

# Alkol Dışı Sebeplere Bağlı Karaciğer Sirozlu Hastalarda Surrénal Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

## EVALUATION OF ADRENOCORTICAL FUNCTION IN NONALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS PATIENTS

Fatih BEŞİŞİK\*, Kadır DEMİR\*, Atilla ÖKTEN\*, Sabahattin KAYMAKOĞLU\*, Arif ACAR\*, Yılmaz ÇAKALOĞLU\*, Süleyman YALÇIN\*

\*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

### ÖZET

Bu çalışmada, karaciğer sirozunda böbreküstü bezinin fonksiyonlarında gelişebilecek değişikliklerin araştırılması amaçlanmış, alkolün katkısını ortadan kaldırmak amacıyla da alkol dışı sebeplere bağlı karaciğer sirozlu toplam 40 hasta (21 HBV, 6 HCV, 4 HDV, 1 HBV+HCV, 8 kriptojenik; 26 erkek, 14 kadın, ortalama yaş: 48.5+11.7 yıl) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar Child-Turcott sınıflamasına göre evrelendirilmiştir (5 Child A, 16 Child B, 19 Child C). Bazal ACTH, kortizol, aldosteron, DHEA-S düzeylerinin yanı sıra 1 mg PO deksametazon verilerek supresyon, ayrıca 1 mg İM Synachten İM uygulanarak 1, 3 ve 6. saatlerde kortizol yanıtı araştırılmıştır. Child sınıflamasına göre gruplandırıldığında bazal ACTH, kortizol, düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), aldosteron düzeyleri arasında Child B ile C ( $p<0.003$ ); DHEA-S düzeyleri arasında, Child A ile B ve C (sırası ile  $p<0.05$ ,  $p<0.03$ ) anlamlı idi. Child sınıflaması ile aldosteron düzeyleri pozitif korelasyon göstermekte idi ( $r=0.407$ ,  $p=0.001$ ). Tüm hastalar Synachten testine yanıtlı bulundu. Toplam 22 hasta (%55) (Child A:12, Child B:7, Child C:13) 1 mg deksametazon testi ile supresyon göstermedi. Child sınıflamasına göre gruplandırıldığında deksametazon supresyon testine yanıtızlık anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Alkol dışı sebeplere bağlı sirozlu hastalarda kortizol sekresyonunun korunduğu, düşük DHEA-S değerlerinin hipogonadizme katkıda bulunabileceği, hiperaldosteronizmin karaciğer dlsfonksiyonunun derecesine paralellik gösterdiği, karaciğer fonksiyon bozukluğu zemininde 1 mg deksametazon supresyon testine yanıtızlığın sık karşılaşılan bir bulgu olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer sirozu, Surrénal fonksiyonları

T Klin Gastroenterohepatoloji 1996, 7:184-188

Böbreküstü bezinden salgılanan kortizol ve seks steroidleri, kanda, karaciğerde sentez edilen proteinlere bağlı olarak dolaşmaktadır. Her ne kadar aldosteron dolaşımında, diğer steroid hormonlardan farklı olarak, pro-

**Geliş Tarihi:** 06.08.1996

**Yazışma Adresi:** Dr.Fatih BEŞİŞİK  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

### SUMMARY

Evaluation of adrenocortical function in nonalcoholic liver cirrhosis patients. Prospective, open-comperative. 40 consecutive patients (26 males/14 females, mean age: 48.5+11.7 years) with nonalcoholic liver cirrhosis. The severity of underlying liver disease was assessed by Child-Turcott Classification (5 in Child A, 16 in Child B, 19 In Child C). Adrenocortical function was evaluated under basal conditions by single morning measurements of plasma ACTH, Cortisol, aldosteron, DHEA-S levels; by adrenal stimulation with ACTH; and by 1 mg dexamethasone supression test. Compared according to Child classification; there was no significant difference with regard to basal plasma ACTH and Cortisol levels ( $p>0.05$ ); concerning aldosteron levels, the difference was significant between Child B and C ( $p<0.003$ ); with respect to DHEA-S, the difference was significant between Child A, and B, C ( $p<0.05$  and  $p<0.03$ , respectively). There was positive correlation between Child and aldosteron levels ( $r=0.407$ ,  $p=0.001$ ). Synachten test was normal in all patients. 1 mg dexamethasone supression test was positive in 22(55%) patients. With reference to Child classification, there was no significant difference between groups ( $p>0.05$ ). Althoug, positive 1 mg dexamethasone supression test is common, basal and stimulated Cortisol levels are within normal range in nonalcoholic cirrhotics. Low DHEA-S levels may contribute to hypogonadism of these patients. Hyperaldosteronism is positively correlated with the severity of underlying liver disease.

**Key Words:** Liver cirrhosis, Adrenal function

T Klin J Gastroenterohepatol 1996, 7:184-188

teinlere bağlanmadan, serbest olarak bulunmakta ise de, karaciğer, tüm bu steroid yapısındaki hormonların, keton gruplarının ve doymamış halkalarının indirgendiği ve daha sonra da konjugasyon ile daha suda çözünür- vücuttan atılabilir hale getirildikleri majör metabolizma yeridir (1). Dolayısı ile karaciğer yetersizliğinde, steroid hormon sendromları söz konusu olabilir.

Karaciğer hastalığı ile böbreküstü bezinin fonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırılan pek çok çalışma olmasına karşılık, bunların çoğu alkolik hastalarda yapılmıştır (2-4). Buna karşılık, yapılan araştırmalar,

Tablo 1. Hastaların toplam ve Child gruplarına göre ACTH, kortizol, DHEA-S ve aldosteron değerleri

	Child A	Child B	Child C	Toplam
Vaka sayısı (n)	5	16	19	40
ACTH (0-150 pg/ml)	54.3±41.4	93.92±97.5	86.18±58.9	85.27±164.5
Kortizol (5-25 µg/dl)	19.47±8.68	13.12±4.83	17.89±10.34	16.18±8.53
DHEA-S (50-550 µg/L)	316.06±391.79	44.02±34.4"	57.17±80"	84.27±164.5
Aldosteron (35-410 pg/ml)	417.42±407.55	489.85±482.63	1121.4±100.3*	780.78±824.35

"": Child A, \*: Child B ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

alkolün, karaciğer hastalığı yapmaksızın, direk etki ile sürrenal disfonksiyonu yapabileceğini göstermektedir (2). Alkol, böbreküstü bezini doğrudan uyararak "pseudocushing" sendromuna yol açabilmektedir (3,4). Doza bağlı olarak, testosteron salınımını azaltmakta (5), spermatogenezini inhibe etmektedir (6). Kadınlarda östradiol yapımını ve ovum gelişimini engellemektedir (7). Dolayısı ile böbreküstü bezi steroid hormonları ile, karaciğer ilişkisini araştıran bu çalışmada, alkol dışı sebeplere bağlı karaciğer sirozlu hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

## MATERYEL VE METOD

### Hastalar

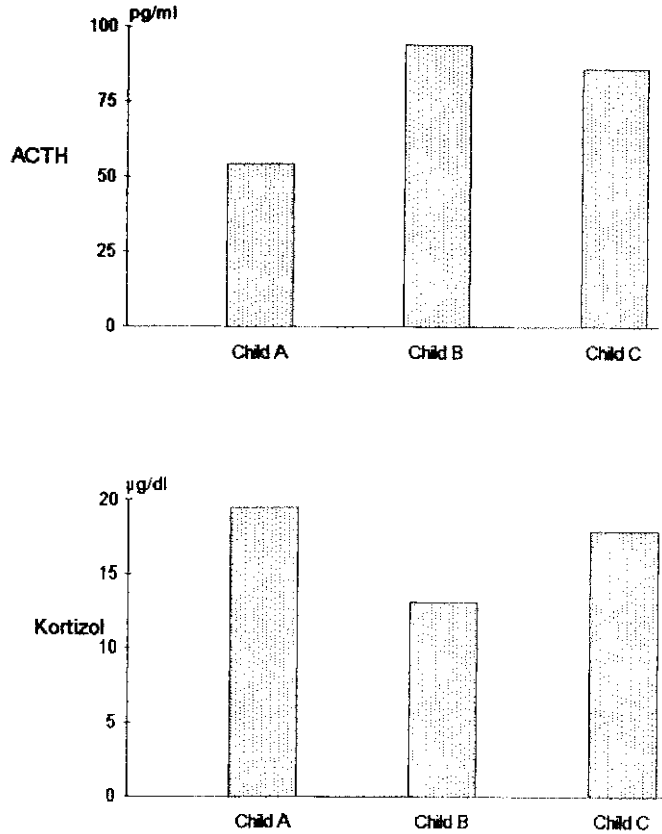
Bu çalışmada karaciğer sirozunda böbreküstü bezinin fonksiyonlarında gelişebilecek değişikliklerin araştırılması amaçlanmış, alkolün katkısını ortadan kaldırmak amacıyla da alkol dışı sebeplere bağlı karaciğer sirozlu toplam 40 hasta (21 HBV, 6 HCV, 4 HDV, 1 HBV+HCV, 8 kriptojenik; 26 erkek, 14 kadın, ortalama yaş: 48.5±11.7 yıl) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarda karaciğer sirozu tanısı, karaciğer biyopsisi; hemorajik diyatezi karaciğer biyopsisi yapılmasına izin vermeyen hastalarda ise laparoskopi ile doğrulanmıştır. Etiyolojî, HBsAg seropozitif bulunan hastalarda HBV'e, ilaveten anti-HD fitresi 1/10000'in üstünde bulunan hastalarda HDV'e, anti-HCV seropozitif bulunan hastalarda ise HCV'e bağlanmıştır. HBV, HCV, HDV göstergeleri, ANA, SMA, anti-LKM1 negatif; seruloplazmin, alfa1-antitripsin, demir, demir bağlama, ferritin düzeyleri normal sınırlarda bulunan hastalar kriptojenik olarak değerlendirilmiştir. En az 10 yıldır, günde 40 gr'den fazla alkol kullanımı olan veya çeşitli nedenler ile son 1 yıl içerisinde steroid kullanmış hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Hastalar en az 1 hafta diüretiksiz olarak izlendikten sonra çalışmaya alınmıştır. Vakalar, Child-Turcotte sınıflamasına göre evrelendirilmiştir (5 Child A, 16 Child B, 19 Child C).

### Metod

HBsAg ve anti-HD (Diagnostics Pasteur, Paris, France) ve anti-HCV (Ortho-HCV enzime immunoassay II; Ortho Diagnostic Systems, N.J.) ELISA yöntemi ile araştırılmıştır. Biyokimyasal ölçümler (glukoz, kreatinin, elektrolitler, alkalen fosfataz, alanin aminotransferaz, as-

partat aminotransferaz, total bilirubin, albumin) ve protrombin zamanı standart metodlar ile yapılmıştır.

Bir gecelik açlıktan sonra, ertesi sabah alınan venöz kan örneklerinde bazal ACTH (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA), kortizol (Amerlite, Amersham, UK), aldosteron ve DHEA-S düzeyleri (Diagnostic Systems Laboratories, Texas, USA) tayin edilmiştir. Bunun yanı sıra gece 1 mg PO deksametazon verilerek supresyon, ayrıca 1 mg İM Synacten İM uygulanarak 1, 3 ve 6. saatlerde kortizol yanıtı araştırılmıştır. Hormon ölçümleri RIA yöntemi (ACTH, DHEA-S ve aldosteron) ve kemilüminescens yöntemi (kortizol) ile yapılmıştır.

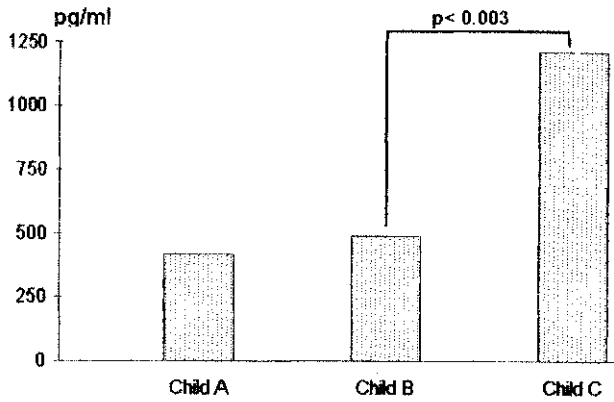


Şekil 1. Child sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, bazal ACTH ve kortizol düzeyleri arasındaki fark anlamsız idi.

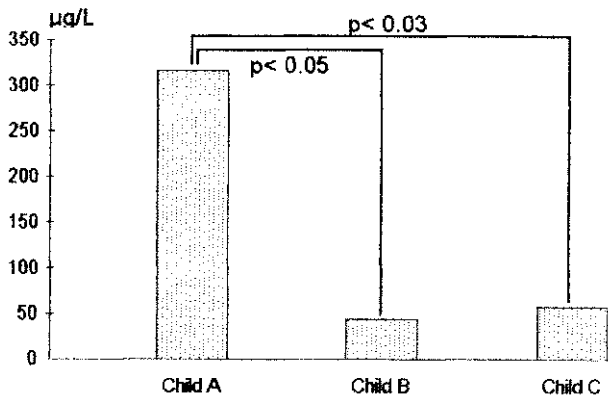
Gruplar arasındaki değerler, SPSS istatistik paket programı kullanılarak, Mann Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonun varlığı da Pearson korelasyon testi ile araştırıldı.  $p < 0,05$  ise anlamlı olarak değerlendirildi.

## SONUÇLAR

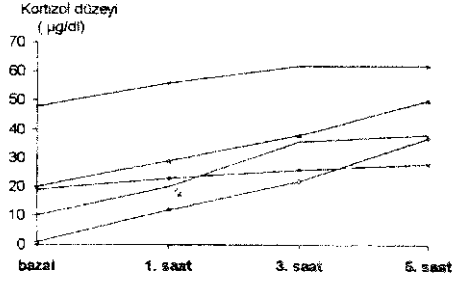
Hastaların ACTH, kortizol, DHEA-S ve aldosteron değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Child sınıflamasına göre gruplandırıldığında bazal ACTH, kortizol, düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken ( $p > 0,05$ ) (Şekil 1), aldosteron düzeyleri Child B ile C ( $p < 0,003$ ) (Şekil 2); DHEA-S düzeyleri Child A ile B ve C (sırası ile  $p < 0,05$ ,  $p < 0,03$ ) (Şekil 3) anlamlı idi. Child ile aldosteron düzeyleri pozitif korelasyon göstermekte idi ( $r = 0,407$ ,  $p = 0,001$ ) Tüm hastalar Synachten testine yanıtı buldu (Şekil 4). Toplam 22 hasta (%55) (Child A:2, Child B:7, Child C:13) 1 mg deksametazon testi ile supresyon göstermedi. Child sınıflamasına göre gruplandırıldığında deksametazon supresyon testine yanıtı anlamlı farklılık göstermedi (Şekil 5) ( $p > 0,05$ ).



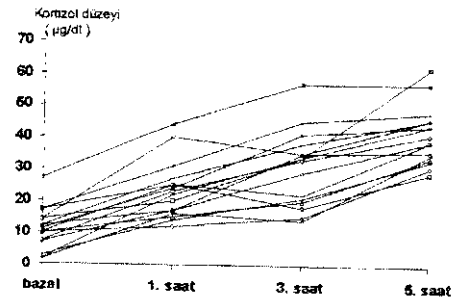
Şekil 2. Child sınıflamasına göre, serum aldosteron düzeylerinin değerlendirilmesi.



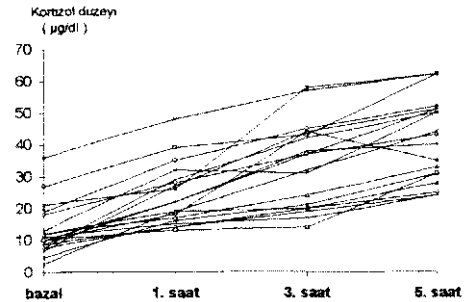
Şekil 3. Child sınıflamasına göre, serum DHEA-S düzeylerinin değerlendirilmesi.



Child A grubundaki hastaların, Synachten uyan testine yanıtı



Child B grubundaki hastaların, Synachten uyan testine yanıtı

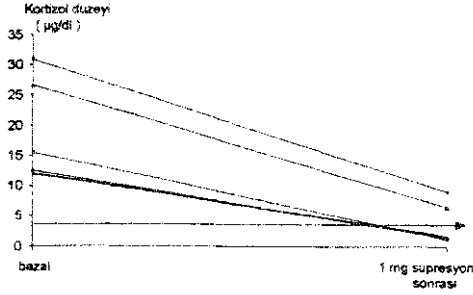


Child C grubundaki hastaların, Synachten uyan testine yanıtı

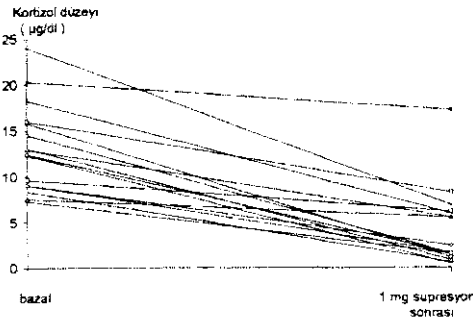
Şekil 4. Tüm hastalar Synachten testine cevaplı bulundu.

## TARTIŞMA

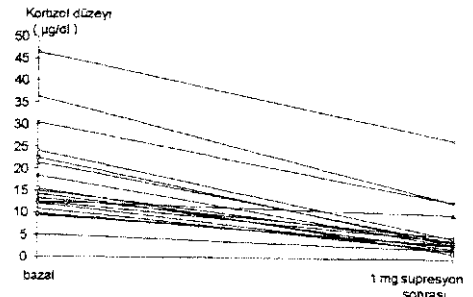
Çalışmamızda, hastalar Child sınıflamasına göre sınıflandırıldığında, bazal ACTH ve kortizol düzeyleri açısından aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hastaların %55'i 1 mg deksametazon testi ile supresyon göstermemiştir. Karaciğer hastalığına bağlı olarak kortizolün metabolik klirensi azalmaktadır (1). Ayrıca, Kley ve ark. (8) yaptıkları çalışmada, kronik karaciğer hastalığında transkörtin yapımının azaldığını, böylece dolaşımda serbest-aktif kortizol fraksiyonunun arttığını göstermişlerdir. Kanda serbest kortizol fraksiyonunun artmış olmasına rağmen kortizol sekresyonunun devam etmesi, uygunsuz hipofiz sekresyonunu veya sürrenallerin, ACTH'a artmış duyarlılığını düşündürmektedir (9). Çalış-



Child A grubundaki hastaların Deksametazon supresyon testine yanıtlan (suprese olmayan : 2 (%20), suprese olan : 3 )



Child B grubundaki hastaların Deksametazon supresyon testine yanıtlan (suprese olmayan : 7 (%48), suprese olan : 9 )



Child C grubundaki hastaların Deksametazon supresyon testine yanıtlan (suprese olmayan : 13 (%69), suprese olan : 6 )  
Total hasta grubunda suprese olmayanlar 22(% 55), suprese olanlar: 18(%45)

**Şekil 5.** Child sınıflamasına göre gruplandırıldığında deksametazon supresyon testine cevap anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ).

mamızda saptanan 1 mg deksametazon testine yanıtızsızlıktan, tüm bu faktörler sorumlu olabilir.

Sirotik hastalarda, araya giren infeksiyon, kanama gibi komplikasyonlardan dolayı, sūrenallerden normal kortizol sekresyonu, özellikle önem kazanmaktadır. Araştırmamızda, tüm hastalar synachten testine yanıtlan bulunmuştur. Dolayısı ile terminal dönemdeki Child C hastalarda bile glukokortikoid sekresyon fonksiyonu korunmaktadır. Ancak otoimmün hepatitli hastalarda, otoimmün sürecin sūrenal kodeksi de haraplayıp Addison hastalığına yol açabildiği bildirilmiştir (10).

*T Klin J Gastroenterohepatol 1996, 7*

Kantitatif olarak, dehidroepiandrosteron (DHEA), ve sūlfatı, sūrenalden salgılanan majör androjenlerdir (1). Çalışmamızda, sirotik hastalarda, glukokortikoid sekresyon fonksiyonunun korunmuş olmasına karşılık, karaciğer hastalığının ağırlığına paralel olarak, DHEA sūlfat düzeylerinin azalmış olduğu, saptanmıştır. Adrenal androjenlerin salınımı ACTH tarafından uyarılmaktadır. Karaciğer hastalığında serbest kortizol fraksiyonunda artış (8), 1 mg deksametazon testine yanıtızsızlığın yanısıra ACTH, dolayısı ile de adrenal androjenlerin salınımında azalmaya yol açıyor olabilir.

Kliniğimizde, sirotik hastalarda yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna göre, etyolojiden bağımsız olarak, serum östradiol, androstenedion, ve seks hormonu bağlayan globulin düzeyleri artmış, serbest testosteron ve DHEA sūlfat düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur (11). Düşük DHEAS düzeyleri, karaciğer sirozlu hastalardaki hipoandrojenemiye katkıda bulunan bir faktör gibi durmaktadır.

Böbreküstü bezlerinden salgılanan majör mineralokortikoid ise aldosterondur. Çalışmamızda, aldosteron düzeyleri, özellikle Child C hastalarda artmış olarak bulunmuştur.

Sirozlu hastalarda, daha erken dönemden itibaren böbreklerden Na tutulumu anormaldir. Gelişen sinüzoidal hipertansiyona sekonder olarak, hepatorenal refleks sonucu böbreklerden Na tutulumu artmaktadır (12). Bunun sonucunda ekstrasellüler mesafe genişlemekte ve renin-angiotensin-aldosteron sistemi baskılanmaktadır. Ancak, zaman içerisinde giderek artan arterioller vazodilatasyon sonucunda efektif arteriyel volum korunamakta ve volum koruyucu mekanizmalar devreye girmektedir (13). Son dönemdeki, asitli siroz hastalarında aldosteron akitvasyonundan sorumlu pek çok faktör söz konusudur: efektif volüme azalma, arteriyel hipotansiyon, hiponatremi, artmış sempatik aktivite, yetersiz renal perfüzyon bunlar arasında sayılabilir (14). İlaveten karaciğerde, aldosteronun metabolize edilememesi de aldosteron düzeylerindeki artışa katkıda bulunur (15).

Özetle, alkol dışı sebeplere bağlı sirozlu hastalarda kortizol sekresyonunun korunduğu, düşük DHEA-S değerlerinin hipogonadizme katkıda bulunabileceği, hiperaldosteronizmin karaciğer disfonksiyonunun derecesine paralellik gösterdiği, karaciğer fonksiyon bozukluğu zemininde 1 mg deksametazon supresyon testine yanıtızsızlığın sık karşılaşılan bir bulgu olduğu sonucuna varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Meikie AW. Secretion and metabolism of the corticosteroids and adrenal function and testing. in: De Groot LJ, ed. Endocrinology, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: 1610-32.
2. Smals AG, Kioppenberg PW. Alcohol-induced cushingoid syndrome. Lancet 1977; 1:1369.
3. Smals AG, Kioppenberg PW, Jlo KT, et al. Alcohol-induced cushingoid syndrome. Br Med J 1976; 2:1298.
4. Cobb CF, Van Thiel DH. Mechanism of ethanol-induced adrenal stimulation. Alcoholism 1982; 6:202-6.

5. Boyden TW, Pamentler RW. Effects of ethanol on the male hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Endocr Rev* 1983; 4:389-95.
6. Van Thiel DH, Gabaler JS, Lester R, et al. Alcohol-induced testicular atrophy: an experimental model for hypogonadism occurring in alcoholic men. *Gastroenterology* 1975; 69:326-32.
7. Van Thiel DH, Gabaler JS, Sherins RJ. Alcohol-induced ovarian failure in the rat. *J Clin Invest* 1978; 61:624-32.
8. Kley HK, Both H, Krushkemper HL. Hypercortisolism in patients with cirrhosis of the liver due to decreased binding of plasma Cortisol. *Horm Metab Res* 1978; 10:569-70.
9. Mc Cann VJ, Fulton TT. Cortisol metabolism in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40:1038-44.
10. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60:355-62.
11. Kaymakoğlu S, Ökten A, Çakaloğlu Y, et al. Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 1995; 30:745-50.
12. Levy M. Pathogenesis of sodium retention in early cirrhosis of the liver: evidence for vascular overfilling. *Semin Liver Dis* 1994; 14:4-13.
13. Schrler RW, Niederberger M, Weigert A, Gines P. Peripheral arterial vasodilation: determinants of functional spectrum of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1994; 14:14-22.
14. Ehrlich EN. Electrolyte metabolism. In: De Groote LJ, ed. *Endocrinology*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: I, 1582-1600.
15. Bernard i M, Trevisani F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Degradation of circulating cortical steroids. In: Henriksen JH, ed. *Degradation of bioactive substances, physiology and pathophysiology*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1991: 267-88.