

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN ENDOSKOPIK VE MİKROSKOPİK BULGULARI İLE SERUM BAZAL GASTRİN SEVİYELERİ ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

Dr. Arif YILMAZ x
Dr. Ayla SAN xx
Dr. Mehmet KORUK xxx
Dr. Ebubekir BAKAN xxxx
Dr. N. Engin AYDIN xxxxx
Dr. Ramazan YİĞİTOĞLU xxxxxx

ÖZET :

Çalışmamızda kronik böbrek yetmezlikli hastalarda mide ve duodenum mukozasındaki değişiklikler, mide suyu asiditesi ile serum bazal gastrin konsantrasyonlarındaki özellikler araştırıldı. Çalışma 32 kişilik hasta grubu ve 17 kişilik kontrol gruplarında yapıldı. 32 hastanın 23'ünde üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı ve mide suyu asiditesine bakıldı. Bu hastalardan 18'i hemodiyaliz programında olup 12'si medikal olarak tedavi ediliyordu. Kontrollerde sadece gastrin düzeylerine bakılabildi.

Hasta grubunda peptik ülser tesbit edilmedi ancak 23 hastanın 15'inde kronik gastrit ile uyumlu mukozal değişiklikleri vardı. Aynı hastalardan 15'inde mide suyu bazal asit salgısı 0 olarak bulundu. Diğer 8 hastada mide suyu asiditesi normal sınırlardaydı.

32 kişilik hasta grubundaki serum bazal gastrin konsantrasyonları (360 ± 223 pg/ml), kontrol grubuna göre ($125\%42$ pg/ml) yüksek olup aradaki fark istatistik olarak çok anlamlı idi. ($p < 0.001$). Hemodiyaliz programındaki hastalarda serum gastrin konsantrasyonu daha düşük olup (251 ± 95 pg/ml) sadece medikal olarak tedavi edilenlerde ise 397 ± 215 pg/ml olarak bulundu. Fark istatistik olarak anlamlıydı ($P < 0.01$).

x İç Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Yrd. Doç. Dr.)

xx İç Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Prof. Dr.)

xxx İç Hast. Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

xxxx Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Doç. Dr.)

xxxxx Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Doç. Dr.)

xxxxxx Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Çalışmamızda kronik böbrek yetmezlikli hastalarda en sık rastlanan üst gastrointestinal sistem patolojisi kronik gastrit olup, yüksek serum gastrin düzeylerinin, azalmış renal atılım ve mide suyu hiposiditesinin bir sonucu olduğu fikrine varıldı.

GİRİŞ :

Gastrointestinal sistem komplikasyonları, kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda önemli bir problemdir. Üremili hastaların otopsiplerinde, çoğu kez gastrit ve mukozal ülserasyonların görüldüğü, iltihabi ve ülseratif değişikliklerin ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemde değişik ölçüde olabileceği çalışmalarla gösterilmiştir. Bu sistemde oluşan mukozal değişimlerin patogenezi ise günümüze kadar kesin olarak belirlenememiştir.

Bazı araştırmalarda duodenal ülserin, KBY'de sık görüldüğü belirtilirken; son zamanlardaki çalışmalar ise KBY'li hastalardaki peptik ülser sıklığının genel popülasyondan farklı olmadığı yönündedir. Halbuki hipergastrinemi ve mide suyuundaki hipoklorhidri yönünden genel bir fikir birliği söz konusudur.

Gastrin polipeptid yapısında bir hormon olup esas olarak gastrik antrum daha az olarak da proksimal duodenumdaki ovaloid G hücreleri tarafından sekrete edildiği birçok çalışmada belirlenmiştir. Etki süreleri ve molekül ağırlıkları farklı en az dört gastrin hormonu mevcuttur: mini gastrin (G-14), küçük gastrin (G-17), büyük gastrin (G-34), çok büyük gastrin (big big gastrin), (1,2).

Gastrin ile yapılan çeşitli çalışmalar, gastrin yıkımında en önemli yerin böbrekler olduğunu göstermektedir. Gastrinin plazmadan uzaklaştırılması glomerüler filtrasyon hızıyla yakın ilişki göstermektedir (3).

Çalışmamızda, KBY tanısı almış 32 hastada üst gastrointestinal sistem patolojilerini saptamayı ve serum bazal gastrin konsantrasyonu ile mide suyu bazal asit salgısını tesbit edip bunlar arasında ilişki kurmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD :

Çalışmaya, Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Nefroloji Bilim Dalında KBY tanısı ile yatarak tedavi gören 32 hasta alındı. Hasta grubunun tamamında serum gastrin seviyeleri ölçüldü. Hastalardan 23 üne üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılabildi ve mide suyu asiditesine bakılabildi. Hastaların bir kısmı hemodiyaliz programındaydı.

Kontrol grubu olarak 17 sağlıklı kişi seçildi ve gastrin düzeylerine bakıldı. Hastaların çalışma öncesinde peptik ülser tedavisinde kullanılan herhangi bir ilaç almadığı tesbit edildi.

Hastalardan gece boyu süren açlıktan sonra serum gastrin tayini için kan alınarak (4 cc)-20°C'de muhafaza edildi. Örnekler biriktirildikten sonra hastanemiz biyokimya laboratuvarında, DPC nin Gastrin double antibody RIA 125 I kitiyle serum gastrin düzeyleri tesbit edildi.

Gastrin için kan alımını takiben bir gastrik tüp yardımıyla mide suyu toplandı. Bazal asit salgısının tayini için açlığı takiben (12 saat) 1 saatlik mide suyu toplanarak biyokimya laboratuvarına tetkike gönderildi. Titrasyon için N/10'luk NaOH kullanıldı.

Hastalara aynı gün gastroduodenoskopi yapıldı. Hastalarda mutlak yada nisbi endoskopi kontrendikasyonlarının bulunmamasına özen gösterildi. Endoskopi işlemini reddeden hastaların da bulunması nedeniyle ancak 23 hastaya yapılabildi. Bunun için JFB3 (Olympus) model bir fiberoptik deoudenoskop kullanıldı. Endoskopiden önce hastaların orofarinksine %2'lik lidocain solüsyonu püskürtülerek lokal anestezi sağlandı. İlave bir premedikasyon yapılmadı. Endoskopi esnasında hastaların mide ve duodenumları sırasıyla incelendi. 23 hastadan da mide biopsisi alınarak formol içerisinde hastanemiz patoloji laboratuvarına gönderildi. Kesitler hemotoksilen-eozin ile boyanarak incelemeye alındı.

BULGULAR :

Çalışma, 21.11.1988-23.3.1989 tarihleri arasında 32 hastanın katılımı ile yapıldı. Hastaların yaşları 16 ile 60 arasında değişiyordu. Ortalama yaş 42 idi. Olguların 18'i erkek, 14'ü bayandı. 18 hasta hemodiyaliz programındayken, 14 hasta medikal tedavi altındaydı.

24 hastada bulantı, kusma, iştahsızlık, mide ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar mevcuttu.

Çalışmamıza aldığımız KBY'li hastaların ortalama kreatinin kilirensi 10 ml/dk bulundu.

Endoskopi yapılan hastalarda peptik ülser tesbit edilmedi. Mide mukozasının histopatolojik incelenmesinde 5 hastada normal mide mukozası tesbit edilirken, 18 hastada kronik gastrit ile uyumlu bulgular söz konusuydu.

Hastaların 23'ünde mide suyu bazal asit salgısına bakılabildi. Bu hastaların 15'inde bazal asit salgısı 0 olarak bulundu. Diğer hastaların mide suyunda serbest HCL mevcuttu. En büyük değer 43 mEq/L olarak tesbit edildi.

Serum bazal gastrin seviyeleri 32 hastada çalışıldı. 32 hastadaki ortalama değer 360 ± 223 pg/ml olarak bulundu. Tesbit edilen en küçük değer 109 pg/ml en büyük değer de 965 pg/ml idi. Hemodiyaliz programında olan KBY'li hastalarda ortalama değer 251 ± 95 pg/ml, hemodiyalize girmeyenlerde ise 397 ± 215 pg/ml olarak bulundu.

Kontrol grubunda endoskopi ve bazal asit salgısı değerlendirilemedi. Bu grupta serum bazal gastrin düzeyleri en küçük 64 pg/ml, en yüksek 198 pg/ml ve ortalama 125 ± 42 pg/ml olarak bulundu.

TARTIŞMA :

Son dönem böbrek yetmezliğindeki gastrointestinal sistem patolojilerine % 58 oranında rastlanabileceği ve en sık rastlanılan patolojinin gastritis olduğu savunulmuştur(4).

Ancak farklı çalışmalarda hakim olan lezyon türünün değiştiği görülmektedir. Örneğin bir çalışmada KBY'li hastalarda gastrointestinal sistem kanamasının en sık rastlanılan nedeni olarak duodenal ülser gösterilmiştir(5). Margolis ve ark. ise kanamadan başlıca mide ülserinin sorumlu olduğunu ileri sürdüler (6). 1979'da fakültemizde yapılan bir çalışmada % 57,5 oranında değişik türde ve değişik ölçüde mukozal kanamaların olduğu gözlenmiştir(7). Zuckerman ve ark. üremili hastaların kanamalarında anjiodisplaziyi yüksek oranda buldular (8).

Eski birkaç raporda, üremili hastalardaki peptik ülser sıklığının %20 den % 60'a kadar değişebileceği savunulmuştur. Ancak daha sonraları yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda ülser sıklığının sanıldığı kadar yüksek olmadığı fikrine varılmıştır. Musola ve ark. 112 hastalık bir seride %3, Kang ve ark. da 114 hastalık bir seride % 2 oranında peptik ülser tesbit etmişlerdir(9).

Bulunan bu oranlar, peptik ülserin normal popülasyondaki sıklığından daha büyük değildi. Ancak transplantasyondan sonraki sıklıkta bariz bir artış göze çarpmaktadır. Chisholm ve ark. tranplantasyon geçirmemiş hastalardaki peptik ülser insidensinin normallerdekinden daha yüksek olmadığını ancak traplantasyondan sonra %22'ye varan artış olduğunu gösterdiler. Kortikosteroid tedavisi ve operasyon stresi etkili faktörler olarak ileriye sürülmüştür (9-11).

Gastroduodenal lezyonların patogenezi kesinlik kazanmamıştır. Mide suyu özellikleri hastadan hastaya değişir. Normal, azalmış veya artmış olabilir. Hemodiyaliz hipersekresyona yol açabilir, (12).

Çalışmamızda endoskopi yapılmış olan 23 hastadan hiçbirinde mide yada duodenum ülseri saptayamadık ancak 18 hastanın (%78) mide mukozasında histopatolojik olarak kan.tlanmış kronik gastrit söz konusuydu. KBY'de peptik ülser sıklığının sanıldığı gibi yüksek olmadığı, en sık görülen üst gastrointestinal sistem patolojisinin kronik gastrit olduğu sunucuna varıldı.

Son çalışmalarda üremik şahıslar arasında aklorhidriden, çok yüksek seviyede asit sekresyonuna kadar değişen geniş spektrumlu bir asit sekresyon kapasitesinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca transplantasyondan sonra peptik ülser insidensiyile birlikte pik asit out-putunda artma olduğu vurgulanmıştır(9,10). Başka

bir çalışmada da tranplantasyon yapılacak hastalarda mide suyu asiditesi bakılması savunulmuş ve hipersekresyonlu hastalarda kanama tehlikesi taşıyan eroziv gastritin sık olduğu üzerinde durulmuştur (11).

Çalışmamızdaki 23 hastadan 15'inin (%65) mide suyun da serbest HCL tesbit edilemedi. Ancak bu hastalara stimülasyon testi yapılmadığından Aklorhidri konusunda kesin bir karara varılamadı. Diğer 8 hastanın mide suyu serbest HCL değerleri normal sınırlardaydı. KBY'li hastalarımızda %78 oranında kronik gastrit bulunmasına rağmen, büyük çoğunluğunda hipoklorhidri bulunması dikkati çekiyordu.

KBY'de yetmezliğin derecesi ile ilişkili olarak, serum gastrin düzeyinde artmanın bozulmuş renal klirens kapasitesine ve yine bozulmuş negatif asit feed-back mekanizmasına bağlı olduğu çeşitli çalışmalarda ifade edilmiştir (13-15). KBY'li hastalarda G hücre dansitesiyle paratiroid arasında direkt bir ilişkinin bulunmuş olması, mevcut gastrin yüksekliğinde sekonder hiperparatiroidizmin rol oynayabileceğini gösterir (16).

KBY'li hastalarda özellikle yemeklerden sonra, büyük moleküllü gastrinde yükselme söz konusudur. Bu hastalarda küçük moleküllü gastrin klirensi normal olmakla beraber, büyük moleküllü olanların kandan temizlenme süresi uzamaktadır (17).

Yapılan bu çalışmada, hemodiyaliz programında olan KBY'li hastalarla karşılaştırıldığında, medikal tedavi gören KBY'li hastalarda serum bazal gastrin konsantrasyonu önemli derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$). Bu fark istatistiki olarak önemliydi. İster hemodiyaliz programında olsun ister medikal olarak tedavi edilen grupta olsun bütün KBY'li hastalarda, normal kontrol grubuna oranla yüksek kan gastrin konsantrasyonlarına sahipti ($p < 0,01$).

Aynı hasta gruplarında bazal asit debisi tayin edildi. Hemodiyaliz programındaki hastalarda $2,7 \pm 0,7$ mmol/h, tıbbi tedavi altında olanlarda ise $5,8 \pm 0,94$ mmol/h bulundu.

Hasta grubunda bulunan yüksek serum gastrin konsantrasyonlarının gastrinin böbrekten olan atılımının azalmasına bağlı olduğu, ayrıca mevcut hipoklorhidrinin negatif feed-back yoluyla gastrin düzeyinde artışa katkıda bulunabileceği kanaatindeyiz.

SUMMARY :

"The endoscopic and microscopic findings in upper gastrointestinal system and the levels of serum basal gastrin in chronic renal failure."

In this study, the changes stomach and duodenal mucosa, gastric juice acidity and serum basal gastrin concentration were investigated in patients with chronic

renal failure. The study included 32 patients and 17 controls. Upper gastrointestinal endoscopies were performed and gastric acidity determined in 23 patients. Serum gastrin levels were measured in 32 patients. 18 patients were in chronic hemodialysis programme, and 12 patients, were in special diet. In the control group, only serum gastrin values were determined.

In the patient group, peptic ulcer was not observed, but there were findings compatible with chronic gastritis in 18 of 23 patients. The basal acid secretion of gastric juice was "zero" in 15 patients. In 8 patients, gastric acidity levels were normal.

In the patients group, the average serum basal gastrin concentration (360 ± 223 pg/ml) was significantly higher than the control group (125 ± 42 pg/ml) ($p < 0.001$). The average concentration of serum gastrin in patients undergoing haemodialysis programme was significantly less than the patients treated with special diet (251 ± 95 pg/ml and 397 ± 215 pg/ml, respectively) ($p < 0.01$).

In conclusion chronic gastritis is the mayor upper gastrointestinal system lesion in chronic renal failure. High serum gastrin levels result from decreased renal excretion and gastric juice hypoacidity.

KAYNAKLAR

- 1- Lianes O.L, Villar H.V, Rayford P.I, Tompson J.C.: Patterns of molecular forms of gastrin in antral mucosa and antral serum. Surg. Forum 27: 409-11, 1976.
- 2- Menteş N.K: Gastrointestinal hormonlar. Klinik Gastroenteroloji. Cilt III 4. Baskı s. 901-5, 1983.
- 3- Hallgren R, Karlsson F.A, Lundavist G: Serum level of immunoreactive gastrin: Influence of kidney function, Gut 19: 202-13, 1978.
- 4- Chachati A, Godon J. P. Effect of haemodialysis on upper gastrointestinal tract pathology in patients with chronic renal failure. Nephrology Dialysis Transplantation. 1: 233-237, 1987.
- 5- Shepherd A.M.M, Steward W.K, Wormsley K.G.: Peptic ulceration in chronic renal failure. Lancet 1: 1357-1359, 1973.
- 6- Margolis. D.M, Saylor, J.L, Geisse G. et al. : Upper Gastrointestinal disease in chronic renal failure. Arch. Inter. Med. 133: 1214-17, 1978.
- 7- Yıldız A: Kronik böbrek yetersizlikli olgularda kan gastrin düzeyleri ile mide duvarı ve mide suyu değişimleri. Atatürk Üniv. Tıp Fak. İç Hast. Doçentlik Tezi. 1979.

- 8- Zuckerman G.R, Cornette G.L, Cluouse R.E, Harter H.R.: Upper Gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure *Ann. Inter. Med.* 102: 588-592, 1985.
- 9- Kang J.Y, Wu A.Y.T, Suterlad I.H, Vathsala A.: Prevalance of peptic ulcer in patients undergoing maintenance haemodialysis, *Dig. Dis. and Sci.* 33/7: 774-9, 1988.
- 10- Chisholm G.D, Mee A.D, Williams G, Castro J.E, Baron J.H.: Peptic ulceration, gastric secretion, and renal transplantation. *Br. Med. J.* 1: 1630-1633, 1977.
- 11- Gordon E.M., Johnson A.G., Williams G: Gastric assesment of prospective renal transplant patients. *Lancet* 1/7744:226-9, 1972.
- 12- Hamburger J, Crosnier J, Grünfeld J.F.: *Nephrology*. London, John Wiley and Sons. Page: 331-332, 1979.
- 13- Mc Connell R.B., Dockray G.J,: Serum gastrin in patients with chronic renal failure. *Gut* 21: 1062-1067, 1980.
- 14- Korman M.G, Laver M.C, Hansky J.: Hypergastrinemia in chronic renal failure. *Br. Med. J.* 1: 209-210, 1972.
- 15- Miyata M, Shibusawø H, Kamazawa I.K. et al. : Gastrin and gastric function in patients with chronic renal failure. *Dig. Dis. and Sci.* 31: 297, 1986.
- 16- Tietz N.W. (Ed.) : *Textbook of Clinical Chemistry* WB. Saunders Company. Philadelphia. 1986. page: 1451-59.
- 17- Charles E.B, Stephen J.U, John R.H, and Jai D.: Secretin proccation: Gastrin result in various clinical situation. *The Ann. J. of Gastroenterology* 83/2: 130-135, 1988.