

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Adrenal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

ASSESSMENT OF SURRENAL FUNCTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Ali BORAZAN*, Hasan ÜSTÜN**, Taner BAYRAKTAROĞLU*,
Berrin ÇETİNARSLAN***, Ahmet YILMAZ****

* Yrd.Doç.Dr., Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Öğr.Üy., ZONGULDAK

** Yrd.Doç.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Öğ.Üy.

*** Prof.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD, Öğr.Üy.

****Prof.Dr., Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Öğr.Üy., KOCAELİ

Özet

Amaç: Yapılan birçok çalışmada kronik böbrek yetmezliği (KBY) bulunan hastalarda hipotalamik-hipofizer-adrenal aksis ile ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada KBY hastalarında adrenokortikotropin hormon (ACTH) ve kortizol'un diüurnal ritmini ve hemodiyaliz etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışma merkezimizde takip ve tedavi edilen klinik ve laboratuvar olarak Cushing hastalığı veya sendromu bulunmayan 20 prediyaliz (PD), 22 hemodiyaliz (HD), 18 sağlıklı kontrol grubunda yapıldı. Tüm vakalar hastaneye yatırılarak gece 23⁰⁰ ve sabah saat 06⁰⁰'da ayrıca hemodiyaliz hastalarından diyaliz sonrası ACTH ve kortizol için kan örnekleri alındı. Aynı gün merkez laboratuvarında ACTH ve kortizolun kan düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Ortalama serum ACTH düzeyleri PD, HD ve kontrol grubunda sırasıyla gece 34.3±14.5pg/ml, 32.6±13.6pg/ml, 24.7±11.9pg/ml iken sabah 31.8±11.7pg/ml, 29.4±10.3pg/ml, 21.6±9.8pg/ml bulundu. Ortalama kortizol düzeyleri gece 10.3±3.9mcg/dl, 9.4±3.6mcg/dl, 7.3±2.6mcg/dl iken sabah 20.7±5.9mcg/dl, 19.4±5.8mcg/dl, 14.8±6.3mcg/dl bulundu. HD hastalarında HD sonrası ortalama serum ACTH düzeyi 28.9±11.3pg/ml, kortizol düzeyi 16.6±4.8mcg/dl bulundu. PD ve HD hastalarında ortalama ACTH ve kortizol düzeyleri sabah ve akşam kontrol grubuna göre yüksek bulundu (p<0.05). HD hastalarında ise diyaliz sonrası ACTH ve kortizol düzeyleri sabah değerlerine göre düşük bulundu. Tüm hastalarda diüurnal ritmin bozulmadığı görüldü.

Sonuç: Kronik böbrek yetmezliği bulunan PD ve HD hastalarında ortalama serum ACTH ve kortizol değerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen hastalarda diüurnal ritmin bozulmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Diüurnal ritim, Kronik böbrek yetmezliği, Prediyaliz, Hemodiyaliz

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:300-304

Summary

Background: In the literature the test results related to hypothalamus-hypophysis-surrenal axis in patients with chronic renal failure (CRF) are different from each other. In this study, we aimed to study diurnal rhythm of adrenocorticotropin hormone (ACTH) and cortisol in patients with CRF and the effect of hemodialysis on them.

Material and Method: Twenty predialysis, 22 hemodialysis and 18 healthy subject as control group were enrolled into this study. All subjects had no Cushing disease or syndrome. All cases were hospitalized and blood samples for ACTH and cortisol were withdrawn at 11 pm and 06 am, in addition blood samples were withdrawn after dialysis period in hemodialysis patients. ACTH and cortisol levels were measured by immunoassay.

Results: Mean serum ACTH levels for predialysis, hemodialysis and control group were at 11 pm, 34.3±14.5pg/ml, 32.6±13.6pg/ml, 24.7±11.9pg/ml and at 06 am 31.8±11.7pg/ml, 29.4±10.3pg/ml, 21.6±9.8pg/ml, respectively. Mean serum cortisol levels for predialysis, hemodialysis and control group were at 11 pm, 10.3±3.9mcg/dl, 9.4±3.6mcg/dl, 7.3±2.6mcg/dl and at 06 am, 20.7±5.9mcg/dl, 19.4±5.8mcg/dl, 14.8±6.3mcg/dl, respectively. In hemodialysis patients mean serum ACTH and cortisol levels were 28.9±11.3pg/ml, 14.6±4.8mcg/dl, respectively. Both 11 pm and 06 am ACTH and cortisol levels were found higher in predialysis and hemodialysis patients than in control group (p<0.05). Mean cortisol level in hemodialysis patients was found lower than mean level of 06 am. Diurnal rhythm disturbance were not observed in any group.

Conclusion: In spite of higher levels of mean serum ACTH and cortisol in predialysis and hemodialysis patients than in control group, no diurnal rhythm alteration was observed.

Key Words: Diurnal rhythm, Chronic renal failure, Predialysis, Hemodialysis

T Klin J Med Sci 2003, 23:300-304

Geniş çapta fiziksel ve psikolojik faktörler, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol

sekresyonunun diüurnal varyasyonundaki kompleks kontrol mekanizmalarını değiştirebilir. Şiddetli

travma, büyük cerrahi girişim, ağır hastalıklar, hipoglisemi, ateş, yanıklar, soğuğa maruziyet, hipotansiyon, dehidratasyon, tütün içimi, orta veya ağır egzersiz gibi büyük fiziksel stresler ACTH ve kortizol sekresyonunu arttırabilir (1).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda hipotalamo-pituiter-adrenal aks (HPA) ile ilgili yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlar oldukça çelişkilidir (2). Bazı çalışmalarda KBY hastalarında bazal kortizol düzeylerinin yüksek olduğu (3,4) bildirilirken bazı çalışmalarda ise bazal kortizol'un değişmediği bildirilmiştir (5-9).

KBY olgularının renal replasman tedavi modellerinin (hemodiyaliz, peritoneal diyaliz gibi) diurnal ritm üzerine etkisi ile ilgili çalışma sonuçları da çelişkilidir (2,6,8).

Bu çalışmada KBY olgularında, prediyaliz döneminde ve hemodiyaliz tedavisi görenlerde diurnal ritmin değerlendirilmesini ve hemodiyalizin etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışma merkezimizde takip ve tedavi edilen 11 bayan 9 erkek toplam 20 prediyaliz (PD), 12 bayan 10 erkek toplam 22 hemodiyaliz (HD) ve 10 bayan 8 erkek toplam 18 sağlıklı kontrol grubunda yapıldı. Hastaların sistem sorguları ve fizik muayeneleri yapıldı. Prediyaliz hastalarının kreatinin klirensleri ölçüldü. Çalışmaya klinik ve laboratuvar olarak Cushing hastalığı veya sendromu bulunmayan, kortikosteroid veya immünoşüpressif tedavi almayan, diabetes mellitus'u olmayan ve prediyaliz hastalarında kreatinin klirensi 20ml/dakika üzerinde olan hastalar alındı. Tüm vakalar hastaneye yatırılarak gece 23⁰⁰ ve sabah saat 06⁰⁰, da ayrıca hemodiyaliz hastalarından diyaliz sonrası ACTH ve kortizol için kan örnekleri alındı.

HD grubundaki olgulara yüzey alanı 1.2m² olan kılcal borulu (Hollow-Fiber) polisülfan membranlı diyalizörler kullanılarak haftada 2-3 kez 4'er saat süreyle bikarbonatlı HD uygulandı. PD ve HD olgularına 30-35 kcal/kg/gün enerji içerikli ve PD hastalarına 0.6g/kg/gün, HD olgularına 1.2 g/kg/gün protein, 1000-1500 mg/gün kalsiyum, 600-700 mg/gün fosfor, 200-250 mg/gün

magnezyum içeren KBY diyeti uygulandı. Ayrıca olgular fosfor bağlayıcı olarak kalsiyum asetat, demir preparatları ve HD olguları eritropoietin kullanıyorlardı.

ACTH ve kortizolun kan düzeyleri aynı gün merkez laboratuvarında radioimmünoassay yöntemiyle (Immulite 2000 cihazı kullanılarak) çalışıldı. Normal değerler ACTH için ND-46 pg/ml, kortizol için öğleden önce 5-25 mcg/dl, öğleden sonra 2.5-12.5 mcg/dl idi.

Sonuçların değerlendirilmesi; bilgisayarda "SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows Version 9.0" sistemi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki değerler Tek yönlü varyans analizi (A-NOVA) ile karşılaştırıldı ve arasında anlamlı fark bulunan gruplara Student's-t testi uygulandı. <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 22 HD olgusunun 4'ü haftada 2 kez 18'i 3 kez HD'e girmekte olup yaş ortalaması 45.39 \pm 12.44 yıl (yaş aralığı 32-61 yıl) ve ortalama HD süresi 36.45 \pm 18 ay (10-88 ay) idi. 20 PD olgusunun yaş ortalaması 41.38 \pm 13.46 yıl (yaş aralığı 26-59 yıl) idi. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 40.55 \pm 14.38 yıl (yaş aralığı 29-58 yıl) idi.

Olguların kronik böbrek hastalığının etiyojisi Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş, cinsiyet açısından farklılık bulunmadı (p>0.05).

Grupların sabah ve gece ortalama serum ACTH düzeyi, ortalama serum kortizol düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Serum ortalama ACTH düzeyleri PD, HD ve kontrol grubunda sırasıyla gece 34.3 \pm 14.5pg/ml, 32.6 \pm 13.6pg/ml, 24.7 \pm 11.9pg/ml iken sabah 31.8 \pm 11.7pg/ml, 29.4 \pm 10.3pg/ml, 21.6 \pm 9.8pg/ml bulundu.

Serum ortalama kortizol düzeyleri PD, HD ve kontrol grubunda sırasıyla gece 10.3 \pm 3.9mcg/dl, 9.4 \pm 3.6mcg/dl, 7.3 \pm 2.6mcg/dl iken sabah 20.7 \pm 5.9 mcg/dl, 19.4 \pm 5.8mcg/dl, 14.8 \pm 6.3mcg/dl bulundu.

Tablo 1. Olguların primer hastalıkları

Primer hastalık	Prediyaliz	Hemodiyaliz
Kronik glomerulonefrit	6	4
Hipertansif nefropati	5	3
Kronik pyelonefrit	-	4
Obstrüktif nefropati	-	2
Polikistik böbrek hastalığı	3	2
Amiloidozis	2	1
Etiyolojisi bilinmeyen	4	6
Toplam	20	22

HD olgularındaki hemodiyaliz sonrası ortalama ACTH düzeyi 28.9 ± 11.3 pg/ml, kortizol düzeyi ise 16.6 ± 4.8 mcg/dl bulundu.

Tüm gruplardaki hastalarda ACTH ve kortizol'un diüurnal ritminin bozulmadığı görüldü. Ancak ortalama serum ACTH ve kortizol düzeyleri PD ve HD hastalarında sabah ve gece değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ayrıca HD hastalarında hemodiyaliz sonrası ACTH ve kortizol düzeyleri sabah değerine göre düşük bulunurken kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen anlamlı bulunmadı.

Tartışma ve Sonuç

Kronik renal yetmezliği olan hastalarda hipotalamo-pituiter-adrenal aksta bazı anormalliklerin olabileceği bildirilmektedir (2). Spesifik olarak, hemodiyaliz hastalarında kortikotropin releasing faktör verilmesine azalmış ACTH yanıtı, normal kortizol seviyelerine karşın artmış bazal serum ACTH seviyeleri renal yetmezlikli hastalarda hipotalamik-pituiter-adrenal fonksiyon bozukluğunun göstergesi olabileceği ileri sürülmektedir (2).

Bu çalışmada serum ortalama ACTH düzeyleri PD, HD ve kontrol grubunda sırasıyla gece 34.3 ± 14.5 pg/ml, 32.6 ± 13.6 pg/ml, 24.7 ± 11.9 pg/ml iken sabah 31.8 ± 11.7 pg/ml, 29.4 ± 10.3 pg/ml, 21.6 ± 9.8 pg/ml bulundu. Serum ortalama kortizol düzeyleri PD, HD ve kontrol grubunda sırasıyla gece 10.3 ± 3.9 mcg/dl, 9.4 ± 3.6 mcg/dl, HD olgularındaki hemodiyaliz sonrası ortalama ACTH düzeyi 28.9 ± 11.3 pg/ml, kortizol düzeyi ise 16.6 ± 4.8 mcg/dl bulundu. dl, 7.3 ± 2.6 mcg/dl iken sabah 20.7 ± 5.9 mcg/dl, 19.4 ± 5.8 mcg/dl, 14.8 ± 6.3 mcg/dl bulundu.

Van Herle AJ ve ark. (10) yaptıkları çalışmada bazal ve deksametazon sonrası ACTH seviyelerinin diyalize giren hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseklik saptandığını ve bunun dikkate değer bir derecede HPA fonksiyon bozukluğunu gösterebileceği şeklinde açıklama yapmışlardır. Altta yatan muhtemel HPA anormalliğine karşın kronik renal yetmezlikli hastalarının tümünde deksametazon aracılıklı bastırılabilen kortizol seviyelerini normal bulmuşlardır. Böylece yüksek serum ACTH seviyelerinde normal basal kortizolle kendini gösteren HPA aksındaki güç fark edilen anormalliklerle ortaya çıkan bir durum olduğu vurgulanmıştır (10).

Kronik hemodiyaliz hastalarında, kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) pitüiter ACTH stimülasyonu ve adrenal kortizol üzerine etkisi araştırıldığında yüksek plazma ACTH konsantrasyonlarında normal plazma kortizol düzeylerinin saptanması sebebiyle orta derecede adrenal fonksiyon bozukluğu olduğu belirtilmiştir (2). Ramirez ve ark. (11) CRH ile stimüle edilmiş ACTH

Tablo 2. Grupların ortalama ACTH ve Kortizol düzeyleri

	ACTH (pg/ml)		Kortizol (mcg/dl)	
	Sabah	Gece	Sabah	Gece
Prediyaliz	31.8 ± 11.7	34.3 ± 14.5	10.3 ± 3.9	20.7 ± 5.9
Hemodiyaliz	29.4 ± 10.3	32.6 ± 13.6	9.4 ± 3.6	19.4 ± 5.8
Kontrol	21.6 ± 9.8	24.7 ± 11.9	7.3 ± 2.6	14.8 ± 6.3

salınımına uzun süreli kortizol cevabı olan hemodiyalizli hastalarda artmış ACTH konsantrasyonları saptamışlardır. Buna karşın Siamonopoulos ve ark. (12) hemodiyaliz hastalarında CRH'ya körelmiş ACTH cevabına rağmen devamlı ambulatuvar peritoneal diyalizli hastalarda normal cevap tanımlamışlardır. ACTH ve kortizol'un diurnal ritminin araştırıldığı çalışmalarda bildirilen sonuçlar oldukça çelişkili görülmektedir.

Bazı çalışmalarda diyaliz hastalarında bazal kortizol düzeylerinin yüksek olduğu (3,4), bazılarında ise normal saptandığı (5-9) bildirilmiştir.

Bu çalışmada tüm gruplardaki hastalarda ACTH ve kortizol'un diurnal ritminin bozulmadığı görüldü. Ancak ortalama serum ACTH ve kortizol düzeyleri PD ve HD hastalarında sabah ve gece değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu yüksekliğin nedeni üremiye bağlı olarak kortizol ve ACTH'nin metabolizmasının yavaşlaması veya atılımının azalmasına bağlı olabilir.

KBY hastalarında bazal kortizol ve ACTH yüksek olduğu için adrenal fonksiyon bozukluklarını belirlemek için yapılan deksametazon supresyonuna plazma kortizol konsantrasyonlarının cevabı bazılarında normalken (10), bazılarında yetersiz olduğu (3,6,13) ancak 250 mikrogram standart dozda ACTH verilmesiyle genel olarak kortizol cevabının normal olduğu bildirilmektedir (4,6,14). Bu çalışmada esas amacımız diurnal ritim olduğu için olgulara ACTH stimülasyon veya deksametazon supresyon testi uygulanmadı.

Bu çalışmada HD hastalarında hemodiyaliz sonrası ACTH ve kortizol düzeyleri diyaliz öncesi değerine göre düşük bulunurken kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen anlamlı bulunmadı. Ancak Letizia ve ark. (9) yapmış oldukları çalışmada hemodiyaliz seansından sonra ACTH ve kortizol düzeyinin hemodiyaliz stresine bağlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hemodiyaliz sonrası artış olmamasını hemodiyaliz öncesinde yüksek üremik toksinlerin meydana getirdiği stresin hemodiyaliz sonrasına göre daha fazla olduğu kanaatindeyiz.

Sonuç olarak hipotalamik-pitüiter- adrenal aksın, kronik böbrek yetmezlikli olgularda prerenal dönemde ve renal replasman tedavisine rağmen fonksiyonunu normal olarak devam ettirdiği görülmüştür. Ayrıca serum bazal kortizol düzeyi ve ACTH yüksekliği tespit edilen hastaların ayırıcı tanısında KBY düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Miller WL, Chrousos GP. Changes in the diurnal rhythm of cortisol. The Adrenal Cortex. Adrenal Disease. In: Endocrinology & Metabolism/ [edited by] Felig P, Frohman LA. Fourth edition. McGraw-Hill Companies. 2001; 410.
2. Luger A, Lang I, Kovarik J, Stummvoll HK, Temple H. Abnormalities in the hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis in patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1987; 9:51-4.
3. Wallace EZ, Rosman P, Toshav N, Sacerdote A, Balthazar A. Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: studies of episodic secretion of cortisol and dexamethasone suppressibility. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:46-51.
4. Clodi M, Riedi M, Schmaldienst S, et al. Adrenal function in patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1998; 32:52-5.
5. Vigna L, Bucciatti G, Orsatti A, et al. The impact of long-term hemodialysis on pituitary-adrenocortical function. Ren Fail 1995; 17:629-37.
6. Ramirez G, Gomez-Sanchez C, Meikle WA, Jubiz W. Evaluation of the hypothalamic hypophyseal adrenal axis in patients receiving long-term hemodialysis. Arch Intern Med 1982; 142:1448-52.
7. Gilkes JJH, Eady RAJ, Rees LH, Munro DD, Moorhead JF. Plasma immunoreactive melanotrophic hormones in patients on maintenance haemodialysis. Br Med J 1975; 1:656-7.
8. Bonomini V, Orsoni G, Stefoni S, Vangelista A. Hormonal changes in uremia. Clin Nephrol 1979; 11:275-80.
9. Letizia C, Mazzaferro S, De Ciocchis A, et al. Effects of haemodialysis session on plasma beta-endorphin, ACTH, and cortisol in patients with end-stage renal disease. Scand J Urol Nephrol 1996; 30:399-402.
10. Van Herle AJ, Birnbaum JA, Slomowitz LA, et al. Paper chromatography prior to cortisol RIA allows for accurate use of the dexamethasone suppression test in chronic renal failure. Nephron 1998; 80:79-84.
11. Ramirez G, Bittle PA, Sanders HAA, Bercu B. 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; 78:63-9.

12. Siamonopoulos KC, Dardamanis M, Kyriaki D, et al. Pituitary adrenal responsiveness to corticotropin-releasing hormone in chronic uremic patients. *Peritoneal Dial Int* 1990; 10:153-6.
13. Rosman PM, Farag A, Peckham R, et al. Pituitary-adrenocortical function in chronic renal failure: Blunted suppression and early escape of plasma cortisol levels after intravenous dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:528-33.
14. Grant AC, Rodger RS, Mitchell R, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in uremia: evidence for pri-

mary adrenal dysfunction?. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:307-10.

Geliş Tarihi: 06.02.2003

Yazışma Adresi: Dr.Ali BORAZAN
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD
67600, ZONGULDAK