

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİMDALI

ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİNİN MİKROALBUMİNÜRİ
DÜZEYİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SETENAY ARZU ÖÇ YILMAZ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. TUNCAY NAS

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANİZE EDİLMİŞ MERKEZİ

ANKARA-2002

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimin boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Özdemir HİMMETOĞLU'na, tezimin hazırlanmasında her aşamada desteğini gördüğüm tez danışmanım sayın Doç. Dr. Tuncay NAS'a, eğitimim süresince teorik ve pratik açıdan yardımlarını gördüğüm tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezimin istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Işıl MARAL'a teşekkürlerimi bildiririm.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	43
7. ÖZET	45
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	46
9. KAYNAKLAR	47

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde hormon replasman tedavisi (HRT) yaygın olarak tüm dünyada hastanın durumuna göre tek başına östrojen veya östrojen+progestin kombinasyonu olarak kullanılmaktadır. Doğal menopoiz sonrası kadınların %46'sı, cerrahi menopoiz sonrası kadınların %71'i HRT kullanmaktadır (7).

HRT ile sıcak basması, vaginal atrofi, üriner semptomlar ile birlikte birtakım mental bozukluklar önlenebilmekte, serum lipidleri, koagülasyon sistemi ve doğrudan damar üzerine etkileri ile kardiyovasküler hastalık riski azalmakta ve osteoporozun önüne geçilebilmektedir (17, 22, 45, 46).

HRT'nin kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkileri bilinmekle birlikte bazı araştırmacılar, bu olumlu etkileri gösteren prospektif randomize kontrollü çalışmalar olmadığını, retrospektif daha çok östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine dolaylı etkilerinde (lipid profilinde düzelme, vazodilatasyon, antioksidan etkisi) iyileşme sağladıklarını gösteren çalışmaların ışığı altında, bu sonuca varıldığını iddia etmektedirler (24, 46). Bu tartışma son yıllarda daha da hız kazanmış olup, 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 (29).

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

menopoz sonrası östrojen eksikliğinin veya farmakolojik dozlarda östrojen replasman tedavisinin (ERT) bu sistem üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir (73).

Ratlarda yapılan çalışmalarda ERT' nin hiperlipidemik analbuminemi dişi ratlarda ve dişi obez Zucker ratlarda renal hastalığın progresyonunu hızlandırdığı ve bu etkinin ise kolesterol ve trigliserit (TG) düzeylerindeki artışa bağlı olduğu rapor edilmiştir (35, 70). Hiperkolesterolemik İmai ratlarda ooforektominin, üriner protein atılımını önemli derecede değiştirmezken glomerüler hasarı arttırdığı, ooforektomi sonrası histolojik incelemelerde, fokal segmental glomerüler hyalinizasyon ve glomerüler kapiller lümeninde obliterasyonun varlığı rapor edilmiştir (64). Hiperkolesterolemik İmai ratlarda yapılan çalışmaya ters olarak obez Zucker ratlarda ise anormal proteinürinin, ooforektomi sonrası normale döndüğü gösterilmiştir (70).

Reprodüktif dönemde oral kontraseptif (OK) ve postmenopozal hastalarda HRT kullanımının mikroalbuminuriyi artırdığı ve özellikle 5 yıldan daha uzun süre HRT kullananlarda bu riskin arttığı belirlenmiştir (50).

Hipertansiyon, insüline bağımlı diabetes mellitus (Tip I DM) ve insülin 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 proteinüriyi düzelttiği ve kreatinin klirensini önemli derecede artırdığı bulunmuştur (73).

Genel olarak albuminüri, renal hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Mikroalbuminüri yani subklinik üriner albumin atılımı, Tip I DM'lu hastalarda, persiste klinik proteinüri gelişimi ve renal yetmezliğin erken göstergesidir (48). 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 (12, 36). Kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi aynı zamanda diabetik olmayan hastalarda ve Tip II DM'lu hastalarda da rapor edilmiştir (47, 80). Son yıllarda albuminürinin aynı zamanda büyük damarların intimasını, retinayı ve glomerülleri etkileyen generalize bir vasküler sürecin göstergesi olduğu üzerinde durulmaktadır (19).

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



GENEL BİLGİLER

PROTEİNÜRİ

Büyük moleküler ağırlıklı plazma proteinleri önemli miktarda idrara geçmezler. Glomerüler kapillere ve mezenşime ulaşmalarına rağmen kapiller duvarın elektrik yükü ve selektif geçirgen özelliği, bu proteinlerin idrara geçişini engeller (4). Moleküler ağırlığı 20.000 dalton'dan küçük olan çok küçük proteinler kapiller duvardan hızla geçerler. Bu proteinlerin plazma konsantrasyonu albumin ve globulinden çok azdır. Peptid hormonlar, B₂ mikroglobulin, apoproteinler ve enzimler gibi küçük moleküler ağırlıklı proteinler ise proksimal tubül tarafından reabsorbe edilirler ve çok az miktarda idrara geçerler (43, 76).

İdrarda anormal miktarda protein bulunması 3 mekanizma ile açıklanır:

1-Glomerüler kapiller duvarın bariyeri bozulduğunda, yüksek molekül ağırlıklı proteinler idrara geçer ve proteinüriye neden olur. Bu glomerüler proteinüri olarak adlandırılır.

2-Tübüler hasar veya disfonksiyon sonucu proksimal tubülün normal reabsorbsiyon kapasitesi azalır ve idrarda düşük molekül ağırlıklı proteinler tesbit edilir. Bu tübüler proteinüri olarak adlandırılır.

3-Normal ve anormal plazma proteinlerinin üretiminin artması sonucu glomerülden filtre edilir ve proksimal tubülün reabsorbsiyon kapasitesini aşar. Bu proteinler özellikle küçük ve pozitif elektrik yüklüdür (5).

MİKROALBUMİNÜRİ

Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda 30-300 mg albumin atılımı olarak tanımlanabilir

(5). Tip I DM erken dönemleri, Tip II DM, hipertansiyon, ağır egzersiz, ileri derecede obezite, değişik akut ve kronik hastalıklarda mikroalbuminüri görülebilir (57, 59).

MİKROALBUMİNÜRİ MEKANİZMASI

Molekül ağırlığı 69.000 dalton olan albuminin atılımı, glomerüler kapiller bariyerden geçip filtre olan miktar ve proksimal tübül hücrelerinden reabsorbe edilen miktara bağlıdır (6). Makromoleküllerin transglomerüler geçişi, glomerüler kapiller membranın durumuna, bu moleküllerin boyutuna, elektrik yüküne ve kapiller duvardaki hemodinamik faktörlere bağlıdır (4). Aynı zamanda makromoleküllerin transglomerüler geçişinde, glomerüler basınç ve akım hızında önemlidir (3).

Glomerüler kapiller duvarın negatif elektrik yükündeki azalma nedeni olarak, glomerül bazal membranındaki sialik asit, heparan sulfat proteoglikan miktarında azalma olduğu ileri sürülmüş ve diabetik kişilerin glomerüler bazal membranında, diabetik olmayanlarla karşılaştırıldığında heparan sulfat proteoglikan %30 oranında düşük miktarda bulunmuştur (66).

Glomerüler hidrotik basınç insanda ölçülememekle birlikte filtrasyon fraksiyonu, glomerüler basınç hakkında bize dolaylı olarak bilgi verir. Filtrasyon fraksiyonu ve üriner albumin atılımı arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir. Hipertansiyonda mikroalbuminüri bu mekanizma ile açıklanabilir. Arteriyal kan basıncının kısa dönem düşürülmesini takiben mikroalbuminuri azalmıştır. Reversible hemodinamik faktörler mikroalbuminüri patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (28). Albuminüri aynı zamanda büyük damarların intimasını, retinayı ve glomerülleri etkileyen generalize bir vasküler olaydır

(19). Bu bulgular bize albuminürinin sadece renal vasküler yapı için değil, aynı zamanda tüm vasküler yapı hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir.

Genel olarak vasküler sistemdeki değişiklikleri değerlendirmek amacı ile diabetik hastalarda albuminin transkapiller kaçış hızı ölçülmüş ve idrar ile albumin atılım hızı yüksek olanlarda aynı zamanda albuminin transkapiller kaçış hızının yüksek olması vasküler geçirgenliğinin arttığını gösteren iyi bir kanıttır (19).

Heparan sulfat proteoglikan glomerül bazal membranındaki negatif yükten sorumlu olduğu gibi aynı zamanda glomerüler bazal membranın por büyüklüğüne ve bütünlüğüne de katkıda bulunur (30, 66, 74). Heparan sulfat proteoglikan ayrıca aortik myomedial hücre, mezenşim ve endotelial plazma membranlarının esas glikozaminoglikan komponentidir (27).

Mikroalbuminüri tesbitinde idrar toplama metotlarında bir fikir birliği yoktur. Kısa dönem idrar toplanması sonucu, normal idrar atılımı için üst sınır 15µg/ml olarak bulunmuştur (47). Özellikle minimal artmış albumin atılım hızı olan hastalarda, tek spot idrarda mikroalbuminüri tesbiti gerçeği yansıtmaz. Hatta 12 saatlik gece idrar toplanması bile 24 saatlik idrar toplanması ile karşılaştırıldığında, sensitivitesi düşüktür (69). Mikroalbuminüri, iki saatlik tek idrar örneğinde albumin/kreatinin düzeyi ölçülerek de tanımlanabilir. Eşik değer 30 mg/gün olarak alındığında Tip II DM'lu hastalarda nefropati gelişiminin, erken göstergesi olduğu ve 24 saatlik idrar toplanmasına alternatif olabileceği bilbirilmiştir (52).

Albumin atılımı, 24 saatlik zaman diliminde geceye oranla gündüz %25 daha fazladır ve günden güne %40 oranında değişkenlik gösterebilir (34).

<u>Üriner albumin atılımı</u>	<u>24 saatlik idrar (mg/gün)</u>
Normoalbuminüri	<30
Mikroalbuminüri	30-300
Aşıkâr nefropati	>300

Aşıkâr nefropati ve mikroalbuminürinin tanımlanabilmesi için 24 saatlik üriner albumin atılım hızı düzeyleri görülmektedir.

MIKROALBUMİNÜRİ DİABETES MELLİTUS

Diabetik nefropati Tip I DM'lu hastalarda en önemli komplikasyonlardan biridir. Tip I DM'lu hastaların %40'da aşıkâr nefropati gelişir. Nefropati gelişen hastalarda yaşam süresi önemli derecede azalmıştır ve en önemli ölüm nedeni üremidir (2). Mikroalbuminüri yani subklinik üriner albumin atılımı, Tip I DM'lu hastalarda, persiste klinik proteinüri gelişimi ve renal yetmezliğin erken göstergesidir (48). Tip I DM'lu hastalardan klinik proteinüri gelişenlerde, kardiyovasküler komplikasyonlardan erken ölüm riski, proteinüri olmayanlara göre daha fazladır (32). Tip I diabetik hastalarda erken ölüm nedenlerinden en yaygın görüleni atherosklerotik vasküler hastalıktır. Bu hastalarda üriner albumin atılımında artış ile vasküler hastalık arasında, diabetin kontrolü ve süresinden, kan basıncından ve lipid profilinden bağımsız olarak korelasyon tesbit edilmiştir ve mikroalbuminürinin vasküler disfonksiyonun bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir (20).

Tip I DM'da üriner albumin atılımı için Hb A_{1c} ve arteriyal kan basıncı özellikle mikroalbuminürik düzeyde daha yüksektir (78). Kronik hiperglisemi sonucu glomerüler membrandaki yapısal proteinlerin glikozilasyonu, albuminin transglomerüler geçişinde önemli rol oynar ve üriner albumin atılımı artar, bu bize glisemik kontrolün bozuk olduğu DM'lu hastalarda üriner albumin atılımındaki artışı kısmen açıklayabilir (16).

Tip II DM'lu hastaların yaklaşık olarak %20'sinde klinik olarak aşikar nefropati gelişir (39). Tip I DM'lu hastalarda olduğu gibi bu hastalarda da mikroalbuminüri, persiste proteinüri ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (47).

MİKROALBUMİNÜRİ VE LİPİD DÜZEYLERİ

Mikroalbuminüri aynı zamanda Tip I DM'da, dislipoproteinemilerin erken göstergesidir. Yüksek-dansiteli lipoprotein (High-Density Lipoprotein; HDL) kolesterol ve apolipoprotein A₁ konsantrasyonunda azalma en önemli bozukluktur (36). Tip I DM'da erken nefropati döneminde persiste mikroalbuminüri hastalarda HDL kolesterol düzeyinde düşme, çok düşük dansiteli lipoprotein (Very Low-Density Lipoprotein; VLDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (Low-Density Lipoprotein; LDL) kolesterol düzeyinde yükselme rapor edilmiştir (77). Dolaşımda LDL düzeyinin artması sonucu LDL, glomerül bazal membranına bağlanır ve membranın geçirgenliğinin artmasına yol açar. Lipoproteinlerin ve diğer bazı maddelerin mezenşim hücrelerinde birikmesi sonucu mezenşim hücrelerinde proliferasyon meydana gelir ve mikroalbuminüri gelişiminde rol oynar (51).

Diabetik olmayan kişilerde, serum TG konsantrasyonunda artma ve HDL kolesterol konsantrasyonunda düşme mikroalbuminüri ile ilişkilidir (26). Klinik proteinüri hastalarda kardiyovasküler hastalık riskindeki artışın, renal yetmezlik gelişmeden önce uzun süre bu risk faktörlerine maruz kalma ile kısmen açıklanabileceği belirtilmiştir.

MİKROALBUMİNÜRİ VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Birçok retrospektif ve prospektif çalışmalarda DM'da mikroalbuminürinin diğer faktörlerden bağımsız olarak, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (47, 48). Mikroalbuminüri, kardiyovasküler hastalık riski artışında önemli bir gösterge olup

mikroalbuminürinin mi metabolik değişikliğe neden olduğu, metabolik bozukluklar sonucu mu mikroalbuminüri ortaya çıktığı kesin olarak belli değildir (26). Tip II DM'lu hastalarda olduğu gibi genel popülasyonda da mikroalbuminüri erken mortalitenin kuvvetli bir belirleyicisidir (18, 47, 80).

Diabetik olmayan hastalarda, albumin atılım hızı için sınır değeri 20µg/dak olarak alındığında, koroner kalp hastalığı riski %74, periferik vasküler hastalık riski ise %44 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada mikroalbuminüri ve periferik vasküler hastalık arasındaki ilişki hipertansiyona bağlanmış olup, ayrıca bu çalışma üriner albumin atılımının kişinin vasküler durumunu göstermesi açısından önemlidir (80).

Üriner albumin atılımı, diabetik makroanjyopati yaklaşımında da önemlidir. Elektrokardiografi ile iskemik kalp hastalığı tesbit edilen hastalarda, kontrol olgular ile karşılaştırıldığında, üriner albumin atılımı daha fazla bulunmuştur. Gruplar arasında kan basıncı ve lipid düzeyleri aynı, sadece açlık kan şekeri üriner albumin atılımı yüksek olan grupta daha fazla bulunmuştur (65).

Mikroalbuminüri ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite arasındaki ilişkinin mekanizması net bilinmemektedir. Mikroalbuminürinin, yaygın endotelial disfonksiyonun bir göstergesi olduğu ve aterosklerotik lipoprotein partiküllerinin arteriyel duvar içine penetrasyonunun artmasında rol oynayabileceği belirtilmiştir (19).

MİKROALBUMİNÜRİ VE HİPERTANSİYON

Mikroalbuminüri, diabetik glomerüler hastalığın erken belirtisi olduğu gibi aynı zamanda diabetik olmayan hastalarda hipertansiyonun varlığında da önemlidir (55). Normotansif Tip I DM'lu hastaların altı yıllık takibinde, üriner albumin atılımındaki önemli yükselmelerin nefropati gelişiminin erken belirtisi olduğu ve aynı zamanda sistemik kan

basıncındaki yükselmenin önceden belirlenmesinde önemli rolü olduğu rapor edilmiştir (49). Aynı şekilde Tip II DM'lu normotansif hastalarda Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitörü ilaçların, idrar ile albumin atılımını azalttığı ve plazma kreatinin düzeyini uzun süre stabilize ettiği görülmüştür (60).

MENOPOZ VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Premenopozal kadınlarda koroner arter hastalığı riski, aynı yaştaki erkekler ile karşılaştırıldığında erkeklerden daha düşüktür (23). Kadınlarda kardiyovasküler hastalık insidansı 35-44 yaş arası 1/1000 iken 45-54 yaş arası 4/1000'e yükselir. Menopozdan sonra kardiyovasküler hastalık riski hızla artar. Postmenopozal kadınlarda premenopozal döneme göre 2 kat daha fazla kardiyovasküler hastalık görülmektedir ve ölümlerin %48'ini oluşturmaktadır (67).

Kardiyovasküler hastalık riskinin postmenopozal dönemde artması kısmen endojen östrojen üretiminin azalmasına bağlıdır. Kadınlarda ovariyen foliküllerin kaybı veya bilateral ooferektomi ile östrojen üretiminin azalması sonucu metabolik ve nöroendokrin değişiklikler oluşmaktadır. Bilateral ooferektomi sonrası LDL kolesterol, apolipoprotein B düzeyi yükselir. TG düzeyi önemli olarak değişmemektedir (11). LDL kolesterol düzeyi yaş ile birlikte artar ve menopozdan sonra bu artış hızlanmaktadır. Postmenopozal dönemde kolesterol, TG, LDL kolesterol düzeyi yükselir ve HDL kolesterol düzeyi düşer. Bu lipid düzeyindeki değişiklikler, postmenopozal dönemde koroner kalp hastalığı insidansındaki artışı kısmen açıklamaktadır (71).

HRT'nin lipoprotein metabolizması üzerine en iyi tanımlanabilir etkisi, LDL kolesterol seviyesini azaltıp, HDL kolesterolü ise arttırmalarıdır. HDL kolesterol, 50 yaşından sonra koroner kalp hastalığında en önemli faktör olarak rapor edilmiştir (40). Büyük

HDL molekülleri (HDL 2) özellikle oral yoldan verilen östrojenler tarafından artırılır ve atheroskleroza karşı esas koruyucu etkiden sorumludur (72).

Oral yoldan verilen östrojenler, hepatik ilk geçiş etkisi nedeni ile TG seviyesini arttırıcı etki yapabilir. Transdermal östrojenler genel olarak lipoprotein seviyesini etkilemezken, TG düzeyini azaltıcı etki gösterirler (17).

Kardiyovasküler hastalık özellikle atherosklerosis, bir çok metabolik değişiklik sonucu oluşur. Atherosklerotik süreçte, LDL kolesterolün oksidasyonu sonucu oluşan modifiye LDL'nin sirkülasyondaki monositlere kemotaktik etki yapması, makrofaj motilitesini azaltıp intima tabakasında kalmaları, endotelden nitrik oksit ve PGI₂ üretiminin azalması, makrofaj fonksiyonları ve migrasyonunun büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından azaltılması, düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyon sonucu fibrin plaklarının oluşması başlıca basamaklardır. Hasar gören endotel tabaka monositlerin yığılmasına ve agregasyonuna neden olmakta daha sonra monositler intima tabakasına geçerek lipidle yüklenmekte ve köpük hücrelerini oluşturmaktadır. Monosit adezyonu LDL kolesterol tarafından aktive edilmektedir (68).

Serum lipid ve lipoproteinler kadar obezitede kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir. Santral yağ fazlalığı olan kadınlarda kolesterol, TG ve LDL kolesterol düzeyi yüksek, HDL kolesterol düzeyi ise düşük bulunmuştur (25). Obez kadınlarda koroner kalp hastalığı riski, göreceli olarak androjenik duruma, hipertansiyon ve karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olarak da artmaktadır (42).

ÖSTROJEN REPLASMAN TEDAVİSİ VE RENAL SİSTEM

İnsanlarda östrojenin renal sistem üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda erkek ratlarda progressive Fokal Segmental Glomerulosklerozun

(FSGS) dişi ratlara göre daha şiddetli olduğu bildirilmiştir. FSGS'daki seks ilişkili bu fark Munich –Wistar ratlarda ve hiperkolestrolemik İmai ratlarda gösterilmiştir (61, 79). Erkek ratların tersine dişi ratların glomerüler hasara daha dirençli olmasının nedeni tam olarak çözülememiştir. Hiperkolesterolemi glomerüler injurinin progresyonunda en önemli faktördür. İmai ratları hiperkolesterolemik rat modelleridir. Bu ratlarda glomerüloskleroz ve renal yetmezlik kaçınılmazdır. Hiperkolesterolemik İmai erkek ratlarda orşiektomi, glomerüler hasarın progresyonunu, önemli derecede proteinüriyi ve glomerülosklerozu azaltır. Bu sonuç, erkek ratlarda glomerüler hasarın gelişiminde testosteronun rolünü düşündürmüştür (62). Hiperkolesterolemik dişi İmai ratlarda ooferektomi sonrası üriner protein atılımı önemli derecede değişmez iken, böbreğin histolojik incelemelerinde glomerüler hasarı önemli derecede arttırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucu olarak östrojenin böbrekte glomerüler hasara karşı koruyucu olduğu ve ooferektominin dişi ratlarda östrojenin bu koruyucu etkisini azalttığı ve glomerüler hasarı arttırdığı, rapor edilmiştir (63).

Obez Zucker ratlarında da en önemli ölüm nedeni renal yetmezliktir. Hiperlipidemik, obez, hiperinsülinemik olan bu rat modellerinde spontan olarak 3-4. haftada hiperlipidemi, takiben 4. haftada makrofaj depolanması, 6. ve 7. haftalarda albuminüri, 6-12. haftalar arası matriks proteinlerinde değişme, 24. haftada glomerülosklerosis ve 48. haftada renal yetmezlik nedeni ile ölüm görülmüştür (33). Bu ratlarla yapılan çalışmalarda FSGS gelişmeden önce anormal albuminüri ooferektomi sonrası normale inmiştir fakat ooferektomi sonrası ERT hem üriner albumin atılımını, hem de renal hasarı arttırmıştır. Östrojenin renal hasarı artırıcı etkisi, plazmada TG'den zengin lipoprotein konsantrasyonundaki artışa bağlanmıştır (21,70).

Hiperkolestrolemik dişi İmai ratlarda ooferektominin, obez Zucker ratların tersine glomerüler hasarı arttırdığı, ama östrojen tedavisinin ooferektominin bu agreve edici etkisini

azaltmadığı, fakat testosteron ile birlikte östrojen verilen grupta proteinürinin azaldığı rapor edilmiştir (31).

Ratlarda yapılan çalışmaların tersine insanlarda glomerüloskleroz gelişiminde seks ilişkili fark bulunmamıştır buna karşın kadınlarda 50 yaşına kadar önemli derecede glomerüloskleroz gelişmediği belirtilmiştir (53). İnsanlar üzerinde bu konuda yapılan çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, reproduktif dönemde OK ve postmenopozal dönemde HRT kullanımının, mikroalbuminuriyi artırdığı ve bu çalışma ile çelişkili olarak hipertansiyonlu ve Tip II DM'lu hastalarda ise HRT'nin proteinüriyi düzelttiği ve kreatinin klirensini önemli derecede arttırdığı bulunmuştur (50, 73).

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

HRT başta menopoza olmak üzere her türlü hipoöstrojenik durumda uygulanabilen bir tedavi şeklidir. HRT ilk yıllarda vazomotor semptomları azaltmak için reçete edilmiş, daha sonra bazı kronik hastalıkların önlenmesi veya seyrinin yavaşlatılması amacıyla yeni stratejiler geliştirilmiştir.

Açıklanamamış uterin kanama, aktif tromboflebit, aktif safra kesesi hastalığı ve karaciğer hastalığı gibi kesin ve meme kanseri, endometrium kanseri öyküsü, rekürrent tromboflebit veya tromboembolik hastalık gibi klinik durumlar, relatif kontrendikasyonlardır (54).

HRT'de sıklıkla kullanılan östrojenler ve dozları

Konjuge estrojenler	0,625 mg /gün
Estron sülfat	1,0 mg/gün
Mikronize 17 beta-estradiol	0,5-2mg/gün
Transdermal estradiol	50µ/gün

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2000 ile Temmuz 2001 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji servisinde 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.

Hipertansiyon tanımı antihipertansif ilaç kullanımına, DM tanımı ise antidiabetik ilaç kullanımına göre yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Daha önce hormon replasman tedavisi kullanmamış olmak
2. Hastada aktif karaciğer hastalığı, tromboembolik hastalık gibi HRT’nin kontrendikasyonlarının olmaması
3. Hikayesinde renal hastalık öyküsü olmaması
4. Proteinüri olmaması (24 saatlik idrarda 300 mg /gün ve üzeri)
5. Mikroalbuminüri düzeyini etkileyebilecek düzeyde kalp hastalığı, idrar yolu enfeksiyonu veya hematüri olmaması

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, TG, 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.

Kreatinin klirensi:

$C_{cr} = U_{cr} V / P_{cr}$ formülüne göre hesaplandı.

C_{cr} : Kreatinin klirensi, U_{cr} : İdrar kreatinin konsantrasyonu, V: İdrar volümü,

P_{cr} : Plazma kreatinin konsantrasyonu

MİKROALBUMİNÜRİ ÖLÇÜM YÖNTEMİ

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.

HDL KOLESTEROL, KOLESTEROL, TRİGLİSERİT

Enzimatik ölçüm yöntemi ile Randoks 2652 LOT kit kullanılarak Technicon DAX 48 cihazı ile çalışılmıştır.

LDL KOLESTEROL

Friedawald's formülü kullanılarak, kolesterol ve TG, HDL kolesterol düzeyi ölçülerek hesaplanmıştır.

Friedawald's formülü: $VLDL = TG / 5$

$LDL = \text{Kolesterol} - (VLDL + HDL)$

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler Statistik 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 parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, parametrik test varsayımları yerine getirilmediğinde Friedman analizi kullanıldı. Fark saptanan parametrelerde farkın hangi aydan kaynaklandığını belirleyebilmek için parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde paired t test, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Wilcoxon analizi yapıldı. Gruplar arasında seçilen özelliklerde preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay mikroalbuminüri ve kreatinin klirensi düzeylerinin karşılaştırmasında parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde student t

test, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde 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 dahil edildi. Grup I (30), Grup II (28) hastadan oluştu.

Aşağıdaki tabloda hasta gruplarındaki seçilen özelliklere göre vaka sayısı görülmektedir.

Tablo 1: 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 $\chi^2=1.06$
50 yaş ve üzeri	11	36.7	15	53.6	
Hipertansiyon					
Var	9	30.0	9	32.2	p=0.91 $\chi^2=0.01$
Yok	21	70.0	19	67.8	
DM					
Var	5	16.7	1	3.6	Fisher's exact p=0.19
Yok	25	83.3	27	96.4	
BMI					
Normal	21	30.0	21	75	p=0.89 $\chi^2=0.02$
Yüksek	9	70.0	7	25	
Menopoz					
Cerrahi	23	76.6	18	64.2	p=0.45 $\chi^2=0.56$
Doğal	7	23.4	10	35.8	
Toplam	30	100	28	100	

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

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

Seçilen özellik		Mikroalbuminüri (mg/L) Preoperatif Mean±SD	Mikroalbuminüri (mg/L) Postoperatif 1. ay mean±SD	Mikroalbuminüri (mg/L) Postoperatif 6. ay mean±SD	P
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	10.5± 8.9	7.9± 6.0	p***< 0.05

* Friedman analizi

** Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi

Mean: Ortalama, SD: Standart Deviasyon,

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

Bu farkın tesbiti için bu gruplara Wilcoxon testi uygulandığında;

Hipertansiyonu olan hastalarda yapılan ikili karşılaştırmalarda, preoperatif ile postoperatif 6. ay ve postoperatif 1. ile 6. ay mikroalbuminüri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Mikroalbuminüri düzeyi postoperatif 6. ayda düşüş göstermektedir ($p<0.05$). Hipertansiyonu olmayan hastalarda da 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 ($p<0.05$).

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

Cerrahi menopoz sonrası 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 ($p<0.05$).

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
Hipertan Siyon	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	İnvalid**
	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.

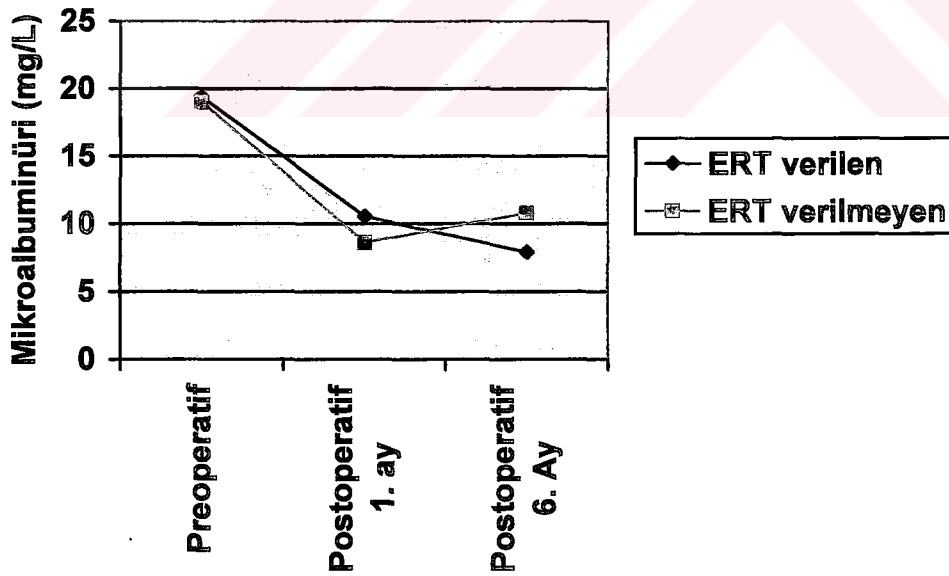
*** Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi

Tablo 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).

Bu farkın tesbiti için bu gruplara Wilcoxon testi uygulandığında;

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 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 ($p<0.05$).

Doğal menopoz sonrası benign nedenlerle ooferektomi uygulanan hastalarda yapılan ikili karşılaştırmalarda da, 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 ($p<0.05$).



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

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
Hipertan siyon	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

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 saptanmıştır (p<0.05).

Bu farkın tesbiti için bu gruplara Wilcoxon testi uygulandığında;

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

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
Hipertan siyon	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	$P^{***}>0.05$

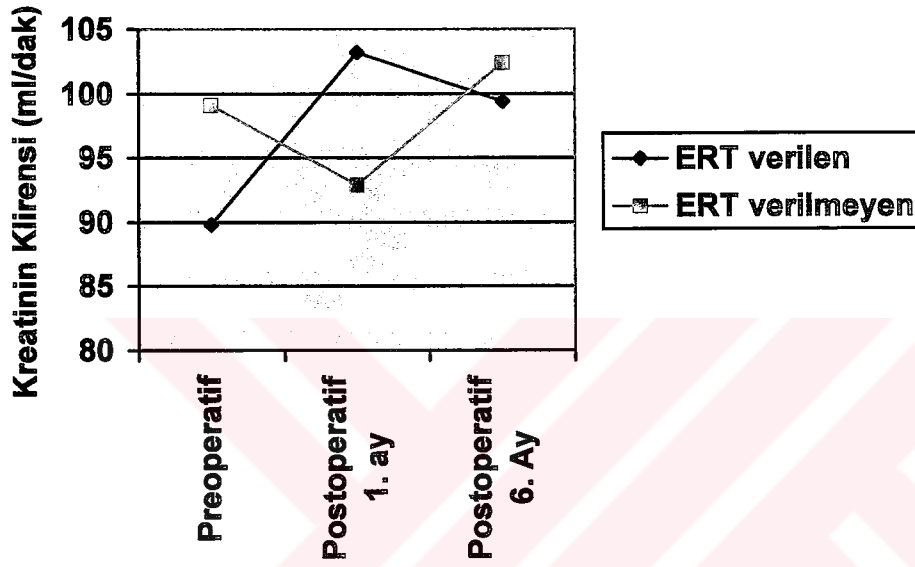
* Friedman analizi

** Grupta tek hasta olduğu için istatistiksel analiz yapılmamıştır.

*** Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi

Tablo V' de görüldüğü gibi ERT verilmeyen grupta preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki kreatinin klirensi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmamıştır. Seçilen özelliklere göre değerlendirme yapıldığında preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki kreatinin klirensi düzeyleri arasında hiçbir grupta fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



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

Tablo VI: Postoperatif ERT verilen ve verilmeyen gruplar arasında seçilen özelliklere göre preoperatif mikroalbuminüri düzeyleri

Mikroalbuminüri (mg/L)			
Seçilen Özellik	ERT verilen grup mean±SD	ERT verilmeyen grup mean±SD	p
Hipertansiyon			
Var	10.2±7.91	16.6±11.5	p*>0.05
Yok	23.3±15.0	20.2±24.0	p*>0.05
DM			
Var	10.2±4.6	5.0	İnvalid**
Yok	21.2±29.1	19.6±20.9	p*>0.05
BMI			
Yüksek	12.7±8.1	16.6±8.2	p*>0.05
Normal	22.2±31.5	19.9±23.5	p*>0.05
Menopoz			
Cerrahi	19.4±29.0	14.7±16.6	p*>0.05
Doğal	19.4±20.1	27.0±25.5	p*>0.05
Toplam	19.4±26.9	19.0±20.7	p***>0.05

* Mann Whitney U testi

** Grupta tek hasta olduğu için istatistiksel analiz yapılmamıştır.

*** Student- t testi

ERT verilen ve verilmeyen gruplar arasında seçilen özelliklere göre preoperatif mikroalbuminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo VII: ERT verilen ve verilmeyen gruplar arasında seçilen özelliklere göre postoperatif

1. aydaki mikroalbuminüri düzeyleri

Mikroalbuminüri (mg/L)			
Seçilen özellik	ERT verilen grup mean±SD	ERT verilmeyen grup mean±SD	p
Hipertansiyon			
Var	12.8±12.7	9.8±10.5	p*>0.05
Yok	9.4±6.9	8.1±6.2	p*>0.05
DM			
Var	5.8±3.0	5.0	İnvalid**
Yok	11.4±9.5	8.8±7.8	p*>0.05
BMI			
Yüksek	8.6±4.7	14.4±13.5	p*>0.05
Normal	11.2±10.2	6.7±3.1	p*>0.05
Menopoz			
Cerrahi	10.7±9.9	9.6±9.3	p*>0.05
Doğal	9.7±5.2	6.9±2.9	p*>0.05
Toplam	10.5±8.9	8.6±7.7	p***> 0.05

* Mann Whitney U testi

** Grupta tek hasta olduğu için istatistiksel analiz yapılmamıştır.

*** Student- t testi

ERT verilen ve verilmeyen gruplar arasında seçilen özelliklere göre postoperatif 1. ay mikroalbuminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo VIII: ERT verilen ve verilmeyen gruplar arasında seçilen özelliklere göre postoperatif 6. aydaki mikroalbuminüri düzeyleri

Mikroalbuminüri (mg/L)			
Seçilen özellik	ERT verilen grup mean±SD	ERT verilmeyen grup mean±SD	p
Hipertansiyon			
Var	4.8±2.8	12.1±16.2	p*>0.05
Yok	9.2±6.6	10.2±16.3	p*>0.05
DM			
Var	7.4±8.3	10.0	İnvalid**
Yok	8.0±5.7	10.8±16.3	p*>0.05
BMI			
Yüksek	5.0±1.7	23.5±29.6	p*<0.05
Normal	9.1±6.8	6.6±2.6	p*>0.05
Menopoz			
Cerrahi	8.5±6.2	13.2±19.6	p*>0.05
Doğal	6.0±5.3	6.5±2.6	p*>0.05
Toplam	7.9±6.0	10.8±16.0	p***>0.05

* Mann Whitney U testi

** Grupta tek hasta olduğu için istatistiksel analiz yapılmamıştır.

*** Student- t testi

ERT verilen ve verilmeyen gruplar arasında seçilen özelliklerden obez olan hastalarda postoperatif 6. ay mikroalbuminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ERT verilmeyen grupta postoperatif 6. ay mikroalbuminüri düzeyi daha yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Tablo IX: Postoperatif ERT verilen ve verilmeyen gruplar arasında seçilen özelliklere göre preoperatif kreatinin klirensi düzeyleri

Kreatinin Klirensi (ml/dak)			
Seçilen özellik	ERT verilen grup mean±SD	ERT verilmeyen grup mean±SD	p
Hipertansiyon			
Var	95.6±18.9	99.2±30.4	p*>0.05
Yok	87.4±28.3	99.0±24.1	p*>0.05
DM			
Var	105.0±36.6	78.1	İnvalid**
Yok	79.0±22.8	99.9±25.9	p*>0.05
BMI			
Yüksek	94.5±22.7	99.4±22.9	p*>0.05
Normal	88.8±28.2	98.3±27.4	p*>0.05
Menopoz			
Cerrahi	91.2±27.6	106.2±26.8	p*>0.05
Doğal	85.2±19.8	86.4±18.7	p*>0.05
Toplam	89.8±25.8	99.1±25.7	p***>0.05

* Mann Whitney U testi

** Grupta tek hasta olduğu için istatistiksel analiz yapılmamıştır.

*** Student- t testi

ERT verilen ve verilmeyen gruplar arasında seçilen özelliklere göre preoperatif kreatinin klirensi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

ERT verilen ve verilmeyen gruplar arasında seçilen özelliklere göre aynı şekilde postoperatif 1. ve 6. aylardaki kreatinin klirensi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

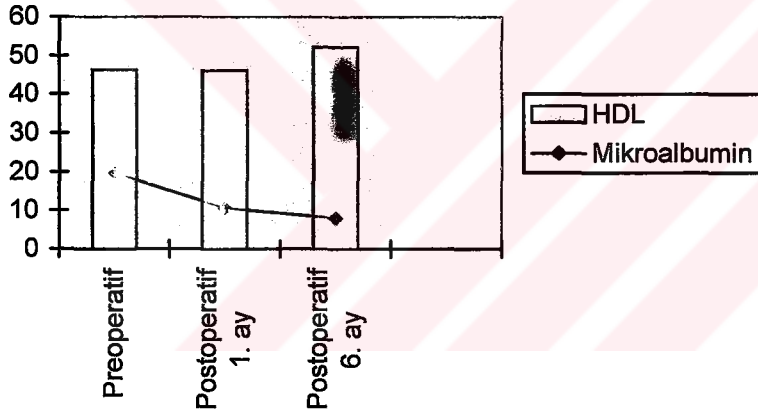
Tablo X: Postoperatif ERT verilen ve verilmeyen gruplarda seçilen biyokimyasal değerlerin karşılaştırılması

	Preoperatif Mean±SD	Postoperatif 1.ay mean±SD	Postoperatif 6.ay mean±SD	P*
HDL Kolesterol				
ERT Verilen	42.2±9.2	46.0±8.1	52.06±10.34	p>0.05
ERT Verilmeyen	43.5±9.4	44.3±8.8	41.7±7.9	p>0.05
LDL Kolesterol				
ERT Verilen	152.5±38.3	146.4±39.2	139.9±36.8	p>0.05
ERT Verilmeyen	131.7±30.9	145.5±29.0	156.4±28.6	p>0.05
TG				
ERT Verilen	99.7±22.8	153.4±67.7	158.5±67.0	p>0.05
ERT Verilmeyen	161.6±124.5	166.1±118.1	192.3±118.5	p<0.05
Kolesterol				
ERT Verilen	220.6±50.8	225.9±44.8	221.1±42.2	p>0.05
ERT Verilmeyen	204.5±40.9	219.5±35.1	233.5±33.1	p>0.05

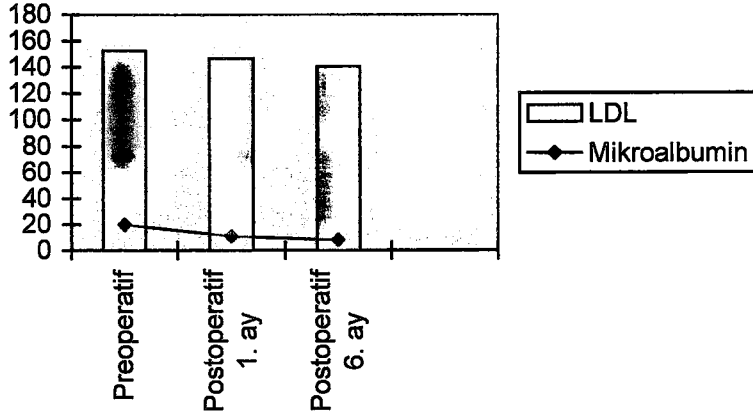
*tekrarlı ölçümlerde varyans analizi

ERT verilmeyen grupta preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG düzeyleri karşılaştırıldığında, aylara göre düzeyler arasında yalnızca seçilen biyokimyasal değerlerden TG düzeyinde anlamlı fark saptanmıştır. TG düzeyi postoperatif 1. ve 6. aylarda yükselmiştir (p<0.05). ERT verilen grupta preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki kolesterol, TG, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

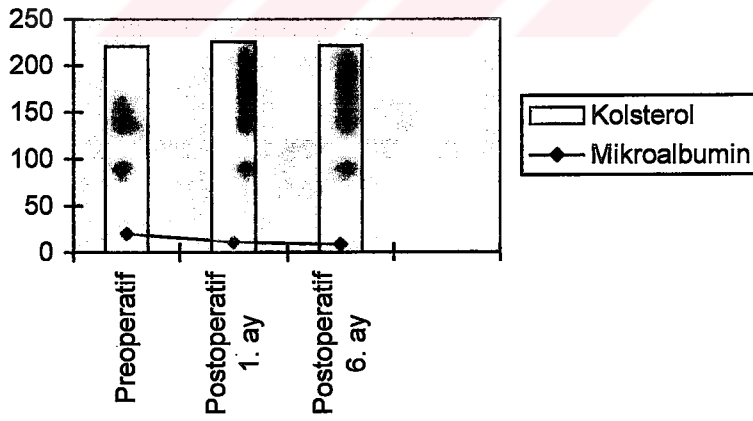
ERT verilen ve verilmeyen grupların preoperatif, postoperatif 1. ve 6. aylardaki kolesterol, TG, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri ikili olarak karşılaştırılmıştır. Sadece postoperatif 6. aydaki HDL kolesterol ve preoperatif LDL kolesterol düzeyi arasında fark bulunmuştur. ERT verilen grupta postoperatif 6. aydaki HDL kolesterol düzeyi 52.06 ± 10.34 mg/dl ve preoperatif LDL kolesterol düzeyi 152.53 ± 38.35 mg/dl iken, ERT verilmeyen grupta postoperatif 6. aydaki HDL kolesterol düzeyi 41.78 ± 7.98 mg/dl ve preoperatif LDL kolesterol düzeyi 131.73 ± 30.95 mg/dl idi.



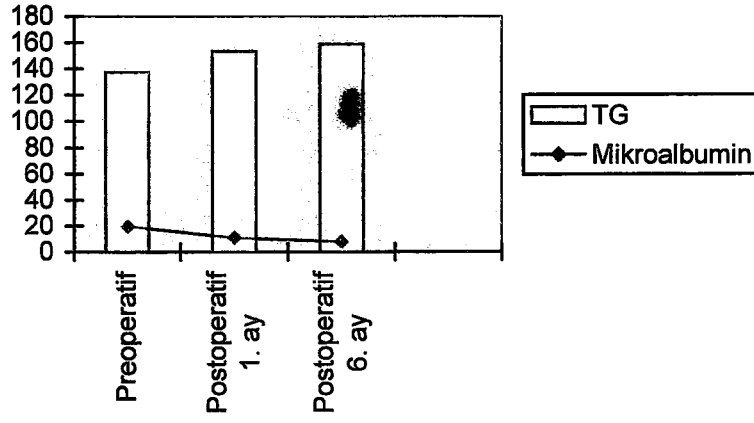
Şekil 3: ERT verilen grupta preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay mikroalbuminüri ve HDL kolesterol düzeyleri



Şekil 4: ERT verilen grupta preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay mikroalbuminüri ve LDL kolesterol düzeyleri



Şekil 5:ERT verilen grupta preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay mikroalbuminüri ve kolesterol düzeyleri



Şekil 6: ERT verilen grupta preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay mikroalbuminüri ve TG düzeyleri

Tablo XI: 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

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

Oral konjuge östrojen kullananların preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay mikroalbuminüri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Yapılan ikili karşılaştırmalarda preoperatif ile postoperatif 6. ay ve postoperatif 1. ile 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).

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

	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

Transdermal östradiol ve oral konjuge östrojen kullanan gruplarda preoperatif, postoperatif 1. ve 6. ay kreatinin klirensi düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (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).

TARTIŞMA

Sağlık alanındaki ve genel yaşam koşullarındaki gelişmelerle insan ömrü giderek uzamakta ve kadınlar yaşamlarının daha büyük bir bölümünü menopoza geçirmektedirler. Postmenopozal süreçte, östrojen eksikliği ile birlikte sıcak basması, mental değişiklikler, genitoüriner atrofi, kardiyovasküler hastalık riskinde artma ve osteoporoz gibi birçok sorun ortaya çıkabilmektedir.

Postmenopozal kadınlarda görülen kardiyovasküler hastalık riskinde artış, östrojen azalması ile oluşan lipid profilinde, pıhtılaşma faktörlerinde ve damar duvarında meydana gelen olumsuz değişiklikler gibi bir çok faktörlerle ilişkilidir (68). Östrojenin kardiyoprotektif etkileri bakımından, lipid profili üzerine etkileri yanında, direkt antiaterojenik etkileri, vasküler fonksiyonları düzeltici etkisi, LDL kolesterol oksidasyonunu azaltması, insülin ve karbonhidrat metabolizması üzerine iyileştirici etkileri mevcuttur (1, 10, 14, 22, 38, 40, 72).

Östrojenin renal sistem üzerine etkileri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hiperlipidemik ratlarda östrojenin lipid düzeyini artırarak glomerüler hasarı etkilediği bildirilmesine rağmen, östrojenin glomerüler hücreler üzerine direkt etkisi veya indirekt olarak büyüme faktörleri yada glomerüler hemodinamik faktörler üzerine etkisi kesin bilinmemektedir (21, 64, 70). Östrojenin hem sistemik kan basıncı hem de transglomerüler kapiller basınca etki ettiğini gösteren bir kanıt olmamakla birlikte glomerüler hücreler östrojen reseptörleri içerirler (15).

Bu çalışmada oofektominin (östrojen eksikliğinin) ve esas olarak ERT'nin renovasküler sistem üzerine olan etkileri (mikroalbuminüri, kreatinin klirensi) ve dolaylı olarak kardiyovasküler sistem üzerine etkisinin incelenmesi amaç alınmıştır.

Mikroalbuminüri, Tip I DM'lu hastalarda klinik proteinüri gelişiminin, renal yetmezliğin ve proliferatif retinopatinin erken göstergesidir, aynı zamanda kardiyovasküler mortalite ile de ilişkisi tanımlanmıştır (12, 39). Kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi sadece Tip I DM'lu hastalarda değil aynı zamanda Tip II DM'lu ve diabetik olmayan hastalarda da tanımlanmıştır (32, 47, 80). Tip I DM'lu klinik proteinürili hastalarda kardiyovasküler mortalitenin artmasında apolipoprotein ve lipid profilindeki bozukluklar, fibrinojen konsantrasyonundaki artış gibi risk faktörlerine uzun süre maruz kalmanın neden olabileceği ileri sürülmüştür (36). 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 (12, 19, 80).

İnsanlarda östrojenin renal glomerular yapı üzerine lipid profilinde (HDL kolesterolde yükselme, LDL kolesterolde düşme) iyileşme sağlayarak olumlu etkileri olabileceği düşünülmeye rağmen hipertrigliseremik ratlarda ise oofektominin (östrojen eksikliğinin) TG düzeyinde düşme nedeni ile renal hasarı azalttığı ve bu ratlara ERT verildiğinde hasarın arttığı tesbit edilmiştir (21, 40, 51, 70). Ancak bulgular arasında çelişki görülmekle birlikte bu farklılığın östrojenin renal sistem üzerine etkisinin insanlarda ve ratlarda farklı olabileceğini düşündürmektedir. Ratlarla yapılan çalışmaların aksine bizim çalışmamızda oofektomi sonrası kolesterol, HDL ve LDL kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak

anlamalı bir fark saptanmadı fakat TG düzeyinde ERT verilmeyen grupta postoperatif 1. ayda ve 6. ayda yükselme saptandı ($p<0.05$).

Östrojenin mikroalbuminüri üzerine etkisi ile ilgili insanlarda yapılan çalışma sayısı sınırlı olup çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Szekacs ve ark (73) 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 (50) HRT'nin (östrojen veya östrojen+progestin) mikroalbuminürinin artışına sebep olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan (50, 73) 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 (Tablo II, III). Bu önemli bulgu östrojenin renovasküler sistem ve kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkisini düşündürmektedir. Östrojenin kardiyoprotektif etkisinin mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Östrojenin serum lipoprotein ve lipid profili üzerine iyileştirici etkisinin sadece kardiyoprotektif etkinin ancak %30'unu açıklayabileceği bildirilmiştir (9). Nitrik oksit güçlü vazodilatatördür, ayrıca nitrik oksit düzeyinin düşmesinin son zamanlarda renal hemodinamiği değiştirerek ve extraselüler matriksi arttırarak renal hasar gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (41). Postmenopozal kadınlarda ERT'nin nitrik oksit düzeyini arttırdığı bilinmektedir (13). Östrojenin nitrik oksit düzeyini arttırarak renal hemodinamiği düzeltici etkisi mikroalbuminürinin düşmesinde rol oynayabilir. Endotel hücrelerinden sentez edilen birçok madde lokal olarak kan basıncının ve kan damarlarının bütünlüğünde rol oynar (75). Örneğin endotelin endotel hücrelerinden sentez edilir ve vazokonstriksiyona yol açar. DM'lu hastalarda ve Mİ geçiren hastalarda endotelin p

düzeyi daha yüksek olarak bulunmuştur. Östrojen tedavisinin endotelin düzeyini düşürerek glomerül kapiller duvar bütünlüğüne katkıda bulunması kısmen mikroalbuminüri düzeyinin düşmesini açıklayabilir (58). Mikroalbuminüri renal sistemde glomerüler hücre hasarına sekonder olduğuna göre östrojenin esas olarak vasküler sistem üzerindeki koruyucu etkisinin renal sistemde de çalıştığı düşünülebilir.

Doğal menopoza takiben total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi 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 (50) 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 (73) yaptığı çalışmada Tip II DM'lu ve hipertansiyonu olan postmenopozal kadınlara HRT verilmesi ile hem klinik proteinüride hem de kreatinin klirensinde düzelme 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 (50) 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 (22). 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 (37). 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'u olan hasta sayısı yeterli olmayıp (5 hasta) bu hastalarda preoperatif ve postoperatif mikroalbuminüri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). ERT verilmeyen DM'u olan hasta sayısı 1 idi. Tip II DM'lu

hastalarda kardiyovasküler hastalık riski daha fazladır. ERT'nin hatta östrojen ve progestin kombinasyonlarının Tip II DM'lu hastalarda lipoprotein düzeyini, insülin sensitivitesini, glisemik kontrolü düzelterek, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri üzerine iyileştirici etkisi olduğu bildirilmiştir (8, 44). Bizim çalışmamızda hasta sayısı yetersiz olması nedeni ile DM'lu hastalarda östrojenin mikroalbuminüri üzerine etkisi konusunda yorum yapmak zordur.

ERT verilen obez hastalarda mikroalbuminüri düzeyinde postoperatif 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmesine ($p<0.05$) rağmen ERT verilmeyen obez hastalarda ise preoperatif ve postoperatif mikroalbuminüri düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

ERT verilen ve verilmeyen grupta postoperatif dönemde kreatinin klirensi düzeylerinde istatistiksel olarak önemli fark saptanmazken hipertansiyonlu DM'lu ve obez hastalarda da kreatinin klirensi düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p<0.05$).

Östrojenin veriliş 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 hakkında yorum yapmak yanlış olabilir. Belki cerrahi sonrası bu periyod, östrojen varlığına veya yokluğuna göre adaptasyonun geliştiği bir süreç olabilir.

Nitekim buna benzer çalışmada mikroalbuminüri düzeyi 5 seneden kısa HRT kullanımında daha düşük, 5 seneden fazla kullananlarda daha yüksek olarak bildirilmiştir (50).



SONUÇ

Benign nedenlerle yapılan ooforektominin (östrojen eksikliğinin) ve ERT'nin (farmakolojik dozda östrojenin) reno-vasküler sistem üzerine ve dolaylı olarak kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini inceleyen bu araştırmada şu sonuçlar elde edilmiştir.

1- Cerrahi menopoş sonrası ERT verilen grupta mikroalbuminüri düzeyi postoperatif 1. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir ($p<0.05$). Cerrahi menopoş 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 menopoşu takiben total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi 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 sürecince 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.



ÖZET

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji servisinde cerrahi menopoza sonrası ve doğal menopoza takiben benign nedenlerle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılan 58 hasta çalışmaya alındı. 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'e ise ERT verilmedi.

Hastaların cerrahi öncesi ve postoperatif 1. ve 6. aylardaki 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri ve kreatinin klirensi değerleri, plazma lipid-lipoprotein düzeyleri karşılaştırıldı.

Altı ay sonunda cerrahi menopoza sonrası ERT verilen grupta mikroalbuminüri düzeyinde postoperatif dönemde anlamlı düşüş tesbit edilmesine rağmen ERT verilmeyen grupta ise mikroalbuminüri düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Doğal menopoza 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 ($p<0.05$).

Sonuç olarak ERT'nin kardiyovasküler sistem üzerine olduğu gibi reno-vasküler sistem üzerine de koruyucu etkisi olduğu sonucuna varmış olmaktadır.

SUMMARY

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 and plasma lipid-lipoprotein levels were compared preoperatively and postoperative 1st and 6th months respectively.

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 stastistically significant. Whereas in the group who were not given ERT, decline in the level of microalbuminuria was seen and this finding is stastistically significant ($p<0,05$).

We concluded that ERT is protective on cardiovascular system as well as on renovascular system.

KAYNAKLAR

1. **Adams MR, Clarkson TB, Koritnik DR, Nash HA:** Contraceptive steroids and coronary artery atherosclerosis in cynomolgus macaques. *Fertil Steril* 47:1010-1017, 1987
2. **Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T:** Diabetic nephropathy in Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes: An Epidemiological Study. *Diabetologia* 25:496-501, 1983
3. **Brenner BM, Bohrer MP, Baylis C, Deen WM:** Determinants of glomerular permselectivity: Insight derived from observations in vivo. *Kidney Int* 12:229-237, 1977
4. **Breenner BM, Hostetter TH, Humes HD:** Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *The New Engl J Med* 298:826-833, 1978
5. **Brenner BM: Laboratory assessment of renal disease:** Clearance, urinalysis, and renal biopsy: *The Kidney*. Altıncı baskı. Kasiske BL, Keane WF, 2000, s:1129-1170
6. **Brenner BM:** Diabetic Nephropathy: *The Kidney*. Altıncı baskı. Parving HH, Osterby R, Rits E, 2000, s:1731-1773

7. **Brett KM, Madans JH:** Use of postmenopausal hormone replacement therapy: estimates from a nationally representative cohort study. *Am J Epidemiol* 145:536-545, 1997
8. **Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frölich M, Kluft C, Krans HMJ:** Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 40:843-849, 1997
9. **Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM:** Cardiyovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: result from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 75:1102-1109, 1987
10. **Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL, Paoletti AM, Fioretti P, Melis GB:** Effect of low doses of transdermal 17 B-estradiol on carbonhydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 1369-1400, 1992
11. **Castelo-Branco C, Casals E, Sanllehy C, Gonzalez-Merlo J, Iglesias X:** Effect of oophorectomy and hormone replacement therapy on plazma lipids. *Maturitas* 17:113-122, 1993
12. **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* 261:1155-1160, 1989

13. **Cicinelli E, Ignarro LJ, Matteo MG, Galantino P, Schonauer LM, Falco N:** Effect of estrogen replacement therapy on plazma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 180:334-9, 1999
14. **Clarkson TB, Adams MR, Kaplan JR, Shively CA, Koritnik DR:** From menarj to menopause: coronary artery atherosclerosis and protection in cynomolgus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 160:1280-1285, 1989
15. **Cohen AM, Rosenmann E:** Effect of the estrogen antagonist tamoxifen, on development of glomerulosclerosis in the cohen diabetic rat. *Diabetes* 34: 634-638, 1985
16. **Cohen MP, Urdanivia E, Surma M, Ciborowski J:** Nonenzymatic glycosylation of basement membranes. *In vitro studies Diabetes* 30:367-371, 1981
17. **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* 166:950-955, 1992
18. **Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE:** Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 300:297-300, 1990
19. **Deckert T, Rasmussen BF, Johnsen KB, Jensen T, Enevoldsen AK:** Albuminuria reflects widespread vascular damage The Steno hypothesis. *Diabetologia* 32:219-226, 1989

20. **Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen E, Ronn B, Jensen T, Rasmussen BF, Johnsen KB, Jensen JS:** Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 312:871-874, 1996

21. **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* 53:130-135, 1998

22. **Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, Ganz P, Creager MA:** Estradiol therapy combined progesterone and endothelium-dependent vazodilation in postmenopausal women. *Circulation* 98:1158-1163, 1163

23. **Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM:** Menopause and coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 89:157-161, 1978

24. **Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH:** Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *The New Engl J Med* 335:453-461, 1996

25. **Haarbo J, Hassager C, Riis BJ, Christiansen C:** Relation of body fat distribution to serum lipid and lipoproteins in elderly women. *Atherosclerosis* 80:57-62, 1989

26. **Haffner SM, Stern MP, Gruber MKK, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK:** Microalbuminuria potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? *Arteriosclerosis* 10:727-731, 1990

27. **Heickendorff L, Ledet T:** Glycosaminoglycans of arterial basement membrane-like material from cultured rabbit aortic myomedial cells. *Biochim Biophys Acta* 798:276-282, 1984

28. **Hommel E, Mathiesen E, Edsberg B, Parving H-H:** Acute reduction of arterial blood pressure reduces urinary albumin excretion in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with incipient nephropathy. *Diabetologia* 29:211-215, 1986

29. **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* 280:605-613, 1998

30. **Hunsicker LG, Shearer TP, Shaffer SJ:** Acute reversible proteinuria by infusion of the polycation hexadimethrine. *Kidney Int* 20:7-17, 1981

31. **Ikeda Y, Sakemi T, Tomiyoshi Y, Miyazono M:** Combined therapy with estrogen and testosterone eliminates the aggravating effect of estrogen replacement therapy on glomerular injury in hypercholesterolemic female Imai rats. *Kidney Blood Press Res* 23:27-34, 2001

32. **Johnsen KB, Anderson PK, Deckert T:** The effect of proteinüri on relative mortality in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 28:590-596, 1985

33. **Johnson PR, Stern JS, Horwits BA, Harris RE, Greene SF:** Longevity in obese and lean male and female rats of the Zucker strain: Prevention of hyperphagia. *Am J Clin Nutr* 66:890-903, 1997

34. **Johnson RJ, Feehally J:** Clinical manifestations and natural history of diabetic nephropathy: *Clinical Nephrology*. Birinci baskı. Vora JP, Chattington PD, İbrahim H 2000, s:34.1-40.11

35. **Joles JA, Goor HV, Koomans HA:** Estrogen induces glomerulosclerosis in analbuminemic rats. *Kidney Int* 53:862-868, 1998

36. **Jones SL, Close CF, Mattock MB, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC:** Plazma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 298:487-490, 1989

37. **Kakucs R, Varbiro S, Szekacs B, Nadasy GL, Acs N, Monos E:** Direct relaxing effect of estradiol-17B and progesterone on rat saphenous artery. *Microvascular Research* 56:139-143, 1998

38. **Keaney JF, Shwaery GT, Xu A, Nicolosi RJ, Loscalzo J, Foxall TL, Vita JA:** 17
B-estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein
oxidation in hypercholesterolemic swine. *Circulation* 89:2251-2259, 1994
39. **Klein R, Klein BEK, Moss S, DeMets DL:** Proteinuria in diabetes. *Arch Intern Med*
148:181-186, 1988
40. **Kuhn FE, Mohler ER, Satler LF, Reagen K, Lu DY, Rackley CE:** Effect of high-
density lipoprotein on acetylcholine-induced coronary vasoreactivity. *Am J Cardiol* 68:1425-
1430, 1991
41. **Lane P, Gross SS:** Cell signaling by nitric oxide. *Seminars in Nephrology* 19:15-29,
1999
42. **Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjoostrom L:**
Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death. *BMJ* 289:1257-
1261, 1984
43. **Maack T, Johnson V, Kau ST, Figueiredo J, Sigulem D:** Renal filtration, transport
and metabolism of low-molecular weight proteins: A review. *Kidney Int* 16:251-270, 1979
44. **Manning PJ, Allum A, Jones S, Sutherland WHF, Williams MS:** The effect of
hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in Type II diabetes. *Arch Intern*
Med 161:1772-1776, 2001

45. **Manson JE, Martin KA:** Postmenopausal hormone replacement therapy. The N Engl J Med 345:34-40, 2001

46. **Miller VT, Barnabei V, Kessler C:** Effect of Estrogen or Estrogen/ Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. JAMA 273:199-208, 1995

47. **Mogensen CE:** Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. The N Engl J Med 310:356-360, 1984

48. **Mogensen CE, Christensen CK:** Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. The N Engl J Med 311:89-93, 1984

49. **Mogensen CE:** Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Diabetes 39:761-67, 1990

50. **Monster TBM, Jansen WMT, Jong PE:** Oral contraceptive use and hormone replacement therapy are associated with microalbuminuria. Arch Intern Med 161:2000-2005, 2001

51. **Moorhead JF, El-Nahas ME, Chan MK, Varghese Z:** Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease Lancet 11:1309-1311, 1982

52. **Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Charles MA, Bennett PH:** Assesment of risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch Intern Med* 151:1761-1765, 1991
53. **Neugarten J, Gallo G, Silbiger S, Kasiske B:** Glomerulosclerosis in aging humans is not influenced by gender. *Am J Kidney Dis* 34:884-888, 1999
54. **Notelovitz M:** Estrogen replacement therapy: indications, contraindications and agent selection. *Am J Obstet Gynecol* 161:1832-1841, 1989
55. **Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE:** Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 15:1190-1192, 1974
56. **Parving HH, Noer I, Deckert T:** The effect of metabolic regulation on microvascular permeability to small and large molecules in short- term juvenile diabetics. *Diabetologia* 12:161-166, 1976
57. **Parving HH:** Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *Journal Hypertension* 14 (suppl 2):89-94, 1996
58. **Polderman KH, Stehouwer CDA, van Kamp GJ, Dekker GA, Verheugt FWA, Gooren LJG:** Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med* 118:429-432, 1993

59. **Pootrmans JR:** Postexercise Proteinuria in Humans. JAMA 253:236-240, 1985
60. **Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M:** Long term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plazma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. Ann Intern Med 118:577-581, 1993
61. **Remuzzi A, Puntorieri S, Mazzoleni A, Remuzzi G:** Sex related differences in glomerular ultrafiltration and proteinuria in Munich-Wistar rats. Kidney Int 34:481-486, 1988
62. **Sakemi T, Baba N:** Castration attenuates proteinuria and glomerular injury in hyperlipidemic male Imai rats. Nephron 64:429-435, 1993
63. **Sakami T, Ohtsuka N, Shouno Y, Morito F:** Effect ovariectomy on glomerular injury in hypercholesterolemic female Imai rats. Nephron 72:72-78, 1996
64. **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 80:324-330, 1998
65. **Sasaki A, Oikawa S, Toyota T:** Microalbuminuria is closely related to diabetic macroangiopathy. Diabetes Research and Clinical Practice 44:35-40, 1999

66. **Shimomura H, Spiro RG:** Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes decreased levels of heparan sulfate proteoglycan and laminin. *Diabetes* 36:374-381, 1987
67. **Sotelo MM, Johnson SR:** The effect of hormone replacement therapy on coronary heart disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 26:313-327, 1997
68. **Speroff L, Glass RH, Kase NG:** Menopause and perimenopausal transition: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Altıncı baskı. Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds) Williams and Wilkins, Baltimore 1999, s:643-724
69. **Stehouwer CDA, Fisher HRA, Hackeng WHL, Ottolander GJH:** Identifying patients with incipient diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 150:373-375, 1990
70. **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* 57:1927-1935, 2000
71. **Stevenson JS, Crook D, Godsland F:** Influence of age menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 98: 83-90, 1993
72. **Stevenson JC:** Metabolic effect of the menopause and oestrogen replacement. *Baill Clin Obstet Gynecol* 10:449-467, 1996

73. **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* 107:1017-1021, 2000
74. **Torsio JF, Reger LA, Furcht LT:** Molecular mechanisms in basement membrane complications of diabetes. *Diabetes* 37:532-539, 1988
75. **Vane JR, Anggard EE, Botting RM:** Mechanisms of disease: regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 323:27-36, 1990
76. **Waldmann TA, Strober W, Mogielnicki RP:** The Renal handling of low molecular weight proteins. *J Clin Invest* 51:2162-2174, 1972
77. **Winocour PH, Durrington PN, Bhatnagar D, Ishola M, Mackness M, Arrol S:** Influence of early diabetic nephropathy on very low density lipoprotein (VLDL), intermediate density lipoprotein (IDL), and low density lipoprotein (LDL) composition. *Atherosclerosis* 89:49-57, 1991
78. **Wiseman M, Viberti G, Mackintosh D, Jarrett RJ, Keen H:** Glycaemia, arterial pressure and micro-albuminuria in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 26:401-405, 1984

79. **Yoshikawa Y, Yamasaki K:** Renal lesion of hyperlipidemic Imai rats:A spontaneous animal model of focal glomerulosclerosis. *Nephron* 59:471-476, 1991
80. **Yudkin JS, Forrest RS, Jackson CA:** Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 530-533, 1988

