

## Kronik Hemodiyaliz Olgularında Rekombinant İnsan Eritropoetini (r-HuEPO) Kullanımının Serum Prolaktin, Testosteron ve Parathormon (PTH) Düzeylerine Etkisi

Kamil DİLEK\*  
Mustafa YURTKURAN\*\*  
Mustafa GÜLLÜLÜ\*\*\*  
Mahmut YAVUZ\*\*\*

### ÖZET

*Bu çalışmada Kronik Böbrek Yetmezliği nedeni ile haftada 2-3 kez hemodiyalize giren Anemik 10 kadın, 9 erkek 19 olguda r-HuEPO'nun 9 ay süre ile kullanımının Plazma PTH, Prolaktin, T-Testosteron, S-Testosteron düzeylerine etkisi araştırıldı.*

*Tedavi periyodu sonunda kadın ve erkek grupta Prolaktin düzeylerinde anlamlı olarak azalma gözlenirken ( $p < 0.05$ ), PTH, T-Testosteron, S-Testosteron değerlerinde önemli bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.5$ ).*

*Kronik Hemodiyaliz olgularında r-HuEPO tedavisinde görülen seksüel fonksiyonlardaki iyileşmenin, artmış plazma prolaktin düzeylerindeki düşüş ile ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır.*

- 
- \* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi  
\*\* Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi  
\*\*\* Uzm. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı

## SUMMARY

### Influence of Erythropoetin Treatment on Prolactin, Testosteron and PTH Levels in Hemodialyzed Patients

*In 10 Female and 9 Male hemodialyzed patients Prolactin, PTH, Total and Free Testosteron levels were fallowed during 9 months of r-HuEPO therapy.*

*Serum Prolactin values decreased significantly in both sexes ( $p < 0.05$ ). r-HuEPO treatment did not influence significantly PTH, Total and Free Testosteron Levels ( $p > 0.5$ ).*

*The improvement in sexual function under r-HuEPO treatment may be related to lowering significantly the levels of Prolactin.*

## GİRİŞ

Kronik Hemodiyaliz hastalarında seksüel fonksiyon bozukluğu sık rastlanılan bir sorundur. Kadın üremik hastalarda; seksüel maturasyonun gecikmesi, amenore, menoraji, libidoda azalma, firijite, çok nadir gebe kalma, spontan düşükler gözlenirken erkek hastalarda ise; yine seksüel maturasyonda gecikme, libido azalması, impotans, jinekomasti, atrofik testis, oligo-azospermi görülebilmektedir. Bütün bu seksüel fonksiyon bozukluklarının patogeneğinde psikolojik faktörler, otonom sinir sisteminin fonksiyon bozukluğu, vasküler problemler, PTH ve Prolaktin hormonlarının artışı ve diğer hormon bozuklukları suçlanmaktadır<sup>1,3</sup>.

Son yıllarda renal aneminin tedavisinde r-HuEPO kullanımının gündeme gelmesi ve bu tedavi ile Kronik Renal Yetmezlikli olgularda aneminin düzelmesi, hastanın daha aktif yaşama dönebilmesi ve psikolojik olarak kendini daha iyi hissetmesinin yanısıra, seksüel fonksiyonlarda da belirgin bir düzelme bir çok araştırmacı tarafından gözlenmiştir. Literatürde r-HuEPO tedavisinin seksüel fonksiyonlardaki bu düzelmeyi nasıl gerçekleştirebildiği çok açık değildir<sup>3-6</sup>.

İşte bu nedenle bizde; r-HuEPO tedavisinin kronik hemodiyaliz olgularında seksüel fonksiyon bozukluğundan sorumlu olabilen PTH, Prolaktin, Serbest ve Total Testosteron düzeylerine etkisini araştırmak amacı ile çalışmamızı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesinde böbrek yetmezliği tanısı ile hemodiyalize alınan 10 kadın, 9 erkek, toplam 19 hasta üzerinde yapıldı. Olgularımızın diyalize giriş süreleri 6 ay-5 yıl arasında değişmekte olup, ortalama süreleri 34 ay idi. Erkek olgularımızın



yaşları 16-52 arasında olup ortalama yaşları 31, kadın olgularımızın yaşları ise 18-40 arasında olup ortalama yaşları 28 idi.

Olgularımızda r-HuEPO tedavisi öncesinde PTH, Prolaktin, Total ve Serbest Testosteron ölçümleri yapıldı. Daha sonra 50 ü/kg dozunda ve haftada 3 kez i.v. r-HuEPO tedavisine başlandı. Olguların Hemoglobin değerlerine göre giderek artan dozlarda r-HuEPO tedavisine 9 ay boyunca devam edildi. Olgularımızda en yüksek r-HuEPO dozu 150 ü/kg idi.

Tedavinin 2. ve 9. ayında da aynı hormonal tetkik ölçümleri yapıldı.

Tedavi periyodunda olgularımızın bu hormonal durumlarını etkileyecek herhangi bir ilaç (Alfa Metil Dopa, Klonidin, Östrojen... gibi) almamalarına özen gösterildi.

Hastalarımızda hormon düzeyleri RİA yöntemi ile Bioyak Ticari kitleri kullanılarak belirlendi.

Tedavi öncesi, tedavinin 2. ve 9. ayındaki hormon değişiklikleri t-student testi ile anlaşıldı.

## BULGULAR

Tablo I'de de görüldüğü gibi r-HuEPO tedavisi öncesi ortalama 6.2 % gr. olan Hemoglobin düzeyleri tedavinin 2. ayında 7, 9, 9. ayında ise 10,8 idi. Hematokrit düzeyleri ile tedavi öncesi 20, tedavinin 2. ayında 25, 9. ayında ise 32 idi. Hb ve Hct değerlerindeki bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.01$ ).

**Tablo I- Kronik Böbrek Yetmezliği Anemisinde İnsan Eritropoetini Kullanımının Hematolojik Parametrelere Etkisi**

	Tedavi Öncesi	2. Ay	9. Ay	İ. Anlamlılık
Eritrosit $10^6/\text{mm}^3$	2.279 $\pm$ 0.6	2.996 $\pm$ 0.5	3.66 $\pm$ 0.7	$p < 0.01$
Hemoglobin % gr	6.2 $\pm$ 1.6	7.9 $\pm$ 1.5	10.8 $\pm$ 2.1	$p < 0.01$
Hematokrit %	20.5 $\pm$ 5.7	25.5 $\pm$ 5.5	32 $\pm$ 6	$p < 0.01$

Tablo II'de ise r-HuEPO tedavisi alan erkek olgularımızın Prolaktin, T. Testosteron ve S. Testosteron düzeylerindeki değişiklikler görülmektedir. Prolaktin düzeyleri tedavi öncesi 29,9 ng/ml iken tedavinin 2. ayında 22, 9. ayında ise 20,8 idi. Prolaktin düzeylerindeki 2. ve 9. aydaki bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). Total ve serbest Testosteron düzeylerindeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.5$ ).

**Tablo: II- Kronik Böbrek Yetmezlikli Erkek Olgularında İnsan Eritropoetini Kullanımının Prolaktin, Total ve Serbest Testosteron Düzeylerine Etkisi**

	Tedavi Öncesi	2. Ay	9. Ay	İ. Anlamlılık
Prolaktin (0-20 ng/ml)	29.9 $\bar{\pm}$ 12	22 $\bar{\pm}$ 13.2*	20.8 $\bar{\pm}$ 11.8*	p* < 0.05
T. Testosteron (3-12 ng/ml)	5.83 $\bar{\pm}$ 3.5	4.2 $\bar{\pm}$ 4.1**	5.4 $\bar{\pm}$ 4**	p** > 0.5
S. Testosteron (9-42 pg/ml)	14.6 $\bar{\pm}$ 6	12 $\bar{\pm}$ 9.1***	13.6 $\bar{\pm}$ 7.4***	p*** > 0.5

Tablo III'de ise r-HuEPO tedavisi alan kadın olgularımızın Prolaktin, Total ve Serbest Testosteron düzeylerindeki değişiklikler görülmektedir. Kadın olgularımızda tedavi öncesi 38 ng/ml olan Prolaktin düzeyleri tedavinin 2. ayında 29 ng/ml, 9. ayında ise 26 ng/ml idi. Yine kadın olgularımızda Prolaktin düzeylerindeki bu düşme istatistiksel olarak anlamlı iken (p < 0.05) Total ve Serbest Testosteron düzeylerindeki değişiklikler anlamlı değildi (p > 0.5).

**Tablo: III- Kronik Böbrek Yetmezlikli Kadın Olgularında İnsan Eritropoetini Kullanımının Prolaktin, Total ve Serbest Testosteron Düzeylerine Etkisi**

	Tedavi Öncesi	2. Ay	9. Ay	İ. Anlamlılık
Prolaktin (0-20 ng/ml)	38 $\bar{\pm}$ 14	29 $\bar{\pm}$ 12	26 $\bar{\pm}$ 11	p < 0.05
T. Testosteron (0,3-1 ng/ml)	0.94 $\bar{\pm}$ 0.8	0.9 $\bar{\pm}$ 1.2	1.1 $\bar{\pm}$ 1.2	p > 0.5
S. Testosteron (0,7-3,6 pg/ml)	2.86 $\bar{\pm}$ 2.2	2.7 $\bar{\pm}$ 2.9	3 $\bar{\pm}$ 2.6	p > 0.5

Tablo IV'de görüldüğü gibi r-HuEPO tedavisi gören kadın ve erkek olgularımızın PTH, Serum Ca<sup>++</sup> ve Serum P düzeylerinde anlamlı değişiklik saptamadık. Olgularımızda PTH düzeyleri tedavi öncesinde 3,6 ng/ml, tedavinin 2. ayında 3,9 ng/ml ve tedavinin 9. ayında 3,4 ng/ml idi.

**Tablo: IV- Kronik Böbrek Yetmezlikli Olgularında İnsan Eritropoetini Kullanımının Serum Kalsiyum, Fosfor ve Parathormon Düzeylerine Etkisi**

	Tedavi Öncesi	2. Ay	9. Ay	İ. Anlamlılık
Serum Ca <sup>++</sup> mg/dl	9.5 $\bar{\pm}$ 1	9.6 $\bar{\pm}$ 1.2	9.3 $\bar{\pm}$ 1.7	p > 0.5
Serum P ml/dl	6.3 $\bar{\pm}$ 1.9	6.2 $\bar{\pm}$ 2.1	6.4 $\bar{\pm}$ 2.3	p > 0.5
PTH(0,5-1,15 ng/ml)	3.6 $\bar{\pm}$ 2.9	3.9 $\bar{\pm}$ 3.2	3.4 $\bar{\pm}$ 3.7	p > 0.5



10 Kadın olgumuzdan 3'ünde tedavi önesi amenore mevcut iker r-HuE-PO tedavisinin 9. ayında düzenli menstrüasyon oluşmuştur.

r-HuEPO tedavisi gören 9 erkek olgumuzun cinsel sorgulamaları yapıldığında 6'sı cinsel istek ve ereksiyon açısından iyilik hali tanımlamışlardır.

r-HuEPO tedavisi gören kadın ve erkek olgularımızın çoğunun evli olması veya seksüel partnerlerinin olmaması nedeni ile daha detaylı cinsel sorgulamaları gerçekleştirilememiştir.

## TARTIŞMA

r-HuEPO tedavisi ile kronik böbrek yetmezlikli kronik hemodiyaliz olgularında Hb ve Hct değerlerinin yükselmesi, eksersiz kapasitesinin artması, kardiyak fonksiyonlarda düzelme gibi objektif yararların yanında hastaların kendilerini iyi hissetmeleri, hayat kalitelerinin yükselmesi, uyku ve istirahat düzenlerinde iyileşme ve seksüel fonksiyonlarında düzelme gibi subjektif gözlemler de bildirilmektedir. Rosemary, Q. ve arkadaşları<sup>4</sup> çalışmalarında 10 aylık r-HuEPO tedavisi öncesi 44 hemodiyaliz olgusunun 39'u seksüel açıdan kendini "kötü" olarak değerlendirirken, tedavi sonrası sadece 2 hastanın kendini "kötü olarak değerlendirdiğini gözlemlemiştirlerdir.

r-HuEPO tedavisi gören erkek hastalarda gözlenen bu seksüel iyilik halinin ilacın hormonal profile spesifik etkisinden kaynaklanabileceği düşüncesi ile araştırma yapan bazı gruplar farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Haley, H.N. ve arkadaşları<sup>7</sup> başlangıçta Testosteron düzeyleri normalin altında olan 6 erkek hastada r-HuEPO tedavisi ile Testosteron düzeylerinin yükseldiğini ancak başlangıçta normal sınırlar içinde olan 6 hastada ise Testosteron düzeylerinin değişmediğini saptamışlardır. Yine her iki grup hastada da FSH düzeylerinde değişiklik gözlememişlerdir. Kokot, F. ve arkadaşları<sup>8</sup> ise 3 aylık r-HuEPO tedavisi ile Serum, FSH ve LH düzeylerinin normale düştüğünü Testosteron düzeylerinin ise anlamlı olarak arttığını bildirmektedirler. r-HuEPO tedavisinin sonlandırılmasından 3 ay sonra hormonal profildeki bu düzelmenin tekrar kaybolduğunu saptamışlardır. Kokot, F. ve arkadaşları<sup>9</sup> bir başka çalışmalarında erkek hemodiyaliz olgularında r-HuEPO tedavisi ile serum Prolaktin düzeylerinin normale düştüğünü, tedavinin sonlandırılmasında ise Prolaktin düzeylerinin yeniden yükseldiğini bildirmektedirler. Duman, N. ve arkadaşları<sup>10</sup> 12 hafta süre ile r-HuEPO tedavisi alan erkek olgularında serum prolaktin düzeylerinde anlamlı azalma, Testosteron düzeylerinde anlamlı artış bulunurken FSH ve LH düzeylerinde değişiklik saptamamışlardır. Santiago, C. ve arkadaşları<sup>11</sup> 12 aylık r-HuEPO tedavisi gören 7 erkek, 7 kadın olguda Prolaktin ve PTH düzeylerinde azalma bildirmektedirler. Bommer, J. ve arkadaşları<sup>3</sup> 7 erkek hemodiyaliz olgusunda r-HuEPO tedavisinin 3. ve 10. ayında Testosteron düzeylerinde, bazal ve stimüle

(LHRH ve TRH ile) Prolaktin, LH ve FSH düzeylerinde değişiklik saptamışlardır. Schaefer, R.M. ve arkadaşları<sup>12</sup> ise 4 aylık r-HuEPO tedavisi ile kadın ve erkek olgularda serum prolaktininde düşme, başlangıçta Testosteron düzeyleri normale göre düşük olgularda Testosteron düzeylerinde artma gözlemişlerdir.

Bizde çalışmamızda r-HuEPO tedavisi gören erkek olgularımızda Bommer, J. ve arkadaşları dışında diğer literatür verilerine uygun olarak tedavinin 2. ve 9. ayında serum Prolaktin düzeylerinde anlamlı azalma saptadık. Testosteron düzeylerinin ise etkilenmediğini gördük. r-HuEPO tedavisinin Testosteron düzeylerine etkisinde literatürde gözlenen bu farklılığın muhtemelen yukardaki bazı çalışmalarda da belirtildiği gibi olguların tedavi öncesi Testosteron düzeyleri ve olguların yaş dağılımından kaynaklanabileceği kanaatindeyiz.

Schaefer, R. ve arkadaşları<sup>12</sup>, Santiago, C. ve arkadaşları<sup>11</sup> çalışmalarında kadın hemodiyaliz olgularında r-HuEPO tedavisi ile Serum, Prolaktin düzeylerinde azalma bildirmektedirler. Bizde çalışmamızda 10 kadın olguda r-HuEPO tedavisinin 2. ve 9. ayında Serum, Prolaktin düzeylerinde anlamlı azalma saptadık. Santiago, C ve arkadaşlarının bildirdiği gibi bizde tedavinin 9. ayında 3 olguda regüler menstrüasyon gözledik.

Literatürde r-HuEPO tedavisinin Serum PTH düzeylerine etkisine baktığımızda; Kokot, F. ve arkadaşları<sup>9</sup> 3 aylık tedavi ile PTH düzeylerinin etkilenmediğini, Santiago, C. ve arkadaşları<sup>11</sup> ise 12 aylık tedavi ile PTH düzeylerinde azalma gözlediklerini bildirmektedirler. Bizde çalışmamızda Kokot, F. gibi r-HuEPO tedavisinin 2. ve 9. ayında Serum PTH, Ca<sup>++</sup> ve P düzeylerinde anlamlı değişiklik saptamadık.

Sonuç olarak; Kronik böbrek yetmezlikli kadın ve erkek hemodiyaliz olgularında r-HuEPO tedavisi ile artmış Serum Prolaktin düzeylerinin azaldığı buna karşın serum total ve serbest testosteron, PTH, Ca, P düzeylerinin değişmediği, bu olgularda gözlenen seksüel fonksiyonlardaki düzelmenin Hb, Htc değerlerindeki artışın yanında Serum Prolaktin düzeylerinin düşmesi ile ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. MASSRY, S.G., PROCCI, W.R.: Sexual Dysfunction: In: Textbook of Nephrology (ed. Massry, S.G., Glasscock, R.J.) Williams, Wilkins, Baltimore, 1989, p. 1254-1257.
2. BOMMER, J., RITZ, E., BOMMER, G.: Imporeved Sexuel Function in Male Haemodialysis Patients on Bromocriptine. Lancet, 2:496, 1979.
3. BOMMER, J., KUGEL, M., SCHWÖBEL, B.: Improved Sexual Function Durink Recombinant Human Erythropoetin Therapy. Nephrol Dial Transplant. 5:204-207, 1990.



4. ROSEMARY, Q.C., PETER, L., DELANO, B.G., FRIEDMAN, E.A.: Subjective Benefit of Recombinant Human Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *dialysis Transplantation*. 18:444-447, 1989.
5. NISSENSON, A.R.: Recombinant Human Erythropoietin: Impact on Brain and Cognitive Function, Exercise Tolerance, Sexual Potency, and Quality of Life, *Seminars in Nephrology* 9: sup 2: 25-31, 1989.
6. FAULTS, D., SORKIN, M.E.: r-HuEPO A Review of its Pharmacodynamic Properties and Therapeutic Potential in Anemia and the Stimulation of Erythropoiesis. *Drugs*. 38:6:863-899, 1989.
7. HALEY, N.R., MATSUMATO, A.M., ESCHBACH, J.W.: Low Testosterone Levels Increase In Male Hemodialysis Patients Treated With Recombinant Human Erythropoietin. *Kidney Int*. 35:193, 1989.
8. KOKOT, F., WIECEK, A., GRZESZCZAK, W.: Erythropoietin Treatment Influences FSH and LH Response to LH-RH and Plasma Testosterone Levels in Haemodialyzed Patients. *EDTA Abstracts XXVIth Congress of European Dialysis and Transplant Association June 11-15 Sweden*, p. 204, 1989.
9. KOKOT, F., WIECEK, A., GRZESZCZAK, J.: Influence of Erythropoietin Treatment on Prolactin and Thyrotropin Secretion and Function of the Thyroid and Parathyroid Glands in Haemodialyzed Patients. *EDTA Abstract XXVIth Congress of European Dialysis and Transplant Association. June 11-15, Sweden*, p. 204, 1989.
10. DUMAN, N., ERBAY, B., KARATAN, O.: Düzenli Hemodiyaliz Tedavisi Uygulanan Hastalarda Rekombinant İnsan Eritropoetini Tedavisinin Seksüel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi: VII. Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi Özet Kitapçığı, p. 35, 1990.
11. SANTIAGO, C., MAURI, M., OLIVARES, J.: Prolactin and PTH in Hemodialysis Patients Treated by Recombinant Human Erythropoietin, *Kidney Int*. 35:257, 1989.
12. SCHAEFER, R.M., HÖRL, H.W., MASSRY, G.S.: Treatment of Renal Anemia with Recombinant Human Erythropoietin. *Am. J. Neph.* 9:5:353-362, 1989.

Yrd. Doç. Dr. Kamil DİLEK  
Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi  
Nefroloji Bilim Dalı  
BURSA