kompanse karaciğer sirozu geliştiği ve bu hastalarda siroz komplikasyonları sırasıyla %5, %24, %34 olduğu belirtilmiştir(10).

Kronik HCV enfeksiyonu 6 aydan fazla kanda HCV RNA’nın pozitifliği ile belirlenir. İlk ayda serum HCV RNA düzeyleri 4 ve 6 log<sub>10</sub> iu/ml arasında stabil seyreder, serum ALT düzeylerindeki artışlar dalgalanmalar gösterir(20)(21). Pratikte bu labarotuar sonuçlarıyla çoğu kişide hastalığın alındığı süre bilinmediğinden kronik hepatit C olarak tanımlanabilir(22, 23). HCV RNA düzeyleri 6 aydan fazla pozitifliği devam etmesiyle de kronik HCV tanımlanır. Genellikle kronik HCV enfeksiyonu siroz oluşmadığı sürece semptom vermez(14).

## **2.2 Kronik karaciğer hastalıklarında hormonal değişimler:**

Kronik karaciğer hastalığı ve sirozda gonad hormonlarındaki değişiklikler üzerine olan araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmaların çoğu alkole bağlı oluşan kronik karaciğer hastalıkları ve sirozla ilişkilidir. Viral hepatitlere bağlı oluşan kronik karaciğer hastalarında ve siroz hastalarında buna benzer çalışmalar ise çok az sayıdadır. Aynı şekilde viral hepatitlere bağlı kronik karaciğer hastalıkları ve sirozdaki gonad hormonlarındaki değişiklikler üzerine yapılan çalışmalar gibi, hipofiz hormonlarından FSH, LH, prolaktin ve tiroit hormonları ile olan çalışmalar da sınırlıdır.

Alkole bağlı kronik karaciğer ve siroz hastalarında testislerde testosteron biyosentezinin ve sekresyonunun azaldığı, leyding hücre morfolojisinde anormalliklerin olduğu ve seminifer tübüllerde germ hücre kaybının görüldüğü bilinmektedir. Bu değişiklikler sonucu testiküler atrofi ve düşük testosteron düzeyleri görülmektedir. Östrojen biyosentezinin artması sonucu feminizasyon olmaktadır(1-3).

Alkol değişik dokuların aromataz aktivitesini arttırmakta, adrenal andrestenodion ve dehidroepiandrosteron gibi androjen subsratlarının salımı artmaktadır. Ayrıca etanol, seks hormon duyarlı dokularda, östrojen duyarlılığını arttırmaktadır. Bunun yanı sıra siroza bağlı olarak nonreseptör sitozolik östrojen bağlayıcı protein düzeyleri düşmektedir(2).

### **2.2.1. Hormonların Biyosentezi:**

İki farklı tipte reseptör üzerinden etkili olan 2 grup hormon vardır. Peptid hormonlar daha büyük protein moleküllerinin parçaları olarak sentezlenirler. Daha sonra işlemde geçip, daha küçük proteinlere dönüşürler. Hücre yüzeylerinde reseptörleri vardır. Reseptörleri sayesinde aktive olurlar. Birçok peptid hormon protein fosforilasyonunu düzenleyerek sinyal verir. Sonuçta hücre enzimlerinin fonksiyonu değişir. Biyolojik aminler peptid hormon gibi fonksiyon görürler(17).

Steroid hormonlar kolesterolden sentezlenir. Tiroit hormonları, retinoik asit (vitamin A) ve D vitamini farklı yollardan sentezlenir fakat Steroid hormonlarla aynı reseptör ailesine sahiptirler. Bu

hormonların hücre içi reseptörleri DNA tanıma bölgelerine bağlanarak hedef genlerin transkripsiyonunu düzenlerler. Hücre içi proteinlerinin konsantrasyonunu değiştirirler(24).

### **2.2.2 Peptid Hormonlarının Sentez ve Taşınması:**

Peptid hormonlar, büyük proteinlerin prekürsör parçası olarak sentezlenirler. Endoplazmik retikulum içinde prekürsör molekül bölünür. Değişim yapılır, salgılanacağı şekilde katlanır. Prekürsör yapının çeşitli fonksiyonları olabilir.

Endoplazmik retikulum ve golgi aygıtında TSH, LH, FSH ve HCG' nin glikozilasyonu olur. Uyarılmamış hücrede yüksek oranda hormon içeren sekretuar granüller birikir. Ekzositoz ile granül salınır. Salınan peptid hormonların ömrü 3–7 dakikadır. Glikoproteinlerin yarı ömürleri ise 1–4 saattir(17,25).

### **2.2.3. Steroid hormonların sentez ve taşınması:**

Steroid hormonları kolesterolden veya asetattansan sentezlenir. Sentezlenen Steroid hormonlar depolanmazlar, doğrudan salınırlar. Hücre farklılaşması sırasında beliren prosentetik enzim paterni hangi Steroid hormonun yapılacağını tayin eder. Steroid hormonların dolaşımdaki yarı ömürleri uzundur. Dolaşıma verildikten sonra karaciğerde sentezlenen taşıyıcı glikoproteinlere bağlı olarak taşınırlar. Bu taşıyıcı proteinler bir rezervuar görevi görüp hormonu metabolize olmaktan ve renal klirensten korur. Bu şekilde 4 transport proteini tanımlanmıştır. Kortikosteroid-bağlayıcı globülin(CBG), seks-hormon-bağlayıcı globülin(SHBG), vitamin-D bağlayıcı protein ve tiroksin bağlayıcı globülin(TGB). Biyolojik cevaplardan ve feedback regülasyondan sorumlu serbest Steroid, bağlı fraksiyon ile dengededir ve intraselüler reseptörler bağlanmak için hücrelere girer(17,26).

Steroid hormonlar başlıca karaciğerde suda eriyen inaktif metabolitlerine dönüştürülürler. Kortizolün elliden fazla inaktif metaboliti vardır. Ancak bazı değişikliklerle biyolojik olarak aktif ürünler oluşabilir(testosterondan dihidrotestosteron oluşması gibi).

#### 2.2.4. Tiroid Hormonları:

Hipofizden TSH (Tiroid stimulan hormon) salınımı TRH(Tirotropin releasing hormon), dopamin ve somatostatin tarafından regüle edilir. TRH sekresyonu norepinefrin ve dopamin tarafından uyarılır ve serotonin tarafından baskılanır. TRH, TSH sekresyonunu, TSH da tiroit bezinden triiyodotironin ve tiroksin salgılanmasını artırır. Bu hormonların özellikle de triiyodotironinin feedback etkileri hipofiz düzeyinde TRH' ya TSH cevabını inhibe etmek şeklinde gözlenir. Dolaşımdaki tiroit hormon düzeyindeki azalma TSH da ani artışa neden olur. Bu akut cevap için TRH gerekli değildir. Bunun yanında TRH bazal TSH sekresyonu için gereklidir. Hipofizdeki etkilerine ek olarak triiyodotironin hipotalamusta TRH gen ekspresyonunu inhibe eder. Dopaminerjik ajanlar hipofizden TSH salınımı inhibe ederler. Bu etki normal bireylerde de görülebilmese rağmen TSH düzeyleri artmış olan kişilerde daha belirgindir. Endojen dopaminin TSH salgısını baskılamada bir rolü olabileceği gösterilmiştir. TSH sekresyonunu somatostatin tarafından bloke edilmesi çok az bir fizyolojik öneme sahiptir. GH düzeylerindeki artışa bağlı hipotalamusta somatostatin salgısı arttığında TSH düzeylerini normalin altına süprese edebilir. Somatostatin TSH'yı, GH' dan(Growth hormon) çok daha az inhibe eder(24).

Kronik hastalıkların seyri sırasında bazı hormonlarda değişiklikler saptanmıştır. Bunlar arasında en sık araştırılan hormonlar ise tiroid hormonlarıdır.

Karaciğer, tiroit hormonlarının oksidatif deaminasyon, biliyer atılım, tiroksin (T4)'in tri-iodotironin (T3)'e ve revers T3 (rT3)'e ekstratiroidal deiyonizasyonu ile ilgili konjugasyonda ve periferik metabolizmasında büyük etkiye sahiptir(27, 28). Yetişkin bir insanda günlük 78 µg T4 üretilir, bunun 16 µg'ı konjuge olup safraya atılır veya oksidatif deaminasyona uğrar. Geri kalan 62 µg/d T3 (23 µg/d ) veya (29 µg/d) deiyodine olur(29-33). T3 molar bazda T4'den daha potenttir. Karaciğer yaklaşık T4'ün T3'e dönüşümünün %85 ini gerçekleştirir. Sadece 3 µg/d T3 direk olarak tiroitten sekrete edilir. Karaciğer, tiroksin bağlayıcı globülin(TBG), tiroksin-bağlayıcı

prealbumin ve albümini içeren başlıca tiroid hormonları bağlayıcı proteinlerin üretiminde de etkilidir.

TBG seviyelerinin yüksek, serum total T4 yüksek, tiroit-stimüle edici hormon (TSH) ve free T4 düzeyleri normal ölçümleri akut hepatitlerde veya östrojen tedavisi alanlarda ötroit hipertiroksinemi diye adlandırılan klinik durumlarda gözlenebilir. TBG seviyelerinin yüksek olması, hepatositlerin yenilenmesi sırasında tiroksin bağlayıcı globülin(TBG) sentezinin artması, TBG degradasyonunun azalması ve hasarlanmış karaciğer hücrelerinden TBG salınımının artmasını kapsayan nedenlerle olabilir(34-37). Karaciğerin tiroit hormon metabolizmasında önemli rolü vardır, 5 deiodaz etkisiyle T4 ü T3 dönüştürür. Dolaşımdaki serbest iodoironin olan fT3, T4 ve T3 için inhibitör etki yapar.

Diğer taraftan kronik hastalıklarda düşük T3 (lowT3) sendrom, low T3 ve T4 sendrom, yüksek T4 (high T4) sendrom ve karışık (mix) form tanımlanmıştır(38-40). Kanda dolaşan T4 bir prohormondur, aktif hormon T3'dür. Tiroksinin açık formülü 3,5,3',5'-tetraiodotironin'dir. Tiroksin deiodinizasyona uğrayarak 3,5,3'-triiyodotirionin'e dönüşür. Burada 5'deiyodinaz enzimi rol oynar. T4 ayrıca 5 deiodinaz enzimi ile 3,3',5'-triiyodotirionin'e (rT3) dönüşür. rT3'ün metabolik olarak inaktif olduğu kabul edilir. Bazı durumlarda T4'ün T' dönüşmesi bozulabilir, bu durumda kanda rT3 düzeyi yükselir, bu duruma 'düşük T3 sendromu' (low T3 syndrome) denir. 'Düşük T3' sendromunun nedenleri; sistemik hastalıkları, cerrahi girişim sonrası, glukokortikoidler, propiltiourasil, propranolol, amiodarone gibi ilaçlar, iyot içeren preparatların kullanılması neden olabilir. Kronik hastalıkların (KC sirozu gibi) seyri sırasında fT3 in etkileri de normal durumdan farklı olabilir. Örneğin fT3 de yükselme olduğunda T3 de düşüklük olabilir.

Kronik karaciğer hastalıklarında inefektif hepatik deiodinizasyon ve defektif hepatosellüler uptake T3 ve T4 de düşüklüğü de olur. T4 seviyesindeki yükselme çoğu kez muhtemelen tiroit binding globülin'in yetersiz üretimine veya periferik binding inhibitörün etkisine bağlı olabilir.

Bunların yanı sıra, akut karaciğer hastalıkları ve Primer Biliyer Sirozda akut faz proteinleri ile birlikte T4 ve TBG de artış gözleyebiliriz. Bu hormon mekanizmalarından TSH' in nasıl etkilendiği belli değildir, TSH normal veya inhibe olarak görülebilir, TRH simülasyon testi ise normaldir. Biyokimyasal ve klinik anlamlı bu mekanizmalar ile katobolik stresteki organizmanın koruyuculuğu dolaşımdaki T3 düşüklüğü ile sağlanabilir. Dolaşımdaki tiroit hormon düzeyleri özellikle T3, fT3 ve fT3/T3 oranı hepatik fonksiyonların yetersizliği arasında ilişki bulunmuştur. Bazı tiroit dışı sistemik hastalıklarda serum tiroit hormon düzeyleri düşüklüğü sıklıkla gösterilmiştir(3). Bu çalışma ile ileri derecede KC ve böbrek hasarı oluşmuş, acil durumlarda, hayati tehlike oluşturan metabolik hastalıklarda serum hormon düzeyleri incelenmiş, T4 düşüklüğünün kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir(3). Bu durum, hipotiroidizm olmayıp, organizmanın içindeki bulunduğu morbid durumda protein-enerji ekonomik kullanmak için hormonal adaptasyondur.

Hipertroidizmin (41)karaciğer üzerine etkileri:

Hafif hipertroidizm durumlarında klinik karaciğer disfonksiyonunun kanıtları tipik olarak azdır. Hipertroidi hastalarının yüzde 90 (%90)'ında, karaciğer fonksiyon testleri: hipoproteinemi; serum aminotransferaz; alkalin fosfataz; total bilirubin; protrombin zamanını içeren testlerden bir veya daha fazlası bozulmuştur (38). Bazı hastalarda hepatomegali, belirgin sarılık ve jinokomasti görülür(42, 43). Hipertoidizm'de kardiyak outputun artmasına rağmen hepatik kan akımı artmaz(44). Hepatosit gerekli olan oksijeni kan akımından alır, yinede oksijen tüketimi daha yüksektir. Sentrizonal bölgede, kandan gerekli oksijenin alınması sırasında hepatosit kitlesinin olduğu yöne geçmesi gereken oksijen miktarı azalması sonucunda doku iskemisi oluşması, hipertroidizm vakalarında gözlenen hepatik disfonksiyon yanıtının en önemli faktörüdür. Ciddi hipertroidi vakalarında kalp yetmezliğinde görülen hepatik hasar gözlenebilir(45). 570 vakalık bir seride bromosulphophtalein (BSP) sadece % 8 hastada düşük ve serum aminotransferaz (AST) , alkalin fosfataz, bilirubin düzeyleri yüksek bulunmuştur, bu durum düşük



orak bulunmuştur. Tiroit hormonları hepatosit sitozolünde bilirubin metabolizmasını, glukuronozil- transferaz ve ligantin ile enzimatik aktiviteleri düzenler(45). Tirotoksik kriz sırasında hepatik hasar. Hepatik hasar, tiroit hormonlarının direk etkisiyle artan metabolizma, hepatosit mitokondrisinde artan aktivite ve artan oksijen ihtiyacının sonucudur. Klinik olarak sarılık, hipertroidili hastalarda, genellikle hipertroidinin enfeksiyon ve kardiyak hastalık komplikasyonları nedeniyle, tiroit krizi olan hastaların %20–25 oranında görülür(46). Hipertroidizm sonucu olarak, konjuge bilirubin seviyelerinin yüksek olması ile karakterize hiperbilirubinemi gözlenir(47). Komplike olmayan hipertroidili hastalarda, sarılık oluşması tirotoksikozis ile alevlenmesine karşın, hafif düzeyde hipertroidinin tetiklediği, altta yatan hepatobiliyer hastalıklar, Gilbert hastalığı veya kan kırmızı küre bozuklukları, glikoz-6- fosfat dehidrogenaz, pruvat kinaz eksiklikleri veya diğer benzeri hastalıkların olduğu şüphesini uyandırır(47). Hipertroidizm’de karaciğerde glikojen içeriğinin azalması, yağlı değişimler, hepatositlerde sitoplazmik ve intranükleer vakuolizasyon, hiperkromatizm, safra kanallarında proliferasyon, nodül formasyonu, siroz ile lenfatik infiltrasyon gibi çok sayıda histolojik değişim olduğu bildirilmiştir(48). Bununla birlikte bu sonuçlar yalnız hipertroidiye bağlı olmayıp, hipertroidinin kilo kaybı, kalp hastalığı gibi komplikasyonlarına da bağlı olabilir.

Tiroid hormonları safra asidi üretiminin düzenlenmesinde de rol oynar. Özellikle kenodeoksikolik asit yükselmesi ve kolik asit sentezinin azalması hipertroidizmde görülür. Bu değişiklikler ile ilişkili olarak hipertroidili hastaların bazılarında kaşıntı semptomu görülmektedir(49). Antitiroit tedaviler de karaciğer fonksiyon testlerinde anormalliklere neden olabilir(50). Metimazol ve karbimazol ile tedavi edilen 50 yaşından daha yaşlı bayan hastalarda nadiren reversibil kolestaz oluşturabilir. Propilthiourasil (PTU), çoğunlukla hafif geçici asemptomatik hepatit oluşturmasına(51) rağmen, sarılık oluşturan ciddi hepatite neden olan semptomatik hepatik hasar oluşturduğu belirtilmiştir. Bu yan etkiler çoğunlukla tedavinin ilk beş ayında görülür. Bu yan etkiler allerjik idiosenkreatik

ilaç reaksiyonlarıdır. Hafif düzeyde serum aminotransferaz düzeyleri yüksek olan, genellikle PTU tedavisine devam edilen hastalarda, özellikle tedavinin erken dönemlerinde laboratuvar testleri sık olarak takip edilmelidir(52). Nadiren PTU ciddi karaciğer hasarına neden olur, bu durumda ilaç stoplanmalıdır. Kortikosteroid tedavisi yardımcıdır, fakat bu tedavinin yararını kabul ettirmeye yönelik kontrollü çalışmalar yoktur.

Hipotiroidizmin karaciğer üzerine etkileri:

Hipotiroidizmin etkileri karaciğer dahil vücudun tüm organlarında yakındır. Hipotiroidizmde karaciğerde oksijen kullanımı, safra asidi üretimi, safra akışı ve safra tuzu atılımı azalır(53). Bu anormalliklerin sonucu olarak ve lipoprotein sentezinde ve metabolizmasının hipotiroidiyle ilişkili anormalliklerin olması sonucunda kan kolesterol, trigliserit ve bilirubin düzeylerinde yükselmeler görülür. En önemli anormal sonuçlar B lipoproteinlerde görülür. Hiperkolesterolemi hepatik steatoz ve ateroskleroz oluşturur. Kolesterolle bağlı safra taşı oluşma riski, safra tuzu sekreyonun azalmasıyla ilişkili olarak artar. Hipotiroidizmde hepatomegali, anormal karaciğer fonksiyon testleri genellikle ılımlıdır. Bazen ciddi miks ödemde konjestif kalp yetmezliği ve hepatomegali ile ilişkili olarak belirgin serum transaminaz ve bilirubin yükseklikleri gözlenir(54). Peritoneal membranın protein ve mukopolisakkaritlere geçirgenliğinin artması ve peritoneal lenf akım hızının azalması proteinden zengin miks ödem asitinin birikmesine neden olur. Proteinden zengin asit sıvısı portal hipertansiyona bağlı portal asitten, miks ödem asidinin ayırıcı tanısında yardımcı olur(41). Serum AST düzeylerinin ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinin yüksek olması myopatilerde görülür, Primer karaciğer hastalığı açısından tanısız olarak önemlidir. Serum kreatinin fosfokinaz yüksekliği de myopati hastalarında görülür. Yüksek serum alanin transferaz (ALT) hepatik hasar oluştuğunu düşündürür, myopatilerde genellikle ALT yüksekliği bulunmaz, kesin tanı replasman tedavisi sonrası semptomların geri dönmesi ile konulur. Histolojik olarak hipotiroidizmde karaciğerde spesifik santral konjestif fibrozis gözlenir(53, 54). Karaciğerin tiroid

hormon metabolizması üzerinde önemli rolü vardır. Tiroid hormonlarının kan düzeylerinin de normal hepatik fonksiyonlar ve bilirubin metabolizması üzerine önemli etkisi vardır. Otoimmün kökenli primer biliyer siroz ve hipotiroidizm gibi tiroid ve karaciğer hastalıkları birbiriyle ilişkilidir. Primer biliyer siroz ve kronik aktif hepatitlerle birlikte seyredebilir(4, 55-58). Tiroid hastalıklarında karaciğer hasarı veya karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma sıkça görülür. Örneğin hipertroidizmde alanin aminotransferaz ve alkalin fosfataz yüksekliği, hipotiroidizmde aspartat aminotransferaz enzimi yüksekliği görülebilir. Karaciğer hastalıklarında tiroid test bozukluğu veya tiroid disfonksiyonu sıkça görülebilir. Özellikle tiroksin-binding globulin ve tiroksin yüksekliği görülebilir. Hepatit C virüs enfeksiyonu ile tiroid bozukluğu görülebilir. İlave olarak interferon (INF) gibi kronik hepatitlerde kullanılan ilaçların da tiroit disfonksiyonuna neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca anti tiroid ilaç tedavilerinin de hepatiti, kolestaz, geçici hepatotoksisite gibi karaciğer üzerine yan etkileri mevcuttur. Genellikle kronik aktif hepatitlerde, serum tiroksin bağlayıcı globülin düzeylerinin yükselmesine bağlı serum total T3, T4 düzeyleri yüksek bulunması nedeniyle aktif otoimmün hepatitlerde, altta yatan hafif hipotiroidiyi maskelenebilir(41).

#### **2.2.5.Gonadal hormonlar:**

Gonad hormonlarında da kronik hastalıklar sırasında farklılıklar saptanmıştır. Erkeklerde stres ile LH( Lüteinize hormon) seviyelerinde geçici bir artışı takiben uzun bir düşüşe ve buna bağlı olarak testosteron düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Çeşitli araştırmalarda özellikle seksüel disfonksiyonların araştırılması sırasında gonadal hormon düzeyleri değerlendirilmiştir(59, 60).

Hipotalamik-hipofizer gonadal eksenin regülasyonu yaşla ve cinsle değişir. LH ve FSH (Folikül stimulan hormon) dolaşımında doğumdan itibaren bulunurlar. Pubertenin erken dönemlerinde FSH seviyeleri yavaş yavaş artarak LH düzeylerini geçer. Bu dönemde hipotalamus gonadal steroidlerin baskılayıcı etkilerine çok hassastır ve GnRH(Gonodotropin-releasing hormon)'ye FSH cevabı, LH' dan dan

daha fazladır. Puberteden sonra bu paternin tam tersi bir cevap görülür. Prepubertal dönemin geç evrelerinde uyku ile bağlantılı pulsatil LH salgılanması başlar. Bu pulsalar erkeklerde testosteron, kızlarda östrodiol salgısının arttırarak pübertenin klinik belirtilerini başlatırlar. Aynı zamanda GnRH sekresyonunda steroidlerin feedback etkisinde azalma olur. Erişkin erkeklerde LH salgısı gün içine eşit aralıklarla yayılmış düzenli puls şeklinde salgılanır ve uyku uyanıklık paternine bağımlılık kaybolur. 7. ve 8. dekatta testis fonksiyonların kaybolması ile testosteron düzeylerin azalması ile negatif feedback etkiler ortadan kalktığı için FSH ve LH düzeyleri artar.

Bannister ve Coleagues hipogonadizm bulguları olan alkolik sirozlu erkek hastalarda serum Lüteinize edici hormon (LH) düzeylerini düşük bulmuşlardır(61). Alkole bağı karaciğer hastalığı, kadınlarda erkeklerden daha ciddi seyrederek(62). Oligomenore, amenore ve metromenoraji alkolik kadınlarda ovulasyonun bozulması ve uterus epitelinin anormal histolojik değişiminin sonucu olarak bilinir. Sirozlu kadınlarda meme dokusunun kaybı, pelvik yağ dokusu kaybı ve infertilite de hipogonadizm bulgularındandır(63).

Erkeklerde normal üreme fonksiyonları süresince, hipotalamik-pituitar gonadal sistem, feedback kontrol mekanizmalarının yönlendirdiği kapalı bir lup sistemidir. Gonadal hormonlar FSH ve LH sekresyonuna inhibitör etki yaparlar. Testisin majör ürettiği ve sekrete ettiği testosteron erkeklerde, LH sekresyonunu primer olarak inhibe eder. Testiste üretilen diğer androjenler ve östrojen de LH sekresyonunu inhibe eder. Dihidrotosteron (DHT), nonaromatizabl androjen de LH sekresyonunu inhibe eder. Normal erkeklerde %2 free (serbest) testosteron ve % 30 seks-hormon-bağlayıcı globulin (SHBG) ile bağı testosteron bulunur. Geri kalanı (testosteron) az oranda albümin ve diğer proteinlerle bağıdır. SHBG ile bağı olmayan T fraksiyonu ise ölçülemeyecek düzeydedir. SHB protein androjen fonksiyonlarını düzenler. SHB, albümine bağı testosteronun beyin ve karaciğere taşınmasını sağlar. SHBG un testosterona afinitesi östrojenden fazladır. Yaş ile birlikte plazma serbest testosteron ve SHBG düzeyi düşer, östrojen düzeyi yükselir(63).

Östrojen ve androjen gibi gonad hormonları ile seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) etkileşiminin büyük önemi vardır. Yetişkin erkeklerde dolaşımındaki testosteronun % 45'i SHBG ile bağlıdır, bu hormona affiniteleri yüksektir. Dolaşımdaki testosteronun % 50'si ise albümin ile bağlı olup, % 4'ü serbest olarak dolaşır. SHBG, hepatositlerden sentezlenen karbonhidrattan zengin bir  $\beta$ -globülin'dir. SHBG'in testosteron ve diğer Steroid hormonlara afinitesi yüksektir ve bu hormonların metabolik klirensini uzatır. Yetişkin erkeklerde serum testosteron seviyesi ile plazma testosteron bağlayıcı globulin gibi SHBG ile de pozitif korelasyon vardır. Karaciğerde SHBG'in üretimi androjenlerle süprese, serum östrojenlerle stimüle edilir. Yüksek serum östrojen düzeyleri, SHBG düzeylerini arttırmaları sonucunda serbest testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) düzeyleri düşürür, bu durum östrojenin klirens metabolizmasını etkilemez. Östrojenin SHBG yükseltici etkisi ve serum SHBG seviyelerinin yüksek olması, tirotoksikoz ve siroz gibi hastalıklarda feminizasyon bulgularının oluşmasına neden olur(64). SHBG değişimi çeşitli patolojik durumda gözlenir. Yüksek konsantrasyonlarda saptanması, hipogonadal erkeklerde testiküler hastalıklar veya gonadotropin sekresyonundaki defektlerle ilişkili olarak serum total testosteron ve free testosteron düzeylerinin düşük olmasına bağlı olarak saptanır(65, 66). SHBG bozukluğu androjen tedavisi alanlarda da gözlenir, bu durumda total testosteron ve SHBG kan düzeyleri yüksek saptanabilir(67).

Etanolün testislere direkt toksik etkisine bakılmaksızın, karaciğer hastalıkları, siroz, hipogonadizm ve feminizasyon bulguları ile ilişkilidir. Sirotik erkek hastalarda testiküler atrofi, düşük serum testosteron düzeyleri, libido azalması, sekonder seks karakterlerinde azalma, infertilite, jinokomasti bulunur. Sirotik erkek hastaların % 50'inde spermatogeneziste düşüklük ve peritubuler fibrozis bulunur. Karaciğer hastalıklarında, normal hipotalamik-pituitar-gonadal aks etkilenir. LH'nin pulsatil sekresyonu ve GnRH, klomifen'e karşı cevabını azalır. İleri dönem siroz hastalarında görülen feminizasyon bulguları, seks hormonlarındaki değişimleri destekler. Sirotik

hastalarda, östrojen/androjen oranı genellikle yüksektir. Testosteron ve dihidroepiandresteron düzeyleri düşüktür, östrodiol seviyeleri normal veya hafif yüksektir. Bu değişiklikler ciddi karaciğer hastalığı veya Child-Pugh skorunun yüksek olmasıyla ilişkilidir(68-70).

Akut stres indirek olarak gonadotropinler süprese ederek, direk olarak sitokinlerle testisler üzerine etkisi ile testiküler fonksiyonlara zarar verir. Kronik streste primer testiküler yetersizlikde olduğu gibi, testosteron düzeyleri düşüp, gonadotropinler yükselir(5). Her iki tip stres sonucu oluşan testiküler hasar reversibldir, buna bağlı yapılan çalışmalar için, karaciğer ve böbrek transplantasyonu yapılacak hastalarda önceden testiküler fonksiyonların normal olduğunun bilinmesi gereklidir(71, 72). Bununla birlikte primer ve sekonder hipogonadizm birbiriyle örtmüş alabilir. Örneğin yüksek gonadotropin düzeyleri son dönem karaciğer hastalarında ve hepatik komada görülebilir(73).

Akut hastalıklar, gonadotropinlerin süpresyonu ile oluşan sekonder testiküler hastalıkları oluşturur. Bunun altında yatan mekanizma, gonadotropin salıcı hormon (GnRH) sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Bu etki, yüksek ateş, ilaçlar, sitokinler, stres hormonları gibi birçok toksik mekanizmanın direk testisler üzerine toksik etkileri veya indirek olarak hipotalamus ve hipofize etki etmesi ile oluştur(5).

Sirozdaki, jinokomastiye neden olan karaciğerde SHBG fazla üretimi, prolaktin seviyelerinin yükselmesi, östrojenin Leyding hücre fonksiyonları üzerine direk süprese edici etkisine, karaciğer östrojen reseptörlerinin yüksek olması diğer hormonal değişimlerdir(74).

Sirotik hastalarda aldosteron ve testosteron antagonisti, spironolakton kullanılması da, testosteron düzeylerini düşürüp, östrodiol düzeylerini hafifçe yükseltir. Testosteron, periferal aktif metaboliti dihidrotestosteron ve 5- $\alpha$  redüktaz ile östrojene dönüşerek veya karaciğerde androsterona degradasyon yolu ile metabolize olan, leyding hücrelerinden salınan başlıca androjendir. Dolaşımdaki testosteronun çoğu SHBG ile bağlı bulunur, az bir bölümü biyolojik olarak aktif formu olan serbest (free) testosteron halindedir(75). Siroz

hastalarının çoğunda SHBG düzeyleri yüksektir, testosteronun SHBG ye afinitesinin yüksek olması nedeniyle dolaşımdaki serbest testosteron düzeyleri total testosteron düzeylerinden daha düşük bulunduğu öne sürülmektedir(76).

SHBG çeşitli patolojik durumlarda değişimler göstermektedir. Hipogonadal erkeklerde, testislerdeki serbest testosteronun sentezinin eksikliği ve defektif gonadotropin sentezlenmesi nedeniyle, plazma serbest ve total testosteron düzeylerinin düşük olması sonucunda plazma SHBG seviyeleri yüksek bulunur(66). Androjen replasman tedavisi alan erkeklerde SHBG düşük bulunur. Androjen duyarsızlık sendromunda total testosteron ve SHBG her ikisi de yüksek olabilir(77, 78), bu yüksekliğin derecesi, androjenin östrojene (östrodiol konsantrasyonu genellikle yüksektir) dönüşümündeki defektin derecesine bağlıdır. SHBG konsantrasyonu diyabetik erkeklerin bir bölümünde yüksektir(79). Erkeklerde, kadınlarda farklı olarak(80), ciddi alkolik karaciğer hastalığı SHBG yüksekliğine neden olur, kısmen yetersiz gonadal fonksiyon ve kısmen SHBG yüksekliği serbest testosteron konsantrasyonunu düşürür, gonadal fonksiyonları zayıflatır. Kadınlarda yüksek SHBG konsantrasyonu Primer Biliyer Sirozda görülür(80).

Yüksek konsantrasyonda SHBG anoreksia nevroza hastalığı olan kadınlarda bulunmuştur, bu hastalarda düşük östrodiol konsantrasyonu ve ovulasyon bozukluğu tespit edilmiştir. Anoreksia nevroza hastalığı olan erkeklerde SHBG yüksekliği çok daha az rastlanmıştır(81). Fazla dozda tiroid hormonu tedavisini de içeren hipertroidi durumlarında da hepatik sentezin yüksek olması nedeniyle SHBG konsantrasyonu yüksek bulunmuştur(82). Miks ödem de bu nedenle SHBG konsantrasyonu düşük bulunur. Meme kanserleri kadınlarda SHBG normal(83) veya düşük(84) bulunmuştur.

Düşük SHBG ve yüksek androjen konsantrasyonları hiperprolaktinemili kadınlarda sıklıkla bulunmuştur(85, 86). Prolaktin ve Growth Hormon yapısal ve filogenetik olarak bağlantılıdır, akromegali hastalarında ve Growth Hormon tedavisi altındakilerde SHBG düşük konsantrasyonda bulunur(87). İleri derecede obez her iki

cinsde SHBG ve total testosteron düzeyleri düşük olmasına rağmen serbest testosteron düzeyleri normal düzeydedir(88). Obez kadınlarda androjen üretimi artmıştır; obez kadın ve erkeklerde adipoz dokuda bu hormonların metabolizmasının fazla olması nedeniyle, bu hormonların klirensleri de artmış olabilir(89).

Libido kaybı, impotans, testiküler atrofi, jinokomasti ile karakterize hipogonadizm ve feminizasyon ile palmar eritem kronik karaciğer hastalığı olan erkeklerde sık olarak gözlenir. Bununla ilgili çalışmaların büyük bir bölümü alkolik karaciğer hastalarında yapılmıştır. Kronik etanol kullanan ve karaciğer hastalığı olmayan hastalarda hipotalamo-hipofizer-gonadal aksda disfonksiyon oluştuğu da bildirilmiştir(70, 90). Jinokomastiyi içeren feminizasyon bulguları, palmar eritem ve spider hemanjiom kronik karaciğer hastalıklı erkeklerde görülür(91). Özellikle alkole bağlı kronik karaciğer hastalarında, aromataz aktivitenin artması ile androjenlerin östrojene periferik dönüşümü yükselmiş gözlenir(92) ve östrojen düzeyleri artar. Sirozlu hastalarda adrenal androstenedion'un östron'a dönüşümü artar. Bu değişimler portal hipertansiyon ve porto sistemik şantın sonucu olabilir(93). Östrojenler gonadotropin sekresyonunu inhibe eder ve bunun sonucu olarak sekonder hipogonadizm oluşur.

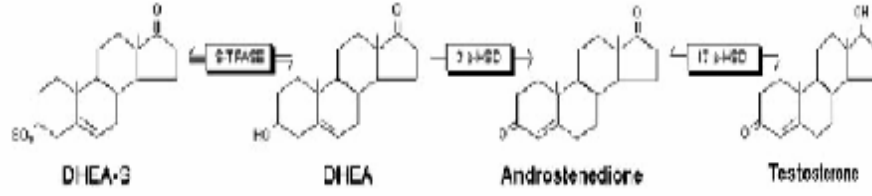
Bannister ve Coleagues hipogonadizm bulguları olan alkolik sirozlu erkek hastalarda serum Lüteinize edici hormon (LH) düzeylerini düşük bulmuşlardır(61). Alkole bağlı karaciğer hastalığı, kadınlarda erkeklerden daha ciddi seyrederek(62). Oligomenore, amenore ve metromenoraji alkolik kadınlarda ovulasyonun bozulması ve uterus epitelinin anormal histolojik değişiminin sonucu olarak bilinir(94). Sirozlu kadınlarda meme dokusunun kaybı, pelvik yağ dokusu kaybı ve infertilite de hipogonadizm bulgularındandır.

Hemokromatozis, Hemokromatozis geni (HLA-H) 6. kromozomun kısa kolunda 282. aminoasidi sistin yerine tirozine değişimidir. Hücrelerdeki transferrin üretimini ve uptake'ni düzenleyip, hücrelere demir birikimini arttırıp, hipofiz ve testise toksik etkiler oluşturur. Sirozlu hastalarda hipogonadizm gösterilmiştir. Libido kaybı idiopatik hemokromatozise bağlı siroz



hastalarının %80'inde, alkole bağıli sirozlu hastaların % 71'inde, kronik aktif hepatitler bağıli sirozların %3'ünde, etiyolojisi bilinmeyen sirozların %7'sinde bulunmuştur(91). İleri derce sirozu olan hastalarda testiküler atrofi ve feminizasyon bulgular izlenmiştir. Hemakromatozisli hastaların testiküler dokusunu inceleyen histolojik çalışmalarda seminifer tübülüslerde atrofi, spermatazoa ve spermatid yokluğu gösterilmiştir, buna benzer bulgular alkole bağıli karaciğer sirozu olanlarda da gösterilmiştir(95, 96). İdiopatik hemokromatozisli hastalarda hipotalamo-hipofizer-gonadal aks ile ilgili çok sayıda çalışma bildirilmiştir. Alkol kullanmayan hemakromatozisli erkek hastalarda plazma total testosteron ve free testosteron düzeyleri normal gruba göre düşük olduğu bulunmuştur(97). Benzer şekilde alkole bağıli oluşan karaciğer sirozlu hastalarda da serum testosteron ve free testosteron düzeyleri düşük bulunmuştur. SHBG ise normal aralıkta bulunmuştur(98, 99). FSH ve LH düzeyleri non alkolik idiyopatik hemokromatozise bağıli karaciğer sirozlu hastalarda düşük düzeylerde bulunmuştur, bu hastaların dışarıdan verilen gonadotropinlere de cevabı çok az veya hiç olmamıştır(100). 57 vakalık bir hemakromatozisli otopsi serisinde %86 oranında hipofiz bezinde demir depolanmış olduğu gösterilmiştir(6). Diğer taraftan hemokromatoziste panhipopituitarizm, hipotiroidizm ve adrenokortikal yetmezlik oranlarında da yükseklik saptanmıştır(98).

Karaciğer 3 fenolsülfotransferaz, östrojen sülfotransferaz ve dihidroepiandrosteron sülfotransferaz (DHEA ST) olmak üzere 5 sitoplazmik sülfotransferaz enzimi eksprese eder. DHEA ST biliyer asitlerin etkisi ile hidroksteroid ve kolun sülfasyonuna neden olur, DHEA ST adrenal gland ve jejunum(101) dan da eksprese edilir. Bu enzim sayesinde kolesterolden DHEA-S, DHEA, andrestenodion ve testosteron sentezlenir.(Şekil 2). Obinata ve arkadaşları kolestatik çocuk ve non-kolestatik erişkin(102) hastalarda DHEA ST enzim aktivitesi(103) değerlendirip, her iki grup arasında fark bulmadıklarını bildirmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak insan karaciğerinde, kolestatik karaciğer hastalıklarında bu enzimin aktivitesini düşmesine neden olan polimorfizm olabileceğini bildirmişlerdir.



**Şekil 4. DHAE-S'un testosteron sentezlenmesi**

Elekima ve arkadaşları DHEA ST aktivitesinin ve konsantrasyonunun normal karaciğere göre primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, kronik aktif hepatit ve alkolik sirozda düşük olduğunu, kriptojenik sirozda ise düşüklük olmadığını, hasta grupları arasında anlamlı farklılık olmadığını saptamışlardır.

#### **2.2.6. Prolaktin:**

Prolaktin salınımı esas olarak santral sinir sisteminden inhibitör uyarılar ile kontrol edilir. Dopamin en önemli prolaktin inhibe edici faktördür. TRH ve vasoaktif intestinal polipeptit (VİP) fizyolojik olarak prolaktin salgılatıcı faktör (PRF) etkileri olduğu düşünülmektedir.

Prolaktin strese cevap veren bir hormondur. Cerrahi stres, egzersiz, insülin hipoglisemisinden sonra düzeyleri artar. Tiroid hormon eksikliğinde prolaktin salgısı artar ve fazlalığında azalır(104). Prolaktin hipotalamustan salgılanan ve portal dolaşım ile ön hipofize ulaşan dopaminin doğrudan inhibisyonu altındadır. Bu hormonun erkekte ne işe yaradığı bilinmemektedir. Hiperprolaktinemi kliniği, hipogonadizm kliğidir(104). Bu hormonun erkekte ne işe yaradığı bilinmemektedir(9).

Hiperprolaktinemi nedenleri uyku, stres, gebelik, meme başının uyarılması gibi fizyolojik nedenler olabilir. İlaçlar; chlorpromazine, metoclopramide gibi dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçlar, rezerpin, metildopa, opiyum türevlerinin, yüksek doz östrojen, H2 reseptör antagonistleri de hiperprolaktinemi nedenlerindedir. Hipotalamus ve hipofiz sapını tutan lezyonlar, hipofizin prolaktin salgılayan tümörleri, primer hipotiroidi, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, interkostal siniri tutan hastalıklar, idiopatik Hiperprolaktinemi de Hiperprolaktinemi nedenleri arasında

sayılabilir(95). Sirotik hastalarda Hiperprolaktinemi çeşitli araştırmalarla belirlenmiştir. Prolaktin rezervi ve karaciğer hasarı arasındaki ilişki araştırılmıştır(9). Prolaktin rezervi 63 KC Sirozlu (hepatik fibrosteatozis ) hastanın 25 inde (% 61) yüksek bulunmuştur. Etanolün patogenetik etkisi ve karaciğer sirozu, portal hipertansiyon prolaktin turnoverundaki rolünün önemini doğrulanmıştır.

Kronik hepatit B, C enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer östrojen reseptör pozitif olma oranları yüksek bulunmuştur, en yüksek oran ise HCC hastalarında bulunmuştur(105). Alkole bağlı karaciğer sirozlu hastalarda östrojen düzeyleri de yüksek oranlarda tespit edilmiştir(98). İdiopatik hemakromatozisli non alkolik karaciğer sirozlu hastalarda da hiperöstrojenizm gözlenmiştir Diğer taraftan testosteronun östrojene dönüşme oranında yükseklik görölmüştür. Alkole bağlı karaciğer sirozunda etanol, alkol stimulasyonuna cevap olarak androjen, androstenodion prekürsörlerinin yükselmesine neden olur ve aromataz enziminin aktivitesini arttırarak da testosteronun östrojene dönüşmesini arttırır.

### 3. MATERYAL VE METOD

Öncelikle yerel etik kurul onayı alındı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bölümün Karaciğer Polikliniğine 2003 ile 2006 yılları arasında başvuran hastalar değerlendirildi. 19 ile 65 yaş arasında olan erkek hastaların, İnaktif hepatit B virüs taşıyıcıları (in HepB), kronik hepatit B (kr HBV) veya kronik hepatit C (kr HCV) hastası, Hepatit B virüs (HBV) veya hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonuna bağlı Child-Pugh A, B, C sirozu olan hastalar belirlendi. Bu hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındıktan sonra hastaların öyküleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Bu hastaların dosyalarındaki tüm verileri; biyokimyasal, mikrobiyolojik, radyolojik, patolojik (karaciğer biyopsi sonuçları) incelendi. Hastalar dosyalarındaki veriler, laboratuvar sonuçları, fizik muayene ile değerlendirilmeleri sonunda, inaktif HBV taşıyıcı, kronik hepatit B enfeksiyonu, kronik hepatit C enfeksiyonu, hepatit B enfeksiyona bağlı Child A, B, C siroz, hepatit C enfeksiyonuna bağlı Child A, B, C siroz tanılarıyla gruplandırıldı. Ayrıca sağlıklı Gönüllülerden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Bu hastaların aldığı anti viral ve interferon tedavileri dosyalarından öğrenildi. Hastalardan periferik damardan venöz kan alınarak radyoimmunoassey ve chemulinescent yöntemi ile serumdaki TSH, fT3, fT4, FSH, LH, prolaktin, dihidroepiandrostron, andrestenodion, seks hormon bağlayıcı protein, östrodiol, total testosteron ve serbest testosteron hormonlarının serum düzeyleri ölçüldü. Çalışma prospektif bir çalışma olarak oluşturuldu. Ayrıca dosyada kayıtlı olan total kolesterol, trigliserit, LDL, HDL, Hb, kreatinin değerleri de araştırmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri :

Çalışma hastanede, kontrol grubu alınarak yapılacak. Hastaların yazılı bilgilendirilmiş olur formu alınacak. Viral hepatit taşıyıcısı olma, kronik viral hepatitler (HBV, HCV), viral etiyojiye (HCV, HBV) bağlı Child-Pugh A, B ve C siroz olma özelliğindeki hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

Birincil tanısının diğerk bir endokrinolojik hastalık olduğu düşünölen hastalar, hastanın çalışmaya katılmasını olanaksız hale getiren diğerk tıbbi, fizyolojik ve sosyal sorunlarının olması, tarama sırasında, fizik muayene ve laboratuvar testleri sonucunda çalışmaya engel bir sorununun olması halinde vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kriterlerini taşıyan hastalar inaktif hepatit B taşıyıcı, kronik hepatit B hastası, Kronik hepatit C hastası, HBV' ye bağlı karaciğerk sirozu (Child A, B, C), Hepatit C'ye bağlı karaciğerk sirozu (Child A, B, C), Hepatit B veya C'ye bağlı karaciğerk sirozu olanlar ve kronik hepatit B veya C olan hastalar olmak üzere gruplandırıldı. Elde edilen veriler ki-kare ve t-test kullanılarak her bir grup ile kontrol grubu arasındaki ilişki araştırıldı istatistik olarak  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı,  $p > 0.05$  anlamsız kabul edildi.

#### 4. SONUÇLAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Karaciğer Polikliniğine 2003-2006 yılları arasında başvuran hastalar arasından HBsAg pozitif inaktif taşıyıcı, Kronik Hepatit B hastası, Hepatit B'ye bağlı Karaciğer sirozu, Kronik Hepatit C hastası, Hepatit C'ye bağlı Karaciğer sirozu tanısı alan erkek hastalar değerlendirmeye alındı. Bu hastaların dosyaları incelendi. Anamnez alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Dosyalarındaki batın USG, karaciğer biyopsisi, portal doppler USG, HBV DNA, HCV RNA gibi verileri değerlendirildi. Bu bilgiler ışığında hastalar inaktif HBV taşıyıcı (in. HBV), kronik hepatit B (kr.HBV), kronik hepatit C (kr.HCV), hepatit B'ye bağlı karaciğer sirozu (HBV-KcS), hepatit C'ye bağlı karaciğer sirozu(HCV-KcS) olarak gruplandırıldı. Bu hasta grupları ile karşılaştırma yapmak için karaciğer hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşan bir kontrol grubu oluşturularak çalışmaya dahil edildi.149 hasta grubu 38 kontrol grubundan olmak üzere toplam 187 kişi çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol sayıları tablo1 de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 49'u (%26,3) inaktif hepatit B taşıyıcı, 41'i(%21,9) kronik hepatit B enfeksiyonu, 16'sı (%8,5) kronik Hepatit C enfeksiyonu, 43'si (22,9) hepatit B ve hepatit C ye bağlı karaciğer sirozu olarak gruplandırıldı. Toplam 43 siroz hastasının 28'i (%14,9) HBV' ye bağlı, 15'i (%8,0) HCV' ye bağlı sirozdu. HBV' ye bağlı karaciğer sirozu hastalarının 13'ü (%6,9) Child A, 9'u (%4,8) Child B, 6'sı (%3,2) Child C karaciğer Sirozu idi. Hepatit C'ye bağlı karaciğer Sirozu hastalarının toplam sayısı 15 kişi (%8,0) olup, bu hastaların 8'i (%4,2) Cild A, 4'ü (%2,1)'si Cild B, 3'ü (%1,6) Child C karaciğer sirozu idi. Çalışmaya 38 kişi kontrol grubuna dahil edilmiş olup, bu toplam vaka sayısının %20,3'ünü oluşturmaktaydı. İnaktif hepatit B taşıyıcıları 49 kişi (%26,3), HBV veya HCV' ye bağlı kronik hepatit hastaları 57 kişi (%30,5), Hepatit B veya C 'ye bağlı karaciğer sirozu hastaları 43 kişi (%22,9) olarak hastalar sınıflandırıldıklarında gruplar arasında hasta sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı( $p \geq 0.05$ ). Çalışmaya alınan grupların yaş ortalamaları; inaktif hepatit B taşıyıcı

49,10±10,19 yıl, HBV bağı kronik hepatit hastalarında 49,83±9,65 yıl, HCV' ye bağı kronik hepatit hastalarında 53,50±8,51 yıl, HBV veya HCV'ye bağı kronik hepatitlilerde 50,93±9,41 yıl, HBV veya HCV' ye bağı karaciğer sirozu olan hastalarda 57,82±8,41 yıl, HBV' ye bağı karaciğer sirozu olan hastalarda 55,03±7,28 yıl, HCV'ye bağı karaciğer sirozu olan hastalarda 62,07±8,20 yıl, kontrol grubunun ise 51,02±10,19 yıl olup tüm gruplar arasında yaş ortalamaları açısından fark saptanmadı.

Kronik hepatit B hastalarının 26'sı tek başına lamuvidin, 1'i tek başına interferon- $\alpha$  , 1'i adefovir, 7'si interferon-  $\alpha$  ve lamuvidin, 5'i lamuvidin ve adefovir, 2'si interferon, lamuvidin ve adefovir tedavisi almıştı. HBV'ye bağı karaciğer sirozu olan hastaların 19'u lamuvidin, 1'i lamuvidin ve adefovir, 1'i interferon-  $\alpha$  tedavisi almıştı. İnterferon-  $\alpha$  tedavisi alan hepatit B hastaları bu tedaviyi çalışma öncesinde almıştı. Çalışma süresi içinde İnterferon-  $\alpha$  tedavisi almıyor idi.

Kronik Hepatit C hastalarının 11'i çalışma öncesinde interferon ve ribavirin tedavisi almıştı. HCV' ye bağı karaciğer sirozu olan hastaların ise 6'sı interferon ve ribavirin tedavisi almıştı. HCV' ye bağı karaciğer hastalığı olan grupta sadece 2'si çalışma süresi içinde de interferon ve ribavirin tedavisi almaya devam etmekteydi. İnaktif HBV taşıyıcılarının 30'unda, kronik hepatit B hastalarından 27'sinde, HBV'ye bağı karaciğer sirozu hastalarından 19'unda, kronik hepatit C hastalarının 9'unda, HCV' ye bağı karaciğer siroz hastalarının 8'inde, kontrol grubunun 24'ünde daha önceden hiç alkol kullanımı yoktu. Geri kalan hasta ve kontrol grubunun üyelerinde ise, günlük 20 gram'ı aşmayan nadiren olan alkol kullanımı mevcuttu. İnaktif HBV taşıyıcıların 25'i, kronik hepatit B hastalarının 26'sı, kronik hepatit C hastalarının 9'u, HBV'ye bağı karaciğer sirozu olanların 15'i, HCV' ye bağı karaciğer sirozu hastalarının 9'u daha önceden çeşitli nedenlerden dolayı opere edilmişti. Fakat bu hastaların hiçbirisinde operasyona bağı majör değişiklik yoktu. Çalışmaya dahil edilen kişilerin % 52'sinde sigara kullanımı mevcuttu. Hematolojik ve biyokimyasal parametreleri incelendiğinde hasta gruplarının kontrol

**Tablo 1.Hastaların tanılarına göre sınıflandırılması:**

Tanılar	n	Oran(%)
<b>Kronik Hepatitler</b>	<b>57</b>	<b>30,5</b>
Kronik HBV	41	21,9
Kronik HCV	16	7,9
<b>Karaciğer Sirozu (HBV+HCV)</b>	<b>43</b>	<b>22,9</b>
Karaciğer Sirozu (HBV)	28	14,9
Child A	13	6,9
Child B	9	4,8
Child C	6	3,2
Karaciğer Sirozu (HCV)	15	8,0
Child A	8	4,2
Child B	4	2,1
Child C	3	1,6
<b>İnaktif HBV</b>	<b>49</b>	<b>26,3</b>
<b>Kontrol</b>	<b>38</b>	<b>20,3</b>
<b>Toplam</b>	<b>187</b>	<b>100</b>

HBV: Hepatit B Virus, HCV: Hepatit C Virus

grubu ile karşılaştırıldığında farklı sonuçlar elde edildi. İnaktif hepatit B taşıyıcı ile kontrol grubu arasındaki laboratuvar sonuçlarının karşılaştırması tablo2 de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre; serum kreatinin değerleri inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta  $1,04\pm 0,1$  mg/dl, kontrol grubunda ise  $0,9\pm 0,2$  mg/dl ( $p=0,04$ ), LH inaktif HBV taşıyıcı olan grupta  $8,1\pm 5,1$  mIU/ml, kontrol grubunda  $3,5\pm 1,8$  mIU/ml, östrodiol inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta  $26,4\pm 9,2$  pg/ml kontrol grubunda  $22,8\pm 5,6$  pg/ml ( $p=0,02$ ) idi.



**Tablo 2: İnaktif HBV taşıyıcılar ile kontrol grubunun sonuçları**

Testler	Tanı	n	Ortalama değer	p
GLU	İnaktifhepatitb	49	94,4 ± 9,8	*
	Kontrol	38	95,4± 8,9	
KRE	inaktifhepatitb		1,0±,1	0,04
	kontrol		,9±,2	
T.TEST	inaktifhepatitb		473,0± 210,6	*
	kontrol		476,8± 151,2	
FSH	inaktifhepatitb		6,7± 4,8	*
	kontrol		8,1± 6,5	
LH	inaktifhepatitb		5,7± 3,6	0.02
	kontrol		3,5± 1,8	
E2	inaktifhepatitb		26,4± 9,2	0.02
	kontrol		22,8± 5,6	
F.TEST	inaktifhepatitb		16,1± 7,6	*
	kontrol		11,3± 5,2	
PRL	inaktifhepatitb		7,1± 3,3	*
	kontrol		8,8± 7,3	
AND	inaktifhepatitb		3,2± 5,2	*
	kontrol		2,4± 1,3	
DHEA	inaktifhepatitb		201,6± 117,8	*
	kontrol		177,9± 111,9	
TSH	inaktifhepatitb		1,2± 1,1	*
	kontrol		1,2± 1,0	
FT3	inaktifhepatitb		3,0±,5	0.04
	kontrol		2,9±,6	
AFP	inaktifhepatitb		3,8± 2,5	0.04
	kontrol		2,0±,8	
PROGES	inaktifhepatitb		1,4± 2,1	0.001
	kontrol		0,4±,3	

*inaktifhbv: İnaktif HBV taşıyıcı, GLU: Glukoz, KRE: Kreatinin, T.TEST: Total testosteron, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Lüteinize hormon, E2: Östrodiol, F.TEST: Free testosteron, Prl: Prolaktin, AND: Andrestenodion, DHEA: Dihidroepiandrestenodion sülfat, TSH: Tiroit stimulan hormon, FT3: Fre triiyodotrinin, FT4: Free troksin, SHGB: Seks hormon bağlayıcı globulin, AFP: Alfa feto -protein. PROGES: Progesteron. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı, \*p >0.05(t-test).*

**Tablo 3. Kronik Hepatit B hastaları ile kontrol grubunun sonuçları**

Testler	Tanı	n	Ortalama Değer	p
TG	kr HBV	41	146,9± 107,3	*
	kontrol	38	121,4± 53,4	
KOL	kr HBV		181,4± 37,6	*
	kontrol		167,2± 40,5	
HDL	kr HBV		41,2± 11,1	*
	kontrol		43,3± 9,8	
LDL	kr HBV		111,3± 35,6	*
	kontrol		103,5± 28,6	
GLU	kr HBV		95,4± 15,8	*
	kontrol		95,4± 8,9	
KRE	kr HBV		1,2± 1,0	*
	kontrol		,9±,2	
T.TEST	kr HBV		521,1± 175,3	0.01
	kontrol		476,8± 151,2	
FSH	kr HBV		6,0± 4,1	*
	kontrol		8,1± 6,5	
LH	kr HBV		3,7± 1,4	0.02
	kontrol		3,5± 1,8	
E2	kr HBV		25,0± 12,2	0.02
	kontrol		22,8± 5,6	
F.TEST	kr HBV		14,5± 7,7	*
	kontrol		11,3± 5,2	
PRL	kr HBV		8,7± 7,9	*
	kontrol		8,8± 7,3	
AND	kr HBV		2,4± 1,0	*
	kontrol		2,4± 1,3	
DHEA	kr HBV		181,2± 120,2	*
	kontrol		177,9± 111,9	
TSH	kr HBV		1,2±,9	*
	kontrol		1,2± 1,0	
FT3	kr HBV		3,1±,8	0.04
	kontrol		2,9±,6	
FT4	kr HBV		1,2±,2	*
	kontrol		1,3±,1	
SHBG	kr HBV		43,5± 14,3	0.03
	kontrol		46,1± 23,1	
AFP	kr HBV		3,0± 1,0	*
	kontrol		2,0±,8	
PROGEST	kr HBV		,4±,2	*
	kontrol		,4±,3	

kr HBV: Kronik hepatit B hastaları, KOL: Kolesterol TG: Trigliserit, HDL: High dansiteli lipoprotein, LDL:Low dansiteli lipoprotein, GLU: Glukoz, KRE: Kreatinin, T.TEST: Toatal testosteron, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Lüteinize hormon, E2: Östrodiol, F.TEST: Free testosteron, Prl: Prolaktin, AND: Andrestenodion, DHEA: Dihidroepiandrestenodion sülfat, TSH: Tiroid situmulan hormon, FT3: Fre Triiyodotrinin, FT4: Free troksin, SHGB: Seks hormon bağlayıcı globulin, AFP= Alfo-feto-protein. PROGEST:Progesteron, p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı, \*: P>0.05 ,(t-test).

FreeT3 inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta  $3\pm0,5$  pg/ml kontrol grubunda  $2\pm0,6$  pg/ml ( $p=0,04$ ), alfa fetoprotein inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta  $3,8\pm2,5$  kontrol grubunda  $2\pm0,8$  ( $p=0,04$ ), progesteron inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta  $1,4\pm2,1$  ng/ml kontrol grubunda  $0,4\pm0,3$  ng/ml olarak saptandı ( $p=0,001$ ), bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Kronik Hepatit B hastalarına ait laboratuvar sonuçları kontrol grubu sonuçlarıyla karşılaştırıldı, sonuçlar arasındaki farklar tablo 3 de gösterilmiştir. Her bir laboratuvar verisi için ayrı ayrı kronik hepatit B hastalarının sonucu ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldı  $p<0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu karşılaştırmalar sonucunda, Total testosteron kronik hepatit B hastalarında  $521,1\pm175,3$  ng/dl kontrol hastalarında  $476,8\pm151,2$  ng/dl ( $p=0,01$ ), kronik hepatit B hastalarında LH  $3,7\pm1,7$  mIU/ml kontrol grubunda  $3,5\pm1,8$  mIU/ml ( $p=0,02$ ), östrodiol kronik hepatit B hastalarında  $25,0\pm12$  pg/ml kontrol grubunda  $22,8\pm5,6$  pg/ml ( $p=0,02$ ), fT3 kronik hepatit B hastalarında  $3,1\pm0,8$  pg/ml kontrol grubunda  $2,9\pm0,6$  pg/ml ( $p=0,04$ ), SHBG kronik hepatit B hastalarında  $43,5\pm14,3$  kontrol grubunda  $46,1\pm23,1$  nmol/ml ( $p=0,03$ ) olarak hesaplanıp istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi.

Kronik Hepatit C hastalarına ait laboratuvar sonuçları kontrol grubu sonuçlarıyla karşılaştırıldı, sonuçlar arasındaki farklar tablo 4 de gösterilmiştir. Her bir laboratuvar verisi için ayrı ayrı kronik hepatit C hastalarının sonucu ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldı  $p<0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Bu karşılaştırmalar sonucunda, free testosteron kronik hepatit C hastalarında  $18,8\pm9,4$  pg/ml kontrol grubunda  $11,3\pm5,2$  pg/ml ( $p=0,002$ ), progesteron kronik hepatit C hastalarında  $0,8\pm0,3$  ng/ml kontrol grubunda  $0,4\pm0,3$  ng/ml ( $p=0,001$ ) olarak bulunmuştur, bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi.

**Tablo 4: Kronik HCV hastaları ile kontrol grubunun sonuçları**

Testler	Tanı	n	Ortalama Değer	p
TG	krhcv	16	183,7± 119,5	*
	kontrol	38	121,4± 53,4	
HDL	krhcv		41,5± 11,0	*
	kontrol		43,3± 9,8	
LDL	krhcv		135,4± 84,8	*
	kontrol		103,5± 28,6	
T.TEST	krhcv		577,8± 228,0	*
	kontrol		476,8± 151,2	
FSH	krhcv		6,1± 3,5	*
	kontrol		8,1± 6,5	
LH	krhcv		3,9± 1,4	*
	kontrol		3,5± 1,8	
E2	krhcv		23,7± 4,4	*
	kontrol		22,8± 5,6	
F.TEST	krhcv		18,8± 9,4	0.002
	kontrol		11,3± 5,2	
PRL	krhcv		13,9± 14,8	*
	kontrol		8,8± 7,3	
AND	krhcv		2,2±,9	*
	kontrol		2,4± 1,3	
DHEA	krhcv		159,2± 133,0	*
	kontrol		177,9± 111,9	
TSH	krhcv		1,1±,5	*
	kontrol		1,2± 1,0	
FT3	krhcv		3,6±0,6	*
	kontrol		2,9± 0,6	
FT4	krhcv		1,1±0,1	*
	kontrol		1,3±0,1	
AFP	krhcv		4,4± 3,1	0.01
	kontrol		2,0±,8	
PROGESTR	krhcv		0,8±0,3	0.001
	kontrol		,04±0,3	

*krhcv: Kronik hepatit C hastaları, TG: Trigliserit, HDL: High dansiteli lipoprotein, LDL: Low dansiteli lipoprotein, T.TEST: Total testosteron, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Lüteinize hormon, E2: Östrodiol, T.TEST: Free testosteron, Prl: Prolaktin, AND: Andrestenodion, DHEA: Dihidroepiandrestenodion sülfat, TSH: Tiroid stimulan hormon, FT3: Fre Triiyodotrinin, FT4: Free troksin, SHGB: Seks hormon bağlayıcı globulin, AFP: Alfa feto protein. PROGEST: Progesteron, p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı, \*: P>0.05 ,(t-test).*

**Tablo 5: HBV' ye bağlı karaciğer siroz hastaları ile kontrol grubunun sonuçları**

Testler	Tanırlar	n	Ortalama Değer	p
TG	kcs-hbv	28	107,1 ± 30,8	0.009
	kontrol	38	121,4 ± 53,4	
GLU	kcs-hbv		98,5 ±23,6	0.001
	kontrol		95,4 ±8,9	
T.TEST	kcs-hbv		474,9 ±246,7	*
	kontrol		476,8 ±151,2	
FSH	kcs-hbv		7,1 ±8,2	*
	kontrol		8,1 ±6,5	
LH	kcs-hbv		21,1 ±6,3	0.02
	kontrol		3,5 ±1,8	
E2	kcs-hbv		27,0 ±8,7	0.01
	kontrol		22,8 ±5,6	
F.TEST	kcs-hbv		9,4 ±5,9	*
	kontrol		11,3 ±5,2	
PRL	kcs-hbv		10,6 ±7,8	*
	kontrol		8,8 ±7,3	
AND	kcs-hbv		2,6 ±1,2	0.03
	kontrol		2,4 ±1,3	
DHEA	kcs-hbv		86,6 ±71,7	*
	kontrol		177,9 ±111,9	
TSH	kcs-hbv		1,1 ±0,80	*
	kontrol		1,2 ±1,0	
FT3	kcs-hbv		2,9 ±0,9	*
	kontrol		2,9 ±0,6	
FT4	kcs-hbv		1,1 ±,02	*
	kontrol		1,3 ±0,1	
SHBG	kcs-hbv		53,0 ±29,3	*
	kontrol		46,1 ±23,1	
AFP	kcs-hbv		3,8 ±2,0	*
	kontrol		2,0 ±0,8	
PROGESTR	kcs-hbv		0,4 ±0,3	0.04
	kontrol		0,3 ±0,3	

*kcs-hbv: HBV'ye bağlı karaciğer sirozu, KOL: Kolesterol, TG: Trigliserit, HDL: High dansiteli lipoprotein, LDL: Low dansiteli lipoprotein, GLU: Glukoz, KRE: Kreatinin, T.TEST: Total testosteron, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Lüteinize hormon, E2: Östrodiol, F.TEST: Free testosteron, Prl: Prolaktin, AND: Andrestenodion, DHEA: Dihidroepiandrestenodion sülfat, TSH: Tiroid stimulan hormon, FT3: Fre Triiyodotrinin, FT4: Free troksin, SHGB: Seks hormon bağlayıcı globulin, AFP= Alfa feto protein. PROGEST: Progesteron, p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı, \*: P>0.05,(t-test).*

**Tablo 6: HCV' e bağlı Karaciğer sirozlu hastalar ile kontrol grubunun sonuçları**

Testler	Tanırlar	n	Ortalama Değer	p
TG	kcs-hcv	15	129,3±99,8	*
	kontrol	38	121,4±53,4	
KRE	kcs-hcv		0,9±8,0	0.01
	kontrol		0,9±0,2	
T.TES	kcs-hcv		529,3±228,2	0.006
	kontrol		476,8±151,2	
FSH	kcs-hcv		13,7±13,3	*
	kontrol		8,1±6,5	
LH	kcs-hcv		8,3±8,6	0.001
	kontrol		3,5±1,8	
E2	kcs-hcv		35,8±17,0	0.001
	kontrol		22,8±5,6	
F.TES	kcs-hcv		6,6±4,8	*
	kontrol		11,3±5,2	
PRL	kcs-hcv		10,2±4,5	*
	kontrol		8,8±7,3	
DHEA	kcs-hcv		71,3±71,0	*
	kontrol		177,9±111,9	
TSH	kcs-hcv		1,4±0,9	*
	kontrol		1,2±1,0	
FT3	kcs-hcv		2,9±1,3	0.04
	kontrol		2,9±0,6	
FT4	kcs-hcv		1,4±0,6	0.02
	kontrol		1,3±0,1	
SHBG	kcs-hcv		64,3±45,2	0.05
	kontrol		46,1±23,1	
AFP	kcs-hcv		17,1±28,7	0.02
	kontrol		2,0±0,8	
PROG	kcs-hcv		0,4±0,2	*
	kontrol		0,4±0,3	

*kcs-hcv: HCV' ye bağlı karaciğer sirozu, KOL: Kolesterol TG: Trigliserit, HDL: High dansiteli lipoprotein, LDL: Low dansiteli lipoprotein, GLU: Glukoz, KRE: Kreatinin, T.TES: Total testosteron, FSH: Follikül sitimulan hormon, LH: Lüteinize hormon, E2: Östrodiol, F.TES: Free testosteron, Prl: Prolaktin, AND: Andrestenodion, DHEA: Dihidroepiandrestenodion sülfat, TSH: Tiroid situmulan hormon, FT3: Fre Triiyodotrinin, FT4: Free troksin, SHGB: Seks hormon bağlayıcı globulin, AFP: Alfa feto protein. PROG: Progesteron, p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı, \*: P>0.05,(t-test)*

HBV'ye bağlı karaciğer sirozu hastalarına ait laboratuvar sonuçları kontrol grubu sonuçlarıyla karşılaştırıldı, sonuçlar arasındaki farklar tablo5 de gösterilmiştir. Her bir laboratuvar verisi için ayrı ayrı HBV'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarının sonucu ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldı  $p<0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Bu sonuçlara göre LH HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta  $21,1\pm6,3$ mIU/ml kontrol grubunda  $3,5\pm1,8$ mIU/ml ( $p=0,02$ ), östrodiol HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta  $27,0\pm8,1$  pg/ml kontrol grubunda  $22,8\pm5,6$  pg/ml ( $p=0,01$ ), andrestenodion HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta  $2,6\pm1,2$  ng/ml kontrol grubunda  $2,4\pm1,3$  ng/ml ( $P=0,03$ ), progesteron HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta  $0,4\pm0,3$  kontrol grubunda  $0,3\pm0,3$  ng/ml ( $p=0,04$ )değerleri bulunmuş olup bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi.

HCV' ye bağlı karaciğer sirozu hastalarına ait laboratuvar sonuçları kontrol grubu sonuçlarıyla karşılaştırıldı, sonuçlar arasındaki farklar tablo 6 da gösterilmiştir. Her bir laboratuvar verisi için ayrı ayrı HCV' ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarının sonucu ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldı  $p<0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Bu sonuçlardan; total testosteron HCV' ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $529\pm228$  ng/dl kontrol grubunda  $476,8\pm151,2$ ng/dl ( $p=0,006$ ), LH HCV' ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $8,3\pm8,6$  mIU/ml kontrol grubunda  $1,5\pm1,6$  mIU/ml ( $p=0.001$ ), östrodiol HCV' ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $35,8\pm17,5$  pg/ml kontrol grubunda  $22,8\pm5,6$  pg/ml ( $p=0,001$ ), fT3 HCV' ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $2,9\pm1,3$  pg/ml kontrol grubunda  $2,9\pm0,6$  pg/ml ( $p=0,04$ ), fT4 HCV' ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $1,4\pm0,6$  ng/dl kontrol grubunda  $1,3\pm0,1$  ng/dl ( $p=0,02$ ), SHBG HCV' ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $64,3\pm45,2$  nmol/ml kontrol grubunda  $46,1\pm23,1$  nmol/ml ( $p=0,04$ ) değerleri ile anlamlı bulundu.

Çalışmaya alınan HBV veya HCV' ye bağlı tüm kronik hepatit hastaların sonuçları ile kontrol grubunun sonuçları laboratuvar test sonuçları karşılaştırıp, istatistiksel olarak  $p<0,05$  değerleri anlamlı

olarak kabul edildi, tüm sonuçlar tablo 7 de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre FSH kronik hepatitli hastalarda  $6,2\pm 3,9$  mIU/ml kontrol grubunda  $8,0\pm 6,6$  mIU/ml ( $p=0,03$ ), free testosteron kronik hepatitli hastalarda  $15,6\pm 8,6$  pg/ml kontrol grubunda  $11,3\pm 5,2$  pg/ml ( $p=0,03$ ) olarak bulunmuş olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmaya alınan HBV veya HCV' ye bağlı tüm karaciğer sirozlu hastaların sonuçları ile kontrol grubunun sonuçları karşılaştırıp, istatistiksel olarak  $p<0,05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi, tüm sonuçlar tablo8 de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre HBV veya HCV' ye bağlı tüm karaciğer sirozlu hastalarda fT3  $2,9\pm 0,12$  pg/ml kontrol grubunda  $2,9\pm 0,6$  pg/ml ( $p=0,01$ ), HBV veya HCV' ye bağlı tüm karaciğer sirozlu hastalarda SHBG  $44,9\pm 35,7$  nmol/ml kontrol grubunda  $59,5\pm 21,5$  nmol/ml ( $p=0,02$ ) bulundu, total testosteron HBV veya HCV' ye bağlı tüm karaciğer sirozlu hastalarda  $47,9\pm 23,9$  ng/dl kontrol grubunda  $50,3\pm 15,5$  ng/dl ( $p=0,09$ ). Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmaya alınan HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastaların sonuçları ile kontrol grubunun sonuçları karşılaştırıp, istatistiksel olarak  $p<0,05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi, tüm sonuçlar tablo 9 da gösterilmiştir. Bu sonuçlardan bazıları; total testosteron HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $476,1\pm 246,3$  ng/dl kontrol grubunda  $571,8\pm 151,1$  ng/dl ( $p=0,04$ ), FSH HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $9,1\pm 1,3$  mIU/ml kontrol grubunda  $8,1\pm 6,5$  mIU/ml ( $p=0,04$ ). LH HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $6,3\pm 5$  mIU/ml kontrol grubunda  $3,5\pm 1,8$  mIU/ml ( $p=0,008$ ), free testosteron HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $10,4\pm 6,4$  pg/ml kontrol grubunda  $11,3\pm 5,2$  pg/ml ( $p=0,04$ ) olup bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmaya alınan HBV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastaların sonuçları ile kontrol grubunun sonuçları karşılaştırılıp, istatistiksel olarak  $p<0,05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi, tüm sonuçlar tablo 10 da gösterilmiştir.



**Tablo 7. HBV veya HCV bağı tüm kronik hepatitli hastalar ile kontrol grubunun sonuçları**

Testler	Tanımlar	n	Ortalama Değer	p
TG	krkc	57	129,3±99,6	*
	kontrol	38	121,4±53,4	
T.TEST	krkc		531,6±188,8	*
	kontrol		475,3±151,8	
FSH	krkc		6,2±3,9	0.03
	kontrol		8,0±6,6	
LH	krkc		3,7±1,4	*
	kontrol		3,6±2,2	
E2	krkc		24,7±10,2	*
	kontrol		22,9±5,6	
F.TEST	krkc		15,6±8,3	0.03
	kontrol		11,3±5,2	
PRL	krkc		10,0±10,5	*
	kontrol		8,7±7,3	
DHEA	krkc		176,7±121,2	*
	kontrol		175,6±112,9	
TSH	krkc		1,2±,8	*
	kontrol		1,1±,9	
FT4	krkc		1,1±0,2	*
	kontrol		1,3±0,2	
SHBG	krkc		45,1±19,8	*
	kontrol		44,5±21,5	

*krkc: HBV veya HCV' ye bağı kronik hepatit hastaları,, KOL: Kolesterol TG: Trigliserit, T.TEST: Total testosteron, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Lüteinize hormon, E2: Östrodiol, f.TEST: Free testosteron, Prl: Prolaktin, DHEA: Dihidroepiandrostenodion sülfat, TSH: Tiroid stimulan hormon, FT4: Free tiroksin, SHBG: Seks hormon bağılayıcı globulin, p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı, \*: P>0.05, (t-test).*

**Tablo 8. HBV veya HCV bağı tüm karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları**

Testler	Tanımlar	n	Ortalama Değer	p
TG	kcs	43	113,2±64,0	*
	kontrol	38	121,42±53,4	
GLU	kcs		98,0±20,7	0.02
	kontrol		95,4±8,9	
T.TEST	kcs		475,9±239,0	0.09
	kontrol		500,3±151,8	
FSH	kcs		9,7±10,7	*
	kontrol		8,0±6,6	
LH	kcs		16,4±61,0	*
	kontrol		3,6±2,2	
E2	kcs		29,7±12,6	*
	kontrol		22,9±5,6	
F.TEST	kcs		8,5±5,5	*
	kontrol		11,3±5,2	
PRL	kcs		10,8±6,7	*
	kontrol		8,7±7,3	
DHEA	kcs		82,0±73,0	*
	kontrol		175,6±112,9	
TSH	kcs		1,3±1,0	*
	kontrol		1,1±0,9	
FT3	kcs		2,9±0,1	0.01
	kontrol		2,9±0,6	
FT4	kcs		1,2±0,4	*
	kontrol		1,3±0,2	
SHBG	kcs		44,9±35,7	0.02
	kontrol		59,5±21,5	
AFP	kcs		8,1±17,1	0.001
	kontrol		2,0±0,8	

*kcs: HBV veya HCV' ye bağı karaciğer sirozu,, TG: Trigliserit, HDL: High dansiteli lipoprotein, LDL: Low dansiteli lipoprotein, GLU: Glukoz, KRE: Kreatinin, T.TEST: Tatal testosteron, FSH: Follikül sitimulan hormon, LH: Lüteinize hormon, E2: Östrodiol, T.TEST: Free testosteron, Prl: Prolaktin, AND: Andrestenodion, DHEA: Dihidroepiandrestenodion sülfat, TSH: Tiroid situmulan hormon, FT3: Fre triiyodotrinin, FT4: Free troksin, SHGB: Seks hormon bağılayıcı globülin, AFP: Alfa feto protein. PROGEST: Progesteron, p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı, \*: P>0.05 (t-test)*

**Tablo 9. HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları**

Testler	Tanılar	n	Ortalama Değer	p
TG	kcs-hbv-a	13	108,3 ±26,7	0.02
	kontrol	38	121,4±53,4	
T.TEST	kcs-hbv-a		476,1±246,4	0.04
	kontrol		571,8±151,2	
FSH	kcs-hbv-a		9,1±10,3	0.05
	kontrol		8,1±6,5	
LH	kcs-hbv-a		6,3±5,0	0.008
	kontrol		3,5±1,8	
E2	kcs-hbv-a		22,2±4,8	*
	kontrol		22,8±5,6	
F.TEST	kcs-hbv-a		10,4±6,4	0.05
	kontrol		11,3±5,2	
PRL	kcs-hbv-a		11,7±8,7	*
	kontrol		8,8±7,3	
DHEA	kcs-hbv-a		108,3±73,5	*
	kontrol		177,9±111,9	
TSH	kcs-hbv-a		1,0±0,7	*
	kontrol		1,21,0	
FT3	kcs-hbv-a		3,4±0,7	*
	kontrol		2,9±0,6	
FT4	kcs-hbv-a		1,1±0,2	*
	kontrol		1,3±0,1	
SHBG	kcs-hbv-a		53,4±30,5	*
	kontrol		46,1±23,1	
AFP	kcs-hbv-a		4,5±2,2	0.03
	kontrol		2,0±0,8	
PROGEST	kcs-hbv-a		0,4±0,2	*
	kontrol		0,4 ±0,3	

*kcs-hbv-a: HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozu, KOL: kolesterol TG: Trigliserit, HDL: High dansiteli lipoprotein, LDL: dansiteli lipoprotein, T.TEST: Total testosteron, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Lüteinize hormon, E2: Östrodiol, T.TEST: . testosteron, Prl: Prolaktin, DHEA: Dihidroepiandrestenodion sülfat, TSH: Tiroid situmulan hormon, FT3: Fre Triiyodotrinin, l free troksin, SHGB: Seks hormon bağlayıcı globulin, AFP: Alfa feto protein. PROGEST: Progesteron, p<0.05 değerleri istatist. olarak anlamlı, \*: P>0.05, (t-test)*

**Tablo 10.HBV'ye bağılı Child B karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları**

Testler	Tanıılar	n	Ortalama Değer	p
TG	kcs-hbv-b	9	106,3±41,6	*
	kontrol	38	121,4±53,4	
KRE	kcs-hbv-b		0,9±0,1	*
	kontrol		0,9±0,2	
T.TEST	kcs-hbv-b		463,1±142,0	*
	kontrol		476,8±151,2	
FSH	kcs-hbv-b		5,1±2,1	*
	kontrol		8,1±6,5	
LH	kcs-hbv-b		4,1±1,6	*
	kontrol		3,5±1,8	
E2	kcs-hbv-b		34,0±7,7	*
	kontrol		22,8±5,6	
F.TEST	kcs-hbv-b		10,8±3,8	*
	kontrol		11,3±5,2	
PRL	kcs-hbv-b		9,2±6,9	0.04
	kontrol		8,8±7,3	
AND	kcs-hbv-b		2,5±0,8	*
	kontrol		2,4±1,3	
DHEA	kcs-hbv-b		77,9±78,7	*
	kontrol		177,9±111,9	
TSH	kcs-hbv-b		0,7±0,3	0.04
	kontrol		1,2±1,0	
FT3	kcs-hbv-b		2,4±0,9	*
	kontrol		2,9±0,6	
FT4	kcs-hbv-b		1,0±0,2	*
	kontrol		1,3±0,1	
SHBG	kcs-hbv-b		44,8±31,0	*
	kontrol		46,1±23,1	
AFP	kcs-hbv-b		3,2±0,9	0.04
	kontrol		2,0±0,8	
PROGEST	kcs-hbv-b		0,5±0,4	0.04
	kontrol		0,4±0,3	

*kcs-hbv-b: HBV'ye bağılı Child B karaciğer sirozu, TG: Trigliserit, T.TEST: Toatal testosteron, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Lüteinize hormon, E2: Östrodiol, T.TEST: Free testosteron, Prl: Prolaktin, AND: Andrestenodion, DHEA: Dihidroepiandrestenodion sülfat, TSH: Tiroid situmulan hormon, FT3: Fre Triiyodotrinin, FT4: Free troksin, SHGB: Seks hormon bağılayıcı globülin, AFP= Alfa feto protein. PROGEST: Progesteron, p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı, \*: P>0.05, (t-test).*

**Tablo11. HBV'ye bağlı Child C karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları:**

Testler	Tanırlar	n	Ortalama Değer	p
LDL	kcs-hbv-cc		77,7±11,5	*
	kontrol		103,5±28,6	
T.TEST	kcs-hbv-cc		203,7±185,3	*
	kontrol		476,8±151,2	
FSH	kcs-hbv-cc		3,2±2,8	*
	kontrol		8,1±6,5	
LH	kcs-hbv-cc		3,3±1,1	*
	kontrol		3,5±1,8	
E2	kcs-hbv-cc		30,9±15,4	0.01
	kontrol		22,8±5,6	
F.TEST	kcs-hbv-cc		3,5±3,7	0,01
	kontrol		11,3±5,2	
PRL	kcs-hbv-cc		9,3±7,4	*
	kontrol		8,8±7,3	
AND	kcs-hbv-cc		3,1±2,4	0.02
	kontrol		2,4±1,3	
DHEA	kcs-hbv-cc		34,7±16,7	*
	kontrol		177,9±111,9	
TSH	kcs-hbv-cc		1,9±1,4	*
	kontrol		1,2±1,0	
FT3	kcs-hbv-cc		2,5±1,3	*
	kontrol		2,9±0,6	
FT4	kcs-hbv-cc		1,1±0,3	*
	kontrol		1,3±0,1	
SHBG	kcs-hbv-cc		64,3±26,6	*
	kontrol		46,1±23,1	
PROGEST	kcs-hbv-cc		2,0±,8	0.02
	kontrol		0,5±0,1	

*kcs-hbv-c: HBV'ye bağlı Child c karaciğer sirozu, LDL: Low dansiteli lipoprotein,, T.TEST: Total testosteron, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Lütinize hormon, E2: Östrodiol, T.TEST: Free testosteron, Prl: Prolaktin, AND: Andrestenodion, DHEA: Dihidroepiandrestenodion sülfat, TSH: Tiroid stimulan hormon, FT3: Fre Triiyodotrinin, FT4: Free troksin, SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin, AFP: Alfa feto protein. PROGEST: Progesteron,,\*: P≥0.05, (t-test).*

**Tablo 12. HCV'ye bağlı Child A karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları**

Testler	Tanımlar	n	Ortalama Değer	p
TG	kcs-hcv-ca		106,0±28,8	*
	kontrol		121,4±53,4	
T.TEST	kcs-hcv-ca		203,7±185,3	0,001
	kontrol		476,8±151,2	
FSH	kcs-hcv-ca		3,2±2,8	*
	kontrol		8,1±6,5	
LH	kcs-hcv-ca		3,3±1,1	*
	kontrol		3,5±1,8	
E2	kcs-hcv-ca		30,9±15,4	0.01
	kontrol		22,8±5,6	
F.TEST	kcs-hcv-ca		3,5±3,7	0,001
	kontrol		11,3±5,2	
PRL	kcs-hcv-ca		9,3±7,4	*
	kontrol		8,8±7,3	
AND	kcs-hcv-ca		3,1±2,4	0.02
	kontrol		2,4±1,3	
DHEA	kcs-hcv-ca		34,7±16,7	0,001
	kontrol		177,9±111,9	
TSH	kcs-hcv-ca		1,9±1,4	*
	kontrol		1,2±1,0	
FT3	kcs-hcv-ca		2,5±1,3	*
	kontrol		2,9±0,6	
FT4	kcs-hcv-ca		1,1±0,3	*
	kontrol		1,3±0,1	
SHBG	kcs-hcv-ca		64,3±26,6	0,01
	kontrol		46,1±23,1	
AFP	kcs-hcv-ca		1,9±2,8	0.02
	kontrol		2,0±,8	
PROGEST	kcs-hcv-ca		0,5±0,1	0.02
	kontrol		0,4±0,3	

*kcs-hbv-c: HBV'ye bağlı Child c karaciğer sirozu, TG: Trigliserit, T.TEST: Total testosteron, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Lüteinize hormon, E2: Östrodiol, T.TEST: Free testosteron, Prl: Prolaktin, AND: Andrestenodion, DHEA: Dihidroepiandrestenodion sülfat, TSH: Tiroid situmulan hormon, FT3: Fre Triiyodotrinin, FT4: Free troksin, SHGB: Seks hormon bağlayıcı globülin, AFP= Alfa feto protein. PROGEST: Progesteron, \*,\*: P≥0.05, (t-test).*

Bu sonuçlara göre; TSH HBV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $607 \pm 0,3$  uIU/ml kontrol grubunda  $1,2 \pm 1,0$  uIU/ml ( $p=0,04$ ), progesteron HBV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $0,5 \pm 0,4$  ng/ml kontrol grubunda  $0,4 \pm 0,3$  ng/ml ( $p=0,04$ ), prolaktin HBV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $9,2 \pm 6,9$  ng/ml kontrol grubunda  $8,8 \pm 7,3$  ng/ml ( $p=0,04$ ) değerleri bulundu, bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi. Çalışmaya alınan HCV' ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastaların sonuçları ile kontrol grubunun sonuçları karşılaştırılıp, istatistiksel olarak  $p < 0,05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi, bu sonuçlar tablo12 de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre; FSH HCV' ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $15,4 \pm 14,3$  mIU/ml kontrol grubunda  $8,1 \pm 6,5$  mIU/ml ( $p=0,02$ ), LH HCV' ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $9,9 \pm 11,3$  mIU/ml kontrol grubunda  $3,5 \pm 1,5$  mIU/ml ( $p=0,001$ ), östrodiol HCV' ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $28,8 \pm 12,8$  pg/ml kontrol grubunda  $22,8 \pm 5,6$  pg/ml ( $p=0,01$ ), fT3 HCV' ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $3,1 \pm 1,4$  pg/ml kontrol grubunda  $2,9 \pm 0,2$  pg/ml ( $p=0,04$ ), değerleri bulundu, bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmaya alınan HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastaların sonuçları ile kontrol grubunun sonuçları karşılaştırılıp, istatistiksel olarak  $p < 0,05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi, tüm sonuçlar tablo13 de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre; FSH HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $11,7 \pm 6,5$  mIU/ml kontrol grubunda  $7,3 \pm 1,8$  mIU/ml ( $p=0,02$ ), LH HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $7,3 \pm 5,2$  mIU/ml kontrol grubunda  $3,5 \pm 1,8$  mIU/ml ( $p=0,001$ ), östrodiol HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $38,8 \pm 26,5$  pg/ml kontrol grubunda  $22,8 \pm 5,6$  pg/ml ( $p=0,01$ ), fT3 HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $3,5 \pm 0,4$  pg/ml kontrol grubunda  $2,9 \pm 0,6$  pg/ml ( $p=0,04$ ), değerleri bulundu, bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi.

**Tablo 13. HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları:**

Testler	Tanılar	n	Ortalama Değer	p
TG	kcs-hcv-cb	4	192,0±213,9	0.04
	kontrol	38	121,4 ±53,4	
KOL	kcs-hcv-cb		142,3±28,5	*
	kontrol		167,2±40,5	
HDL	kcs-hcv-cb		60,0±33,8	*
	kontrol		43,3±9,8	
LDL	kcs-hcv-cb		63,0±38,3	*
	kontrol		103,5±28,6	
GLU	kcs-hcv-cb		105,3±13,5	*
	kontrol		95,4±8,9	
KRE	kcs-hcv-cb		0,9±7,0	0.03
	kontrol		0,9±0,2	
T.TEST	kcs-hcv-cb		690,0±382,2	*
	kontrol		476,8±151,2	
FSH	kcs-hcv-cb		11,7±15,0	0.02
	kontrol		8,1±6,5	
LH	kcs-hcv-cb		7,3±5,2	0.001
	kontrol		3,5±1,8	
E2	kcs-hcv-cb		38,8±26,5	0.01
	kontrol		22,8±5,6	
F.TEST	kcs-hcv-cb		10,9±10,9	*
	kontrol		11,3±5,2	
PRL	kcs-hcv-cb		10,8±4,1	*
	kontrol		8,8±7,3	
TSH	kcs-hcv-cb		2,2±1,1	*
	kontrol		1,2±1,0	
FT3	kcs-hcv-cb		3,5±0,4	0.04
	kontrol		2,9±0,6	
AFP	kcs-hcv-cb		8,0±1.0	0.001
	kontrol		2,0±0,8	

*kcs-hcv-b: HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozu, TG: Trigliserit, HDL: High dansiteli lipoprotein, LDL: Low dansiteli lipoprotein, GLU: Glukoz, KRE: Kreatinin, T.TEST: Total testosteron, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Lüteinize hormon, E2: Östradiol, T.TEST: Free testosteron, Prl: Prolaktin TSH: Tiroid stimulan hormon, FT3: Fre Triiyodotrinin, AFP= Alfa fetu protein. \*: P≥0.05, (t-test).*



**Tablo 14. HCV'ye bağılı Child C karaciğer sirozu olan hastalar ile kontrol grubunun sonuçları**

Testler	Tanımlar	n	Ortalama Değer	p
T.TEST	kcs.hcv.cc	3	632,8 ±343,0	0.001
	kontrol	38	476,8 ±151,2	
FSH	kcs.hcv.cc		8,8±5,5	*
	kontrol		8,1±6,5	
LH	kcs.hcv.cc		5,4±1,2	*
	kontrol		3,5±1,8	
E2	kcs.hcv.cc		52,4±9,0	*
	kontrol		22,8±5,6	
F.TEST	kcs.hcv.cc		8,2±8,1	0,01
	kontrol		11,3±5,2	
PRL	kcs.hcv.cc		7,9±3,2	*
	kontrol		8,8±7,3	
AND	kcs.hcv.cc		1,4±0,3	*
	kontrol		2,4±1,3	
DHEA	kcs.hcv.cc		43,1±36,1	0,001
	kontrol		177,9±111,9	
TSH	kcs.hcv.cc		1,3±0,9	*
	kontrol		1,2±1,0	
FT3	kcs.hcv.cc		1,2±0,3	*
	kontrol		2,9±0,6	
FT4	kcs.hcv.cc		2,1±1,0	*
	kontrol		1,3±0,1	
SHBG	kcs.hcv.cc		35,0±0,1	0.03
	kontrol		46,1±23,1	
AFP	kcs.hcv.cc		5,00.1	0.001
	kontrol		2,0±0,8	
PROGESTR	kcs.hcv.cc		0,4±0,2	0.01
	kontrol		0,4±0,3	

*kcs-hcv-c: HCV'ye bağılı Child C karaciğer sirozu, T.TEST: Total testosteron, FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Lüteinize hormon, E2: Östrodiol, T.TEST: Free testosteron, Prl: Prolaktin, AND: Andrestenodion, DHEA: Dihidroepiandrestenodion sülfat, TSH: Tiroid stimulan hormon, FT3: Free Triiyodotrinin, FT4: free troksin, SHBG: Seks hormon bağılayıcı globulin, AFP= Alfa feto protein. PROGEST: Progesteron, p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı, \*: P>0.05, (t-test).*

Çalışmaya alınan HCV'ye bağlı Child C karaciğer sirozlu hastaların sonuçları ile kontrol grubunun sonuçları karşılaştırılıp, istatistiksel olarak  $p < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi, tüm sonuçlar tablo14 de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre; progesteron HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $0,4 \pm 0,2$  ng/ml kontrol grubunda  $0,4 \pm 0,3$  nmol/ml ( $p=0,03$ ), SHBG HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $35,0 \pm 0,2$  nmol/ml kontrol grubunda  $46,1 \pm 0,3$  nmol/ml ( $p=0,01$ ), değerleri bulundu, bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta grupların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlar aşağıda belirtilmiştir:

LH inaktif HBV taşıyıcı olan grupta  $8,1 \pm 5,1$  mIU/ml, kontrol grubunda  $3,5 \pm 1,8$  mIU/ml, östrodiol inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta  $26,4 \pm 9,2$  pg/ml kontrol grubunda  $22,8 \pm 5,6$  pg/ml ( $p=0,02$ ), freeT3 inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta  $3 \pm 0,5$  pg/ml kontrol grubunda  $2 \pm 0,6$  pg/ml ( $p=0,04$ ), alfa fetoprotein inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta  $3,8 \pm 2,5$  kontrol grubunda  $2 \pm 0,8$  ( $p=0,04$ ), progesteron inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta  $1,4 \pm 2,1$  ng/ml kontrol grubunda  $0,4 \pm 0,3$  ng/ml olarak saptandı ( $p=0,001$ ).

Total testosteron kronik hepatit B hastalarında  $521,1 \pm 175,3$  ng/dl kontrol hastalarında  $476,8 \pm 151,2$  ng/dl ( $p=0,01$ ), kronik hepatit B hastalarında LH  $3,7 \pm 1,7$  mIU/ml kontrol grubunda  $3,5 \pm 1,8$  mIU/ml ( $p=0,02$ ), östrodiol kronik hepatit B hastalarında  $25,0 \pm 12$  pg/ml kontrol grubunda  $22,8 \pm 5,6$  pg/ml ( $p=0,02$ ), fT3 kronik hepatit B hastalarında  $3,1 \pm 0,8$  pg/ml kontrol grubunda  $2,9 \pm 0,6$  pg/ml ( $p=0,04$ ), SHBG kronik hepatit B hastalarında  $43,5 \pm 14,3$  kontrol grubunda  $46,1 \pm 23,1$  nmol/ml ( $p=0,03$ ) olarak hesaplandı.

Free testosteron kronik hepatit C hastalarında  $18,8 \pm 9,4$  pg/ml kontrol grubunda  $11,3 \pm 5,2$  pg/ml ( $p=0,002$ ), progesteron kronik hepatit C hastalarında  $0,8 \pm 0,3$  ng/ml kontrol grubunda  $0,4 \pm 0,3$  ng/ml ( $p=0,001$ ) olarak bulunmuştu.

LH HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta  $21,1\pm 6,3$  mIU/ml kontrol grubunda  $3,5\pm 1,8$  mIU/ml ( $p=0,02$ ), östrodiol HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta  $27,0\pm 8,1$  pg/ml kontrol grubunda  $22,8\pm 5,6$  pg/ml ( $p=0,01$ ), andrestenodion HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta  $2,6\pm 1,2$  ng/ml kontrol grubunda  $2,4\pm 1,3$  ng/ml ( $p=0,03$ ), progesteron HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta  $0,4\pm 0,3$  kontrol grubunda  $0,3\pm 0,3$  ng/ml ( $p=0,04$ ) değerleri bulundu.

Total testosteron HCV'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $529\pm 228$  ng/dl kontrol grubunda  $476,8\pm 151,2$  ng/dl ( $p=0,006$ ), LH HCV'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $8,3\pm 8,6$  mIU/ml kontrol grubunda  $1,5\pm 1,6$  mIU/ml ( $p=0,001$ ), östrodiol HCV'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $35,8\pm 17,5$  pg/ml kontrol grubunda  $22,8\pm 5,6$  pg/ml ( $p=0,001$ ), fT3 HCV'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $2,9\pm 1,3$  pg/ml kontrol grubunda  $2,9\pm 0,6$  pg/ml ( $p=0,04$ ), fT4 HCV'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $1,4\pm 0,6$  ng/dl kontrol grubunda  $1,3\pm 0,1$  ng/dl ( $p=0,02$ ), SHBG HCV'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $64,3\pm 45,2$  nmol/ml kontrol grubunda  $46,1\pm 23,1$  nmol/ml ( $p=0,04$ ) değerleri bulundu.

HBV veya HCV'ye bağlı tüm kronik hepatit hastalardaki sonuçlar ise; FSH kronik hepatitli hastalarda  $6,2\pm 3,9$  mIU/ml kontrol grubunda  $8,0\pm 6,6$  mIU/ml ( $p=0,03$ ), free testosteron kronik hepatitli hastalarda  $15,6\pm 8,6$  pg/ml kontrol grubunda  $11,3\pm 5,2$  pg/ml ( $p=0,03$ ) olarak bulundu.

HBV veya HCV'ye bağlı tüm karaciğer sirozlu hastalardaki sonuçlar; fT3  $2,9\pm 0,12$  pg/ml kontrol grubunda  $2,9\pm 0,6$  pg/ml ( $p=0,01$ ), HBV veya HCV'ye bağlı tüm karaciğer sirozlu hastalarda SHBG  $44,9\pm 35,7$  nmol/ml kontrol grubunda  $59,5\pm 21,5$  nmol/ml ( $p=0,02$ ) bulundu, total testosteron HBV veya HCV'ye bağlı tüm karaciğer sirozlu hastalarda  $475,9\pm 239$  ng/dl kontrol grubunda  $500,3\pm 155,8$  ng/dl ( $p=0,09$ ) idi.

Total testosteron HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $476,1\pm 246,3$  ng/dl kontrol grubunda  $571,8\pm 151,1$  ng/dl ( $p=0,04$ ), FSH HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda

9,1± 1,3 mIU/ml kontrol grubunda 8,1±6,5 mIU/ml (p=0,04). LH HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda 6,3±5 mIU/ml kontrol grubunda 3,5±1,8 mIU/ml (p=0,008), free testosteron HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda 10,4±6,4 pg/ml kontrol grubunda 11,3±5,2 pg/ml (p=0,04) idi.

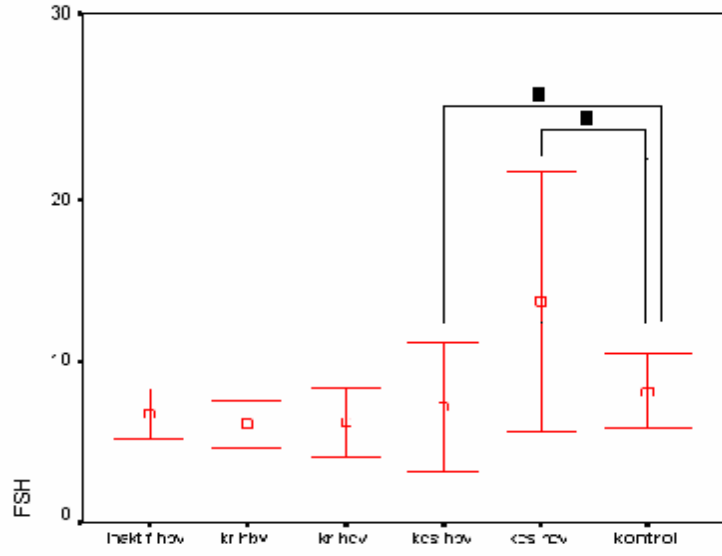
TSH HBV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda 607±0,3 uIU/ml kontrol grubunda 1,2±1,0 uIU/ml (p=0,04), progesteron HBV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda 0,5±0,4 ng/ml kontrol grubunda 0,4±0,3 ng/ml (p=0,04), prolaktin HBV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda 9,2±6,9 ng/ml kontrol grubunda 8,8±7,3ng/ml (p=0,04) değerleri bulundu.

Andrestenodion HBV'ye bağlı Child C karaciğer sirozlu hastalarda 8,8±7,3 ng/ml kontrol grubunda 8,1±2,4 ng/ml (p=0,02), progesteron HBV'ye bağlı Child C karaciğer sirozlu hastalarda 0,5±0,1 ng/ml kontrol grubunda 0,4±0,3 ng/ml (p=0,04) değerleri bulundu.

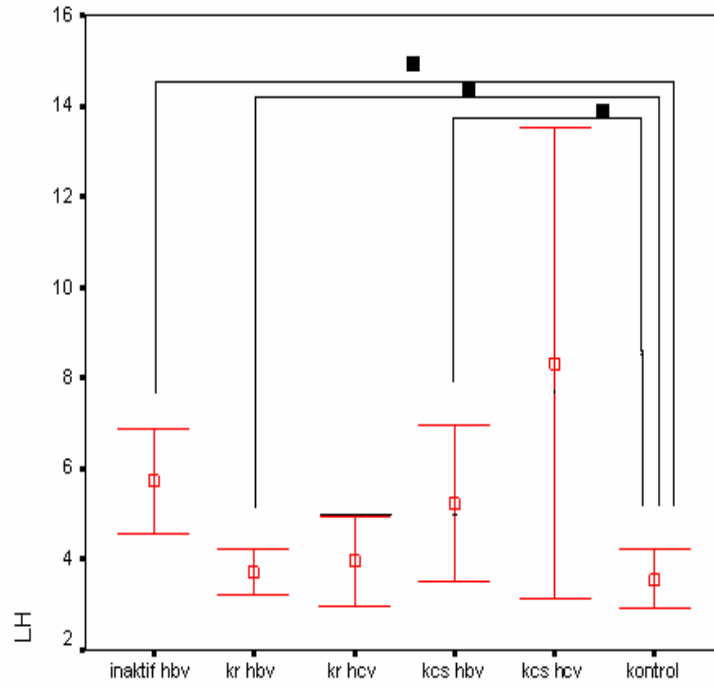
FSH HCV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda 15,4±14,3 mIU/ml kontrol grubunda 8,1±6,5 mIU/ml (p=0,02), LH HCV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda 9,9±11,3 mIU/ml kontrol grubunda 3,5±1,5 mIU/ml (p=0,001), östrodiol HCV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda 28,8±12,8 pg/ml kontrol grubunda 22,8±5,6 pg/ml (p=0,01), fT3 HCV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda 3,1±1,4pg/ml kontrol grubunda 2,9±0,2 pg/ml (p=0,04) değerleri bulundu.

FSH HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda 11,7±6,5 mIU/ml kontrol grubunda 7,3±1,8 mIU/ml (p=0,02), LH HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda 7,3±5,2 mIU/ml kontrol grubunda 3,5±1,8 mIU/ml (p=0,001), östrodiol HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda 38,8±26,5 pg/ml kontrol grubunda 22,8±5,6 pg/ml (p=0,01), fT3 HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda 3,5±0,4pg/ml kontrol grubunda 2,9±0,6 pg/ml (p=0,04) değerleri bulundu.

Progesteron HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda 0,4±0,2 ng/ml kontrol grubunda 0,4±0,3 nmol/ml (p=0,03) idi.



**Grafik 1. Hasta grupları ile kontrol grubuna ait serum FSH değerlerinin dağılımı(mIU/ml), § p<0.05.**



§ p<0.05

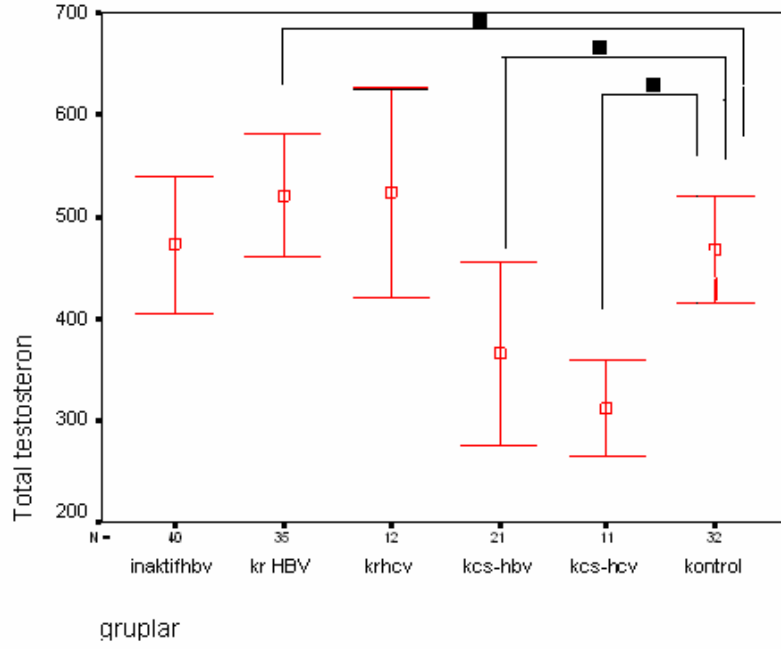
**Grafik 2. Hasta grupları ile kontrol grubuna ait serum LH değerlerinin dağılımı (mIU/ml).**

SHBG HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $35,0\pm0,2$  nmol/ml kontrol grubunda  $46,1\pm0,3$  nmol/ml ( $p=0,01$ ), değerleri bulundu, bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi.

FSH değerlerinin tüm hasta grupları ve kontrol grubundaki dağılımı grafik 1'de gösterilmiştir. FSH değeri HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $9,1\pm 1,3$  mIU/ml ( $p=0,04$ ), HCV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $15,4\pm14,3$  mIU/ml ( $p=0,02$ ), HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $11,7\pm6,5$  mIU/ml ( $p=0,02$ ), kontrol grubunda  $8,1\pm6,5$  mIU/ml bulunmuş olup kontrol grubu ile hasta grupları arasında değerlendirmede elde edilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı LH değerleri hasta grupları ve kontrol grubundaki dağılımı grafik 2 de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, her grupta LH için ortalama değerler; inaktif HBV taşıyıcı olan grupta  $8,1\pm5,1$ ( $p=0,02$ ) mIU/ml, kronik hepatit B hastalarında  $3,7\pm1,7$  mIU/ml, ( $p=0,02$ ), HBV' ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta  $21,1\pm6,3$ mIU/ml (0.02), HCV' ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $8,3\pm8,6$  mIU/ml ( $p=0.001$ ), HBV' ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $6,3\pm5$  mIU/ml ( $p=0.008$ ), HCV' ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $9,9\pm11,3$  mIU/ml ( $p=0.001$ ), HCV' ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $7,3\pm5,2$  mIU/ml kontrol grubunda  $3,5\pm1,8$  mIU/ml ( $p=0,001$ ) bulundu, bu değerler kontrol grubunun değerine ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı idi.

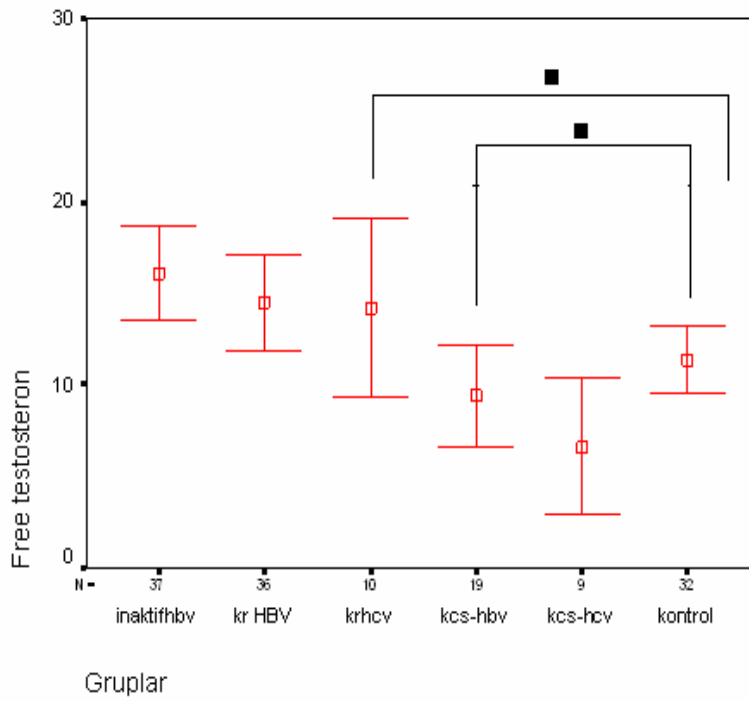
Total testosteron kronik hepatit B hastalarında  $521,1\pm175,3$  ng/dl ( $p=0,01$ ), HCV' ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $529\pm228$  ng/dl (0.006), HBV' ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $476,1\pm246,3$  ng/dl ( $p=0,04$ ) olarak bulunup kontrol grubunun ise  $571,8\pm151,1$  ng/dl idi, bu değerler kontrol grubunun değerine ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu sonuçlar grafik 3 de gösterilmiştir.

Serum free testosteron düzeyleri kronik hepatit C hastalarında  $12,8\pm9,4$  pg/ml ( $p=0,02$ ), HBV' ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $10,4\pm6,4$  pg/ml kontrol grubunda  $11,3\pm5,2$  pg/ml ( $p=0,04$ ) olup kontrol grubu ile hasta gruplarının sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlar grafik 4 de gösterilmiştir.

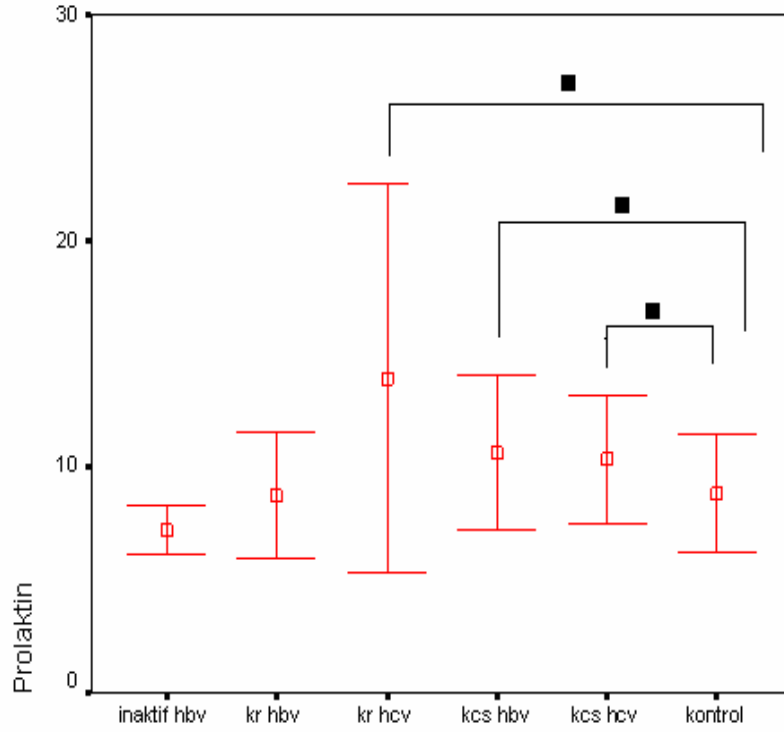


§: p<0.05

**Grafik 3. Hasta grupları ile kontrol grubuna ait serum total testosteron düzeyleri(ng/dl).**



**Grafik 4: Hasta grupları ile kontrol grubuna ait free testosteron sonuçları (pg/ml), §: p<0.05.**



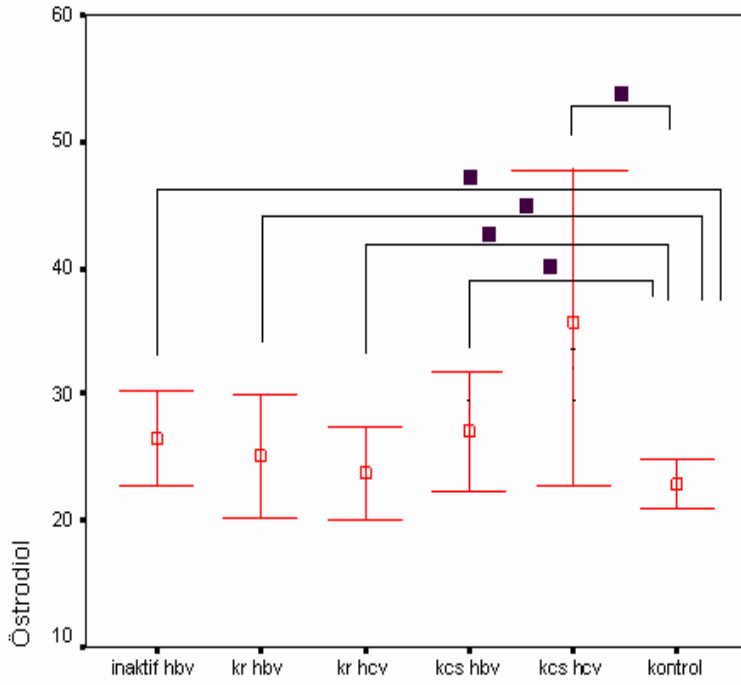
**Grafik 5. Hasta ve kontrol gruplarının prolaktin düzeylerinin dağılımı (pg/ml), §:  $p < 0.05$**

Serum prolaktin düzeylerinin dağılımı grafik 5'te gösterilmiş olup, serum prolaktin düzeylerinin ortalaması HBV' ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $9,2 \pm 6,9$  ng/ml kontrol grubunda  $8,8 \pm 7,3$  ng/ml bulundu, bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,04$ ).

Serum östrodiol düzeylerinin gruplara dağılımı Grafik 6'da gösterilmiştir. Serum östrodiol inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta  $26,4 \pm 9,2$  pg/ml ( $p=0.02$ ), kronik hepatit B hastalarında  $25,0 \pm 12$  pg/ml ( $p=0.02$ ), HBV' ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta  $27,0 \pm 8,1$  pg/ml ( $p=0.01$ ).

HCV' ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $35,8 \pm 17,5$  pg/ml ( $p=0.001$ ), Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $28,8 \pm 12,8$  pg/ml ( $p=0.01$ ), HCV' ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $38,8 \pm 26,5$  pg/ml ( $p=0.01$ ), kontrol grubunda ise  $22,8 \pm 5,6$  pg/ml bulunup bu değerler ile kontrol grubunun değerlerinin karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı değerler bulundu.

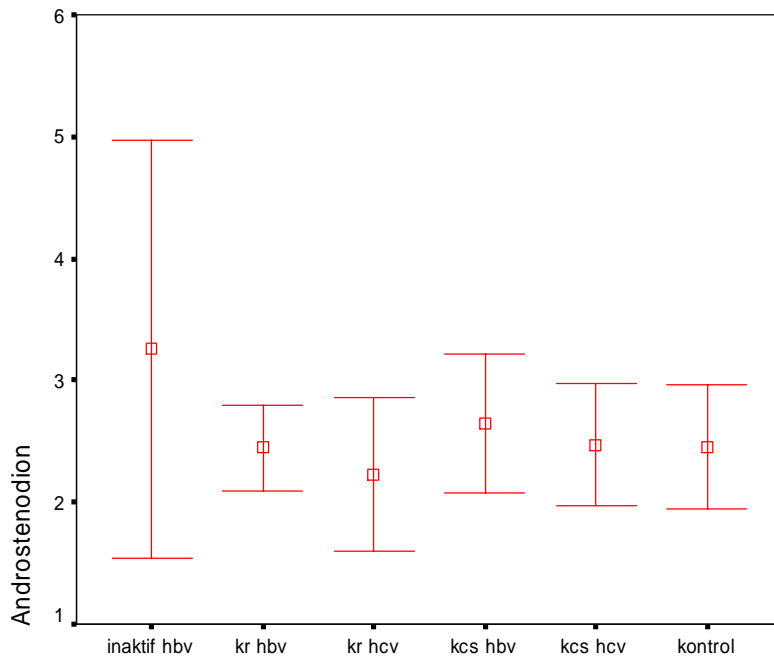




Gruplar

§: p<0.05

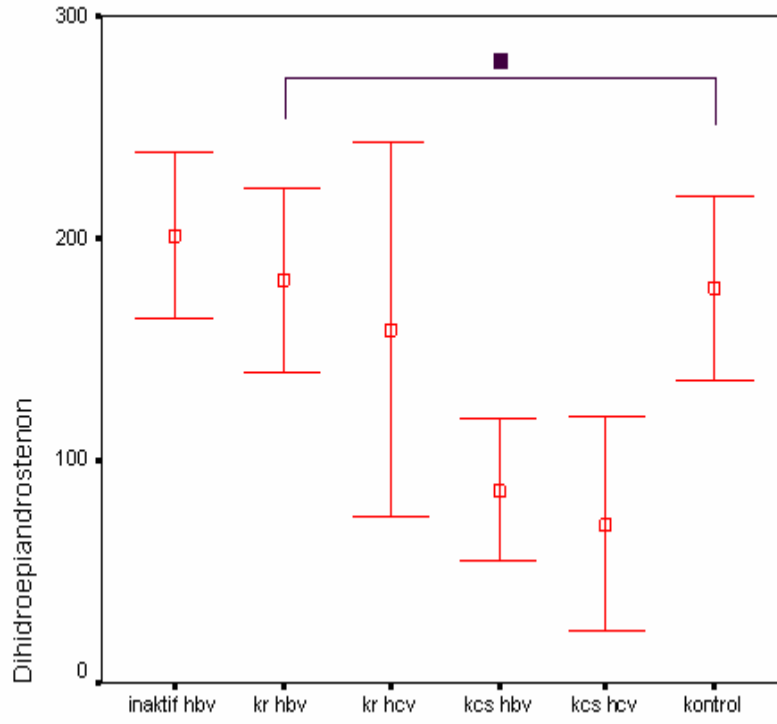
**Grafik6. Gruplara ait serum östrodiol düzeyleri (pg/ml).**



Gruplar

§: p<0.05

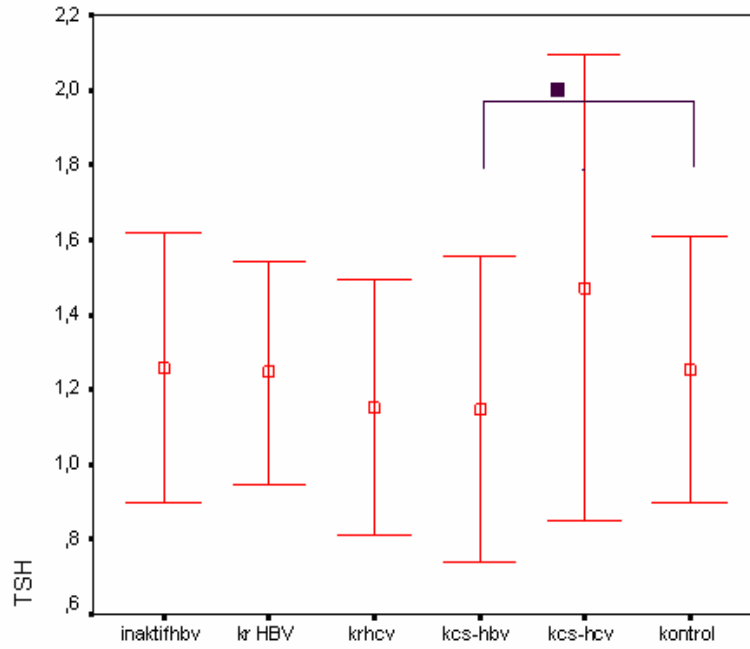
**Grafik 7. Gruplara ait serum andrestenodion düzeylerinin dağılımı(ng/ml).**



Gruplar

§: p<0.05

**Grafik 8. Gruplara ait dihidroepiandresteron sülfat değerlerinin dağılımı (mg/dl).**



§: p<0.05

**Grafik 9. Gruplar arasındaki serum TSH değerlerinin dağılımı(uIU/ml).**

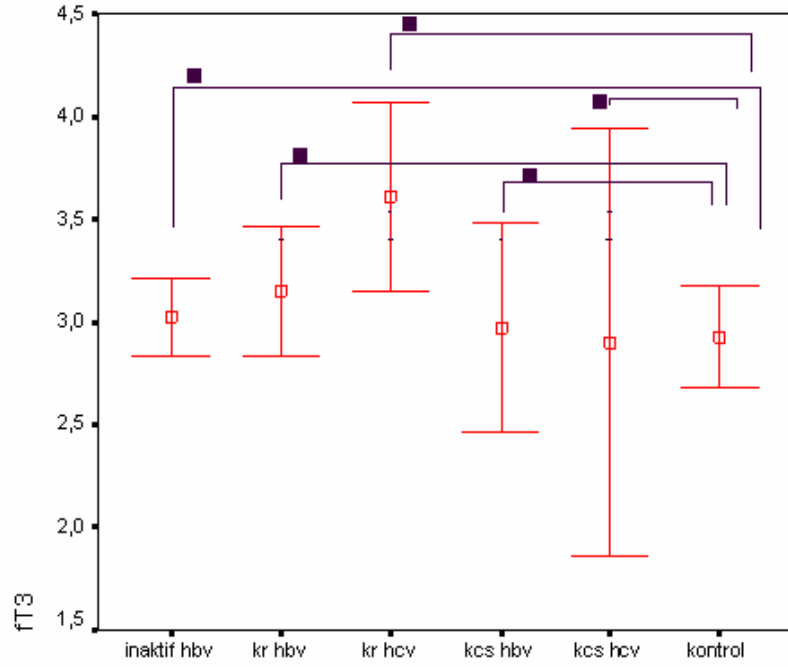
Serum andrestenodion düzeylerinin dağılımı grafik 7’de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre serum andrestenodion düzeylerinin ortalama değerleri HBV’ ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta  $2,6\pm 1,2$  ng/ml kontrol grubunda  $2,4\pm 1,3$  ng/ml ( $p=0,03$ ) bulundu, hasta gruplarına ait bu değerler ile kontrol grubuna ait değerler karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi.

Serum dihidroepiandresteron değerlerinde kronik hepatit B hastalarında anlamlı olarak düşüklük dışında diğer gruplarda anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar grafik 8 de gösterilmiştir.

Serum TSH düzeylerinde, HBV’ ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $607\pm 0,3$  uIU/ml kontrol grubunda  $1,2\pm 1,0$  uIU/ml ( $p=0,04$ ) anlamlı sonuçlar elde edildi. Gruplara ait Serum TSH düzeylerinin dağılımı grafik 9’da gösterilmiştir

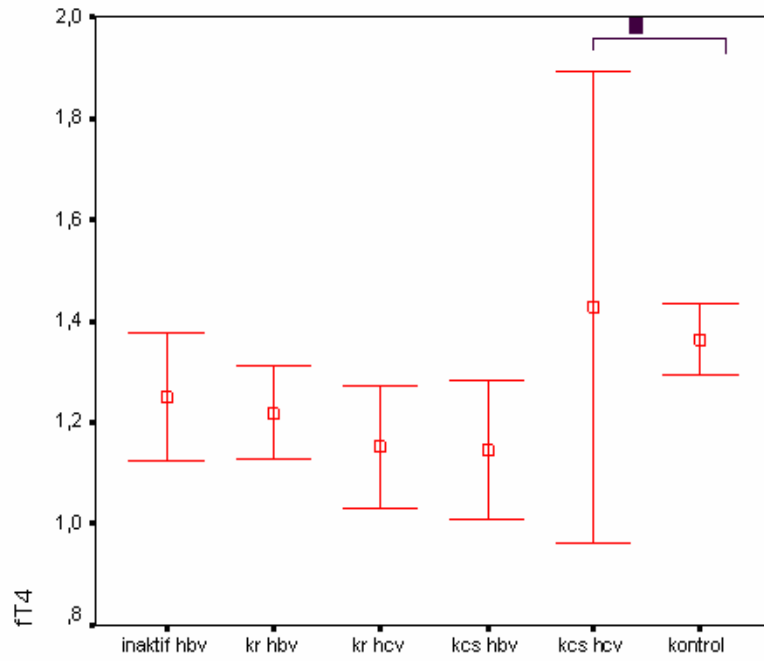
Serum freeT3 değerlerinin gruplar ve kontrol grubundaki dağılımı grafik 10 da gösterilmiştir. Serum fT3 değerlerinin ortalaması, inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta  $3\pm 0,5$  pg/ml ( $p=0,04$ ), kronik hepatit B hastalarında  $3,1\pm 0,8$  pg/ml ( $p=0,04$ ), fT3 HCV’ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $2,9\pm 1,3$  pg/ml ( $p=0,04$ ) , HBV veya HCV’ye bağlı tüm karaciğer sirozlu hastalarda fT3  $2,9\pm 0,12$  pg/ml ( $p=0,01$ ), HCV’ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda  $3,1\pm 1,4$  pg/ml ( $p=0,04$ ), HCV’ ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $3,5\pm 0,4$ pg/ml kontrol grubunda  $2,9\pm 0,6$  pg/ml ( $p=0,04$ ) olarak bulundu. Hasta gruplarına ait bu değerler kontrol grubuna ait değerlerle karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi. Serum fT4 düzeyleri HCV’ ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $1,4\pm 0,6$  ng/dl kontrol grubunda  $1,3\pm 0,1$  ng/dl ( $p=0,02$ ) olarak bulundu, bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi. Tüm gruplar ile kontrol grubunun serum fT4 düzeyleri Grafik 11 gösterilmiştir.

Serum SHBG düzeylerin gruplar arasında dağılımları Grafik 12 de gösterilmiştir.



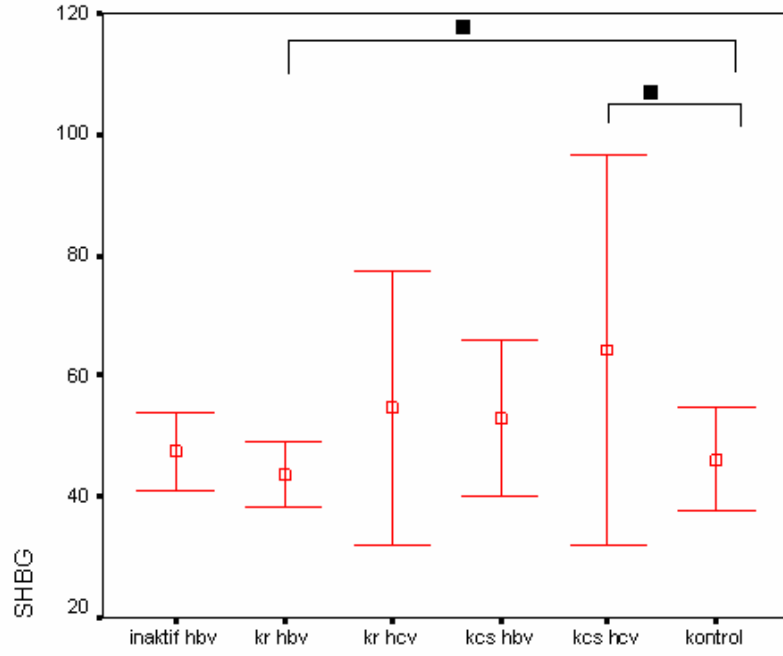
§: p<0.05

**Grafik 10. Gruplar arasındaki serum FT3 değerlerinin dağılımı (pg/ml).**



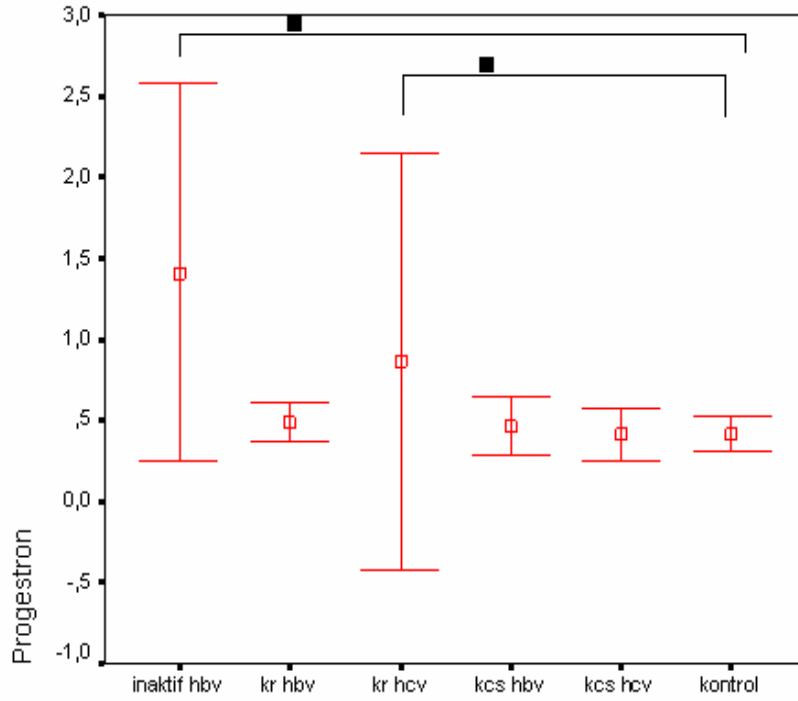
§ : p<0.05

**Grafik 11. Gruplar arasında serum FT4 düzeylerinin dağılımı(ng/dl).**



§:  $p < 0.05$

**Grafik 12. Gruplar arasındaki serum SHBG düzeylerinin dağılımı (nmol/L).**



**Grafik13. Gruplar arasındaki serum progesteron düzeylerinin dağılımı (ng/ml), ( §:  $p < 0.05$ )**

Serum SHBG düzeylerinin ortalama değerleri; kronik hepatit B hastalarında  $43,5\pm14,3$  nmol/ml ( $p=0.03$ ), HCV' ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda  $64,3\pm45,2$  nmol/ml ( $p=0.04$ ), HBV veya HCV' ye bağlı tüm karaciğer sirozlu hastalarda  $44,9\pm35,7$  nmol/ml ( $p=0.02$ ) bulundu. HCV' ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $35,0\pm0,2$  nmol/ml ( $p=0,01$ ), kontrol grubunda  $46,1\pm0,3$  nmol/ml olarak bulundu. Hasta gruplarına ait bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi

Serum progesteron düzeylerinin hasta grupları ile kontrol grubundaki dağılımları Grafik13 de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre serum progesteron düzeylerinin ortalama değerleri; inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta  $1,4\pm2,1$  ng/ml ( $p=0,001$ ), kronik hepatit C hastalarında  $0,8\pm0,3$  ng/ml ( $p=0,001$ ), HBV' ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta  $0,4\pm0,3$ ng/ml ( $p=0,04$ ), HBV' ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $0,5\pm0,4$  ng/ml ( $p=0,04$ ), HBV' ye bağlı Child C karaciğer sirozlu hastalarda  $0,5\pm0,0$  ng/ml ( $p=0,04$ ) HCV' ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda  $0,4\pm0,2$  ng/ml ( $p=0,03$ ), kontrol grubunda  $0,4\pm0,3$  nmol/ml olarak bulundu, hasta gruplarına ait bu değerler kontrol grubununkilerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

## 5.TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalarında tiroid hormonları(36) ile hipotalamo hipofizer gonadal aksta bozulmalar olduğu daha önce gösterilmiştir(70, 92). Bu endokrinolojik bozukluklar ağırlıklı olarak karaciğer sirozlu hastalarda derlendirilmiştir. Bunlardan başka idiopatik hemokromatozise bağlı siroz hastalarında da hipofiz ve gonad hormonlarında bozulmalar gösterilmiştir(106). Viral hepatitlere ikincil kronik karaciğer hastalarında hipotalamo- hipofizer-gonadal aks ve tiroid hormonları ile ilişkili olarak daha az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada HBV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda, HCV'ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda, HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta gurlarında kontrol grubuna göre FSH değeri yüksek bulunmuştur.

LH değerleri ise inaktif HBV taşıyıcı olan grupta, kronik hepatit B hastalarında, HBV' ye bağlı karaciğer sirozlu olan grupta, HCV' ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Total testosteron kronik hepatit B hastalarında, HCV'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda, HBV' ye bağlı Child A karaciğer sirozlu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında hasta gruplarındaki serum total testosteron düzeyi kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur. Serum free testosteron düzeyleri ise kronik hepatit C hastalarında kontrol grubundan düşük bulunmuştur.

Bu sonuçlara göre yukarıda bahsedilen hasta gruplarında serum free testosteron düzeyleri ve testosteron düzeyleri düşük, FSH ve LH düzeyleri ise yüksek bulunmuştur. Bu durum primer hipogonadizimli hastalarda görülen hormonal değişimlere benzemektedir. Bu sonuçlar kronik alkol kullanımına bağlı gelişen siroz hastalarında da bildirilmiştir. Bu hastalarda testosteron sekresyonunun ve biyosentezinin azaldığı, leyding hücre morfolojisinde anormaliteler ve seminifer tübüllerde germ hücre kaybının görüldüğü bilinmektedir.

Steenbergen W. tarafından sirotik hastalarda, özellikle alkole bağı oluşan erkek ve kadın sirozlu hastalarda gonadal sistemin endokrin fonksiyonlarında bozulma olduğunu belirtmiştir. Alkolün primer gonadal yetersizliğinin nedeni etanolun veya asetaldehitin gonadlara toksik etkisine bağı olduğuna bağlanmıştır(107). Bir başka çalışmada idiopatik hemakromatozisli hastalar dışındaki nedenlerle gelişen kronik karaciğer hastalığı ve siroz hastalarında primer gonadal yetmezlik gibi FSH, LH, testosteron sonuçları elde edilmiştir. Bu hastalara dışarıdan verilen gonadotropin stimulasyonuna karşı leyding hücrelerinde yeterli cevap oluşmamıştır(3, 108).

Bunlardan başka Wang YJ. ve arkadaşları sirozlu hastalarda gonadal disfonksiyon ve değişmeleri araştırmışlar, sirozlu hastaları, hepatit B'ye bağı karaciğer sirozu (n=27), alkole bağı karaciğer sirozu (n=21) olanların seks hormonlarını değerlendirmişler. Çalışmaya kontrol grubu dahil ederek elde edilen sonuçları kontrol grubu ile ve hasta gruplarının kendi arasında değerlendirme yapmışlar. Hasta grupları arasında test sonuçlarında farklılık saptanmamış olup, hasta grupları ile kontrol grubu arasında FSH, LH, prolaktin, östrodiol, testosteron düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar saptamışlardır. Alkolik ve HBV'ye bağı karaciğer sirozu olan her iki grupta kontrol grubuna göre serum testosteron düzeyi düşük, östrodiol ve prolaktin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Testosteron düşüklüğü, prolaktin yüksekliği sirozun şiddeti ile korele olduğu izlenmiş. FSH ve LH düzeyleri sirotik hastalarda yüksek saptanmamış, dışarıdan verilen gonadotropinlere cevap alınarak, serum testosteron düzeylerinde yükselme görülmüş(109).

Wang YJ ve arkadaşları HBV' bağı karaciğer sirozu ve alkole bağı karaciğer sirozu olan hastalarda çalışma yapılmıştır. Alkolik karaciğer siroz hastalarıyla, idiopatik hemokromatozise bağı karaciğer sirozu olan hastalarda yapılan araştırma sonuçları gibi, bizim de hasta grubumuzda da primer hipogonadizm benzer sonuçlar elde edilmiştir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, alkolün etkisinin gonadlara direkt toksik etkisinin yanı sıra hipotalamo-



hipofizer gonadal aks üzerine de etkileri olduğundan dolayı FSH, LH değerleri düşük bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda prolaktin düzeyleri HBV' ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Çeşitli araştırmalar sonucunda düşük testosteron düzeyleri sirozlu hastalarda sıkça görüldüğü, karaciğer hastalığının erkeklerde seksüel disfonksiyon gelişiminde önemli olduğu ve hipotalamik-hipofizer fonksiyon bozukluğunun sirozlu erkek hastalarda seks hormon değişikliklerinde ve seksüel disfonksiyonda önemli rol oynayabileceğini bildirmiştir(91). Nardoni A. ve arkadaşları 63 alkole bağlı siroz hastasının prolaktin düzeylerini ölçüp bunların %61'inde serum prolaktin düzeylerinin yüksek olduğu tespit etmişlerdir. Bu araştırmacılar siroz hastalarındaki prolaktin yükselmesinin alkolün etkisiyle veya siroza bağlı oluşan portal hipertansiyonla ilişkili olabileceği bağlamışlardır(9, 110). Kronik böbrek hastalığı ve karaciğer siroz hastalığı gibi organizmayı strese sokan durumlarda prolaktin değerlerinin yüksek olabileceğini belirtilmiştir. Kronik karaciğer hastalarında GABA, serotonin VİP gibi diğer faktörlerin ve yalancı transmitterlerin kaybı prolaktin düzeylerinin yükselmesinde önemli rol oynamakta olduğu araştırmalar sonucunda bildirilmiştir(111). Bu bakımdan prolaktin değerleri açısından, diğer araştırmacılarla bizim hasta grubumuz arasında benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim sonuçlarımızda serum östrodiol düzeyi inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta, kronik hepatit B hastalarında, HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta, HCV'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Serum androstenodion düzeyleri ise HBV' ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta yüksek bulunmuştur. Chopra ve arkadaşları kronik alkol kullananlarda feminizasyon bulgularının görülmesini östrodiol seviyelerinin yüksek olmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir(75, 92), Van Thiel ve arkadaşları erkek ratlarda portal kan akımının kesilmesinden sonra testiküler atrofi ve testosteron düzeylerinde düşüklük olduğunu bildirdiler. Bunun sonucunda androjenlerin

periferik aromatzasyonu sonucunda testosterone östrodirole dönüsmüş olabileceği söylemişlerdir(112). Kronik alkol kullanımında ve alkole bağlı gelişen sirozda gonadal disfonksiyon oluşabilmektedir. Bu hastalarda testosterone biyosentezinin ve sekresyonunun azaldığı, leyding hücre morfolojisinde anormaliteler ve seminifer tübüllerde germ hücre kaybının görüldüğü bilinmektedir. Bu değişiklikler sonucu testiküler atrofi ve düşük testosterone düzeyleri görülmektedir. Östrojen biyosentezinin artması sonucu feminizasyon olmaktadır. Ayrıca etanol, seks hormon duyarlı dokularda, östrojen duyarlılığını arttırmaktadır. Bunun yanı sıra siroza bağlı olarak nonreseptör sitozolik östrojen bağlayıcı protein düzeyleri düşmektedir. Bunlardan başka F. Farnetti ve arkadaşları HBV ve HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalarında östrojen reseptör ekspresyonu, östrojen reseptör tipi, oksidatif DNA hasarını araştırıp, karaciğer östrojen reseptörlerinin varyantının pozitif bulunmasının genomik hasarın yüksek olmasına, sitoproliferasyonunun ve karsinogenezisin fazla olmasına neden olabileceğini öne sürmüşlerdir(105). Özellikle alkole bağlı kronik karaciğer hastalarında, aromataz aktivitenin artması ile androjenlerin östrojene periferik dönüşümü yükseldiği(92, 95) ve östrojen düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Sirozlu hastalarda adrenal androstenedion'un östron'a dönüşümü arttığı da bildirilmiştir. Bu bilgiler ve çalışmalar sonucunda bizim hasta grubumuzda da östrodiol ün yüksek çıkmış olması yapılan önceki çalışmalarla uyumludur.

Bizim sonuçlarımızda SHBG hasta gruplarına ait bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kronik hepatit B hastalarında, HBV ve HCV' ye bağlı karaciğer sirozu olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek değerler bulunmuştur. Bu sonuçlara benzer şekilde Nguyen ve arkadaşları 11'i interferon tedavisi alan 38 kronik hepatit C hastasının serum SHBG ve free testosterone seviyelerini ölçmüşlerdir. Kronik hepatit C hastalarında SHBG yüksek free testosterone düzeylerinin düşük olarak bulmuşlar ve bu değerlerin interferon ile ilişkili olmadığı fibrozis stage'ı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir(7). Bu çalışma ile bizim sonuçlarımız uyumludur. Nguyen ve arkadaşlarının çalışması interferon alan hepatit C

hastalarındaki SHBG ve testosteron değerlerindeki farklılıklar üzerine planlanmış olmasına rağmen elde ettiği sonuçlar yönünden, bu hormonlardaki değişimlerin interferona bağlı olamayıp kronik hepatit ve sirozdaki fibrozisin stage'ine bağlı olduğunu gösterilmesi, bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Tiroid fonksiyonların değerlendirilmesinde ise, bizim sonuçlarımızda serum TSH düzeylerinde, HBV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda düşük bulunmuştur. Serum freeT3 değerleri inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta, kronik hepatit B hastalarında, HBV ve HCV' ye bağlı tüm karaciğer sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Serum fT4 düzeyleri HCV'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızda primer hipertroidiye benzer sonuçlar elde edilmiştir. Crowe JB ve arkadaşları 95 primer biliyer sirozlu hastanın %32'inde tiroid hastalığı tespit etmişlerdir (56). Shimada T ve arkadaşları 53 kronik hepatit hastasında serum T3, T4, fT3, fT4, TSH, T3 uptake ölçmüşler. Bu hastaların 24'ünde kompanse siroz, 17'inde HCC mevcutmuş. Çalışmaya kontrol grubu dahil edilmiş. Serum T4, T3, fT3 kronik hepatit hastalarında, serum fT3 HCC olan hastalarda belirgin düşük, serum TBG yüksek bulunmuştur(113). Kronik karaciğer hastalıkları ve sirozda T4 seviyesindeki yükselme çoğu kez muhtemel tiroid binding globlin'in yetersiz üretimine, veya periferik binding inhibitörün etkisine bağlı olabilir. Diğer taraftan ve Bozio ve arkadaşları 33 karaciğer sirozu, 22 kronik karaciğer hastası, 30 sağlıklı kontrol grubunda. Karaciğer sirozu olan grupta T3, FT3, T3/tiroksin binding globulin ve T4/tiroksin binding globulin oranı ve tirotropin relaizing hormon sonrası düşük değerler bulunmuş fT4 TBG ve tirotropin yüksek olarak bulunmuş. Kronik hepatit olan grupta fT3 ve T3/tiroksin binding globulin oranı düşük, tiroksin binding globulin ve FT4 yüksek bulunmuştur(114). Schlienger JL ve arkadaşları serum tiroksin (T4), total serum triidotironin (T3), tiroid stimulan hormon(TSH) ve tiroid relaizing hormon(TRH)'ya bağlı TSH salınımının 50 klinik olarak ötiroid olan alkolik sirozlu 50 erkek hasta ve 20 sağlıklı kişiden oluşan

kontrol grubunda ölçmüşler. Sonuç olarak TBG sirotik hastalarda ortalama T4 düzeyleri normal, T3 düzeylerini belirgin düşük, FT4 hafif yüksek ve FT3 düşük bulmuşlardır. Serum rT3 düzeyleri yüksek bulmuşlar. Bazal TSH konsantrasyonu hafifçe yüksek bulmuşlar. TRH' ya TSH cevabı değişken bulunmuş. Alkolik siroz hastalarında tiroid fonksiyon testlerinde normal T4, düşük T3, hipotalamo-hipofizer disfonksiyon ile karakterize olduğunu belirtmişlerdir(115).

Bizim çalışmamız ve diğer çalışmalarda tiroid fonksiyonları bozulmuştur. Tüm araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre TSH, FT3 ve FT4 sonuçları yüksek veya düşük bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızda elde edilen sonuçlar tiroid bezine bağlı olabilecek sonuçları, Schlienger JL ve arkadaşlarının çalışması ise, hipotalamo-hipofizer disfonksiyona bağlı olabilecek değişimlere benzer sonuçları içermektedir. Diğer taraftan kronik hastalıklarda düşük T3 (lowT3) sendrom, low T3 ve T4 sendrom, yüksek T4 (high T4) sendrom ve karışık (mix) formlar da tanımlanmıştır(38-40). Kronik aktif hepatitlerde, serum tiroksin bağlayıcı globülin düzeylerinin yükselmesine bağlı serum total T3, T4 düzeyleri yüksek bulunabilir(41). Bu bakımdan kronik karaciğer hastalıkları ve siroz hastalarında tiroid bezine bağlı bozukluklar çeşitli formlarda görülebilir. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmiş olması bu nedenle olabilir. Bizim sonuçlarımızda serum progesteron düzeyleri; inaktif hepatit B taşıyıcı olan grupta, HBV'ye bağlı karaciğer sirozu olan grupta, HCV'ye bağlı Child B karaciğer sirozlu hastalarda kontrol grubunda göre yüksek bulundu. Ahlqvist ve arkadaşları kronik aktif hepatitli ve primer biliyer sirozlu hastaların kadınlarda erkeklerden daha fazla görüldüğünü belirtmiştir. Bu durumu östrojenlerin hepatik fonksiyonlarda bozulma oluşturmaya bağlanabileceğini öne sürmüşlerdir. Safra asitleri ve steroid hidrosilasyonu progesteron ve steroidlerce stimüle olan birçok enzimin kontrolü altında olduğunu ve bunların patolojik olarak kronik hepatitlerde peri portal hepatositlerde, PBS de biliyer kanalda hasar meydana getirdiğini belirtmişlerdir(116). Bu nedenle karaciğer sirozu olan hastalarda progesteron düzeyleri yüksek bulunmuş olabilir.

Serum progesteron değerlerinin kronik karaciğer hastalarında ve siroz hastalarında olan değişikler ile ilgili literatürde yeterli bilgi yoktur, bu açıdan bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamız ile viral hepatitlere (HBV ve HCV) bağlı kronik karaciğer ve siroz hastalarında primer hipogonadizm ve primer hipertroidi benzeri hormonal değişimlerin görülebileceği saptanmıştır.

## 6. ÖZET

### 6.1. Türkçe Özet

**Tanımlama:** Sistemik hastalıkların seyri sırasında hipogonadizm ve diğer endokrin bozukluklar gözlenebilir.

**Amaç:** Viral hepatilere bağlı kronik karaciğer hastaları ve siroz hastalarında hormonal değişimlerin incelenmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Hepatit B ve C'ye bağlı kronik karaciğer hastaları ve sirozlu hastalarda Follikül-stimulan hormon(FSH), lütenize hormon(LH), prolaktin(PRL), Tiroid-stimulan hormon(TSH), triiyodatironin(T3), free-triyodatironin(fT3), tiroksin(T4), free-tiroksin(fT4), progesteron, östrodiol, testosteron, free-testosteron, dihidroepiandrosteron (DHEA), seks-hormon bağlayıcı globülin(SHBG) ve androsteron serum düzeyleri radyoimmunoassey ve chemulinescent yöntemi ile ölçüldü. Elde edilen sonuçlar ki-kare ve t-test istatistiksel yöntemleri ile değerlendirildi,  $p<0,05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

**Sonuçlar:** Toplam 149 kronik karaciğer ve siroz hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalar kronik hepatit (hepatit B ve hepatit C) (n=57) hafif, orta, ileri (child A, Child B, Child C) karaciğer sirozu (n=43), inaktif hepatit B taşıyıcı(49) ve kontrol grubu(n=38) ayrıldı. Hasta grupları ile kontrol grubuna ait değerler karşılaştırıldı. T3, T4, fT3, fT4, FSH, LH, estradiol, SHBG, prolaktin değerleri yüksek, ( $p<0,05$ ), free-testosterone, testosterone ve TSH düzeyleri düşük bulundu( $p<0,05$ ).

**Tartışma:** Viral hepatitlere bağlı kronik karaciğer ve siroz hastalarında hastalıkları ile ilişkili olarak, özellikle gonadal ve tiroid hormonlarında düzensizlikler gözlenebilir. Biz de Viral hepatitlere bağlı oluşan kronik karaciğer hastaları ve siroz hastalarında primer hipogonadizm ve primer hipertroidi sonuçlarına benzer sonuçlar gözlemledik

## 6.2. İngilizce Özet

### Summary:

**Introduction:**In the course of systemic diseases, primary hypogonadism, and other endocrine disorders may occur.

**Objectives:**The study was aimed at evaluating the patients with chronic liver disease due to viral hepatitis, and examining hormonal changes in cirrhotic patients.

**Methods:** Follicular stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin (PRL) and serum concentrations of thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), free-triiodothyronine (fT3), thyroxine (T4), estradiol, sex hormone-binding globulin (SHBG), progesterone, dehydroepiandrosterone (DHEA), androstenedione were measured by chemiluminescent and radioimmunoassay in those with cirrhosis and chronic liver disease due to hepatitis B and C. The data obtained were analyzed using chi-square and t-test, with  $p < 0,05$  being considered significant.

**Result:** Statistical analysis of the results obtained from the observed patients was compared with controls. A total of 149 patients with chronic liver disease and cirrhosis were included in the study. Patients were grouped as mild, moderate and severe cirrhosis (Child Pugh A, B and C) (n=41), chronic hepatitis (hepatitis B and C) (n=57) and hepatitis B carriers (n=49) according to the type of their chronic liver disease. We found that concentrations of T3, T4, FSH, LH, estradiol, SHBG, prolactin ( $p$  less than 0,05) were significantly higher and those of testosterone and TSH ( $p$  less than 0,05) were significantly lower.

**Conclusions:**The described disturbances of some of the observed hormones are complex, particularly in their relationship by which the clinical picture of the hepatitis B and C related cirrhotic patients and chronic liver disease can be explained. TSH and gonadal hormones

were decreased, where as T3,T4 were increased. We observed that primary hypogonadism and primary hyperthyroidism may occur in patients with chronic liver disease due to viral hepatitis and in those with cirrhosis.



## 7. KAYNAKLAR

1. Van Thiel DH, Gavalier JS, Slone FL, Cobb CF, Smith WI, Jr., Bron KM, et al. Is feminization in alcoholic men due in part to portal hypertension: a rat model. *Gastroenterology* 1980;78(1):81-91.
2. Van Thiel DH. Alcohol and its effect on endocrine functioning. *Alcohol Clin Exp Res* 1980;4(1):44-9.
3. Geisthovel W. Hypothalamic-pituitary function (LH, FSH and prolactin) in males with chronic liver diseases. *Z Gastroenterol* 1979;17(7):422-38.
4. Doniach D, Roitt IM, Walker JG, Sherlock S. Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications. *Clin Exp Immunol* 1966;1(3):237-62.
5. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005;152(4):501-13.
6. Macdonald RA, Mallory GK. Hemochromatosis and hemosiderosis. Study of 211 autopsied cases. *Arch Intern Med* 1960;105:686-700.
7. Nguyen HV, Mollison LC, Taylor TW, Chubb SA, Yeap BB. Chronic hepatitis C infection and sex hormone levels: effect of disease severity and recombinant interferon-alpha therapy. *Intern Med J* 2006;36(6):362-6.
8. Eagon PK, Fisher SE, Imhoff AF, Porter LE, Stewart RR, Van Thiel DH, et al. Estrogen-binding proteins of male rat liver: influences of hormonal changes. *Arch Biochem Biophys* 1980;201(2):486-99.
9. Nardoni A, Marchetti E, Geatti O, Di Piazza V, Rossi G, Cedaro P. [Prolactin in chronic alcoholic liver diseases with and without gynecomastia]. *Minerva Med* 1985;76(1-2):37-42.
10. Hadziyannis SJ, Koskinas JS. Differences in epidemiology, liver disease and treatment response among HCV genotypes. *Hepatol Res* 2004;29(3):129-135.
11. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337(24):1733-45.
12. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(3):239-45.
13. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362(9401):2089-94.
14. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Review article: current management of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(1):25-37.
15. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341(8):556-62.
16. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:62S-65S
17. Akalin S. Endokrinolojide Temel İlkeler, İliçin, Ünal, Biberoğlu, Akalın, Süleymanlar(eds): Temel İç Hastalıkları, Ankara,1996; s.1661-65.

18. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group. *N Engl J Med* 1992;327(27):1906-11.
19. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S145-51
20. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341(8):556-62.
21. Arenas JI, Vargas HE. Hepatitis C virus antiviral therapy in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;33(3):549-62, ix.
22. Ray SC, Wang YM, Laeyendecker O, Ticehurst JR, Villano SA, Thomas DL. Acute hepatitis C virus structural gene sequences as predictors of persistent viremia: hypervariable region 1 as a decoy. *J Virol* 1999;73(4):2938-46.
23. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med* 1991;325(19):1325-9.
24. Wilson JD. Hormones and Hormon action. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, Inc. New York 1994. s.1883-1888.
25. Prolaktin: Orth DN, Besser Gm, King Ph et al. free-running circadian plasma cortisol rhythm in a blind human subject. *Clin Endocrinol (oxf)* 1979;10:603-617.
26. Gill GN. Principles of endocrinology, Wyngaarden, Smith, Bennett(eds): *Textbook of Medicine*. W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1992.s.1194-1230.
27. Rapoport B, Adams RJ, Rose M. Cultured thyroid cell adenosine 3',5'-cyclic monophosphate response to thyrotropin: loss and restoration of sensitivity to iodide inhibition. *Endocrinology* 1977;100(3):755-64.
28. Galton VA, Nisula BC. The enterohepatic circulation of thyroxine. *J Endocrinol* 1972;54(2):187-93.
29. Braverman LE, Vagenakis A, Downs P, Foster AE, Sterling K, Ingbar SH. Effects of replacement doses of sodium L-thyroxine on the peripheral metabolism of thyroxine and triiodothyronine in man. *J Clin Invest* 1973;52(5):1010-7.
30. Chopra IJ. An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T3) in man. *J Clin Invest* 1976;58(1):32-40.
31. Smallridge RC, Wartofsky L, Desjardins RE, Burman KD. Metabolic clearance and production rates of 3,3',5-triiodothyronine in hyperthyroid, euthyroid, and hypothyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47(2):345-9.
32. Pittman CS, Chambers JB, Jr., Read VH. The extrathyroidal conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in normal man. *J Clin Invest* 1971;50(6):1187-96.
33. Surks MI, Schadow AR, Stock JM, Oppenheimer JH. Determination of iodothyronine absorption and conversion of L-thyroxine (T<sub>4</sub>) to L-triiodothyronine (T<sub>3</sub>) using turnover rate techniques. *J Clin Invest* 1973;52(4):805-11.

34. Borst GC, Eil C, Burman KD. Euthyroid hyperthyroxinemia. *Ann Intern Med* 1983;98(3):366-78.
35. Gardner DF, Carithers RL, Jr., Utiger RD. Thyroid function tests in patients with acute and resolved hepatitis B virus infection. *Ann Intern Med* 1982;96(4):450-2.
36. Ross DS, Daniels GH, Dienstag JL, Ridgway EC. Elevated thyroxine levels due to increased thyroxine-binding globulin in acute hepatitis. *Am J Med* 1983;74(4):564-9.
37. Schussler GC, Schaffner F, Korn F. Increased serum thyroid hormone binding and decreased free hormone in chronic active liver disease. *N Engl J Med* 1978;299(10):510-5.
38. Dooner HP, Parada J, Aliaga C, Hoyle C. The liver in thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 1967;120(1):25-32.
39. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984;101(1):28-34.
40. Thompson P, Jr., Strum D, Boehm T, Wartofsky L. Abnormalities of liver function tests in thyrotoxicosis. *Mil Med* 1978;143(8):548-51.
41. Klein I, Levey GS. Unusual manifestations of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1984;144(1):123-8.
42. Ashkar FS, Miller R, Smoak WM, 3rd, Gilson AJ. Liver disease in hyperthyroidism. *South Med J* 1971;64(4):462-5.
43. Gerlach U, Paul L, Latzel H. [Alkaline phosphatase isoenzymes in hyperthyreosis]. *Enzymol Biol Clin (Basel)* 1970;11(3):251-6.
44. Myers JD, Brannon ES, Holland BC. A correlative study of the cardiac output and the hepatic circulation in hyperthyroidism. *J Clin Invest* 1950;29(8):1069-77.
45. Reyes H, Levi AJ, Gatmaitan Z, Arias IM. Studies of Y and Z, two hepatic cytoplasmic organic anion-binding proteins: effect of drugs, chemicals, hormones, and cholestasis. *J Clin Invest* 1971;50(11):2242-52.
46. Choudhary AM, Roberts I. Thyroid storm presenting with liver failure. *J Clin Gastroenterol* 1999;29(4):318-21.
47. Greenberger NJ, Milligan FD, Degroot LJ, Isselbacher KJ. Jaundice and Thyrotoxicosis in the Absence of Congestive Heart Failure. A Study of Four Cases. *Am J Med* 1964;36:840-6.
48. Klion FM, Segal R, Schaffner F. The effect of altered thyroid function on the ultrastructure of the human liver. *Am J Med* 1971;50(3):317-24.
49. Barrow MV, Bird ED. Pruritus in hyperthyroidism. *Arch Dermatol* 1966;93(2):237-8.
50. Gurlek A, Cobankara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997;24(3):180-3.
51. Liaw YF, Huang MJ, Fan KD, Li KL, Wu SS, Chen TJ. Hepatic injury during propylthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. A cohort study. *Ann Intern Med* 1993;118(6):424-8.
52. Kim HJ, Kim BH, Han YS, Yang I, Kim KJ, Dong SH, et al. The incidence and clinical characteristics of symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: a single-center retrospective study. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):165-9.
53. Van Steenberghe W, Fevery J, De Vos R, Leyten R, Heirwegh KP, De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. I. Effects

- of hypothyroidism and hyperthyroidism on the hepatic transport of bilirubin mono- and diconjugates in the Wistar rat. *Hepatology* 1989;9(2):314-21.
54. Baker A, Kaplan M, Wolfe H. Central congestive fibrosis of the liver in myxedema ascites. *Ann Intern Med* 1972;77(6):927-9.
55. Huang MJ, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10(3):344-50.
56. Crowe JP, Christensen E, Butler J, Wheeler P, Doniach D, Keenan J, et al. Primary biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies and sicca syndrome. *Gastroenterology* 1980;78(6):1437-41.
57. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, Baldus WP, Dickson ER. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982;57(6):365-70.
58. Sepersky R, Callow A, Kanel G, Kaplan M. Portasystemic shunts in primary biliary cirrhosis: survival is the same as in patients with Laennec's cirrhosis and postnecrotic cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1982;27(6):507-12.
59. Vermeulen A. Andropause. *Maturitas* 2000;34(1):5-15.
60. Ferrini M, Wang C, Swerdloff RS, Sinha Hikim AP, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Aging-related increased expression of inducible nitric oxide synthase and cytotoxicity markers in rat hypothalamic regions associated with male reproductive function. *Neuroendocrinology* 2001;74(1):1-11.
61. Bannister P, Handley T, Chapman C, Losowsky MS. Hypogonadism in chronic liver disease: impaired release of luteinising hormone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6556):1191-3.
62. Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2(1):33-42.
63. Morales A, Buvat J, Gooren LJ, Guay AT, Kaufman JM, Tan HM, et al. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men. *J Sex Med* 2004;1(1):69-81.
64. Burke CW, Anderson DC. Sex-hormone-binding globulin is an oestrogen amplifier. *Nature* 1972;240(5375):38-40.
65. Cohen KL, Cunningham MA. Prolactin and sexual function. *Jama* 1981;246(12):1300.
66. Handelsman DJ, Swerdloff RS. Male gonadal dysfunction. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14(1):89-124.
67. Bhasin S, Heber D, Steiner BS, Handelsman DJ, Swerdloff RS. Hormonal effects of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist in the human male. III. Effects of long term combined treatment with GnRH agonist and androgen. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60(5):998-1003.
68. Bannister P, Oakes J, Sheridan P, Losowsky MS. Sex hormone changes in chronic liver disease: a matched study of alcoholic versus non-alcoholic liver disease. *Q J Med* 1987;63(240):305-13.
69. Bannister P, Losowsky MS. Ethanol and hypogonadism. *Alcohol Alcohol* 1987;22(3):213-7.
70. Van Thiel DH, Gavalier JS, Eagon PK, Chiao YB, Lester R. Hypogonadism and feminization in alcoholic men: the past, present and future. *Curr Alcohol* 1981;8:29-40.

71. Madersbacher S, Grunberger T, Maier U. Andrological status before and after liver transplantation. *J Urol* 1994;151(5):1251-4.
72. Samojlik E, Kirschner MA, Ribot S, Szmalec E. Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men after cadaver kidney transplantation and cyclosporine therapy. *J Androl* 1992;13(4):332-6.
73. Baker HW, Burger HG, de Kretser DM, Dulmanis A, Hudson B, O'Connor S, et al. A study of the endocrine manifestations of hepatic cirrhosis. *Q J Med* 1976;45(177):145-78.
74. Terasaki T, Nowlin DM, Partridge WM. Differential binding of testosterone and estradiol to isoforms of sex hormone-binding globulin: selective alteration of estradiol binding in cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(4):639-43.
75. Chopra IJ, Tulchinsky D, Greenway FL. Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. Studies in 13 male patients. *Ann Intern Med* 1973;79(2):198-203.
76. Gordon GG, Olivo J, Rafil F, Southren AL. Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40(6):1018-26.
77. Cunningham SK, Loughlin T, Culliton M, McKenna TJ. Plasma sex hormone-binding globulin levels decrease during the second decade of life irrespective of pubertal status. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58(5):915-8.
78. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, Cooper G, Danner R, Arthur A, et al. Hormonal evaluation of a large kindred with complete androgen insensitivity: evidence for secondary 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(5):931-41.
79. Ando S, Rubens R, Rottiers R. Androgen plasma levels in male diabetics. *J Endocrinol Invest* 1984;7(1):21-4.
80. Carlstrom K, Eriksson S, Rannevik G. Sex steroids and steroid binding proteins in female alcoholic liver disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;111(1):75-9.
81. Wheeler MJ, Crisp AH, Hsu LK, Chen CN. Reproductive hormone changes during weight gain in male anorectics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;18(4):423-9.
82. Vermeulen A, Vandeweghe M, Verdonck L. [Determination of cortisol and testosterone, using the protein binding method]. *Z Klin Chem Klin Biochem* 1969;7(1):111.
83. Siiteri PK, Murai JT, Hammond GL, Nisker JA, Raymoure WJ, Kuhn RW. The serum transport of steroid hormones. *Recent Prog Horm Res* 1982;38:457-510.
84. Moore JW, Thomas BS, Wang DY. Endocrine status and the epidemiology and clinical course of breast cancer. *Cancer Surv* 1986;5(3):537-59.
85. Vermeulen A, Ando S, Verdonck L. Prolactinomas, testosterone-binding globulin, and androgen metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(2):409-12.
86. Vermeulen A, Ando S. Prolactin and adrenal androgen secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978;8(4):295-303.
87. De Moor P, Heyns W, Bouillon R. Growth hormone and the steroid binding -globulin of human plasma. *J Steroid Biochem* 1972;3(3):593-600.

88. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45(6):1211-9.
89. Samojlik E, Kirschner MA, Silber D, Schneider G, Ertel NH. Elevated production and metabolic clearance rates of androgens in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59(5):949-54.
90. Van Thiel DH, Gavaler JS, Rosenblum E, Eagon PK. Effects of ethanol on endocrine cells: testicular effects. *Ann N Y Acad Sci* 1987;492:287-302.
91. Powell LW, Mortimer R, Harris OD. Cirrhosis of the liver. A comparative study of the four major aetiological groups. *Med J Aust* 1971;1(18):941-50.
92. Van Thiel DH, Lester R, Sherins RJ. Hypogonadism in alcoholic liver disease: evidence for a double defect. *Gastroenterology* 1974;67(6):1188-99.
93. Gavaler JS, Van Thiel DH, Lester R. Ethanol: a gonadal toxin in the mature rat of both sexes. *Alcohol Clin Exp Res* 1980;4(3):271-6.
94. Brown KA, Lucey MR. Liver transplantation restores female reproductive endocrine function. *Hepatology* 1991;13(6):1255-7.
95. Van Thiel DH, Gavaler J, Lester R. Ethanol inhibition of vitamin A metabolism in the testes: possible mechanism for sterility in alcoholics. *Science* 1974;186(4167):941-2.
96. Van Thiel DH, Lester R. Editorial: Sex and alcohol. *N Engl J Med* 1974;291(5):251-3.
97. Stremmel W, Kley HK, Kruskemper HL, Strohmeyer G. Differing abnormalities in estrogen and androgen and insulin metabolism in idiopathic hemochromatosis versus alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1985;5(1):84-93.
98. Kley HK, Niederau C, Stremmel W, Lax R, Strohmeyer G, Kruskemper HL. Conversion of androgens to estrogens in idiopathic hemochromatosis: comparison with alcoholic liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61(1):1-6.
99. Kley HK, Teschke R. [Alcohol and fertility: sex hormones]. *Z Hautkr* 1985;60(13):1017-25.
100. Bezwoda WR, Bothwell TH, Van Der Walt LA, Kronheim S, Pimstone BL. An investigation into gonadal dysfunction in patients with idiopathic haemochromatosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;6(5):377-85.
101. Elekima OT, Mills CO, Ahmad A, Skinner GR, Ramsden DB, Bown J, et al. Reduced hepatic content of dehydroepiandrosterone sulphotransferase in chronic liver diseases. *Liver* 2000;20(1):45-50.
102. Obinata K, Nemeth A, Ellin A, Strandvik B. Bile salt sulphotransferase activity in the liver of cholestatic infants. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54(4):285-90.
103. Aksoy IA, Otterness DM, Weinshilboum RM. Cholesterol sulfation in human liver. Catalysis by dehydroepiandrosterone sulfotransferase. *Drug Metab Dispos* 1993;21(2):268-76.
104. Wernze H, Burghardt W. [Hyperprolactinemia in liver diseases. Occurrence, clinical significance, etiology]. *Med Klin* 1979;74(44):1615-23.
105. Farinati F, Cardin R, Bortolami M, Grottola A, Manno M, Colantoni A, et al. Estrogens receptors and oxidative damage in the liver. *Mol Cell Endocrinol* 2002;193(1-2):85-8.

106. Stremmel W, Niederau C, Berger M, Kley HK, Kruskemper HL, Strohmeyer G. Abnormalities in estrogen, androgen, and insulin metabolism in idiopathic hemochromatosis. *Ann N Y Acad Sci* 1988;526:209-23.
107. Van Steenberghe W. [Alcohol, liver cirrhosis and disorders in sex hormone metabolism]. *Acta Clin Belg* 1993;48(4):269-83.
108. Geithovell W, Perschke B, von zur Muhlen A, Klein H. [Plasma testosterone, free testosterone fraction LH and FSH in males during the early stage of acute myocardial infarction (author's transl)]. *Z Kardiol* 1979;68(11):776-83.
109. Wang YJ, Wu JC, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ. Gonadal dysfunction and changes in sex hormones in postnecrotic cirrhotic men: a matched study with alcoholic cirrhotic men. *Hepatogastroenterology* 1991;38(6):531-4.
110. Nardoni A, Marchetti E, Geatti O, Di Piazza V, Rossi G. [Prolactin in the alcohol withdrawal syndrome. Role of the dopaminergic system]. *Minerva Med* 1984;75(47-48):2833-8.
111. Molitch ME, Hou SH. Neuroendocrine alterations in systemic disease. *Clin Endocrinol Metab* 1983;12(3):825-51.
112. Santucci L, Graham TJ, Van Thiel DH. Inhibition of testosterone production by rat Leydig cells with ethanol and acetaldehyde: prevention of ethanol toxicity with 4-methylpyrazole. *Alcohol Clin Exp Res* 1983;7(2):135-9.
113. Shimada T, Higashi K, Umeda T, Sato T. Thyroid functions in patients with various chronic liver diseases. *Endocrinol Jpn* 1988;35(3):357-69.
114. Borzio M, Caldara R, Borzio F, Piepoli V, Rampini P, Ferrari C. Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut* 1983;24(7):631-6.
115. Schlienger JL, Jacques C, Sapin R, Stephan F. [Thyroid function in patients with alcoholic cirrhosis (author's transl)]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1980;41(2):81-94.
116. Ahlqvist J. Can endocrine factors influence pathogenetic mechanisms in chronic active hepatitis (CAH) and primary biliary cirrhosis (PBC)? A hypothesis. *Hepatogastroenterology* 1980;27(1):64-7.