

Karaciğer Sirozunda Hipogonadizm

HYPOGONADISM IN LIVER CIRRHOSIS

Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU*, Dr. Atilla ÖKTEN*, Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU*, Dr. Güngör BOZTAŞ*,
Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU**, Dr. Fatih BEŞİŞİK*, Dr. Süleyman YALÇIN*

İstanbul Tıp Fakültesi, *Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, **İç Hastalıkları ABD

ÖZET

Hipogonadizmin meydana gelmesinde karaciğer hastalığının primer rolü, yaş ve Child evreleri yönünden benzerliği olan iki grup karaciğer sirozlu (23 alkolik, 33 viral-B, B+D, C) erkek hastada değerlendirildi. Kontrol grubu olarak yaşları uyumlu 20 sağlıklı erkek alındı. Karaciğer sirozlu hastalarda hipogonadizmin klinik bulguları (libido kaybı, impotens, jinekoma, testis volümü) araştırıldı, seminal sıvı test edildi. Tüm gruplarda serum FSH, LH, prolaktin, testosteron, serbest testosteron, estradiol, androstenedion, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) tayin edildi. Her iki karaciğer sirozlu grupta kontrol vakalarına göre serum estradiol, androstenedion ve SHBG anlamlı derecede yüksek; serbest testosteron ve DHEA-S düzeyleri ise düşüktü. Alkolik ve viral etiyolojili karaciğer sirozlulardan Child C evresindeki vakalarda, Child A 'dakilerden estradiol daha yüksek, serbest testosteron daha düşüktü. Karaciğer sirozlu iki grupta da sperm motilitesi ve konsantrasyonu belirgin olarak azalmıştı. Alkolik ve viral etiyolojili karaciğer sirozlu vakalar arasında hipogonadizmin klinik özellikleri, seks hormon düzeyleri ve spermogramları yönünden anlamlı bir farklılık yoktu. Bu bulgular, bizzat karaciğer sirozunun hipogonadizm ve feminizasyona sebep olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer sirozu, hipogonadizm

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994,1:45-50

Karaciğer sirozlu erkeklerde testiküler atrofi, jinekoma, kadınsı görünüm, arteriyel örümcek, palmar eritem ve kıllanmada azalmanın meydana geldiği yüzyıllardır bilinmektedir (1). Hipotalamo »puizo-gonadal

Geliş Tarihi;13.11.1993

Kaou. Tarihi: 28.11.1993

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Atilla ÖKTEN
İstanbul Tıp Fakültesi
Gastroenterohepatoloji BD
34390 Çapa-İSTANBUL

SUMMARY

Hypogonadism was investigated in two groups of male cirrhotics (23 alcoholic, 33 viral-B, B+D, C) matched for age and Child's grading, and in 20 age-matched healthy men as a control group to determine whether liver disease has a primary role in the generation of sexual dysfunction and hormonal changes. Signs and hypogonadism (loss of libido, impotence, gynecomastia, testicular volume) and seminal fluid were examined in cirrhotics. FSH, LH, prolactin, testosterone, free testosterone, estradiol, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), sex hormone-binding globulin (SHBG) were determined in all groups. When compared with controls, serum levels of estradiol, androsterone and SHBG were significantly higher; free testosterone and DHEA-S levels were significantly lower in both groups of cirrhotics. Child C patients were found to have higher estradiol and lower free testosterone levels in both cirrhotic groups. Alcoholic and viral cirrhotics had a markedly reduced spermatozoa motility and concentration. The differences among the clinical signs of hypogonadism, serum levels of sex steroids and the findings of seminal fluid analysis were statistically insignificant in both cirrhotic groups. These findings suggest that liver cirrhosis, independent of etiology, per se causes hypogonadism and feminisation.

Key Words: Liver cirrhosis, hypogonadism

Turk J Gastroenterohepatol 1994,1:45-50

aks bozukluğu, bu fenotipik özelliklerden kısmen sorumlu tutulmaktadır. Gelişmiş batı ülkelerinde karaciğer sirozunun en sık sebebi, alkoldür. Bu nedenle, hipotalamo-hipofiz-gonadal aks bozukluğunun araştırıldığı vakaların büyük çoğunluğu alkolik karaciğer hastasıdır. Bu çalışmalarda, alkolik karaciğer sirozlu vakalarda görülen seksüel disfonksiyon, esas olarak alkole bağlanmıştır (2,3). Türkiye'de ise, karaciğer sirozunun en sık sebebi başta hepatit B virusu (HBV) olmak üzere çeşitli viral ajanlardır. Dolayısı ile, batı ülkelerinde muhtemelen viral etiyolojili karaciğer sirozunun azlığından kaynaklanan

ve gonad fonksiyonları ile ilgili araştırmaların alkolik karaciğer hastalarında yoğunlaşması ile sonuçlanan epidemiyolojik özellikler, ülkemiz için geçerli değildir. Alkol dışı sebeplere bağlı karaciğer sirozlarında yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalar, bizzat karaciğer hastalığının da hipogonadizme yol açtığını göstermiştir (4,5).

Bu çalışmanın amacı, alkolik ve kronik viral hepatitler (KVH)'e bağlı karaciğer sirozlu hastalarda hipogonadizmi klinik ve laboratuvar özellikleri ile araştırmak; hipogonadizmin meydana gelmesinde kronik karaciğer hastalığının primer rolünü değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'na 1.10.1990-1.8.1991 tarihleri arasında başvuru ve yatırılarak yapılan tetkikleri sonucu karaciğer sirozu tanısı konan vakalar hastalık gruplarına katıldılar. Aşağıdaki şartlara göre seçilen toplam 56 hastadan 23'ü alkolik (grup 1), 33'ü KVH'e bağlı (grup 2) karaciğer sirozu gruplarını teşkil etti. Çalışmaya katılma kriterleri: a) Klinik, biyokimik, histolojik ve/veya morfolojik olarak (19 vakada karaciğer biyopsisi, 33 vakada laparoskopi ile) karaciğer sirozu tanısı konmak b) karaciğer sirozunun alkole veya hepatit B, D ve C viruslarının kronik infeksiyonlarına bağlı olması c) 18-60 yaş arasında olmak. Çalışma dışına çıkarılma kriterleri: a) Son iki ay içinde üst gastrointestinal sistem kanaması ve spontan bakteriyel peritonit geçirmek b) Son iki ay içinde hipotalamo-hipofizer-gonadal aks fonksiyonlarını etkileyen ilaç (spironolakton, kolşisin, simetidin, ranitidin, beta-blokerler gibi) kullanmak c) Hepatosellüler karsinoma, belirgin skrotal ödem, hepatik enfesafolapati varlığı f) Serum kreatininin 1.4 mg/dl'den yüksek olması g) Diabetes mellitus ve diğer ciddi, kronik bir hastalığın bulunması. Alkolik karaciğer sirozu, alkol alma anamnezi ile birlikte daha önceden tanımlanan histolojik ve morfolojik kriterlere göre teşhis edildi (6). Karaciğer sirozunun diğer sebeplerinin yokluğunda altı aydır devam eden HBsAg pozitifliğinde HBV, HBsAg ve 1/1000 titrenin üzerinde total hepatit delta virusu (HDV) antikoru (anti-HD) pozitifliğinde HDV, hepatit C virusu (HCV) antikoru (anti-HCV) pozitifliğinde de HCV etiyolojiden sorumlu tutuldu. HbsAg ve anti-HD (titresi ile birlikte) "Diagnostics Pasteur, Fransa", anti-HCV "Ortho-HCV enzyme immunoassay I" kitleri kullanılarak ELISA ile test edildi. Biyokimik tetkiklerden glikoz, kreatinin, alkalen fosfataz (AF), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin (T bilirubin), albumin ve protrombin zamanı (PZ) değerlendirildi. Karaciğer sirozunun evresi, Child-Turcotte kriterlerine göre belirlendi (7).

Grup I'deki hastaların ortalama 119.3±68.5 g/gün ve 18.3±8.4 yıldır alkol kullandıkları tesbit edildi. Grup II'deki vakaların 27'si HBV'ye, dördü HCV'ye, ikisi de HDV'ye bağlı karaciğer sirozu idi. Alkolik ve KVH'e bağlı karaciğer sirozular arasında, temel klinik ve laboratuvar özellikleri yönünden anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo I).

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Alkolik Siroz	KVH-Siroz*
Hasta sayısı	23	33
Yaş (± SD yıl)	45.7±7.6	40.2±11.5
Asit	18	23
Child A/B/C	6/11/6	10/15/8
AF (± SD BLÜ)	2.6±0.9	2.6±1.1
AST (± SD RFÜ)	56.9±36.4	75.6±67.8
ALT (± SD RFÜ)	43.1±46.3	63.3±65.1
T. bilirubin (± SD mg/dl)	1.5±1.3	1.6±1.2
Albumin (±SDg/dl)	2.8±0.5	2.9±0.5
Prot. z. (+ SD kontrol değerinden saniye uzama)	3.6±2.5	4.3±3.1

* KVH-Siroz: kronik viral hepatitlere bağlı karaciğer sirozu
Bütün değerler için p>0.05

Herhangi bir şikayeti olmayan, 18-60 yaş arası, sağlıklı 20 erkek kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 40.8±8.6 yıl idi ve her üç grup arasında yaş ortalamaları yönünden anlamsız farklılıklar vardı.

Tüm hastalara gonad fonksiyonları ile ilgili aşağıdaki sorular sorularak, verdikleri cevaplar kaydedildi: a) Tıraş olma sıklığında ve vücut kıllanmasında bir değişiklik var mı? b) Memelerinde büyüme var mı ve meme başından sıvı geliyor mu? c) Cinsel arzularında ve cinsel ilişki sıklığında bir değişiklik var mı, azalma varsa kaç aydır? d) Cinsel ilişkisini başarı ile tamamlayabiliyor mu? Penisin ereksiyonunda bir değişiklik var mı? Ereksiyon gücünüzü varsa, kaç aydır? Cinsel arzularında ve cinsel ilişki sıklığında bir azalma olması libido kaybı, penisin erektil hale gelmemesi veya ilişki süresince ereksiyonun devam etmemesi impotens olarak kabul edildi. Fizik muayenede palmar eritem, arteriyel örümcek ve jinekomasti varlığı, kıllanma durumu araştırıldı; testis hacimleri ölçüldü. Jinekomasti en az iki cm çaplı, sert, subareolar meme dokusunun palpe edilmesi olarak kabul edildi (8). Ayrıca, meme başı sıkılarak sekresyon gelip gelmediği kontrol edildi. Testis hacmi, 1'den 25 ml'ye kadar değişen volümdeki tahta elipsoidlerden ibaret Prades orşidometresi ile ölçüldü (9).

Serum seks hormonları, tüm vakalardan sabah aç karnına alınan kan örneklerinden tayin edildi. Lüteinizan hormon (LH), folikülleri stimüle eden hormon (FSH), prolaktin, estradiol "Amerlite" kitleri kullanılarak "chemie luminescence"; testosteron, androstenedion, DHEA-S "diagnostic systems laboratories-dsl" kitleri kullanılarak "radioimmunoassay-RIA", serbest testosteron "diagnostic products corporation-DPC" kiti kullanılarak RIA; SHBG "DPC" kiti kullanılarak "immunoradiometric assay-IRMA" ile tayin edildiler. Semen analizi, dört günlük cinsel perhizi takiben mastürbasyonla elde edilen ejakülatta yapıldı. Grup I'den dokuz, grup II'den 22 vakada spermogram yapılmak istendi. Ancak

Tablo 2. Seks hormonlarının gruplar arası karşılaştırılması

	Alkolik Siroz A	KVH-Siroz B	Kontrol C	P
LH (± SD mIU/ml)	8.9± 9.2	8±5.3	4.9±2.3	b*
FSH (± SD mIU/ml)	17±24.5	13.5±10.7	10.9±5.2	
Prolaktin (± SD ng/ml)	15.7±13.8	14.6±14.8	9.5±7.7	
Estradiol (± SD pg/ml)	77.4±80.1	65±39.9	20.7±10.7	a**, b***
Testosteron (± SD ng/ml)	5.3±3.7	5.62±3.4	4±1.39	
Estrad »I/Testosteron	60.7±131	22.3±32.8	5.8±3.6	b*
Ser. Testost. (± SD pg/ml)	16.5±9.9	18.2±9.6	25.6±7.5	a**, b"
Androstenedion (± SD ng/ml)	4.5±2.3	5±3.7	3.2±1.6	a*, b*
DHEA-S(± SD%ug)	73.6±94	88±123.2	318±157	a**", b**
SHBG (± SD nmol/L)	87.6±47	69±33.1	39.6±19.2	a***, b***

p A-C:a B-C:b A-B:c *;<0.05 ";<0.07 **;<0.001

alkolik sirozlulardan iki, KVH'e bağlı karaciğer sirozu olanlardan yedi hasta, ejakülat veremedi (başarısız mastürbasyon). Bu nedenle semen analizi 1. grupta yedi, 2. grupta 15 hastada yapıldı. Ejakülatın hacmi, reaksiyonu, viskozitesi, likefaksiyon zamanı, fruktoz içeriği içermediği; spermilerin sayısı, motilitesi ve yapısal özellikleri değerlendirildi.

Sonuçlar, "Stat Wiev" ve "Stat Works" bilgisayar paket programları ile, uygunluk durumlarına göre "unpaired t" ve "ki kare" testleri kullanılarak karşılaştırıldı. p>0.05 değerler, anlamsız kabul edildi.

BULGULAR

1- Karaciğer sirozlu her iki grupta kontrol vakalarına göre serum estradiol, androstenedion, SHBG düzeyleri yüksek; testosteron ve DHEA-S seviyeleri ise düşük bulunmuştur. KVH'e bağlı karaciğer sirozlu hastalarda serum LH düzeyi ve estradiol/testosteron oranı, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmasına rağmen, alkolik sirozlularda anlamlı bir fark göstermemiştir. Seks steroidleri ve SHBG seviyeleri yönünden grup 1 ve 2 arasındaki farklılıklar ise anlamsızdır (Tablo 2). Kontrol grubuna kıyasla anlamlı değişikliklerin meydana geldiği estradiol, serbest testosteron, androstenedion, DHEA-S ve SHBG seviyeleri karaciğer sirozlu hastalar Child evrelerine göre ayrılarak karşılaştırıldığında; hem alkolik hem de KVH'e bağlı karaciğer sirozlu vakalarda Child C evresinde, Child A'ya göre estradiol daha yüksek, serbest testosteron ise daha düşük bulundu (Tablo 3,4).

2. Karaciğer sirozlu her iki grupta impotens, libido kaybı, kıllanmada azalma, palmar eritem, arteriyel örümcek ve jinekomasti saptanan hastaların oranları ile testis hacimleri arasında anlamlı farklılıklar tesbit edilmedi (Tablo 5). impotens ve libido kaybının ortalama süreleri alkolik sirozlu vakalarda 7.4±4.6 ve 10.4*8.5 ay; KVH'e bağlı sirozlularda 7.8±6 ve 8.5±7.2 aydır; aralarındaki farklılıklar istatistik! olarak anlamsızdır. Grup 1 (%43) ve 2'de (%70) testiküler atrofi (testis

hacmi 12 ml ve altında) saptanan vakaların oranları arasında da anlamlı farklılıklar yoktur.

3. Ejakülat miktarları, grup 1 ve 2'de normalin alt sınırında idi. Semen tüm hastalarda alkali reaksiyon veriyordu ve fruktoz içeriyordu; bir vaka dışında viskoziteleri 1+ idi. Grupların ortalama likefaksiyon zamanları normaldi ve birbirine benzer bulundu. Azoospermi, her iki grupta da %43 ve %40 oranlarıyla, oldukça sıkı. KVH'e bağlı karaciğer sirozlularda azoospermi ve oligospermili hastaların oranı %67'e ulaşıyordu. Her iki grupta da yapısal olarak normal spermilerin oranı, normal seviyede olmasına rağmen; ikinci saatteki motilite oranları düşüktü. Karaciğer sirozlu gruplar arasında spermiogram bulguları yönünden anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 6).

TARTIŞMA

Karaciğer sirozunda seks steroidlerinde meydana gelen değişiklikler total androjenik aktivitede düşme, buna karşılık total östrojenik aktivitede yükselme ile karakterlidir. Karaciğer sirozundaki bu hormonal değişikliklerin sebepleri üç ana başlıkta toplanabilir; seks hormon reseptör fonksiyonlarından anormallikler, hipotalamo-hipofizer defekt, alkol ve/veya karaciğer hastalığının direkt etkisi (10). Alkolün aynı zamanda primer bir testiküler toksin olması, alkolik karaciğer hastalarında hipogonadizm ve feminizasyonun ortaya çıkmasında esas etken olarak alkolün kabul edilmesine yol açmıştır (11,12). KVH'e bağlı karaciğer sirozlu hastalarda hipogonadizm-feminizasyonun klinik ve laboratuvar bulgularının meydana gelmesi, hadisenin fizyopatolojisinden direkt karaciğer sirozunun sorumlu olduğu gösterecektir ve bu ilişki özellikle alkolü yıllar önce terk etmiş karaciğer sirozlular için de geçerli olacaktır.

Karaciğer sirozunda serum estradiol seviyelerini araştırmacıların bir kısmı normal (13,14), çoğunluğu ise yüksek (15-17) bulmuştur. Buna karşılık zayıf östrojenler estron ve estriol düzeylerinin, estradiole göre daha belirgin yükseldiği saptanmıştır (15,17). Çalışmamız

Tablo 3. Alkolik karaciğer sirozlu hastalarda, Child evrelerine göre serum »ek« hormon konsantrasyonları

	Child A n-6	Child B n-11	Child C n-6	p
Estradiol (± SD pg/ml)	128.3±27.9	65,4±57.3	148±107.7	a*
Ser. Testost. (± SD pg/ml)	23.1 ±9.3	19.5±6.4	4.3±3.5	a***, b**
Androstenedion (± ng/ml)	4.9±2.5	4.7±2	3.6±2.9	
DHEA-S (± SD %ug)	85.4±63.3	49.3±40.1	38.4±44.9	

p A-C:a 8-C:fc A-C:c *:<0.05 **:<0.01 ***:<0.001

Tablo 4. Kronik viral hepatitlere bağlı karaciğer sirozlu hastaların Child evrelerine göre serum seks hormon düzeyleri.

	Child A n-9	Child B n-15	Child C n=9	p
Estradiol (+ SD pg/ml)	36.4±27.9	66.6±33,9	97.6±39.5	a** , c*
Ser. Testost. (+ SD pg/ml)	26.9±5.3	16.7±9.5	10±4.3	a** , c"
Androstenedion (± ng/ml)	5.2±2.1	5.5±5.2	4.1 ±1.7	
DHEA-S (± SD %ug)	142±203.1	81.2±62.7	38.4-18.4	
SHBG (± SD nmol/L)	52.4±23.5	74.2±29	80.1 ±43.3	

p A-C:a B-C:b A-B:c *:<0.05 **:<0.01 ***:<0.001

Tablo 5. Alkol ve kronik viral hepatitlere bağlı karaciğer sirozlu hastaların hipogonadizm ve feminizasyon bulguları

	Libido kaybı %	impotens %	Kıllanma azalması %	Palmar eritem %	Art. örümcek %	Jinekomasti %	Testis hacmi (+ml)
Alkolik Siroz	74	39	17	70	70	43	13±3
KVH-Siroz	52	18	15	55	64	27	12+3

Bütün değerler için p<0.05

da zayıf östrojenler tayin edilmemiştir. Total testosteron seviyeleri de değişik araştırmalarda normal (18,19) veya düşük (14,15) tesbit edilmiştir. Serbest testosteron ise, hemen daima düşük bulunmuştur (13,20). Alkolik ve nonalkolik karaciğer sirozlu hastalarda karşılaştırmalı yapılan üç çalışmanın tamamında, testosteron alkolik vakalarda daha düşük (4,5,21); estradiol ise sadece birinde daha yüksek saptanmıştır (5). Bu çalışmaların tümünde nonalkolik karaciğer sirozluların serum estradiolü, kontrol vakaları ile aynıdır (4,5,21). Ancak, bu çalışmaların nonalkolik grupları homojen değildir ve hasta sayıları da azdır. Biz, her iki grup karaciğer sirozunda kontrollere göre estradiolü yüksek, total testosteronu normal, serbest testosteronu ise düşük bulduk. Estradiol seviyelerinin değişik bulunması, karaciğer sirozlu hastalarda estradiol/testosteron oranlarının yükselmesinin, bu vakaları hiperöstrojenemik hale getirebileceğini düşündürmüştür (22). KVH'e bağlı sirozlu-

larda estradiol/testosteron oranı, kontrol grubunda yüksektir (p<0.05). Yükselmiş estradiol/testosteron oranı, normal estradiol seviyeleri olan sirozlulardaki feminizasyon bulgularını izah edebilir. Halbuki, iki grup hastamızda da ortalama estradiol düzeyleri, zaten yüksekti. Karaciğer sirozlu hastalarda, biyolojik aktif testosteron olan serbest testosteronun azalmasının SHBG'deki artıştan, estradiol ve diğer zayıf östrojenlerdeki yükselmenin ise başta androstenedion olmak üzere zayıf androjenlerin hem serum düzeylerinin, hem de periferde östrojenlere çeviriminin artışından ileri geldiği gösterilmiştir (1,13). Çalışmamızda, SHBG karaciğer sirozlu iki grupta da kontrollerden iki kat yüksek bulunmuştur. Androstenedion fazlalığından, böbreküstü bezlerinde sentezinin artışı ile birlikte portosistemik santiar sorumludur (23). Bannister ve ark (5), alkolik sirozlularda androstenedion düzeylerini nonalkoliklerden daha yüksek bulmalarına rağmen, çalışmamızda artış oranının alkolik

Tablo 6. Alkol ve kronik viral hepatitlere bağlı karaciğer sirozlu hastalardaki spermogram bulguları

	Alkolik Siroz	KVH-Siroz
Hasta sayısı	7	15
Hacim (± SD ml)	1.42±0.45	1.26±0.56
Reaksiyon (pH-8)	7	15
Viskozite (†)	7	14
Likefaksiyon (± SD dakika)	20.7±1.9	22.3±0.5
Fruktoz (+)	7	15
Sperm sayısı (± milyon/ml)	63.5±42.4	46±40.41
Azoospermi (%)	3 (43)	6(40)
Motilite (± SD % / 2. saat)	44.5±333.9	27.6±34.4
Normal yapı (± SD %)	80±3.55	80.33±3

Bütün değerler için p>0.05

ve KVH'e bağlı karaciğer sirozlarında benzer olduğu tesbit edilmiştir. Her iki grup karaciğer sirozunda androstenedion ve estradiol seviyelerinin yüksek olması, alkolik vakalardaki gibi, KVH'e bağlı sirozda da östrojen artışına androstenedion fazlalığının yol açtığını göstermektedir. Diğer bir zayıf androjen olan DHEA-S düzeyleri ise, sirozda düşüktür (5-10). Alkolik ve KVH'e bağlı karaciğer sirozunda DHEA-S'in azalması, zayıf bir androjen olmasına rağmen, hipoandrojenemiye katkıda bulunabilir.

Karaciğer sirozunda düşük-normal testosteron, düşük serbest testosteron ve bozulmuş spermatogenez ile karakterli bir testiküler yetersizlik vardır. Bu tablodan, tek başına gonadlar mı sorumludur? Eğer hipotalamo-hipofizer aks normal ise, negatif "feedback" yoluyla bazal LH ve FSH düzeylerinde artış olmalıdır. Çeşitli çalışmalarda LH ve FSH seviyeleri normal (24) veya hafif yüksek (4,15,21) bulunmuştur. Bazal gonadotropin düzeyleri ne olursa olsun, alkolik vakalarda LH'nin pulsatil salınım özelliğinin bozulduğu dinamik testlerle gösterilmiştir (25). Öte yandan, gonadotropinlerin yükseldiği vakalarda da bu artışın, andorjen aktivitesindeki azalmanın derecesi ile uyumlu olmadığı ileri sürülmüştür (1). Çalışmamızda, sadece KVH'e bağlı sirozlarda LH düzeylerini kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulduk (p<0.05). Hastalık gruplarımızda düşük serbest testosteron ve vakaların hemen hemen yarısında bulunan spermatogenez anormallikleri nedeniyle, normalde LH ve FSH'in her iki grupta da artması beklenirdi. Bulgularımız, KVH'e bağlı vakalarda kesin olmamakla beraber, alkolik sirozlu hastalarda gonadotropinlerin salgılanması ile ilgili hipotalamo-hipofizer bir defektin varlığına işaret etmektedir.

Nonalkolik karaciğer sirozlu hastalarda. Child evresi ilerledikçe serbest testosteron (26), alkolik karaciğer hastalığı ağırlaştıkça testosteron düzeyleri düşmektedir (27). Ancak, karaciğer sirozunun evresine göre gonadal steroidlerde ortaya çıkan değişikliklerin karşılaştırıldığı

çalışmalar çok azdır. Bulgularımız, hem alkolik, hem de KVH'e bağlı sirozlu hastalarda biyoşimik olarak hipogonadizm ve feminizasyonun, karaciğerin fonksiyonel rezervinin azalmasına paralel bir şekilde ağırlaştığını göstermektedir.

Karaciğer sirozlu hastalarda, seks hormonlarındaki anormallikler klinik olarak libido kaybı, impotens, kadınsı görünüm, palmar eritem, arteriyel örümcek, testiküler atrofi ve jinekometri ile karakterli hipogonadizm ve feminizasyona yol açar. Karşılaştırmalı iki çalışmada da libido kaybı ve impotensin sıklığı-ciddiyeti, alkolik karaciğer sirozlu hastalarda nonalkoliklerden daha fazla bulunmuştur (5,21). Nonalkolik karaciğer sirozlu vakalarda seksüel disfonksiyonun, karaciğer hastalığının ağırlaştırmasıyla paralel gittiği tesbit edilmiştir (26). Çalışmamızda, hipogonadizm ve feminizasyonun klinik bulgularının dağılımı iki grupta da benzer bulunmuştur.

Alkol testislerde hem germinal, hem de leyding hücreleri üzerine toksik etki gösterir ve testis atrofisine yol açar (11,28). Nonalkolik karaciğer sirozlu hastalarda testis patolojileri hakkında bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz, alkolik ve KVH'e bağlı sirozlu vakalarda ortalama testis hacimlerinin birbirine benzer şekilde, normalden düşük olduğunu tesbit ettik. Karaciğer sirozlu hastalarda impotens nedeniyle ejakülat elde etmek güçtür. KVH'e bağlı sirozlu hastalarda en geniş vaka grubuna dayanan spermogram tetkikleri çalışmamızda yapılmıştır. Alkolik karaciğer sirozunda %75'e varan oranlarda azospermi ve oligospermiye rastlanmaktadır (18). Spermogram yönünden tek karşılaştırmalı çalışmayı yapan Van Thiel ve ark (4), alkolik sirozlu hastalarda nonalkoliklere göre semen hacmi ve sperm konsantrasyonunun daha düşük olduğunu tesbit etmişlerdir. Çalışmamızda ise, KVH'e bağlı karaciğer sirozlu hastalarda alkolik vakalardaki kadar sperm sayısı ve motilitesinin azaldığı saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamız, seks steroidlerinin tümü ve SHBG yönünden alkolik ve KVH'e bağlı karaciğer sirozlu vakalar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığını göstermiştir. İki grupta da karaciğer sirozlu ilerledikçe estradiol daha da yükselmekte, serbest testosteron ise düşmektedir. Hipogonadizm ve feminizasyonun klinik bulguları ve spermatogenez anormallikleri de grup 1 ve 2'de benzer bir dağılım arz etmiştir. Bu bulgular, karaciğer sirozunda meydana gelen hipogonadizm ve feminizasyondan, direkt kronik karaciğer hastalığının sorumlu olduğunu düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

1. Green JRB. Mechanism of hypogonadism in cirrhotic males. Gut 1977; 18:843-53.
2. Jensen SB, Gluud C, Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Sexual dysfunction in men with alcoholic liver cirrhosis: a comparative study. Liver 1985; 5:94-100.
3. Galvao-Teles A, Goncalves L, Viera MR, et al. Male hypogonadism In alcoholic patients with and without liver cirrhosis.

- sis. In: Langer M, Chiandussi L, Chopra IJ, Martini L (eds). *The Endocrines and the Liver*. Serona Symposia Vol 51. London. Academic Press 1982:135-44.
4. Van Thiel DH, Gavaler JS, Spero JA, et al. Patterns of hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men with liver disease due to differing etiologies. *Hepatology* 1981; 1:39-46.
 5. Bannister P, Oates J, Sheridan P, Losowsky MS. Sex hormone changes in chronic liver disease, a matched study of alcoholic versus nonalcoholic liver disease. *Q J Med* 1987; 63(240):305-13.
 6. Dapista A, and Members of International Group. Alcoholic liver disease, morphological manifestations. *Lancet* 1981; 1:707-11.
 7. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG (ed). *The Liver and Portal Hypertension*. Philadelphia. WB Saunders 1964:1-85.
 8. Niewoehner CB, Nuttall FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. *Am J Med* 1984; 77:633-8.
 9. Braunstein GD. Testes. In: Greenspan FS (ed). *Basic and Clinical Endocrinology*. 3rd ed. Beirut. Appleton Lange 1991:407-41.
 10. Bannister P, Losowsky MS. Sex hormones and chronic liver disease. *J Hepatol* 1988; 6:258-62.
 11. Galvao-Tales A, Monteiro E, Gavaler JS, Van Thiel DH. Gonadal consequences of alcohol abuse. Lessons from the liver. *Hepatology* 1986; 6:135-40.
 12. Gavaler JS, Van Thiel DH. Gonadal dysfunction and inadequate sexual performance in alcoholic cirrhotic men (editorial). *Gastroenterology* 1988; 95:1680-83.
 13. Galvao-Tales A, Anderson DC, Burke GW, et al. Biologically active androgens and oestradiol in men with chronic liver disease. *Lancet* 1973; 1:173-77.
 14. Kent JR, Scaramuzi RO, Lauwers W, et al. Plasma testosterone, estradiol and gonadotrophins in hepatic insufficiency. *Gastroenterology* 1973; 64:111-5.
 15. Kley HK, Nieschlag E, Wiegelmann W, Solbach HG, Kruskemper HL. Steroid hormones and their binding in plasma of male patients with fatty liver, chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Acta Endocrin (Copenh)* 1975; 79:275-85.
 16. Olivo J, Gordon GG, Rafii F, Southren AL. Estrogen metabolism in hyperthyroidism and cirrhosis of the liver. *Steroids* 1975;26:47-56.
 17. Kley HK. Peerenboom H, Wagner KF, Kruskemper HL. Origin and effects of oestrogens in liver cirrhosis. In: Langer M, Chiandussi L, Chopra IJ, Martini L (eds). *The endocrines and the Liver*. Serona Symposia Vol 51. London. Academic Press 1982:101-15.
 18. Van Thiel DH, Lester R, Sherins RJ. Hypogonadism in alcoholic liver disease, evidence for a double defect. *Gastroenterology* 1974; 67:1188-99.
 19. Valimaki M, Salaspuro M, Harkönen M, et al. Liver damage and sex hormones in chronic male alcoholics. *Clin Endocrinol* 1982; 17:469-77.
 20. Chopra IJ, Tulchinsky D, Greenway FL. Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. *Ann Intern Med* 1973; 79:198-203.
 21. Comely CM, Schade RR, Van Thiel DH, Gavaler JS. Chronic advanced liver disease and impotence: cause and effect? *Hepatology* 1984; 4:1227-30.
 22. Lester R, Eagon PK, Van Thiel DH. Féminisation of the alcoholic: the estrogen/testosterone ratio (E/T). *Gastroenterology* 1979; 76:415-7.
 23. Van Thiel DH, Gavaler JS, Slone FL, et al. Is féminisation in alcoholic men due in part to portal hypertension, a rat model. *Gastroenterology* 1980; 78:81-91.
 24. Mowat NAG, Edwards CRW, Fisher R, McNeilly AS, Green JRB, Dawson AM. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in men with cirrhosis of the liver. *Gut* 1976; 17:345-50.
 25. Bannister P, Handley T, Chapman C, Losowsky MS. Hypogonadism in chronic liver disease, impaired release of luteinising hormone. *Br Med J* 1986; 293:1191-93.
 26. Zifroni A, Schiavi RC, Schaffner F. Sexual function and testosterone levels in men with nonalcoholic liver disease. *Hepatology* 1991; 14:479-82.
 27. Johnson PJ. Sex hormones and the liver. *Clin Sci* 1984; 66:369-76.
 28. Van Thiel DH, Gavaler JS, Cobb CF, Sherins RJ, Lester R. Alcohol induced testicular atrophy in the adult male rat. *Endocrinology* 1979; 105:888-95.