

ÜREMİK SENDROMDA GONADAL HORMONLAR ve PROLAKTİN DÜZEYLERİ*

Selahattin Koloğlu**

A. Ergün Ertuğ***

L. Bilkay Koloğlu****

Yalçın Aral*****

Bülent Erbay***

Tuncer Karpuzoğlu***

Gülşen Yakupoğlu*****

Cavit Sökmen*****

Kronik böbrek yetmezlikli çocuklarda seksüel erginliğin gelişiminde gecikme karakteristik olup, ergin üremik hastalarda da potens ve fertilitede azalma vardır (2,5). Kreatinin klirensi 20 ml/dk'nın altında olan kadınlarda büyük bir çoğunlukla menstrüel düzensizlik, 5 ml/dk'nın altında olanlarda ise sıklıkla amenore mevcuttur (5,12). Kan üre azotu % 28 mgr'ı geçen kadın hastalarda, hemodializ uygulanmıyorsa tamamlanmış gebelik süreci bildirilmemiştir. Üremik kadınların menstrüel sikluslarının anovulatuvar olduğu ve hemodializin başlamasıyla ovulasyonun tekrar sağlandığı bildirilmektedir. Bu olgularda gebelik olursa da canlı doğum oldukça nadirdir (5,6,9).

Üremik erkeklerde oligospermi, sperm motilitesinde azalma, germinal hücre aplazisi vardır (7,9). Ereksiyon bozukluğu, libidoda azalma ve total impotans ile jinokomasti hemodializ uygulanan veya uygulanmayan erkek hastaların % 80'inden fazlasında gözlenmektedir (5). Üremik erkeklerin seksüel işlevlerindeki bozukluğa özgü bir hormon yoksa da, düşük plazma testosteron düzeylerine karşın normal FSH ve artmış LH konsantrasyonları hipofizer işlevlerin normal olduğu kanısını uyandırmaktadır. Bir kısım araştırmacı bazı hormon düzeylerinde birbirlerine para-

* A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Hemodializ Ünitesi ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsülerinin bir çalışması olup VII. Endokrinoloji Kongresinde tbeliğ edilmiştir (Ankara 1979).

** A. Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kürsü Başkanı

*** A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Doçenti

**** A. Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kürsüsü Uzm. Kim. Y. Müh Dr.

***** A. Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji Kürsüsü Asistanı

***** A. Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kürsüsü Doçenti

***** A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsü Başkanı

lel sonuçlar almış olmalarına karşın diğer bir grup araştırıcının elde ettikleri sonuçlar çelişkili kalmıştır (5).

Biz konuya bir yaklaşım sağlayabilmek için düzenli hemodiyaliz uygulanan ve uygulanmayan üremik hastalarla, bunlardan böbrek aktarımı yapılanlarda serum FSH, LH, Testosteron ve Prolaktin düzeylerinin karşılaştırmalı araştırmasını yapmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde yatan serum kreatinin düzeyleri % 11.53 mg ortalama düzeylerinde olan ve düzenli hemodiyaliz sağıtımı uygulanmayan 7 erkek, 5 kadın 12 olgu birinci grupta; haftada en az 12, en çok 18 saat düzenli hemodiyaliz sağıtımı uygulanan 15 erkek, 8 kadın 23 hasta ikinci grupta ve böbrek aktarımı yapılan 5 erkek, 1 kadın hastada üçüncü grupta toplandı.

Birinci gurubun yaş ortalaması 37 ± 14 , düzenli hemodiyaliz sağıtımı gören ikinci grup olgunun yaş ortalaması 36 ± 11 ve böbrek aktarmı yapılan grupta ise yaş ortalaması 34 ± 9 idi.

Bütün bu olgu guruplarında serum FSH, LH, Testoseteron ve Prolaktin'in serum düzeyleri RIA yöntemiyle ölçümlendi (8). Ayrıca tüm bu değerlere genellikle «Coil Dialyser» kullanılarak düzenli hemodiyaliz sağıtımı uygulanan grupta, bir diyalizlik uygulamanın etkileri araştırıldı. Tüm RIA ölçümlemeleri A. Ü. T. F. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kürsü laboratuvarında yapıldı. Örnekler Packard sıvı sintilasyon sayıcısında en az iki kez sayıldı.

SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Çeşitli araştırmacı gurupları tarafından elde edilen plazma testosteron, FSH, LH ve prolaktin değerleri Tablo : 1'de gösterilmiştir.

Araştırmacıların büyük bir çoğunluğu kan testosteron düzeyini düşük bulmuşlar, fakat Lim ve arkadaşları 11 olgularının 7'sinde düşük, Sawin ve arkadaşları ise 5 olgularında normal olarak bildirmişlerdir (5).

Üç grupta topladığımız olgularımıza ait değerler topluca tablo 2'de sunulmuştur.

Bizim 8 erkek olgumuzdan 7'sinde serum testosteron düzeyleri düşük, birinde ise normal limitler içinde bulundu. Ortalama değerler 24 ± 70.71 % mg olup,

Kaynaklar ve (Hasta Sayısı)	Plazma Testosteron	FSH	LH	Prolactin	HD
Chen ve ark. (15)	✓				
Guevara ve ark. (26)	✓	N	N		
Idin ve ark. (11)	7/11'de ✓	5/11'de ↑	9/11'de ↑		✓
Stewart - (7) Bentley ve ark.	✓	N	N		↑
Sawlin ve ark. (5)	N	4/5'te ↑	↑	1/5'te ↑	
Nagel ve ark. (19)				7/19'da ↑	
Bailey ve ark. (5)	✓	N	N		↑
ÖZBÖ	✓	N	N	Multimeler ↑	↑

Tablo 1 : Değişik araştırmacı gruplarının serum testosteron FSH, LH ve prolaktin düzeyleri ve hemodiyalizle ilişkisi

	Normal Grup	I. Grup n:7 n:5 Hemodiyalize Üremikler	II. Grup n:15 n:8 Düzenli Diyaliz Uygulanan Üremikler		III. Grup n:5 Transplantasyon Yapılan Üremikler
			Diyaliz Öncesi	Diyaliz Sonu	
FSH RIA (ng/ml)	1.30 ± 0.47 (4.9 - 2.16)	1.92 ± 2.17	1.872 ± 1.375	2.53 ± 1.794	4.4 ± 2.5 N-III ↑ p<0.05 II-III ↑ p<0.05
n:30	2.38 ± 0.83 (4.90 ± 2.16)	3.53 ± 4.75	3.019 ± 3.888	10.17 ± 17.63	3.53 ± 4.75
LH RIA (ng/ml)	1.73 ± 0.55 (0.60 - 2.30)	3.87 ± 0.56 N-I ↑ p<0.01	3.28 ± 1.277	7.158 ± 11.945	4.33 ± 1.213 N-III ↑ p<0.05
n:30	4.90 ± 2.50 (2.90 - 10.0)	2.35 ± 1.25 N-I ↓ p<0.05	8.24 ± 13.11	10.84 ± 16.91	2.35 ± 1.25
Testo. RIA ng %	460 ± 173 (310 - 830)	240 ± 70.71 N-I ↓ p<0.005	289 ± 63.41	293 ± 95.44	810 ± 719 I-III ↑ p<0.001
n:28	39.0 ± 13.0 (17.0 - 67.0)		35.5 ± 8.38	34.25 ± 9.083	30.030 (tek ölçüm)
Prl. RIA mIU/ml	86.9 ± 33.0	1535 ± 1707. N-I ↑ p<0.05	1048 ± 1009.7	1387 ± 1216 IIa-IIb ↑ p<0.05	175 ± 90.92 I-III ↓ p<0.05 II-III ↓ p<0.05
n:30	272 ± 166	1153 ± 1361 N-I ↑ p<0.05	1682 ± 1584.8	2330 ± 1531	

Tablo 2 : gruplarımıza ait serum FSH, LH, testosteron ve prolaktin değerleri

normalle karşılaştırıldığında (46 ± 173 % ng) belirgin olarak düşük oldukları saptandı ($p < 0.005$) Düzenli hemodiyaliz uygulanan üremik hastalarda testosteron düzeylerinin arttığı Bailey ve arkadaşları ile, Stewart-Bentley ve arkadaşları tarafından bildirilmişse de; Lim ve arkadaşları testosteron düzeylerinin etkilenim göstermediklerini savunmuşlardır (5). Bizim ikinci gurubumuzu oluşturan 15 erkek olguda 283 ± 63.41 % ng ortalama değer elde edilmiş olup, birinci grupla karşılaştırıldığında hafif bir artış dikkati çekmekle birlikte, bu artış istatistiksel bir anlam taşımıyordu. Aynı şekilde bir diyalizlik süreç sonunda bir fark saptanamadı. Başarılı böbrek aktarımı yapılan hastalarda klinik iyileşmeyle paralel olarak testosteron serum düzeyleri de normal değerleri bulmaktadır. 5 erkek olgumuzdaki testosteron düzeyleri 1. grup ile karşılaştırıldığında, aradaki belirgin artışın anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.001$).

Üremik hastaların çoğunda serum LH ve FSH düzeyleri hemodiyaliz öncesi ve sonrası normal olarak bulunmuştur. Lim ve arkadaşları 11 olguluk serilerinde FSH düzeylerini 5 olguda ve LH düzeylerini de 9 olguda yüksek; Saw ve arkadaşları 5 hastanın 4'ünde FSH düzeyini, 5. sinde de LH düzeyini yüksek olarak bildirdiler (3,4,5). Bizim I. gurubumuzda 7 erkek ve 5 kadın olguda FSH düzeyi normal sınırlar içinde bulundu (Tablo - 2). Kadın olguların hepsinde amenore mevcuttu. I. grup II. grup olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunamadı. Böbrek aktarımı yapılan hastalarda saptanan 4.4 ± 2.5 ng/ml değer, normal grupla ve II. grupla karşılaştırıldığında belirgin bir artış olduğu saptandı ($p < 0.5$).

Serum LH düzeyi birinci gurubu oluşturan 7 erkek olguda 3.87 ± 0.56 ng/ml olup normal değer olan 1.73 ± 0.55 ng/ml ile oranlandığında belirgin bir artış gözlemlendi ($p < 0.01$). Amenoreli 5 kadın olguda ise 2.35 ± 1.25 ng/ml olup, menopoz evresi normal değerleri içine giriyordu. Kadın ve erkek olgularda saptanan FSH ve LH ile Prolaktin değerlerinin arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanamadı ($p < 0.05$). Lim ve arkadaşları ile Sawin ve arkadaşları da LH düzeyini üremik olgularda yüksek bulmuşlardır.

Düzenli hemodiyaliz uygulanan erkek hastalarda LH düzeyinin etkilenmemiş görülmesine karşın kadın hastalarda ortalama 8.24 ± 13.4 bulunmuştur. I. guruba oranla bir artış gözlenmesine rağmen standart sapmanın büyük olması nedeniyle istatistiki analizlerde fark anlamlı bulunamamıştır. Böbrek aktarımı yapılan 5 erkek olguda ise serum LH düzeyinin yüksekliğini sürdürdüğü gözlenmiş ve 4.33 ± 1.2 ng/ml bulunmuştur ($p < 0.05$).

Nagel ve arkadaşları düzenli hemodiyaliz uygulanan 19 erkek hastanın 7'sinde serum prolaktin düzeylerini yüksek olarak saptamıştır. Yine aynı grup has-

tanın 11'inde jinekomasti bulunmuştur (5). Ancak bu bulgu yüksek prolaktin düzeyleri ile korele edilememiştir. Sawin ve arkadaşları 5 olgularının ancak birinde prolaktin düzeyini yüksek olarak saptamışlardır (5), bu hastada da jinekomasti mevcuttu. Bizim I. ve II. gurubu oluşturan toplam 22 erkek olgunun hiç birinde jinekomasti ve glaktore yoktu. Buna karşın birinci gurubu oluşturan 7 erkek olgunun serum prolaktin düzeyi 1535 ± 17 U/ml ve 5 kadın olguda 1153 ± 13 uU/ml olarak bulundu. Bu değerler normal değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark gözlenmedi, ancak serum prolaktin düzeyleri yüksekliğini sürdürmekte idi.

Bir tek diyaliz süreci serum FSH, LH ve Testosteron düzeylerini etkilememesine karşın, prolaktin düzeylerinde belirgin bir artışa yol açmıştır. ($p < 0.05$) (Tablo - 2). Böbrek aktarımı yapılan ve üçüncü gurubu oluşturan olguların tümünde prolaktin serum düzeyi normal düzeylere yaklaşık bir düşme göstermiştir (175 ± 90 uU/ml) ($p < 0.05$).

Serum FSH düzeyinin normal, LH düzeyinin artmış olmasına karşın testosteron düzeyinin baskılanması üremik bireylerde hormonun periferik kullanımındaki bozuklukla izah edilebilir. Bu blokajın üremiklerde retansiyona uğrayan azotlu metabolizma artıklarınca oluşturulduğu kabul edilmektedir (5). Halbuki düzenli hemodiyaliz uygulanan hastalarda uygulanmayanlara oranla serum LH ve FSH düzeylerinde bir farkın bulunmaması buna karşıt olabilir. Böbrek aktarımını izleyen olgularda gerek FSH, gerek LH düzeylerindeki artış ise, eğer varlığı kabul edilirse diyalize edilemeyen bu inhibitör faktörün hormonun periferik etkisini bloke etmekten ziyade; hipotalamo-hipofizer aks üzerinden FSH salınımına daha fazla etkisi olduğunu telkin eder. Yine aynı şekilde hipotalamusta sekresyonu regüle edilen prolaktinin üremik bireylerle, düzenli hemodiyaliz uygulanan olgularda belirgin olarak yüksek olması, prolaktin inhibe edici bir faktörün varlığını akla getirmektedir. Ramirez ve arkadaşları, düzenli hemodiyaliz uygulanan hastalarda bazal prolaktin düzeylerinin normalden daha yüksek olduğunu bulmuşlar ve bu hastaların prolaktin düzeylerinde farmakolojik uyarıdan sonra normal bireylerde görülen değişikliğin görülmediğini ve kronik renal yetmezlikli hastalarda serum prolaktin düzeyi L-DOPA ile normal olarak baskılanamamış ve klörpromazin (Chlorpromazine) veya Triotirodin Salgılatıcı faktör (TRF)'den sonra artmamış olmasıyla bozukluğun hipotalamik-hipofizer olacağı üzerinde durmuşlarsa da (4,10) bu anomalinin kronik böbrek yetmezlikli hastalarda gerçek tabiatı ve diğer hipofizer bozukluklarla ilişkisi bu gün kesinlikle saptanamamıştır.

Bir hemodiyalizlik süreçte serum prolaktin düzeyinde gözlenen belirgin artış ise prolaktin bir stres hormon olarak tanımlayan araştırmacılara bir yanıt olarak kabul edilebilir kanısındayız (1).

ÖZET

Sürengen dekompanze böbrek yetmezlikli hastalardan konservatif sağtılan ve düzenli hemodiyaliz uygulanan hastalarla böbrek aktarımı yapılan olgular üç grupta toplandı. Serum FSH, LH, testosteron ve prolaktin düzeyleri RIA ile incelendi.

Serum FSH düzeyi birinci ve ikinci grupta normal, böbrek aktarımı yapılanlarda yüksek, birinci grupta LH düzeyi normalden yüksek $p < 0,05$, olduğu ve diyalizden etkilenmediği, böbrek aktarımı ile yüksekliğini devam ettirdiği, testosteron düzeyininse birinci grupta normale oranla düşük olduğu, düzenli hemodiyalizle limit artış gösterdiği, böbrek aktarımı ile normal değerlerine ulaştığı saptandı. Prolaktin düzeyleri birinci ve ikinci grupta yüksek olmasına karşın böbrek aktarımı ile normal değerlere indiği gözlemlendi.

Tek hemodiyaliz sürecinde serum FSH, LH ve testosteron düzeylerinde bir değişim görülmemesine karşın prolaktin düzeyinde yükselme saptandı.

SUMMARY

Follicle Stimulating Hormone Luteinizing Hormone

Radioimmunoassays of FSH, LH, testosterone and prolactin were done in the sera of patients with chronic uncompensated renal failure, who received either conservative treatment (first group), or regular hemodialysis (second group), or had renal transplants (third group).

Serum FSH levels were normal in the first and second groups, whereas significantly high levels were observed in the transplant patients.

The first group of patients had higher than normal levels of LH ($p < 0.05$), which were found to be unaffected by dialysis, and remained so after transplantation. Testosterone levels, on the other hand, were significantly lower in the first

group, with limited improvement being observed in patients on regular hemodialysis, and a return to normal in the transplant patients.

Prolactin levels were also found to be high in the first two groups, again reverting to normal in the transplant patients.

Single hemodialysis did not affect serum FSH, LH, and testosterone levels, contrasting the significant elevation observed in prolactin levels.

KAYNAKLAR

1. Audutorial, Prolactin Updated, Brit Med J, 4 : 846-47, 1977
2. Beale, D. J.; Gore, M.B.R.; Varghese, Z.; Pituitary Hormonal Status In Malé Dialysis Patients.; EDTA Abstracta, Helsinki-Finland, 1977, s. 328
3. Czekalski, S.; Malczewska, B.; Serum Concentration of Pituitary, Thyroid and Gonadal Hormones In Nondialysed Males With Chronic Renal Failure/CRF/.; EDTA Abstracta, İstanbul-Turkey, 1978, s. 68
4. Dalla, R. C.; Cascone, C.; Automucci, F.; The Hypothalamic-Hypophyseal-Gonadal Axis in Patients Undergoing Chronic Hemodialysis.; EDTA Abstracta, Helsinki-Finland, 1977, s. 59
5. Fichman, M. P.; Pituitary, Gonadal and Thyroid Function; Clinical Aspects of Uremia and Dialysis; Edited by S. G. Massary, M. D., A. L. Sellers, M. D., Part IV s. 273-283, 1976
6. Friedman, E. A., M. D.; Strategy in Renal Failure, A Willey Medical Publication John Willey and Sons. New York-Chichester-Brishone-Toronto, s. 51, 1978
7. Holdsworth, S.; Atkins, R. C.; DeKretser, D M.; The Pituitary-Testicular Axis in Men With Chronic Renal Failure; New E J Med, 296 : 1249, 1977
8. Koloğlu, L. B., Y. Kim. Müh., Dr.; Radioimmunoassay'e giriş; Radioimmunoassay ve Türkiye'de Tiroid Hastalıklarının Tanısında ve Tedavisinin İzlenmesinde RIA ile yapılan Tiroid Fonksiyon Testlerinin Önemi; Hazırlayan Prof. Dr. Selahattin Koloğlu, s. 8-42, 1977
9. Knochel, J. P. and Seldin D. W.; The Pathophysiology of Uremia; The Kidney, Edited by B. M. Brenner and F. C. Rector, Jr.; s. 1478-79, 1976

10. Lim, V. S.; Fang, V. S.; Gonadal Dysfunction in Uremic Men. A Study of The Hypothalamo-Pituitary-Testicular Axis Before and After Renal Transplantation; Am J Med, 58 : 655-662, 1975
11. Ramirez, G; O'Neil, W. M., Jr.; Bloomer, H. A. : Abnormalities in the Regulation of Prolactin in Patients With Chronic Renal Failure, J Clin Endocrinol Met, 45 : 654-661, 1977
12. Wass, W. J.; Wass, J. A. H.; Rees, L.; Edwards, C.; Ogg, C. S.; Menstrual Problems on Haemodialysis : Sex Hormone Changes.; EDTA Abstracts, İstanbul-Turkey, 1978, s. 11