

POSTMENAPOZAL KADINLARDA ÖSTROJEN REPLASMANININ BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Setenay Arzu YILMAZ

Ankara Özel Lokman Hekim Hastanesi, Ankara

ÖZET

Amaç: Cerrahi menapozu giren kadınlarda semptomatik olarak uygulanan östrojen replasman tedavisinin (ERT) böbrek fonksiyonları üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi.

Planlama: Kesitsel gözlemsel prospektif randomize çalışma.

Ortam: Ekim 2000 ile Temmuz 2001 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıklar ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği.

Hastalar: Benign nedenlerle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi yapılan ve cerrahi öncesi HRT kullanmayan 65 hasta çalışmaya alındı.

Girişim: Operasyon öncesi meme ve pelvik muayene yapıldı. Servikal smear alınıp, kan şekeri, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan ve tam idrar tetkikleri elde edildi. Pelvik ultrasonografi ve mammografi tedavi öncesi tüm hastalara uygulandı.

Değerlendirme parametreleri: Hastaların kilo ve boyları ölçülerek, vücut kitle indeksi (Body mass index; BMI) "ağırlık (kg) / boy² (m²)" formülüne göre hesaplandı. BMI 30'dan yüksek olanlar obez olarak kabul edildi. ERT için kontrendikasyon saptanmayan bu hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Grup I'e transdermal östrojen tedavisi (Climara TTS) veya oral konjuge östrojen (Premarin 0.625mg), Grup II'ye ise ERT verilmedi. Hastaların cerrahi öncesi ve postoperatif 1. ve 6. aylardaki 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve kreatinin klirensi değerleri karşılaştırıldı.

Sonuç: İzlemin altıncı ayının sonunda cerrahi menopoz sonrası ERT verilen grupta mikroalbuminüri düzeyinde postoperatif dönemde anlamlı düşüş tesbit edilmesine rağmen ERT verilmeyen grupta ise mikroalbuminüri düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Doğal menopozu takiben cerrahi yapılan hastalarda, mikroalbuminüri düzeyinde ERT sonrası bir düşüş izlenmekle birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ;fakat ERT verilmeyen grupta ise mikroalbuminüri düzeyi postoperatif dönemde anlamlı düşüş göstermiştir ($p<0.05$).

Yorum: ERT'nin böbrek fonksiyonları üzerinde olumlu etkisi olduğu izlenmektedir.

Anahtar kelimeler:

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Cilt: 8 Sayı: 4 Sayfa: 249- 58

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Setenay Arzu Yılmaz, Altay mah. Selçuklular cad. Göksu Konutları, d: 39 Blok 63, 06790 Eryaman, Ankara
Tel.: (532) 658 67 71

e-posta: setenayarzu@hotmail.com

Alındığı tarih: 14.06.2011, revizyon sonrası alınma: 14.06.2011, kabul tarihi: 11.08.2011, online yayım tarihi: 30.08.2011

SUMMARY

EFFECTS OF ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY TO THE RENAL FUNCTION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Objective: To assess the effect of estrogen replacement therapy to the renal functions in postmenopausal women following the surgery.

Materials and methods: Fifty-eight patients who had been undergone total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy due to benign gynecologic disorders were enrolled in this present study. The once who had no contraindication for ERT were randomised in two groups. Group I received transdermal estrogen (Climara TTS) or oral conjugated estrogen (Premarin 0,625 mg), group II did not. Microalbuminuria, creatinine clearance in 24 hour urine specimen were compared preoperatively and postoperative 1st and 6th months respectively.

Results: At the end of six month of observation in the group who were in surgical menopause and given ERT, statistically significant decline in microalbuminuria was observed. However, in the group who were in surgically menopause and did not receive ERT, level of microalbuminuria did not change significantly. In the group who were oophorectomised following naturel menopause, microalbuminuria level changed clinically after ERT but was not statistically significant. Whereas in the group who were not given ERT, decline in the level of microalbuminuria was seen and this finding is statistically significant ($p < 0,05$).

Conclusion: We concluded that ERT is protective on renovascular system.

Key words:

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Vol: 8 Issue: 4 Pages: 249- 58

GİRİŞ

Hormon replasman tedavisi (HRT) 2003 yılına kadar yaygın olarak tüm dünyada kullanılmış ancak WHI çalışması⁽¹⁵⁻²²⁾ sonrasında kullanım endikasyonları sınırlandırılmıştır. HRT ile sıcak basması, vaginal atrofi, üriner semptomlar ile birlikte birtakım mental bozukluklar önlenemekte, serum lipidleri, koagülasyon sistemi ve doğrudan damar üzerine etkileri ile kardiyovasküler hastalık riski azalmakta ve osteoporoz sürecini yavaşlatabilmektedir^(4,7,16,17).

HRT'nin kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkileri bilinmekle birlikte prospektif bir çalışma olan Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) çalışmasındaki bulgular myokardial infarktüs (Mİ) geçiren hastalarda HRT'nin Mİ rekürrensini azaltmadığı yönünde sonuç çıkmıştır⁽⁸⁾. Women's Health Initiative (WHI) ilk yayınında kombine östrojen ve progesteron tedavisinin myokardial infarktüs riskini arttırdığı rapor edilmiştir⁽¹⁵⁾. Daha sonraki yayınında ise kombine östrojen ve progesteron tedavisine bağlı ölüm ve myokardial infarktüs insidansındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir⁽²²⁾.

HRT'nin renal mikrovasküler fonksiyon üzerine,

sistemik veya metabolik hastalıklar ile ilişkili renal hasar üzerine yararlı etkisine dair yeterli bilgi bulunmamaktadır. Vasküler sistemle ilişkili olan renal mikrovasküler sistem üzerine sınırlı bilgi olup, özellikle cerrahi menopoza sonrası östrojen eksikliğinin veya farmakolojik dozlarda östrojen replasman tedavisinin (ERT) bu sistem üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir⁽²⁵⁾.

Ratlarda yapılan çalışmalarda ERT'nin hiperlipidemik analbuminemi dışı ratlarda ve dişi obez Zucker ratlarda renal hastalığın progresyonunu hızlandırdığı ve bu etkinin ise kolesterol ve trigliserid (TG) düzeylerindeki artışa bağlı olduğu rapor edilmiştir^(10,24). Hiperkolesterolemik İmai ratlarda oofektominin, üriner protein atılımını önemli derecede değiştirmezken glomerüler hasarı arttırdığı, oofektomi sonrası histolojik incelemelerde, fokal segmental glomerüler hyalinizasyon ve glomerüler kapiller lümeninde obliterasyonun varlığı rapor edilmiştir⁽²³⁾. Hiperkolesterolemik İmai ratlarda yapılan çalışmaya ters olarak obez Zucker ratlarda ise anormal proteinürinin, oofektomi sonrası normale döndüğü gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

Reproduktif dönemde oral kontraseptif (OK) ve

postmenopozal hastalarda HRT kullanımının mikroalbuminuriyi artırdığı ve özellikle 5 yıldan daha uzun süre HRT kullananlarda bu riskin arttığı belirlenmiştir (20).

Hipertansiyon, insüline bağımlı diabetes mellitus (Tip I DM) ve insülden bağımsız diabetes mellitus (Tip II DM), tek başlarına veya birlikte sıklıkla renal mikrovasküler hasar ile sonuçlanırlar. Renal mikrovasküler hasar, proteinürinin progresyonu ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile ölçülür. Yapılan bir çalışmada, hipertansiyonlu ve Tip II DM'lu hastalarda HRT'nin proteinürüyü düzelttiği ve kreatinin klirensini önemli derecede arttırdığı bulunmuştur⁽²⁵⁾.

Mikroalbuminüri yani subklinik üriner albumin atılımı, Tip I DM'lu hastalarda, persiste klinik proteinüri gelişimi ve renal yetmezliğin erken göstergesidir⁽¹⁹⁾. Son yıllardaki araştırmalarda albuminürinin, Tip I DM'lu hastalarda sadece renal değişikliklerle birlikte olmadığı aynı zamanda proliferatif retinopati ve kardiyovasküler hastalık ile de ilişkili olduğu rapor edilmiştir^(1,11). Kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi aynı zamanda diabetik olmayan hastalarda ve Tip II DM'lu hastalarda da rapor edilmiştir^(18,26).

Bu çalışmada esas olarak ooforektominin (östrojen eksikliğinin) ve ERT'nin (farmakolojik dozda östrojenin), reno-vasküler sistem üzerine olan etkilerinin (mikroalbuminüri, kreatinin klirensi) incelemesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2000 ile Temmuz 2001 tarihleri arasında benign nedenlerle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılan ve cerrahi öncesi HRT kullanmayan 65 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara detaylı olarak HRT hakkında bilgi verildi. Operasyon öncesi meme ve pelvik muayene yapıldı. Servikal smear alınıp, kan şekeri, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal parametreler, tam kan ve tam idrar tetkikleri elde edildi. Pelvik ultrasonografi ve mammografi tedavi öncesi tüm hastalara uygulandı.

Hastaların kilo ve boyları ölçülerek, vücut kitle indeksi (Body mass index; BMI) "ağırlık (kg) / boy² (m²)" formülüne göre hesaplandı. BMI 30'dan yüksek olanlar obez olarak kabul edildi. Çalışmaya alınma kriterleri; daha önce hormon replasman tedavisi

kullanmamış olmak, aktif karaciğer hastalığı, tromboembolik hastalık, renal hastalık öyküsü, proteinüri olmaması (24 saatlik idrarda 300 mg /gün ve üzeri) ve mikroalbuminüri düzeyini etkileyebilecek düzeyde kalp hastalığı, idrar yolu enfeksiyonu veya hematüri olmamasıydı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip rızaları alındıktan sonra toplam 65 hasta geliş sıralarına göre ilk gelen ERT verilen gruba alınarak ve daha sonra gelenlerde sırasına göre gruplara dağıtılarak 2 gruba ayrıldı.

Grup I: Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılan 35 hastadan oluşturuldu. Bu hastalara, hasta tercihi ve metabolik durumları göz önüne alınarak toplam 7.8 mg ve 50µg/ gün östradiol salınımı olan transdermal östradiol bantları (Climara, Schering) haftada bir kez değiştirilmek üzere veya 0,625 mg /gün konjuge östrojen (Premarin, Wyeth) verildi.

Grup II: Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılan 30 hastadan oluşturuldu. Bu kontrol grubuna ERT verilmedi.

Tüm hastalara cerrahi öncesi, postoperatif 1. ve 6. aylarda serum kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, BUN, kreatinin, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve kreatinin düzeyine bakıldı. Mikroalbuminüri ve kreatinin düzeyi operasyondan 1 gün önce sabah saat 8'den ertesi gün sabah saat 8'e kadar 24 saat toplanan idrar örneklerinde değerlendirildi. 24 saat içerisinde toplanan idrar hacminin ölçülmesini takiben 10 cc kadar idrar örneği alındı. Orion Diagnostica firmasından temin edilen Turbox Microalbuminuria assay kiti ile likid faz immunopresipitasyon assay yöntemi ile çalışıldı. 24 saat toplanan idrarda üriner albumin için referans aralığı 2.60-16.60 mg ve 30 mg /L altındaki değerler normal, 30-140 mg/L arasındaki albumin düzeyi mikroalbuminüri olarak değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen veriler Statistick Package for Social Science (SPSS) Windows 9.0 istatistik programına yüklendi. Gruplarda seçilen özelliklerde preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylar arasında mikroalbuminüri ve kreatinin klirensi arasında değişim olup olmadığını test etmek için verilerin dağılımına göre varyans analizi ve Friedman analizi kullanıldı. Fark saptanan parametrelerde farkın hangi aydan kaynaklandığını belirleyebilmek paired t test, gruplar arasında seçilen özelliklerde preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay mikroalbuminüri ve kreatinin klirensi

düzeylerinin karşılaştırmasında verilerin dağılımına göre Student-t test veya Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Değerlendirmelerde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlılık sınırı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 65 hastadan 7'si çalışma kriterlerini yerine getiremediği için çalışmadan çıkartıldı, geri kalan 58 hasta çalışmaya alındı. Grup I (30), Grup II (28) hastadan oluştu (Tablo I).

Tablo I: Postoperatif ERT verilen ve verilmeyen grupların özellikleri

	ERT verilen grup		ERT verilmeyen grup			
	Sayı	%	Sayı	%		
Yaş						
50 yaş altı	19	63.3	13	46.4	$p=0.30$	$X^2=1.06$
50 yaş ve üzeri	11	36.7	15	53.6		
Hipertansiyon						
Var	9	30.0	9	32.2	$p=0.91$	$X^2=0.01$
Yok	21	70.0	19	67.8		
DM						
Var	5	16.7	1	3.6	Fisher's exact	
Yok	25	83.3	27	96.4	$p=0.19$	
BMI						
Normal	21	30.0	21	75	$p=0.89$	$X^2=0.02$
Yüksek	9	70.0	7	25		
Menopoz						
Cerrahi	23	76.6	18	64.2	$p=0.45$	$X^2=0.56$
Doğal	7	23.4	10	35.8		
Toplam	30	100	28	100		

Tablo II: ERT verilen grupta seçilen özelliklere göre preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki mikroalbuminüri düzeyleri.

Seçilen özellik	---	Mikroalbuminüri (mg/L) Preoperatif	Mikroalbuminüri (mg/L) Postoperatif 1. ay	Mikroalbuminüri (mg/L) Postoperatif 6. ay	P
		mean±SD	mean±SD	mean±SD	
Hipertansiyon	Var	10.2±7.9	12.8±12.7	4.8±2.8	$p^*<0.05$
	Yok	23.3±31.1	9.4±6.9	9.2±6.6	$p^*<0.05$
DM	Var	10.2±4.6	5.8±3.0	7.4±8.3	$p^*>0.05$
	Yok	21.2±29.1	11.4±9.5	8.0±5.7	$p^*<0.05$
BMI	Yüksek	12.7±8.1	8.6±4.7	5.0±1.7	$p^*<0.05$
	Normal	22.2±31.5	11.2±10.2	9.1±6.8	$p^*>0.05$
Menopoz	Cerrahi	19.4±29.0	10.7±9.9	8.5±6.2	$p^*<0.05$
	Doğal	19.4±20.1	9.7±5.2	6.0±5.3	$p^*>0.05$
Toplam		19.4±26.9	7.9± 6.0	$p^{**}< 0.05$	

* Friedman analizi

** Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi

Mean: Ortalama, SD: Standart Deviasyon,

ERT verilen ve verilmeyen gruplar arasında, yaş, hipertansiyon, DM, BMI ve menopoz durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo II'de görüldüğü gibi ERT verilen grupta preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki mikroalbuminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo II).

Seçilen özelliklere göre preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki mikroalbuminüri düzeyleri incelendiğinde hipertansiyonu olan ve olmayanlarda, DM'u olmayanlarda, obez olan hastalarda, cerrahi menopoza girmiş olanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Olguların hipertansiyon, DM, obezite gibi komorbid problemlerinin var olup olmadığına göre ayrı ayrı preoperatif ve postoperatif mikroalbuminüri değerleri, Tablo II' de karşılaştırılmıştır. Cerrahi menopoz sonrası hastalarda preoperatif mikroalbuminüri düzeyleri postoperatif 1. ve 6. aylarda düşüş göstermektedir ($p<0.05$).

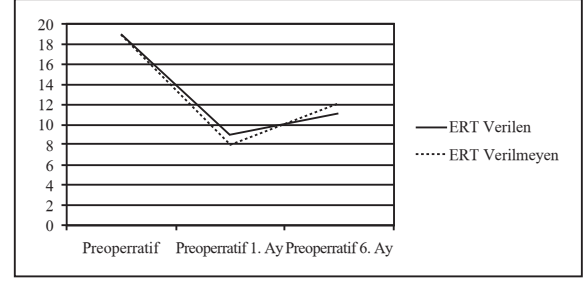
Tablo III'de görüldüğü gibi ERT verilmeyen grupta preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki mikroalbuminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Mikroalbuminüri düzeyi preoperatif ile postoperatif 1. ay arasında düşüş göstermektedir ($p<0.05$). Seçilen özelliklere göre preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki mikroalbuminüri düzeyleri incelendiğinde, DM'u olmayanlarda, BMI'i normal olanlarda, doğal menopoza girmiş olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo III).

DM'u olmayan hastalarda yapılan ikili karşılaştırmalarda, preoperatif ile postoperatif 1. ay ve preoperatif ile postoperatif 6. ay mikroalbuminüri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Mikroalbuminüri düzeyi postoperatif 1. ve 6. aylarda düşüş göstermektedir ($p<0.05$). BMI'i normal olan hastalarda, mikroalbuminüri düzeyi postoperatif 1. ve 6. aylarda düşüş göstermektedir ($p<0.05$).

Doğal menopoza sonrası benign nedenlerle ooforektomi uygulanan hastalarda preoperatif değerlerle postoperatif 1. ay ve 6. ay mikroalbuminüri değerleri karşılaştırıldığında mikroalbuminüri düzeyi postoperatif 1. ve 6. aylarda düşüş göstermektedir ($p<0.05$) (Şekil 1).

Tablo IV' de görüldüğü gibi ERT verilen grupta preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay kreatinin klirensi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Fakat seçilen özelliklere göre preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki kreatinin klirensi düzeyleri incelendiğinde, hipertansiyonu olmayan ve

DM'u olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).



Şekil 1: ERT verilen ve verilmeyen gruplarda preoperatif, postoperatif 1. ay ve 6. ay mikroalbuminüri değerleri.

Hipertansiyonu olmayan hastalarda yapılan ikili karşılaştırmalarda, preoperatif ile postoperatif 1. ay ve preoperatif ile postoperatif 6. ay kreatinin klirensi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kreatinin klirensi düzeyi postoperatif 1. ve 6. aylarda yükselme göstermektedir ($p<0.05$). DM'u

Tablo III: ERT verilmeyen grupta seçilen özelliklere göre preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki mikroalbuminüri düzeyleri.

Seçilen özellik	---	Mikroalbuminüri Preoperatif mg/L mean±SD	Mikroalbuminüri Postoperatif 1. ay mg/L mean±SD	Mikroalbuminüri Postoperatif 6. ay mg/L mean±SD	P
Hipertansiyon	Var	16.6±11.5	9.8±10.5	12.1±16.2	$p^*>0.05$
	Yok	20.2±24.0	8.1±6.2	10.2±16.3	$p^*>0.05$
DM	Var	5.0	5.0	5.0	Invalid**
	Yok	19.6±20.9	8.8±7.8	10.8±16.3	$p^*<0.05$
BMI	Yüksek	16.6±8.2	14.4±13.5	23.5±29.6	$p^*>0.05$
	Normal	19.9±23.5	6.7±3.1	6.6±2.6	$p^*<0.05$
Menopoz	Cerrahi	14.7±16.6	9.6±9.3	13.2±19.6	$p^*>0.05$
	Doğal	27.0±25.5	6.9±2.9	6.5±2.6	$p^*<0.05$
Toplam		19.0±20.7	8.6±7.7	10.8±16.0	$p^{***}<0.05$

*Friedman analizi

** Grupta tek hasta olduğu için istatistiksel analiz yapılmamıştır.

*** Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi

Tablo IV: ERT verilen grupta seçilen özelliklere göre preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki kreatinin klirensi düzeyleri.

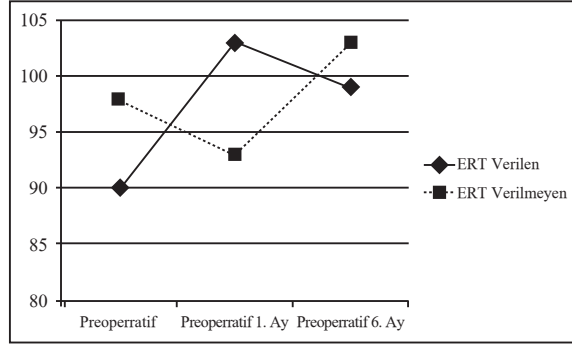
Seçilen özellik	---	Kreatinin klirensi ml/dak Preoperatif mean±SD	Kreatinin klirensi ml/dak Postoperatif 1. ay mean±SD	Kreatinin klirensi ml/dak Postoperatif 6. ay mean±SD	P
Hipertansiyon	Var	95.6±18.9	115.4±30.0	91.6±22.9	$p^*>0.05$
	Yok	87.4±28.3	97.9±25.7	102.6±23.0	$p^*<0.05$
DM	Var	105.0±36.6	102.0±33.5	102.7±23.6	$p^*>0.05$
	Yok	86.8±22.8	103.4±27.3	98.7±61.5	$p^*<0.05$
BMİ	Yüksek	92.2±20.2	121.9±30.5	105.8±25.7	$p^*>0.05$
	Normal	88.8±28.2	95.1±22.2	96.6±22.1	$p^*>0.05$
Menopoz	Cerrahi	83.9±27.6	104.4±29.3	99.7±22.8	$p^*>0.05$
	Doğal	85.2±19.8	99.0±23.5	98.2±26.2	$p^*>0.05$
Toplam		89.8±25.8	103.1±27.8	99.4±23.2	$p^{**}>0.05$

*Friedman analizi

** Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi

olmayan hastalarda yapılan ikili karşılaştırmalarda preoperatif ile postoperatif 1. ay kreatinin klirensi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup kreatinin klirensi düzeyi postoperatif 1. ayda yükselme göstermektedir ($p<0.05$) (Tablo IV).

Tablo V' de görüldüğü gibi ERT verilmeyen grupta preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki kreatinin klirensi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo V) (Şekil 2).



Şekil 2: ERT verilen ve verilmeyen gruplarda preoperatif, postoperatif 1. ay ve 6. ay kreatinin klirensi değerleri.

Transdermal östradiol ve oral konjuge östrojen kullanan gruplarda preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay mikroalbuminüri düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo VI) ($p>0.05$).

Oral konjuge östrojen kullananların preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay mikroalbuminüri düzeyleri arasında farklılık saptanmıştır. Mikroalbuminüri düzeyi postoperatif 6. ayda düşüş göstermektedir ($p<0.05$). Transdermal östradiol kullananların preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay mikroalbuminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Transdermal östradiol ve oral konjuge östrojen kullanan gruplarda preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay kreatinin klirensi düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo VII) ($p>0.05$). Transdermal östradiol ve oral konjuge östrojen kullananların preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay kreatinin klirensi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo V: ERT verilmeyen grupta seçilen özelliklere göre preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki kreatinin klirensi düzeyleri.

Seçilen özellik	---	Kreatinin klirensi ml/dak Preoperatif mean±SD	Kreatinin klirensi ml/dak Postoperatif 1. ay mean±SD	Kreatinin klirensi ml/dak Postoperatif 6. ay mean±SD	P
Hipertansiyon	Var	99.2±30.4	98.6±24.3	105.7±27.3	$p^*>0.05$
	Yok	99.0±24.1	90.2±24.1	100.9±22.7	$p^*>0.05$
DM	Var	78.1	78.2	83.3	Invalid**
	Yok	99.9±25.9	93.5±24.4	103.2±24.0	$p^*>0.05$
BMI	Yüksek	101.5±21.6	104.9±25.7	117.7±23.4	$p^*>0.05$
	Normal	98.3±24.4	88.9±22.7	97.4±22.3	$p^*>0.05$
Menopoz	Cerrahi	106.2±26.8	98.9±23.7	106.3±21.4	$p^*>0.05$
	Doğal	86.4±18.7	82.2±21.9	95.5±27.6	$p^*>0.05$
Toplam		99.1±25.7	92.9±24.1	102.4±23.9	$P^{***}>0.05$

*Friedman analizi

**Grupta tek hasta olduğu için istatistiksel analiz yapılmamıştır.

***Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi

Tablo VI: Transdermal östradiol ve oral konjuge östrojen kullanan hastalarda mikroalbuminüri preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay düzeyleri.

	Mikroalbuminüri Mg/L Preoperatif Mean+SD	Mikroalbuminüri mg/L Postoperatif 1.ay mean+SD	Mikroalbuminüri mg/L Postoperatif 6. ay Mean+SD	P
Transdermal Östradiol (n=15)	19.9±35.7	7.6±4.4	7.2±6.0	$p>0.05$
Konjuge Östrojen (n=15)	18.9±15.0	13.3±11.4	8.6±6.2	$p<0.05$
p^{**}	$P>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$	

*Friedman analizi

**Mann Whitney U testi

Tablo VII: Transdermal östradiol ve oral konjuge östrojen kullanan hastalarda kreatinin klirensi preoperatif postoperatif 1. ve 6. ay düzeyleri.

Seçilen özellik	Kreatinin klirensi (ml/dak) Preoperatif mean±SD	Kreatinin klirensi (ml/dak) Postoperatif 1. ay mean±SD	Kreatinin klirensi (ml/dak) Postoperatif 6. ay mean±SD	P*
Transdermal Östradiol (n=15)	91.0±30.2	99.6±25.8	102.8±23.4	p>0.05
Konjuge Östrojen (n=15)	88.6±21.5	106.6±30.1	95.9±23.2	p>0.05
p**	P>0.05	p>0.05	p>0.05	

*Friedman analizi

**Man Whitney U testi

TARTIŞMA

Postmenopozal süreçte, östrojen eksikliği ile birlikte sıcak basması, mental değişiklikler, genitouriner atrofi, kardiyovasküler hastalık riskinde artma ve osteoporoz gibi birçok sorun ortaya çıkabilmektedir.

Östrojenin renal sistem üzerine etkileri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hiperlipidemik ratlarda östrojenin lipid düzeyini arttırarak glomerüler hasarı etkilediği bildirilmesine rağmen, östrojenin glomerüler hücreler üzerine direkt etkisi veya indirekt olarak büyüme faktörleri yada glomerüler hemodinamik faktörler üzerine etkisi kesin bilinmemektedir^(6,23,24). Östrojenin hem sistemik kan basıncı hem de transglomerüler kapiller basınca etki ettiğini gösteren bir kanıt olmamakla birlikte glomerüler hücreler östrojen reseptörleri içerirler⁽³⁾. Mikroalbuminüri, Tip I DM'lu hastalarda klinik proteinüri gelişiminin, renal yetmezliğin ve proliferatif retinopatinin erken göstergesidir, aynı zamanda kardiyovasküler mortalite ile de ilişkisi tanımlanmıştır^(1,13). Kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi sadece Tip I DM'lu hastalarda değil aynı zamanda Tip II DM'lu ve diabetik olmayan hastalarda da tanımlanmıştır^(9,18,26). Tip I DM'lu klinik proteinüri hastalarda kardiyovasküler mortalitenin artmasında apolipoprotein ve lipid profilindeki bozukluklar, fibrinojen konsantrasyonundaki artış gibi risk faktörlerine uzun süre maruz kalmanın neden olabileceği ileri sürülmüştür⁽¹¹⁾. Albuminürinin kardiyovasküler mortalite ve periferik vasküler hastalık ile ilişkisi olması, albuminürinin glomerül, retina ve büyük damar intimasını eş zamanlı olarak etkileyen generalize bir vasküler süreç olduğu hipotezini düşündürmüştür. İdrar ile albumin atılımı yüksek olan DM'lu hastalarda albuminürinin transkapiller hızının yüksek olması vasküler geçirgenliğin arttığını gösteren iyi bir kanıttır^(1,5,26).

Bu çalışmada oofektominin (östrojen eksik-

liğinin) ve esas olarak ERT'nin renovasküler sistem üzerine olan etkileri (mikroalbuminüri, kreatinin klirensi) araştırılmıştır.

Östrojenin mikroalbuminüri üzerine etkisi ile ilgili insanlarda yapılan çalışma sayısı sınırlı olup çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Szekacs ve ark⁽²⁵⁾ postmenopozal HRT'nin (östrojen+progestin) Tip II DM'lu ve hipertansiyonlu hastalarda klinik proteinüriyi düzelttiği ve kreatinin klirensinde artış sağladığını bildirmişlerdir. Buna karşın Monster ve ark⁽²⁰⁾ HRT'nin (östrojen veya östrojen+progestin) mikroalbuminürinin artışına sebep olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan^(20,25), farklı olarak özellikle cerrahi menopoza sonrası ERT'nin mikroalbuminüri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda cerrahi menopoza sonrası ERT verilen grupta postoperatif 1. ve 6. aylarda anlamlı düşüş izlenmesi (p<0.05) buna karşın, cerrahi menopoza sonrası ERT verilmeyen hastalarda mikroalbuminüri düzeyinde değişiklik izlenmemesi (p>0.05) dikkat çekicidir. Bu önemli bulgu östrojenin renovasküler sistem ve kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkisini düşündürmektedir⁽¹⁴⁾. Postmenopozal kadınlarda ERT'nin nitrik oksit düzeyini arttırdığı bilinmektedir⁽²⁾. Östrojenin nitrik oksit düzeyini arttırarak renal hemodinamiği düzeltici etkisi mikroalbuminürinin düşmesinde rol oynayabilir. Yine östrojen tedavisinin endotelin düzeyini düşürerek glomerül kapiller duvar bütünlüğüne katkıda bulunması kısmen mikroalbuminüri düzeyinin düşmesini açıklayabilir⁽²¹⁾.

Doğal menopoza takiben total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi yapılan hastalarda postoperatif ERT verilen grupta mikroalbuminüri düzeyi azalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Doğal menopoza takiben cerrahi geçiren ERT verilmeyen grupta ise mikroalbuminüri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir (p<0.05). Ancak her

iki gruptaki hasta sayısı net bir yorum yapılacak kadar yeterli bulunmamıştır.

Monster ve ark⁽²⁰⁾ reproduktif dönemde OK kullanımında daha fazla olmak üzere, özellikle 5 yıldan daha uzun süredir HRT kullanan hastalarda mikroalbuminüri düzeyini daha yüksek olarak bildirmişlerdir ($p<0.05$). Postmenopozal mikroalbuminüri düzeyi hipertansiyonlu, DM'lu, obez, hiperlipidemik ve yaşlı olan hastalarda daha yüksek olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ERT verilen ve verilmeyen gruplar arasında yaş, hipertansiyon, DM, BMI'de fark olmayıp preoperatif mikroalbuminüri ve kreatinin klirensi düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). ERT verilen grupta mikroalbuminüri düzeyinde postoperatif 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı; ancak ERT verilmeyen grupta ise mikroalbuminüri düzeyi postoperatif 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermesine rağmen bu düşüşün 6. ayda kaybolduğu dikkat çekmiştir. Her ne kadar mikroalbuminüri düzeyinde değişiklikler olsa bile bu değişimler patolojik sınırları aşmayan değerlerdedir.

Szekacs ve ark⁽²⁵⁾ yaptığı çalışmada Tip II DM'lu ve hipertansiyonu olan postmenopozal kadınlara HRT verilmesi ile hem klinik proteinüride hem de kreatinin klirensinde düzelleme rapor etmişlerdir. Bu çalışmada bütün hastaların antihipertansif ilaçları çalışma öncesinde değiştirilmiştir ve ACE inhibitörü veya kalsiyum kanal blokörü ilaçlar verilmiştir. HRT yanında bu faktörlerinde proteinüri üzerine etkisi olabileceği üzerinde durulmuştur. Monster ve ark⁽²⁰⁾ ise uzun dönem HRT kullanmış olan DM'lu veya hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüri düzeyini daha yüksek olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ERT verilen ve hipertansiyonlu 9 hastada postoperatif 6. ayda mikroalbuminüri düzeyinde düşme saptanmış olup ($p<0.05$) bu hastaların sadece 3'ü ACE inhibitörü antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Postoperatif ERT verilmeyen hipertansiyonlu hastalarda ise mikroalbuminüri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenmemiştir ($p>0.05$). Üriner albumin atılımının azalmasında, sistemik kan basıncının azalması ve intraglomerüler basıncın azalması rol oynayabilir. ERT'nin koroner ve diğer büyük arter yataklarında vazodilatasyona yol açtığı rapor edilmiştir⁽⁷⁾. Diğer bir mekanizma ise HRT'nin küçük damarlar üzerine etkisi sonucu intraglomerüler basıncı azaltması da olabilir. Yeni bir çalışmada hem östrojenin hem de

progesteronun laboratuvar hayvanlarında küçük damar tonusunu azalttığı bildirilmiştir⁽¹²⁾. Ancak hipertansiyonlu hastalarda ERT'nin mikroalbuminüri seviyesini düşürmesinin mekanizmasını sadece intraglomerüler basınca etki ederek azalttığı ile açıklamak doğru değildir. Hipertansiyonlu hastalarda tek mekanizma bu olsaydı bir intraglomerüler basınç azalması bulgusu olarak kreatinin klirensi düzeyinde düşüş izlenirdi.

Postoperatif ERT verilen DM'lu olan hasta sayısı yeterli olmayıp (5 hasta) bu hastalarda preoperatif ve postoperatif mikroalbuminüri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bizim çalışmamızda hasta sayısı yetersiz olması nedeni ile DM'lu hastalarda östrojenin mikroalbuminüri üzerine etkisi konusunda yorum yapmak zordur.

Östrojenin verilmiş yoluna bakıldığında oral konjuge östrojen kullanan hastalarda mikroalbuminüri düzeyi postoperatif 6. ayda düşüş göstermektedir ($p<0.05$). Transdermal estradiol kullananlarda ise mikroalbuminüri düzeylerinde fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Kreatinin klirensi düzeylerinde postoperatif dönemde, transdermal östradiol ve oral konjuge östrojen kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Bizim çalışmamızda kısa süreli takip (6 ay) olup uzun dönemde ERT'nin renovasküler sistem üzerine etkisi olumlu olmakla beraber, olgu sayısının kısıtlı olması ve nispeten kısa izlem süresi başlıca handikapıdır. Prospektif, doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1. Cerrahi menopoz sonrası ERT verilmeyen grupta ise mikroalbuminüri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. ERT verilen grupta, oral konjuge östrojen ile mikroalbuminüri düzeyi 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir. Transdermal estradiol uygulanan hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

2. Doğal menopozu takiben total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılan hastalarda, mikroalbuminüri düzeyinde ERT sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$).

3. ERT verilen grupta mikroalbuminüri düzeyi 6.

ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir. ERT verilmeyen grupta ise mikroalbuminüri düzeyi postoperatif 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir ($p<0.05$), bu düşüş 6. ayda kaybolmuştur.

4. Hipertansiyonlu veya obez olan hastalarda mikroalbuminüri düzeyi postoperatif ERT verilmesi sonrası 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermesine rağmen ($p<0.05$), ERT verilmeyen hastalarda ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5. DM'u olan hastalarda mikroalbuminüri düzeyinde postoperatif ERT verilmesi sonrası anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

6. ERT verilen ve verilmeyen gruplarda kreatinin klirensi düzeylerinde tedavi süresince istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p>0.05$).

7. Kreatinin klirensi düzeyinde ise veriliş yönteminden bağımsız olarak istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Sonuçta kronik hastalıkların önlenmesi ve seyrinin azaltılması amacı ile yaygın olarak kullanılan ERT'nin renovasküler sistem üzerine de yararlı etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz. Ancak ERT'nin mikroalbuminüri düzeyi üzerine etkinliğini aydınlatabilecek daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Chase HC, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien D. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1989; 261: 1155- 60.
- Cicinelli E, Ignarro LJ, Matteo MG, Galantino P, Schonauer LM, Falco N. Effect of estrogen replacement therapy on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1999; 180: 334- 9.
- Cohen AM, Rosenmann E. Effect of the estrogen antagonist tamoxifen, on development of glomerulosclerosis in the cohen diabetic rat. *Diabetes* 1985; 34: 634- 8.
- Crook D, Cust MP, Gangar KF, Worthington M, Hillard TC, Stevenson JC, Whitehead MI, Wynn V. Comparison of transdermal and estrogen-progestin replacement therapy: Effect on serum lipid and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 950- 5.
- Deekert T, Rasmussen BF, Johnsen KB, Jensen T, Enevoldsen AK. Albuminuria reflects widespread vascular damage The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219- 26.
- Gades M, Stern JS, Goor HV, Nguyen D, Johnson PR, Kaysen GA. Estrogen accelerates the development of disease in female obese Zucker rats. *Kidney Int* 1998; 53: 130- 5.
- Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, Ganz P, Creager MA. Estradiol therapy combined progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 98: 1158- 63. 1163
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605- 13.
- Johnsen KB, Anderson PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 590- 6.
- Joles JA, Goor HV, Koomans HA. Estrogen induces glomerular sclerosis in albuminemic rats. *Kidney Int* 1998; 53: 862- 8.
- Jones SL, Close CF, Mattock MB, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1989; 298: 487- 90.
- Kakucs R, Varbiro S, Szekacs B, Nadasy GL, Acs N, Monos E. Direct relaxing effect of estradiol-17 β and progesterone on rat saphenous artery. *Microvascular Research* 1988; 56: 139- 43.
- Klein R, Klein BEK, Moss S, DeMets DL. Proteinuria in diabetes. *Arch Intern Med* 1988; 148: 181- 6.
- Lane P, Gross SS. Cell signaling by nitric oxide. *Seminars in Nephrology* 1999; 19: 15- 29.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523- 34.
- Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone replacement therapy. *The N Engl J Med* 2001; 345: 34- 40.
- Miller VT, Barnabei V, Kessler C. Effect of Estrogen or Estrogen/ Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. *JAMA* 1995; 273: 199- 208.
- Mogensan CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *The N Engl J Med* 1984; 310: 356- 60.
- Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *The N Engl J Med* 1984; 311: 89- 93.
- Monster TBM, Jansen WMT, Jong PE. Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2000- 5.
- Polderman KH, Stehouwer CDA, van Kamp GJ, Dekker GA, Verheugt FWA, Gooren LJJ. Influence of sex hormones on

- plasma endothelin levels. *Ann Intern Med* 1993; 118: 429-32.
22. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321- 33.
 23. Sakemi T, Tomiyoshi Y, Miyazono M, Ikeda Y. Estrogen replacement therapy with Its physiological dose does not eliminate the aggravating effect of ovariectomy on glomerular injury in hypercholesterolemic female Imai rats. *Nephron* 1988; 80: 324- 30.
 24. Stevenson FT, Wheeldon CM, Gades MD, Kaysen GA, Stern JS, Goor HV. Estrogen worsens incipient hypertriglyceridemic glomerular injury in the obese Zucker rat. *Kidney Int* 2000; 57: 1927- 35.
 25. Szekacs B, Vajo Z, Varbiro S, Kakucs R, Vaslaki L, Acs N, Musci I, Brinton EA. Postmenopausal hormone replacement improves proteinuria and impaired creatinine clearance in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1017- 21.
 26. Yudkin JS, Forrest RS, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988; 530- 33.