

KRONİK İNFEKSİYONLARDA ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER

Şükran DARCAN

Kronik infeksiyon bakteri, virus veya parazitlere bağlı olarak ortaya çıkan uzun süreli veya tekrarlayıcı bir inflamasyon durumudur. Kronik inflamasyon sırasında artan sitokinler endokrin sistemde de değişikliklere yol açmaktadır. Kronik infeksiyonu olan çocuklarda mikroorganizmanın cinsi, hastalığın süresi, tedavi sırasında kullanılan ilaçlar ve beslenme bozukluğuna bağlı olarak başta büyüme ve puberte gelişimi üzere karbonhidrat metabolizması ve kemik mineralizasyonunu etkilenmektedir. Bu klinik bulgular, hipotalamo-hipofizer sistem sekresyonunda, prohormonun hormona dönüşümünde (insulin, T4/T3 gibi), hormon bağlayıcı protein düzeylerinde (GHBP'ler) ve hedef doku duyarlılığında değişime bağlıdır.

Burada kronik infeksiyonlar sırasında endokrin sistem ile ilgili klinik bulguların hangi değişiklikler ile geliştiği anlatılacaktır.

Büyüme yetersizliği

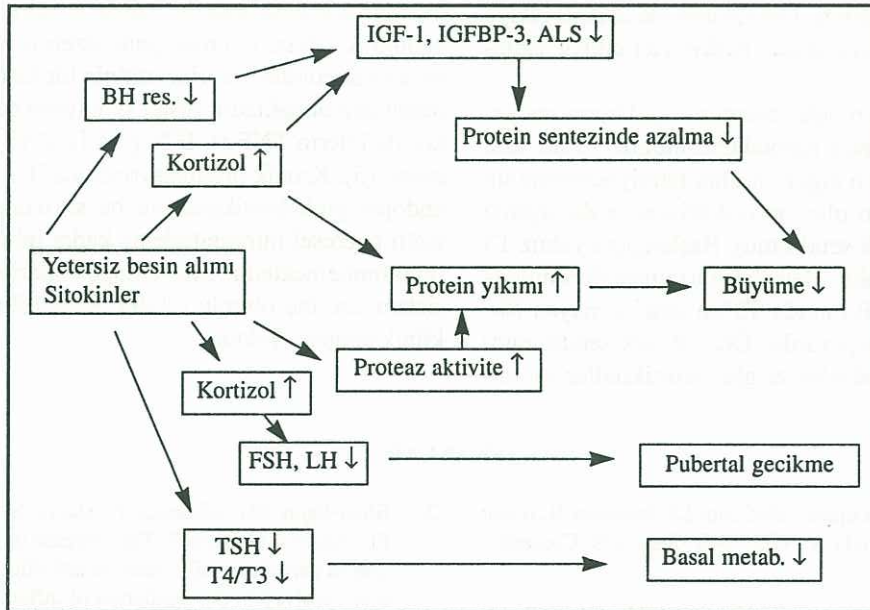
Büyüme öncelikle büyüme hormonu (BH) ve gonadotropinlerin kontrolü altında olmakla birlikte, tiroid hormonları ve adrenal fonksiyonlar da büyümeyi etkilemektedir. BH'nun büyüme üzerine etkilerinin büyük kısmı karaciğerde ve bir kısmı dokularda sentez edilen insulin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) aracılığıyla sağlanır. BH protein, glukoz ve

yağ metabolizması üzerine ise doğrudan etki gösterir. Karaciğerde sentezlenen IGF-I dolaşımında ve dokularda bağlayıcı proteinlere (IGFBP)'lere bağlanır. IGFBP'ler özel proteolitik enzimler ile parçalanır (19).

Kronik inflamasyonda BH sekresyonun artmış, azalmış ve normal olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Lopez-Calderon ve ark. (15) sıçanlarda BH sekresyonun ve IGF-I sentezinin azaldığını ve IGFBP-3 arttığını göstermişlerdir.

Kronik infeksiyon sürecinde BH sekresyonunun normal ya da artmış olmasına karşın IGF düzeylerinde azalma da gösterilmiştir (3,6). Bu azalma BH'nuna karşı gelişen dirence bağlanmıştır. Ancak De Benedetti ve ark. (7) IL-6'nın IGFBP-3'nün protelizini artırdığını ve azalmış IGFBP-3 nedeni IGF-1'in azaldığını göstermişlerdir.

Diğer taraftan sitokinler (IL-6, IL-1, TNF- α) hipotalamo-hipofizer-adrenal aksı uyararak kortizol üretimini artırır (21). Sitokinlere özellikle IL-6'ya bağlı kortizol artışı büyüme hormonu (BH) ve IGF-1'ne direnç geliştirir. Bilindiği gibi büyüme hormonu anabolik bir hormondur. Bu direnç bir taraftan büyümeyi olumsuz yönde etkilerken diğer taraftan anabolik işlemler baskılanır (Şekil). Artmış BH düzeyleri lipolizi artırırken nitrojeni korur. Bu bir adaptasyondur.



Şekil. Kronik infeksiyonun büyüme üzerine etkileri.

Büyümede bozulmanın diğer nedeni beslenmenin bozulmasıdır. Kronik infeksiyon sırasında iştahın azalması yetersiz besin alınmasına ve enzimatik fonksiyon bozukluğuna yol açar. Yetersiz besin alımı kas ve kemikte protein sentezinde azalma nedenlerinden diğeridir. Protein sentezinde azalmaya yol açan diğer faktör ise glukokortikoidlerin dolaşımdaki sitokinlere bağlı artışıdır. İştah azalması karmaşık bir olaydır. Endojen kortizol artışının iştah artışına yol açması beklenir. İştah ile ilgili en çok çalışılan hormonlardan biri olan leptin yağ dokusundan sentezlenir ve beslenme sonrası dolaşımdaki miktarları artarak iştahı azaltır. Sitokinlerin dolaşımda leptin artışına yol açtığına gösteren çok sayıda çalışma vardır (1,11). Kronik infeksiyonlar sırasında iştah azalması nedeni ile leptin artışı beklenen bir sonuçtur. Ancak *Staphylococcus aureus* artrit yaratılmış farelerde leptinde azalma ve eksojen leptin uygulaması IL-6'da azalma ve hastalığın ağırlığında azalma gösterilmiştir (13). Kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) kronik infeksiyonlar sırasında artar ve iştah ile ilgilidir (1). CRF sitokinler aracılığıyla hipotalamustan ve lenfositlerden salgılanarak adenel bez uyarılmaktadır. CRF'nin kendisinin iştahı baskılayıcı etkisi vardır. Kronik inflamasyon sırasında serum değerleri artan kortizolün kendisinin de büyüme üzerine direkt olumsuz etkileri vardır. Endojen olarak üretilen kortizol katabolik etki, negatif nitrojen dengesi, azalmış kalsiyum absorpsiyonunu, seks steroidlerinin ve BH sekresyonunun inhibisyonu ile büyüme olumsuz yönde etkiler (22).

Kronik infeksiyon sırasında çinko ve demir gibi eser elementlerin dağılımındaki değişikliğe bağlı serum düzeyinde azalma büyüme üzerine etkili olabilir (1).

IL-1, IL-6 ve TNF- α hipotalamo-hipofizer-adrenal aks üzerine etkileri araştırıldığında adrenal üzerine uyarıcı etkiye sahip iken gonadal ve tiroid aksına baskılayıcı etkiye sahiptir (21).

Büyüme düzenleyen diğer hormon tiroid hormonudur. Kronik infeksiyon sırasında hipotalamo-hipofiz tiroid aksı (TSH düşük) baskılanırken diğer taraftan tetraiyodotironinin daha aktif tiroid hormonu olan triiyodotironine dönüşümü azalmaktadır (Ötiroid sick sendromu). Başlangıçta yalnız T3 değerlerinde azalma görülür. Hastalığın uzaması durumunda T4 azalması bunu izler. Bu arada T3'un aktif olmayan formunda yani revers T3 artışı vardır. Ötiroid sick sendromundan dolaşımda artmış sitokinler ve glukokortikoidler sorum-

lu tutulmaktadır (17). Bu tablonun bir tür adaptasyon olduğu düşünülmektedir. Tedavi gerekliliği halen tartışmalıdır. Ancak santral sinir sistemi gelişmekte olan organizmada bu adaptasyon dikkate alınmalı mıdır? (8,12). Eğer tedavi verilecekse seçilecek ilaç T3 olmalıdır. Sonuç olarak büyümenin bozulması birçok faktöre bağlıdır.

Puberte

Kronik infeksiyonlarda gecikmiş puberte veya pubertal gelişimde duraklama hipotalamo-hipofiz gonadal aksın inhibisyonuna bağlıdır (22). Bu inhibisyon sitokinlerin doğrudan etkilerinin yanısıra artmış endojen kortizol üretimine bağlıdır. Diğer taraftan leptinin sitokinlerin etkisinin aksine LH ve FSH salınımını artırdığı görülmüştür (16). İnfeksiyona özgü olarak puberte gecikmesi ve infeksiyon ilişkisi daha çok *Helicobacter pylori* için araştırılmıştır. Konstitusyonel puberte gecikmesi olan çocuklarda *Helicobacter pylori* infeksiyonları daha sık gözlenmiştir (4,9,18,20)

Kemik mimeralizasyonu

İnhibe olmuş hipotalamo-hipofiz-gonad aksı, artmış endojen kortizol ve azalmış IGF-I üretimi ile kemik mineralizasyonunda bozulma beklenen bir etkidir. Kronik infeksiyonlarda kemik mineralizasyonu ile ilgili klinik çalışmaya rastlanmamıştır. Kronik inflamasyonda osteoporozdan sorumlu diğer faktörün lokal olarak üretilen nitrik oksidin apoptozisi artırdığı ve osteoblast oluşumunu engellediği gösterilmiştir (2,14)

Kronik infeksiyonlar sırasında üretilen sitokinlere bağlı değişen endokrin sistemin olumsuz etkilerinin bir adaptasyon olduğu düşünülmektedir. Bu olumsuz değişikliklerin büyüme hormonu, tiroid hormonları, seks steroidlerinin kullanılarak yok edilmesinde üzerinde durulması gereken konu endokrin sistemin immun yanıt üzerine etkileridir. BH, tiroid ve seks steroidleri üzerine etkinin bir kısmı glukokortikoidler üzerinden olmaktadır. İnsan ve hayvan çalışmalarında glukokortikoidlerin TNF- α , IFN- γ ve IL-2'yi baskıladığı gösterilmiştir (5). Kronik inflamasyonda hafif ve orta derecede artan endojen glukokortikoidlerin bu sitokinlerin baskılanmasına bağlı hücrel immunitede ne kadar inhibisyon yarattığı çok iyi bilinmemektedir. CRF antagonistlerinin kullanımı immun sistem üzerine olumlu etkiler yaratabilir. Bu konuda henüz klinik çalışma yoktur.

KAYNAKLAR

- 1- Ahima RSA, Filer JS: Leptin, "DeGroot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*" kitabında s. 605, WB Saunders Company, Philadelphia (2001).
- 2- Armour KJ, Armour KE, van't Hof RJ, Reid DM, Wei XQ, Li-ew FY, Ralston SH: Activation of the inducible nitric oxide synthase pathway contributes to inflammation-induced osteoporosis by suppressing bone formation and causing osteoblast apoptosis, *Arthritis Rheum* 44:2790 (2001).
- 3- Bluet-Pajot MT, Mounier F, Slama A, Videau C, Kordon C, Epelbaum J, Calvino B: The increase in growth hormone secretion in experimentally induced arthritic rats is an adaptive process involved in the regulation of inflammation, *Neuroendocrinology* 63:85 (1996).
- 4- Buyukgebiz A, Dundar B, Bober E, Buyukgebiz B: *Helicobacter pylori* infection in children with constitutional delay of growth and puberty, *J Pediatr Endocrinol Metab* 14:549 (2001).

- 5- Chrousos GP: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation, *N Eng J Med* 332:1351 (1995).
- 6- Corsi MM, Fulgenzi A, Gaja G, Falchi M, Bertelli AA, Boctelli AA, Ferrero ME: Effect of acute and chronic inflammation on plasma growth hormone levels in rats, *Drugs Exp Clin Res* 23:117 (1997).
- 7- De Benedetti F, Meazza C, Oliveri M, Pignatti P, Vivarelli M, Alonzi T, Fattori E, Garrone S, Barreca A, Martini A: Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis, *Endocrinology* 142:4818 (2001).
- 8- De Groot LJ: Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 84:151 (1999).
- 9- Demir H, Saltik IN, Kocak N, Yuce A, Ozen H, Gurakan F: Subnormal growth in children with Helicobacter pylori infection, *Arch Dis Child* 84:89 (2001).
- 10- Elenkov IJ, Webster EL, Torpy DJ, Chrousos GP: Stress, corticotropin-releasing hormone, glucocorticoids, and the immune/inflammatory response: acute and chronic effects, *Ann NY Acad Sci* 876:1 (1999).
- 11- Faggioni R, Fantuzzi G, Fuller J, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C: IL-1 beta mediates leptin induction during inflammation, *Am J Physiol* 274:204R (1998).
- 12- Glinoe D: Comment on dangerous dogmas in medicine—the nonthyroidal illness syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 84:2262 (1999).
- 13- Hultgren OH, Tarkowski A: Leptin in septic arthritis: decreased levels during infection and amelioration of disease activity upon its administration, *Arthritis Res* 3:389 (2001).
- 14- Leonard MB, Zemel BS: Current concepts in pediatric bone disease, *Pediatr Clin North Am* 49:143 (2002).
- 15- Lopez-Calderon A, Soto L, Martin AI: Chronic inflammation inhibits GH secretion and alters the serum insulin-like growth factor system in rats, *Life Sci* 65:2049 (1999).
- 16- McCann SM, Kimura M, Karanth S, Yu WH, Mastronardi CA, Rettori V: The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection, *Ann NY Acad Sci* 917:4 (2000).
- 17- Papanicolaou DA: Euthyroid sick syndrome and role cytokines, *Rev Endocr Metab Disord* 1:43 (2000).
- 18- Perri F, Pastore M, Leandro G, Clemente R, Ghos Y, Peeters M, Annese V, Quitadamo M, Latiano A, Rutgeerts P, Andriulli A: Helicobacter pylori infection and growth delay in older children, *Arch Dis Child* 77:46 (1997).
- 19- Rosenfield RG: Disorders of growth hormone and insulin like growth factor secretion and action, "Sperling MA (ed): *Pediatric Endocrinology*" kitabinda s. 117, WB Saunders Company, Philadelphia (1996).
- 20- Sauve-Martin H, Kalach N, Raymond J, Senouci L, Benhamou PH, Martin JC, Briet F, Maurel M, Flourie B, Dupont C: The rate of Helicobacter pylori infection in children with growth retardation, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28:354 (1999).
- 21- Turnbull AV, Rivier CL: Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action, *Physiol Rev* 79:1 (1999).
- 22- Zeitler PS, Travers S, Kappy MS: Advances in the recognition and treatment of endocrine complications in children with chronic illness, *Adv Pediatr* 46:101 (1999).