

TC  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYALİZ HASTALARINDA  
HİPOTALAMUS HİPOFİZ GONAD AKSI  
DEĞİŞİKLİKLERİNE  
ERİTROPOİETİNİN ETKİSİ**

Dr. Bülent Tokgöz  
**İÇ HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
Doç. Dr. Cengiz Utaş

KAYSERİ - 1999

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ .....	5
2. ÜREMİK TOKSİSİTE .....	9
3. ÜREMİDE ENDOKRİN BOZUKLUKLARIN OLUŞ MEKANİZMASI .....	11
A. HORMON VE/VEYA HORMON FRAGMANLARININ PLAZMA DÜZEYİNİN ARTMASI SONUCU OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER .....	12
I. <i>Hormon degradasyonunda (yıkımında) azalmaya bağlı</i> .....	12
a. Renal hormon yıkımında azalmaya bağlı .....	12
b. Hormonların ekstrarenal yıkımının azalması .....	13
II. <i>Hormon sekresyon hızının artması sonucu</i> .....	13
B. PLAZMA HORMON DÜZEYİNDE AZALMAYA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER .....	14
I. <i>Renal hormon üretiminde azalmaya bağlı</i> .....	14
II. <i>Ekstrarenal hormon üretiminde azalmaya bağlı</i> .....	14

C. DİĞER MEKANİZMALAR .....	15
I. <i>Probormon aktivasyonunda bozulma</i> .....	15
II. <i>Değişken biyoaktivitede izoformlar</i> .....	15
III. <i>Taşıyıcı proteinlere bağlanmanın bozulması</i> .....	15
IV. <i>Hedef doku duyarlılığında bozulma</i> .....	15
<b>4. ÜREMİDE HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-HEDEF ORGAN İLİŞKİLERİ</b> .....	16
A. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-GONAD AKSI .....	17
I. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-GONAD AKSINDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER .....	17
<b>5. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ VE ÜREMİDE GÖRÜLEN ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ</b> .....	19
I. TEDAVİNİN ETKİSİ .....	19
II. ERİTROPOİETİN TEDAVİSİNİN ETKİSİ .....	20
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	24
1. HASTA SEÇİMİ .....	24
2. ANEMİ TEDAVİ EDİLMEDEN ÖNCE YAPILAN TESTLER	25
A. LHRH Testi Uygulama Protokolü .....	25
B. hCG Testi Uygulama Protokolü .....	25
3. HASTALARIN TEDAVİ VE TAKİBİ .....	26
4. ANEMİ TEDAVİ EDİLDİKTEN SONRA YAPILAN TESTLER .....	27

5. KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER .....	27
6. TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....	28
7. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL TESTLER .....	28
4. BULGULAR .....	29
1. BAZAL HORMON DÜZEYLERİ .....	30
2. LHRH TESTİ SONUÇLARI .....	31
3. hCG TESTİ SONUÇLARI .....	40
5. TARTIŞMA .....	43
6. SONUÇLAR .....	51
7. ÖZET .....	54
8. SUMMARY .....	57
9. KAYNAKLAR .....	60



## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

<b>Tablo I.</b> Böbreğin temel işlevleri .....	4
<b>Tablo II.</b> Üremik sendrom, başlıca klinik durumlar .....	6
<b>Tablo III.</b> KBY'nde görülen metabolik ve endokrin değişiklikler .....	7
<b>Tablo IV.</b> Böbrek ve hormonlar .....	8
<b>Tablo V.</b> Üremik toksinler .....	10
<b>Tablo VI.</b> KBY'nde endokrin bozuklukların oluş mekanizması .....	11
<b>Tablo VII.</b> KBY'nde anemi nedenleri .....	21
<b>Tablo VIII.</b> Hemodiyaliz hastalarında eritropoietin ile anemi düzeltildikten sonra normale dönen endokrin değişiklikler .....	22
<b>Tablo IX.</b> Hemodiyaliz hastalarında eritropoietin ile anemi düzeltildikten sonra normale dönmeyen endokrin değişiklikler .....	22
<b>Tablo X .</b> Hastaların genel özellikleri .....	29
<b>Tablo XI .</b> Hastaların primer hastalıkları .....	30
<b>Tablo XII .</b> Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama hemoglobün, hematokrit değerleri .....	30
<b>Tablo XIII.</b> Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında bazal hormon düzeylerinin normal sağlıklılarla karşılaştırılması, EPO tedavisinden önce .....	31
<b>Tablo XIV.</b> Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında bazal hormon düzeylerinin normal sağlıklılarla karşılaştırılması, EPO tedavisinden sonra .....	31
<b>Tablo XV.</b> Hemodiyaliz hastalarında eksojen LHRH uygulamasına FSH, LH ve GH yanıtının sağlıklılarla karşılaştırılması, bazal değerler , zirve değerler ve eğri altındaki alan (AUC : area under curve), EPO tedavisinden önce ve sonra .....	36

<b>Tablo XVI.</b> SAPD hastalarında eksojen LHRH uygulamasına FSH, LH ve GH yanıtının sağlıklılarla karşılaştırılması, bazal değerler , zirve değerler ve eğri altındaki alan, EPO tedavisinden önce ve sonra .....	36
<b>Tablo XVII.</b> Hemodiyaliz hastalarında total ve serbest testosteronun bazal düzeylerinin ve hCG uygulamasına total ve serbest testosteron yanıtının [zirve değerler ve delta (zirve ve bazal değerler arasındaki fark) değerinin] normal sağlıklılarla karşılaştırılması, EPO tedavisinden önce ve sonra .....	40
<b>Tablo XVIII.</b> SAPD hastalarında total ve serbest testosteronun bazal düzeylerinin ve hCG uygulamasına total ve serbest testosteron yanıtının [zirve değerler ve delta (zirve ve bazal değerler arasındaki fark) değerinin] normal sağlıklılarla karşılaştırılması, EPO tedavisinden önce ve sonra .....	41
<b>Şekil 1.</b> Hemodiyaliz hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra, LHRH uygulamasına FSH yanıtının kontrollerle karşılaştırılması .....	32
<b>Şekil 2.</b> SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra, LHRH uygulamasına FSH yanıtının kontrollerle karşılaştırılması .....	32
<b>Şekil 3.</b> Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce, LHRH uygulamasına FSH yanıtının karşılaştırılması .....	33
<b>Şekil 4.</b> Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden sonra, LHRH uygulamasına FSH yanıtının karşılaştırılması .....	33
<b>Şekil 5.</b> Hemodiyaliz hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra, LHRH uygulamasına LH yanıtının kontrollerle karşılaştırılması .....	34
<b>Şekil 6.</b> SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra, LHRH uygulamasına LH yanıtının kontrollerle karşılaştırılması .....	34
<b>Şekil 7.</b> Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce, LHRH uygulamasına LH yanıtının karşılaştırılması .....	35

<b>Şekil 8.</b> Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden sonra, LHRH uygulamasına LH yanıtının karşılaştırılması .....	35
<b>Şekil 9.</b> Hemodiyaliz hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra, LHRH uygulamasına GH yanıtının kontrollerle karşılaştırılması .....	38
<b>Şekil 10.</b> SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra, LHRH uygulamasına GH yanıtının kontrollerle karşılaştırılması .....	38
<b>Şekil 11.</b> Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce, LHRH uygulamasına GH yanıtının karşılaştırılması .....	39
<b>Şekil 12.</b> Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden sonra, LHRH uygulamasına GH yanıtının karşılaştırılması .....	39
<b>Şekil 13.</b> Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında hCG uygulamasına total testosteron yanıtının kontrollerle karşılaştırılması (eritropoietin tedavisinden önce) .....	40
<b>Şekil 14.</b> Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında hCG uygulamasına serbest testosteron yanıtının kontrollerle karşılaştırılması (eritropoietin tedavisinden önce) .....	41
<b>Şekil 15.</b> Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında hCG uygulamasına total testosteron yanıtının kontrollerle karşılaştırılması (eritropoietin tedavisinden önce) .....	42
<b>Şekil 16.</b> Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında hCG uygulamasına serbest testosteron yanıtının kontrollerle karşılaştırılması (eritropoietin tedavisinden sonra) .....	42

## KISALTMALAR

- ACTH : Adrenokortikotrop hormon
- Ag I : Anjiyotensin I
- Ag II : Anjiyotensin II
- AUC : Area under curve (Eğri altındaki alan)
- EPO : Eritropoietin
- FSH : Follikülü uyaran hormon
- GFH : Glomerüler filtrasyon hızı
- GH : Growth hormon
- GnRH : Gonadotropin releasing hormone (Gonadotropin salgılatıcı hormon)
- hCG : Human chroionic gonadotropin (İnsan koryonik gonadotropini)
- IGF-1 : İnsulin like growth factor 1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü 1)
- KBY : Kronik böbrek yetmezliği
- LH : Lüteinizan hormon
- LHRH : Lüteinizan hormon salgılatıcı hormon
- PTH : Parathormon
- SAPD : Sürekli ayaktan periton diyalizi

## GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezliği tanısı konan hastaların sayısı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmaktadır. Hastalığın tedavisinde yüzyılın ikinci yarısında büyük gelişmeler elde edilmiştir. Bu hastalar, yaklaşık kırk yıl önce günler ya da haftalar içinde kaybedilirken, 1960'lı yıllardan beri uygulanan diyaliz tedavisi ile yeni bir hayat tarzına kavuşmuşlardır. Diyaliz teknolojisinde sağlanan gelişmeler, önce ömrü uzatmış, daha sonra hayat kalitesinin artmasını sağlamıştır.

Son dönem böbrek yetmezliği tüm organ ve sistemleri etkileyen bir bozukluktur. Etkilenen sistemlerden biri de endokrin sistemdir (1-4). Endokrin sistem de içinde olmak üzere organ ve/veya sistemlerde meydana gelen üremik hasarın patogenezinde çok sayıda faktör suçlanmaktadır (5). Bunların başında üremide birikime uğrayan solütler yani üremik toksinler gelmektedir. Bazı araştırmalarda, son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle düzenli hemodiyaliz

uygulanan hastalarda hipotalamus-hipofiz-hedef organ ilişkilerinin bozuk olduğu ve bu bozukluğun eritropoietin tedavisinden sonra kısmen düzeldiği ileri sürülmüştür. Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda, hipotalamus-hipofiz-tiroid ve gonad aksı, bazal hormon düzeyleri ölçülerek ve dinamik testler yapılarak değerlendirilmiş (4,6) ve eritropoietin tedavisinin değişikliklere etkisi araştırılmıştır (7-11). Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) hastalarında da bazal hormon düzeyi ölçümlerine ve hipotalamus-hipofiz-tiroid aksını değerlendiren dinamik testlere dayanan sınırlı sayıda çalışma (4,7,12,13,14) olmasına karşın hipotalamus-hipofiz-gonad aksını dinamik testlerle değerlendiren sadece bir çalışmaya rastlanılmıştır (11). Ancak yakın zamanda yapılmış bu çalışma da içinde olmak üzere, SAPD hastalarında uzun süreli eritropoietin tedavisinin söz konusu hormonal aksdaki değişiklikler üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. SAPD'nin bazı üremik toksinlerin uzaklaştırılmasında hemodiyalizden üstün olduğu ileri sürülmüştür (15,16). Meydana gelen endokrin değişikliklerin patogeneğinde üremik toksinlerin de sorumlu tutulduğu hatırlanırsa, SAPD hastalarında hipotalamus-hipofiz hedef organ ilişkilerinin teorik olarak daha az bozulması beklenebilir. Öte yandan SAPD hastalarında büyük miktarlarda hormon peritoneal diyalizatla kaybedilebilir (13).

Bu çalışmada; son dönem böbrek yetmezliğinde oluşan hipotalamus-hipofiz-gonad aksı değişikliklerinin, sadece düzenli hemodiyaliz uygulanan hastalarda değil aynı zamanda sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda da araştırılması ve hastalığa eşlik eden aneminin eritropoietin kullanılarak düzeltilmesinin değişiklikler üzerine olası etkisinin her iki tedavi grubunda karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

Böbrekler omurganın iki yanında, retroperitoneal bölgede yer alan her biri yaklaşık 120-150 gram ağırlığında olan bir çift organdır. Böbreklerin en küçük fonksiyonel birimi nefronudur. Nefronun temel işlevi istenmeyen maddeleri böbrek içinden geçtiği süre içinde plazmadan temizlemektir. Bunun için etkili temel mekanizmalar olan, glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon (geri emilim) ve tübüler sekresyon (salgılama) sonucu idrar oluşur. Her iki böbrekte yaklaşık 2.000.000 nefron vardır ve her bir nefron kendi başına idrar oluşturma yeteneğindedir. Bir nefron temel olarak glomerül ve tübül olmak üzere iki kısımdan oluşur. Glomerül birbirine paralellik gösteren, birbirleriyle anastomozları olan ve epitel hücreleriyle kaplı kapillerlerden oluşan bir yumaktır ve Bowman kapsülü adı verilen bir yapı içinde yer alır. Glomerül içindeki basınç su ve küçük molekül

ağırlıklı maddelerin Bowman kapsülü içine süzülmesini sağlarken, kanın şekilli elemanları ve proteinler kapiller lümen içinde kalır. Oluşan bu süzüntü, proteinden yoksun plazmadan ibarettir ve glomerüler ultrafiltrat olarak adlandırılır. Yetmiş kilogram ağırlığında erişkin bir insanda her iki böbrekten bir dakikada toplam 1200 ml kan geçer ve 120 ml glomerüler ultrafiltrat oluşur. Glomerüler ultrafiltratın büyük kısmı tübüllerden geri emilir (17,18). Toplayıcı kanallar boyunca renal pelvis'e ulaştırılan kalan kısım idrarı oluşturur. Böbreğin idrar oluşumu dışında da bir çok işlevi vardır (17) (Tablo I).

**Tablo I.** Böbreğin temel işlevleri.

---

## BÖBREĞİN TEMEL İŞLEVLERİ

---

### **Ekskretuar işlevler; idrar oluşumu :**

- Atık maddelerin eliminasyonu
- Su dengesinin kontrolü
- Elektrolit ve asit-baz dengesinin kontrolü

### **Metabolik işlevler :**

- Hormonların ve benzeri maddelerin sentezi ( Ör: Eritropoietin ve 1,25-Dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>)
- Peptid yapılı hormonların yıkımı ve katabolizması (Ör: İnsülin ve prolaktin)
- Düşük molekül ağırlıkta proteinlerin katabolizması
- Diğer metabolik işlevler

Glikoneogenez

---



## 2.1. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Böbreklerin yaşamsal fonksiyonların sürdürülmesinde vazgeçilmez bir yeri vardır. Böbrek yetmezliği böbreğin temel işlevlerini yitirmesidir. Tam yetmezlik veya iki taraflı nefrektomiden 7-10 gün sonra ölüm meydana gelir. Böbrek yetmezliği akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Kronik böbrek yetmezliğini (KBY) akut böbrek yetmezliğinden farklı kılan en önemli özellik böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybıdır. Ayrıca akut böbrek yetmezliğinde böbrek işlevlerinin kaybı saatler veya günler içinde olmasına karşın, kronik böbrek yetmezliği yıllar içinde gelişir. Bu süre içinde ilerleyici nefron kaybına bağlı olarak gittikçe artan bir şekilde böbrekler temel işlevlerini aksatmakta ve bu yeni duruma uyum için bazı adaptasyon yanıtları devreye girmektedir (19).

Üremi; böbrek işlevinde bozulmaya bağlı olarak, normal idrar unsurlarının vücutta birikmesi sonucu ortaya çıkan semptomlar bileşkesidir (20). Başka bir tanıma göre, endojen katabolizma ürünlerinin organizmada birikimi sonucu oluşan bir klinik durumdur (20). Kronik böbrek yetmezliği, nefron kaybı sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik işlevlerinde kronik ve ilerleyici bozulma halidir (21). Glomerüler filtrasyon hızının ölçülmesi böbrek yetmezliğinin derecesini belirler. Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) en sık kullanılan birimi ml/dakikadır ve normal değeri 70-145 ml/dakikadır. Klinikte GFH hesaplanırken klirens formülleri kullanılır ve en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensinin hesabıdır. Kreatinin kas hücrelerinin yıkımı ile oluşur ve günde erkeklerde 20-26 mg/kg , kadınlarda 14-22 mg/kg idrarla atılır. GFH 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. GFH 20-25 ml/dakika

altında üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. GFH 5-10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir (21).

Üremik sendrom klinikte değişik şekillerde karşımıza çıkabilir (20) (Tablo II).

**Tablo II.** Üremik sendrom, başlıca klinik durumlar (20)

---

### ÜREMİK SENDROM\*

---

#### Başlıca klinik durumlar

---

Ensefalopati  
Nöropati  
Kemik hastalığı  
Yumuşak doku kalsifikasyonu  
Yumuşak doku nekrozu  
Kaşıntı  
Hiperlipidemi  
Karbonhidrat intoleransı  
Bozulmuş insülin sekresyonu  
Anemi  
Kanama diyatezi  
İmmunolojik bozukluklar  
Kardiyomiyopati  
Miyopati  
Seksüel işlev bozukluğu

---

\* Massry ve Smogorzewski, 1994.

Kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmeyen organ veya sistem hemen hemen yoktur. Üremik sendromda etkilenen sistemlerden biri de endokrin sistemdir (22). KBY'nde görülen endokrin ve metabolik değişiklikler Tablo III'de görülmektedir. Endokrin sistem, iç salgı bezlerinden yani endokrin glandlardan

oluşur. Salgıları aracılığıyla tüm organizmayı etkiler. Hormonun ilk tanımlanmasında bu durum şöyle belirtilmiştir: hormon bir iç salgı bezi tarafından yapılır, kana verilir ve etkilerini salgılandığı yerlerden uzaklarda gösterir (endokrin etki). Daha sonra hormonların uzak etkilerinin yanısıra yakın etkilerinin de olduğu anlaşılmıştır (parakrin ve otokrin etki) (23).

**Tablo III.** KBY'nde görülen metabolik ve endokrin değişiklikler (22)

<b>Son dönem böbrek yetmezliğinde metabolik ve endokrin değişiklikler †</b>
Sekonder hiperparatiroidizm (I veya P)
Büyüme ve gelişme geriliği (P)
Karbonhidrat intoleransı (I)
İnfertilite ve seksüel fonksiyon bozukluğu (P)
Hiperürisemi (I veya P)
Hipertrigliseridemi (P)
Artmış Lipoprotein (a) düzeyi (P)
Azalmış HDL düzeyi (P)
Protein kalori malnütrisyonu (I veya P)
Alüminyumun indüklediği osteomalazi (D)
Amenore (P)
Vit-D eksikliğine bağlı osteomalazi (I)
Hiperprolaktinemi
Hipotermi (I)
$\beta_2$ mikroglobüline bağlı amiloidoz (D)

† :Başarılı bir renal transplantasyondan sonra tamamen düzelebilir.

(I) : Yeterli diyaliz ve tedaviyle düzelir.

(P) : Yeterli diyaliz ve/veya tedaviye rağmen aynı kalır veya progresyon gösterir.

(D) : Diyalize başladıktan sonra gelişir.

Böbreğin endokrin ve metabolik etkileri son yıllarda giderek daha çok ilgi toplamaktadır. Bu durum kısmen, ilerlemiş böbrek yetmezliği hastalarının tedavisinde kaydedilen gelişmelere bağlıdır. Konservatif tedavi, diyaliz ve transplantasyon ile sağkalım süresi uzayan hastalarda gelişen bozukluklar böbreğin daha önce bilinmeyen metabolik ve endokrin işlevlerinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Böbreğin hormonlarla etkileşimi; böbrekte üretilen hormonlar,

böbrekte metabolize olan hormonlar ve esas etki yeri böbrek olan hormonlar başlıkları altında incelenebilir (24) ( Tablo IV).

**Tablo IV.** Böbrek ve hormonlar (24)

<b>BÖBREK VE HORMONLAR</b>		
Böbreğe etki eden hormonlar	Böbrek tarafından üretilen hormonlar	Böbrekte metabolize olan hormonlar
Paratiroid hormon Vazopressin Angiotensin Atrial natriüretik peptid Kalsitonin İnsülin İnsülin like growth faktör1 1,25-Dihidroksi vitamin D <sub>3</sub> Prostaglandinler Aldosteron Tiroid hormonları Katekolaminler	1,25-Dihidroksi vitamin D <sub>3</sub> Prostaglandinler Eritropoietin Renin Kininler Angiotensin İnsülin like growth faktör-1 Epidermal growth faktör	Poliipeptid hormonlar Parathormon İnsülin Glukagon Growth hormon Prolaktin Gastrointestinal hormonlar Kalsitonin Vazopressin Angiotensin Atrial natriüretik peptid Kininler  Glikoprotein hormonlar  Steroid hormonlar Adrenokortikal hormonlar Seks hormonları  Tiroid hormonları  Katekolaminler

Böbrek eritropoietin gibi ürettiği hormonlar bakımından büyük önem taşır. 1,25-Dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>, IGF-1 ve epidermal growth faktör gibi büyüme faktörleri, prostaglandinler, kininler ve adenosin gibi otakoidler de böbrekte üretilmektedir. Son olarak böbrek polipeptid hormonlar başta olmak üzere birçok hormonun inaktive edildiği yerdir.

## 2.2. ÜREMİK TOKSİSİTE

Böbrek yetmezliğinde endokrin sistem işlevlerinde ve bir çok hormonun kan düzeyinde değişiklikler olmaktadır. Yukarda da belirtildiği gibi, böbrekte üretilen birçok hormon vardır. Öte yandan bazı hormonlar böbrekten atılmakta ve/veya böbrekte metabolize olmaktadır. Böbrek yetmezliğinde, böbreğin diğer işlevlerinde olduğu gibi bu işlevlerinde de bozukluklar meydana gelir (25).

Endokrin sistem de içinde olmak üzere organ ve/veya sistemlerde meydana gelen üremik hasarın patogenezinde çok sayıda faktör suçlanmaktadır. Bunlar asidoz, hipervolemi, elektrolit denge bozuklukları, protein yıkım ürünlerinin birikimi, alüminyum birikimi ve tanımlanmış (ve henüz tanımlanmamış) üremik toksinlerdir (5). Üremide biriken ve toksisiteden sorumlu olabilecek solütler molekül ağırlıklarına göre düşük (<300 dalton), orta (300-12.000 dalton) ve yüksek (>12.000 dalton) olmak üzere üç gruba ayrılır. Üremik semptomların patogenezinde orta molekül ağırlıklı toksinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (26). Üremide birikime uğrayan solütlerin birçoğu Vanholder ve arkadaşlarınca 1994 yılında tanımlanmıştır (22) (Tablo V). Üremik toksinlere örnek teşkil edecek bir molekül olan üre, protein metabolizmasının azot içeren son ürünlerinin başında gelmektedir. Üre, eritrositlerde sodyum, potasyum ve klorürün eşzamanlı taşınmasını bozarak toksik etkisini göstermektedir (20).

Bununla beraber üremide birikime uğrayan bu maddelerle fonksiyonel bozukluklar ve klinik semptomlar arasında her zaman bir ilişki kurulamamaktadır.

**Tablo V. Üremik toksinler (22)**

**Üremik "toksinler"**

**Protein ve amino asit metabolizması son ürünleri :**

- Üre
- Guanido bileşikleri
  - Guanidin
  - Metilguanidin
  - Dimetilguanidin
  - Kreatinin
  - Kreatin
  - Guanidosüksinik asit
- Üratlar ve hippuratlar
- Nükleik asit metabolizması son ürünleri
- Alifatik amin metabolizması son ürünleri
- Aromatik amin metabolizması son ürünleri
  - Triptofan
  - Tirozin
  - Fenilalanin
- Diğer nitrojen bileşikleri
  - Poliaminler
  - Miyoinositol
  - Fenoller
  - Benzoatlar
  - İndoller

**Ligand-protein binding inhibitörleri**  
**Glukuronokonjugatlar ve aglikonlar**  
**Somatomedin ve insülin inhibitörleri**

## 2.3. ÜREMİDE ENDOKRİN BOZUKLUKLARIN OLUŞ MEKANİZMASI

**Tablo VI.** KBY'nde endokrin bozuklukların oluş mekanizması (27)

### Üremide endokrin bozuklukların oluş mekanizması

- A .** Hormon ve/veya hormon fragmanlarının plazma düzeyinin artması sonucu :
- I . Hormon degradasyonunda (yıkımında ) azalmaya bağlı :
    - a . Renal yıkımda azalma; örn: insülin, proinsülin, glukagon, paratiroid hormon, kalsitonin.
    - b . Ekstrarenal yıkımda azalma ; insülin, paratiroid hormon.
  - II . Hormon salgılanmasında artışa bağlı :
    - a . Bir adaptasyon yanıtı olarak; örn: PTH, LH.
    - b . Bir adaptasyon yanıtı olmaksızın; örn: prolaktin.
- B .** Plazma hormon düzeyinin azalması sonucu :
- I . Renal hormon üretiminde azalmaya bağlı; örn : eritropoietin, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.
  - II . Ekstrarenal hormon üretiminde azalmaya bağlı; örn : testosteron, östradiol.
- C .** Diğer mekanizmalar :
- I . Prohormon aktivasyonunun bozulması; örn: IGF, T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>.
  - II . Değişken biyoaktivitede izoformlar; örn : LH.
  - III . Taşıyıcı proteinlere bağlanmanın bozulması; örn : somatomedinler.
  - IV . Hedef doku duyarlılığında bozulma;
    - a . Reseptör düzeyinde; örn : GH.
    - b . Postreseptör düzeyinde; örn : insülin.

## 2.3. A. HORMON VE/VEYA HORMON FRAGMANLARININ PLAZMA DÜZEYİNİN ARTMASI SONUCU OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLER

### 2.3. A. I . *Hormon degradasyonunda (yıkımında) azalmaya bağlı :*

#### a . Renal hormon yıkımında azalmaya bağlı :

Polipeptid hormonların metabolik klirensi büyük ölçüde böbrekte gerçekleşir (Tablo III). Bir oran vermek gerekirse insülin ve glukagonun metabolik klirensinin 1/3'ü , proinsülin, C peptid, PTH, GH ve prolaktinin metabolik klirensinin 2/3'ü böbrekte gerçekleşir.

Polipeptid hormonların böbrekte yıkımında başlıca üç yol vardır:

**i . Glomerüler filtrasyondan sonra lümen içinde yıkım:** Bu durum daha çok küçük molekül ağırlıklı polipeptidler için geçerlidir. Tübüler epitel hücrelerindeki peptidaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. **Örn :** Ag I, Ag II, glukagon ve bradikinin.

**ii . Tübüler reabsorbsiyon sonrası hücre içinde yıkım:** Orta ve büyük boyutta moleküller tübüler geri emilime uğradıktan sonra sitozolde enzimatik veya pinostotik lizozomal mekanizmalar aracılığı ile yıkılır. **Örn:** insülin.

**iii . Postglomerüler bazolateral peritübüler membrandan geri emilim sonrası yıkım:** **Örn :** PTH, kalsitonin, vazopressin, insülin.

Bir hormonu oluşturan alt-birimlerin (subunitlerin) farklı katabolizma yolları olabilir: **Örn :** PTH'un C terminal ve N terminal parçaları.



Böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde hormon klirensi böbrek kan akımındaki azalmaya paralel olarak azalır. Böbrek yetmezliği ilerledikçe polipeptid hormonların tübüler ve peritübüler tutulumu azalır. Bunun sonucunda bu hormonların plazma düzeyi yükselir. Bazen bir hormonun farklı parçaları için farklı katabolik mekanizmalar söz konusudur; son dönem böbrek yetmezliğinde biyoaktif LH/immünoreaktif LH oranının azalması buna bağlanmaktadır (yani LH'un daha az glikozillenmiş inaktif formunun katabolizması yavaşlamıştır) (27,28).

#### **b . Hormonların ekstrarenal yıkımının azalması:**

Böbrek yetmezliğinde renal klirensteki azalmaya ek olarak hormonların ekstrarenal eliminasyonu da azalabilir. Üremide insülinin iskelet kasında yıkımının bozulduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (29).

#### **2.3. A. II. Hormon sekresyon hızının artması sonucu:**

Plazma hormon düzeylerinde artış her zaman yıkımda azalmaya bağlı değildir. Böbrek yetmezliğinde plazma hormon konsantrasyonları hipersekresyon sonucunda da artabilir. Hipersekresyon bazan iç ortamdaki bir değişikliğe uyum için bir yanıt niteliğindedir (hipokalsemiye sekonder hiperparatiroidizm gelişmesi gibi) ; ancak bu açıklama her zaman geçerli olmayabilir (GH ve prolaktinde olduğu gibi).

### **2.3. B. PLAZMA HORMON DÜZEYİNDE AZALMAYA BAĞLI DEĞİŞİKLİKLER**

#### **2.3. B. I . Renal hormon üretiminde azalmaya bağlı :**

Eritropoietin (EPO) ve 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yapımı böbrekte gerçekleşir. İlerleyici böbrek yetmezliğinde bu hormonların plazma düzeylerindeki azalmanın

en büyük sebebi işlevsel böbrek kitlesinin azalmasıdır. Ek olarak 'üremik ortam' bu hormonların böbrekteki üretimini de bozabilir. EPO biosentezi aynı zamanda 2-3 DPG artışına ikincil olarak eritrositlerin oksijene ilgisinin (afinitesinin) azalması sonucunda baskılanmıştır. 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezinde hız kısıtlayıcı bir böbrek enzimi olan 1α hidroksilazın etkinliği hücre-içi fosfat düzeyi ile düzenlenmektedir. Dolayısıyla tübüler subsellüler kompartmanlarda fosfat birikimi de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> üretimini bozabilir (27).

### **2.3. B. II . Ekstrarenal hormon üretiminde azalmaya bağlı :**

KBY'nde böbrek dışında üretilen hormon düzeylerinin azalması genellikle kompleks bir hormonal aksın son efektör glandının ürettiği hormonlar için geçerli olmaktadır; örn : testis-testosteron, over-östradiol. Bu durumda yetersiz hormon üretimi endokrin beze direkt toksik etki, hormonal aksın üst kısımlarından uyarının yetersiz olması, ya da bezin yanıtıslığı sonucu olabilir. İlk çalışmalarda genellikle birinci ihtimal üzerinde durulmuştur, ancak bu şekilde endokrin işlev bozukluğuna yol açacak bir toksik madde henüz tanımlanabilmiş değildir (27).

### **2.3. C . DİĞER MEKANİZMALAR**

#### **2.3. C . I . Prohormon aktivasyonunda bozulma :**

Üremide bazı prohormon düzeylerinin yükseldiği ortaya konmuştur: normal serumda bulunmayan proIGF-1A (IGF-1'in bir prekürsörü) birikimi bu duruma örnektir. Aynı şekilde son dönem böbrek yetmezliğinde periferde proinsülin, insülin ve C-peptide çevrilememektedir. Benzer şekilde periferde T<sub>4</sub>'ün

aktif form  $T_3$ 'e dönüşümü bozulmuştur. Bazı prohormonlar doku düzeyinde reseptöre bağlanmakta yarışarak hormon etkisini engellemektedirler (27).

### **2.3. C . II. *Değişken biyoaktivitede izoformlar :***

Plazmada prekürsör moleküllerin ve yıkım ürünlerinin yanısıra değişik izoformlarda birçok polipeptid hormon vardır. Üremide düşük biyolojik etkinliği olan düşük molekül ağırlıklı yıkım ürünleri birikime uğrayabilir (Örn : glukagon).

### **2.3. C . III . *Taşıyıcı proteinlere bağlanmanın bozulması :***

Steroid ve oligopeptid hormonlar için taşıyıcı protein düzeyleri KBY'nde hafif düşük, taşıyıcı proteinlerin hormonlara ilgisi (afinitesi) düşük veya normal bulunmaktadır. Taşıyıcı proteinler hedef organ reseptörüne bağlanmakta hormonla yarışmaktadır ; bu serum IGF düzeyleri normalden somatomedin aktivitesinin neden düşük olduğunu açıklamaktadır.

### **2.3. C . IV . *Hedef doku duyarlılığında bozulma :***

KBY'nde yukarıda sayılan mekanizmaların yanısıra; hedef dokunun yanıtızsızlığı da sözkonusu olabilmektedir. İnsülinin yağ ve kas dokusunda etkisinin bozulması veya hCG'e Leydig hücre rezistansı bu duruma örnektir. Bu durumu açıklayacak bazı mekanizmalar ileri sürülmektedir; hedef hücre membranında reseptör yoğunluğu değişmiş veya hormon-reseptör bağlanması bozuk olabilir.

Hedef dokuda yanıtızsızlık bozulmuş hücre-içi olaylar sonucunda da olabilir. Üremide görülen insülin rezistansında buna benzer postreseptör olayların sorumlu olduğu düşünülmektedir (27).

## 2.4. ÜREMİDE HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-HEDEF ORGAN İLİŞKİLERİ

Hormon salgılayan bezler, hiçbir uyarı olmadan kendi kendilerine salgı yapmaya devam edebilirler (bazal sekresyon). Ancak, bu salgılanma gün boyunca aynı tempoda gerçekleşmez, dalgalanmalar (fluktuasyonlar) gösterir. Özellikle hipotalamus ve hipofiz hormonlarında bu dalgalanmalar belirgindir. Gonadotropik hormonlar saat ile ölçülen zaman aralıklarında kana verilirler (pulsatil salınma). Buna karşılık ACTH'un salınması çok değişik bir özellik gösterir. ACTH'un kan düzeyi gece yarısı en düşük, sabahın erken saatlerinde ise en yüksek düzeyine ulaşır (sirkadien, diüurnal ritim) (30).

Ön hipofizin bir yönetici salgı bezi olduğu ve buradan salınan hormonların kan yoluyla ulaştıkları bazı hedef bezleri kontrol ettikleri anlaşılmıştır (31). Hedef bezin salgıladığı hormonlarla hipotalamus ve hipofiz arasında feed-back kontrol mekanizması vardır. Bu feed-back negatif yani baskılayıcı (inhibitör) veya pozitif yani uyarıcı (stimülan) olabilir. Hipofizin hormon salgılama ritimleri ayrıca serebral korteksten gelen impulslardan ve çevresel dolaşımdaki başka hormonların düzeylerinden de etkilenir.

### 2.4.A. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-GONAD AKSI

Hipotalamustan salgılanan gonadotropinleri uyaran hormon (gonadotrophin releasing hormone, GnRH) hem luteinizan hormon (LH) hem de follikülü uyaran hormon (FSH) salgılanmasını sağlar. GnRH peptid (tetradeka peptid) yapıdadır, sentetik preparatı mevcut olup test ve tedavi amacıyla

kullanılabilmektedir. GnRH salınımı ve dolayısıyla FSH ve LH salınımı pulsatil karakterdedir. Kadınlarda GnRH'un pulsatilitesi ve amplitüdü menstrüel siklusun evrelerine göre değişir.

Erkeklerde LH testisin Leydig hücrelerine etki ederek testosteron üretimini sağlar. Testosteronun LH salınımı üzerine negatif feed-back etkisi vardır. FSH seminifer tübüller üzerine etki eder ve spermatogenezde önemlidir. FSH salınımı erkekte rete testis salgıları, kadında follüküler sıvı içinde bulunan bir molekül; inhibin tarafından selektif olarak inhibe edilir. Kadınlarda gonadotropin sekresyonunun modülasyonu daha karmaşıktır, çünkü hipofiz ve hipotalamusun dolaşımdaki gonadal hormonlara duyarlılığı menstrüel siklusun evresine göre değişik olmaktadır.

Kadında ve erkekte normal pubertal gelişim ve gonadal fonksiyonların devamlılığı için LH ve FSH' un varlığı gereklidir. Primer gonadal yetmezlikte (menopozda doğal olarak gerçekleştiği gibi) gonadal hormon düzeyleri düşerken LH ve FSH düzeyleri yükselmektedir (32).

#### **2.4.A.I. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-GONAD AKSINDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER**

Üremik ratlarda GnRH salınımının yüzde 40-50 oranında azaldığı gösterilmiştir (27). Bazı yazarlar eksojen GnRH'a gonadotrop hormon yanıtının gecikmiş ve baskılanmış olduğunu bildirmişlerdir (27). Ancak daha çok, eksojen LHRH'a LH yanıtının uzamış olduğu bildirilmiştir (33). Gonadotropinleri uyaran hormonun pulsatil salınma özelliği bozulmuştur ve gonadotropinlere direnç vardır (2,27). Holdsworth ve arkadaşları, üremik hastalarda 100 µgr tek doz LHRH ile

stimulasyon testi yaptıklarında LH ve FSH yanıtının normal olduğunu görmüşlerdir. Bununla beraber LH ve FSH düzeyleri stimülasyon öncesi düzeylere düşmemektedir. Ayrıca yanıt eğrisinin altındaki alan (Area Under Curve-AUC) üremik grupta belirgin olarak büyük bulunmaktadır (2). Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında serum bazal LH ve FSH düzeyini belirgin olarak yükselmiş, fakat buna rağmen testosteron düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (2).

Kronik hemodiyaliz hastalarında bazal plazma LH düzeyi yüksek bulunmaktadır. Bu hastalarda LH düzeyi normallere göre 1.5-2 kat yükselerek primer hipogonadizm hastalarındaki LH düzeylerine ulaşabilmektedir (2,28). Biyoaktif ve immunoreaktif LH'un yarı-ömrünün 2-4 kat uzadığı bildirilmiştir. Biyoaktif olmayan immunoreaktif LH'un bazal sekresyonu artmış görünmektedir (28,33).

Üremik erkeklerde LH sekresyonunun pulsatil ritmi bozulmaktadır (28). Total pulsatil LH sekresyonu yaklaşık % 50 oranında azalmaktadır. Yaşlı erkekler ve hipotiroidizm vakalarında da benzer hormonal değişiklikler bildirilmiştir (33).

Çevre kanındaki testosteron veya östradiolün LH sekresyonunun negatif feed-back kontrolü üzerine etkisi açıkça bilinmemektedir.

Testosteron düzeyleri üremik erkeklerde düşük veya normal bulunmaktadır (2,28), serum östradiol düzeyi normal (34) veya yüksek (27,33); total östrojenler yüksek (3) bulunmaktadır. Eksojen testosteron LH sekresyonu üzerine azalmış (27) veya normal (35) feed-back inhibisyon oluşturmaktadır.

Üremik erkeklerde FSH düzeyi yüksek-normal aralıkta veya yükselmiş (2) bulunmasına rağmen spermatogenez azalmış bulunmaktadır (36). Holdsworth ve arkadaşları, 19 üremik hastada testis biyopsisi alarak yaptıkları çalışmada; testis histolojilerinin azalmış spermatogenez bulgularını yansıttığını göstermişlerdir (2).

## 2.5. RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ VE ÜREMİDE GÖRÜLEN ENDOKRİN DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE ETKİSİ

### 2.5.1. TEDAVİNİN ETKİSİ

Son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisi renal replasman yani eksik olanı yerine koyma tedavileri olarak tanımladığımız diyaliz ve böbrek transplantasyonudur (21). Tedavinin başlıca amacı, hastaların hayat süresinin uzatılması olmakla birlikte, aynı zamanda hayat standardının da en iyi düzeyde tutulması hedeflenmelidir. Son yıllarda immünsüpresif ve antimikrobiyal tedavide, infeksiyonların kontrolünde ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler renal transplantasyonu son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en fazla tercih edilen, en başarılı tedavi yöntemi haline getirmiştir (37). Ancak yeterli sayıda böbrek vericisi (canlı veya kadavra) bulunamadığından hastaların çoğu diyaliz tedavisine devam etmektedir.

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığıyla hastanın kanı ve uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimini temel alan bir tedavi şeklidir. Diyaliz tedavisi hemodiyaliz ve periton diyalizi olmak üzere iki şekilde uygulanır.

Hemodiyaliz; hastadan alınan kanın bir membran aracılığı ve bir makine yardımı ile sıvı ve solüt içeriğinin yeniden düzenlenmesidir. Hemodiyaliz işleminin gerçekleşmesi için yeterli kan akımı sağlanmalı ve bir membran ile makine kullanılmalıdır.

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD), son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda alternatif tedavi yöntemlerinden birisidir ve son yıllarda ülkemizde giderek artan sayıda hastaya uygulanılmaktadır (38). Periton diyaliz sistemi temel olarak, peritona giriş sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, belirli bir süre tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde olmaktadır.

Hangi diyaliz metodunun daha uzun hasta sağkalımı sağladığı bugün için açık değildir. Erken veriler hemodiyaliz SAPD'ne üstün olduğunu öne sürmüştür. Bununla beraber yeni bir diyaliz yöntemi olan SAPD hemodiyalize göre daha ucuzdur ve yakın zamanda yapılan çalışmalarda hemodiyalize eşit, hatta seçilmiş alt-gruplarda hemodiyalizden üstün olduğu gösterilmiştir (37).

KBY'nde gelişen endokrin ve metabolik değişikliklerin hemen hemen hepsi başarılı bir renal transplantasyon sonrası normale dönmektedir. Ayrıca bunlardan karbonhidrat intoleransı, vit-D eksikliğine bağlı osteomalazi ve hipotermi yeterli diyaliz ve tedavi sonucunda düzelebilmektedir. Ancak büyüme ve gelişme geriliği, infertilite ve seksüel fonksiyon bozukluğu, hipertrigliseridemi, artmış Lp(a) düzeyleri, azalmış HDL düzeyleri ve amenore yeterli diyaliz ve tedaviye rağmen düzelmeyebilir hatta ilerleme gösterebilir. Sekonder hiperparatiroidizm ve protein kalori malnütrasyonu için her iki durum geçerli olabilir, yani yeterli diyaliz ve tedaviyle düzelebilir, aynı kalabilir veya ilerleme gösterebilir. Son olarak; alüminyumun indüklediği osteomalazi ve  $\beta_2$  mikroglobüline bağlı amiloidoz diyalize bağlı gelişen bozukluklardır (22).

## **2.5.II. ERİTROPOİETİN TEDAVİSİNİN ETKİSİ**

Anemi, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hayat kalitesini olumsuz etkileyen en önemli ve sık nedenlerden birisidir. Böbrek yetmezliğinde aneminin birçok nedeni vardır; ancak en sık nedeni eritropoietin yetersizliğine bağlı azalmış eritropoiezdir (39) (Tablo VII).



**Tablo VII.** KBY'nde anemi nedenleri

**Böbrek yetmezliğinde anemi nedenleri**

Eritropoietin eksikliği  
Demir eksikliği  
Hemoliz\*  
Üremik toksinler  
Yetersiz diyaliz  
Kanama  
Alüminyum birikimi  
Hiperparatiroidi  
Folik asit eksikliği

\* Daha çok hemodiyaliz hastalarında görülür.

KBY hastalarında anemi tedavisinde öncelikle anemiye yol açan neden araştırılır ve nedene yönelik tedavi planlanır. Aneminin nedeni olarak EPO yetersizliği düşünülüyorsa uygun hastalarda EPO tedavisi başlanmalıdır.

Eritropoietin, böbrek yetmezliğine bağlı anemi tedavisinde 1986 yılından beri tüm dünyada, yaygın olarak kullanılmaktadır ve son 10 yılda böbrek yetmezliği tedavisinde sağlanan en önemli gelişmedir. Eritropoietin 165 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı 34.000 dalton olan bir glikoproteindir. Son dönem böbrek yetmezliği kronik diyaliz tedavisi yapılan hastalarda rekombinan insan eritropoietini ile aneminin düzeltilmesi iştahta, egzersiz kapasitesi ve toleransında, fagositoz indeksinde, bilişsel (kognitif) fonksiyonlarda, libido ve cinsel performansta düzelme (40) sağlamaktadır. Aneminin EPO ile düzeltilmesinin ayrıca uzamış kanama zamanını kısaltma ve sol ventrikül hipertrofisinde gerileme (kan basıncı kontrolü ile birlikte) gibi olumlu etkileri de vardır (39). Yine bu hastalarda, aneminin EPO ile düzeltilmesi aynı zamanda bazı endokrin değişikliklerin de düzelmesini sağlamaktadır (7,8).

Kronik hemodiyaliz hastalarında EPO ile anemi tedavi edildikten sonra daha önce bozulmuş bulunan birçok endokrin fonksiyonun düzeldiği gösterilmiştir (8) (Tablo VIII).

**Tablo VIII.**

**Hemodiyaliz hastalarında eritropoietin ile anemi düzeltildikten**

**sonra normale dönen endokrin değişiklikler**

- 1 . Eksojen TRH'ya TSH cevabı normale dönmektedir
- 2 . Bazal GH değeri normale dönmektedir
- 3 . Bazal prolaktin değeri normale dönmektedir
- 4 . Eksojen GnRH'ya FSH cevabı düzelmektedir
- 5 . Bazal testosteron değerinde hafif bir yükselme olmaktadır

Öte yandan kronik hemodiyaliz hastalarında, bazı endokrin bozukluklar anemi düzeltildikten sonra da devam etmektedir (8,9) (Tablo IX).

**Tablo IX.**

**Hemodiyaliz hastalarında eritropoietin ile anemi düzeltildikten**

**sonra normale dönmeyen endokrin değişiklikler**

- 1 . Eksojen TRH'ya prolaktin cevabı körelmiş bulunmaktadır
- 2 . Eksojen GnRH'ya testosteron cevabı alınamamaktadır
- 3 . Eksojen GHRH'ya GH cevabı abartılı bulunmaktadır

EPO kullanılarak anemi tedavisinin hangi mekanizmalarla bazı endokrin değişiklikleri geri çevirdiği bugün için açık değildir. Anemi hipotalamus ve hipofiz dokusunda göreceli hipoksiye yol açarak sözkonusu bezlerin fonksiyonunu bozuyor ve EPO ile düzeltilmesi bu bozuklukları düzeltiyor olabilir (8).

Bir diğer olasılık EPO'in hipotalamus, hipofiz ve/veya gonad üzerine doğrudan etkili (tropik etki) olmasıdır (11,41,42). Son zamanlarda EPO'in endokrin bezler üzerine doğrudan etkili olduğu görüşünü destekleyen bazı çalışmalar yayınlanmıştır (11,42).

## MATERYAL VE METOD

### 3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu prospektif çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde Mayıs 1998 – Mayıs 1999 tarihleri arasında daha önce son dönem böbrek yetmezliği tanısı konan, anemi oluşmuş, 26 erkek hasta üzerinde gerçekleştirildi. Uygulanan diyaliz tedavisinin şekline göre hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grubu sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalar, ikinci grubu ise kronik hemodiyaliz uygulanan hastalar oluşturdu. Hastaların tümü oral demir preparatı ve fosfor bağlayıcı ajan olarak kalsiyum karbonat ( $\text{CaCO}_3$ ) kullanmaktaydı. Toplam 12 hasta antihipertansif ilaç almaktaydı

(kalsiyum kanal blokeri, veya alfa blokeri, veya her ikisini birlikte). Diyabetik hastalar çalışmaya alınmadı.

### **3.2. ANEMİ TEDAVİ EDİLMEYEN ÖNCE YAPILAN TESTLER**

Belirlenen ölçütlere uygun bulunan hastalara hipotalamus-hipofiz-gonad aksını değerlendirmek üzere sırasıyla LHRH ve hCG testi yapıldı. Hemodiyaliz hastaları diyaliz gününe denk gelen günlerde test yapıldıktan sonra hemodiyalize alındı. İlk yapılan LHRH testinden sonra bir gün ara verildi (en az 42 saat). Bu arayı takiben hCG testi yapıldı. LHRH ve hCG testi aşağıda belirtilen protokollere uygun olarak gerçekleştirildi.

#### **3.2.A. LHRH Testi Uygulama Protokolü (43)**

Hastalar, çağrıldıkları gün en az 10 saat aç kalarak, saat 08:00'de Nefroloji polikliniğine geldiler. Sağ veya sol kola 20 numara heparinli intraket yerleştirildi. Bazal ölçümler için kan örneği alındıktan hemen sonra 100 µgr sentetik LHRH (LH-RH Ferring, Ferring Arzneimittel, GMBH, Kiel, Almanya), bir dakikadan daha uzun süre içinde intravenöz (IV) yolla uygulandı. Bundan sonra hastalardan 30, 60, 90, 120 ve 180. dakika kan örnekleri alındı. Kanlar hemen santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar daha sonra FSH, LH ve GH düzeyleri ölçülmek üzere -20°C sıcaklıkta saklandı.

#### **3.2.B. hCG Testi Uygulama Protokolü (44)**

Hastalar önceki testte olduğu gibi en az 10 saat aç kalarak, kendilerine belirtilen tarihte saat 08:00'de Nefroloji polikliniğine geldiler. Bazal testosteron düzeylerini belirlemek üzere venöz kan örneği alındıktan sonra 2000 IU hCG (Pregnyl Ampul, Organon İlaçları A.Ş., Sirkeci, İstanbul) intramüsküler (IM) yolla uygulandı. İkinci gün (48 saat sonra) yine venöz kan alındı ve takiben hCG 2000 IU IM yolla uygulandı. Son olarak dördüncü gün (ilk hCG dozundan 96 saat sonra)

venöz kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak total ve serbest testosteron düzeyi ölçüldü.

### 3.3. HASTALARIN TEDAVİ VE TAKİBİ

Hastaların çalışma öncesi ortalama hematokrit değeri hemodiyaliz grubunda %21.7, SAPD grubunda %22.7 idi. Çalışmaya alınan tüm hastalarda demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12 ve folik asit düzeyi tayin edildi. Hastaların hepsinin vitamin B12 ve folik asit düzeyleri normaldi. Demir eksikliği saptanan hastalara öncelikle parenteral (intravenöz) demir tedavisi verildi.

Tüm hastalara eritropoietin (EPREX, CILAG AG.International 6300 Zug/Switzerland) 150 U/kg haftalık toplam doz ikiye bölünerek cilt-altı yolla uygulandı.

Hematokrit %32 değerine ulaşıncaya kadar iki haftada bir tam kan sayımı yapılmaya devam edildi. EPO dozu cevaba bağlı olarak 2-4 haftada bir yeniden düzenlendi.

Bazal prolaktin düzeyleri 300 ng/ml'nin üzerinde bulunan SAPD grubundan bir hastada hipofiz ileri radyolojik yöntemlerle incelendi. Bu hastada hipofizin MR tekniğiyle incelenmesi sonucunda 'parsiyel empty sella' ve dört milimetre çapında bir adenom tespit edildi ve bunun üzerine bu hasta çalışma dışı bırakıldı. Takip süresi içinde SAPD grubunda iki hasta başlangıç testleri yapıp EPO tedavisi başladıktan sonra kaybedildi. Birinci hastada anemi düzeltilmiş olmasına karşın tedavi sonrası testleri henüz yapılamamıştı, ikinci hastadaysa hedef hematokrit değerine henüz ulaşamamıştı. Ölüm sebebi birinci hastada akut gastroenterit sonrası gelişen bakteriyel sepsis, diğerinde ise kardiyak tamponaddı. İki hastada anemi EPO tedavisine rağmen düzelmedi. Tedaviye cevap alınamayan birinci hasta hemodiyaliz grubundaydı ve bu hasta tekrar değerlendirildiğinde hepatit B'ye bağlı karaciğer sirozu ve hipersplenizm tanısı kondu. Diğer hasta

SAPD grubundaydı ve bu hasta yüksek doz EPO'ye dirençli kaldı. Ölen iki hasta ve EPO tedavisine rağmen anemisi düzelmeyen iki hasta da çalışma dışı tutuldu.

### **3.4. ANEMİ TEDAVİ EDİLDİKTEN SONRA YAPILAN TESTLER**

Hematokrit % 32 değerine ulaşıldıktan sonra tedavi öncesinde yapılan testler aynı sıra ve uygulama şekliyle tekrar edildi.

### **3.5. KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER**

Hastaların tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında; demir, demir bağlama kapasitesi Hematoloji Laboratuvarında; FSH, LH, GH, prolaktin, total testosteron, serbest testosteron, ferritin, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin ölçümü Nükleer Tıp Laboratuvarında yapıldı.

Biyokimyasal tetkikler için, Konelab 60i (KONE Instruments, Ruukintie 18 FIN-02320 ESPOO) marka otoanalizör kullanıldı. Tam kan sayımı (hemoglobin ve hematokrit ölçümü, beyaz küre ve trombosit sayımı) için Cell-Dyn/1700 (Abbott Diagnostic Division, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL60064 USA) marka otoanalizör ve hormon düzeylerinin ölçümünde LB 2111 Berthold (Berthold, West Germany) marka Gamma Counter cihazları kullanıldı. Demir, demir bağlama kapasitesi ölçümleri spektrofotometrik yöntemle Perkin Elmer (Oak Brook Instruments Division, Oak Brook Illinois, USA) marka cihazda yapıldı.

Hormon düzeylerinin ölçümünde kullanılan ticari kitle: LH için, Amerlex-M LH RIA Kit ( Ortho-Clinical Diagnostics Amersham UK) ticari RIA kiti (intraassay: CV %6.4, interassay: CV %7.9); FSH için, Amerlex-M FSH RIA Kit (Ortho-Clinical Diagnostics Amersham UK) ticari RIA kiti (intraassay: CV %3.2, interassay: CV %8.4); GH için, GH IRMA (Immunotech Company, Marseille,

France) ticari IRMA kiti (intraassay: CV %0.66, interassay: CV %13.43); prolaktin için, Active Prolactin IRMA DSL-4500 (Diagnostic Systems Laboratories Inc. Texas, USA) ticari IRMA kiti (intraassay: CV %4.0, interassay: CV %11.2); total testosteron için, Active testosteron DSL-4000 (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Texas, USA) ticari RIA kiti (intraassay: CV %7.8, interassay: CV %8.4); serbest testosteron için, Active testosteron DSL-4900 (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Texas, USA) ticari RIA kiti (intraassay: CV %5.2, interassay: CV %7.3) kullanıldı.

### 3.6. TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri kendi aralarında ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

#### 3.6.A. LHRH Testinde

a) FSH, LH ve GH bazal ve zirve (pik) değeri karşılaştırıldı.

b) FSH, LH ve GH için eğri altındaki alan (area under curve, AUC) değeri bulunarak karşılaştırıldı. FSH, LH, ve GH için sekretuar eğri altındaki alan (AUC) değeri aşağıda FSH<sub>AUC</sub> örneğinde olduğu gibi hesaplandı.

$$FSH_{AUC} = \{ (FSH_0 + FSH_{30}) * 15 + (FSH_{30} + FSH_{60}) * 15 + (FSH_{60} + FSH_{90}) * 15 + (FSH_{90} + FSH_{120}) * 15 + (FSH_{120} + FSH_{180}) * 30 \}$$

#### 3.6.B. hCG Testinde

a) Total ve serbest testosteron bazal ve zirve değeri karşılaştırıldı.

b) Total ve serbest testosteron için bazal ve zirve değerler arasındaki fark ( $\Delta$ =delta) bulunarak karşılaştırıldı. Aşağıdaki örnek total testosteron için verilmiştir.

$$\Delta_{\text{total testosteron}} = \text{Total testosteron zirve değeri} - \text{Total testosteron bazal değeri}$$



### 3.7. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL TESTLER

Wilcoxon Signed - Rank Testi: Eritropoietin uygulanarak anemisi düzeltilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında kullanıldı.

Mann – Whitney U Testi: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin sağlıklı kontrollerin değerleriyle karşılaştırılmasında kullanıldı.

P değeri 0.05'den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Bu çalışmada incelenen 21 son dönem böbrek yetmezliği hastasının listesi ve genel özellikleri Ek Tablo I'de sunulmuştur. Hastaların yaş, cinsiyet, sayı ve diyaliz sürelerini içeren genel özellikleri Tablo X'da görülmektedir. Hemodiyaliz ve SAPD grupları arasında ortalama yaş ve diyaliz süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

**Tablo X .** Hastaların genel özellikleri

	Hasta sayısı	Ortalama yaş	Diyaliz süresi ort. (ay)
Hemodiyaliz	11	36.4 ± 4.4	16.5 ± 2.5
SAPD	10	32.9 ± 3.4	11.8 ± 2.8
Kontrol – 1*	11	38.4 ± 4.2	-
Kontrol – 2*	11	38.5 ± 3.3	-

\* Kontrol –1: LHRH testi için kontrol grubu, Kontrol –2 : hCG testi için kontrol grubu

Hasta ve kontrol gruplarının yaşları arasında anlamlı farklılık yoktu. Hemodiyaliz ve SAPD hastalarının hepsi oral demir ve kalsiyum preparatı kullanmaktaydı. Her iki gruptan toplam 9 hasta antihipertansif ilaç kullanmaktaydı (alfa blokörü ve / veya kalsiyum kanal blokörü). Hastaların primer hastalıkları Tablo XI'de görülmektedir.

**Tablo XI . Hastaların primer hastalıkları**

Primer Tanı	Hemodiyaliz	SAPD
Kronik glomerülo nefrit	3	3
Hipertansif glomerüloskleroz	1	2
Obstrüktif nefropati	1	-
Bilinmiyor	6	5

Hemodiyaliz ve SAPD hastalarının çalışma öncesi ve sonrası hemoglobin ve hematokrit değerleri Tablo XII'de gösterilmiştir. Aneminin düzelme süresi bakımından hasta grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

**Tablo XII . Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama hemoglobin, hematokrit değerleri**

	Tedaviden önce		Tedaviden sonra		Ortalama tedavi süresi (ay)
	Hb	Htc	Hb	Htc	
Hemodiyaliz	7.4 ± 0.3	21.7 ± 1.0	11.3 ± 0.2	34.1 ± 0.7	4.2 ± 0.2
SAPD	7.7 ± 0.2	22.7 ± 0.8	11.4 ± 0.1	34.1 ± 0.4	3.7 ± 0.2

#### 4. 1. BAZAL HORMON DÜZEYLERİ

Tedaviden önce hemodiyaliz ve SAPD hastalarının bazal GH, LH ve prolaktin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde

yüksekti ( $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p<0.05$  ve  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ) (Tablo XIII ve Tablo XIV).

**Tablo XIII.** Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında bazal hormon düzeylerinin normal sağlıklılarla karşılaştırılması, EPO tedavisinden önce, (ortalama  $\pm$  standart hata)

	SAPD	Hemodiyaliz	Kontrol
FSH (1-9 mIU/L)	12.12 $\pm$ 2.68	7.29 $\pm$ 1.91	9.90 $\pm$ 1.59
LH (3-13.5 mIU/L)	21.35 $\pm$ 4.36 <sup>a</sup>	9.75 $\pm$ 2.32 <sup>b</sup>	2.55 $\pm$ 0.40
GH (0-20 mIU/L)	18.18 $\pm$ 11.34 <sup>a</sup>	7.45 $\pm$ 1.35 <sup>b</sup>	1.46 $\pm$ 1.38
T.Testosteron (280-880 ng/dl)	537.10 $\pm$ 34.57	393.45 $\pm$ 39.48 <sup>b</sup>	460.22 $\pm$ 27.67
S.Testosteron (8.69-54.69 pg/ml)	16.81 $\pm$ 2.31	14.31 $\pm$ 1.95	31.38 $\pm$ 13.52
Prolaktin (3.3-13.7 ng/ml)	27.66 $\pm$ 4.11 <sup>c</sup>	38.36 $\pm$ 11.79 <sup>c</sup>	12.40 $\pm$ 3.23

a : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0.001$

b : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p=0.001$

c : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$

Bazal GH , LH ve prolaktin düzeyleri her iki grup hastada anemi tedavi edildikten sonra da sağlıklılara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olmaya devam etti ( $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ,  $p=0.001$  ve  $p<0.001$ ,  $p<0.05$  ve  $p<0.05$ ) (Tablo XV ve Tablo XVI).

**Tablo XIV.** Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında bazal hormon düzeylerinin normal sağlıklılarla karşılaştırılması, EPO tedavisinden sonra, (ortalama  $\pm$  standart hata)

	SAPD	Hemodiyaliz	Kontrol
FSH (1-9 mIU/L)	10.96 $\pm$ 3.04	7.64 $\pm$ 1.88	9.90 $\pm$ 1.59
LH (3-13.5 mIU/L)	9.41 $\pm$ 2.00 <sup>c</sup>	10.20 $\pm$ 2.46 <sup>c</sup>	2.55 $\pm$ 0.40
GH (0-20 mIU/L)	10.88 $\pm$ 6.47 <sup>b</sup>	10.65 $\pm$ 3.39 <sup>b</sup>	1.46 $\pm$ 1.38
T.Testosteron (280-880 ng/dl)	551.00 $\pm$ 36.73	433.73 $\pm$ 53.56	460.22 $\pm$ 27.67
S.Testosteron (8.69-54.69 pg/ml)	22.17 $\pm$ 2.75	17.80 $\pm$ 2.35	31.38 $\pm$ 13.52
Prolaktin (3.3-13.7 ng/ml)	23.70 $\pm$ 3.85 <sup>c</sup>	45.27 $\pm$ 19.22 <sup>b</sup>	12.40 $\pm$ 3.23

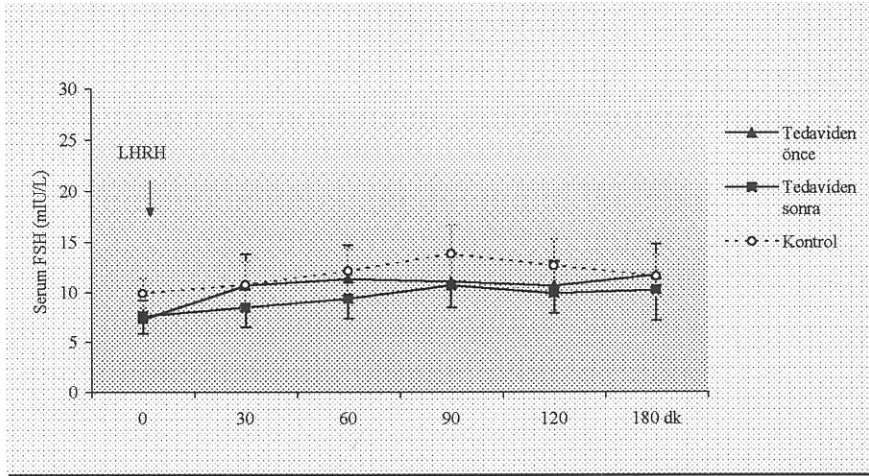
a : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0.001$

b : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p=0.001$

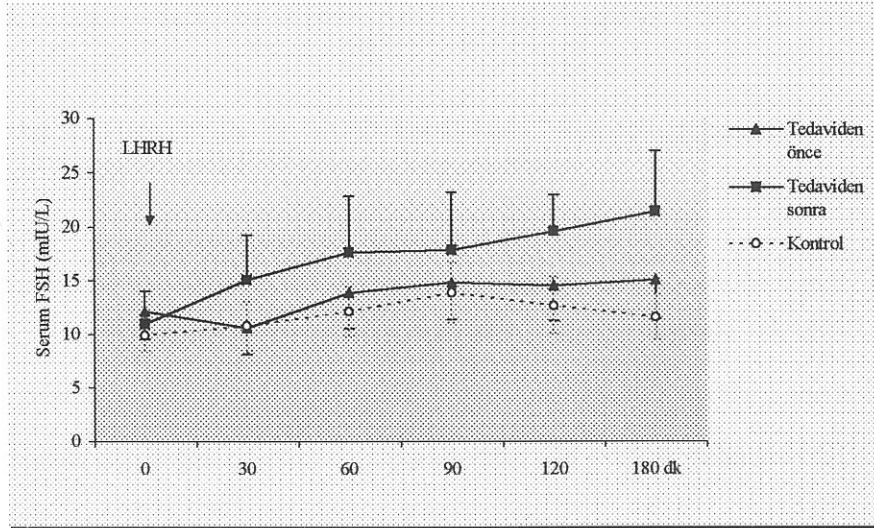
c : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$

## 4. 2. LH-RH TESTİ SONUÇLARI

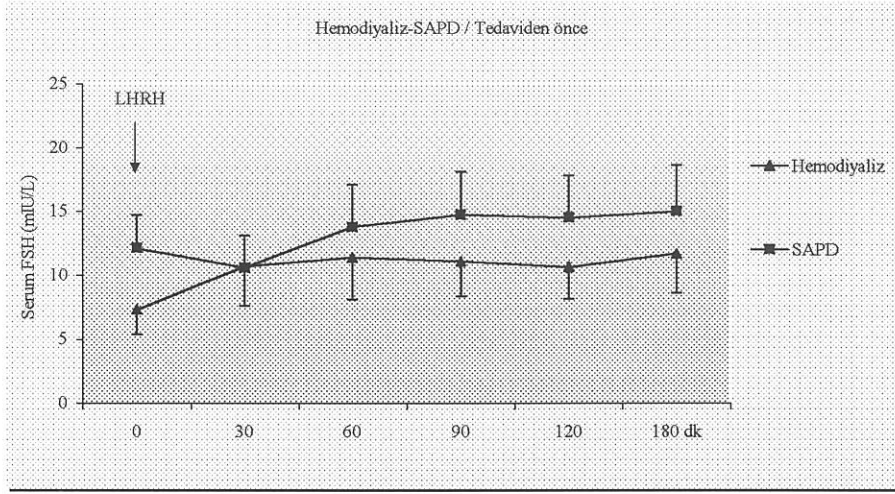
Tedaviden önce Hemodiyaliz ve SAPD hastalarıyla kontrol grubu arasında eksojen LHRH uygulamasına FSH yanıtı bakımından fark yoktu (Tablo XVII, Tablo XIX, Şekil 1 ve Şekil 2). Anemi tedavi edildikten sonra Eksojen LHRH uygulamasına FSH yanıtı bakımından hastalarla kontroller arasında, tedavi öncesinde olduğu gibi, fark yoktu (Şekil 1 ve Şekil 2).



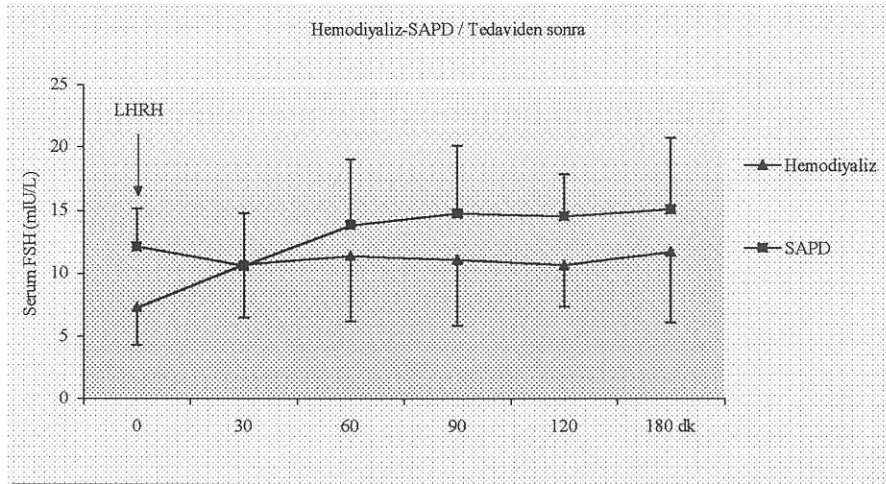
Şekil 1. Hemodiyaliz hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra, LHRH uygulamasına FSH yanıtının kontrollerle karşılaştırılması



Şekil 2. SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra, LHRH uygulamasına FSH yanıtının kontrollerle karşılaştırılması

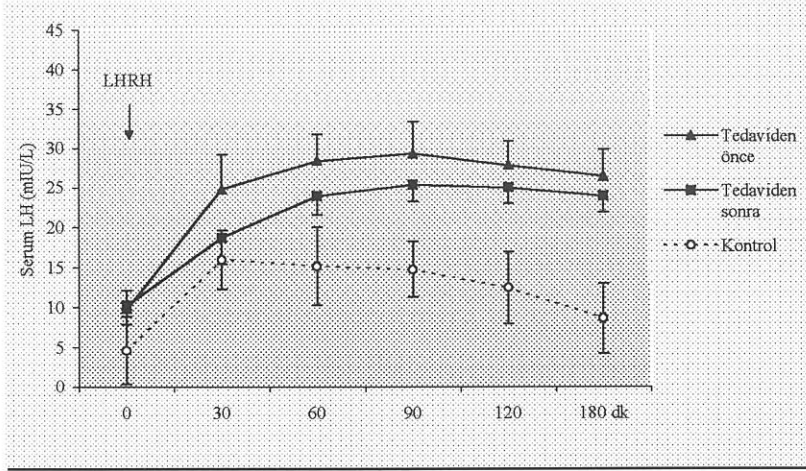


**Şekil 3.** Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce, LHRH uygulamasına FSH yanıtının karşılaştırılması

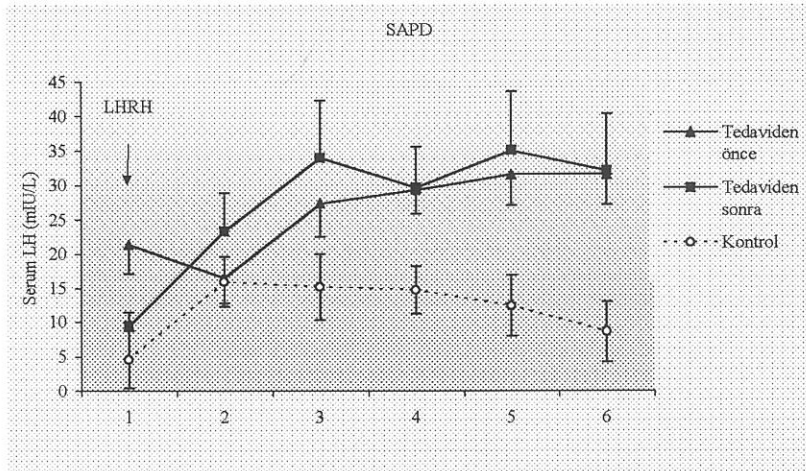


**Şekil 4.** Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden sonra, LHRH uygulamasına FSH yanıtının karşılaştırılması

Her iki hasta grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında eksojen LHRH uygulamasına LH yanıtı abartılıydı. LH için hem zirve değeri yüksek, hem de eğri altındaki alan değeri büyüktü (tüm parametreler için  $p < 0.05$ ) (Şekil 5 ve Şekil 6).

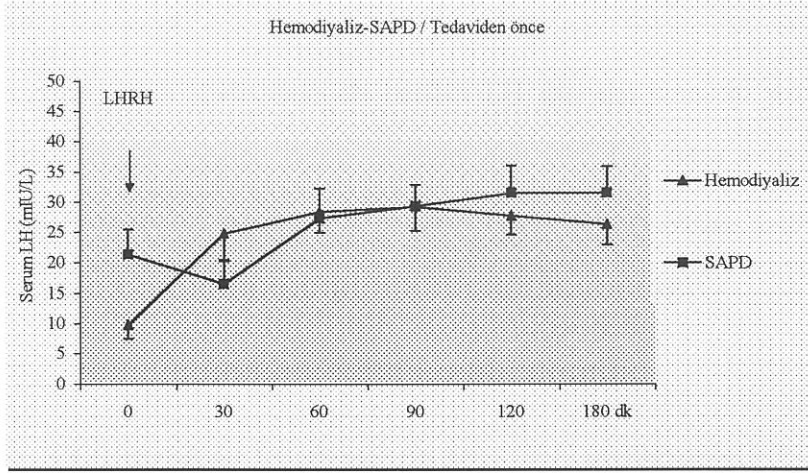


Şekil 5. Hemodiyaliz hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra, LHRH uygulamasına LH yanıtının kontrollerle karşılaştırılması

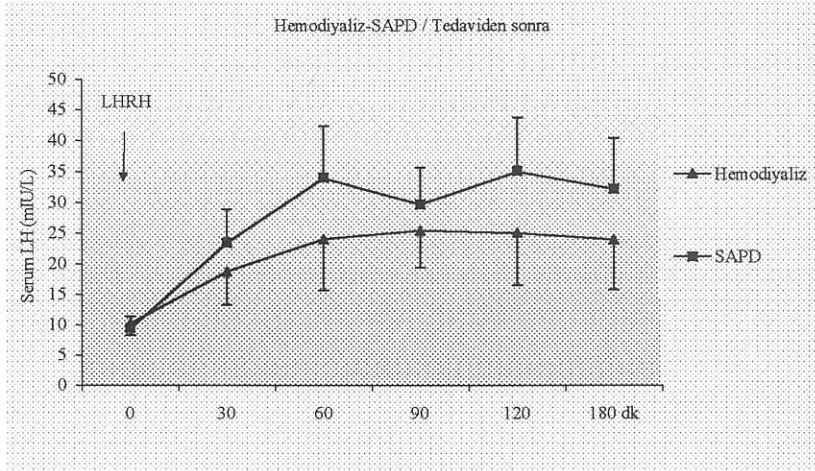


Şekil 6. SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra, LHRH uygulamasına LH yanıtının kontrollerle karşılaştırılması





**Şekil 7.** Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce, LHRH uygulamasına LH yanıtının karşılaştırılması



**Şekil 8.** Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden sonra, LHRH uygulamasına LH yanıtının karşılaştırılması



Anemi tedavi edildikten sonra eksojen LHRH uygulamasına abartılı LH yanıtı her iki hasta grubunda da devam ediyordu (Şekil 5 ve Şekil 6). Hemodiyaliz ve SAPD hastalarıyla kontroller arasında zirve LH değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, bununla beraber LH için eğri altındaki alan değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde büyüktü ( $p<0.05$ ). Tedaviden sonra SAPD hastalarında bazal LH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma oldu ( $p<0.05$ ), ancak bu değer kontrollere göre hala yüksekti ( $p<0.05$ ).

**Tablo XV.** Hemodiyaliz hastalarında eksojen LHRH uygulamasına FSH, LH ve GH yanıtının sağlıklılarla karşılaştırılması, bazal değerler , zirve (peak) değerler ve eğri altındaki alan (AUC : area under curve), EPO tedavisinden önce ve sonra (ortalama  $\pm$  standart hata)

	Tedaviden önce	Tedaviden sonra	Kontrol
FSH bazal	7.29 $\pm$ 1.91	7.64 $\pm$ 1.88	9.90 $\pm$ 1.59
FSH zirve	13.30 $\pm$ 3.45	12.23 $\pm$ 3.04	13.91 $\pm$ 2.91
FSH AUC	1934 $\pm$ 504.70	1723.38 $\pm$ 398.50	2166.80 $\pm$ 429.56
LH bazal	9.75 $\pm$ 2.32	10.20 $\pm$ 2.46	4.54 $\pm$ 0.71
LH zirve	32.47 $\pm$ 4.22 <sup>c</sup>	26.74 $\pm$ 2.53	20.01 $\pm$ 4.58
LH AUC	4669.00 $\pm$ 594.85 <sup>c</sup>	4041.34 $\pm$ 397.65 <sup>c</sup>	2260.53 $\pm$ 541.77
GH bazal	7.45 $\pm$ 1.35 <sup>a</sup>	10.65 $\pm$ 3.39 <sup>a</sup>	0.03 $\pm$ 0.008
GH zirve	17.15 $\pm$ 5.86 <sup>c</sup>	16.47 $\pm$ 5.33 <sup>b</sup>	7.18 $\pm$ 5.24
GH AUC	1799.28 $\pm$ 541.19 <sup>b</sup>	1778.18 $\pm$ 503.80 <sup>a</sup>	286.65 $\pm$ 157.63

a : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0.001$

b : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p=0.001$

c : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$

**Tablo XVI.** SAPD hastalarında eksojen LHRH uygulamasına FSH, LH ve GH yanıtının sağlıklılarla karşılaştırılması, bazal değerler , zirve (peak) değerler ve eğri altındaki alan (AUC : area under cuve), EPO tedavisinden önce ve sonra (ortalama  $\pm$  standart hata)

	Tedaviden önce	Tedaviden sonra	Kontrol
FSH bazal	12.12 $\pm$ 2.68	10.96 $\pm$ 3.04	9.90 $\pm$ 1.59
FSH zirve	16.00 $\pm$ 3.73	21.67 $\pm$ 5.62	13.91 $\pm$ 2.91
FSH AUC	2463.21 $\pm$ 576.85	3201.34 $\pm$ 909.62	2166.80 $\pm$ 429.56
LH bazal	21.35 $\pm$ 4.26 <sup>a</sup>	9.41 $\pm$ 2.00	4.54 $\pm$ 0.71
LH zirve	33.97 $\pm$ 4.57 <sup>c</sup>	36.76 $\pm$ 8.79 <sup>c</sup>	20.01 $\pm$ 4.58
LH AUC	4885.75 $\pm$ 661.40 <sup>c</sup>	5351.97 $\pm$ 1195.78 <sup>c</sup>	2260.53 $\pm$ 541.77
GH bazal	18.18 $\pm$ 11.34 <sup>a</sup>	10.88 $\pm$ 6.47 <sup>a</sup>	0.03 $\pm$ 0.008
GH zirve	34.83 $\pm$ 17.90 <sup>c</sup>	22.02 $\pm$ 10.74 <sup>c</sup>	7.18 $\pm$ 5.24
GH AUC	3735.55 $\pm$ 2147.11 <sup>c</sup>	1715.22 $\pm$ 725.88 <sup>c</sup>	286.65 $\pm$ 157.63

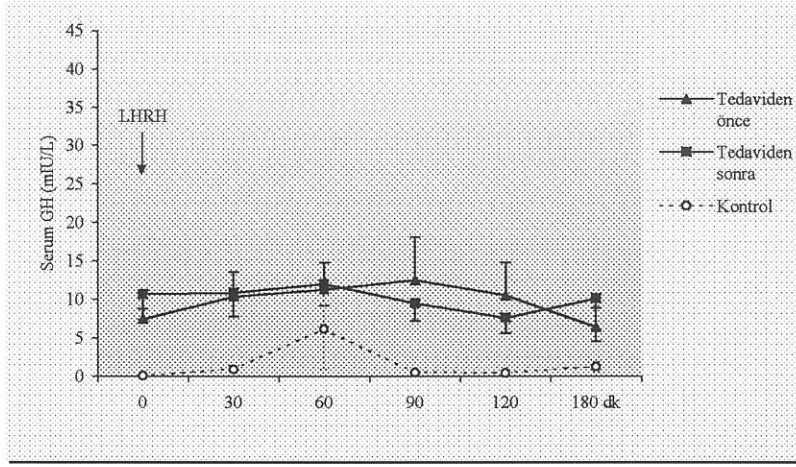
a : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p < 0.001$

b : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p = 0.001$

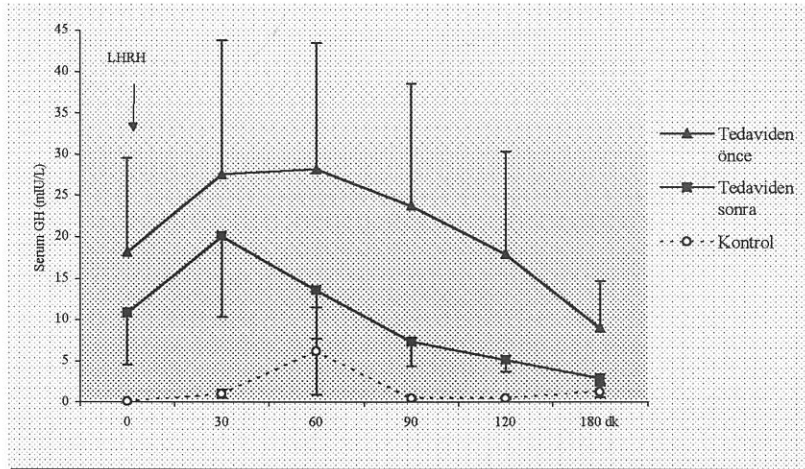
c : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p < 0.05$

Hemodiyaliz hastalarında LHRH uygulamasından sonra GH düzeylerinde hafif bir yükselme oldu (Şekil 9). Hemodiyaliz grubunda kontrollere göre GH zirve değeri yüksek ( $p < 0.05$ ) ve eğri altındaki alan değeri büyüktü ( $p < 0.05$ ), ancak bu durum daha çok bazal düzeylerin yüksekliğine bağlıydı. SAPD hastalarındaysa LHRH uygulamasına yanıt olarak GH düzeyi bazal düzeyin iki katına kadar yükseldi (Şekil 10). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında GH için zirve değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek, eğri altındaki alan değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde büyüktü (tüm parametreler için  $p < 0.05$ ).

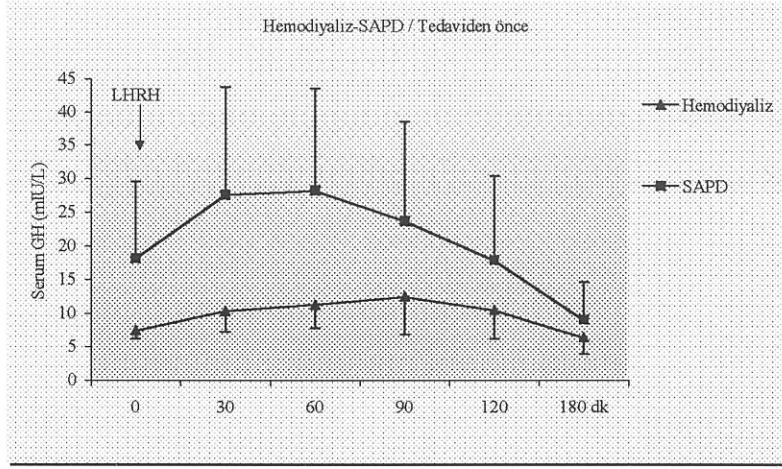
Tedaviden sonra hemodiyaliz hastalarında LHRH uygulamasından sonra GH tedavi öncesinde olduğu gibi hafif bir yükselişle yanıt verdi (Şekil 9). SAPD hastalarındaysa tedavi öncesine göre GH yanıtının şiddeti azalmıştı (Şekil 10). Her iki hasta grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında GH için zirve değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek, eğri altındaki alan değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde büyüktü ( $p = 0.001$  ve  $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$  ve  $p < 0.05$ ).



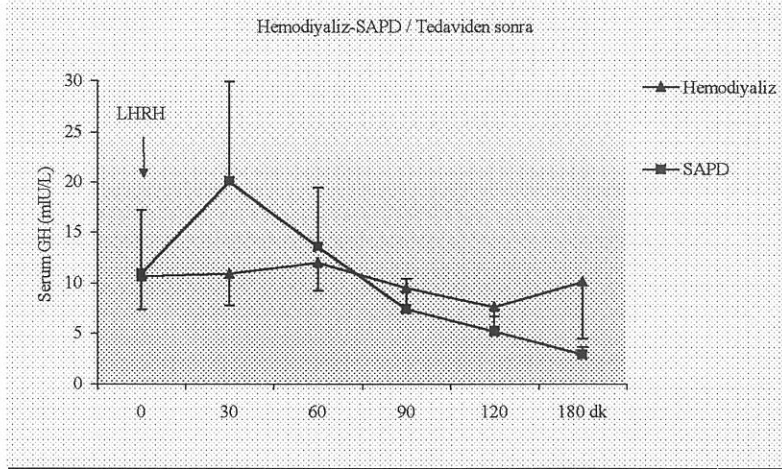
**Şekil 9.** Hemodiyaliz hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra, LHRH uygulamasına GH yanıtının kontrollerle karşılaştırılması



**Şekil 10.** SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra, LHRH uygulamasına GH yanıtının kontrollerle karşılaştırılması.



**Şekil 11.** Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden önce, LHRH uygulamasına GH yanıtının karşılaştırılması



**Şekil 12.** Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, eritropoietin tedavisinden sonra, LHRH uygulamasına GH yanıtının karşılaştırılması

### 4. 3. hCG TESTİ SONUÇLARI

Hemodiyaliz hastalarında hCG uygulamasına testosteron yanıtı kontrollere göre daha düşük düzeyde gerçekleşti. HCG uygulamasından sonra total testosteron zirve değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü ( $p<0.05$ ). Serbest testosteron zirve değeri de düşük olmasına karşın aradaki fark anlamlı değildi. Bununla beraber total ve serbest testosteron delta değeri bakımından hemodiyaliz grubunun değerleri kontrol değerlerine yakındı.

**Tablo XVII.** Hemodiyaliz hastalarında total ve serbest testosteronun bazal düzeylerinin ve hCG uygulamasına total ve serbest testosteron yanıtının [zirve (peak) değerler ve delta (zirve ve bazal değerler arasındaki fark) değerinin] normal sağlıklılarla karşılaştırılması, (ortalama  $\pm$  standart hata), EPO tedavisinden önce ve sonra

	Tedaviden önce	Tedaviden sonra	Kontrol
T.Testosteron bazal	393.45 $\pm$ 39.48 <sup>c</sup>	433.73 $\pm$ 53.56	559.81 $\pm$ 35.92
S.Testosteron bazal	14.31 $\pm$ 1.95	17.80 $\pm$ 2.35	18.40 $\pm$ 1.33
T.Testosteron zirve	960.00 $\pm$ 156.21 <sup>d</sup>	945 $\pm$ 141.34 <sup>c</sup>	1069.45 $\pm$ 44.05
S.Testosteron zirve	33.79 $\pm$ 5.54	36.46 $\pm$ 3.69	41.96 $\pm$ 2.97
T.Testosteron $\Delta$	566.55 $\pm$ 159.72	511.27 $\pm$ 169.27	509.63 $\pm$ 66.23
S.Testosteron $\Delta$	19.48 $\pm$ 5.05	18.65 $\pm$ 4.42	23.55 $\pm$ 2.30

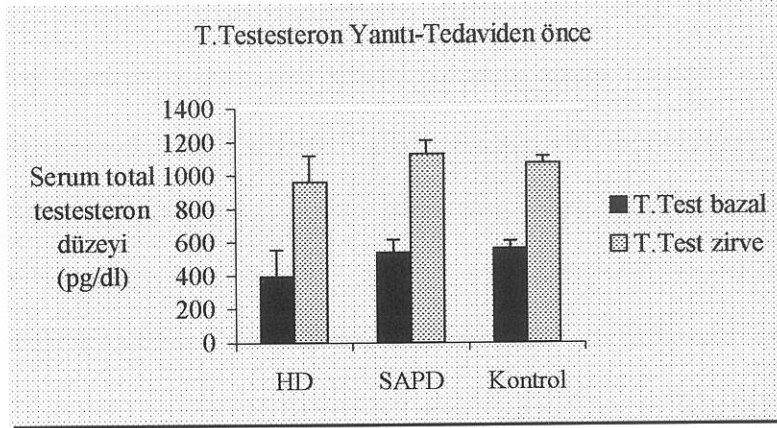
a : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0.001$

b : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p=0.001$

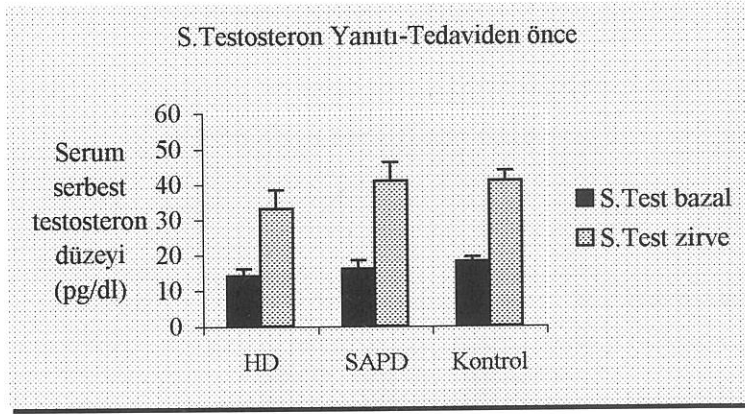
c : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$

d : Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p=0.05$

SAPD hastalarıyla kontrol grubu arasında, bazal testosteron düzeyleri ve hCG'ye testosteron yanıtı bakımından fark yoktu.



**Şekil 13.** Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında hCG uygulamasına total testosteron yanıtının kontrollerle karşılaştırılması (eritropoietin tedavisinden önce)



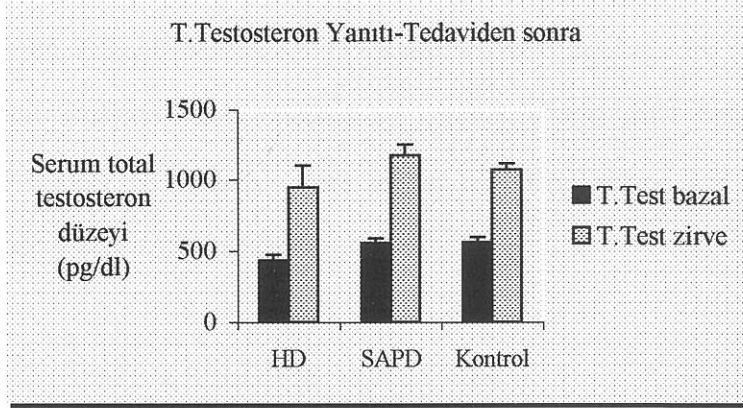
**Şekil 14.** Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında hCG uygulamasına serbest testosteron yanıtının kontrollerle karşılaştırılması (eritropoietin tedavisinden önce)

**Tablo XVIII.** SAPD hastalarında total ve serbest testosteronun bazal düzeylerinin ve hCG uygulamasına total ve serbest testosteron yanıtının [zirve (peak) değerler ve delta (zirve ve bazal değerler arasındaki fark) değerinin] normal sağlıklılarla karşılaştırılması, (ortalama  $\pm$  standart hata), EPO tedavisinden önce ve sonra

	Tedaviden önce <sup>⊙</sup>	Tedaviden sonra <sup>⊙</sup>	Kontrol
T. Testosteron bazal	537.10 $\pm$ 34.57	551.00 $\pm$ 36.73	559.81 $\pm$ 35.92
S. Testosteron bazal	16.81 $\pm$ 2.31	22.17 $\pm$ 2.75	18.40 $\pm$ 1.33
T. Testosteron zirve	1126.50 $\pm$ 78.79	1172.00 $\pm$ 65.35	1069.45 $\pm$ 44.05
S. Testosteron zirve	41.92 $\pm$ 5.12	51.16 $\pm$ 5.11	41.96 $\pm$ 2.97
T. Testosteron $\Delta$	589.40 $\pm$ 93.84	621.00 $\pm$ 58.54	509.63 $\pm$ 66.23
S. Testosteron $\Delta$	25.11 $\pm$ 5.30	28.99 $\pm$ 5.10	23.55 $\pm$ 2.30

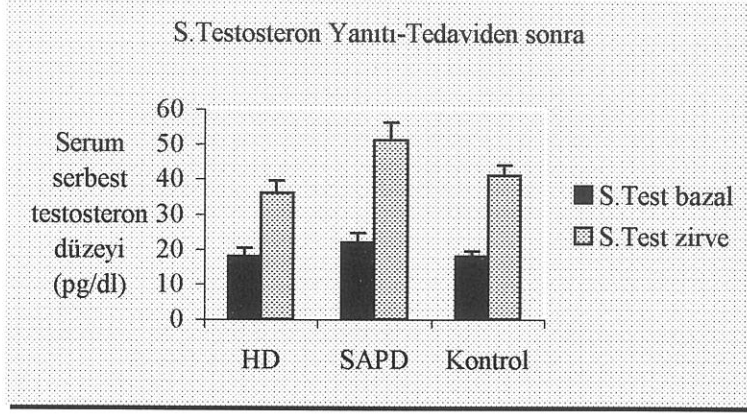
<sup>⊙</sup> Kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında  $p > 0.005$

Tedaviden sonra hemodiyaliz hastalarında bazal total testosteron düzeyleri normallere göre yine düşük olmasına karşın bu defa aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında bazal total testosteron düzeyinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hCG uygulamasına testosteron yanıtı yine düşük düzeylerde gerçekleşti. Zirve değerindeki yükseliş total testosteron için anlamlıyken ( $p<0.05$ ) serbest testosteron için anlamlı değildi. Bununla beraber delta değerleri bakımından anlamlı farklılık yoktu.



**Şekil 15.** Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında hCG uygulamasına total testosteron yanıtının kontrollerle karşılaştırılması (eritropoietin tedavisinden önce)





**Şekil 16.** Hemodiyaliz ve SAPD hastalarında hCG uygulamasına serbest testosteron yanıtının kontrollerle karşılaştırılması (eritropoietin tedavisinden sonra)

Bazal testosteron ve hCG'e testosteron yanıtı bakımından SAPD hastalarıyla kontrol grubu değerleri tedavi öncesinde olduğu gibi birbirine paralellik arz ediyordu. Bununla beraber SAPD hastalarında hCG uygulamasına yanıt olarak testosteron düzeyleri tedavi öncesine ve kontrollere göre daha fazla yükseldi. Bununla beraber bu yükseliş sadece serbest testosteron düzeyi için anlamlıydı (tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında,  $p < 0.05$ ).



## TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliğinde, hipotalamus hipofiz gonad aksı da içinde olmak üzere, hipotalamus hipofiz hedef organ ilişkilerinde önemli patofizyolojik değişiklikler gelişmektedir (1,8,9,10,11,33). Üremik erkek çocuklarda kemik yaşının geri kalması ve ergenlik gecikmesi sık rastlanan sorunlardır (33). Cinsel fonksiyonlar son dönem böbrek yetmezliği olan erkek ve kadınlarda olumsuz yönde etkilenmektedir (28,45). Üremik erkeklerde yeterli diyaliz uygulanmasına rağmen fertilitede bozulma, libido ve cinsel performansta azalmayla sık karşılaşılmaktadır (2,33,35,46). Fertilitede bozulma, libido ve cinsel güçte azalma klinik hipogonadizm tablosunun belirtileridir. Üremik hipogonadizm, düşük testosteron düzeyleri ve yükselmiş FSH ve LH düzeyleriyle bir hipergonadotropik hipogonadizm örneğidir (2,11,33,35,46). Hiperprolaktinemi üremik hipogonadizmin endokrin

özelliklerinden biridir, ayrıca seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) düzeyinin de normal olduğu gösterilmiştir (28,47).

Holdsworth ve arkadaşları erkek hemodiyaliz hastalarında hipofiz-testis aksını değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmada bazal LH ve FSH düzeyinin yüksek olmasına rağmen testosteron düzeyinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada LHRH uyarısından sonra LH yanıt eğrisi altındaki alanın sağlıklılarla kıyaslandığında büyük bulunduğu bildirilmiştir. Holdsworth ve arkadaşları tespit edilen yüksek LH düzeylerinin bu hormonun artmış üretimine ve radyoaktif işaretleme yöntemiyle yaptıkları klirens çalışmalarının sonucunda metabolik klirensindeki azalmaya bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar hastaların bir kısmına testis biyopsisi yaparak, bu hastalarda testis histolojilerinin azalmış spermatogenetik fonksiyonu yansıttığını göstermişlerdir (2).

Talbot ve arkadaşları, hemodiyaliz hastalarında ve renal transplantasyon sonrası izlenen hastalarda plazma LH düzeyinin sağlıklılara göre yüksek olduğunu bulmuşlardır. Talbot ve arkadaşları, LH düzeyindeki bu yüksekliğin daha çok immunoreaktif LH'a bağlı olduğunu ileri sürmüşler, bu hastalarda biyoaktif / immunoreaktif LH oranının azaldığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarının testosteron düzeyleri kontrollerle benzer bulunmuştur (28).

Talbot ve arkadaşları, üremide biyoaktif LH'un pulsatil salınma özelliğinin bozulduğunu ve böbrek transplantasyonu sonrasında bu bozukluğun kısmen düzeldiğini göstermişlerdir (28).

Biz, son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz veya SAPD uygulanan anemik erkeklerden oluşan hasta grubumuzda sağlıklı kontrollere göre serum bazal LH, GH ve prolaktin düzeylerinin yüksek olduğunu gözledik. Hasta

gruplarında bazal FSH düzeyleri de kontrollere göre yüksek bulundu, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bazal testosteron düzeyleri bakımından SAPD hastalarıyla kontrol grubu arasında önemli farklılık bulunamazken, hemodiyaliz hastalarının bazal testosteron düzeyleri hem sağlıklılara hem de SAPD hastalarına göre düşük bulundu. Eksojen LHRH uygulamasına FSH yanıtı bakımından hemodiyaliz ve SAPD hastalarıyla kontrol grubu arasında fark yoktu. Her iki hasta grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında eksojen LHRH uygulamasına LH yanıtı abartılıydı. SAPD hastalarında eksojen LHRH uygulamasına yanıt olarak GH düzeyi yükseldi.

Ramirez ve arkadaşları, beş anemik erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bazal prolaktin ve LH düzeylerinin yüksek, eksojen GnRH uygulamasına LH yanıtının abartılı, FSH yanıtının ise baskılanmış olduğunu buldular. Aynı araştırmacılar, bu hastalarda eritropoietin kullanarak anemiyi düzelttikten sonra bazal GH ve prolaktin düzeyinin ve GnRH uygulamasına FSH yanıtının normale döndüğünü bildirmişlerdir (8).

Bizim çalışmamızda, anemi eritropoietin kullanılarak düzeltildikten sonra hemodiyaliz hastalarında bazal GH, LH, prolaktin düzeyleri aynı şekilde yüksek kalmaya devam etti. SAPD hastalarında tedavi öncesinde yüksek bulunan LH, GH ve prolaktin düzeylerinde düşüş gözlemlendi. Bununla beraber tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında aradaki fark sadece bazal LH düzeyi için anlamlıydı ( $p < 0.005$ ) ve gözlenen düşüğe rağmen sözkonusu hormon düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yine yüksekti. Anemi tedavi edildikten sonra, eksojen LHRH uygulamasına abartılı LH yanıtı her iki hasta grubunda da devam ediyordu. Hemodiyaliz hastalarında bazal LH düzeyinde tedavi öncesine göre önemli değişiklik olmazken, LH zirve değerinde düşme ve LH yanıt eğrisinin altındaki alanda küçülme gözlemlendi, ancak sözkonusu

değerler için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. SAPD hastalarında bazal LH düzeyinde tedavi öncesine göre düşüş ( $p<0.05$ ) gözlenmesine karşın LH zirve ve AUC değeri bakımından değişiklik gözlenmedi.

SAPD hastalarında LHRH uygulamasına paradoksik GH yanıtı tedaviden sonra da devam ediyordu. Bununla beraber paradoksik yanıtın şiddeti azalmıştı; GH için bazal, zirve ve yanıt eğrisinin altındaki alan değerinde azalma olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ve sözkonusu değerler kontrollere göre hala yüksekti ( $p<0.01$ ,  $p<0.05$  ve  $p<0.05$ ).

Üremik hastalarda GH bazal düzeylerinin yüksek, hipoglisemi, arginin ve L-dopa gibi fizyolojik uyarılara GH yanıtının bozulmuş ve düzensiz olduğu; glukoz yüklenmesi, glukagon ve TRH uygulanmasına paradoksik GH yanıtı olduğu daha önce yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (8,10,48). Böbrek yetmezliği hastalarında TRH'un neden olduğu GH salınımı ilk kez Gonzales-Barcena ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (10). TRH'un birçok patolojik durumda GH için nonspesifik bir uyarıcı rolü oynadığı ileri sürülmüştür (10). Normal insanlarda TRH uygulanması GH salınımını artırıcı etkiye sahip değildir ve meydana gelen paradoksik yanıtla akromegali, hipotiroidi, anoreksiya nervoza, diabetes mellitus ve karaciğer sirozu gibi patolojik durumlarda sıklıkla karşılaşılmaktadır (10). Bu anormal yanıtın mekanizması açık değildir. Paradoksik yanıt, TRH uyarısından sonra hipotalamustan somatostatin salınımının azalması veya GHRH'un salınımının artmasına bağlı olabilir (10). Glukoz yüklenmesi, glukagon ve TRH'a paradoksik GH yanıtı daha önce bildirilmiş olmasına karşın, SAPD hastalarında, LHRH uygulamasına paradoksik GH yanıtı ilk kez bizim çalışmamızla bildirilmektedir. SAPD hastalarında, LHRH uygulamasına paradoksik GH yanıtı bu hastalarda gelişmiş hipotalamik bozukluğun bir diğer işareti olabilir. Öte yandan LHRH

uygulamasına paradoksik GH yanıtının, SAPD hastalarında gelişirken hemodiyaliz hastalarında gelişmemesinin sebebi açık değildir.

Ramirez ve arkadaşları, anemisi olan beş hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada eritropoietin kullanarak anemiyi düzelttikten sonra TRH'a paradoksik GH yanıtının ortadan kalktığını gözlemişlerdir (8). Biz de çalışmamızda SAPD hastalarında tedavi öncesinde gözlenen paradoksik GH yanıtının şiddetinin azaldığını, fakat normale dönmediğini gözledik. Eritropoietinin hormonal mekanizmalarla ne şekilde bir etkileşime girdiği açık değildir. Ramirez ve arkadaşları, anemiyi düzeltmenin nutrisyonel durumda göreceli bir iyileşmeye yol açarak paradoksik yanıtı ortadan kaldırdığını ileri sürmüşlerdir. Öte yandan Allegra ve arkadaşları daha önce yaptıkları bir çalışmada, bazal GH düzeylerinin ve tolbutamide veya glukoz yüklenmesine GH yanıtının beslenme bozukluğu olan ve iyi beslenen prediyaliz ve hemodiyaliz hastalarında aynı olduğunu bulmuşlardı (48). Diez ve arkadaşları, prediyaliz, hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, akut eritropoietin infüzyonunun paradoksik GH yanıtını ortadan kaldırdığını ortaya koymuşlardır (10). İki çalışma hasta popülasyonlarının özellikleri bakımından birbirinden farklıdır. Diez ve arkadaşlarının çalışmasında eritropoietin akut infüzyonla verilmiştir ve aneminin düzeltilmesi sözkonusu değildir. Bu durumda eritropoietinin hipotalamus ve hipofiz düzeyinde doğrudan etkisinin olması da mümkün görünmektedir.

Kokot ve arkadaşları ileri ve orta derecede anemisi olan erkek hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada, her iki grupta bazal LH ve FSH düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Kokot ve arkadaşları anemik hastalarda eritropoietin tedavisinden sonra abartılı LH ve FSH yanıtının, orta derecede anemisi olup eritropoietin verilmeyen hastalara göre azaldığını bularak, eritropoietin

tedavisinden sonra gözlenen düzelmelerin tek başına aneminin düzeltilmesine bağlı olmadığı, eritropoietinin gonadotropin üreten hücreler üzerine doğrudan etkili olabileceği sonucuna varmışlardır (41).

Diez ve arkadaşları yakın geçmişte yaptıkları çalışmada, orta derecede anemisi olan erkek SAPD hastalarında akut eritropoietin uygulamasının GnRH uygulamasına abartılı LH yanıtının şiddetini azalttığını bulmuşlardır. Diez ve arkadaşlarının bulguları da eritropoietinin doğrudan etkili olduğu görüşünü desteklemektedir (11).

Eritropoietinin doğrudan etkili olduğu görüşünü destekleyen ilgi çekici bir çalışma da Foresta ve arkadaşlarına aittir. Foresta ve arkadaşları, erkeklerde eritropoietin infüzyonunun spermatik ven düzeyinde testosteron düzeylerini artırdığını bularak, eritropoietinin insan Leydig hücreleri üzerinde doğrudan etkili olduğunu göstermişlerdir (42).

Çalışmamız Diez ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olmakla birlikte iki çalışma arasında önemli farklılıklar vardır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda sadece SAPD hastaları değil aynı zamanda hemodiyaliz hastaları da bulunuyordu. Hastaların ileri derecede anemisi vardı ve eritropoietin kullanılarak düzeltildi. Dolayısıyla Diez ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak uzun süreli eritropoietin tedavisinin etkileri araştırıldı. LHRH testine ek olarak testiküler yanıtı değerlendirmek üzere aynı hastalara hCG testi yapıldı.

Bizim çalışmamızda, tedaviden sonra bazal testosteron düzeyleri her iki hasta grubunda yükseldi. Hemodiyaliz hastalarında testosteron düzeylerindeki yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildi ve testosteron düzeyleri kontrol değerlerinin hala altındaydı; bununla beraber tedaviden sonra testosteron düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. SAPD

hastalarında bazal testosteron düzeylerindeki artış serbest testosteron için anlamlıydı ( $p<0.05$ ) ve ilgi çekici olarak bu artışla SAPD hastalarının testosteron düzeyleri sağlıklı kontrol grubu değerlerinin de üzerine çıktı (fark istatistiksel olarak anlamlı değildi). Anemi tedavi edilmeden önce hemodiyaliz hastalarında hCG uygulamasına testosteron yanıtı kontrollere göre daha düşük düzeyde gerçekleşirken; SAPD hastalarıyla kontrol grubu arasında hCG'e testosteron yanıtı bakımından farklılık yoktu. Anemi düzeltildikten sonra hemodiyaliz hastalarında hCG uygulamasına testosteron yanıtı kontrollere göre yine düşük düzeylerde gerçekleşti. Öte yandan SAPD hastalarında hCG uygulamasına testosteron yanıtı tedavi öncesine ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeyde gerçekleşti. Bununla beraber fark anlamlı değildi.

Çalışmamızda SAPD hastalarında anemi tedavisinden önce ve sonra hCG uygulamasına testosteron yanıtının sağlıklı kontrollerden farksız olduğu bulundu. Hemodiyaliz hastalarındaysa SAPD hastalarından farklı olarak hem bazal testosteron düzeyleri hem de hCG uygulamasına testosteron yanıtı düşük olarak bulundu. Hemodiyaliz hastalarının total ve serbest testosteron düzeyleri SAPD hastalarından düşüktü (aradaki fark sadece total testosteron düzeyleri için anlamlıydı,  $p<0.05$ ). Hemodiyaliz hastalarında hCG uygulamasından sonra total testosteron zirve değeri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü ( $p<0.05$ ); serbest testosteron zirve değeri de düşük olmasına karşın aradaki fark anlamlı değildi. Hemodiyaliz hastalarının total ve serbest testosteron düzeyleri SAPD hastalarından düşüktü (aradaki fark sadece total testosteron düzeyleri için anlamlıydı,  $p<0.05$ ). Bu çalışmada hasta gruplarında bazal testosteron düzeyleri, hCG uygulamasına testosteron yanıtına bakıldığında hemodiyaliz hastalarının aksine SAPD hastalarında testis fonksiyonları korunmuş görünmektedir. Bu sonuç Holdsworth ve arkadaşları

ve Ramirez ve arkadaşlarının sonuçlarına ters düşmektedir. Holdsworth ve arkadaşları üremik hastalarda testis histolojisinin azalmış spermatogenezi yansıttığını ortaya koymuşlar ve bu durumdan üremik toksinlerin sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdi. Ramirez ve arkadaşları ise kronik hemodiyaliz uygulanan erkek hastalarda bazal testosteron düzeylerini düşük bulmuşlar ve hCG uygulamasına testosteron yanıtının normalin altında olduğunu bildirmişlerdir. Bununla beraber Holdsworth ve Ramirez'in çalışmalarında hastaların tümünü hemodiyaliz hastaları oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda hemodiyaliz hastalarının sonuçlarıyla Holdsworth ve Ramirez'in sonuçları birbirine ters değildir. SAPD uygulamasının düşük-orta molekül ağırlıklı üremik toksinlerden daha iyi bir temizlenme sağladığı bilinmektedir. Üremik toksisiteden başlıca düşük-orta molekül ağırlıklı üremik toksinlerin sorumlu tutulduğu hatırlanırsa, SAPD hastalarında gonadal dokunun üremik toksinlerin olumsuz etkisine daha az maruz kalmış olması mümkündür.

Öte yandan eritropoietin ile anemi düzeltildikten sonra bazal testosteron düzeylerinin yükselmesi, SAPD hastalarında hCG uygulamasına testosteron yanıtının tedavi öncesine göre daha yüksek düzeylerde gerçekleşmesi eritropoietinin bu hastalarda eksojen ve endojen LH'ya cevaplılığı artırmasına bağlı olabilir (eritropoietin üremik hastalarda eksojen ve endojen LH'ya cevaplılığın artmasına yol açmaktadır).

Üremik hastalarda eritropoietin tedavisiyle hemoglobinin 11-12 g/dl'ye çıkarılması önerilmektedir (49) ve bizim çalışmamızda bu hedefe ulaşılmıştır. Bu önerinin temelinde hemoglobinin düzeyinin 10 g/dl'nin altında olduğu durumlarda morbidite ve mortalitenin arttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bununla beraber yakın çalışmalarda üremik hastalarda hemoglobinin



düzeyinin normale çıkarılmasının ek faydalar sağlayabileceği gösterilmiştir (50). Kronik böbrek yetmezliğinin anemisi bir hormon eksikliği durumudur ve Addison hastalığı, hipotiroidi, ve diabetes mellitus gibi hormon eksikliğinin sözkonusu olduğu birçok durumda hormon replasman tedavisinin başlıca hedefi normal hormon konsantrasyonlarının sağladığı fizyolojik etkileri taklit etmektir. Bizim çalışmamızda da hemoglobün düzeyinin normale getirilmesi durumunda endokrin anormalliklerin de tam olarak düzelmesi beklenebilir.

Sonuç olarak son dönem böbrek yetmezliği hemodiyaliz veya SAPD uygulanan anemik erkek hastalarda eritropoietin kullanarak aneminin düzeltilmesi hipotalamus hipofiz gonad aksındaki bozukluklarda sadece kısmi bir düzelme sağlamaktadır. Eritropoietin tedavisinden sonra sözkonusu endokrin bozuklukların düzelmesi, tek başına hipotalamus hipofiz alanlarının aneminin düzeltilmesine bağlı daha iyi oksijenizasyonuna bağlanamaz. Eritropoietinin, hipotalamus, hipofiz ve gonad üzerine doğrudan etkiye (tropik etki) sahip olması kuvvetle olasıdır. Eritropoietinin hormonal mekanizmalarla ne şekilde etkileşime girdiği bugün için açık değildir.

## SONUÇLAR

1. Anemisi olan erkek hemodiyaliz ve SAPD hastalarında, bazal LH, GH ve prolaktin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Bazal FSH düzeyleri de yüksek bulunmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

2. Bazal LH, GH ve prolaktin düzeyleri anemi eritropoietin kullanılarak düzeltildikten sonra da yüksek bulundu. Bazal LH düzeyi SAPD hastalarında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşmesine rağmen kontrol değerlerinin üzerindeydi.

3. Eksojen LHRH uygulamasına LH yanıtının her iki hasta grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında abartılı olduğu gözlemlendi. Abartılı LH yanıtı her iki hasta grubunda tedaviden sonra da devam ediyordu.

4. SAPD hastalarında LHRH uygulandıktan sonra GH düzeyinin paradoksik olarak yükseldiği gözlemlendi. Eritropoietin tedavisi paradoksik GH yanıtını ortadan kaldırmadı, bununla beraber yanıt şiddetinde azalma izlendi.

5. Hemodiyaliz hastalarında tedaviden önce sağlıklılara ve SAPD hastalarına göre bazal testosteron düzeylerinin düşük, hCG uygulamasına testosteron cevabının ise zayıf olduğu gözlemlendi. Tedaviden sonra testosteron bazal düzeylerinde ve hCG uygulamasına istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir yükselme izlenmesine karşın testosteron düzeyleri yine de kontrollerin altındaydı. Bununla beraber tedaviden sonra testosteron düzeylerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6. Bazal testosteron düzeyleri ve hCG uygulamasına testosteron yanıtı bakımından tedaviden önce ve sonra, SAPD hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

7. Eritropoietin tedavisinden sonra SAPD hastalarında serbest testosteron düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yükselerek sağlıklı kontrol değerlerinin de üzerine çıktığı izlendi.

8. Bu bulguların ışığında üremik hastalarda gelişen hipotalamus-hipofiz-gonad aksı anormalliklerinin eritropoietin tedavisinden sonra kısmen düzeldiği söylenebilir. Bununla beraber eritropoietin kullanılarak anemi kısmen düzeltilmiştir ve tam düzeltmenin hipotalamus-hipofiz-gonad aksı anormalliklerinde daha ileri bir düzelme sağlayıp sağlamayacağını anlamak üzere yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. Hasta popülasyonumuzdaki SAPD hastalarında testis fonksiyonları korunmuş görünmektedir.

10. Eritropoietin tedavisinden sonra hasta gruplarında, bazal ve hCG'e yanıt testosteron düzeylerinin artması, gonadal dokunun (Leydig hücrelerinin) endojen ve eksojen LH'a duyarlılığının artması nedeniyle olabilir.

## ÖZET

Üremik hastalarda gelişen bazı endokrin anormalliklerin rekombinan insan eritropoiteini tedavisi sırasında düzeldiği bildirilmiştir. Bu çalışmada hipotalamus-hipofiz-testis (HHT) fonksiyonları SAPD ve hemodiyaliz hastalarında EPO tedavisinden önce ve sonra değerlendirildi.

Bu çalışma kronik böbrek yetmezliği olan 21 anemik erkek hasta ve 22 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların hiçbiri diyabetik değildi. Bazal ölçümler için kan örneği alındıktan hemen sonra tüm hastalara 100µgr LHRH iv uygulandı ve üç saat boyunca her 30 dakikada bir kan alınarak FSH, LH ve GH düzeyleri ölçüldü. İlk testten en az iki gün sonra hCG testi uygulandı. 2000 IU hCG im uygulandı ve 48 saat sonra tekrar edildi. Her iki hCG uygulamasından 48

saat sonra alınan kan örneklerinde total ve serbest testosteron düzeyleri ölçüldü. Anemi EPO ile düzeltildikten sonra LHRH ve hCG testleri tekrar edildi.

Anemi EPO kullanılarak düzeltilmeden önce her iki hasta grubunda HHT aksı anormallikleri tespit edildi. Her iki hasta grubunda bazal prolaktin, GH ve LH düzeyleri yüksekti ve LHRH'a abartılı LH yanıtı izleniyordu. SAPD hastalarında LHRH uygulamasına paradoksik GH yanıtı izlendi. hemodiyaliz hastalarında total ve serbest testosteron düzeyleri düşüktü ve hCG uygulandıktan sonra yükselmesine rağmen kontrol değerlerinin altında kaldı. Öte yandan bazal testosteron düzeyleri ve hCG uygulamasına testosteron yanıtı bakımından SAPD hastalarıyla kontroller arasında fark gözlenmedi.

Anemi EPO kullanılarak düzeltildikten sonra hasta gruplarında LHRH'a FSH ve LH yanıtında bir değişiklik gözlenmedi. SAPD hastalarında LH'un bazal düzeyinde önemli ölçüde düşüş izlenmesine rağmen LH yanıt eğrisinin altındaki alan kontrollere göre hala büyüktü. SAPD hastalarında bazal GH düzeyinde önemli düşüş izlenmesine rağmen normale dönmedi ve tedavi paradoksik GH yanıtını ortadan kaldırmadı ancak yanıtın büyüklüğünü azalttı. Tedaviden sonra hemodiyaliz hastalarında serum testosteron düzeyleri ve hCG'e testosteron yanıtında önemli değişiklik olmadı. Öte yandan SAPD hastalarında serbest testosteron düzeyi önemli ölçüde yükseldi ve hCG uygulamasına testosteron yanıtı kontrol değerlerinin üzerindeydi.

Bu bulgular üremik hastalarda hipotalamus hipofiz düzeyinde bir bozukluk ve gonadal dokunun gonadotropinlere cevaplılığında azalmaya işaret etmektedir. EPO ile aneminin düzeltilmesi bu endokrin bozukluklarda kısmi bir düzelmeye sağlamaktadır. EPO tedavisi üremik erkek hastalarda gonadal dokunun endojen ve eksojen LH'a duyarlılığının artmasını sağlıyor olabilir. EPO tedavisinin

hormonal mekanizmalarla ne şekilde etkileşime girdiği açık değildir. Bu değişiklikler anemi düzeltildikten sonra hipotalamus-hipofiz alanlarının daha iyi oksijenizasyonu sonucu olabileceği gibi EPO doğrudan düzenleyici etkide bulunuyor da olabilir.

## SUMMARY

In uremic patients, some endocrine abnormalities have been reported to improve during the treatment with recombinant human erythropoietin (EPO). In this study, we evaluated hypothalamo-pituitary-testicular function before and after EPO therapy in uremic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and regular hemodialysis (HD).

Twenty one male anemic patients with chronic renal insufficiency were studied. Twenty two healthy volunteers with normal renal function matched for age were studied as controls. There were 10 patients on CAPD and 11 patients on HD. None of the patients were diabetic. In all patients after basal estimations of FSH, LH, GH and prolactin, a bolus of 100 $\mu$ gr LHRH was administered intravenously. Levels of FSH, LH and GH were measured in blood samples collected every 30 minutes of the three-hour test period. In all patients, at least two

days after the first stimulation test, hCG test was performed. After estimations of serum total and free testosterone levels, 2000 IU of hCG was given intramuscularly and repeated 48 hours later. Total and free testosterone were measured in blood samples collected before and 48 hours after two injections of hCG. After correction of anemia with exogenous EPO, LHRH and hCG tests with the protocol as that described above were repeated.

Before correction of anemia with EPO, both HD patients and CAPD patients have abnormal hypothalamo-pituitary-testicular functions, including hyperprolactinemia and elevated basal levels of LH with exaggerated response to LHRH. The patients on HD have elevated basal levels of GH. The patients on CAPD have elevated basal levels of GH with paradoxical response to LHRH. The patients receiving HD showed abnormally low levels of total testosterone and free testosterone in the presence of elevated LH levels. Although the testosterone levels increased after administration of hCG, these levels were lower than the control values. Conversely, basal levels of testosterone and response to hCG administration were similar between the patients on CAPD and healthy controls.

After correction of anemia with EPO, no serum changes in the FSH and LH responses to LHRH were observed in both patient groups. In CAPD patients basal levels of LH reduced significantly, but the area under the response curve (AUC) of LH was still greater than the controls. In HD patients, no serum changes in basal GH levels and GH responses to LHRH were observed. In CAPD patients, basal GH levels reduced significantly, but not normalized. The correction of anemia did not eliminate the paradoxical response but reduced the magnitude of the response. Serum testosterone levels in HD patients were slightly higher after correction of anemia, but were still below the normal levels. On the other hand, in



CAPD patients, serum free testosterone levels increased significantly and testosterone response to hCG administration was slightly higher than the controls after correction anemia.

These results indicate a defect at the level of hypothalamus and pituitary gland and responsiveness of gonadal tissue to gonadotropins. Correction of anemia with EPO partially improves some of these endocrine disorders. EPO treatment may lead an increase in the responsiveness of gonadal tissue to endogenous and exogenous LH in male uremic patients. A better oxygenation of the hypothalamo-pituitary areas may give rise to an improvement in some endocrine dysfunction, however, a direct modulatory action of EPO may not be ruled out. Preservation of gonadal function in male patients on CAPD may be associated with better clearance of middle molecular weight solutes due to the dialytic modality.

## KAYNAKLAR

- 1) Ramirez G, Jubiz W, Gutch CF, Bloomer HA, Siegler R, Kolff WJ. Thyroid abnormalities in renal failure. A study of 53 patients on chronic hemodialysis. *Ann Int Med* 1973; 79: 500-504.
- 2) Holdsworth S, Atkins R, de Kretser D. The pituitary-testicular axis in men with renal failure. *N Engl J Med* 1977; 296: 1245-1249.
- 3) Lim VS, Fang VS, Katz AI, Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest* 1977; 60: 522-534.
- 4) Utaş C, Keleştimur F, Kahraman İ, Düşünsel R, Yücesoy M. Thyroid hormone profile and thyrotropin (TSH) surge alterations in patients with end-stage renal disease: evidence of hypothalamic- pituitary dysfunction. *Endokrinolojide yönelişler* 1994; 3:15-18.

- 5) Massry SG. Pathogenesis of uremic toxicity. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds), *Textbook of Nephrology*. Williams & Wilkins, Baltimore 1998, pp 1270-1324.
- 6) Utaş C, Keleştimur F, Saraç K, Düşünsel R, Yücesoy M. Thyroid volume in uremic patients. *Turkish Journal of Medical Sciences* 1994; 22: 1-4.
- 7) Utaş C, Keleştimur F, Oymak O, Akpolat T, Arınsoy T. Hypothalamo-pituitary axis in chronic renal failure patients on erythropoietin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 6, A269.
- 8) Ramirez G, Bittle PA, Sanders H, Bercu BB. Hypothalamo-hypophyseal thyroid and gonadal function before and after erythropoietin therapy in dialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74: 517-524.
- 9) Ramirez G, Bittle PA, Sanders H, Rabb HAA, Bercu BB. The effects of corticotropin and growth hormone releasing hormones on their respective secretory axes in chronic hemodialysis patients before and after correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 78: 63-69.
- 10) Diez JJ, Iglesias PL, Sastre J et al. Influence of erythropoietin on paradoxical responses of growth hormone to thyrotropin-releasing hormone in uremic patients. *Kidney Int* 1994; 46: 1387-1391.
- 11) Diez JJ, Iglesias P, Bajo MA, Alvaro F, Selgas R. Effects of erythropoietin on gonadotropin responses to gonadotropin-releasing hormone in uremic patients. *Nephron* 1997; 77: 169-175.
- 12) Semple CG, Beastall GH, Henderson IS, Thomson JA, Kennedy AC. Thyroid function and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1982; 32: 249-252.

- 13) Kerr DJ, Singh VK, Tsakiris D, mcConnell KN, Junor BJR, Alexander WD. Serum and peritoneal dialysate thyroid hormone levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1986; 43: 164-168.
- 14) Pagliacci MC, Pelicci G, Grignani F, et al. Thyroid function tests in patients undergoing maintenance dialysis: characterization of the 'low-T4 syndrome' in subjects on regular hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1987; 46: 225-230.
- 15) Mallamacci F, Zoccali C, Ciccarelli M, Briggs JD. Autonomic function in uremic patients treated by hemodialysis or CAPD and in transplant patients. *Clin Nephrol* 1986; 25: 175-180.
- 16) Çamsarı T. Diyaliz yeterliliği. In: Akçiçek SF (ed), Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Temel Bilgiler Kitabı. Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova , İzmir 1997, ss159-168.
- 17) Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin yapısı ve fonksiyonları. In: İliçin G, Biberoglu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G (eds), Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara1996, ss 685-699.
- 18) Sungur C, Akpolat T. Böbreklerin temel fonksiyonları ve düzenlenmesi. In: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (eds), Nefroloji El Kitabı. Güzel Sanatlar Matbaası, İstanbul 1999, ss 1-14.
- 19) Brady HB, Brenner BM. Pathogenetic mechanisms of glomerular injury. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine, 14<sup>th</sup> edition. Mc Graw Hill, USA, pp 1529-1536.
- 20) Hörl WH. Genesis of the uraemic syndrome. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds), Oxford Textbook of

Clinical Nefrology, 2<sup>nd</sup> edition. Oxford University Press, Oxford 1998, pp 1821-1830.

21) Akpolat T, Utaş C. Böbrek yetmezliği: genel bilgiler. In: Akpolat T, Utaş C (eds), Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Erciyes Üniversitesi Matbaası, Kayseri 1997, ss 1-10.

22) Lazarus J M, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine, 14<sup>th</sup> edition. Mc Graw Hill, USA, pp 1513-1520.

23) Molvalılar, S. Endokrin sistem hastalıklarında klinik ve biyoşimik bulgular. In: Molvalılar S (ed), İç Hastalıkları (Semiyoloji). Alfa Basım Yayım Dağıtım, İstanbul 1997, ss 363-405.

24) Rabkin R, Dahl DC. Role of kidney in hormone metabolism. In: Massry SG, Glassock RJ (eds), Textbook of Nephrology. Williams & Wilkins, Baltimore 1998, pp 161-171.

25) Massry SG, Smogorzewski M. Metabolik and Endocrine abnormalities in Acute Renal Failure. In: Massry SG, Glassock RJ (eds), Textbook of Nephrology. Williams & Wilkins, Baltimore 1998, pp 1004-1013.

26) Yalçın AU, Akpolat T. Kronik böbrek yetmezliği. In: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G (eds), Nefroloji El Kitabı. Güzel Sanatlar Matbaası, İstanbul 1999, ss 252-282.

27) Schaefer F, Wiecek A, Ritz E. Pathomechanisms of endocrine disorders in uraemia. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds), Oxford Textbook of Clinical Nefrology, 2<sup>nd</sup> edition. Oxford University Press, Oxford 1998, pp 1854-1866.

- 28) Talbot JA, Rodger RS, Robertson WR. Pulsatile bioactive luteinizing hormone secretion in men with chronic renal failure and following renal transplantation. *Nephron*1990; 56: 66-72.
- 29) Rabkin R, Unterhalter SA, Duckworth WC. Effect of prolonged uremia on insulin metabolism by isolated liver and muscle. *Kidney Int* 1979; 1: 433-439.
- 30) Ingbar SH. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW (eds), *Williams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders, Philadelphia 1986, pp: 682-686.
- 31) Sencer E. Hipotalamo-hipofizer sistemin fizyolojisi, fonksiyonlarının değerlendirilmesi. In: Büyüköztürk K (ed), *İç Hastalıkları*. İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, İstanbul 1992, ss 218-222.
- 32) Turnbridge WM, Home PD. Diabetes and endocrinology, in *clinical practice*. Edward Arnold, London1991, pp 175-188.
- 33) Veldhuis JD, Wilkowski MJ, Zwart AD et al. Evidence for attenuation of hypothalamic gonadotropin- releasing hormone (GnRH) impulse strength with preservation of GnRH pulse frequency in men with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 76:648-654.
- 34) Sawin CT, Longcope C, Schmitt GW, Ryan RJ. Blood levels of gonadal hormones in gynecomastia associated with chronic hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1973, 36: 988-990.
- 35) Barton CH, Mirahmadi MK, Vaziri ND. Effects of long term testosterone administration on pituitary-testicular axis in end-stage renal failure. *Nephron* 1982; 31: 61-64.
- 36) Lim VS, Henriquez C, Sieversten G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Int Med* 1980; 93: 21-27.

- 37) Fenton SSA, Schaubel DE., Desmeules M et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997, 30: 334-342.
- 38) Oymak,O. Sürekli ayaktan periton diyalizi. In: Akpolat T, Utaş C (eds), *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*. Erciyes Üniversitesi Matbaası, Kayseri 1997, ss 108-121.
- 39) Utaş C ,Akpolat T. Hematolojik sorunlar ve eritropoietin kullanımı. In: Akpolat T, Utaş C (eds), *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*. Erciyes Üniversitesi Matbaası, Kayseri 1997, ss 154-167.
- 40) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Eng J Med*; 316: 73-78.
- 41) Kokot F, Wiecek A, Grzeszczak W, Klin M. Influence of erythropoietin treatment on follitropin and lutropin response to luliberin and plasma testosterone levels in haemodialyzed patients. *Nephron* 1990; 56: 126-129.
- 42) Foresta C, Mioni R, Bordon D, Miotto D, Montini G, Varotto A. Erythropoietin stimulates testosterone production in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 753-756.
- 43) Trainer PJ, Besser M. *The Bart's Endocrine Protocols*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1995, pp 10-11.
- 44) Trainer PJ, Besser M. *The Bart's Endocrine Protocols*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1995, pp 44.
- 45) Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: A reappraisal. *Kidney Int* 1981; 19: 317-323.

- 46) Bommer J. Sexual disorders. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds), Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2<sup>nd</sup> edition. Oxford University Press, Oxford 1998, pp 1866-1885.
- 47) Ramirez G, O'Neill WM, Bloomer HA, Jubiz W. Abnormalities in the regulation of prolactin in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977; 45: 658-661.
- 48) Allegra V, Amendolagine F, Mengozzi G, Tenti M, Vasile A. Growth hormone secretion abnormalities in uremic patients: which is the role of impaired glucose hypothalamic sensitivity? *Nephron* 1988; 48: 76-77.
- 49) NFK-DOQI™ Work Group. NFK-DOQI™ clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl 3): S192-S240.
- 50) Jacobs C. Normalization of haemoglobin: why not? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Suppl 2): 75-79.



**Ek Tablo I.** Hastaların genel özellikleri.

HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ												
No	Yaş	Primer tanı	Diyaliz türü	Diyaliz süresi (ay)	Tedavi süresi (ay)	Htc'de artış (%)	Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri					
							Hb (g/dl)		BUN		Kreatinin	
							Ö	S	Ö	S	Ö	S
1	29	Bilinmiyor	SAPD	20	4	9	8.0	11.2	70	51	9.2	12.5
2	29	Bilinmiyor	SAPD	5	4	9	7.6	11.4	57	49	9.2	9.6
3	19	Kronik glomerülonefrit	SAPD	20	3	13	7.3	11.1	58	58	13.4	12.5
4	28	Kronik glomerülonefrit	SAPD	24	2	9	8.7	11.5	65	50	10.1	10.7
5	39	Bilinmiyor	SAPD	21	3	12	7.3	11.8	50	61	9.7	9.8
6	29	Bilinmiyor	SAPD	15	5	9	8.2	11.6	72	83	13.2	13.8
7	29	Bilinmiyor	SAPD	2	4	18	6.5	11.4	46	50	12.9	10.4
8	56	Hipertansif glomerülonefroz	SAPD	2	2	10	8.4	11.6	85	75	8.6	6.8
9	29	Kronik glomerülonefrit	SAPD	3	2	10	7.9	11.1	47	31	7.3	4.1
10	46	Hipertansif glomerülonefroz	SAPD	11	3	13	7.7	11.5	58	46	13.1	12.7
11	62	Hipertansif glomerülonefroz	Hemodiyaliz	2	4	6	8.7	11.6	75	57	9.8	8.1
12	33	Bilinmiyor	Hemodiyaliz	18	3	6	8.1	11.0	56	39	9.1	8.7
13	23	Kronik glomerülonefrit	Hemodiyaliz	18	5	15	7.1	11.3	72	67	11.6	13.9
14	18	Bilinmiyor	Hemodiyaliz	2	4	16	5.9	11.0	80	65	12.1	12.1
15	27	Bilinmiyor	Hemodiyaliz	18	5	13	6.4	11.0	67	74	12.0	14.7
16	29	Bilinmiyor	Hemodiyaliz	12	4	15	6.4	11.0	87	75	11.7	13.3
17	51	Kronik glomerülonefrit	Hemodiyaliz	36	3	9	7.8	11.3	64	55	12.7	14.9
18	35	Bilinmiyor	Hemodiyaliz	18	6	10	6.1	11.0	71	60	8.8	7.7
19	58	Obstrüktif nefropati	Hemodiyaliz	22	3	12	7.8	11.1	55	50	11.6	7.8
20	26	Bilinmiyor	Hemodiyaliz	24	2	14	8.2	13.1	75	66	7.6	7.7
21	38	Kronik glomerülonefrit	Hemodiyaliz	12	4	18	8.8	11.1	60	71	9.8	12.9

**Ek Tablo II.** Hastaların bazal hormon düzeyleri, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra (Ö: önce, S:sonra).

Hasta No	Diyaliz türü	FSH		LH		GH		T.Testosteron		S.Testosteron		Prolaktin	
		Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S
1	SAPD	3.35	3.65	5.31	7.58	1.30	2.20	667.00	769.00	25.54	30.64	17.82	14.36
2	SAPD	20.10	21.11	26.50	15.53	0.10	1.72	439.00	601.00	16.22	15.08	29.75	28.38
3	SAPD	11.47	30.17	7.47	5.67	0.28	1.22	440.00	565.00	4.00	18.12	25.62	26.59
4	SAPD	4.12	2.28	17.26	4.34	0.71	61.55	610.00	374.00	10.82	17.52	29.15	48.22
5	SAPD	18.77	7.47	43.12	9.73	41.96	33.56	549.00	748.00	13.75	32.58	36.16	34.16
6	SAPD	6.24	4.02	25.31	10.13	11.14	5.49	367.00	340.00	12.86	13.76	59.74	31.00
7	SAPD	5.50	6.06	43.00	24.01	8.03	0.80	530.00	684.00	19.00	41.26	25.00	18.40
8	SAPD	16.81	17.79	10.26	9.80	4.26	1.03	510.00	540.00	12.75	13.40	14.51	10.89
9	SAPD	5.44	1.78	21.98	3.91	113.71	0.95	728.00	443.00	22.94	27.87	18.99	9.75
10	SAPD	24.90	15.34	13.35	3.44	0.36	0.36	531.00	450.00	18.56	22.79	18.94	15.26
11	Hemodiyaliz	5.13	4.70	3.45	8.60	1.70	2.51	274.00	439.00	5.50	24.36	13.88	20.98
12	Hemodiyaliz	4.40	9.32	6.32	2.44	8.80	9.66	390.00	181.00	18.16	7.72	17.41	22.45
13	Hemodiyaliz	6.84	4.25	7.14	9.25	1.26	25.79	435.00	710.00	4.00	23.14	61.67	40.00
14	Hemodiyaliz	0.71	1.82	1.48	2.71	5.69	11.87	143.00	194.00	21.00	5.07	17.00	14.20
15	Hemodiyaliz	4.41	5.50	19.99	16.75	12.76	37.00	340.00	618.00	15.86	20.00	22.00	20.00
16	Hemodiyaliz	4.66	6.47	26.91	29.90	5.04	9.40	561.00	680.00	26.00	22.00	19.74	20.45
17	Hemodiyaliz	3.32	2.90	7.43	5.40	2.86	1.20	258.00	353.00	8.73	19.00	137.26	226.94
18	Hemodiyaliz	20.99	20.00	10.61	12.01	12.02	1.87	521.00	503.00	12.99	24.58	36.64	13.00
19	Hemodiyaliz	9.09	8.17	13.15	15.12	8.71	11.12	543.00	432.00	14.14	20.29	74.68	86.00
20	Hemodiyaliz	17.69	18.98	8.11	9.08	14.32	4.74	463.00	669.00	16.01	28.76	15.35	17.13
21	Hemodiyaliz	3.00	3.53	2.72	6.25	8.80	2.03	400.00	224.00	15.07	8.17	6.34	16.85

**Ek Tablo III.** Hastaların LHRH uyarısına FSH yanıtı, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra (Ö: önce, S:sonra).

Hasta No	Diyaliz türü	LHRH UYARISINA FSH YANITI											
		FSH bazal		FSH 30.dk		FSH 60.dk		FSH 90.dk		FSH 120.dk		FSH 180.dk	
		Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S
1	SAPD	3.35	3.65	3.30	4.21	5.03	5.41	6.22	4.33	4.97	4.41	4.79	
2	SAPD	20.10	21.11	24.63	39.61	30.97	48.42	33.02	50.92	34.09	54.74	53.83	
3	SAPD	11.47	30.17	17.91	35.58	18.00	44.03	20.84	40.65	19.39	43.37	26.59	
4	SAPD	4.12	2.28	1.90	2.79	3.41	3.01	3.31	3.42	4.21	3.75	3.83	
5	SAPD	18.77	7.47	10.92	12.03	13.04	13.60	14.78	15.24	16.09	14.63	16.46	
6	SAPD	6.24	4.02	4.62	4.44	5.90	4.58	6.56	5.04	6.31	4.96	5.93	
7	SAPD	5.50	6.06	3.91	8.06	5.23	10.19	5.47	9.62	5.75	9.31	23.28	
8	SAPD	16.81	17.79	14.92	20.91	24.29	23.57	26.18	28.35	23.30	26.76	29.24	
9	SAPD	5.44	1.78	4.21	4.02	5.01	3.48	5.15	3.42	5.97	4.81	3.33	
10	SAPD	24.90	15.34	19.64	18.61	27.23	19.81	26.21	17.42	25.27	29.06	29.31	
11	Hemodiyaliz	5.13	4.70	9.27	8.60	5.86	7.17	6.02	7.64	9.33	7.73	6.67	
12	Hemodiyaliz	4.40	9.32	13.03	4.16	15.05	5.44	21.61	6.37	16.18	6.67	0.01	
13	Hemodiyaliz	6.84	4.25	7.22	4.56	8.55	5.78	9.33	5.72	7.98	6.33	6.42	
14	Hemodiyaliz	0.71	1.82	1.50	3.21	1.67	0.02	1.63	4.74	2.07	3.41	3.48	
15	Hemodiyaliz	4.41	5.50	1.68	6.46	3.34	9.00	5.80	9.43	3.36	8.15	7.74	
16	Hemodiyaliz	4.66	6.47	3.34	6.90	4.34	10.55	4.33	9.73	5.15	8.51	6.97	
17	Hemodiyaliz	3.32	2.90	3.54	3.20	4.11	3.99	4.55	4.10	5.39	4.54	3.10	
18	Hemodiyaliz	20.99	20.00	36.28	25.00	33.99	22.00	27.77	29.00	28.88	21.00	37.00	
19	Hemodiyaliz	9.09	8.17	10.83	10.75	10.50	12.52	11.92	11.70	11.57	8.65	9.80	
20	Hemodiyaliz	17.69	18.98	22.30	16.25	31.68	20.57	23.97	22.07	21.54	25.80	22.80	
21	Hemodiyaliz	3.00	3.53	5.76	4.30	6.17	6.02	5.00	7.32	5.75	8.05	8.35	

**Ek Tablo IV.** Hastaların LHRH uyarısına LH yanıtı, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra (Ö: önce, S:sonra).

Hasta No	Diyaliz türü	LHRH UYARISINA LH YANITI																	
		LH bazal		LH 30.dk		LH 60.dk		LH 90.dk		LH 120.dk		LH 180.dk							
		Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S						
1	SAPD	5.31	7.58	20.92	15.25	29.64	18.16	26.91	15.79	31.46	15.48	24.99	16.20						
2	SAPD	26.50	15.53	26.58	68.66	42.29	95.47	34.30	39.13	43.95	93.99	45.03	91.13						
3	SAPD	7.47	5.67	17.09	16.61	18.70	20.64	18.11	21.48	16.70	22.12	15.78	16.91						
4	SAPD	17.26	4.34	3.61	11.38	13.64	12.45	17.04	12.87	16.42	13.40	17.62	14.53						
5	SAPD	43.12	9.73	11.13	39.11	44.23	48.54	41.59	48.90	43.55	48.33	46.67	38.27						
6	SAPD	25.31	10.13	9.75	14.23	23.26	13.39	30.41	14.31	23.52	13.85	26.97	14.32						
7	SAPD	43.00	24.01	20.00	23.28	59.00	57.02	46.00	70.83	58.00	64.68	50.00	61.36						
8	SAPD	10.26	9.80	10.13	27.82	41.60	31.88	41.82	35.80	29.85	35.13	43.71	37.50						
9	SAPD	21.98	3.91	7.92	25.39	20.71	30.56	22.86	25.91	27.00	34.67	31.97	22.20						
10	SAPD	13.35	3.44	6.17	11.77	13.76	11.75	14.70	11.31	15.20	8.95	12.83	8.91						
11	Hemodiyaliz	3.45	2.30	22.23	9.82	16.45	10.68	15.06	12.99	24.43	12.64	21.94	10.26						
12	Hemodiyaliz	6.32	2.44	25.49	2.40	36.36	15.90	40.10	18.57	35.69	17.76	34.64	17.50						
13	Hemodiyaliz	7.14	9.25	18.32	15.85	24.95	16.49	26.27	16.51	24.00	17.65	19.28	17.03						
14	Hemodiyaliz	1.48	2.71	14.09	32.88	20.54	29.44	17.97	31.56	18.36	32.44	16.19	31.26						
15	Hemodiyaliz	19.99	16.75	44.70	26.87	36.71	34.73	53.85	31.12	33.87	30.24	34.00	30.13						
16	Hemodiyaliz	26.91	29.90	9.50	34.51	24.51	36.40	24.75	35.14	23.58	31.41	22.17	30.55						
17	Hemodiyaliz	7.43	5.40	14.85	15.90	19.75	21.80	23.84	24.90	21.89	23.80	19.42	21.20						
18	Hemodiyaliz	10.61	12.01	57.52	22.74	51.68	23.27	50.97	21.88	50.60	20.87	52.73	22.55						
19	Hemodiyaliz	13.15	15.12	29.52	29.00	31.01	38.00	32.41	34.00	35.43	34.00	32.45	32.00						
20	Hemodiyaliz	8.11	9.08	25.75	8.41	38.09	28.36	26.18	29.36	26.37	28.14	25.71	24.79						
21	Hemodiyaliz	2.72	6.25	11.22	7.32	12.38	18.66	11.34	23.54	11.84	26.56	12.33	26.15						

**Ek Tablo V.** Hastaların LHRH uyarısına GH yanıtı, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra (Ö: önce, S:sonra).

Hasta No	Diyaliz türü	LHRH UYARISINA GH YANITI						GH 60.dk		GH 90.dk		GH 120.dk		GH 180.dk	
		GH bazal		GH 30.dk		GH 60.dk		GH 90.dk		GH 120.dk		GH 180.dk			
		Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S
1	SAPD	1.30	2.20	0.46	29.02	2.00	21.32	1.06	7.29	0.36	4.99	0.37	6.79	0.37	6.79
2	SAPD	0.10	1.72	0.10	0.51	6.08	0.14	1.66	0.16	0.21	2.25	3.65	2.40	3.65	2.40
3	SAPD	0.28	1.22	3.71	0.37	2.76	0.21	3.81	0.32	1.33	0.34	0.42	0.09	0.42	0.09
4	SAPD	0.71	61.55	0.05	99.15	06.17	58.04	14.99	28.46	6.36	16.05	2.74	2.53	2.74	2.53
5	SAPD	41.96	33.56	117.03	42.51	137.31	31.95	150.21	21.17	126.94	10.16	58.95	5.02	58.95	5.02
6	SAPD	11.14	5.49	9.04	9.58	5.25	5.51	3.83	4.25	1.52	6.87	1.69	3.36	1.69	3.36
7	SAPD	8.03	0.80	8.32	5.60	5.41	6.20	3.04	4.50	3.72	3.70	3.60	4.10	3.60	4.10
8	SAPD	4.26	1.03	4.13	7.97	5.25	5.52	8.66	4.88	8.47	6.56	5.01	4.10	5.01	4.10
9	SAPD	113.71	0.95	132.14	5.80	97.33	6.74	49.69	2.53	29.71	0.41	12.27	0.34	12.27	0.34
10	SAPD	0.36	0.36	0.65	0.51	0.28	0.23	0.38	0.41	0.52	0.30	1.95	0.29	1.95	0.29
11	Hemodiyaliz	1.70	2.51	0.23	1.56	2.10	6.66	6.13	3.18	1.99	1.24	0.62	2.16	0.62	2.16
12	Hemodiyaliz	8.80	9.66	9.36	12.67	9.42	11.92	9.64	9.25	6.75	10.55	5.80	11.37	5.80	11.37
13	Hemodiyaliz	1.26	25.79	6.81	18.39	45.66	26.47	68.18	25.03	43.75	17.41	10.96	8.64	10.96	8.64
14	Hemodiyaliz	5.69	11.87	3.29	8.55	5.08	15.17	2.98	14.92	1.86	11.94	4.01	4.15	4.01	4.15
15	Hemodiyaliz	12.76	37.00	8.00	39.00	9.94	30.00	10.39	15.00	6.61	19.00	3.28	66.00	3.28	66.00
16	Hemodiyaliz	5.04	9.40	8.69	10.41	6.69	8.51	5.35	7.35	5.79	6.80	5.26	6.41	5.26	6.41
17	Hemodiyaliz	2.86	1.20	1.82	2.02	4.19	3.14	2.83	1.90	1.26	0.90	0.70	0.90	0.70	0.90
18	Hemodiyaliz	12.02	1.87	13.29	9.39	9.34	8.39	5.07	6.04	3.35	2.91	6.07	1.05	6.07	1.05
19	Hemodiyaliz	8.71	11.12	6.95	6.90	7.40	3.28	3.79	2.47	1.39	1.86	0.63	4.27	0.63	4.27
20	Hemodiyaliz	14.32	4.74	38.72	4.64	11.81	16.28	12.74	18.33	34.91	10.69	29.91	4.89	29.91	4.89
21	Hemodiyaliz	8.80	2.03	17.02	6.05	12.83	2.37	9.90	1.15	7.61	0.69	2.97	1.19	2.97	1.19



**Ek Tablo VI.** Hastaların bazal testosteron düzeyleri ve HCG uyarısına testosteron yanıtı, eritropoietin tedavisinden önce ve sonra (Ö: önce, S:sonra).

Hasta No	Diyaliz türü	T.Test-bazal		T.Test- 2.gün		T.Test- 4.gün		S.Test-bazal		S.Test- 2.gün		S.Test- 4.gün	
		Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S	Ö	S
1	SAPD	667.00	769.00	1121.00	1194.00	1119.00	1125.00	25.54	30.64	40.54	47.61	35.88	41.23
2	SAPD	439.00	661.00	955.00	1549.00	113.00	1624	16.22	15.08	57.00	36.65	49.45	43.16
3	SAPD	440.00	565.00	810.00	922.00	860.00	846.00	4.00	18.12	18.50	80.26	31.51	35.26
4	SAPD	610.00	374.00	-	781.00	967.00	955.00	10.82	17.52	32.90	35.12	47.26	53.57
5	SAPD	549.00	748.00	1669.00	1133.00	1021.00	533.00	13.75	32.58	37.43	63.11	32.33	65.37
6	SAPD	367.00	340.00	1321.00	1290.00	1167.00	1190.00	12.86	13.76	14.77	13.90	20.75	21.02
7	SAPD	530.00	684.00	855.00	1254.00	1100.00	1113.00	19.00	41.26	42.00	59.91	76.78	35.21
8	SAPD	510.00	540.00	1149.00	1276.00	1301.00	942.00	12.75	13.40	21.41	26.05	29.05	35.80
9	SAPD	728.00	443.00	875.00	1038.00	727.00	103.00	22.94	27.87	31.18	53.79	27.08	31.66
10	SAPD	531.00	450.00	938.00	1034.00	-	648.00	18.56	22.79	47.77	51.13	28.89	28.43
11	Hemodiyaliz	274.00	439.00	727.00	493.00	863.00	884.00	5.50	24.96	18.18	29.00	16.30	44.63
12	Hemodiyaliz	390.00	181.00	1808.00	2070.00	1801.00	2313.00	18.16	7.72	72.67	42.00	56.99	59.00
13	Hemodiyaliz	435.00	710.00	779.00	880.00	804.00	751.00	4.00	23.14	17.40	32.51	30.49	29.00
14	Hemodiyaliz	143.00	194.00	916.00	504.00	1016.00	718.00	21.00	5.07	53.00	18.14	31.57	31.11
15	Hemodiyaliz	340.00	618.00	344.00	829.00	330.00	501.00	15.86	20.00	25.06	20.14	25.41	13.81
16	Hemodiyaliz	561.00	680.00	680.00	840.00	521.00	605.00	26.00	22.00	26.32	22.39	22.43	39.75
17	Hemodiyaliz	258.00	353.00	494.00	815.00	618.00	531.00	8.73	19.00	10.15	19.44	16.21	13.79
18	Hemodiyaliz	521.00	503.00	682.00	565.00	-	640.00	12.99	24.58	25.42	28.46	20.93	29.94
19	Hemodiyaliz	543.00	432.00	640.00	390.00	712.00	595.00	14.14	20.29	16.21	13.71	18.29	33.74
20	Hemodiyaliz	463.00	669.00	2062.00	1010.00	809.00	704.00	16.01	28.76	55.93	52.80	36.97	24.00
21	Hemodiyaliz	400.00	224.00	971.00	871.00	898.00	563.00	15.07	8.17	29.83	38.00	27.90	28.21

**Ek Tablo VII.** Kontrol grubunun bazal hormon düzeyleri.

KONTROL GRUBU-BAZAL HORMON DÜZEYLERİ				
No	FSH	LH	GH	Prolaktin
1	4.37	2.88	0.01	14.00
2	10.69	10.11	0.03	12.94
3	19.94	3.96	0.05	12.00
4	10.30	6.69	0.05	2.84
5	8.13	1.55	0.03	7.49
6	4.34	5.64	0.02	3.75
7	9.55	2.48	0.03	19.00
8	13.55	5.02	0.01	9.47
9	7.12	3.77	0.02	8.13
10	17.21	4.71	0.04	5.40
11	3.76	3.13	0.11	4.71

**Ek Tablo VIII.** Kontrol grubu-1'de LHRH uygulamasına FSH yanıtı.

LHRH-KONTROL GRUBU / FSH YANITI						
No	FSH bazal	FSH 30.dk	FSH 60.dk	FSH 90.dk	FSH 120.dk	FSH 180.dk
1	4.37	2.88	4.55	1.80	4.53	4.71
2	10.69	16.39	17.49	21.01	18.94	17.20
3	19.94	25.18	24.98	30.02	29.08	24.11
4	10.30	7.08	9.06	9.59	10.62	10.37
5	8.13	5.53	8.00	8.24	8.49	8.21
6	4.34	7.67	7.33	7.89	7.49	6.72
7	9.55	6.38	7.95	13.17	6.89	6.50
8	13.55	9.26	15.06	12.86	12.36	13.38
9	7.12	8.56	8.06	8.37	7.82	8.98
10	17.21	24.14	26.40	31.60	28.40	23.17
11	3.76	5.20	4.51	4.67	4.53	4.06

**Ek Tablo IX.** Kontrol grubu-1'de LHRH uygulamasına LH yanıtı.

LHRH-KONTROL GRUBU / LH YANITI						
No	LH bazal	LH 30.dk	LH 60.dk	LH 90.dk	LH 120.dk	LH 180.dk
1	2.88	1.22	8.81	8.47	8.03	8.18
2	10.11	55.91	43.15	38.39	36.60	20.23
3	3.96	22.29	21.79	23.54	19.03	13.89
4	6.69	1.74	5.22	9.77	4.28	5.01
5	1.55	1.04	3.18	5.74	3.34	4.60
6	5.64	39.27	26.02	23.54	15.81	6.57
7	2.48	13.27	12.61	9.83	8.86	6.18
8	5.02	2.72	11.48	7.33	7.37	5.88
9	3.77	4.37	3.86	3.27	5.31	4.45
10	4.71	19.40	22.51	24.15	20.43	12.53
11	3.13	14.10	7.95	8.18	7.72	7.08

**Ek Tablo X.** Kontrol grubu-1'de LHRH uygulamasına GH yanıtı.

LHRH-KONTROL GRUBU / GH YANITI						
No	GH bazal	GH 30.dk	GH 60.dk	GH 90.dk	GH 120.dk	GH 180.dk
1	0.01	0.21	59.11	0.06	0.06	0.07
2	0.03	0.01	0.09	0.24	2.13	0.55
3	0.05	0.08	0.04	0.05	0.09	0.08
4	0.05	0.08	2.03	2.74	0.61	0.09
5	0.03	0.07	0.01	0.04	0.08	0.08
6	0.02	0.96	0.97	0.13	0.21	0.01
7	0.03	0.14	0.05	0.09	0.82	0.89
8	0.01	0.04	0.10	0.07	0.09	0.08
9	0.02	2.29	3.63	1.44	0.65	7.75
10	0.04	0.05	0.04	0.06	0.07	0.06
11	0.11	6.42	2.04	0.31	0.16	4.10



**Ek Tablo XI.** Kontrol grubu-2'de bazal testosteron düzeyleri ve HCG uygulamasına testosteron yanıtı

HCG-KONTROL GRUBU / HCG'YE TESTOSTERON YANITI						
No	T.Test-bazal	T.Test- 2.gün	T.Test- 4.gün	S.Test-bazal	S.Test- 2.gün	S.Test- 4.gün
1	511.00	1114.00	1309.00	13.73	28.42	29.53
2	670.00	857.00	832.00	22.27	61.15	49.73
3	402.00	1049.00	1211.00	11.69	21.63	26.72
4	411.00	840.00	957.00	24.00	45.64	51.52
5	657.00	708.00	903.00	17.53	41.84	47.94
6	512.00	1108.00	750.00	17.20	28.71	38.44
7	644.00	1029.00	815.00	23.87	20.50	45.52
8	694.00	1126.00	984.00	18.65	29.36	36.43
9	690.00	817.00	963.00	18.64	32.40	45.49
10	570.00	1017.00	1250.00	22.41	31.43	37.40
11	397.00	847.00	1051.00	12.43	36.57	41.42