

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Tülay TURFANDA*, Osman ERK*, Ahmet BÜYÜKÖREN**,
Süleyman AKHAN**, Abdullah TURFANDA**

ÖZET

Menopozda kullanılan hormon replasman (HRT) tedavisinin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla 15' i kontrol, 40' ı da tedavi uygulanan grup olmak üzere toplam 55 hastada böbrek fonksiyonları incelenmiştir. Hastalara 3 ay boyunca, her ay transdermal 17-b-estradiol 50 mgr/gün ve 10 mg didrogesteron bir aylık östrojen tedavisinin son iki haftasına eklenmesi suretiyle HRT uygulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası hastalarda GFR, üre klirensi ve idrar hacim/dak. ölçülmüştür.

GFR' nin HRT ile anlamlı ortalama % 114.9±0.4 cm³/dak.'dan 134.0±0.4 cm³/dak.' ya, aynı şekilde üre klirensinin % 72.2±0.5 ml/dak.' dan 84.0±0.4 ml/dak.' ya çıktığı, idrar miktarının da (dak.' da) 4.2±0.2 ml'den 11.2±0.01 ml'ye çıktığı saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu değerlerde herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak HRT' nin renal Perfüzyonu arttırdığı bunun da GFR, üre klirensi ve idrar hacminde artmaya sebep olduğu saptanmıştır. HRT' nin böbrek fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hormon tedavisi, böbrek fonksiyonları

SUMMARY

The effect of hormone replacement therapy on renal functions. To study the effects of HRT on kidney functions in postmenopausal women, renal functions have been studied in 55 patients. 15 Cases were take as control and the remaining 40 cases were included in the study group. In the study group transdermal 17-b -estradiol 50mgr/day have been used cyclically for three months. Didrogesteron 10mg/day has been added to therapy for the last 2 weeks of cyclic therapy. Glomerular function rate (GFR), clearance of urea and urinary volume (ml) have been determined before and after treatment.

GFR has been found to increase significantly from 114.9±0.4 ml/min to 134±0.4 ml/min and clearance of urea from 72.2±0.5 to 84.0±0.4 ml. And urine volume from 4.2±0.2ml to 11.2±0.01 ml. no changes has been seen in control group.

Key Words: Hormon replasman, renal fonction

GİRİŞ

Kadının reproduktif dönemden menopozal döneme girmesi, ovülasyonun ve dolayısıyla östrojen varlığının ortadan kalkması, organizmada homeostazisin korunması ile yükümlü sistemlerde bir çok fonksiyon eksikliğine sebep olmaktadır. Bu durum, 10-20 yıllık bir süreç içinde kendini hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini çok etkileyen osteoporoz ve kardiovasküler

sisteme ait patolojiler ile göstermektedir. Özellikle menopoza bağlı vasküler yatakta meydana gelen değişimler, damarsal yapıdan zengin organları çok daha fazla etkilemekte, bu durum iç ortamın denegesinde yani homeostazisde önemli rol oynayan böbrekler ve fonksiyonlarında da kendini göstermektedir. Böbrekler iç ortam sabitliğini yani iç ortamın izoionisini,

Mecmuaya Geldiği Tarih: 10.08.1998

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

izotonisini, idrar yaparak korumaya çalışırlar. İnsan organizmasının % 60'ım teşkil eden sıvıların kompozisyon ve volümünü böbrekler ayarlamaktadır. (27).

Fonksiyon alam çok geniş olan böbreklerin en önemli fonksiyonu, doku sıvılarının izohidri, izotoni, izoionisini sağlamak ve idrar eksterete etmesidir (10,28,29). Ayrıca hormonal sistem gibi çalışarak fonksiyon sınırlarını daha da genişletebilirler.

İlerleyen yaşla beraber menopoza bağlı vasküler sestemde meydana gelen değişimlere paralel olarak büyük bir damar ağı olan böbreklerde de patolojik değişimler meydana gelir. Menopozda böbreklerde en çok etkilenen bölüm küçük arterler ve arteriollerdir. Menopozda gelişen arterioller nefrosklerozda en sık rastlanan histopatolojik bulgu afferent arteriollerdeki homojen görünümlü hiyalin kalınlaşmadır. Bu hiyalin birikimin elektron mikroskobu incelenmesiyle elastika internanın endotelial bazal membranında lokalize kalınlaşmave dejenerasyon meydana geldiği saptanmıştır (19).

Menopozda anatomik olarak damarlarda meydana gelen bu değişiklikler, fonksiyonel böbrek bozukluklarına neden olmaktadır. Klinik olarak daha çok sabahları olan oksipital baş ağrısı, kusma bulantı olabilir. Hastaların %67'sinde sinirlilik, yarısına yakınında yorgunluk ve halsizlik gibi yakınmalar vardır. İdrar sedimentinin mikroskobik olarak incelenmesi, sıklıkla normaldir. Nadiren bir kaç hiyalen veya granüle silindir görülebilir. İdrarda çok azproteinüri saptanabilir.

Menopozda meydana gelen bu değişiklikler östrojen eksikliğine bağlanmaktadır. Östrojenin direkt olarak vasküler sistem üzerine etkisi mevcuttur. Östrojenler endotelden L-arginin üzerinden nitrik oksit yapımını (EDRF= Endothelial derived relaxing factor) artırarak, LDL-kollesterolün damar cidarına alımını azaltmakta, böylece köpük hücre proliferasyonunu inhibe ederek ve en önemlisi de arteriel rezistansı ve endotelin-I yapımını azaltarak damarlarda bir

vasodilatasyona neden olmakta, bu şekilde vasküler sistemi korumaktadır (1,2,4,6,11,13,16,17,20,21,22,24,25). Menopozda östrojen etkisi ortadan kalktığında nefrosklerozda doğru bir gidiş olmakta ve biraz önce bahsettiğimiz değişiklikler ortaya çıkmaktadır.

Biz bu çalışmamızda, menopoza giren hastalarda, hormon replasman tedavisinin (HRT) böbrek fnksiyonları üzerine olan etkisini araştırırken aynı zamanda renal arterlerde östrojen eksikliğine bağlı ortaya çıkan patolojiler sonucu gelişen fonksiyonel bozuklukların önlenip önlenemeyeceğini incelemeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

En az 1 yıldır menopozda olan, menopozal semptomları olsun veya olmasın toplam 55 olgu çalışma grubumuzu oluşturdu. Çalışma grubuna alınan hastaların BMI'lerinin (Body Mass Index) normal olmasına ve herhangi sistemik bir hastalığı olmamasına (özellikle hipertansiyon ve renal patolojiler) dikkat edildi. Bu kriterleri taşıyan hastalar çalışma grubu dışında bırakıldı. Toplam 55 olgudan 15'i kontrol grubunu oluştururken 40 olguya HRT verilmesi planlandı. HRT verilen gruba toplam 3 ay boyunca HRT uygulandı. Hormon replasman tedavisi amacıyla HRT uygulanan gruba, östrojen olarak 17-β-östradiol içeren ve kana günde 50 µgr östrojen veren transdermal matris sistemi (Climara) verilirken, gestajen olarak 10 mg/gün didrogesteron kullanıldı. Östrojen pakeleri haftada 1 kez ve 1 aylık dönemde 4 kez olmak üzere uygulandı. 1 aylık tedavi rejiminin son iki haftasına gestajen eklendi. Östrojen verilme yolu olarak, oral kullanılan ajanların tersine karaciğerde renin substratını arttırmaması sebebiyle transdermal yol seçildi.

Tüm hastaların çalışma süresi öncesi ve üç aylık period sonrası böbrek fonksiyonları değerlendirildi. Böbrek fonksiyonları glomerüler filtrasyon (GFR) ve üre klirensiyle ölçüldü. Bütün olgularda böbrek fonksiyon testleri bir saatlik klirensler şeklinde yapıldı. Bir saatlik idrar toplamak

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

için hasta ilk idrarını attı takiben 500 cm³ su içti ve bir saat boyunca beklendi, ardından hastaya idrarı yaptırılarak bir saatlik idrar toplandı ve toplanan idrar miktarı ölçüldü.

Bir saatlik idrar toplama sırasında bir saat tamamlanmadan yarım saat önce olguların kanları kreatinin ve üre tayini için toplandı. İdrardaki üre ve kreatinin seviyelerinin ölçümü için idrar 5 ve 10 kez distile su ile seyreltikten sonra tüplere alınarak serum ve idrarda üre tayini "Technicon SMA 6/60 serum/ürine system autoanalyser" da, kreatinin tayinleri ise Technicon SMA 12/60 serum/urine system autoanalyser" de yapılmıştır.

"Autoanalyser" da kreatinin tayini, alkalini, kratinkreatininle reaksiyona girmesinden regin, spektrofotometrik okunmasına dayanmaktadır. Bu yöntemle elde edilen kreatinin normal plazma konsantrasyonu değeri %0.7+-1.4 mg'dır.

"Auto analyser"da üre tayini, BUN (Kan üre azotu) şeklinde yapıldığından elde edilen değer ikiyle çarpılarak üre miktarı % mg olarak ifade edilmiştir. Bu metodla yapılan BUN ölçümü, diasetilomonoximin üre ile kolometrik bir reaksiyon vermesi tekniğine dayanmaktadır. Böyle tayin edilen ürenin normal değeri %20-40 mg'dır. Serum ve idrardaki üre, kreatinin ve bir dakikalık idrar hacmi hesaplandıktan sonra aşağıdaki formler kullanılarak klirens hesaplanmıştır.

Kreatinin Klirensi

$C_x = U_x \cdot V / P_x$ formülü (20) ve idrar miktarı 2 ml/dak.' dan az ise standart üre klirensi $C_x = U_x \sqrt{V} / P_x$, idrar miktarı 2ml'den fazla ise maksimal üre klirensi $C_x = U_x \cdot V / P_x$ kullanılmıştır.

Bu formüle:

$C_x = 1$ dakikada "x" maddesinden idrarla temizlenen plazma miktarı yani klirensi (ml/dak).

$U_x = "x"$ maddesinin idrardaki konsantrasyonu (MEq/L)

$V = 1$ dakikalık idrar hacmini (ml/dak)

$P_x = "x"$ maddesinin plazmadaki konsantrasyonunu (MEq/L)

* Standart üre klirensi (100/54) ile maksimum üre klirensi de 100/75 ile çarpılarak normalin %' si olarak bildirilmiştir.

BULGULAR

Kontrol grubundaki hastaların ortalama yaşları 51.13±4.15, HRT verilen gruptaki olguların ortalama yaşları 52.32±3.49 olarak saptandı. Kontrol grubunda (n=15) sistolik tansiyon arteriyelin (TA) ortalama değeri 12.13±0.12 mmHg, diyastolik TA'in ortalama değeri 7.12±1.14 mmHg olarak saptanırken, HRT verilen grubu oluşturan toplam 40 olgunun ortalama sistolik ve diastolik TA değerleri sırasıyla 12.18±1.08 mmHg ve 7.24±2.12 mmHg olarak bulundu. Kontrol grubunda çalışma başlangıcında plazma kreatinin değeri (Pcr.) ortalaması %0.9±0.58 mg plazma üre değeri (Pü) ortalaması %18±0.33 mg olarak saptandı. 3 ay sonra çalışma bitiminde yine kontrol grubunda plazma kreatinin değeri ortalaması %0.9±0.65 mg, plazma üre değeri ortalamasının %18±0.36 mg olduğu görüldü. Kontrol grubunda çalışma öncesi ve sonrası elde edilen üre ve kreatinin değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Yine kontrol grubunu oluşturan 15 olgunun GFR değerleri incelendiğinde çalışma öncesi ve 3 ay sonraki değerler arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışma öncesi kontrol grubunu oluşturan hastaların ortalama GFR değerleri 116.9±0.3 cm³/dak saptanırken, 3 ay sonra ortalama GFR değerleri 118.2±0.8 cm³/dak olarak bulundu. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi.

Kontrol grubunda üre transportu incelendiğinde ortalama üre klirensi (normalin %' si olarak) %74±0.3 cm³ bulunurken, dakikalık idrar atılımı ortalama değeri 4±0.54 cm³/dak olarak bulundu. 3 ay sonrasında kontrol grubunda üre klirensi ve dakikalık idrar atılımı ortalama değerleri sırasıyla %75±0.2 cm³ ve 5±0.9 cm³/dak saptandı. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi.

Tedavi grubunda elde edilen değerler

incelendiğinde tedavi öncesi ortalama plazma kreatinin (Pcr.) değeri 0.8 ± 0.07 mg ve ortalama plazma üre (Pü) değeri 17.6 ± 0.12 mg bulundu. Tedavi sonrası Pcr. ve Pü ortalama değerleri sırasıyla 0.8 ± 0.09 mg ve 18.5 ± 0.14 mg olarak saptanmıştır. Eldeki veriler değerlendirildiğinde, tedavi grubunda, HRT öncesi ve sonrası plazma üre ve kreatinin değerleri arasında istatistiki bir fark saptanmamıştır.

HRT alan grubunda GFR incelendiğinde, tedavi öncesi ortalama GFR değeri 114.9 ± 0.4 cm³/dak saptanırken, tedavi sonrası ortalama GFR değeri aynı grupta 134 ± 0.4 cm³/dak olarak bulundu. Aradaki fark ileri derecede anlamlıydı ($p < 0.001$). Üre

transportuna ait değerler incelendiğinde HRT verilen grupta tedavi öncesi ortalama üre klirensi (normalin %' si olarak) 72 ± 0.5 cm³ bulunurken, dakikalık idrar atılımı ortalama değeri 4.2 ± 0.2 cm³/dak. olarak bulundu. 3 ay tedavi sonrası üre klirensi ve dakikalık idrar atılımı ortalama değerlerinin sırasıyla 84 ± 0.4 cm³ ve 11.2 ± 0.9 cm³/dak. olduğu bulundu. HRT alan grupta üre klirensi değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası saptanan farkın ileri derecede anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.001$). Tedavi öncesi ve sonrası dakikadaki idrar atılımı değerleri arasındaki farkında istatistiki olarak anlamlı olduğu ve idrar atılımının belirgin biçimde arttığı görüldü.

	KONTROL GRUBU		TEDAVİ GRUBU	
	Önce	116.9±0.3	Önce	114.9±0.4
GFR	Sonra	118.2±0.8	Sonra	134.0±0.4
	Önce	74±0.3	Önce	72.2±0.5
ÜRE	Sonra	75±0.2	Sonra	84.0±0.4
	Önce	4.0±0.54	Önce	4.2±0.2
İdrar hacmi/dak.	Sonra	5.0±0.9	Sonra	11.2±0.01
	Önce	0.9±0.58	Önce	0.8±0.07
Plazma Kreatinin	Sonra	0.9±0.65	Sonra	0.8±0.09
	Önce	18±0.33	Önce	17.6±0.12
Plazma Üre	Sonra	18.2±0.36	Sonra	18.5±0.14

TARTIŞMA

Menopozdaki gibi yaş ilerledikçe böbreklerde anatomik ve fonksiyonel değişiklikler olmaktadır. İleri yaşlarda bütün damarlardaki değişikliklere paralel olarak büyük bir damar ağı olan böbreklerde de aynı değişiklikler görülür. Menopozda böbreklerde en çok etkilenen bölüm küçük arterler ve arteriollerdir. İlerleyen menopozda böbreklerde en çok etkilenen bölüm küçük arterler ve arteriollerdir. İlerleyen menopozla beraber böbrekler küçülmüş ve yüzeyindeki granülarite de artma meydana gelmiştir. Histolojik olarak en çok dikkati çeken değişiklik farklı

arterlerde hastanın yaşıyla ilgili olarak meydana gelen arteriosklerozdur. Büyük arterlerde, intimada ki fibröz kalınlaşmanın neden olduğu lümen daralması vardır. İnterlobar arterlerde intimal kalınlaşmanın yanı sıra internal lamina elastikada reduplikasyon saptanır. Menopozda gelişen arterioller nefrosklerozda en sık rastlanan histopatolojik bulgu afferent arteriollerdeki homojen görünümlü hiyalin kalınlaşmadır. Bu hiyalin birikimin elektron mikroskopuyla incelenmesiyle elastika internanın endotelial bazal membranında lokalize kalınlaşma ve dejenerasyon meydana geldiği saptanmıştır.

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Aynı zamanda medyada da hipertrofi, dejenerasyon ve fibrozis görülmüştür (7,19). Bu arteriosklerozisde en erken değişiklik, intramural ödemle birlikte arterioller vazospazmdir. Bunu müküler hipertrofi ve elastin parçalanması izler. Daha sonra intramural fibrozis ve heyalin dejenerasyonu görülür. Glomerüllerin bir kısmı fibroze olur. Bu büyük bir oranda vasküler tutulmaya bağlı olarak meydana gelir. Pek çok glomerül normal iken bazılarında küçülme görülebilir. Tübüllerde iskemi ve glomerüller değişikliklere ikincil atrofi ve yer yer dilatasyon görülebilir (5,7,12).

Menopozda anatomik olarak damarlarda meydana gelen bu değişiklikler, fonksiyonel böbrek bozukluklarına neden olmaktadır. Klinik olarak daha çok sabahları olan oksipital baş ağrısı, kusma bulantı olabilir. Hastaların % 67' sinde sinirlilik, yarıya yakınında yorgunluk ve halsizlik gibi yakınmalar vardır. İdrar sedimentinin mikroskopik olarak incelenmesi, sıklıkla normaldir. Nadiren birkaç hiyalen veya granüle silindir görülebilir. İdrarda çok az proteinüri saptanabilir.

Bozulan böbrek fonksiyonlarının başında GFR normal olmasına rağmen filtrasyon fraksiyonunun artması gelir. Bu durumda, aynı dönemde böbrekte efferent arteriollerin rezistansının arttığı ve böylece böbrek kan akımındaki azalmaya rağmen GFR' nin normal olarak sürmesini açıklar. Renal tubulustalarda da iskemi görülebilir.

Renal arteriollerin distal uçlarında daralma ve kıvrımlaşmada artma, kortikal vasküler yatakta %25' nispetinde azalma saptanmıştır (12). Eğer menopozda meydana gelen bu anatomik değişiklikler sonucuböbrekler fonksiyonlarını yeri kadar yerine getiremezlerse, idrar ekskresyon yetersizliği yanında iç ortam sabitliğinin de korunması güçleşecek ve bozulmaya meyil gösterecektir. Bu bozuk koşulların devamı ise yaşamı zorlaştıracaktır.

Östrojenler damar yatağı üzerine olan direkt etkilerini L-argininden nitrik oksit (EDRF= Endothelial derived relaxing factor) yapımını arttırarak ve endotelin I seviyesini

azaltarak gösterirler. Nitrik oksit damarlarda vazodilatasyona, endotelin I ise vazokonstriksiyona sebep olur. Nitrik oksiti arttıran ve endotelin I' i düşüren östrojenler, damar yatağında vazodilatasyona sebep olurlar (2,17,20).

Ayrıca östrojenler damarların intima tabakasına LDL-kolesterol "uptake" ini azaltarak köpük hücrelerinin oluşumunu engeller ve damar tıkanıklığını yani arteriosklerozu önlerler (1,26). Östrojenler aynı zamanda plazma homosistein miktarını da azaltarak trombosit agregasyon ve adezyonunu, guanizin monofosfat üzerinden etkileyerek azaltırlar ve damar tıkanıklığının gelişmesini önemli ölçüde engeller. Tüm bu etkilerin yanında östrojenler kalsiyum antagonisti bir etkide gösterirler.

Östrojenler vasküler yatak üzerine olan tüm bu etkilerini böbrekler üzerine de gösterirler ve renal kan akımını arttırlar yukarıda belirttiğimiz direkt etkilerinin yanında kalp vurum hacmini de arttırarak indirekt yoldan renal kan akımını arttırlar (2).

Çalışmamızda, HRT uygulanan hastalarda, östrojenlerin renal fonksiyonlar üzerine olan etkisi araştırılmış ve yukarıda belirttiğimiz fizyolojik etkilerine bağlı olarak HRT uygulanan hastalarda glomerül filtrasyon hızının ve dakikadaki idrar çıkışının arttığı gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada tedavi öncesi GFR 114.9 ± 0.4 iken, HRT sonrası %17' lik bir artışla 134 ± 0.4 e çıkmış ve bu artış istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). aynı şekilde üre klirensi de 72.2 ± 0.5 'den 84 ± 0.4 'e ulaşmıştır. İdrar yapımında da tedavi öncesi ve sonrası önemli artışlar olmuş dakikadaki idrar miktarı 4.2 ± 0.2 'den 11.2 ± 0.01 'e yükselmiştir. GFR'de ve üre klirensinde HRT ile görülen bu artışlar kontrol grubu olarak alınan hastalarda görülmemiştir. Böylece HRT ile renal kan akımının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. GFR'de görülen bu artış genişleyen volüm lehine bir bulgu olarak kabul edilebilir. Pagher ve Gilbert adlı iki araştırmacı yaptıkları farklı deneysel çalışmalarda volüm artışının GFR' yi yükselttiğini göstermişlerdir (3,8,9,15,18,23,27).

HRT verilmeyen grupta GFR değerleri normal değerlere yaklaşmış, üre transpordunda 1 saatlik madde ve su ekskresyonu 3 ay öncesine göre farklılık göstermemiştir. HRT kullanılan grupta ise üre reabsorbsiyonunda inhibisyon olmaktadır. Parametrelerdeki bu değişimler HRT ile renal kan akımının artırılmasının, üre transportunu ekskresyon artırıcı yönde etkilediğini göstermektedir. Bu bulgularımız, intravasküler volüm artışının üre transportuna olan etkilerini deneysel olarak gösteren Lansitter, Shanon, Stockhenfeld' in deneysel çalışmalarından elde edilen sonuçlara uymaktadır (28).

HRT verilerek intravasküler volüm arttırılan dönemde günlük idrar miktarına ait parametrik değerlerde artmalar saptanmıştır. Bu değerler 4.2 ± 0.2 cm³/dak' dan 11.2 ± 0.01 cm³/dak'ya yükselmiştir. Bu artışa paralel olarak üre reabsorbsiyonunda azalma meydana gelmiştir. Bu HRT ile filtre olan üre reabsorbsiyonunda meydana gelen inhibisyon dandır. Bu değişmeler diürezin artmasının üre transportuna ekskresyon artırıcı yönde etki yaptığı şeklinde yorumlanabilir. Normal koşullarda diürez ve üre ekskresyonunda anlamlı bir artış olmadığı halde, HRT verilen olgularda bu artış anlamlı olmuştur. Buna sebep olarak HRT'nin GFR ve üre ekskresyonunun net bir şekilde artırması gösterilebilir.

HRT uygulanan olgularda idrar volümü 11.2 ± 0.01 cm³/dak. saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 5 ± 0.9 cm³/dak olarak bulunmuştur. Bu veriler HRT alan grupta suyun distal tübüllerden reabsorbsiyonunun çok azaldığını ve ekskresyon değerinin çok arttığını göstermektedir.

Östrojenler, direkt yoldan renal arterlerde vazodilatasyon ve kalbin kasılma gücünü, dolayısıyla atım hacmini arttırarak indirekt yolla böbrekler üzerinde olumlu etki yaparlar. Çalışmamızda HRT uygulanan olgularda renal perfüzyonun artmasına bağlı olarak GFR'nin üre klirensinin ve idrar miktarının kontrol grubuna göre anlamlı biçimde arttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak HRT menopozdaki hastalarda renal fonksiyonları olumlu yönde etkilemektedir.

KAYNAKLAR

1. Clarkson T.A, Washburn S.A, Klein K.P.: Sex steroid and atherosclerosis in animal model. Safety aspects of HRT. Novo Nordisk proceedings (Wello medical limited), Copenhagen page 101,1992.
2. Colins Pand Beale C.M.:Cardioprotective role of HRT, a clinical update, parthenon publishing group, New York p.27, 1996.
3. Dagher F.J, Lyons J.H, Ball M.R, Moore F.D.: Hemorrhage in normal man: II.Effects of mannitol on plasma volume and body water dynamics follwing acute blood loss. Ann. Surg. 163:505, 1966.
4. De Ziegler D, Benis R, Frydman R.: Vascular resistance of uterine arteries. Fertility and sterility 55:775-9, 1991.
5. Faik R.J, Jenette C.J.: Glomerular disease in the elderly nephrology, Ed.Jacobson H, Striker G, Klahrs, mosby.St Louis p:518, 1995.
6. Gangar K.F, Vyas S, Whitehead M.: PI in the internal carotid artery is influenced by transdermal estradiol and time since menopause. Lancet 338, 839-42, 1991.
7. Geer J.C, McGill H.C, Strong J.P.: The fine structure of human atherosclerotic lesions. Am J Pathol 38:263, 1963.
8. Gennari F.J, and Kassirer J.P.: Osmotic diuresis, N.Engle, J Med. 291:714, 1974.
9. Gilbert H.M, William J.C. and William O.B.: Electrolyte excretion and free water production during onset of acute diuresis. Am.J.Physiol. 228:1304, (1975).
10. Hamburger J, Richer G, Crosnier J.: Nephrologie. Editions Medicales Flammarion, Paris, Tome: 1, 1966.
11. Han S.Z, Karahi H, Ouchi Y.: 17 Beta estradiol inhibits calcium influx and calcium release circulation 91, 2619, 1995.
12. Hollenberg N.K, Epstein M, Bash R.I, Merrill J.P.: "No man's land" of the renal vasculature. An arteriographic and hemodynamic assesment of the interlobar and arcuate arteries in essential and accelerated hypertension. Am J.Med. 47:845, 1969.
13. Jiang C, Wilson P.A, Sarrel P.M.: Effects of 17 beta estradiol on contraction calcium current and intracellular free calcium in cardiac myocytes.Br J. Pharmacol. 106. 739, 1992.
14. Lassiter W.E, Gottschalk C.W, Mylle M.: Micropuncture study of net transtubular movement of water and urea in non diuretic mammalian kidney. Am.J. Physiol. 200:1139, 1961.
15. Lillien O.M, Jones S.C. and Mueller C.B.: The mechanism of mannitol diuresis. Gynec. Obstet. 117:221, 1963.
16. Magnen R.R, and Rosenfeld C.D.: Local and systemic estradiol 17 beta on uterine and systemic vasodilation. Am.J. Physiol, 256:536, 1989.
17. Myers P.R, Guerra R.J, Harrison O.G.: Release of No and EDRF from cultured bovine aortic

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNİN RENAL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

- endothelial cells. *Am.J.Physiol.* 256, H 1030 7, 1989.
18. Khuri R.N, Wiederholt M, Strieder N. and Giebish G.: effects of graded solute diuresis on renal tubular sodium transport in the rat. *Am.J. Physiol.* 228:1262, 1975.
 19. Kobrin S, Madaio M.P.:Renal biopsy in nephrology. Ed Jacobson H. Striker G. Klar S. Mosby St. Louis P:65, 1995.
 20. Palmer R.M, Ferrige A.G.: Nitric oxide release accounts for biological activity of endothelial derived relaxing factor nature. (London) 327:524-6, 1987.
 21. Pines A, Fisman E, Levo Y.: The effects of HRT in normal postmenopausal women: measurements of Doppler derived parameters of aortic flow. *Am. J. Obs. Gynecol* 164:806-12, 1991.
 22. Polderman K.H, Stehnowwer C.D, Van Kamp G.J.: Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann. Intern Med*, 118:429, 1993.
 23. Seely J.F, Dirks J.H.: Micropuncture study of hypertonic mannitol diuresis in the proximal and distal tubule of the dog kidney. *J.Clin. Invest.* 48:2330, 1969.
 24. Stice S.L, Ford S.P, Rosazzo: Role of 4 hydroxylated estradiol in reducing calcium uptake of uterine smooth muscle cells through potential sensitive channels. *Biol. Reprod.* 36, 361-8, 1987.
 25. Stice S.L, Ford S.P, Rozassa: Interaction of 4 hydroxylated estradiol and potential sensitive calcium channels in altering uterine blood flow. *Biol. Reprod.* 36,369-75, 1987.
 26. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T.E.:Beyond cholesterol. *N. England J.Med.* 320, 915, 1989.
 27. Svarstad E, Iversen B.M, Ofstad J.: Extended measurement of glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in ambulatory patients. *Scand. J.Urol.Nephrol.* 29(4):375, 1995.
 28. Stochendfeld N.S, Gleim G.W, Zabetakis P.M, Nicholas J.A.: Fluid balance and renal response following dehydrating exercise in well-trained men and women. *Eur.J. Physiol.* 72 (5-6); 468-77, 1996.
 29. Zappe DH, Bell G.W, Swartzentruber H, Wideman R.F, Kenney W.L.: Age and regulation of fluid and electrolyte balance during repeated exercise session. *Am.J. Physiol.* 270 (1 pt2); p:71-9, 1996.