

Sigara içiminin kronik hepatit B ve C histopatolojisi üzerine etkisi

The effect of smoking on the histopathologies of chronic hepatitis B and C

Murat ÖKSÜZ¹, Salih ÇOLAKOĞLU¹, Figen DORAN², Fatih Yüksel İŞIKSAL¹, Fatin KOÇAK¹, Bahri ABAYLI¹

Çukurova Üniversitesi Tıp fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Patoloji Anabilim Dalı²

Giriş ve amaç: Yakın dönemlerde sigaranın muhtemel hepatotoksitesi epidemiyolojik ve deneysel olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda kronik hepatit B ve C'de sigara içimi ile fibrozisin muhtemel ilişkisini saptamaya çalıştık. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya tanıları biyopsi ile doğrulanan, 55 kronik hepatit B, 51 kronik hepatit C'li vaka dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, biyopsilerinde HAI skoru ve fibrozis açısından değerlendirildi. **Bulgular:** Kronik hepatit B'li 32 (%58) vaka, C'li 22 (%43) vaka sigara içmekteydi. Sigara kullanan kronik hepatit C'li hastalar içmeyenlere oranla daha yüksek oranda fibrozis (0.042) ve HAI (0.013) skoruna sahiptiler. Aynı durum kronik hepatit B'de saptanmadı (HAI skoru için p:0.456). Ancak fibrozis açısından anlamsızlık sınırda idi (p:0.084). Alkol kullanmayan hastalar ayrıca değerlendirildiğinde aynı durum her iki grup içinde devam etmekteydi (HAI skoru ve fibrozisde; kronik hepatit B için p>0.05, kronik hepatit C için p:0.053 ve p:0.042 sırasıyla). **Sonuç:** Sigara içimi kronik hepatit C'de karaciğer lezyonlarının ciddiyetini arttırsa da, aynı durum kronik hepatit B'de saptanmamıştır.

Anahtar sözcükler: kronik hepatit B, kronik hepatit C, sigara, alkol, fibrozis, HAI skoru

Background and aims: The possible hepatotoxicity of cigarette smoke has been recently discussed in epidemiological and experimental studies. This study examined the possible relationship between smoking and degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. **Material and methods:** The study was performed on a group of 55 patients with chronic hepatitis B and of 51 patients with chronic hepatitis C in whom the diagnosis had been confirmed by liver biopsy. Patients were evaluated according to age, gender, number of cigarettes smoked, alcohol consumption, scores of HAI and fibrosis on the liver biopsy. **Results:** Thirty-two (58%) chronic hepatitis B and 22 (43%) chronic hepatitis C patients were smokers. In patients with chronic hepatitis C, smokers had high HAI score (0.013) and fibrosis (0.042) on liver biopsy compared with non-smokers. Such results were not found in patients with chronic hepatitis B (for HAI score p: 0.456 and for fibrosis p: 0.084). If patients with no history of alcohol consumption are taken as a separate group, there were similar results in each group (in patients with chronic hepatitis B, p value for both HAI score and fibrosis was >0.05, and in patients with chronic hepatitis C, p value for HAI score and fibrosis was 0.053 and 0.042, respectively). **Conclusions:** Smoking increases the severity of hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C but in not in those with chronic hepatitis B.

Key words: Chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, cigarette smoking, alcohol consumption, HAI score, fibrosis

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hepatit B ve C'li (KHB ve KHC) hastalarda karaciğer hasarının spektrumu genişler ve lezyonların gelişimi ve ciddiyetinin açıklanması hala net olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kronik hepatit C'de, karaciğer fibrozisi yaş, kontaminasyon anındaki yaş, enfeksiyonun süresi, erkek cinsiyet ve alkol alımıyla ilişkilidir (1,2). Yine kronik hepatit B'de yaşam süresini etkileyen faktörler vardır ve bunların başında uzamış replikatif faz ve ileri yaş gelir (3). Ayrıca her iki durumda da özellikle siroz geliştikten sonra, yaş, hypoalbuminemi, trombositopeni, splenomegali ve hiperbilirübini de prognozu etkiler (4). Sigara içimi 2 çalışma-

da alkolik sirozda bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (5,6). Ayrıca 1506 vakalılık kronik hepatit B taşıyıcılı vakanın araştırıldığı bir çalışmada da benzer sonuç alınmıştır (7). Yakın bir çalışmada, sigara içiciliğinin alkolik sirozlularda 5 yıllık mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (8). Rutin polikliniklerde, yakın zamana kadar, hastalara sigara içiminin karaciğer hastalığının prognozu açısından etkili olmadığı söylenmekteydi. Ancak bu sonuçlar bize durumun böyle olmadığını göstermektedir. Bu çalışmamızda kronik hepatit B ve C'li hastalardaki karaciğer histolojilerinin sigara kullanımı ile ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi

1999-2001 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalına başvuran 106 hasta çalışmamıza dahil edildi. Vakaların 55'i kronik viral hepatit B, 51'i kronik viral hepatit C tanılı idi. Kronik viral hepatit B tanısı; HBsAg ve PCR-HBV DNA pozitif olup dört aydan uzun süre bilirubin ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği (>40IU) olan vakalardan alınan karaciğer biyopsileri ile histopatolojik olarak konuldu. Kronik hepatit C tanısı ise benzer şekilde, ALT yüksekliği ve PCR ile HCV RNA pozitif olan vakalardan karaciğer biyopsisi yapılarak histopatolojik olarak konuldu. Histopatolojisinde siroz olan vakalar ve ayrıca kronik alkolizmi, otoimmün ve metabolik karaciğer hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca delta, CMV ve EBV infeksiyonları da ekarte edildi. Anamnezde sigara kullanımı adet/gün ve süre (yıl) olarak sorgulanırken, ayrıca alkol (bardak/gün/süre) kullanımları da sorgulandı. Tüm hastalarda ayrıntılı fizik muayene ve biyokimyasal tetkikler yapıldı. Hastalara ait demografik ve karakteristik bulgular tablo 1'de gösterilmiştir.

Histopatoloji

Karaciğer biyopsileri uygun ise 16 nolu tru-cut iğne ile, uygun değilse peritonoskopi eşliğinde yapıldı. Karaciğer örnekleri Histolojik Aktivite İndeksine (HAI) göre (portal inflamasyon, lobular dejenerasyon ve piecemeal nekroz) 18 puan ve fibrozis 4 evre (0,1,3,4) üzerinden değerlendirildi (9).

İstatistiksel değerlendirme

Değerler ortalama±standard sapma olarak alındı. Dağılımı normal olan değişkenlerin ortalamaları için Student's t testi kullanılırken, olmayanlarda Man-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası korelasyonda Spearman korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık p<0.05 olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

	Kronik hepatit B (n:55)	Kronik hepatit C (n:51)
Yaş (yıl)*	41.2±15	42.7±11.7
Cinsiyet (kadın/erkek)	15/40	22/29
ALT (IU/L)	79.6±33.8	91.9±37.4
Albumin (g/dL)	4.2±0.7	4.3±0.5
Bilirubin (mg/dL)	1.3±0.6	1.1±0.5

*p<0.001

BULGULAR

Tablo 1'den de izlendiği gibi KHB ve KHC'de yaş ortalamaları (p>0.178), cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak sınırdan anlamsız çıkmaktadır (0.066). Her iki grubun albumin ve ALT (p:0.102) değerleri birbirlerine benzerdi (tablo 1). Her iki grup hastada HAI skoru, fibrozisin derecesi ve alkol miktarları arasında fark varken, sigara kullanımını ve alkol kullanımının süresi arasında fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. Kronik hepatit B ve C'li hastaların karaciğer biyopsi, alkol ve sigara kullanım özellikleri.

	Kronik hepatit B (n:55)	Kronik hepatit C (n:51)	p değeri
HAI skoru	6.9±3.3	8.9±3.1	0,004
Fibrozis	1.9±1.1	2.4±1.1	0,028
Alkol (bardak/gün)	0.4±1.6	2.1±5.1	0,029
Alkol süresi (yıl)	1.7±4.4	4.0±8.4	0.089
Sigara miktarı (tane/gün)	9.0±11.8	7.7±9.4	0.545
Sigara süresi (yıl)	8.3±8.8	7.1±10.2	0.537

HBV ve HCV gruplarının alkol kullanan hastaları karşılaştırıldığında (sırasıyla n:9/15) alkol kullanım miktarları arasında fark saptanmadı (p:0.098). Yine HBV ve HCV gruplarının sigara kullananları karşılaştırıldığında (sırasıyla n:32/22) sigara içim miktarı açısından fark saptanmadı (p:0.362).

Sigara kullanan hastalarla, kullanmayanlar arasında yaş, ALT, HAI skoru ve fibrozis ilişkisi HBV ve HCV'li hastalarda, Tablo 3 ve 4'te sırasıyla verilmiştir.

HBV'li hastalarda, sigara kullanım miktarı ile HAI skoru ve fibrozis arasındaki korelasyona ba-

Tablo 3. Sigara kullanan ve kullanmayan kronik hepatit B'li hastaların özellikleri.

	Sigara kullanan (n:32)	Sigara kullanmayan (n:23)	p değeri
Yaş (yıl)	46.9±9.1	36.1±8.8	0.001
ALT (IU/L)	76±29	85±40	0.307
HAI skoru	7.1±3.1	6.8±3.6	0.456
Fibrozis	2.1±1.1	1.5±1	0.084

Tablo 4. Sigara kullanan ve kullanmayan kronik hepatit C'li hastaların özellikleri.

	Sigara kullanan (n:22)	Sigara kullanmayan (n:29)	p değeri
Yaş (yıl)	43.8±12.8	41.8±10.9	0.553
ALT (IU/L)	79.8±29.9	101.1±40.4	0.054
HAI skoru	7.5±2.6	9.9±3.2	0.013
Fibrozis	2.0±1.0	2.7±1.1	0.042

kacak olursak; HAI skoru için, Spearman korelasyon değeri $r:0.002$, $p:0.989$, fibrozis için ise $r:0.254$, $p:0.082$ bulundu. Alkol kullanımı ile HAI skoru arasında fark yokken ($p:0.102$), fibrozis arasında vardı ($p:0.001$) HCV'li hastalarda, sigara kullanım miktarıyla HAI skoru ve fibrozis arasındaki korelasyona bakacak olursak; HAI skoru ile $r: 0.448$, $p:0.002$, fibrozis için ise $r:0,388$, $p:0,009$ bulundu. Alkol kullanımı hem HAI skorunda ($p:0.044$) hem de fibrozisde artmaya yol açmaktaydı ($p:0.027$).

Alkol kullanmayan hastalarda sigara kullanımının HAI skoruna ve fibrozise etkisini izlemek için bu grubu ayrı değerlendirdik. Kronik hepatit B grubunda hem fibrozis hemde HAI skoru için sigara kullananlarla kullanmayanlar arasında fark yoktu ($P>0.05$). Ancak kronik hepatit C'li hastalarda anlamlı fark vardı (Tablo 5).

Tablo 5. Kronik hepatit C'li alkol kullanmayan hastaların HAI ve fibrozis açısından değerlendirilmesi

	<i>Sigara kullananlar (n:19)</i>	<i>Sigara kullanmayanlar (n:10)</i>	<i>p değeri</i>
HAI skoru	6.8±2.8	9.3±3.4	0.053
Fibrozis puanı	1.6±0.9	2.5±1.2	0.042

TARTIŞMA

Sigaranın zararlı etkileri genel olarak bilinse de, muhtemel hepatotoksitesi yakın zamanlarda gösterilmiştir (10,11). Bizim çalışmamız da sigara içiciliği ile karaciğer fibrozisi arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bu ilişki kronik hepatit C'de istatistiksel olarak anlamlı iken (Tablo 4), kronik hepatit B'de içmeyenlere oranla içenlerde yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlam saptanmamıştır (Tablo 3). Ancak kronik hepatit B'li vaka sayısının artması ile bu istatistiksel anlamsızlık muhtemelen değişecektir. Benzer istatistiksel sonuçlar hem HBV hemde HCV grubunda, sigara içimi ile HAI skoru arasında da saptanmaktadır (Tablo 3, 4). Bu sonuçlar bize, sigara içiminin kronik hepatit C'de hem fibrozis ve hem de inflamasyon derecesinde artmaya neden olacak şekilde, etkilediğini göstermektedir. Bu etkilenmenin kronik hepatit B'de olmadığını bu sonuçlara bakarak söyleyebiliriz. KHC'deki bu anlamlığa baktıktan sonra, fibrozis ile sigara içimi arasındaki korelasyona baktık. Her iki parametre arasında iyi derecede pozitif korelasyon saptadık. Bu da elde edilen anlamlı istatistiksel farkı desteklemektedir.

Alkol kullanımını değerlendirirsek; KHC'li hastalar KHB'li hastalardan daha fazla alkol tüketmekte idi (Tablo 2). Alkol kullanımı ile fibrozis arasında ilişki hem KHB'de hem de KHC'de mevcut idi. Ancak inflamasyonla ilişki sadece KHC'de mevcuttu. Yani alkol kullanımı fibrozis için daha güçlü olmak üzere, inflamasyonu da etkilemek suretiyle karaciğerde direkt etki oluşturmaktadır. Ancak alkol kullanımı ile sigara kullanım birlikteliği genellikle beraberdir. Bu nedenle sigaraya bağladığımız mevcut değişiklikler acaba alkole bağlı olabilir mi? Bunun için alkol kullanmayan hastaları her iki grup içinde ayrı ayrı değerlendirdik. Kronik hepatit B grubunda sigara içip içmemek ne fibrozisi ne de HAI skorunu etkilemekteydi. Ancak KHC grubunda anlamlı fark devam etmekteydi (Tablo 5). Bu da bize sigara içiminin bizim hastalar için, kronik hepatit B'de histolojiyi etkilemediğini, ancak kronik hepatit C'de etkilediğini gösterir.

Daha öncede belirtildiği gibi, sigara içimi 2 çalışmada alkolik sirozda bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (5,6). 1506 vakalık kronik hepatit B taşıyıcılı vakanın araştırıldığı bir çalışmada da benzer sonuç alınmıştır (7). Yine sigara içiciliğinin alkolik sirozlularda 5 yıllık mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (8). Ayrıca viral hepatitte sigara içiminin hepatosellüler kanser gelişimini artırdığını gösteren yazılarla beraber (12,13), sigara ve alkol arasındaki sinerjizmi gösteren yayınlarda vardır (14,15,16). Bunlar bize sigaranın hepatotoksik bileşikler içerebileceğini düşündürmektedir. Sigara yüksek oranda serbest radikalleri de içeren binlerce kimyasala sahiptir ve bunlar sitotoksik, genotoksik ve tümörjeniktir. Bu serbest radikaller yaşla daha da fazla olmak üzere oksidatif hasarı artırabilirler. Ayrıca viral hepatite bağlı hasarlanmadan sonra gelişen artmış hücre dönüşümü, karsinojeniteyi artırabilir. Tüm bu nedenler aynı zamanda fibrogenezide artıran nedenlerdir. Bunlara ek olarak sigaranın indüklediği immüno-supresyon da karsinogenezisde etkili olabilir (17).

Hasta gruplarımızın aralarında albumin, bilirubin seviyeleri arasında fark yoktu. Her iki grup cinsiyetleri ve ALT değerleri arasında fark olsa da, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak her iki grubun yaş ortalamaları birbirinden farklı değildi ($p:0.178$). Bu da hepatit B ve C'nin yaş benzerliği olduğu için karşılaştırılmalarının doğru olduğunu gösterir.

Sonuç olarak, özellikle kronik hepatit C'de olmak üzere sigara içiciliği ile karaciğer lezyonları arasında ilişki olduğunu saptadık. Bu ilişki yaş ve al-

kolden bağımsız idi. Bu sonuçlara göre, klinikte hastalara sigarayı bırakmaları yönünde önerilerde bulunmalıyız.

KAYNAKLAR

1. NIH conference. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132: 296-305.
2. Davis GL. Current therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000; 118: 104-14.
3. Marco VD, Iacono OL, Cama C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30: 257-69.
4. Lok ASF. Clinical manifestations and natural history of hepatitis B virus infection. *UpToDate* 2000. Erişim, <http://www.medscape.com/UpToDate/2000/12.00/utd1201.06.lok/utd1201.06.lok-01.html>
5. Klatzky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1248-57.
6. Corrao G, Lepore AR, Torchio P, et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk cirrhosis associated with alcohol consumption: a case-control study. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 657-64.
7. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1039-47.
8. Pessione F, Ramond M, Peters L, et al. Five-year survival predictive factors in 122 patients with alcoholic cirrhosis. Beneficial effect of non-smoking, alcoholic hepatitis and abstinence. *Hepatology* 1998; 28: 384.
9. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histologic activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
10. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, et al. Cigarettes smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 121-5.
11. Nakajima M, Iwata K, Yamamoto T, et al. Nicotine metabolism in liver microsomes from rats with acute hepatitis or cirrhosis. *Drug Metabol Dispos* 1998; 26: 36-41.
12. Mizoue T, Tokui N, Nishizaka K, et al. Prospective study on the relation of cigarette smoking with cancer of the liver and stomach in an endemic region. *J Epidemiol* 2000; 29: 232-7.
13. Yu MW, Chiu YH, Yang SY, et al. Cytochrome P450 1a1 genetic polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers. *Br J Cancer* 1999; 80: 598-603.
14. Mukaiya M, Nishi M, Miyake H, et al. Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case control study in Japan. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45:2328-32.
15. Bölükbaş ÖZ, Kabasakal G, Keyer UM, et al. Hepatocyte damage caused by nicotine alone and in combination with alcohol. *Gastroenterology* 1998; 114: 493.
16. Kew MC. Hepatic tumors and cysts. In: Feldman M, Scharschmidt B F, Sleisenger M H. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th.Ed., Philadelphia: Saunders Co, 1998: 1364-1387.
17. Geng Y, Savage SM, Razani BS, et al. Effects of nicotine on the immune response II. Chronic nicotine treatment induced T cell anergy. *J Immunol* 1996; 156: 2384-90.