

T.C.
Sosyal Sigortalar Kurumu
İstanbul Hastanesi
I. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Şef: Gyn.Op.Dr.Hulkiye Turgay

**KRONİK HEMODİALİZ ALTINDAKİ SON DÖNEM
RENAL YETMEZLİKLİ KADIN HASTALARDA
MENSTRÜEL DİSFONKSİYON VE HORMONAL PROFİL**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Besim Halûk Bacanakgil

İstanbul - 1991

Ö N S Ö Z

Dört yıllık uzun ve yorucu uzmanlık eğitimim süresince elinden gelen her türlü yardımı esirgemeyen, eşsiz bir çalışma ortamı sağlayan, yetişmemde çok büyük bir rolü olan hocam, şefim Dr.Hulkiye Turgay;

Yetişmemde emeği geçen, eşsiz deneyimlerinden yararlandığım hocamız Dr.A.B.Özbek;

Tezimi hazırlamamda bana yol gösteren ve yardımını esirgemyen Dr.F.Karakullukçu;

Başhekimimiz Dr.M.Atmanoğlu, Dr.R.Özveri, Dr.A.Ozgan, Dr.N.Demirci, Dr.M.Altınışik, Dr.Y.Karalı, Dr.S.Bozkurt, Dr.E.R.Bozkurt ve emekli olarak aramızdan ayrılan Dr.S.Dinçmen;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Asistan ve Doktor arkadaşlarıma;

Bütün klinik, doğumhane ve ameliyathane çalışanlarına teşekkür ederim.

KISALTMALAR

DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-SO ₄	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
E ₂	: Östradiol
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
GFR	: Glomerul Filtrasyon Miktarı
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon (= LRF, LHRH, LRH)
LH	: Lüteinizan Hormon
P	: Progesteron
PRL	: Prolaktin
RIA	: Rahim İçi Araç
SHGB	: Seks Hormon Bağlayan Globulin
TRH	: Tirotropin Releasing Hormon

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
Menstrüel Siklus ve Hipotalamik-Hipofizer-Gonadal Eksen.....	2
Kronik Böbrek Yetmezliği.....	6
Üremide Seksüel Fonksiyon.....	8
Üremi ve Gebelik.....	10
Üremide Ovulasyon.....	13
Üremide Hipotalamik-Hipofizer Fonksiyon.....	13
Üremi ve Prolaktin.....	17
Beta-Endorfinler ve Üremideki Rollerini.....	25
MATERYAL VE METOD	27
BULGULAR	29
TARTIŞMA	35
SONUÇ	39
ÖZET	40
KAYNAKLAR	41

G İ R İ Ő

Menstrüel siklus santral sinir sistemi, hipotalamus, hipofiz, overler arasında cereyan eden ve oldukça kompleks ilişkileri gerektiren bir fizyolojik olaydır. Böyle hassas ilişkiler temelinde ortaya çıkan bir olayın vücut homeostazını bozan kronik böbrek yetmezliği gibi sistemik bir hastalıktan etkilenmemesi mümkün değildir. Üremik hastalarda menstrüel disfonksiyon önemli bir sorundur. Bu sorun, özellikle genç hastalarda kendini daha da belli eder. Jinekologlar, bu hastalarda ortaya çıkan siklus düzensizlikleri, kanama anormallikleri, infertilite, libido ya da orgazm kaybı gibi sorunlar ile karşılaşmaktadırlar. Bu çalışmada, kronik hemodializ tedavisi altındaki kadın hastaların menstrüel fonksiyonlarını araştırmayı ve hastaların hormonal profillerini çıkarmayı amaçladım.

GENEL BİLGİLER

I. MENSTRÜEL SIKLUS VE HİPOTALAMİK-HİPOFİZER-GONADAL EKSEN

Menstrüel siklus santral sinir sistemi, hipotalamus, hipofiz ve overler arasında karşılıklı bilgi alışverişine dayalı, düzenleyici mekanizmalarla kontrol edilen, spesifik hormon örnekleri ile karakterize, ovulasyonlu bir çalışma düzenidir.

Bir dekapeptid olan GnRH, medial bazal hipotalamusda bulunan nöronlarda (özellikle nucleus arcuatus) sentezlenir, pulsatil bir tarzda hipotalamik-hipofize portal sisteme verilerek ön hipofizer ulaşır, LH ve FSH'nın hem sentezini hem de salınımını kontrol eder.

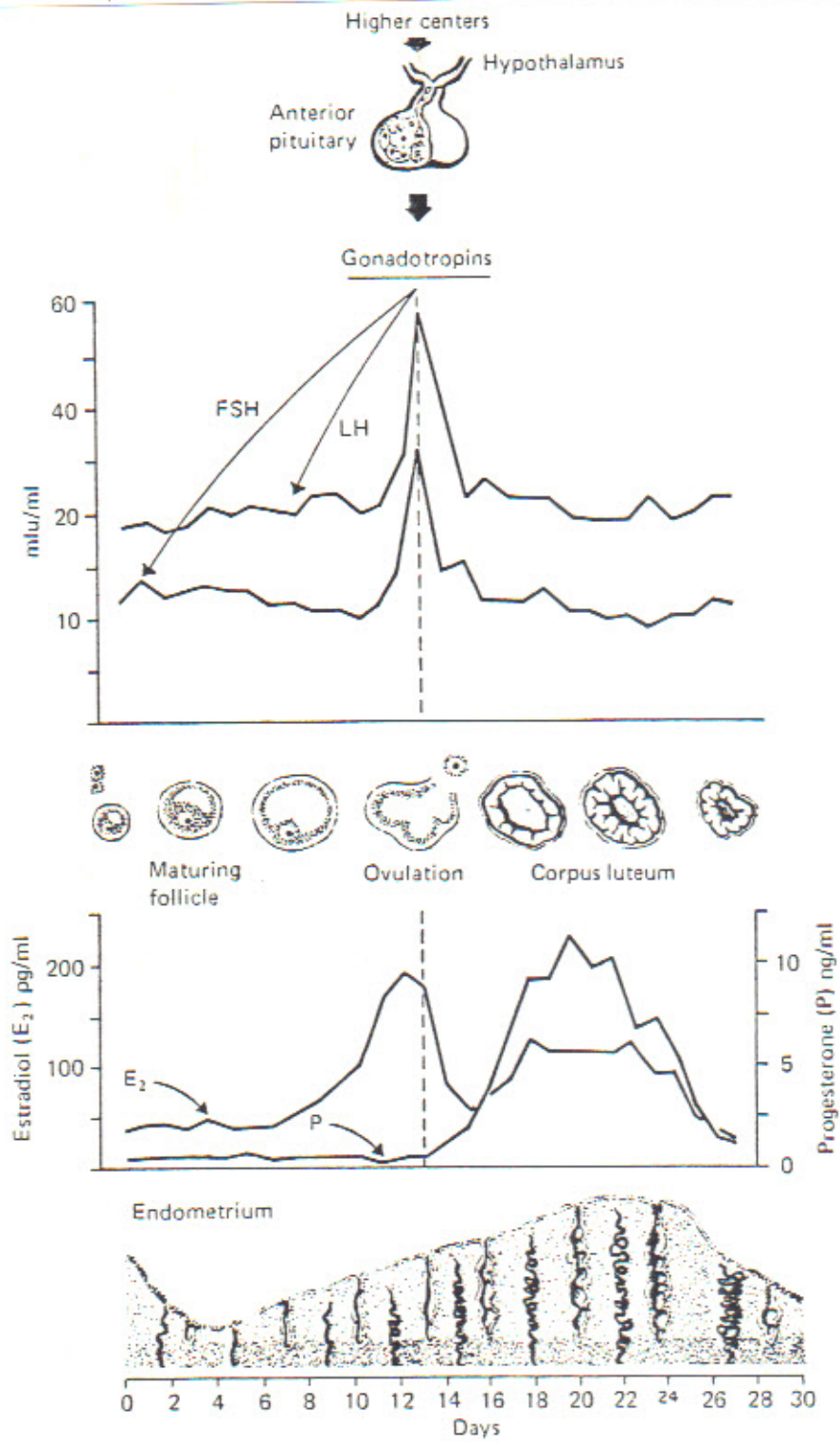
GnRH, hipofizer gonadotropinlerin normal sentez ve sekresyonunda önemli bir rol oynamasına karşın dolaşımdaki gonadotropin seviyelerinin esas düzenleyicileri overyal steroidlerdir; özellikle östradiol. Bu düzenleyici etki pozitif ve negatif feedback mekanizmalarla gerçekleşir.

Östradiolün negatif feedback etkisi hipofizer seviyededir. Pozitif feedback etkisi, GnRH sekresyonundaki değişiklikler ile hipotalamik seviyede olabilir ise de esas olarak hipofizer seviyede meydana gelir. Progesteron ise etkisini hipotalamik seviyede gösterir.

Menstrüel siklus fonksiyonel olarak foliküler, ovulatuvar ve luteal fazlardan meydana gelir. Erken ve midfoliküler faz süresince periferik östradiol seviyeleri düşüktür. Bu düşük östradiol seviyeleri hipofiz üzerinde negatif feedback etki gösterir ve LH-FSH bazal seviyelerde kalır. Overyal folikül geliştikçe östradiol sekresyonu artar. FSH, granuloza hücre proliferasyonunu ve aromataz aktivitesini indükler. Östradiol granuloza hücrelerinde FSH'nın mitojenik etkisini artırır. Gittikçe yükselen periferik östradiol seviyesi belli bir değerin üzerine çıktığında (200-300 pg/ml) ve belirli bir süre devam ettiğinde (en az 50 saat) pozitif feedback etki gerçekleşir ve siklus ortasındaki LH-FSH tırmanması (surge) meydana gelir. LH tırmanmasına cevaben Graaf folikülü rüptüre olur, ovum harice atılır ve corpus luteum meydana gelir. Corpus luteum belirgin miktarda progesteron yanında az miktarda da östradiol sentezler ve salgılar. Progesteron, luteal faz süresince östradiolün pozitif feedback etkisini bloke eder. Progesteron sekresyonundaki artış sekretuvar endometriuma neden olur. Gebelik oluşmazsa corpus luteum spontan olarak geriler, steroid hormon seviyeleri düşer. Sonuçta insana ve birkaç memeliye özgü fizyolojik bir olay olan menstrüasyon kanaması başlar. Bütün bu olaylar Şekil 1'de özetlenmiştir(1,2).

Normal bir menstrüel fonksiyon için şunlara gereksinim vardır:

- 1- Santral sinir sisteminden hipotalamusa uygun bir nörohormonal uyarı ve bunun sonucunda GnRH'nın pulsatil salınımı.
- 2- GnRH pulslarına yanıt olarak hipofizden yeterli ve dengeli bir FSH-LH salgılanması.
- 3- Folikülleri olan aktif overlerin varlığı.
- 4- Uterus, serviks ve dışı açıklığı intakt bir akım yolunun varlığı.
- 5- Hipotalamus-hipofiz-over ekseninin fonksiyonunu bozabilecek metabolik, hormonal, otoimmün hastalıkların veya kronik beslenme bozukluklarının bulunmaması.



Şekil 1 - Hipofizer, ovaryel olaylar ve menstrüel siklus

Menstrüel siklus, yukarıdaki organlar arasında bulunan hassas bir dengenin, ilişkinin üzerine inşa edilmiştir. Herhangi bir seviyedeki bozukluk sonucunda kanama ve ritm anormallikleri ortaya çıkmaktadır. Tablo 1'deki nedenlerden biri de "kronik böbrek yetmezliği" dir(3).

Tablo 1 - Anormal Uterin Kanama Nedenleri

Ovulasyonlu Kanamalar	Ovulasyonsuz Kanamalar
1- Gebelik ve komplikasyonları	1- Hipotalamus - hipofiz aksı düzen- sizlikleri
2- Uterus, serviks ve vaginaya ait Enfeksiyon Polipler RİA Submüköz myomlar Neoplazmalar	Psikojenik stres Polikistik over hastalığı Beslenme bozuklukları
3- Menstrüel sıklusa ait nedenler Polimenore Siklus ortası kanamaları Halban hastalığı Düzensiz dökülme	2- Overlere ait nedenler Prematür menopoz Kromozom anomalileri (x mozayığı) Östrojen salgılayan tümörler
4- Kan hastalıkları Aplastik anemi Pıhtılaşma faktörü anormallikleri Trombosit anormallikleri Demir eksikliği anemisi	3- Glandüler hastalıklar Hipotiroidizm Adrenal hiperplazi Diabetes mellitus
5- İyatrojenik Antikoagulanlar	4- Kronik hastalıklar Karaciğer sirozu KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ
	5- Diğer Uygunsuz hormon tedavisi Oral kontraseptifler

II. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ

Böbrekler, vücut homeostazisinin sürdürülmesinde çok önemli görevleri olan hayati organlardır. Bu görevleri Tablo 2’de özetlenmiştir(4).

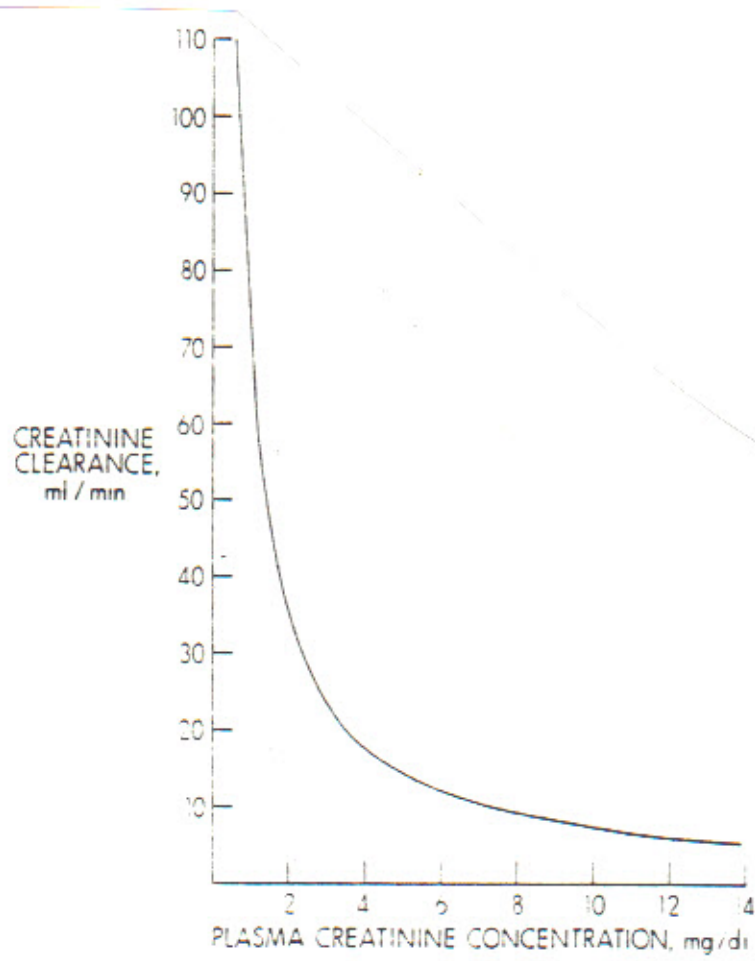
Tablo 2 - Böbreklerin Temel Fonksiyonları

- 1- Vücut sıvılarının iyonik bileşiminin ve volümünün sürdürülmesi
- 2- Metabolik yıkım ürünlerinin ifrazı-üre, ürik asid, kreatinin gibi
- 3- Toksinlerin, ilaçların ve onların metabolitlerinin eliminasyonu ve detoksifikasyonu
- 4- Kan basıncının ve ekstraselüler sıvı volümünün endokrin regülasyonu
- 5- Eritrosit kitlesinin kontrolü
- 6- Mineral metabolizmasının endokrin kontrolü
- 7- PEPTİD HORMONLARIN KATABOLİZMASI ve DEGRADASYONU
- 8- Küçük moleküler ağırlıklı proteinlerin katabolizması
- 9- Metabolik interkonversiyonlar: glukoneogenezis, lipid metabolizması

Böbreğin fonksiyonu en iyi serum kreatinin ve kreatinin klirensi ile değerlendirilir. Bu iki parametre arasındaki ilişki Şekil 2’de görülmektedir(4).

Kronik böbrek yetmezliği her iki böbreğin ilerleyici, dönüşümsüz hasarı ile karakterize bir hastalık sendromudur(5). Aylar hatta yıllar zarfında gelişir ve sinsi bir şekilde ilerler. Klinik belirtiler ortaya çıktığında ise % 80’den daha fazla bir renal hasar söz konusudur.

Glomerulonefrit ve nefroskleroz, kronik böbrek yetmezliğinin en sık görülen nedenleridir(5).



Şekil 2 : Kreatinin klirensi ve kreatinin konsantrasyonu arasındaki ilişki. Plazma kreatinin konsantrasyonu-glomerular filtrasyon miktarı tarafından belirlendiğinden kreatinin klirensi glomerular filtrasyon miktarının doğru bir göstergesidir.

Hastalığın ilerleyişi 3 safhada gerçekleşir:

1- Renal fonksiyon azalmıştır, ancak metabolik yıkım ürünleri birikmez. Hasta asemptomatiktir.

2- GFR yaklaşık normalin % 25'ine düştüğünde renal yetmezlik ortaya çıkar. Serum kreatinin ve kan üre nitrojen seviyesi hafif yükselmiş-

tir. Buna karşın hastanın önemli bir yakınması yoktur.

3- GFR normalin % 5-10'un altına düştüğünde ise son safha renal hastalık söz konusudur. Hasta semptomatiktir.

Son safha renal hastalık "üremik sendrom ya da üremi" olarak adlandırılan bir semptomlar kompleksi ile karakterizedir (Şekil 3)(5).

Kronik böbrek yetmezliği aynı zamanda toksik bir hastalıktır. Üremi semptomları, kısmen dializbl maddelerin renal ekskresyonlarının yetmezliğinden dolayı birikmelerine bağlıdır. Üre, ürikasit, kreatinin, guanidinler, aminler, fenoller, indoller, orta moleküler ağırlıklı polipeptid-ler üremik sendrom patogenezinde rol alan toksinlerdir. Bunlar arasında özellikle "guanidinosüksinik asit" son safha renal hastalıkta belirgin şekilde yükselmiştir ve kolayca dializ ile ortamdan uzaklaştırılmaz. Guanidinosüksinik asit ve orta moleküler ağırlıklı polipeptidler birçok üremik problemde sorumlu tutulurlar(4,5).

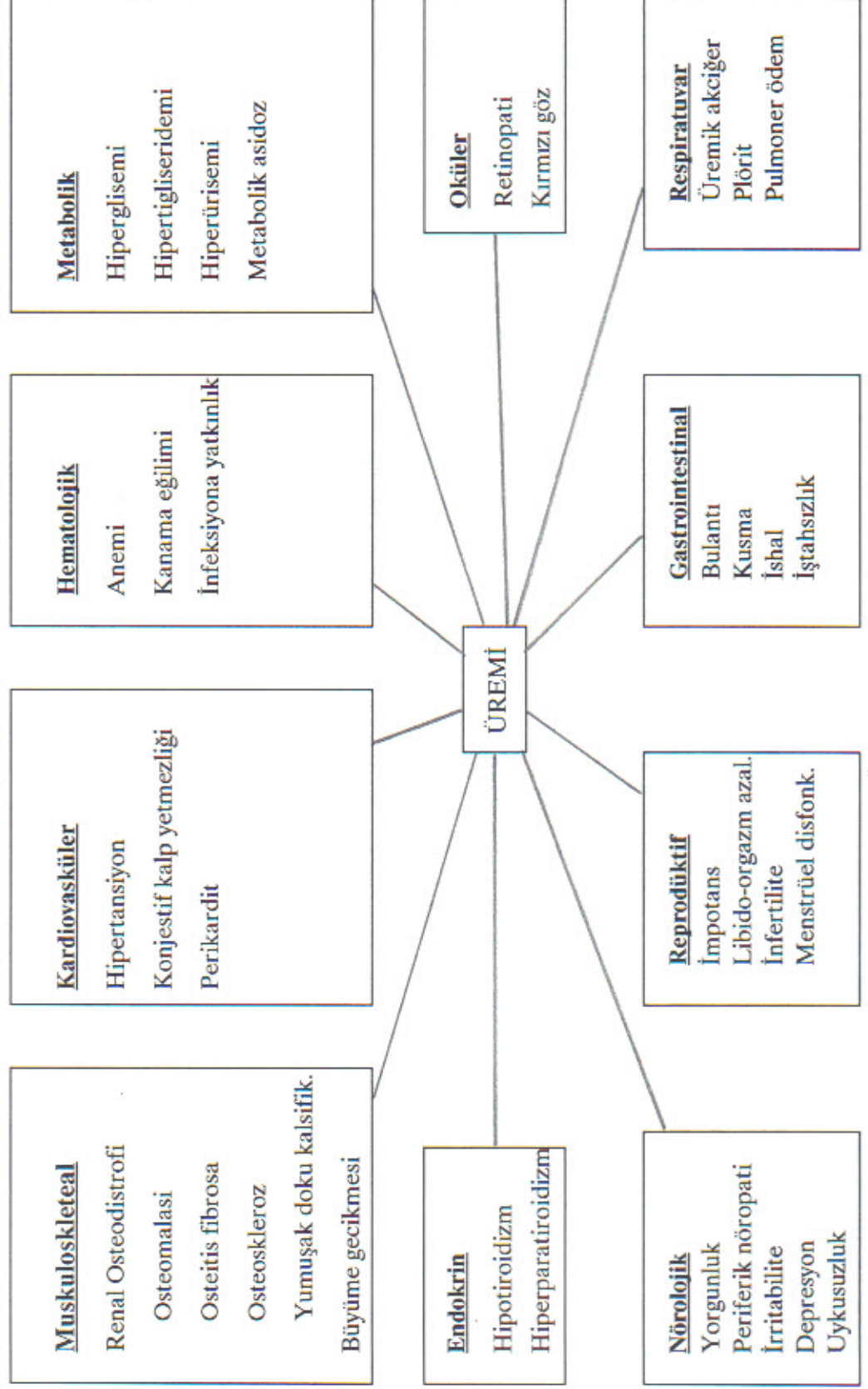
III. ÜREMİDE SEKSÜEL FONKSİYON

Seksüel disfonksiyon (libido ya da orgazm kaybı) ağır renal yetmezlikli kadınlarda yaygındır(6,7).

Kronik renal yetmezlikli hastalarda üreminin şiddeti ile seksüel istek ve aktivite arasında ters bir ilişki vardır. İlerleyen azotemi ile birlikte libido azalır ve hasta gerçekten seksten uzaklaşır(6).

Üremik hastalardaki nöropati, psikojenik instabilite, emosyonel stres, depresyon ve bitkinlik de seksüel fonksiyonun bozulmasına katkıda bulunur(5).

Genellikle seksüel disfonksiyon, dializin başlamasından sonra daha da ağırlaşır. Seksüel fonksiyondaki bu gerileme normal kadınlarda ilerleyen yaşla birlikte görülen gerilemeden daha hızlıdır(7).



Şekil 3 - Üreminin sistemik etkileri

Bozulmuş olan seksüel fonksiyon, başarılı renal transplantasyondan sonra düzelir(6,7).

Dializ ile seksüel aktivitedeki bozulmanın derecesi ve renal transplantasyondan sonra seksüel aktivitedeki düzelme üremik erkekler ile karşılaştırıldığında üremik kadınlarda daha az belirgindir(7).

Üremik kadınlarda görülen anormalliklerden biri de hiperprolaktinemidir ve hiperprolaktinematik hastalardaki seksüel disfonksiyon çok daha belirgindir(7).

Prolaktin, hipotalamustan GnRH salınımını azaltır ve sonuçta plazma gonadotropin ve testosteron seviyeleri düşer. Aynı zamanda GnRH, seksüel davranışın kontrolünde de bir nörotransmitter olarak rol oynar. Bundan dolayı hiperprolaktinemide GnRH azaldığı için sonuçta libido kaybı görülmektedir(8).

Üremik kadınlarda androjenlerle tedavinin seksüel fonksiyon üzerinde bir etkisi olmamaktadır(7). Ayrıca, seksüel disfonksiyonun tedavi gerektirmeyeceği de söylenmektedir(9).

IV. ÜREMİ VE GEBELİK

Gebelikte böbrek fonksiyonları değişmiştir. Gebelik öncesi normal kabul edilen renal fonksiyon değerleri gebelik söz konusu olduğunda patolojik bir anlam ifade edebilir. Gebelik ve üremi arasındaki etkileşim hem anne, hem de bebek için bir risk getirir.

Gebelikte renal plazma akımı önemli miktarda artar. Bu değişiklik artmış kardiak output ve azalmış renal vasküler dirence bağlıdır. Normal bir gebelik süresince GFR yaklaşık % 50 oranında artar. Bu artış, renal plazma akımındaki artıştan daha fazladır. Glomerül filtrasyonundaki artış, kan üre nitrojen ve serum kreatinin seviyelerinde düşüğe yol açar. Kan üre nitrojen değeri 13 mg/dl'den yukarı ve serum kreatinin seviyesi

0,8 mg/dl'den yukarı ise patolojiktir. Kreatinin klirensi ilk trimestir boyunca 150 ml/dk'dan daha fazla olabilir(10).

GFR, 50 ml/dak'ya düşünceye kadar serum kreatinin ya da kan üre nitrojeninde az bir değişiklik görülür. Tek bir anormal kreatinin klirensi (125 ml/dak'nın altında) renal hastalığı göstermez. Başka ölçümlerde de anormalliğin sebat etmesi gerekir(10).

Renal hastalık üzerinde gebeliğin uzun süreli etkisinin ne olduğu tartışmalıdır. Hastanın serum kreatinin seviyesi % 1,5 mg'dan daha düşük ise gebeliğin hastanın renal hastalığının uzun süreli prognozu üzerindeki etkisi daha azdır. Buna karşın serum kreatinin seviyesi % 1,5 mg'dan daha fazla ise gebelik süresince renal fonksiyonda önemli derecede azalma görülür ve bazı hastaların renal fonksiyonları doğumdan sonra düzelmez. Bu bozulma daha çok difüz glomerulonefritli hastalarda meydana gelir(10).

Renal yetmezlik gelişirse gebeliğin sonlandırılması olayı geri döndürmeyebilir. Bu nedenle, tıbbi tahliye gebe olan ve serum kreatinin seviyesi % 1,5 mg'ı aşan hastaların tümü için söz konusu değildir(10).

Renal fonksiyon iyi durumda ise kronik böbrek hastalarının % 80'den fazlası yaşayan bir bebeğe sahip olur.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmaya göre; canlı doğum oranı % 92, yaşayan bebek oranı % 84'dür. Canlı doğan bebeklerin % 61'i ise prematüre idi. Ölü doğum ve neonatal ölüm oranı çok düşüktür(11). Bu çalışmadaki hastaların tümü orta derecede renal yetmezliğe sahiptiler.

Üremik kadınların fertilitesi hemodializ öncesi ve sonrasında azalmıştır. Hemodializ hastalarında 20 civarında miadında, başarılı gebelik bildirilmiştir(7,12). Fetal sağkalım oranı yaklaşık % 50'dir(12). Kronik hemodializ hastalarının çoğunda preterm doğum meydana gelir(10,12). Progesteron dializ esnasında uzaklaştırılır ve bundan dolayı da parenteral progesteron terapisi önerilmiştir(10).

Hemodializ tedavisindeki gebe hastaların tümü dializ süresince titizlikle izlenmelidir. Dializ esnasında çoğu kez kan basıncında geniş dalgalanmalar meydana gelir. Bu, fetal distrese neden olur. Bu nedenle geç gebelikte dializ süresince fetal kalp hızı monitorize edilmelidir. Hasta sol yanına yatırılmalıdır, böylece uterus vena cava'dan uzaklaşmış olur. Gebe hastalarda kompanse kronik respiratuvar alkaloz mevcut olduğundan serum bikarbonatındaki büyük düşüşler önlenmelidir. Hızla hipoglisemi gelişebileceği için glukoz içeren dializat kullanılmalıdır. Dializ seansları arasında kilo artışı 0.5 kg ile sınırlandırılmalıdır. Bu hastalarda anemi sık görülen bir problem olduğundan hematokrit % 25'den yukarıda tutulmalıdır(10).

Bu hastalarda sezaryen rutin olarak gerekli değildir. Yalnızca obstetrik endikasyonlar varsa yapılmalıdır(10).

Üremik hastaların bozulmuş olan fertilitesi, renal transplantasyondan sonra düzelir ve gebelik sayısı artar(7,10,12,13,14).

Gebe kalmadan önce, renal allograftlı kadınlar transplantasyondan sonra 2 ile 5 yıl kadar bir süre beklemelidirler(10).

Bu hastaların yaklaşık % 50'si 36. haftadan önce doğum yapar. Preterm doğum, erken membran rüptürü ve fetal gelişme geriliği sıklıktır(10,12).

Üremik dializ hastalarında olduğu gibi renal transplantasyon yapılan gebelerde fetus seri ultrasonografi ve non-stres test ile izlenmelidir.

Mümkünse vajinal doğum tercih edilmelidir. Travay ve doğum normal seyreder. Sezaryen obstetrik endikasyonlar varsa yapılmalıdır. Transplante edilen böbrek nadiren vajinal doğuma engel olur(10,12).

V. ÜREMİDE OVULASYON

Renal transplantasyon yapılan kadınlarda gözlenenin aksine üremik kadınlarda (dializ gören ya da görmeyen) gebeliklerin çok az sayıda oluşu ovulasyonun seyrek olarak meydana geldiğini gösterir.

Üremik kadınların çoğu anovulatuvarıdır(7,9,15,16,17,18,19). Anovulasyon esas olarak hipotalamik disfonksiyona bağlıdır(7,17,18).

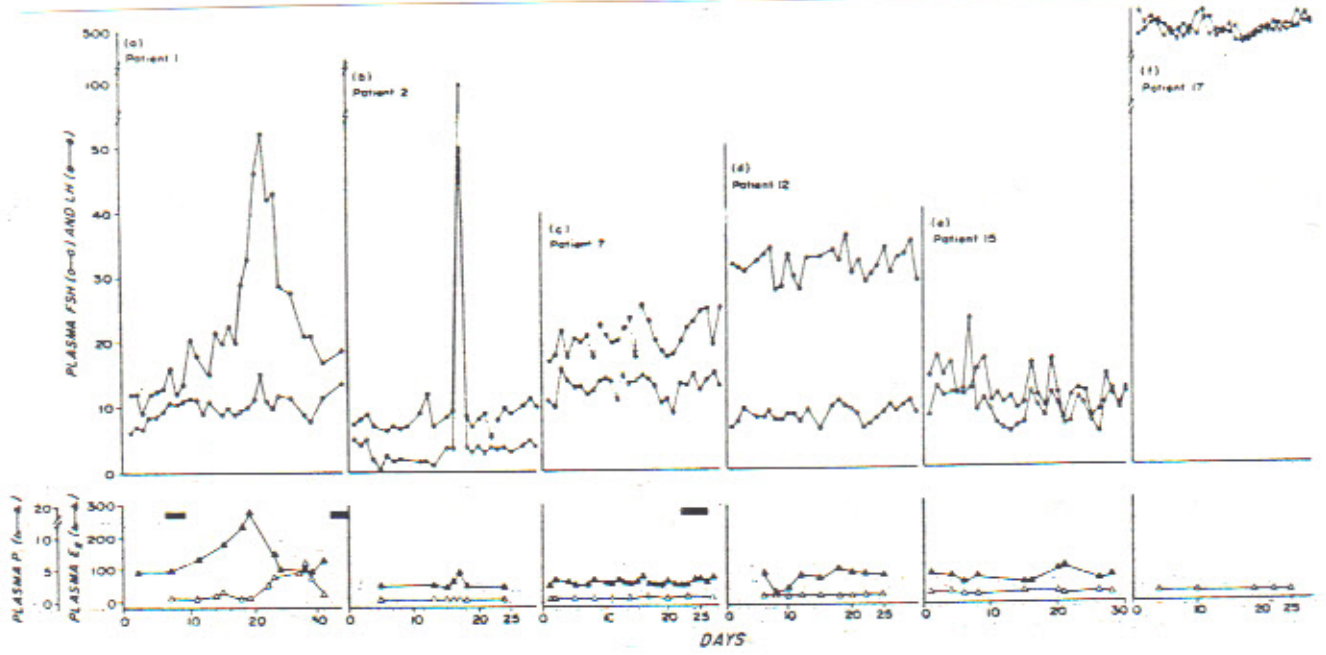
Menstrüasyon gören 3 kronik hemodializ hastasında 2 ay süreyle fern testi, spinnbarkeit, vajinal sitoloji ve bazal vücut ısısı ile progestasyonel etkilerin saptanılmasına çalışılmış ve yalnızca bir hastada ovulasyon gözlenmiştir(20). Bu 3 hastada siklus düzensiz olup, endojen kreatinin klirensi 1 ml/dak idi.

Dolaylı olarak progestasyonel etkilerin saptanıldığı bu çalışmadaki bulgular luteal faz serum progesteron artışlarının ya da siklus ortası LH tırmanmalarının (surge) yetersizliğinin gösterilmesi ile doğrulanmıştır(9,15,16,17,18,19). Çalışma yapılan hastaların çoğunda siklus ortası LH-FSH tırmanmaları yoktur ve luteal yetmezlik mevcuttur (Şekil 4)(17).

VI. ÜREMİDE HİPOTALAMİK-HİPOFİZER FONKSİYON

Premenopozal üremik kadınlarda amenore ve anovulasyon prevalansı yüksektir. Buna karşın bazal gonadotropin seviyeleri normal ya da minimal yükselmiştir(9,15,16,17,18,21,22,24). Bu nedenle, hipotalamik-hipofizer fonksiyonun araştırılmasına yönelinmiştir.

Kronik hemodializ hastalarında hipofizer fonksiyon GnRH stimülasyon testleri ile değerlendirilmiştir. Bu amaçla hastalara 100 µgr i.v. bolus tarzında GnRH verildikten sonra LH ve FSH seviyeleri ölçülmüştür. GnRH'ya LH ve FSH yanıtları yeterli-aşırı-uzamış-gecikmiş-körelmiş şeklinde olmuştur(16,18,21,23,24).

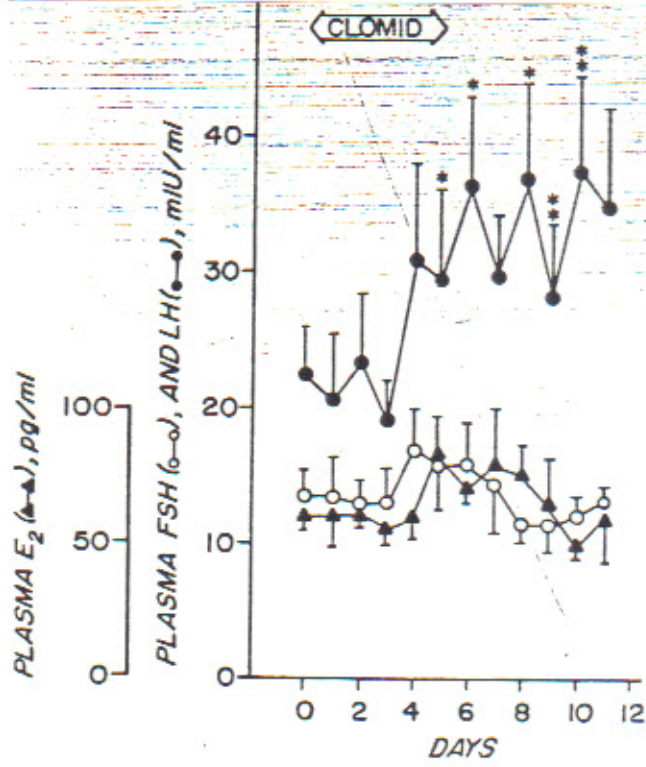


Şekil 4 : Kronik renal yetmezlikli 6 kadında 30 günlük bir süre boyunca plazma FSH, LH, E₂ ve P seviyeleri

a) Normal ovulatuvar örnek. b) Ovulasyonsuz spontan gonadotropin tırmanmaları. c) Asiklik anovulasyon, d) Asiklik anovulasyon, e) Asiklik anovulasyon, plazma LH seviyeleri yükselmemiş, f) Primer ovaryel yetmezlik; bütün gözlem periodu boyunca plazma E₂ saptanmamıştır.

GnRH'ya gecikmiş-körelmiş gonadotropin yanıtı konservatif tedavi altındaki kronik renal yetmezlikli genç kızlarda da gözlenmiştir(22).

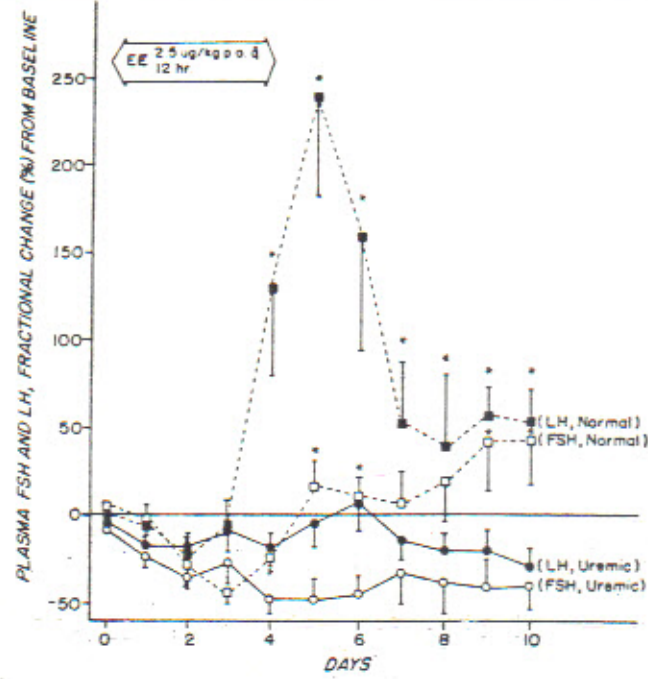
Hipotalamik-hipofizer fonksiyon klomifen testi ile de değerlendirilmiştir(17). Bilindiği üzere klomifen, hipotalamik düzeyde etki ederek endojen östrojenlerin negatif feedback etkisini bloke eder ve sonuçta gonadotropin sekresyonu artar. 7 premenopozal kronik hemodializ hastasına 5 gün süreyle günde 100 mg klomifen verilmiş ve plazma LH-FSH-E₂ seviyeleri ölçülmüştür. Bunlarda sırasıyla % 64-% 25 ve % 36'lık bir fraksiyonel artış meydana gelmiştir (Şekil 5).



Şekil 5 : Kronik renal yetmezlik 7 kadında klomifen sitrat'a hormonal yanıtlar *p<0.05, ** p<0.01

Bu hastalarda östrojenin pozitif feedback etkisini değerlendirmek için etinilöstradiol stimülasyon testi uygulanmıştır. Etilinil-östradiol verilmesinden sonra LH ve FSH seviyelerinde herhangi bir artış olmamıştır (Şekil 6)(17).

Üremik kadınlarda siklik LH salınımı ile ilişkili olan pozitif östradiol feedback mekanizması bozulmuştur, buna karşın tonik gonadotropin sekresyonunu idare eden negatif östradiol feedback mekanizması nitel olarak korunmuştur ve hipofizer-ovaryel eksen intaktır. Ancak klomifene yanıtlar yeterli olmadığı için negatif feedback mekanizma nicelik bakımından anormal olabilir(7,17).

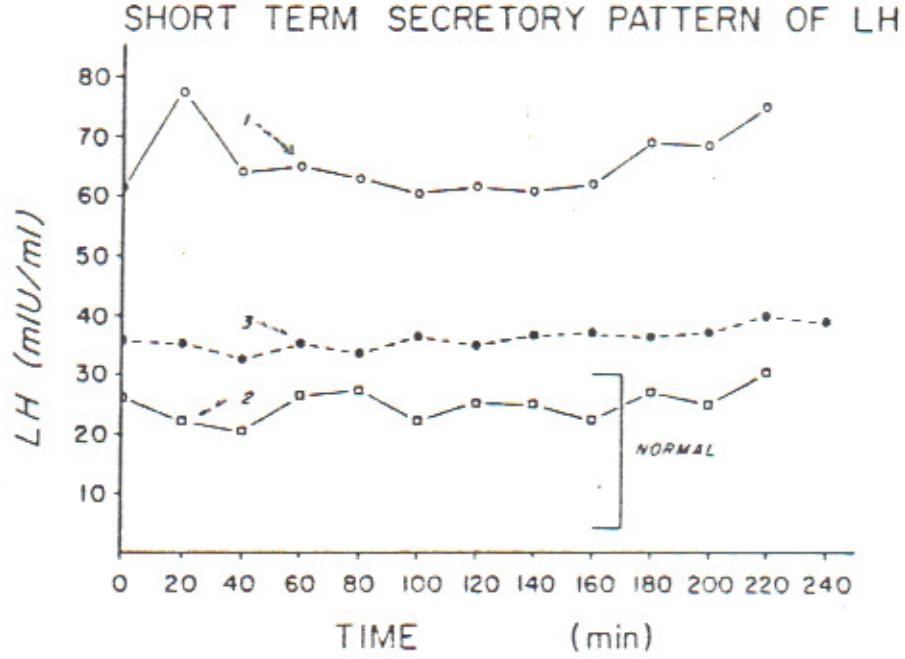


Şekil 6 : 4 normal kadın ve sekiz üremik hastada etinil östradiol'e plazma gonadotropin yanıtları. * p değerleri <0,05'den <0,001'e sıralıdır.

Üremik kadınlarda hipotalamik disfonksiyon ayrıca, LH'nın spontan-pulsatil salınımının olmayışının saptanması ile de gösterilmiştir (Şekil 7)(16).

Üremik hemodializ hastalarında plazma GnRH seviyeleri yükselmiştir(25). Bu sonuç kısmen primer gonadal yetmezliğe atfedilmiş ve azalmış feedback inhibisyona bağlanmıştır. Bununla birlikte üremik kadınlarda primer ovaryel yetmezliğin görülmesi her zaman mutad değildir(17).

Üremik kadınlardaki gonadal yetmezliğin biri gonadal diğeri hipotalamik düzeyde olan iki defekte sekonder olduğu ileri sürülmüştür(24). Fakat, üremik gonadal disfonksiyon esas olarak hipotalamik-hipofizer fonksiyonun anormalliğine bağlıdır.



Şekil 7 : Kısa süreli sekretuar LH örneği. Hasta 1,2 ve 3'de 20 dakika aralarla yapılan seri LH örneklemelelerinde normal pulsatil salgı- nım örneği görülmemektedir.

VII. ÜREMİ VE PROLAKTİN

Prolaktin, omurgalı canlılarda oldukça farklı işlevleri olan bir polipeptid hormondur. Memelilerde esas görevi üreme sistemi ve süt salgı- sının başlatılmasıyla ilgili olup, türlerin devamlılığının sağlanması için mut- laka gereklidir. Vücuttaki birçok dokuda kendine ait reseptörleri bulunur. Bu yüzden yalnız üremeyle ilgili değil, vücudun birçok işlevleri ile ilgili bir hormondur. Birçok fizyolojik durum (uyku, gebelik, laktasyon, koit sonrası v.s.) yanında birçok patolojik durumda da (Tablo 3) kan seviyesi yükse- lir(8).

Tablo 3 - Patolojik Hiperprolaktinemi Nedenleri

- 1) Hipotalamik nedenler
 - Tümörler
 - İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, Tbc, histiositoz)
 - Psödötümör serebri
 - Kranial irradasyon
- 2) Hipofizer nedenler
 - Prolaktinoma
 - Akromegali
 - Cushing hastalığı
 - Hipofiz sapı kesisi
 - Boş sella sendromu
 - Tümörler
 - İnfiltratif hastalıklar
- 3) İlaçlar
 - Nöroleptikler (Berfenazin, Flufenazin, Torazin, Promazin, Triflaperazin, Haloperidol, Klorpromazin) ve diğer dopamin reseptör blokerleri (Metoklopramid, Sülpinid, Domperidon)
 - Antidepresifler (Amoksapin, İmipramin, Amitriptilin)
 - Antihipertansifler (Alfa-metildopa, Rezerpin)
 - Östrojenler
 - Opiatlar
 - Verapamil
 - Simetidin
- 4) Primer hipertiroidizm
- 5) "KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ"
- 6) Siroz
- 7) Nörojenik
- 8) Stres
- 9) İdiopatik

Üremik kadın dializ hastalarının % 73-91'inde hiperprolaktinemi görülür(17,23,26). Erkek hastalardaki hiperprolaktinemi oranı ise daha düşüktür (% 25-57)(23,26).

Hiperprolaktinemi de LH'nın pulsatil salınımı ya tümüyle ortadan kalkmakta ya da amplitüdü ve sıklığı azalmaktadır. Hiperprolaktinemin düzelmesiyle bu durum da düzelmektedir. Östrojen bu hastalarda pozitif feedback etkisini gösterememektedir(8).

Ayrıca, hipofizdeki GnRH reseptörleri de inhibe olmaktadır, bunun muhtemel nedeni de hiperprolaktineminin GnRH pulsatilitesini bozmasıdır. Bunun dışında prolaktin, gonadotropinlerin overlere etkisini de önlemektedir. Overlerde steroid sentezi bozulmakta, corpus luteum yeterli düzeyde hormon salgılayamamaktadır. Tüm bu etkileşimler sonucunda hastada değişik klinik tablolar ortaya çıkmaktadır (Tablo 4)(8).

Tablo 4 - Hiperprolaktineminin Endokrin Sonuçları

Klinik

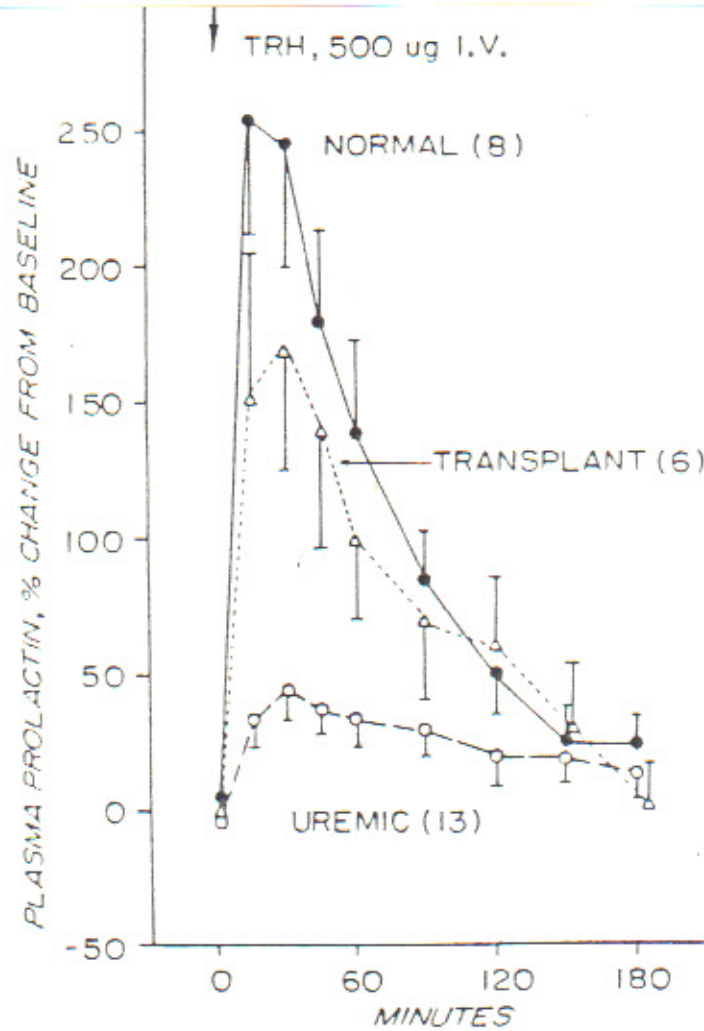
- Gecikmiş püberte
- Galaktore
- Amenore
- Anovulatuvar siklus
- Oligomenore
- Menometroraji
- Hirsutizm
- Luteal faz defekti
- Ovulatuvar siklus + infertilite

Biokimyasal

- Yükselmiş PRL
- LH pulsatilite bozukluğu
- Östrojenin LH üzerine pozitif feedback etkisinin yokluğu
- Hipoöstrojenemi
- Testosteron, DHEA ve DHEA-SO₄ yükselmesi
- Dihidrotestosteron ve SHBG azlığı

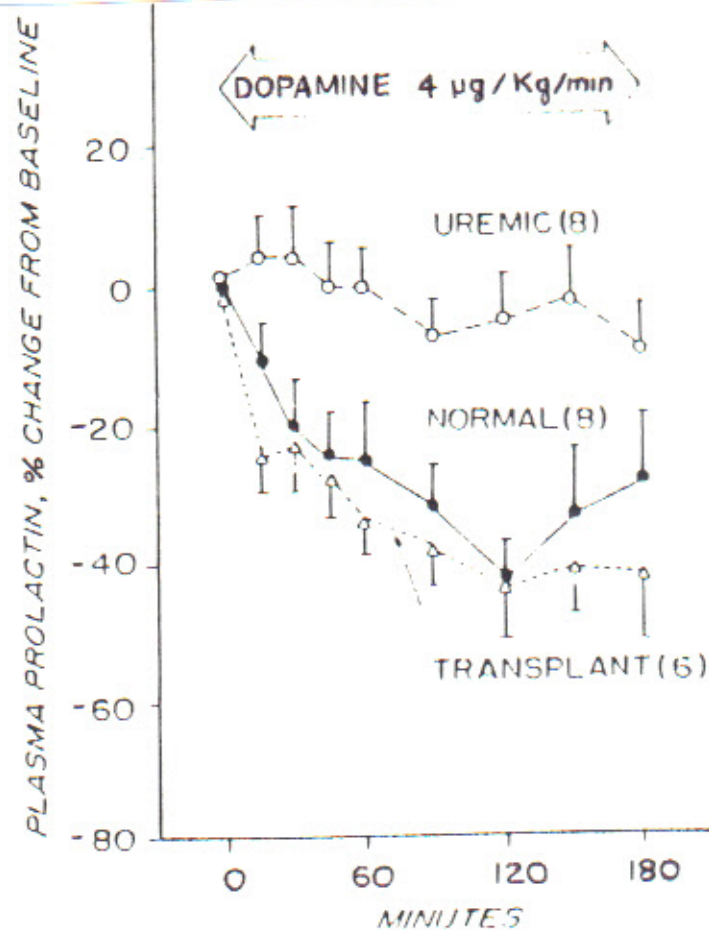
Böbrek fonksiyonları bozuldukça serum PRL seviyeleri yükselir(21,22,23,27). Bunun aksine, serum kreatinin ve PRL seviyeleri arasında korelasyonun olmadığı da bildirilmiştir(26).

TRH verilmesine prolaktin, gecikmiş ve azalmış bir şekilde yanıt vermiştir (Şekil 8)(21,23,26) ya da prolaktin yanıtında artış olmamıştır(28). Metoklopramid(21) veya klorpromazin(28) verilmesine de PRL yanıtı körelmiştir ve artış söz konusu değildir.

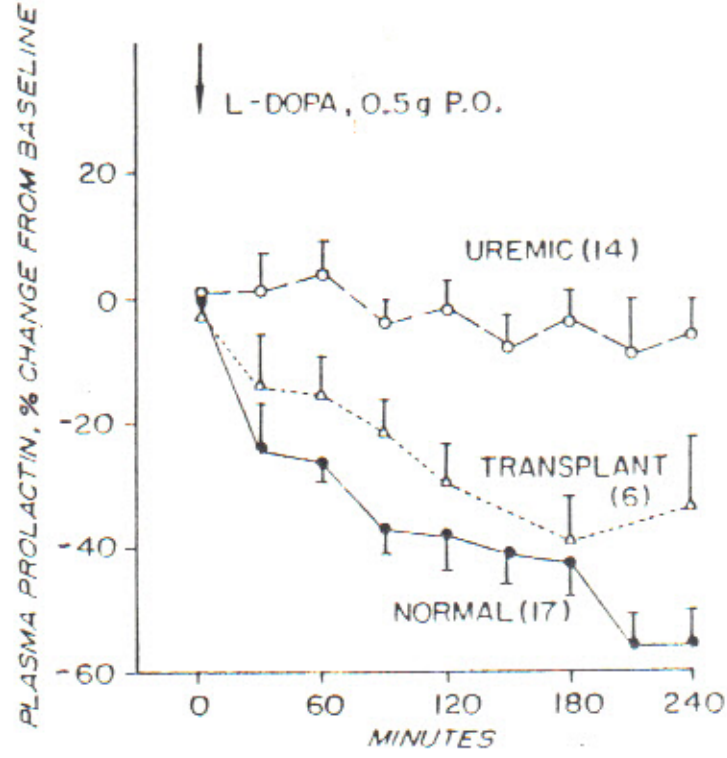


Şekil 8: Normal (●-●), üremik (○-○) ve renal transplantasyon yapılmış (Δ--Δ) olgularda TRH verilmesinden sonra plazma PRL seviyelerindeki değişiklikler. Parantez içindeki rakamlar olgu sayılarıdır.

Dopamin infüzyonu ve/veya L-dopa verilmesinden sonra hastalarda anlamlı bir PRL süpresyonu sağlanamamıştır (Şekil 9 ve 10)(21,26,28).

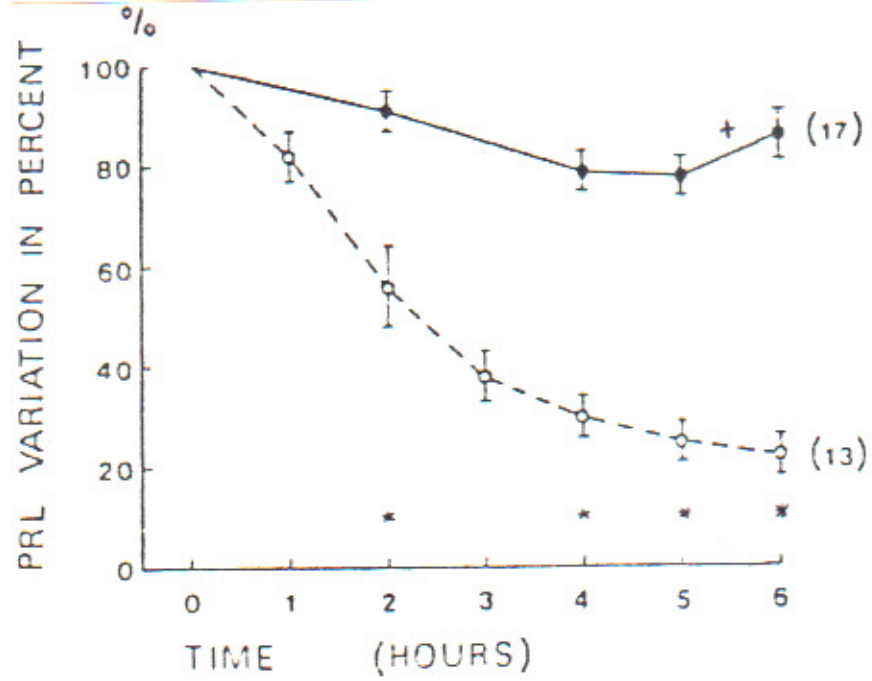


Şekil 9:Normal (●-●), üremik (○-○) ve renal transplantasyon (Δ -- Δ) yapılmış olgularda plazma PRL seviyeleri üzerinde dopamin infüzyonunun etkisi.

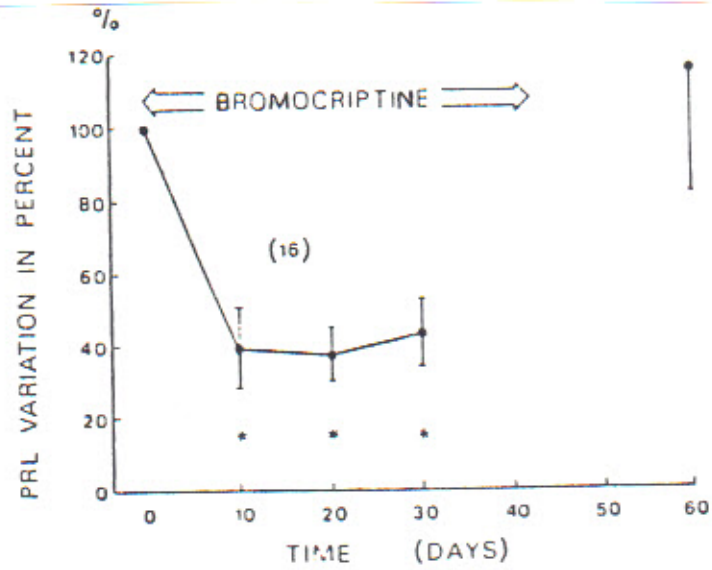


Şekil 10: Normal (●-●), üremik (○-○) ve renal transplantasyon yapılmış (Δ-Δ) olgularda plazma PRL seviyeleri üzerinde L-dopa'nın etkisi.

Buna ilaveten, hiperprolaktinematik hemodializ hastalarına oral tek doz bromokriptin verilmesinden sonra (Şekil 11) prolaktin süpresyonu sağlanamazken(21,23), 6 hafta ya da daha uzun bir süre bromokriptin verilmesi (Şekil 12) etkili bir prolaktin süpresyonu sağlamıştır(17,23).



Şekil 11: Tek doz oral bromokriptin (2,5 mg)'e PRL yanıtı. -; hemodializ hastaları; ----; normal renal fonksiyonlu hiperprolaktinematik hastalar (bazal PRL seviyeleri 128 ± 30), * $p < 0,001$



Şekil 12: Hemodializ hastalarında 6 hafta boyunca günde 3,75-5 mg. dozunda bromokriptin tedavisine PRL yanıtı. * $p < 0,001$.

Stimülasyon ve süpresyon testlerine PRL yanıtlarının yetersiz oluşu üremide difüz hipotalamik-hipofizer disfonksiyonun diğer bir kanıtı ve göstergesidir.

Kısa süreli bromokriptin verilmesinin aksine uzun süreli bromokriptin verilmesinde etkili bir PRL süpresyonunun sağlanması, hiperprolaktineminin prolaktinin uzamış yarı ömrüne bağlı olabileceğini gösterir(23). Böbrekler, diğer peptid hormonların olduğu gibi prolaktinin de metabolizmasında görev alırlar. Ancak hiperprolaktinemi tamamiyle hormonun uzamış yarı ömrüne bağlı olamaz, çünkü hormonun metabolik klirens miktarında % 33'lük bir azalma saptanmıştır(29).

Ayrıca, bromokriptinin kesilmesinden sonra hiperprolaktineminin tekrar meydana çıkması, gonadotropin seviyelerinin yükselmesi hiperprolaktineminin tonik gonadotropin sekresyonu üzerinde etkisinin olmadığını gösterir(17).

Dopamin infüzyonundan sonra PRL süpresyonunun sağlanamaması defektin hipofizde olduğunu delilidir. Bunu destekleyen diğer bir bulgu ise TRH'ya anormal derecede körleşmiş PRL yanıtıdır.

Dopaminerjik süpresyonun sağlanamaması hipofizer laktotropların dopamine rezistans olduklarını gösterir. Bu sıçanlarda yapılan çalışmayla da doğrulanmıştır(30).

Üremik hastalardaki PRL sekresyonu, kontrollerden anlamlı derecede daha fazladır(29).

Dopamine rezistans olan laktotropların aşırı miktarda PRL salgılamaları, otonomi kazandıklarının delili sayılabilir ve bu otonomi ya reseptör seviyesinde ya da postreseptör olaylardaki defektlerle açıklanabilir(26,29). Bazı nondializbl faktörlerin ya da toksinlerin birikmesi bu defektlere neden olabilir. Üremik insan serumu sıçan hipofiz hücre kültüründe PRL sekresyonuna neden olmuştur(7).

Başarılı renal transplantasyondan sonra hem yükselmiş PRL seviyelerinin, hem de stimülasyon ve süpresyona hipofizer PRL yanıtlarının normalleşmesi(21,22,26), üremik hiperprolaktinemi patogeneğinde nondializbl faktörlerin ya da toksinlerin rol aldıklarını kanıtlar.

Üremik hastalardaki yükselmiş serum PRL seviyeleri biyolojik olarak aktif olan hormonu yansıtır ve kısmen bu hastalardaki hipogonadizmden sorumlu tutulur(17,23,26,31).

VIII. BETA-ENDORFİNLER VE ÜREMİDEKİ ROLLERİ

Beta-endorfinler, morfin benzeri etkiye sahip olan oligopeptidlerdir. Beyinde, en yüksek yoğunlukta hipotalamusun "median eminence ve nucleus arcuatus" bölgelerinde bulunurlar. Aktif olarak hipofizer portal dolaşıma salgılanırlar. Opioid ton, menstrüel fonksiyon ve devirliliğin önemli bir parçasıdır. Endojen endorfin seviyeleri menstrüel siklus boyunca artar; menstrüasyon fazında en düşük, luteal fazda en yüksek. Bundan dolayı normal menstrüel siklus ardışık düşük ve yüksek hipotalamik opioid aktivite periyodlarını gerektirir(32).

Beta-endorfinler, GnRH'nın hipotalamik salınımını süprese ederek gonadotropin sekresyonunu inhibe ederler. Opiatların GnRH'ya hipofizer yanıt üzerinde etkileri yoktur. Gonadal steroidler endojen opioid aktiviteyi düzenlerler; gonadotropinler üzerindeki steroidlerin negatif feedback etkisine endojen opiatlar aracılık eder(32).

Beta-endorfin verilmesi PRL salınımına neden olur ve bu etkiye median eminence bölgesindeki tuberoinfundibular nöronlarda dopamin sekresyonunun inhibisyonu aracılık eder. Yine hiperprolaktinemi ile ilişkili GnRH sekresyonunun süpresyonuna endojen opiatların aracılık etkileri görünmektedir(32).

Üremik hastalarda kontrollere göre oldukça yüksek serum beta-endorfin seviyeleri mevcuttur. Yine ekzersiz, stres, kilo kaybı, drog

alışkanlığı ve diğer kronik hastalıklar gibi birçok durumda da beta-endorfin seviyeleri yükselmiştir. Bu patofizyolojik durumlar beta-endorfinler vasıtasıyla ya da direkt hipotalamusu etkileyerek pulsatil GnRH salınımını bozarlar. Sonuçta hipofizer-ovaryel fonksiyon da bozulur ve menstrüel anormallikler ortaya çıkar(33).

MATERYAL VE METOD

SSK İstanbul Hastanesi Suni Böbrek Ünitesi'nde değişik sürelerden beri hemodializ gören son dönem renal yetmezlikli, gündüz vardiyasında dialize giren ve İstanbul içinde oturan kadın hastalar arasından rastgele 22 hasta seçilerek çalışmaya alındı.

Hastaların tümü günlük 60-100 gr protein, sıvı, tuz ve potasyumdan kısıtlı diyetle idiler ve multivitamin, amphojel, ayda bir i.m. Primobolan-depot (Methenolonenantat) kullanıyorlardı.

10 hasta anürik, diğerlerinin ise kreatinin klirensleri 10 ml/dak'nın altındaydı.

Hemodializ Drake-Willock 7200 ve 4200 tip cihazlarla, hollow fiber dializer ve asetatlı dializat kullanılarak yapılıyordu.

Her bir hastanın menstrüel anemnezi alındı, jinekolojik muayenesi yapıldı. Menstrüel ve klinik veriler değerlendirildi.

Hastalar menstrüel durumlarına göre iki gruba ayrıldı; premenopozal grup 15, postmenopozal grup 7 hastadan oluşuyordu.

Düzenli menstrüasyon gören 7 premenopozal ve 7 postmenopo-

zal hastada PRL, FSH, LH ve E₂ değerleri ölçüldü. Ölçümler için kan örnekleri dializ seansından önce ve hastalar açken alındı. Ölçümler, SSK Bakırköy Doğumevi Hormon Laboratuvarı'nda ticari kitler kullanılarak radioimmünoassay yöntemi ile yapıldı. Sonuçlar bu laboratuvarın normal değerlerine göre yorumlandı.

İstatistik analizler, nonparametrik işaret testi kullanılarak yapıldı.

B U L G U L A R

BULGULAR

Premenopozal 15 hastaya ait menstrüel ve klinik veriler Tablo 5'de görülmektedir.

Bu grupta en genç hasta 21, en yaşlı hasta 45 yaşında olup yaş ortalaması 33,2 idi.

6 hastanın tanısı konabilmişti ve bunlar arasında glomerulonefrit ilk sırayı alıyordu.

15 hastaya en az 3, en çok 61 ay arasında değişen sürelerde hemodializ uygulanıyordu ve ortalama hemodializ süresi 21,4 ay idi.

Menstrüel duruma göre ise ortalama hemodializ süresi, düzenli siklusu olanlarda 14,5 ay, düzensiz siklusu olanlarda 27,5 ay idi.

3 hasta haftada bir kez, 6 hasta haftada 2 kez, 6 hasta haftada 3 kez dört saat süreyle hemodializ görüyordu.

Haftada 2 kez dialize giren hastaların % 83,3'ünde siklus düzensizdi ve bunlarda ortalama dializ süresi 33 aydı.

Tablo 5 - Premenopozal Hastalara Ait Klinik ve Menstrüel Veriler

Hasta No	Yaş	Tanı	Süre (ay)	Hemodializ Rejim (saat/sayı)	Parite	Menstrüel Durum
1	35	Membranoproliferatif glomerulonefrit	12	4/3	2-0-1-2	Düzenli
2*	23	Vesiköüretetal reflü	13	4/3	Virgo	Düzenli
3	37	-	5	4/1	4-0-5-4	Düzenli
4	32	-	7	4/1	0-1-0-1	Düzenli
5	45	-	6	4/3	7-1-0-4	Düzenli
6	42	-	21	4/2	6-0-0-4	Düzenli
7	37	-	38	4/3	2-0-0-2	Düzenli
8	33	-	29	4/2	5-0-0-4	Düzensiz, çok az
9	24	Kronik glomerulonefrit	36	4/3	0-1-0-0	Düzensiz, menometroraji
10	33	Kronik pyelonefrit	13	4/3	Virgo	Düzensiz, oligomenoreik
11	21	Kronik glomerulonefrit	3	4/2	Virgo	Düzensiz, oligomenoreik
12	31	-	61	4/2	1-0-0-1	Düzensiz, oligomenoreik
13	31	-	6	4/1	Virgo	Düzensiz, oligomenoreik
14**	42	Polikistik böbrek	42	4/2	4-2-1-5	Düzensiz, çok az
15	33	-	30	4/2	5-0-0-4	Düzensiz, çok az

*Bilateral nefrektomili

**Unilateral nefrektomili

Haftada 3 kez dialize giren hastaların % 66,6'sında siklus düzenliydi ve bunlarda ortalama dializ süresi 17,2 aydı.

4 hasta virgo ve bunların % 75'inde siklus düzensiz-oligomenoreik idi.

7 hastada (% 46,6) menstrüel siklus düzenli ve kanama normaldi.

1 ve 7 nolu hastalar dializin başlangıcında amenoreik olup da daha sonraları düzenli sikluslarını yeniden kazanmış olan hastalardı.

8 hastanın (% 53,3) mensesi düzensiz ve anormaldi.

Bir hastada (No 9) menses düzensiz ve menometroraji tarzındaydı. Bu hastaya kanama nedeniyle 2 defa küretaj yapılmıştı. Yine bu hastada bilateral over kisti mevcuttu.

Postmenopozal 7 hastaya ait veriler Tablo 6'da görülmektedir.

Bu grupta en genç hasta 22, en yaşlı hasta 53 yaşında olup yaş ortalaması 39,7 idi.

Ortalama menopoz yaşı 35,5 idi.

Yalnızca 21 nolu hastanın tanısı konabilmişti (polikistik böbrek).

Hastalar en az 4, en çok 42 ay süreyle hemodializ görüyorlardı.

Ortalama hemodializ süresi 19,2 ay idi.

2 hasta haftada bir kez, 3 hasta haftada 2 kez ve 2 hasta haftada 3 kez dört saat süreyle dialize giriyorlardı.

Tablo 6 - Postmenopozal Hastalara Ait Veriler

Hasta	Yaş	Menopoz Yaşı	Hemodializ		Parite	Menstrüel Durum
			Süre (ay)	Rejim (saat/sayı)		
16	34	30	24	4/3	2-0-0-1	Postmenopozal
17	22	21	18	4/1	Virgo	"
18	40	39	7	4/2	3-0-0-3	"
19	53	51	4	4/1	1-2-0-2	"
20	51	36	14	4/2	5-0-0-4	"
21*	35	32	26	4/3	2-0-0-1	"
22	43	40	42	4/2	7-0-0-7	"

* Unilateral nefrektomili

17 nolu hasta virgo idi ve ilk adetini 14 yaşında görmüştü.

Hastaların tümü adetten kesilmişlerdi.

Düzenli sıklusa sahip premenopozal hasta grubunda kan örnekleri foliküler fazda alınmış ve sonuçların değerlendirilmesi bu faza ait normal değerlere göre yapılmıştır (Tablo 7).

Tablo 7 - Düzenli Sikluslu Premenopozal Hastaların Hormon Değerleri

Hasta No	PRL ($\mu\text{g/L}$)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E ₂ (pg/ml)
1	50	15,5	48	250
2	22	6,3	24,8	294
3	26	8,7	16,8	81
4	32	1,5	79	381
5	28	19,9	36,6	134
6	70	17,7	37	489
7	30	8,8	31	149
Normal Değerler	1,5-20	2-8	3-14	30-200
Foliküler Faz				

Hastaların tümünde PRL değerleri normalden yüksekti. Bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

FSH değerleri 5 hastada normalden yüksekti, ancak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

LH değerleri hastaların tümünde anlamlı olarak normalden yüksekti ($p < 0,05$).

Östradiol değerleri 4 hastada foliküler faz değerinden yüksek, diğer 3 hastada normal sınırlar içerisindeydi ($p > 0,05$).

Postmenopozal hastalara ait hormonal değerler Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8 - Postmenopozal Hastaların Hormon Değerleri

Hasta No	PRL ($\mu\text{g/L}$)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E ₂ (pg/ml)
16	36	8,1	23	94
17	130	12,2	14,7	140
18	50	27,9	29,8	246
19	31	85	145	41
20*	120	7,7	15,1	60
21*	110	8,6	30	253
22*	130	13,5	13,7	57
Normal Değerler	1,5-20	20-95	30-100	< 15
Postmenopozal				

* Alfa-metildopa kullananlar

Bu hasta grubunda da prolaktin, hastaların tümünde normalden anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$).

Alfa-metildopa kullanan 3 hastamızdaki PRL değerleri diğer hastalardaki (17 nolu hasta hariç) PRL değerlerinin birkaç katı idi.

FSH değerleri 2 hastada normal sınırlar içinde, diğer 5 hastada ise normalden düşük olmasına karşın anlamlı değildi ($p > 0,05$).

LH değerleri bir hastada yüksek, bir hastada normalin alt sınırında, diğer 5 hastada ise düşük olmasına karşın anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Östradiol değerleri beklenilenin aksine çok yüksek bulundu ve istatistiki olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

T A R T I Ő M A

Üremik kadınlarda menstrüel anormallikler oldukça sık görülür.

Menstrüel anormalliklerin ortaya çıkışı üremik semptomların (bulantı, kusma, zayıflama, sıvı retansiyonu gibi) gelişmeleri ile uyumludur. Renal fonksiyon bozuldukça menstrüel anormallikler de ağırlaşır. Başka bir deyişle, menstrüel anormallikler renal yetmezliğin derecesi ile ilişkilidir(20).

Menstrüel anormallikler (genellikle düzensiz sikluslar, oligomenore) kreatinin klirensi 10-15 ml/dak'nın altına düştüğünde ortaya çıkar ve kreatinin klirensi 5 ml/dak'nın altına indiğinde ise amenore yerleşir(7,15,16,17,18,20,22).

Premenopozal üremik hemodializ hastalarında en sık görülen menstrüel anormallik "amenore" dir. Düzensiz sikluslu-oligomenoreik hastalarda oldukça fazladır. Yine bu hastalarda düzenli sikluslar, hipermenore ya da hipomenore de görülür(7,9,14,15,16,17,18,20,22,23).

Bahsedilen çalışmalarda genellikle dializin menstrüel disfonksiyon üzerinde iyileştirici etkisi görülmemiştir. Daha önce düzenli ya da düzensiz siklulara sahip hastalar dializin başlamasıyla birlikte kısa bir süre sonra amenoreik olmuşlardır. Yalnızca hastaların çok küçük bir gru-

bunda mensesler yeniden başlamıştır ve bunlar da genellikle hipermenore tarzındadır. Biz de hastalarımızın çoğunda dializin iyileştirici etkisini görmedik. Hastalarımızdan yalnızca ikisi dializin başlamasından bir süre sonra normal menseslerini yeniden kazanmıştı.

Bu çalışmaların aksine, Rice'ın çalışmasında dializ öncesi azotemik faz süresince amenoreik olan hastaların yarısında düzenli dializ başladıktan sonra hipermenore ya da polimenore görülmüştür(34).

Hemodializ altındaki üremik kadınlarda hipermenore ya da metroraji önemli bir klinik sorundur. Hemodializ esnasında antikoagülasyon amacıyla kullanılan heparin, mevcut olan sorunu daha da ağırlaştırır. Bu kadınlarda tedavi amacıyla siklik östrojen-progesteron kombinasyonu, küretaj ve hatta histerektomi gerekebilir. Alternatif olarak, kronik dializ altındaki anormal kanama eğilimi olan hastalar tek başına yüksek doz konjuge östrojen (premarin) ile başarıyla tedavi edilmişlerdir(35).

Haftada 15 saat ya da daha az süreyle dializ gören premenopozal kadınlardaki amenore prevalansı, daha yoğun olarak dializ gören kadınlardan daha yüksektir. Bununla birlikte, haftada 3 kez dialize giren kadınlardaki amenore prevalansı haftada 2 kez dialize giren kadınlardan daha yüksektir(7). Çalışmamızdaki premenopozal hastalardan haftada 3 kez toplam 12 saat süreyle dialize girenlerin % 66,6'sında siklus düzenli, haftada 2 kez toplam 8 saat süreyle dialize girenlerin % 83,3'ünde siklus düzensiz ve anormaldi. Bu sonuçlara göre dializ rejimlerindeki değişikliklerden menstrüel fonksiyonun etkilenmesi mümkün görünmektedir.

Günümüzde sağlıklı kadınlarda ortalama menopoz yaşı $51,4 \pm 3,8$ yıldır(36). Menopoz, üremik kadınlarda daha genç yaşlarda meydana gelebilir(18). Bu çalışmada üremik kadınların spontan olarak menstrüasyondan kesilme yaşı ortalama 43,5, hastalarımızda ise 35,5 idi. Görüldüğü üzere üremide reproduktif sistemin yaşlanması hızlanmıştır. Bu hastalarda terleme ve flushing gibi menopozal semptomlar görülmez(7,9). Hastalarımızın da yakınmalarının ya çok az ya da hiç olmadığını gözlemledik.

Hemodializ tedavisi altındaki hastaların bazılarında overyal kistler bulunur(6,7,9). Bu kitler tek ya da çift taraflı olabilecekleri gibi hemorajik karakterde de olabilir. Hemodializ esnasında kullanılan heparin, hemorajik kistlerin oluşmasına katkıda bulunabilir.

Premenopozal üremik hastalarda görülen serum gonadotropin örneği genellikle "yüksek LH - normal FSH" şeklindedir(7,9,15,16,17,18,21,23,24). Aynı örnek pubertal genç kızlarda da görülür(22). Orta derecede bir LH artışı söz konusudur. LH seviyeleri, siklus ortasındaki tırmanma (surge) değerlerinden daha düşüktür. Düzenli adet gören premenopozal hastalarımızda LH ve FSH seviyeleri yükselmişti, ancak FSH'daki yükselme anlamlı değildi; en yüksek LH seviyesi siklus ortası pik değerinin altında idi.

Postmenopozal hastalarda ise "LH yüksek, FSH yüksek-normal" dir(16,17,18). Bununla birlikte, postmenopozal hastaların % 50'sine yakınında gonadotropin seviyeleri, normal menopozal değerinin altında kalmıştır(23). Hastalarımızın % 71,4'ünde LH ve FSH seviyeleri normal menopozal değerinin altında idi.

Premenopozal üremik hemodializ hastalarında östradiol, foliküller faz değerlerine göre normal ya da düşük olarak bildirilmiştir(7,9,17,18,24). Pubertal genç kızlarda da östradiol düşük seviyelerde bulunmuştur(22). Buna ilaveten, normoprolaktinematik hastalardaki östradiol seviyeleri hiperprolaktinematik hastalardakinden anlamlı olarak daha yüksektir(23).

Postmenopozal hastalarda ise östradiol seviyeleri beklenildiği gibi çok düşüktür(17,23).

Pre ve postmenopozal hastalarımızın % 78,5'inde östradiol normalin çok üzerindeydi. Bu sonucun literatürle uygunluk göstermediği açıktır. Literatürdeki çalışmaların hiçbirinde hastalar hormonal durumu etkileyen anabolizan ilaçlar kullanmıyorlardı. Bizim hastalarımızın tamamı ise

bir anabolizan sentetik androjen türevi kullanıyordu. Bu sonuç kısmen androjen türevinin periferik aromatzasyonu ile açıklanabilir. Yüksek östradiol seviyelerinin hipofizer gonadotropin salınımını etkilemesi ve gonadotropin sonuçlarını değiştirmesi mümkündür.

Kronik hemodiyaliz hastalarında oldukça yüksek bir oranda görülen diğer endokrin anormallik de "hiperprolaktinemi"dir(8,17,21,22,23,24,26,28). Hiperprolaktineminin nedeni, hormonun azalmış metabolik klirensinden ziyade artmış hipofizer sekresyonudur(29). Hastalarımızın tümünde PRL seviyeleri yükselmişti. Alfa-metildopa kullanan hastalarımızdaki PRL değerleri diğerlerinin birkaç katıdır ve bu bulgu diğer çalışmalarda da(23,29) gözlenmiştir.

Hiperprolaktinemi, kısmen üremik hipogonadizmden sorumlu tutulur. Hastaların bazılarında bromokriptin tedavisinden sonra menseslerin yeniden başlaması, ovulasyonun görülmesi hiperprolaktineminin gonadal disfonksiyondaki rolünü kanıtlar(17,23).

Kronik hemodializ menstrüel disfonksiyonu ve hormonal anormallikleri düzeltmeyi başaramaz(7,15,16,17,21,22,26,37). Buna karşın, başarılı renal transplantasyondan sonra menstrüel ve hormonal anormallikler düzelir(7,13,14,21,22,26). Renal transplantasyondan sonra genellikle ilk 6 ay içinde normal mensesler yeniden başlar(7,13,14,22).

Başarılı renal transplantasyondan sonra genellikle ilk 6 ay içinde normal mensesler yeniden başlar(7,13,14,22).

S O N U Ç

Üremide overyal fonksiyon bozulmuştur. Geniş bir menstrüel ve hormonal disfonksiyon yelpazesi mevcuttur. Çoğunlukla siklus düzensiz ve anormal olup hastalar erken menopoza girerler. Genellikle serum PRL ve LH seviyeleri yükselmiştir.

Kadın sporcularda, stres, kilo kaybı, anorexia nervosa gibi durumlarda ve narkotik alışkanlığı olanlarda üremik kadınlardakine benzer bir durum mevcuttur(33). Bu durumlardaki kadınlarda çoğunlukla amenore görülür ve hormonal profil üremik kadınlardakine benzerdir. Bu benzerliklerde patolojinin hipotalamik kaynaklı olduğunu düşündürür.

Üremik anormalliklerin fizyopatolojik mekanizması üreminin toksik etkisine, nondiazbl maddelere, hiperprolaktinemiye, beta-endorfin artışına bağlı olup, multifaktöryeldir.

Ö Z E T

Son dönem renal yetmezlikli 22 kronik hemodializ hastasında menstrüel anormallikler ve hormonal profil araştırıldı.

15 premenopozal hastanın 7'si düzenli, 8'i düzensiz anormal sikluslara sahiptiler. 7 hasta ise postmenopozaldı.

Düzenli menstrüasyon gören premenopozal grupta PRL yüksek, LH yüksek, FSH yüksek, östradiol yüksek-normal idi.

Postmenopozal grupta PRL yüksek, LH düşük, FSH düşük, östradiol yüksek idi.

K A Y N A K L A R

- 1- Coulam CB: Neuroendocrinology and ovarian function. In Scott JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds): Danforth's Obstetrics and Gynecology, JB Lippincott Company, Philadelphia, 57, 1990.
- 2- Archer DF: Endocrinology of the menstrual cycle. Clin Obstet Gynecol 27:919, 1984.
- 3- Aksel S: Disfonksiyonel uterus kanamaları. İçinde Atasü T, Şahmay S (editörler): Reprodüktif Endokrinoloji, Jinekolojik Endokrinoloji Derneği Yayını, İstanbul, 245, 1990.
- 4- Andreoli TE: Renal diseases. In Wyngaarden JB, Smith LH (eds): Cecil Textbook of Medicine, WB Saunders Company, Tokyo, 483, 1985.
- 5- Lewis SM: Pathophysiology of chronic renal failure. Nurs Clin North Am 16:501, 1981.
- 6- Bailey GL: The sick kidney and sex. N Engl J Med 22:1288, 1978.
- 7- Handelsman DJ: Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation. Endocr Rev 6:151, 1985.

- 8- Atasü T, Şanioğlu C, Sarıdoğan E: Prolaktin fizyolojisi ve patolojisindeki yeni gelişmeler. İçinde Atasü T, Şahmay S (editörler): Reprodük-tif Endokrinoloji, Jinekolojik Endokrinoloji Derneği Yayını, İstanbul, 149, 1990.
- 9- Lim VS, Kathpalia SC, Henriquez C: Endocrine abnormalities associ-ated with chronic renal failure. *Med Clin North Am* 62:1341, 1978.
- 10- Samuels P, Landon MB: Renal disease. In Gabbe SG, Niebyl JR, Simp-son JL (eds): *Obstetrics: normal and problem pregnancies*, Churchill Livingstone, New York, 883, 1986.
- 11- Hou SH, Grossman SD, Madias NE: Pregnancy in women with renal disease and moderate renal insufficiency. *Am J Med* 78:185, 1985.
- 12- Hayslett JP: Interaction of renal disease and pregnancy. *Kidney Int* 25:579, 1984.
- 13- Merkatz IR, Schwartz GH, David DS, Stenzel KH, Riggio RR, Whit-sell JC: Resumption of female reproductive function following renal transplantation. *JAMA* 216:1749, 1971.
- 14- Bierman M, Nolan GH: Menstrual function and renal transplantation. *Obstet Gynecol* 49:186, 1977.
- 15- Perez RJ, Lipner H, Abdulla N, Cicotto S, Abrams M: Menstrual dys-function of patients undergoing chronic hemodialysis. *Obstet Gynecol* 51:552, 1978.
- 16- Swamy AP, Woolf PD, Cestero RVM: Hypothalamic-pituitary-ovarian axis in uremic women. *J Lab Clin Med* 93:1066, 1979.

- 17- Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA: Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med* 93:21, 1980.
- 18- Zingraff J, Jungers P, Pelissier C, Nahoul K, Feinstein MC, Scholler R: Pituitary and ovarian dysfunction in women on haemodialysis. *Nephron* 30:149 1982.
- 19- Espersan T, Schmitz O, Hansen HE, Moller J, Klebe JG: Ovulation in uremic women: the reproductive cycle in women on chronic hemodialysis. *Int J Fertil* 33:103, 1988.
- 20- Goodwin NJ, Valenti C, Hall JE, Friedman EA: Effects of uremia and chronic hemodialysis on the reproductive cycle. *Am J Obstet Gynecol* 100:528, 1968.
- 21- Cowden EA, Ratcliffe WA, Ratcliffe JG, Kennedy AC: Hypothalamic-pituitary function in uraemia. *Acta Endocrinol* 98:488, 1981.
- 22- Ferraris JR, Domene HM, Escobar ME, Caletti MG, Ramirez JA, Rivarola MA: Hormonal profile in pubertal females with chronic renal failure: before and under haemodialysis and after renal transplantation. *Acta Endocrinol* 115:289, 1987.
- 23- Gomez F, De La Cueva R, Wauters JP, Lemarchand Beraud T: Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis: the role of prolactin. *Am J Med* 68:522, 1980.
- 24- Mooradian AD, Morley JE: Endocrine dysfunction in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 144:351, 1984.
- 25- Matsubara M, Nakagawa K, Nononura K, Hirota N: Plasma LRH levels in chronic renal failure before and during haemodialysis. *Acta Endocrinol* 103:145, 1983.

- 26- Lim VS, Kathpalia SC, Frohman LA: Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 48:101, 1979.
- 27- Weissel M, Stummvoll HK, Kolbe H, Höfer R: Basal and TRH-stimulated thyroid and pituitary hormones in various degrees of renal insufficiency. *Acta Endocrinol* 90:23, 1979.
- 28- Ramirez G, O'Neill WM Jr, Bloomer HA, Jubiz W: Abnormalities in the regulation of prolactin in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 45:658, 1977.
- 29- Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA: Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 50:846, 1980.
- 30- Mc Kenna TM, Woolf PD: Prolactin metabolic clearance and resistance to dopaminergic suppression in acute uremia. *Endocrinology* 116:2003, 1985.
- 31- Smith CR, Butler J, Iggo N, Norman MR: Serum prolactin in uraemia: correlations between bioactivity and activity in two immunoassays. *Acta Endocrinol* 120:295, 1989.
- 32- Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility*, Williams and Wilkins, Baltimore, 62, 1989.
- 33- Neinstein LS: Menstrual dysfunction in pathophysiologic states: clinical review. *West J Med* 143:476, 1985.
- 34- Rice GG: Hypermenorrhea in the young hemodialysis patient. *Am J Obstet Gynecol* 116:359, 1973.

- 35- Liu YK, Kosfeld RE, Marcum SG: Treatment of uraemic bleeding with conjugated oestrogen. *Lancet* 20:887, 1984.
- 36- London SN, Hammond CB: The Climacteric. In Scott JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds): *Danforth's Obstetrics and Gynecology*, JB Lippincott Company, Philadelphia, 853, 1990.
- 37- Olgaard K, Hagen C, Mc Neilly AS: Pituitary hormones in women with chronic renal failure: the effect of chronic intermittent haemo and peritoneal dialysis. *Acta Endocrinol* 80:237, 1985.