

HEMODİYALİZ HASTALARINDA HORMON PROFİLLERİ VE MENSTRUEL SIKLUSLA İLİŞKİSİ

Deniz Cemgil ARIKAN¹, Serpil BOZKURT², İlker ARIKAN³, Emre TURGUT⁴

¹ Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş.

² Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul.

³ Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Zonguldak.

⁴ SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle hemodiyalize giren hastaların menstrüel öykü ile birlikte, hormon seviyelerine ve diğer biyokimyasal faktörlerine bakarak, menstrüel bozuklukların altında yatan mekanizmayı araştırmak.

Gereç ve yöntemler: Çalışmamıza, reproduktif yaş grubunda, hemodiyalize giren 30 hasta ile 30 sağlıklı kadın alındı. Olguların demografik özellikleri, hormon profilleri, biyokimyasal değerleri ve ultrasonografi ile ölçülen endometriyal kalınlıkları karşılaştırıldı. Ayrıca hemodiyaliz hastalarının diyaliz programına alınmadan ve alındıktan sonraki detaylı menstrüel ve jinekolojik öyküleri alındı, menstrüasyon şekillerine göre hormonal, hematolojik ve biyokimyasal değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, VKİ, gravida, parite, abortus ve küretaj açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Hemodiyaliz grubunda kontrol grubuna göre hemoglobin ve hematokrit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). Hemodiyaliz grubunda FSH değerleri daha yüksek, östradiol değerleri daha düşük bulunmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Hasta grubunda LH ve prolaktin değerlerinin ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grubu arasında ultrasonografik olarak ölçülen endometrial kalınlık ortalama değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Hemodiyaliz sonrası amenore gelişen hastaların LH ve prolaktin değerleri amenore gelişmeyen hastalara göre daha yüksek, FSH, östradiol ve TSH değerleri ise daha düşük olarak saptandı. Fakat bulunan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Sonuç: KBY hastalarında görülen menstrüel bozuklukların etyolojisindeki en önemli faktör, bu hastalarda saptanan LH ve prolaktin yüksekliğidir. Hemodiyaliz bu hastaların yaşam sürelerini uzatan ve hipotalamus-hipofiz-over aksının düzelmesini sağlayan başarılı bir tedavidir.

Anahtar kelimeler: hemodiyaliz, hormon profilleri, kronik böbrek yetmezliği, menstrüel bozukluklar

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Cilt: 8 Sayı: 1 Sayfa: 32- 9

SUMMARY

HORMONE PROFILES AND THEIR RELATION WITH MENSTRUAL CYCLES IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS

Objective: To investigate the etiology of menstrual disorders among patients undergoing hemodialysis due to chronic renal failure by assessing menstrual history, serum hormone levels and other biochemical factors.

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Deniz Cemgil Ankan. Sütçü İmam Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 46050 Kahramanmaraş
Tel.: (0505) 802 28 47

e-posta: drdenizarikan@hotmail.com

Alındığı tarih: 02.02.2010, revizyon sonrası alınma: 12.08.2010, kabul tarihi: 21.09.2010, online yayın tarihi: 15.12.2010

Material and methods: Thirty patients undergoing hemodialysis and 30 healthy women at reproductive age were enrolled in our study. Demographic characteristics, hormonal and biochemical data, sonographically measured endometrial thickness values of the subjects were compared. In addition, the present and the pre-hemodialysis menstrual pattern of the patients undergoing hemodialysis were recorded. The hormonal, hematological and biochemical data of the patients were compared according to their menstrual patterns.

Results: No statistical significance was seen between age, BMI, gravida, parity, abortion and curettage among groups ($p>0.05$). Hemoglobin and hematocrit levels were significantly lower in the hemodialysis group than in the control ($p<0.05$). Although serum FSH levels were higher and estradiol levels were lower in the hemodialysis group, these differences were not statistically significant ($p>0.05$). Mean serum LH and prolactin levels were significantly higher in the hemodialysis group compared to the control ($p<0.05$). No statistically significant difference was noted for endometrial thickness between the groups ($p>0.05$). Serum LH and prolactin levels were higher and serum FSH, estradiol and TSH levels were lower in patients who developed amenorrhea after hemodialysis treatment when compared to non-amenorrheic subjects. However, these differences were not statistically significant ($p>0.05$).

Discussion: The most important factor in the etiology of menstrual disorders seen in chronic renal failure patients was high serum LH and prolactin levels. Hemodialysis is a successful treatment that extends life expectancy and ameliorates the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in chronic renal failure patients.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, menstrual disturbances, hormone profiles

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Vol: 8 Issue: 1 Pages: 32- 9

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği olan her iki cins yetişkin hastalarda üreme ile ilgili bozukluklara sık rastlanmaktadır⁽¹⁾. Kadın hastalarda, üremiye bağlı olarak büyüme hormonu ve prolaktinin yükselmesi sonucunda hipotalamik-hipofizyal regülasyonunda bozukluklar olduğu ve normal menstrüel siklusların kaybolduğu, erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da libidonun azaldığı belirtilmiştir⁽²⁻⁷⁾.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan kadınlarda östrojenin stimüle ettiği LH piki normal gerçekleşmediğinden anovulasyon, menstrüasyon düzensizlikleri ve infertilite gelişmektedir⁽⁸⁾. Ayrıca üremik hastalarda klomifen ile over stimülasyonu sonrasında gonadotropin seviyelerinde artış izlense de, östrojen artışı olmamaktadır. Bu da, stimülasyona karşı overyel bir rezistansın olduğunu desteklemektedir⁽²⁾. Hastaların % 50-100'de amenore⁽⁹⁾, adet gören hastaların ise %50 ile %80'de hipermenore, menometroraji veya oligomenore olduğunu çalışmalar göstermektedir^(5,10,11). Ayrıca, prolaktini yüksek olan kadınlarda amenore tespit edilirken, en düşük prolaktin seviyesine sahip kadınlarda düzenli menstrüasyon izlenmiştir⁽⁵⁾. Hemodiyalizin başlamasıyla bazı hastalarda normal menstrüel sikluslar geri dönebilmekte ve ovulasyon olabilmektedir^(11,12).

Gelişen tedavi seçenekleri sayesinde KBY olan hastaların yaşam süresi uzadıkça özellikle kadın hastalarda,

reproduktif sistemle ilgili problemlerde daha fazla karşımıza çıkmaya başlamıştır. Biz de bu çalışmada, KBY nedeniyle hemodiyalize giren hastaların menstrüel öyküleri ile birlikte, hormon seviyelerine ve diğer biyokimyasal faktörlerine bakarak, menstrüel bozuklukların altında yatan mekanizmayı araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza, çalışmaya katılmayı kabul eden 30 hemodiyaliz (hasta grubu), 30 kontrol hastası (kontrol grubu) olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Çalışmaya başlamadan önce SSK İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onay alındı. Çalışmamıza yaşla birlikte menstrüasyon düzeninde ve hormonal parametrelerde olabilecek değişimleri en aza indirmek için reproduktif yaş grubundaki hastalar dahil edildi. Hemodiyaliz hastası olarak, SSK İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi ile Özgözükara Hemodiyaliz Merkezinde, KBY nedeniyle en az 12 aydır hemodiyalize giren, kreatinin klirensi 5 ml/dakikadan az ve reproduktif yaş grubunda(15-45 yaş) olan 30 kadın hasta alındı. Histerektomi ve/veya ooforektomi gibi bir jinekolojik operasyon geçirmiş olanlar, kraniyal bir operasyon veya girişime maruz kalanlar, bilinen herhangi bir endokrin ve/veya jinekolojik hastalığı olanlar, hormonal

bir ilaç alan veya korunmak amacıyla oral kontraseptif kullananlar, öykü verecek kadar bilinci açık olmayanlar araştırmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hastaların tamamına bikarbonat diyalizi uygulanmaktaydı ve diyaliz sırasında kanın pıhtılaşmasını önlemeye yönelik olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (Fragminin, Fraxiparine) kullanılmaktaydı. Hastalar kalsiyum takviyesi ve fosfor bağlaması amacıyla Phos-ex 3x1 veya 3x2 tablet oral, Vitamin D3, B-kompleks vitaminleri, megaloblastik anemisi olanlar folik asit ve hematokriti %30'un altında olanlar eritropoetin, albumini 4g/dL'nin altında olanlar esansiyel aminoasitleri almaktaydılar.

Hastaların nefrolojik öyküleri, diyaliz programına alınmadan ve alındıktan sonraki detaylı menstrüel hikayeleri alındı, çeşitli demografik özellikleri (yaş, vücut kitle indeksi-VKİ), gravida, parite, abortus, küretaj, diyaliz süreleri, sebepleri ve haftalık diyaliz sayıları) sorulup kaydedildi. Diyaliz sonrası amenorelerinin olup olmadığı, amenore süresi, herhangi bir kontrasepsiyon metodu kullanıp kullanmadıkları soruldu, galaktore ve hirsutizm bulunup bulunmadığına bakıldı.

Hemodiyaliz hastalarından menstrüasyonun 5. gününde (eğer menstrüasyonun 5. günü diyalize gireceklerse diyalize girmeden hemen önce), hormonal ve biyokimyasal çalışmalar için venöz kan alındı. Hemogloblin, hematokrit, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, AST, ALT, fosfor, açlık kan şekeri ve hormonlarından FSH, LH, östradiol, TSH ve prolaktin seviyelerine bakıldı.

Kontrol grubu olarak, SSK İstanbul Eğitim Hastanesi II. Kadın Hastalıkları ve Kadın Doğum polikliniğine başvuran, reproduktif yaş grubunda (15-45 yaş), hiçbir sistemik ve hormonal hastalığı olmayan, düzenli menstrüasyonu olan 30 kadın hasta alındı. Bu hastalardan menstrüasyonun 5. gününde aç olarak sabah saat 8.30'da venöz kan alınıp aynı biyokimyasal ve hormonal parametrelere bakıldı. Kontrol grubunun da demografik özellikleri (yaş, VKİ, gravida, parite, abortus, küretaj) kaydedildi. Hemodiyaliz ve kontrol grubu tüm bu parametreler açısından karşılaştırıldı.

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi biyokimya laboratuvarında, üre, kreatinin ve elektrolitler, Olympus AU 5223 otomatik analiz cihazında, tam kan sayımı da Sysmex SE-9000 model analiz cihazında çalışıldı. FSH, LH, TSH ve prolaktin, ACS 180 analiz cihazında elektrokemiluminesans immunoassay tekniğiyle değerlendirildi. Test sonuçlarının yorumlanmasında

biyokimya laboratuvarının referansları kullanıldı.

Ayrıca hemodiyaliz ve kontrol grubundaki bütün hastalara menstrüasyonun 8. günü pelvik ultrasonografi yapılarak endometriyal kalınlık ölçüldü ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Hemodiyaliz hastaları menstrüasyon şekillerine göre amenoreik, oligomenoreik, menorajik ve düzenli olanlar şeklinde dört gruba ayrıldı. Bu dört gruptaki hastaların hormonal, hematolojik ve biyokimyasal değerleri karşılaştırıldı. Yine bu çalışmada hasta grubu, diyaliz sonrası amenoresi olan ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılıp hormonal parametreler açısından karşılaştırmaları yapıldı. Hasta grubunda menstrüel düzensizlikleri olan hastaların hepsinde hormonal ve biyokimyasal tetkikler nedeniyle kan almak için spontan menstrüasyon beklenmiş olup, bu dönemde hiçbir hastaya tedavi başlanmamıştır.

Çalışmamızda istatistiksel analiz için SPSS 9.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) paket programı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında Student's t-testi ve Mann-Whitney U testi uygulandı. İki den fazla grubun karşılaştırılması içinse Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 hemodiyaliz ve 30 kontrol olmak üzere toplam 60 kadın hastanın demografik verileri ve karşılaştırmaları Tablo I'de gösterilmiştir. Hasta grubunda ortalama yaş 34,17±6,59, kontrol grubunda ise 32,63±5,67 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, VKİ, gravida, parite, abortus ve küretaj açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo I: Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubunun demografik verileri.

	HASTA		KONTROL		p değeri
YAŞ (ortalama±ss)	34,17	6,59	32,63	5,67	0,338
VKİ (ortalama±ss)	22,92	3,76	24,54	2,87	0,064
GRAVIDA					
(ortanca (min-maks))	1,00	(0,00-4,00)	2,00	(0,00-5,00)	0,815
PARİTE					
(ortanca (min-maks))	1,00	(0,00-4,00)	1,00	(0,00-4,00)	0,981
ABORTUS					
(ortanca (min-maks))	0,00	(0,00-2,00)	0,00	(0,00-2,00)	0,139
KÜRETAJ					
(ortanca (min-maks))	0,00	(0,00-2,00)	0,00	(0,00-3,00)	0,061

VKİ; vücut kitle indeksi

ss; standart sapma.

min-maks; minimum-maksimum.

Hemodiyaliz hastalarında ortalama diyaliz süresi 6,28 yıl (en az 1,5 yıl, en çok 22 yıl) ve ortalama haftalık diyaliz sayısı 3 olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol grubunun hematolojik ve biyokimyasal değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. Hemodiyaliz grubunda kontrol grubuna göre hemoglobin ve hematokrit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). Sodyum, potasyum, üre, kreatinin ve fosfor değerleri ise hemodiyaliz hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$).

Tablo II: Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubunun hematolojik

	HASTA		KONTROL		p değeri
	Ortalama ± SS		Ortalama ± SS		
Hemoglobin (g/dL)	10,21	1,10	12,94	0,74	0,000*
Hematokrit (%)	31,18	3,43	38,35	1,86	0,000*
Sodyum (mmol/L)	141,40	4,06	139,03	1,30	0,004*
Potasyum (mmol/L)	4,68	0,90	4,02	0,24	0,000*
BUN (mg/dl)	155,80	43,07	25,93	8,60	0,000*
Kreatinin (mg/dl)	9,58	1,84	0,84	0,15	0,000*
Kan şekeri (mg/dl)	82,97	18,13	81,17	10,68	0,641
Kalsiyum (mg/dl)	9,56	1,17	9,53	0,29	0,881
Fosfor (mg/dl)	6,47	1,73	3,56	0,44	0,000*
AST (U/L)	14,93	7,27	17,30	6,32	0,184
ALT (U/L)	17,57	10,60	16,80	6,44	0,736

* $p<0,05$

SS; Standart sapma

Tablo III'te hasta ve kontrol grubunun hormon değerleri ve karşılaştırmaları verilmiştir. Hasta grubunda LH ve prolaktin değerlerinin ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise TSH ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo III: Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubunun hormonal değerleri.

	HASTA		KONTROL		p değeri
	Ortalama ± SS		Ortalama ± SS		
FSH (mIU/ml)	13,96	26,63	5,44	3,91	0,088
LH (mIU/ml)	17,10	16,22	5,45	3,79	0,000*
Östradiol (pg/ml)	67,58	48,17	77,76	55,52	0,451
Prolaktin (ng/ml)	45,12	40,41	14,78	8,45	0,000*
TSH (uIU/ml)	1,66	0,78	2,84	3,05	0,046*

* $p<0,05$

SS; Standart sapma

Kronik hemodiyaliz hastalarının kan prolaktin düzeyleri yüksek olmasına rağmen, yalnızca 4 (%13)

hastada galaktore saptandı. Hastaların 2'sinde(% 7) hirsutizm tespit edildi. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada galaktore veya hirsutizm tespit edilmedi. Hemodiyaliz hastalarının 16'sı (%53) herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadığını, 13 (%44) hasta eşinin korunduğunu ve 1 (%3) hasta da tüp ligasyonu ile korunduğunu belirtti.

Hasta ve kontrol grubunun ultrasonografik olarak ölçülen endometriyal kalınlık ortalama değerleri $6,52 \pm 2,13$ cm ve $6,58 \pm 1,59$ cm idi ($p>0,05$).

Hemodiyaliz hastalarının 14'de (% 47) hemodiyaliz programına alındıktan sonra amenore geliştiği ve amenore süresinin ortalama 12 ay olduğu tespit edildi. Hemodiyaliz tedavisiyle, bu hastaların 9'da (% 64) amenorenin ortadan kalktığı ve çalışma süresince bu hastalardan sadece 5 'de(%36) amenorenin devam ettiği görüldü. Hemodiyaliz sonrası amenore gelişen grupta LH ve prolaktin değerleri amenore gelişmeyen gruba göre daha yüksek, FSH, östradiol ve TSH değerleri ise daha düşük olarak saptandı (Tablo IV). Hemodiyaliz hastalarının 17'de (% 57) düzenli menstrüasyon, 7'de (%23) oligomenore, 5'de (%17) amenore ve 1'de (% 3) menometroraji mevcuttu. Bu hastalardan düzenli adet görenlerle (17 hasta) düzensiz adet gören ve hiç görmeyenlerin (13 hasta) yaş ortalamaları sırasıyla $34,88 \pm 7,32$ ve $33,23 \pm 5,64$ yıl ,ortalama diyaliz süreleri sırasıyla $75,88 \pm 60,04$ ve $74,77 \pm 23,70$ ay idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo IV: Hemodiyaliz sonrası amenore gelişen ve gelişmeyen hastaların hormon değerleri.

	AMENORE (-)		AMENORE (+)		p değeri
	(n=16)		(n=14)		
	Ortalama± SS		Ortalama ± SS		
FSH (mIU/ml)	14,24	26,11	13,64	28,19	0,952
LH (mIU/ml)	14,57	16,15	19,98	16,42	0,371
Östradiol (pg/ml)	78,84	57,69	57,74	37,15	0,238
Prolaktin (ng/ml)	38,76	33,54	52,39	47,31	0,366
TSH (uIU/ml)	1,83	0,89	1,47	0,60	0,213

SS; Standart sapma

n; hasta sayısı

Hastalar menstrüel özelliklerine göre dört gruba ayrıldıktan sonra FSH, LH, östradiol, prolaktin ve TSH değerleri Tablo V'da gösterilmiştir. Amenore grubunda FSH ve LH ortalama değerleri diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$). Menstrüel siklusu düzenli olan grubun

östradiol ortalama değerleri diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$).

Menstrüel duruma göre, amenore grubunda potasyum ortalama değerleri diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo VI).

TARTIŞMA

1960'lara kadar etkili bir tedavisi olmayan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında, ciddi fiziksel ve emosyonel problemlere yolaçan menstrüel bozukluklar sıktır. Kawashima ve ark. son dönem böbrek yetmezliği olan reproduktif yaştaki 25 hastada yaptıkları çalışmada, 20 (%80) hastada diyalizle birlikte amenore geliştiğini belirtmişlerdir. Bu hastaları 3 ile 66 ay takip etmişler ve 14 (%70) hastada menstrüasyonun geri döndüğünü, 6 (%30) hastada ise

amenorenin devam ettiğini göstermişlerdir⁽¹³⁾. Morley ve ark. 12 hemodiyaliz hastasının 7'inde (%58) amenore geliştiğini, diyaliz sonrasında ise 4 (%57) hastada amenorenin devam ettiğini, 3'ünde (%42) ise menstrüasyonun geri döndüğünü bildirmişlerdir⁽¹¹⁾. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, 30 hemodiyaliz hastasından 14'ünde (%47) diyaliz programına alındıktan sonra amenore geliştiğini ve bunun ortalama 12 ay süreyle devam ettiğini tespit ettik. Hemodiyaliz tedavisiyle, bu hastaların önemli bir kısmında amenorenin ortadan kalktığı görüldü. Çalışma süresince bu hastalardan sadece 5'inde (%36) amenore devam etmekteydi ve hastaların %57'si de düzenli menstrüasyon, %23'ünde oligomenore, %17'si de amenore, %3'ünde menometroraji mevcuttu.

Bu menstrual değişikliklerin kan hormon değerleriyle paralellik gösterdiği düşünülebilir. Hipofizer-gonadal aksa bakacak olursak, yapılan çalışmalarda KBY olan premenopozal kadınlarda LH

Tablo V: Menstrüasyon şekline göre hemodiyaliz hastalarının hormon değerleri.

	Düzenli (n=17)		Oligomenore (n=7)		Amenore (n=5)		Menometroraji (n=1)		p değeri
	ORT ±	SS	ORT ±	SS	ORT ±	SS	ORT		
FSH (mIU/ml)	6,75	9,12	5,86	3,25	48,86	54,11	18,70	0,023*	
LH (mIU/ml)	11,55	6,78	21,91	20,38	31,41	25,37	6,10	0,029*	
ÖSTRADİOL (pg/ml)	83,52	57,20	57,07	22,98	35,60	6,73	30,20	0,024*	
PROLAKTİN (ng/ml)	29,55	12,19	58,69	47,90	81,60	68,90	32,30	0,343	
TSH (uIU/ml)	1,55	0,83	1,97	0,71	1,77	0,70	0,88	0,502	

* $p<0,05$

ORT; ortalama

SS; Standart sapma

Tablo VI: Menstrüasyon şekline göre hemodiyaliz hastalarının hematolojik ve biyokimyasal değerleri.

	Düzenli (n=17)		Oligomenore (n=7)		Amenore (n=5)		Menometroraji (n=1)		p değeri
	ORT ±	SS	ORT ±	SS	ORT ±	SS	ORT		
Hemoglobin (g/dL)	10,12	1,14	10,24	1,43	10,50	0,60	10,10	0,810	
Hematokrit (%)	30,78	3,58	31,29	4,27	32,42	2,05	31,10	0,521	
Sodyum (mmol/L)	141,94	4,60	141,29	4,11	140,40	1,95	138,00	0,883	
Potasyum (mmol/L)	4,44	0,92	4,41	0,36	5,74	0,62	5,50	0,015*	
BUN (mg/dl)	160,53	47,23	137,71	30,37	162,00	48,68	171,00	0,439	
Kreatinin (mg/dl)	9,61	2,03	9,10	1,89	9,46	0,57	13,30	0,730	
Kan şekeri (mg/dl)	87,53	21,30	74,14	5,40	80,00	16,99	82,00	0,285	
Kalsiyum (mg/dl)	9,28	1,32	10,11	0,68	9,52	1,06	10,70	0,181	
Fosfor (mg/dl)	6,04	1,93	7,09	0,73	6,86	1,97	7,60	0,278	

* $p<0,05$

n; hasta sayısı

ORT; ortalama

SS; Standart sapma

seviyesi yüksek olarak saptanmıştır^(5,11,12,14). LH'ın hem metabolik klirensi azalmış, hem de yapımı artmıştır. LHRH stimülasyonuna cevap geçirir, fakat normal veya normalin üstünde cevaplar da alınabilir. Az sayıdaki çalışma, üremik kadın hastalarda pulsatil LH salınımının olmadığını göstermektedir^(15,16). Diüurnal pulsatil LH salınımı, preovuluar yüksek seviyede LHRH ve sonuç olarak ovulasyon için gerekli olan LH artışı hastaların çoğunda izlenmemektedir^(17,18). Normal kadınlardaki foliküler ve luteal fazlarda olduğu gibi, üremik hastalarda FSH değerlerinin normal seviyede olduğunu gösteren çalışmalar⁽¹¹⁾ olduğu gibi FSH değerlerini yüksek olarak bildiren çalışmalarda^(5,15) mevcuttur. Primer over yetmezliğinin aksine FSH/LH oranının düşmesi hipotalamik-hipofizer regülasyon bozukluğunu gösterir. Tüm bunlara sebep olabilecek birçok faktör araştırılmış ve halen de araştırılmaktadır⁽¹⁷⁾. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hemodiyaliz hastalarında LH değerlerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptadık ($p<0,05$). FSH değerleri ise kontrol grubuna göre hemodiyaliz hastalarında yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Hemodiyaliz hastalarında östradiol seviyesini kontrol grubuna göre düşük olarak saptamamıza rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Benzer şekilde, Lim ve ark. 24 üremik hastayı kapsayan çalışmalarında folliküler fazda östradiol değerlerini kontrol grubuna yakın değerlerde bulmuşlardır⁽¹⁹⁾. Bununla birlikte çok sayıda vaka içeren birkaç çalışmada da östradiol düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bildirilmektedir^(14,15,20).

KBY hastalarında önemli bir değişiklik de, hipotalamus-hipofizer-over aksının birçok seviyesini baskılayarak ovaryan fonksiyonları bozan hiperprolaktinemi'dir. 1970'lerden beri üremik hastalarda prolaktin artışı bilinmektedir⁽²¹⁾. Sievertsen ve ark. 73 hemodializ hastasının %70'de plazma prolaktin seviyesini yüksek bulmuşlar⁽⁴⁾. Bu hastalarda prolaktin farmakokinetiğine bakıldığında ise yarılanma ömrünün uzamasının, hipofiz üretiminin artmasıyla birlikte dolaşımdan temizlenme süresinin uzamasıyla alakalı olduğunu göstermişlerdir. Üretim hızının artmasının da, laktotropik hücrelerin dopaminin inhibitör etkisine cevapsızlığıyla ilgili olduğunu ve 4 mikrogram/kilogramdakikadan dopamin infüzyonu sırasında

prolaktinin dolaşımdan kaybolmasının uzamasıyla göstermişlerdir⁽⁴⁾. Biz de çalışmamızda, 22 hastada (%73) prolaktini yüksek olarak saptadık. Ayrıca, hasta ve kontrol grubu prolaktin değerleri açısından karşılaştırıldığında, prolaktinin hemodiyaliz hastalarında 3 kat daha yüksek olduğunu gördük. Hastaların %73'de prolaktin değerleri yüksek olsa da, sadece %13'de galaktore bulduk. Benzer şekilde, literatürde de hemodiyaliz hastalarının %0 ile %40'da galaktore olduğu bildirilmektedir⁽¹⁰⁾.

KBY'li hastalarda bir başka merak edilen konu da sıklıkla görülen amenorenin nedenidir. Çalışmamızda, diyaliz sonrası amenore gelişen ve gelişmeyen grup hormon profili açısından karşılaştırıldığında, LH ve prolaktinin amenore gelişen grupta daha yüksek, östradiolün ise daha düşük saptanmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak unutmamak gerekir ki, bu hormon değerleri hastaların son dönemdeki, yani uzun süredir (ortalama 6,28 yıl) hemodiyaliz tedavisi gördükten sonraki durumunu yansıtmaktadır. Oysa amenorenin görülme zamanı tedaviye henüz başladığı ilk 12 aylık süre içindedir. Bu 14 hastanın bugün sadece 5'de amenore sürmekteydi.

Hemodiyaliz hastaları, düzenli adet görenler, amenoreik, oligomenoreik ve menorajik olarak 4 gruba ayrılıp, hormon profilleri açısından karşılaştırıldıklarında, FSH ve LH'ın amenorenin devam ettiği 5 hastada, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Prolaktin ise düzenli gruba göre oligomenore grubunda, oligomenore grubuna göre de amenore grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Östradiol ise amenore grubunda diğer gruplara göre daha düşük bulundu. Topalski ve ark herhangi bir renal problemi olmayan ve prolaktini yüksek hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, prolaktin seviyesi arttıkça adet düzensizliklerinin de arttığını belirtmişlerdir⁽²²⁾. Matuszkiewicz-Rowinska ve ark, prolaktin, LH, ve FSH değerlerini amenore olan diyaliz hastalarında, diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır⁽⁵⁾. Ayrıca, amenore olan hastaların serum östradiol değerlerinde anlamlı olarak düşük olduğunu belirtmişlerdir⁽⁵⁾. Görüldüğü gibi hiperprolaktinemi hemodiyaliz hastalarındaki menstrüel bozuklukların önemli bir sebebidir.

Çalışmamızda over hormonlarının bir göstergesi olarak, endometriyal kalınlık ölçümü yaptık. Bilindiği gibi endometriyum, over hormonları olan östrojen ve progesteronun direkt etkisinde olup sonografik olarak kolayca tanınabileceği üzere sıklık değişikliklere uğrar. Özellikle östrojenin endometriyum üzerinde trofik bir etkisi mevcuttur. Proliferatif dönemde normal endometriyum kalınlığı 4-8 mm arasında değişmektedir (23). Çalışmamızda endometriyum kalınlığı hasta grubunda 6,52±2,13 mm, kontrol grubunda ise 6,58±1,59 mm olarak ölçüldü (p>0,05). Hemodiyaliz hastalarının sadece %17’de amenore tespit edilmesi ve %57’de düzenli adet görmesi, endometriyal kalınlığın her iki grupta birbirine yakın bulunmasının nedeni olabilir. Ayrıca çalışmamızda, endometriyal kalınlığı etkileyen östradiol değerleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bütün bunlarında en önemli nedeni tüm hastalarımızın uzun süredir hemodiyaliz tedavisi altında olan ve kan tablolarının düzelmesi için yeterli zaman bulabilmiş vakalar oluşudur. Belki bütün hastalar tedavinin ilk 1. yılındaki vakalardan seçilmiş olsalardı, gerek hormon değerleri (prolaktin, LH, FSH, östradiol), gerekse endometriyum kalınlıkları kontrol grubuna kıyasla çok daha farklı sonuçlar verebilirdi.

Sonuç olarak, çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KBY hastalarının 13’de (%43) menstrüel bozukluklar saptandı. Ayrıca hemodiyaliz programına alındıktan sonra bu hastaların 14’de (%47) amenore geliştiği ve 5’de(%36) çalışma süresince devam ettiği görüldü. Bu menstrüel bozuklukların en önemli nedeni, bozulan hipotalamus-hipofiz-over aksına bağlı yüksek kan LH ve prolaktin düzeyleridir. 1960’larda yaşam süreleri çok kısa olan KBY hastalarında en etkili tedavi renal transplantasyon olsa da, hemodiyaliz bu hastaların yaşam sürelerini uzatan ve hipotalamus-hipofiz-over aksını düzelterek menstrüel bozuklukları gideren başarılı bir tedavi şeklidir.

KAYNAKLAR

1. Kadiroğlu AK, Şit D, Kayabaşı H, Yılmaz ME, Işıkoğlu B. Erkek hemodiyaliz hastalarında serum çinko seviyesi, hormonal profil ve seksüel disfonksiyon arasındaki ilişki Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2006;15(4): 218- 22.
2. Mujais SK, Sabatini S, Kurtzman NA. Pathophysiology of the uremic syndrome. In: Brenner MB, Rector FC, eds. The

- Kidney. Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 1591- 8.
3. Niemczyk S, Matuszkiewicz-Rowinska J, Szamotulska K, Niemczyk L, Kulicki P, Ostrowski G, et al. Circadian profile of the prolactin concentration in the patients with end-stage renal failure. Pol Arch Med Wewn 2006; 116(6): 1137- 43.
4. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman CA. Metabolic clearance and secretion of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 846- 52.
5. Matuszkiewicz-Rowinska J, Skórzewska K, Radowski S, Niemczyk S, Sokalski A, Przedlacki J, et al. Endometrial morphology and pituitary-gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing chronic haemodialysis--a multicentre study. Nephrol Dial Transplant 2004; 19(8): 2074- 7.
6. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynaecologic and reproductive issues in women on dialysis. Am J Kidney Dis 1997; 29: 685- 90.
7. Mastrogiacono I, DeBesi L, Serafini E, Zussa S, Zucchetta P, Romagnoli GF, et al. Hyperprolactinemia and sexual disturbances among uremic women on hemodialysis. Nephron 1984; 37: 195- 9.
8. Özmen B, Taşkın S, Özcan E, Söylemez F. Kronik böbrek yetmezliğinde istenmeyen gebelik ve kontrasepsiyon: vaka sunumu ve literatürün özeti. TJOD Dergisi 2006; 3(2): 125- 7.
9. Goodwin NJ, Valente C, Hall JE, Freidman EA. Effects of uremia and chronic hemodialysis on reproductive cycle. Am J Obstet Gynecol 1968; 100: 528- 36.
10. Grünfeld JP, Kerr DN. The patient with failing renal function. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Vol. 2. New York: Oxford University Press, 1998: 1854- 82.
11. Morley JE, Distiller LA, Epstein S, Katz M, Gold C, Sagel J, et al. Menstrual disturbances in chronic renal failure. Horm Metab Res 1979; 11(1): 68- 72.
12. Romero R, Abbassi H, Salah-Eddine A, Jersifi H, Samouh N, Moutabarrik A, et al. Chronic renal failure and pregnancy. Gynecol Obstet Fertil 2001; 29(2): 106- 15.
13. Kawashima R, Douchi T, Oki T, Yoshinaga M, Nagata Y. Menstrual disorders in patients undergoing chronic hemodialysis. J Obstet Gynaecol Res 1998; 24 (5):367- 73.
14. Montouvalos H, Metallinos C, Gouskos A, Makrygiannakis A. Sex hormones in women on hemodialysis. Int J Gynaecol Obstet 1984; 22: 367- 70.
15. 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 (Copenh)* 1987; 115(3): 289- 96.
16. Mooradian AD, Morley JE. Endocrine dysfunction in chronic renal failire. *Arch Intern Med* 1984;144(2): 351- 3.
17. Grünfeld JP,Kerr DN. The patient with failing renal function. "Oxford Textbook of Clinical Nephrology" içinde, chapter 11, ed.: Davison A.M, Cameron J.S, Grünfeld J.P, Kerr D.N.S, Ritz E, Winearls CG. Second edition. Oxford University Press, New York, 1998: 1854- 82.
18. Swamy AP, Woolf PD, Cestero RVM. Hypothalamic pituitary-ovarian axis in uremic women. *J lab Clin Med* 1979; 93: 1066- 72.
19. Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med* 1980; 93(1): 21- 7.
20. Otieno MR, McLigeyo SO,Kigonde CS, Rogo KO. Menstrual disorders in patients with chronic renal failure. *East Afr Med J* 1993; 70(1): 6- 9.
21. Nagel TC, Freinkel N, Bell RH. Gynecomastia, prolactin and other peptide hormones in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36(3): 428- 32.
22. Topalski-Fistes N, Bujas M, Maticki-Sekuliç M, Suvacarev S. Hyperprolactinemia and disorders of menstrual cycle. *Med Pregl* 1999; 52(3-5): 156- 61.
23. Yazıcıoğlu F. Endometriyal hastalıkların transvajinal sonorafisi. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, eds. *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi*. Bölüm 43. A Simon and Schuster Company, 1996: 851- 69.