

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**POSTMENOPOZAL KADINLARDA 25-OH D<sub>3</sub>  
VİTAMİNİ, KAN LİPİD PARAMETRELERİ  
(HDL, LDL, TOTAL KOLESTEROL,  
TRİGLİSERİT) VE TAS, TOS, PON VE  
ARİLESTERAZ DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Behiç Selman ERDOĞDU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı**

**Haziran-2017  
KONYA  
Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Behiç Selman Erdoğan tarafından hazırlanan “Postmenopozal kadınlarda 25-OH D<sub>3</sub> vitamini, kan lipid parametreleri (HDL, LDL, Total Kolesterol, Trigliserit) ve TAS, TOS, PON ve Arilesteraz düzeylerinin belirlenmesi” adlı tez çalışması ...../...../..... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

### Jüri Üyeleri

### İmza

**Başkan: Prof. Dr. Abdurrahman AKTÜMSEK**

.....

**Danışman: Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM**

.....

**Üye: Yrd. Doç. Dr. Ali Tefvik UNCU**

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Ahmet COŞKUN  
FBE Müdürü

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

## **DECLARATION PAGE**

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Behiç Selman ERDOĞDU

**ÖZET****YÜKSEK LİSANS TEZİ****POSTMENOPOZAL KADINLARDA 25-OH D<sub>3</sub> VİTAMİNİ, KAN LİPİD  
PARAMETRELERİ (HDL, LDL, TOTAL KOLESTEROL, TRİGLİSERİT) VE  
TAS, TOS, PON VE ARİLESTERAZ DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ****Behiç Selman ERDOĞDU****Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü  
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı****Danışman: Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM****2017, 82 Sayfa****Jüri****Danışman: Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM****Üye: Prof. Dr. Abdurrahman AKTÜMSEK****Üye: Yrd. Doç. Dr. Ali Tefik UNCU**

Menopoz, ovarial foliküler aktivitenin ve menstrüel döngünün kalıcı olarak kesilmesi ile karakterizedir. Östrojen hormonunun az salgılanması yalnızca kadınların günlük hayatını ve iyi hissetme duygusunu bozmakla kalmaz, aynı zamanda onları kalp hastalıklarına ve osteoporozla daha yatkın hale getirir. Postmenopozal dönemde östrojenin ve aynı zamanda bir antioksidan olan D vitamini konsantrasyonlarının düşmesi, oksidatif strese, lipid peroksidasyonu kaynaklı kardiyovasküler bozukluklar gibi diğer hastalıklara neden olabilir. Bu çalışmada; östrojen eksikliğinin kemik mineral dansitesi, kardiyovasküler hastalıklar ve antioksidan savunma sistemi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Hormon replasman tedavisi almamış 40 postmenopozal bireyden (yaş ortalaması:  $50,2 \pm 2,3$ ) ve 40 sağlıklı fertil kadından (yaş ortalaması:  $32,7 \pm 4,1$ ) açlık kan örnekleri alındı. İstatistiksel analiz sonucunda, kontrol grubuna kıyasla TOS ( $p < 0,05$ ), total kolesterol ( $p < 0,001$ ) and LDL-kolesterol ( $p < 0,001$ ) düzeyleri anlamlı derecede yüksek; PON-1 ( $p < 0,001$ ), Arilesteraz ( $p < 0,001$ ), HDL-kolesterol ( $p < 0,001$ ) ve total 25-OH D vitamini ( $p < 0,001$ ) düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu. Serum TAS ve trigliserit düzeylerinde herhangi bir istatistiksel anlamlılığa rastlanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Arilesteraz, D vitamini, kolesterol, menopoz, oksidatif stres, paraoksonaz, TAS, TOS.

**ABSTRACT****MS THESIS****EVALUATION OF 25-OH D<sub>3</sub> VITAMIN, BLOOD LIPID PARAMETERS (HDL, LDL, TOTAL CHOLESTEROL, TRIGLYCERIDE) AND TAS, TOS, PON AND ARYLESTERASE LEVELS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN****Behiç Selman ERDOĞDU****THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF  
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
IN MOLECULAR BIOLOGY AND GENETICS****Advisor: Assoc. Prof. Dr. Mustafa YÖNTEM****2017, 82 Pages****Jury****Advisor: Assoc. Prof. Mustafa YÖNTEM****Member: Prof. Abdurrahman AKTÜMSEK****Member: Asst. Prof. Ali Tevfik UNCU**

Menopause, a type of reproductive aging, is characterized by the permanent cessation of ovarian follicular activity and finally menstrual cycle. Less-secretion of estrogen not only disrupt women's daily life and sense of well-being, but also predisposes them for heart diseases and osteoporosis. Decreased concentration of both estrogen hormone and Vitamin D, which also acts like an anti-oxidant, in postmenopausal period affects oxidative stress and may refer lipid peroxidation disorders and heart diseases. The aim of this study was to investigate effects of estrogen withdrawal in bone mineral density, cardiovascular disorders and antioxidant defense system. After overnight fasting, blood samples of 40 postmenopausal women (age:  $50,2 \pm 2,3$ ) who never had hormone replacement therapy and 40 healthy fertile women (age:  $32,7 \pm 4,1$ ) were collected. Statistical analyze shows that serum TOS ( $p < 0,05$ ), Total Cholesterol ( $p < 0,001$ ) and LDL ( $p < 0,001$ ) levels were significantly higher; Serum PON-1 ( $p < 0,001$ ), Aryl Esterase ( $p < 0,001$ ), HDL ( $p < 0,001$ ) and 25-OH D<sub>3</sub> vitamin ( $p < 0,001$ ) levels were significantly lower than control group. Any statistical difference has not been detected between serum TAS and Triglyceride levels in both of the groups.

**Keywords:** Aryl esterase, cholesterol, D vitamin, menopause, paraoxonase, TAS, TOS.

## TEŐEKKÖR

Bu çalıőmamda benden desteğini ve hoőęorusunu hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli danıőmanım Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM'e, çalıőmalarımızın takibi ve analizine cömertlikle ev sahipliği yapan Doç. Dr. Fatma Emel KOÇAK'a, maddi emekleri ve manevi destekleri ile haklarını ödeyemeyeğim muhterem babam ve anneme, bu süreç içerisinde fedakârlık göstererek bana tahammöl eden ve destek olan sevgili eőime teőekkörü bir borç bilirim.

Behiç Selman ERDOğDU  
KONYA-2017

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET .....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>v</b>
<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>vii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....</b>	<b>3</b>
2.1. Oogenez .....	3
2.1.1. Oositlerin Doğum Öncesi Gelişimi.....	3
2.1.2. Oositlerin Doğum Sonrası Gelişimi.....	3
2.2. Uterus, Uterus Kanalı ve Ovaryumlar .....	4
2.2.1. Uterus .....	4
2.2.2. Uterus Kanalı (Fallop Tüpleri).....	5
2.2.3. Ovaryumlar .....	5
2.3. Dişi Üreme Döngüleri.....	6
2.3.1. Dişi Üreme Sistemine Etki Eden Hormonlar.....	6
2.3.1.1. FSH (Folikül Uyarıcı Hormon).....	6
2.3.1.2. LH (Luteinizan Hormon).....	7
2.3.1.3. Anti-Müllerian Hormon (AMH).....	7
2.3.1.4. İnhibin, Aktivin ve Follistatin.....	7
2.3.1.5. Prolaktin (PRL).....	7
2.3.2. Ovaryal Döngü.....	8
2.3.2.1. Foliküler Gelişim .....	8
2.3.2.2. Ovulasyon .....	9
2.3.2.3. Korpus Luteum .....	10
2.3.3. Puberte ve Menarş.....	11
2.3.4. Menstrüel Döngü (Adet Döngüsü).....	11
2.3.4.1. Menstrüel Döngünün Aşamaları .....	12
2.4. Menopoz .....	13
2.4.1. Menopozun Evreleri.....	15
2.4.1.1. Premenopozal Dönem.....	15
2.4.1.2. Postmenopozal Dönem .....	15
2.4.2. Menopozda Görülen Semptomlar .....	16
2.4.3. Menopozun Organizmaya Etkileri.....	16
2.4.3.1. Kemik Dokuya Etkileri .....	16
2.4.3.2. Adipöz Dokuya ve Lipid Metabolizmasına Etkileri .....	17
2.4.3.3. Deriye ve Kıl Foliküllerine Etkileri .....	18
2.4.3.4. İskelet Kası Üzerine Etkileri.....	19
2.4.3.5. Kardiyovasküler Sistem ve Lipid Profili Üzerine Etkileri.....	19
2.4.3.6. Sıcak Basmaları .....	20

2.4.3.7. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri .....	20
2.4.3.8. Üriner Sistem Üzerine Etkisi .....	21
2.4.3.9 Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkisi .....	21
2.5. Serbest Radikaller .....	21
2.5.1. Serbest Radikal Türleri .....	22
2.5.2. Serbest Radikallerin Oluşumu .....	23
2.5.3. Hücrede Serbest Radikal Oluşum Yerleri .....	24
2.5.4. Biyolojik Sistemlerde Oluşan Serbest Radikaller .....	25
2.5.4.1. Süper Oksit Radikali .....	25
2.5.4.2. Hidroksil Radikali .....	26
2.5.4.3. Hidrojen Peroksit .....	27
2.5.4.4. Singlet Oksijen .....	28
2.5.4.5. Nitrik Oksit .....	28
2.5.5. Serbest Radikallerin Kaynakları .....	28
2.5.5.1. Endojen Kaynaklar .....	28
2.5.5.2. Egzojen Kaynaklar .....	30
2.5.6. Serbest Radikallerin Organizmaya Etkileri .....	31
2.5.6.1. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri .....	31
2.5.6.2. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri ve Lipid Peroksidasyonu .....	31
2.5.6.3. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri .....	35
2.5.6.4. Serbest Radikallerin Enzimlere Etkileri .....	36
2.5.6.5. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri .....	36
2.5.6.6. Serbest Radikallerin Hücreye Etkileri .....	37
2.5.6.7. Serbest Radikallerin Dokulara Etkileri .....	37
2.5.6.8. Serbest Radikallerin Yaşlanmaya Etkileri .....	39
2.5.7. Serbest Radikallerin Etkili Olduğu Hastalıklar .....	39
2.6. Antioksidan Savunma Sistemleri .....	40
2.6.1. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar .....	41
2.6.1.1. E Vitamini ( $\alpha$ -tokoferol) .....	41
2.6.1.2. C Vitamini (Askorbik asit) .....	42
2.6.1.3. Karotenoidler .....	42
2.6.1.4. Glutasyon .....	43
2.6.1.5. Ürik Asit .....	43
2.6.1.6. Albümin .....	43
2.6.1.7. Transferrin .....	43
2.6.1.8. Serüloplazmin .....	44
2.6.1.9. Bilirubin ve Sistein .....	44
2.6.1.10. Melatonin .....	44
2.6.1.11. D vitamini .....	44
2.6.2. Enzimatik Antioksidanlar .....	45
2.6.2.1. Süperoksit Dismutaz (SOD) .....	45
2.6.2.2. Glutasyon Peroksidaz (GPx) .....	45
2.6.2.3. Katalaz (CAT) .....	45
2.6.2.4. Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz .....	46
2.6.2.5. Glutasyon-S-Transferaz .....	46
2.6.2.6. Paraoksonaz ve Arilesteraz .....	46
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>49</b>
3.1. Materyal .....	49



3.1.1. Kan Örneklerinin Toplanması.....	49
3.2. Yöntem.....	50
3.2.1. TAS (Total Antioksidan Seviye) Seviyelerinin Ölçülmesi.....	50
3.2.2. TOS (Total Oksidan Seviye) Seviyelerinin Ölçülmesi.....	50
3.2.3. Oksidatif Stres İndeksinin (OSI) Hesaplanması.....	50
3.2.4. Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitelerinin Ölçülmesi.....	51
3.2.5. 25-OH D <sub>3</sub> Vitamini ve Kan Lipid Parametreleri Seviyelerinin Ölçülmesi... 51	
3.2.6. İstatistiki Analiz.....	51
<b>4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>53</b>
4.1. Araştırma Sonuçları.....	53
4.2. Tartışma.....	58
<b>5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>61</b>
5.1 Sonuçlar.....	61
5.2 Öneriler.....	62
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>63</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>81</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>85</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD, USA: Amerika Birleşik Devletleri  
 ARE, ARYL: Arilesteraz  
 CAT: Katalaz  
 CLIA: Chemiluminescent Immunoassay  
 DNA: Deoksiribo Nükleik Asit  
 E<sub>e</sub>: 17-β-Estradiol  
 ER: Estrogen Receptor  
 FSH: Follicul Stimulating Hormone (Folikül Uyarıcı Hormon)  
 GSH-Px, GPx: Glutasyon Peroksidaz  
 H: Hidrojen  
 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Hidrojen Peroksit  
 hCG: Human Chorionic Gonadotropin (İnsan Koryonik Gonadotropin hormonu)  
 HDL: High Density Lipoprotein  
 HOCl: Hipokloröz Asit  
 LCAT: Lesitin Kolesterol Asit Transferaz  
 LDL: Low Density Lipoprotein  
 LH: Luteinizing Hormone(Luteinizan Hormon)  
 LO: Lipid Alkoksil Radikali  
 LOO: Lipid Peroksi Radikali  
 LOOH: Lipid Peroksit  
 LPL: Lipoprotein Lipaz  
 MDA: Malondialdehit  
 MI: Miyokard İnfarktüsü  
 mRNA: Messenger Ribonükleik Asit  
 NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid  
 NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat  
 OH: Hidroksit  
 OLOO: Epoksiállilik Peroksil Radikali  
 OMI: Oocyte Maturation Inhibitor (Oosit Olgunlaşma İnhibitörü)  
 OP: Osteoporoz  
 OSI: Oksidatif Stres İndeksi  
 PL-OOH: Fosfolipid Hidroperoksit  
 PON1: Paraoksonaz  
 PRL: Prolaktin  
 PUFA: Poly Unsaturated Fatty Acid (Çoklu Doymamış Yağ Asidi)  
 RNS: Reactive Nitrogen Species (Reaktif Azot Türleri)  
 ROS: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)  
 SOD: Süperoksit Dismutaz  
 TAS: Total Antioksidan Seviye  
 TOS: Total Oksidan Seviye  
 WHI: Women's Health Initiative  
 WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

## 1. GİRİŞ

Menopoz, kadınlarda 45-55 yaş civarında ortaya çıkan ve menstrüasyonun kalıcı olarak kesilmesi şeklinde tanımlanan fizyolojik bir süreçtir. Menopozun yaşı; ovül miktarı, ovüllerin yaşam boyunca kaybedilme frekansı ve menstrual siklusun devam etmesi için gerekli olan foliküllerin sayısı gibi çeşitli nedenlere göre farklılık gösterebilir. Bu süreç, östrojen sekresyonunun kademeli düşüşü ve cinsiyet hormonlarının değişimiyle karakterizedir.

Osteoporoz (OP); yüksek prevalanslı mortalite ve morbidite sebebi olan, düşük kemik kütlesi ve kemiğin mikro yapısında bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinin artışı ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Postmenopozal Osteoporoz ise, östrojen eksikliği ve buna bağlı artmış osteoklastik aktivite ve kemik kaybıyla karakterize bir hastalıktır. Menopoz dönemindeki kadınlarda kemik yıkımını azaltıcı etkisi olduğu bilinen östrojen seviyesinin azalmasının osteoporozun en önemli nedenlerinden biri olduğu ifade edilmektedir. D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan ve yağda eriyen vitaminler arasında bulunan bir grup steroldür. En önemli etkisi kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı üzerine olan D vitamini, osteoporozlu kişilerde kemik kırılmasını azaltıcı etki yapar. Ayrıca D vitamini hormon gibi fonksiyon yaparak kolon, prostat ve akciğer kanserleri ile Multipl Skleroz, Tip 1 diyabet, Crohn hastalığı, Metabolik Sendrom, Tüberküloz hastalıklarını önlemede anahtar rolü oynamaktadır. D vitamininin hormon fonksiyonu yanında antioksidan özelliğinin de bulunduğu uzun süredir bilinmektedir. Menopoz dönemi ve sonrasındaki dönemde D vitamini seviyesinde meydana gelen azalma, vücudun antioksidan savunmasını da düşürebilmekte ve oksidatif stresin oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Oksidatif stres serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup sonuçta doku hasarına neden olmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda kemik mineral yoğunluğu ve oksidatif stres arasındaki ilişki gösterilmiş ve oksidatif stresin osteoporoz gelişmesinde önemli rol oynadığı kabul edilmiştir.

Postmenopozal dönemde azalan östrojen ile birlikte HDL ve LDL olmak üzere lipoproteinlerin oksidasyonunun arttığı ve aterosklerotik sürecin hızlandığı belirtilmiştir. Genç kadınlar, hayatlarının fertil dönemlerinde erkeklere kıyasla daha düşük kardiyovasküler risk taşırlar. Hatta erkekler, premenopozal dönemdeki kadınlardan daha fazla oksidatif strese sahiptir. Ancak menopozdan sonra oksidatif stresin artışına paralel

olarak kardiyovasküler risk de artmış olur. Postmenopozal dönemdeki kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, bir lipit peroksidasyonu ürünü olan Malondialdehit (MDA) seviyesi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu nedenle özellikle menopoz dönemindeki kadınlarda HDL ve diğer lipoproteinleri oksidasyondan koruyan Paraoksonaz ve Arilesteraz (gibi enzimlerin aktiviteleri oldukça önem taşımaktadır . Paraoksonaz [arildialkil fosfataz, (EC 3.1.8.1)] karaciğerde sentezlenen, organik fosforlu bir insektisit olan parationun aktif metaboliti paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahip bir serum esterazdır. Arilesteraz aktivitesinin ise PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Osteoporoz gelişiminde; lipit ve protein peroksidasyonunun artışı ve PON1 gibi antioksidanların azalışı etkili olabilir. Bunun yanı sıra lipit peroksidasyonu son ürünlerinin ve çöpçü sistem elemanlarının onkogenez için başlatıcı role sahip olduğunun düşünüldüğü ifade edilmiştir.

Bu tez çalışmasında menopozla birlikte düşüş gösteren östrojen hormonunun D vitamini düzeyine, lipid profiline, kardiyovasküler sistem hastalıklarına ve antioksidan savunma sistemi üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

### 2.1. Oogenez

Oogonyumların yani primordiyal dişi üreme hücrelerinin olgun oositlere dönüştüğü olaylar dizisine oogenez adı verilir. Oositlerin olgunlaşması doğumdan önce başlayıp ergenlikten sonra tamamlanır. Oogenez, menstruasyon döngüsünün kalıcı olarak kesilmesi olan menopoza kadar devam eder (Moore ve ark., 2011).

#### 2.1.1. Oositlerin Doğum Öncesi Gelişimi

Oogonyum, erken fetal yaşam süresince hücre bölünmesinin özel bir tipi olan mitozla çoğalır. Oogonyum, doğumdan önce primer oositleri oluşturmak üzere büyür. Primer oositler oluştuğunda primer oositlerin etrafı bağ doku hücreleri ile çevrilerek yassılaştırmış ve tek katmanlı foliküler hücreler meydana gelir. Bu hücre tabakası tarafından çevrelenen birincil oosit primordiyal folikülü oluşturur. Primer oosit ergenlik esnasında büyüdükçe foliküler epitel hücreler önce küboid ve sonra da silindirik şekil alarak primer folikülü oluşturur. Birincil oosit, kısa sürede, amorf bir asellüler glikoprotein olan zona pellucida ile kaplanır. Primer oositler ilk mayoz bölünmelerine doğumdan önce başlar ancak ergenliğe kadar profaz evresi tamamlanmaz. Primer oositleri çevreleyen foliküler hücreler, mayotik sürecin devamını engelleyen oosit olgunlaştırma inhibitörü adında bir madde salgırlar (Moore ve ark., 2011).

#### 2.1.2. Oositlerin Doğum Sonrası Gelişimi

Ergenlik döneminde başlayıp, oral kontraseptif ilaçlar alınmadığı sürece, genellikle her ay bir folikül olgunlaşır ve ovulasyon gerçekleşir. İlk mayoz bölünme sürecinin bu denli uzun (45 yıla kadar) sürmesi ile bir kromozomun eşleştirilmiş kromatidlerinin ayrışmaması gibi maternal yaşın artmasıyla görülen yüksek frekanslı mayotik hatalar birbiriyle bağlantılı sayılabilir. Profazda bekleyen (diktiyoten) primer oositler, radyasyon gibi çevresel ajanlara karşı savunmasızdırlar (Sadler, 2011).

Primer spermatositlerin aksine, doğumdan sonra primer oosit oluşumu gözlemlenmez. Primer oositler ergenlik çağına kadar yumurtalık foliküllerinde uykuda beklerler. Bir folikül olgunlaşırken primer oositin boyutları büyür ve ovulasyondan kısa

bir süre önce sekonder oositi ve ilk kutup cisimciğini oluşturmak için birincil mayoz bölünmesini gerçekleştirir. Bununla birlikte, spermatogenezin ilgili aşamasından farklı olarak, sitoplazmanın bölünmesi eşit değildir. Sekonder oosit sitoplazmanın büyük bir kısmını alırken birinci kutup cisimciği çok azını alır. Bu kutup cisimciği küçük ve fonksiyonu olmayan bir hücredir. Ovulasyon esnasında sekonder oositin çekirdeği ikinci bir mayoz bölünmeye başlar, fakat bölünme metafaza kadar gelip tekrar askıya alınır. Sekonder oosit eğer bir sperm tarafından döllenirse ikinci mayoz bölünme tamamlanmış ve sitoplazmanın büyük bir kısmı döllenmiş oosit tarafından alıkonulur. Diğer hücre de (ikincil kutup cisimciği) küçük ve fonksiyonu olmayan bir hücredir. Her iki kutup cisimciği de ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra oositin olgunlaşması tamamlanmış olur (Edwards, 1965).

Yenidoğan bir dişinin ovaryumlarında yaklaşık 2 milyon primer oosit bulunur ancak bunların büyük bir kısmı çocukluk süresince gerileyerek ergenliğe kadar sayısı 40.000'e düşer. Bunlardan da sadece yaklaşık 400 kadarı sekonder oosit formuna dönüşerek ovulasyonla atılır. Bu oositlerin çok azı döllenerek olgunlaşır. Ovulasyonu engelleyici hormonlar içeren oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda ovulasyonla atılan oositlerin sayısı büyük oranda azalmaktadır (Hardy ve ark., 2000).

## **2.2. Uterus, Uterus Kanalı ve Ovaryumlar**

### **2.2.1. Uterus**

Uterus (rahim); 7-8 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde, duvar kısmında 2-3 cm genişliğinde, kalın duvarlı, armut şeklinde kaslı bir organdır. İki ana bölümden oluşur: Üçte ikilik üst gövde kısmı ile altta üçte birlik silindirik serviks (boyun) kısmı (Hole, 1990).

Rahim gövdesi, yuvarlak üst kısımdan (fundus) gövde ile serviks arasındaki 1 cm uzunluğundaki dar bölgeye (isthmus) doğru daralır. Serviks ise neredeyse silindirik şekle sahip konik vajinal uçtur. Serviks lümeninin (servikal kanal) her iki ucunda daralmış bir açıklık vardır. Uterusun iç açıklığı rahim gövdesinin boşluğu ile dış açıklığı ise vajina ile iletişim kurar. Uterus gövdesinin duvarları üç tabakadan oluşur. Bunlar:

- a) İnce dış katman (Perimetrium),
- b) Kalın düz kas tabakası (Myometrium),
- c) İnce iç tabaka (Endometrium).

Peritoneal bir tabaka olan perimetrium tabakası myometriuma sıkı bir şekilde bağlanmıştır. Menstrual siklusun luteal faz yani salgılama fazında:

- i) Uterin bezlerin boynu çevresinde bağ dokusundan oluşan yoğun dizilimli, ince ve sıkı tabaka,
- ii) Ödematöz bağ dokusundan oluşan, uterus bezlerinin genişlemiş ve dolambaçlı gövdelerini içeren kalın tabaka,
- iii) Uterin bezlerinin kör uçlarını içeren ince, bazal tabaka olmak üzere endometriyum mikroskobik olarak üç tabakadan meydana gelir (Hole, 1990).

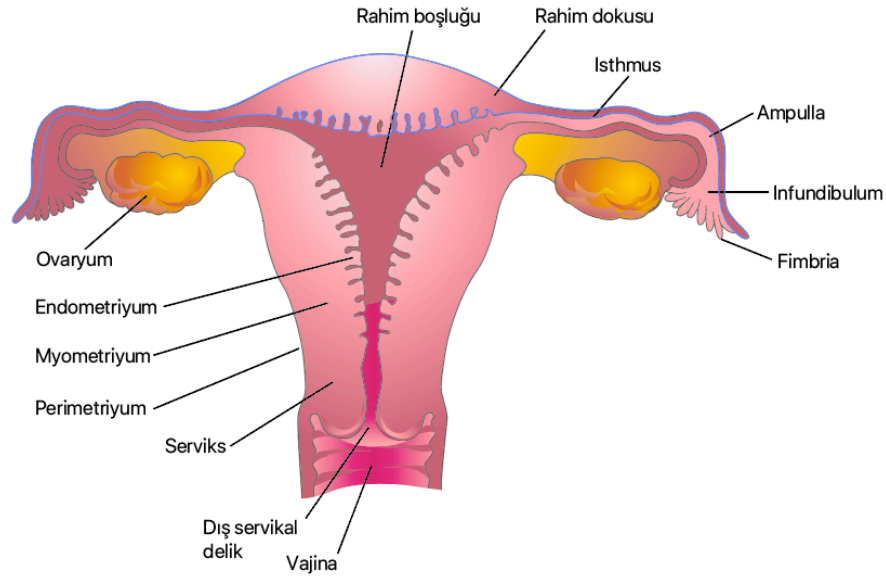
Endometrium tabakası en gelişmiş olduğu dönemde 4-5 mm kalınlığındadır. Bazal tabakası kendine ait ve menstruasyon sırasında etkilenmeyen kan akışına sahiptir. Fonksiyonel tabaka olarak bilinen sıkı ve süngerimsi tabakalar parçalanarak menstruasyon sırasında ve doğumdan sonra dökülür (Şekil 2.1.) (Moore ve ark., 2011).

### **2.2.2. Uterus Kanalı (Fallop Tüpleri)**

Uterus kanalı yaklaşık 10 cm uzunluğunda ve 1 cm çapında olup uterusun boynuzlarından lateral olarak uzanır. Her tüp proksimal ucunda uterus boynuzu içine ve distal ucunda periton boşluğuna açılır. Uterus tüpü: infundibulum, ampulla, isthmus ve uterus olmak üzere 4 kısımdan meydana gelir (Şekil 2.1.). Tüpler, yumurtalıklarda oluşan oositler ile ampulladaki döllenme bölgesine ulaşmak için uterustan giren spermleri taşırlar. Uterus tüpü aynı zamanda erken embriyonik evrede bölünmeler geçirmekte olan zigotu uterus kavitesine iletir (Moore ve ark., 2011).

### **2.2.3. Ovaryumlar**

Ovaryumlar uterusun her iki tarafında lateral pelvik duvara yakın olarak bulunan ve oositleri üreten badem şekilli eşey bezleridir. Aynı zamanda sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişmesinden ve hamileliğin düzenlenmesinden sorumlu olan östrojen ve progesteron da üretirler (Şekil 2.1.) (Hole, 1990).



Şekil 2.1. Uterus, uterus kanalları ve vajina (Moore ve ark., 2011)

### 2.3. Dişi Üreme Döngüleri

Kadınlar ergenlik dönemine başlarken hipotalamus, hipofiz bezi, yumurtalıklar, uterus, uterus tüpleri, vajina ve meme bezlerinin aktivitelerini içeren üreme döngüleri geçirirler. Bu aylık döngüler üreme sistemini gebelik için hazırlar (Sadler, 2011).

#### 2.3.1. Dişi Üreme Sistemine Etki Eden Hormonlar

##### 2.3.1.1. FSH (Folikül Uyarıcı Hormon)

Kadınlarda folikül büyümesini hızlandırıp ovaryumları LH'nın (Luteinizan Hormonun) etkisine hazırlar. LH tarafından oluşturulan östrojenin sekresyonunu artırır. FSH seviyesinin artması Klinefelter sendromu, Turner sendromu, primer hipogonadizm ve menopoz gibi bozukluklara neden olur. FSH azlığında ise sekonder hipogonadizm, anoreksiya nervoza, orak hücre anemisi ve hemakromatoz gibi hastalıklar gözlenir (Kumar ve ark., 1997).



### **2.3.1.2. LH (Luteinizan Hormon)**

Ovaryum hücrelerinin reseptörlerine bağlanıp adenil siklaz enzimini aktive eder. Progesteron ve östrojen yapımını hızlandırarak menstrual siklusun ortasında ovulasyonu sağlar (Schally ve ark., 1971).

### **2.3.1.3. Anti-Müllerian Hormon (AMH)**

Kadında vajina, uterus, serviks ve oviduktun gelişimini sağlar (Josso & Picard, 1986).

### **2.3.1.4. İnhibin, Aktivin ve Follistatin**

İnhibin ve aktivin, birbiriyle ilgili ve glikoprotein yapıda olan iki hormondur. İnhibin,  $\alpha$  ve  $\beta$  alt birimlerinden oluşur. Aktivin ise inhibinde bulunan iki molekül  $\beta$  alt biriminden meydana gelir. FSH, inhibinin sentezini ve sekresyonunu uyarır. Açığa çıkan inhibin ise FSH'ı baskılar. Erkeklerde testisler, kadınlarda overler, gebelerde ise plasentadan sentezlenmektedir. İnhibine zıt etki gösteren Aktivin ise FSH üretimini ve salgılanmasını artırırken menstrüel siklusun düzenlenmesine yardımcı olur. Bu hormon gonadlar, hipofiz, plasenta, diğer doku ve organlardan sentezlenir. Ovaryum foliküllerinde FSH'ın bağlanması ile LH'ın ovaryum ve testisler üzerindeki etkisini artırarak androjen sentezine katılır (Ling ve ark., 1988).

Follistatin; yapısal olarak inhibine benzerliği olmayan, aynı zamanda özellikle FSH'ın salgılanmasını inhibe eden ve yaklaşık olarak inhibinin üçte biri etkiye sahip tek zincirli bir polipeptiddir. İnhibine kıyasla daha az etki gücüne sahip olması muhtemelen inhibinin hem FSH salınımını hem de hücre FSH miktarını baskımlarken follistatinin FSH salınımını primer olarak inhibe etmesine dayandırılmaktadır (Rodwell ve ark., 2015).

### **2.3.1.5. Prolaktin (PRL)**

Yapısının büyüme hormonuna benzemesi nedeniyle en geç tanımlanan hipofiz hormonudur. Gebeliğin devamında gerekli olan progesteronun salgılanabilmesi için korpus luteumu aktif halde tutar. Gebelik süresince artan prolaktin seviyesi, gebeliğin bitimiyle hızla düşer. Gebe ve lohusa bireylerde süt yapımını uyarır. Ayrıca gebelerde

östrojen ve progesteron ile birlikte meme büyümesini sağlar. Kadınlarda amenore ve infertiliteye neden olur. Karbonhidratlara toleransı azalttığı için gebelerde diyabete yatkınlık gözlemlenir. Erkek bireylerde ise seviyesinin fazla olması testosteron miktarını azaltır (Bole-Feysot ve ark., 1998).

### **2.3.2. Ovaryal Döngü**

FSH ve LH yumurtalıklarda; yumurtalık döngüsünde, folikül oluşumunda, ovulasyonda ve korpus luteum oluşumunda siklik değişiklikler meydana getirir. Her bir döngü süresince FSH, birkaç primordiyal folikülü 5-12 adet primer foliküle dönüştürmeye teşvik eder. Bununla birlikte primer foliküllerden yalnızca biri olgunlaşıp yumurtalık yüzeyinden ayrılarak oositini serbest bırakır (Moore ve ark., 2011).

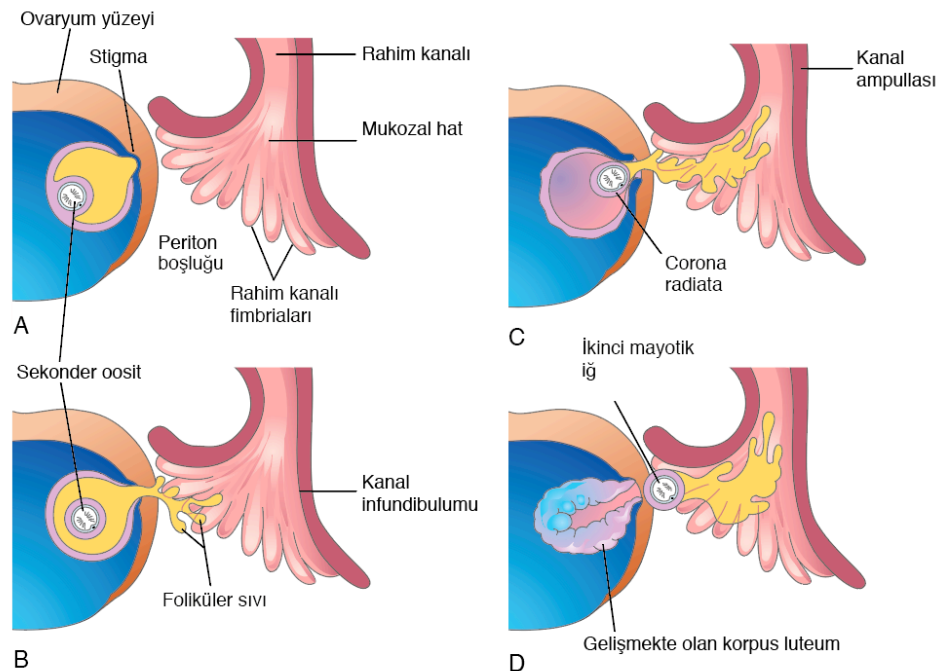
#### **2.3.2.1. Foliküler Gelişim**

Ovaryal bir folikülün gelişimi; primer oositin büyümesi, farklılaşması, proliferasyonu ile zona pellucida'nın formasyonu ve teka folikülünün gelişimi tarafından karakterize edilir. Primer folikülün boyutları büyüdüğü zaman komşu bağ doku, teka follikülü adı verilen bir kapsül oluşturur. Bu yapı hemen teka interna denen vasküler ve glandüler iç tabaka ile teka eksterna adı verilen kapsülüsüsü dış tabakaya farklılaşır. Teka hücrelerinin, teka interna'daki foliküler gelişim için besleyici destek sağlayan kan damarlarının büyümesini teşvik eden bir anjiyojenez faktörü ürettiği iddia edilmektedir. Foliküler hücreler aktif olarak bölünerek oosit etrafında bir tabaka oluştururlar. Ovaryal folikül hemen ovalleşip oosit bu ovalin merkezi dışında bir yere yerleşir. Daha sonra foliküler hücrelerin etrafında, foliküler sıvı içeren antrum adı verilen bir geniş boşluk oluşturmak için birleşmiş, sıvı dolu alanlar görülür. Antrum oluştuktan sonra ovaryal folikül veziküler ya da sekonder folikül olarak adlandırılır. Ovaryal foliküllerin erken gelişimi FSH tarafından indüklenir fakat olgunlaşmanın son aşamaları LH'ı da gerektirir. Büyüyen foliküller östrojen adında üreme organlarının gelişimini ve fonksiyonunu düzenleyen bir hormon üretirler (Moore ve ark., 2011).

### 2.3.2.2. Ovulasyon

Döngünün ortalarında FSH ve LH'nin etkisi altındaki ovaryal folikül, ovaryum yüzeyinde bir şişkinlik ya da kistik bir kabarıklık oluşturacak şekilde ani bir büyüme periyodu sergiler. Kısa bir süre içinde bu şişkinliğin içerisinde stigma adı verilen avasküler bir nokta belirir. Ovulasyondan önce sekonder oosit ve kumulus ooforus'un bazı hücreleri, şişmiş folikülün içinden ayrılır (Sadler, 2011).

Ovulasyon genellikle LH seviyesinde meydana gelen ani yükselişi takip eden 12-24 saat içerisinde başlar. Kandaki yüksek östrojen seviyesinin ortaya çıkardığı LH seviyesindeki bu dalgalanma stigmanın bir vezikül oluşturmasına neden olmaktadır. Stigma kısa bir süre sonra foliküler sıvıya sahip sekonder oositi atmak için yırtılır. Oositin atılması folikül içi basınç ve prostaglandinler tarafından uyarılmış teka eksternadaki düz kas kasılmaları tarafından gerçekleştirilir. Atılan sekonder oosit, zona pellucida ve korona radiata adı verilen radyal olarak dizilmiş bir ya da daha fazla foliküler hücre katmanı tarafından sarılır. LH dalgalanmaları aynı zamanda primer oositin birinci mayoz bölünmesinin kaldığı yerden devam etmesini de uyarılmaktadır (Şekil 2.2. ve Şekil 2.3.) (Moore ve ark., 2011).



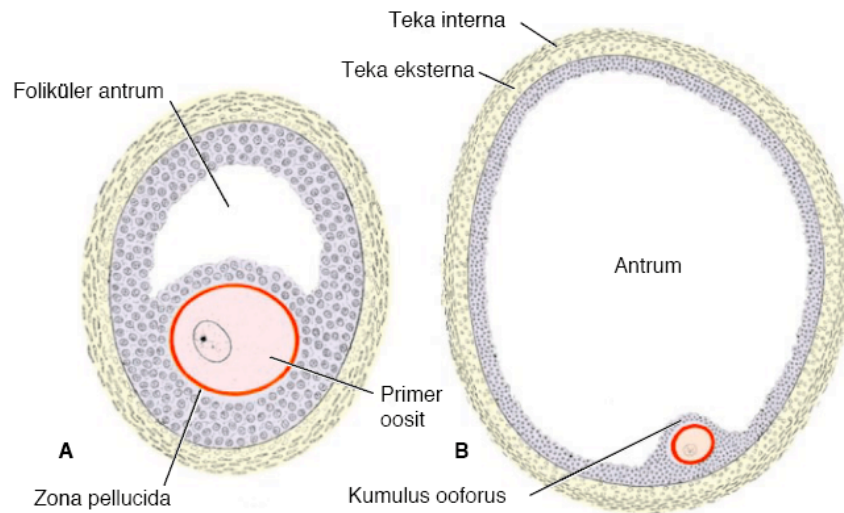
**Şekil 2.2.** Ovulasyonun safhaları: **A.** Östrojen yüksekliğine bağlı olarak stigma adı verilen balonumsu bir çıkıntının oluşması ve veziküle dönüşmesi; **B, C, D:** Stigmanın yırtılması sonucunda sekonder oositin foliküler sıvı ile birlikte çıkarak fimbrialara tutunması (Moore ve ark., 2011).

### 2.3.2.3. Korpus Luteum

Ovulasyondan sonra ovaryal folikülün ve teka folikulinin duvarları, yıkılarak bükülmüş parçacıklar halini alır. Bunlar daha sonra LH'nin etkisiyle, endometriyal bezlerin salgı yapmasına ve endometriyumun blastosistin implantasyonuna hazırlayan, progesteron ve az miktarda da östrojen salgılayan ve korpus luteum adı verilen glandüler bir yapı oluştururlar.

Oosit döllense korpus luteum büyüyerek hormon üretimini artırır ve gebelik korpus luteumu adını alır. Korpus luteumun bozulması, blastokistin sinsityotrofoblastının salgıladığı bir hormon olan insan koryonik gonadotropin (hCG) tarafından engellenir. Gebelik korpus luteumu, gebeliğin 20 haftası boyunca fonksiyonel olarak aktiftir. Bu zamana kadar, hamileliğin devamlılığı için gerekli östrojen ve progesteron üretimini plasenta üstlenir.

Oosit döllense, ovulasyondan 10-12 gün sonra korpus luteum içine doğru katlanarak dejenere olur ve menstruasyon korpus luteumu adını alır. Daha sonra ovaryumda korpus albicans adı verilen beyaz bir skar tabakasına dönüşür. Ovaryal siklus, menstruasyonun kalıcı olarak kesilmesi denilen ve genellikle 48-55 yaşları arasında görülen menopozda sona erer. Üreme periyodunun sona ermesinde görülen endokrin, somatik ve fizyolojik değişimlere dönüm noktası olarak tanımlanan klimakteriyum adı verilir (Moore ve ark., 2011).



Şekil 2.3. Folikülün; **A**: (Veziküler faz), **B**: (Olgun veziküler folikül) (Graaf folikülü) (Sadler, 2011)

### 2.3.3. Puberte ve Menarş

Cinsel organlarda büyüme, sekonder seks karakterlerinin oluşması ve boyda atılım puberteyi anlatırken adölesan ise fiziksel büyüme, cinsel gelişme yanında psikososyal olgunlaşmayı (kişilik, benlik, bağımsızlık kazanma) ve erişkin döneme geçişi içine alan daha geniş bir kavramdır. Erken (11-14 yaş), orta (15-17 yaş) ve geç adölesan (18-20 yaş) olmak üzere adölesan 3 evrede incelenir. Çocukluk dönemlerinde kız ve erkek çocuklarda az miktarlarda östrojen salgılanır. Özellikle kızlarda 8-11 yaşlarında östrojen salınmasında belirgin bir artma görülür. 13 yaşına doğru östrojen salgılanması maksimum bir seviyeye ulaşır ve ovumun olgunlaşmasıyla atılmasını sağlayabilir. Siklusun sonunda ilk menstrüasyon kanaması yani menarş meydana gelir. Sıcak memleketlerde menarş soğuk memleketlerin tersine daha erken yaşlarda başlar. Genellikle ilk menstrüel sikluslar anovulatuvar (anovulatory, ovulasyonsuz) olarak seyreder. Bazen de 1-2 sene sürecinde amenore (menstrüasyon olmama) meydana gelebilir. Menarşın iklimden başka, ırk, aile, genetik ve beslenme (şişmanlar önce olabilir) ile de ilgisi vardır. Kız çocuklarında 8.5 yaş öncesinde pubertal gelişimin başlaması puberte prekoks diye tanımlanırken, 13.5 yaşa kadar gecikmesi ve 16.5 yaşa rağmen menarşın olmaması gecikmiş puberte diye adlandırılır. Puberteden itibaren ortalama 55 yaşına kadar kadınlarda periyodik birtakım değişiklikler olmaktadır. Bu değişikliklerin hepsine birden genital siklus denir. Genital siklus ortalama  $28 \pm 7$  günde bir tekrarlanır. Menstrüasyon kanaması her ay bir akıntı halinde olduğundan menore adını alır (Ducharme ve ark., 1976).

### 2.3.4. Menstrüel Döngü (Adet Döngüsü)

Menstrüel döngü; oositin olgunlaştığı, ovulasyona uğradığı ve rahim tüpüne ulaştığı süreçtir. Ovaryal folliküller ve korpus luteum tarafından üretilen hormonlar (östrojen ve progesteron), endometriyumda döngüsel değişikliklere neden olur. Uterusun iç tabakasındaki periyodik olarak devam eden aylık değişiklikler, adet kanamasını meydana getiren endometriyal döngüyü oluşturur. Kadın genital organlarında periyodik olarak bazı değişiklikler meydana gelir ve menses ile sonlanır. Bu tür değişikliklere menstrüel siklus denir. Menstrüel siklus hipotalamus, hipofiz ve ovaryumlardan periyodik olarak salgılanan hormonların hedef dokulara etkileriyle meydana gelir. Menstrüel siklus süreleri birkaç günlük farklılıklar gösterebilir.

Kadınların %90'ında döngülerin uzunluğu 23 ila 35 gün arasında değişmektedir. Hemen hemen tüm bu varyasyonlar, adet döngüsünün proliferatif evresi süresindeki değişikliklerden meydana gelir (Moore ve ark., 2011).

Kızlarda pubertede senkron olaylar dizisi; telarş (meme büyümesi), pubarş (pubik ve aksiler kıllanma), menarş (ilk adet kanaması) ve ovulasyon olmak üzere 4 evrede görülür. Fertilizasyon gerçekleşmezse korpus luteum dejenere olup östrojen ve progesteron seviyesi düşer. Sekretör endometriyum iskemik faza girerek menstruasyon meydana gelir. Endometriyumun küçük parçaları uterus boşluğuna geçince arterlerin açık uçları bu boşluğa akarak 20-80 ml arası kan kaybına neden olur. 3-5 günlük bu adet dönemi sonunda kompakt tabakanın tamamı ve endometriyumun süngerimsi tabakasının büyük bir kısmı atılır. Süngerimsi ve bazal katmanların kalıntıları, endometriyumun sonraki proliferatif fazı boyunca rejenerasyona uğrar. Eğer döllenme gerçekleşirse zigotun bölünmesi ve blastogenezis başlar. Blastosist luteal fazın yaklaşık altıncı günü (28 günlük döngünün 20. günü) endometriuma implante olur. hCG hormonu korpus luteumun östrojenleri ve progesteronu salgılamasını sağlayarak luteal fazı devam ettirerek menstruasyonu engeller. Gebelik oluşursa, adet döngüsü durur ve endometriyum gebelik evresine geçer. Hamileliğin sona ermesiyle, yumurtalık ve adet döngüleri değişken bir periyot sonrasında tekrar başlar. Hamilelik dönemi dışında, üreme siklusları normal olarak menopoza kadar devam eder (Korenman, 1977).

#### 2.3.4.1. Menstrüel Döngünün Aşamaları

Östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişiklikler kadın üreme sisteminin, özellikle de endometriyumun yapısında döngüsel değişikliklere neden olur. Adet döngüsü her fazın yavaş yavaş bir diğerine geçtiği daimi bir süreç olup 3 fazdan meydana gelir (Şekil 2.4.). Bunlar:

**i) Menstrüel faz:** Rahim duvarının fonksiyonel tabakası, 4-5 gün süren ve menses ile ayrılıp atılır. Kanla birlikte küçük endometriyal doku parçacıkları da vajina aracılığıyla uzaklaştırılır. Menstruasyon ile aşınan endometriyum tabakası artık incelmıştır.

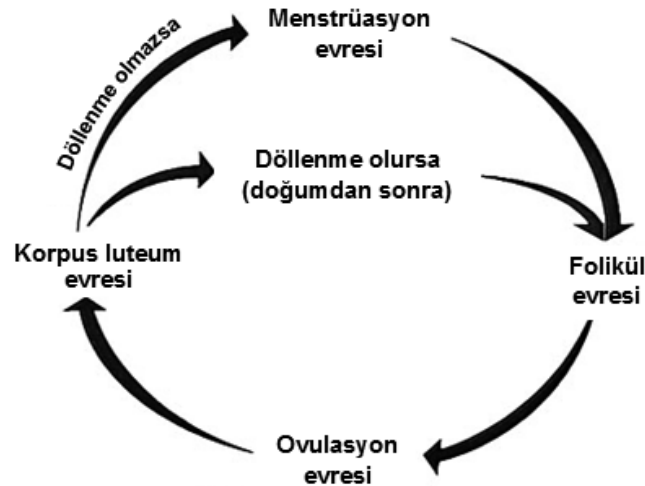
**ii) Proliferatif faz:** Yaklaşık 9 gün süren bu evre, yumurtalık foliküllerinin büyümesi ile aynı zamana denk gelir ve bu foliküllerin salgıladığı östrojen tarafından kontrol edilir. Onarım ve proliferasyonun görüldüğü bu safhada, endometriyumun kalınlığında ve su içeriğinde 2-3 kat artış vardır. Bu evrenin ilk başlarında yüzey epiteli

gelişerek endometriyumu kaplar. Bezlerin sayısı ve uzunluğu artar ve spiral arterler uzar.

**iii) Luteal faz:** Yaklaşık 13 gün süren luteal faz (sekresyon fazı), korpus luteumun oluşumu, işleyişi ve büyümesi ile aynı zamana denk gelir. Korpus luteum tarafından üretilen progesteron glandüler epiteli uyararak glikojen açısından zengin bir materyal salgılar. Endometriyum bağ dokudaki artmış sıvı miktarı ve korpus luteumdan salgılanan östrojen ve progesterondan dolayı kalınlaşır. (Moore ve ark., 2011).

## 2.4. Menopoz

Menopoza geçiş, genellikle yaşlanma ve sosyal adaptasyon gibi yan olgularla seyreden kompleks bir fizyolojik süreçtir. Ovaryum hormonlarından östrojen ve progesteronun sekresyonunun azalması sonucu menstrual döngülerin kesildiği zaman dilimine menopoz adı verilir. Bu hormonların azalmasıyla belirli bir sayıda depo edilmiş halde bulunan foliküller de tükenir. Doğal menopoz, herhangi bir patolojik bozuklukla seyretmeyen 12 aylık bir amenore sonrasında tanımlanır. Cerrahi müdahale, kemoterapi ve radyasyon gibi çevresel etkenler de menopoz oluşmasını uyarabilir (Nelson, 2008).



Şekil 2.4. Menstrüel döngünün aşamaları (Yöntem & Ünaldı, 2011).

Primordial üreme hücreleri dişi gonada ulaşınca oogoniumlara farklılaşırlar. Oogoniumlar arka arkaya mitoz geçirek kümeler oluşturur ve 3. ayın sonunda yassı epitel hücreleriyle çevrenirler. Oogoniumların çoğu mitozu sürdürürken bir kısmı

büyüerek primer oosit'lere farklılaşırlar. Primer oositler ise DNA'larını bir kat artırıp I. mayozun profaz safhasına girerler. Birkaç ay içinde oogoniumların sayısı hızla artar ve gelişimin 5. ayında over içindeki sayısı 7 milyona ulaşır. 7. ayda yüzeğe yakın olan birkaçı dışında oogoniumların çoğunluğu dejenere olur. Hayatta kalan primer oositler çevresindeki yassı epitel hücreleriyle birlikte primordial folikül adını alır (Yöntem & Ünaldı, 2011).

Doğuma yakın, tüm primer oositler I. mayozun profaz safhasındadır. Primer oositler puberteye kadar bu durumda kalırlar. Bu süre boyunca oositin olgunlaşması folikül hücreleri tarafından salgılanan OMI (Oosit olgunlaşmasını inhibe eden madde) tarafından baskılanır. Doğumda primer oosit sayısının 700.000-2.000.000 arasında değiştiği tahmin edilir. Puberteye kadar primer oositlerin çoğu atrofi olur. Puberte başlangıcında ise bu sayı 400.000'e düşer. Bunun da ancak 500 kadarı peryotlarla dışarıya atılır. Azalan oositlerden daha az olarak salınmaya başlayan İnhibin B, FSH ovaryal negatif geri bildirimini azaltır. FSH düzeyinde meydana gelen artış, menopoz öncesi geçiş döneminde östradiol düzeylerinin korunmasıyla birlikte folikül dolaşımında ve kaybında hızlanmaya neden olur. Sonuç olarak foliküllerin tükenmesi FSH'a gösterilen ovaryal cevaptaki değişiklikler, geniş bir aralıkta dalgalanan östrojen seviyeleri ve normal üreme döngüsünün kaybı ile sonuçlanır. Ovaryal foliküller tükendiği zaman ovaryum yüksek FSH seviyelerine bile tepki veremeyip kan östrojen seviyesi düşer. Postmenopozal periyod; hormonal olarak yükselmiş FSH seviyesi ve düşük östradiol seviyeleri ile karakterizedir (Hall, 2007; Yöntem & Ünaldı, 2011; Takahashi & Johnson, 2015).

Kadınlarda genetik olarak tespit edilen menopoza girme yaşı; gebelik sayısı, ırk, sosyoekonomik durum, eğitim, oral kontraseptif kullanımı, alkol kullanımı, menarş yaşı ya da son gebelik gibi unsurlardan etkilenmemektedir. Fakat sigara içenlerde, doğum yapmamış kadınlarda ve histerektomi geçiren bireylerde daha erken görülebilmektedir. Menopozun %1-4 kadarı 40 yaşın altında çıkar. Bu duruma prematür over yetmezliği ya da erken menopoz adı verilir. Erken menopoza neden olan faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte X kromozomundaki delesyonlar, kemoterapi, radyoterapi, enfeksiyon, otoimmünite ve metabolik bozuklukların yol açtığı düşünülmektedir (Tuna, 2005).



## **2.4.1. Menopozun Evreleri**

### **2.4.1.1. Premenopozal Dönem**

Kadınlarda kırklı yaşlarda daha sık görülmeye başlayan anovulatuvar sikluslar nedeniyle siklus süreleri uzamaktadır. Genellikle luteal faz 14 günde sabitken foliküler faz uzar. Bu uzamaya gonadotropine bağlı foliküllerin sayısındaki azalma neden olmaktadır. Her döngüde gelişmekte olan folikül sayısı bir miktar daha azalır. Premenopozal dönem adı verilen bu dönem kadınlarda genellikle 2-8 yıl arasında sürmektedir. Bu dönem FSH seviyesinde artış, inhibin düzeyinde azalma, E<sub>2</sub> ve LH seviyelerinde bir değişiklik olmaması ile karakterizedir. Premenopozal dönemde FSH düzeyi artarken (30 mIU/ml'den fazla) LH düzeyi normal aralıkta kalmaktadır. 100 mIU/ml üzerindeki FSH değeri hemen her zaman foliküler tükenmeye işaret eder. (Wilson ve ark., 1980; Carda Seckin ve ark., 1998; Lobo, 2001; Perry & Wiseman, 2002).

Premenopozal dönemde vazomotor semptomlardan en sık görüleni, yaşam kalitelerini etkileyen sıcak basmaları ve gece terlemeleridir. Yüz, boyun ve göğüste sıcak basmaları ve terlemeler ile karakterize olan bu dönem genellikle ortalama 5 yıl, bazı kadınlarda da 10 yıl veya daha uzun sürmektedir. Baş dönmesi, baş ağrısı, kulakta çınlama, nefes darlığı, dikkat toplamada eksiklik, parmaklarda hissizlik ve karıncalanma, titreme ve terleme gibi semptomlar da premenopozal dönemde görülen diğer vazomotor semptomlar arasında sayılabilir (Egelioglu, 2012).

### **2.4.1.2. Postmenopozal Dönem**

Postmenopozal dönemde östradiol seviyesi 10-20 pg/ml'dir. Bunun büyük bir kısmı periferik dönüşüm kaynaklıdır. Serum östron düzeyi ise 30-70 pg/ml civarındadır. Günlük 45 µg'lık östrojen üretiminin büyük bir kısmı periferde androstenedion dönüşümü ile gerçekleştirilir. Postmenopozal dönemde overlerde östrojen üretimi olmamasına rağmen serum östrojen düzeyleri önemli miktarlarda olabilir. Bunun temel nedeni androstenedion ve testosteronun ekstrasplandüler dokularda östrojene dönüştürülmesidir. Ancak bu dönüşüm menopoz dönemindeki her kadında farklılık gösterip birçok faktör tarafından yönetilir (Tuna, 2005).

### 2.4.2. Menopozda Görülen Semptomlar

Santral sinir sisteminde oluşan değişiklikler sonucu görülen semptomlar ilk plandadır. Bunlar:

**a) Sıcak basmaları:** Etyolojide östrojen progesteron azalması, katekolamin deşarjı, endorfinler, dopamin, prostoglandinler, LH pulsatilite bozukluğu gibi nedenler vardır. Bir yıldan on yıla kadar devam edebilir. Süre kişiseldir.

**b) Uyku bozuklukları:** Uyku kesintileri, irritabilite, anksiete, sinirlilik, halsizlik, unutkanlık, konsantrasyon bozukluğu, uyuduğu halde dinlenememek gibidir. Nedeni azalmış östrojene bağlı REM uyku azlığıdır.

**c) Depresyon ve Mental değişiklikler:** Östrojen eksikliği depresyon için zemin oluşturur. Burada olay serotonin metabolizmasında rol oynayan serbest triptofanın azalması nedeniyle beyinde serotonin azalmasıdır.

**d) Hafıza bozukluğu ve Alzheimer:** Östrojen beyin bellek fonksiyonunu pozitif etkiler. Beyin nörotransmisyon hızını artırır yani nörotransmitterleri değiştirerek belleği etkiler. Beyinde asetilkolinin azalması hafıza kaybından sorumlu tutulmaktadır. Son araştırmalar östrojenlerin beyin kan akımını arttırarak hafızayı etkilediği ve Alzheimerı azalttığı yönündedir. Faydasız olduğuna dair yayınlar da vardır. Beyin vasküler sisteminde gelişen sessiz infarktlar demans riskini arttırmakta ve bilişsel performansda düşüşe neden olmaktadır (Yöntem & Ünaldı, 2011).

### 2.4.3. Menopozun Organizmaya Etkileri

#### 2.4.3.1. Kemik Dokuya Etkileri

Menopoz sırasında, östrojen seviyelerinin keskin bir şekilde azalmasına bağlı olarak kemik mineral yoğunluğu azalır. Kadınlarda menopozdan sonraki ilk 5 yıl içinde görülen yüksek miktardaki trabeküler kemik kaybı, sonraki yıllarda hem korteks hem de trabeküler kemikte yavaşlar (Khosla ve ark., 2011). Östrojen, direkt olarak kemik yapımından sorumlu hücreler olan osteoblastlar aracılığıyla parathormon ve D vitamini sentezini artırarak kalsiyumun bağırsaklardan absorpsiyonunu ve idrardan reabsorpsiyonunu artırır (Tuna, 2005). Hormon replasman tedavisi alan kadınların (yalnızca östrojen veya östrojen ve progesteron) bu kemik kayıplarından korunduğu iddia edilmektedir (Rossouw ve ark., 2002).

Genel olarak, 17- $\beta$ -östradiol ( $E_2$ ); bağışıklık sistemi, stromal hücreler, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerine etkisiyle kemikte koruyucu bir fonksiyona sahiptir. Normalde östrojen varlığında osteoklastlar denge ya da kemik yapımını sağlamak için apoptoza uğrarlar (Krum ve ark., 2008).

#### 2.4.3.2. Adipöz Dokuya ve Lipid Metabolizmasına Etkileri

Kadınlarda ergenlik döneminde muhtemelen östrojenden dolayı gelişen bir deri altı yağ tabakası bulunur. Bu tabaka erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazladır. Erkeklerin depolamaya daha yatkın olmasına karşın, abdominal yağ artışı premenopozal kadınlarda muhtemelen östrojenler tarafından inhibe edilmektedir. Bununla birlikte postmenopozal kadınlarda  $E_2$  seviyeleri düşünce abdominal yağ miktarı da artar. Bu nedenle postmenopozal dönemde, metabolik sendrom geliştirme riskini artıran vücut ağırlığı ve özellikle de abdominal obezite ile ilişkilidir (Carr, 2003; Cooke & Naaz, 2004; Teede ve ark., 2010).

Kadınlar üretken yıllarında koroner kalp hastalıklarından korunurlar. Bundan dolayı erkeklerden koroner kalp hastalığı insidansı açısından 10 yıl, Miyokard İnfarktüsü (MI) ve ani ölümler açısından ise 20 yıllık bir avantaja sahiptirler (Judd ve ark., 1974). Bunun sebebi tam olarak anlaşılamamıştır ancak östrojen tarafından sağlanan yüksek HDL düzeyi bu korumada önemli bir rol oynamaktadır. Erkeklere kıyasla kadınlarda hem üretken yıllarda, hem de postmenopozal dönemde 10 mg/dl daha yüksek bir HDL düzeyi gözlemlenir. Menopozal dönem ve sonrasında aterojenik lipidler 60'lı yaşlara kadar artmaya devam ettiğinden dolayı kalp hastalıkları riski iki katına çıkar. HDL'nin kadınlarda daha yüksek olması östrojenin HDL arttırıcı, erkeklerde androjenin ise HDL azaltıcı etkisinin olduğu iddia edilmektedir. HDL'nin koruyucu mekanizmasının tam olarak bilinmemesiyle birlikte kolesterolün makrofajlardan ve arterin intima tabakasından çıkmasını sağladığı belirtilmektedir. Kısaca menopozla birlikte HDL düzeyi düşerken LDL ise yükselir. Genel anlamda LDL, Trigliserit ve Total kolesterol parametrelerindeki artışın önemli bir risk oluşturmasına karşın, ölüm riski açısından HDL'deki düşüklüğün önemi çok daha önemlidir (Mandel ve ark., 1982; Topcuoglu ve ark., 2005; Tuna, 2005).

Yaşa ve cinsiyete bağlı olmak kaydıyla kardiyovasküler hastalıklar ve aterosklerotik değişimler postmenopozal bireylerde premenopozal bireylere kıyasla 3.4-5.5 kat artmakta ve ileriki yaşlarda bu hastalıklardan kaynaklanan ölüm oranları

osteoporotik kırıklar, meme ve endometrium kanserlerinden ölüm oranlarının önüne geçtiği belirtilmiştir (Sarrel, 1999).

Metabolik sendrom prevalansı kadınlarda postmenopozal dönemde premenopozal döneme kıyasla artmaktadır. Postmenopozal kadınlara ait adipöz doku analizleri; insülin duyarlılığı ile ilgili belirteçlerde artış olduğunu, yağ turnover ile ilgili belirteçlerin ekspresyonunun azaldığını ve aromataz mRNA seviyelerinde düşüş olduğu iddia edilmiştir (Park ve ark., 2003; Misso ve ark., 2005b, 2005a).

Adiponektin, adipokinler olarak bilinen adipöz kaynaklı hormon grubuna aittir. Adiponektin metabolik sendromda, yüksek yağ miktarlarıyla ters ilişkiye ve artmış insülin direncine bağlı olarak rol oynayabilir. İnsanlarda adiponektin durumu üzerine yapılan araştırmalarda adiponektin düzeylerinin postmenopozal kadınlarda arttığı ya da eşit seviyelerde olduğu gösterilmiştir (Nishizawa ve ark., 2002; Carr, 2003).

Birlikte ele alındığında, E<sub>2</sub>'nin obezite ve metabolik sendrom gelişiminde yaşa bağlı bir rol oynadığı gösterilmiştir (Wend ve ark., 2012).

#### **2.4.3.3. Deriye ve Kıl Foliküllerine Etkileri**

Deri ve aksesuar uzantıları (saç folikülleri, tırnaklar ve ter bezleri) gelişim sırasında ektoderm tabakasından meydana gelir. Deri, patojenlere ve ultraviyole ışık gibi diğer dış etkenlere karşı önemli bir bariyer işlevi görür. Epidemiyolojik çalışmalar, E<sub>2</sub>'nin cilt kırışıklığını engelleyerek yaşlanmayı önlediğine ve cilt kalınlığını, kollajen içeriğini ve cilt nemini artırdığına dair ikna edici kanıtlar sunmuştur. Buna ek olarak, E<sub>2</sub>'nin cilt yara iyileşmesinde destekleyici bir rol oynadığı gösterilmiştir (Thornton, 2002; Verdier-Sevrain ve ark., 2006; Emmerson & Hardman, 2012).

E<sub>2</sub>'nin derideki etkileri, her ikisi de keratinositlerde, fibroblastlarda ve melanositlerde ifade edilen östrojen reseptör alfa (ER $\alpha$ ) ve beta (ER $\beta$ ) tarafından kolaylaştırılır. Bunun yanı sıra cilt, yalnızca cinsel hormonların bir hedefi değildir, aynı zamanda östrojen öncüllerinin enzimatik dönüşümü ile E<sub>2</sub> üretir ve salgılar (Jee ve ark., 1994; Hughes ve ark., 1997; Haczynski ve ark., 2002; Emmerson & Hardman, 2012).

Saç folikülleri, saç döngüsü sırasında periyodik olarak yeni saçları rejenere ettiğinden, ciltte önemli bir yer temsil ettiği belirtilmiştir. E<sub>2</sub>'nin birçok memeli türünde saç büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Thornton, 2002). Buna karşın insanlarda E<sub>2</sub>, saç döngüsünün yüksek ihtimalle dinlenme fazını kısaltmak ve kılın uzama fazını uzatmak suretiyle saç büyümesine etki ettiği ifade edilmiştir (Sinclair ve ark., 1999).

Buna bağlı olarak, E<sub>2</sub> antagonisti olan tamoksifen veya aromataz inhibitörleriyle tedavi edilen kadınlarda saçların incilmesi ya da dökülmesi ile sonuçlandığı iddia edilmiştir (Stevenson & Thornton, 2007).

#### **2.4.3.4. İskelet Kası Üzerine Etkileri**

Lokal konsantrasyonlar haricinde dolaşımdaki E<sub>2</sub> seviyeleri, kas gücü ve kütlesindeki kayıplarla bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Kastaki bu azalma perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi ile önlenmektedir. E<sub>2</sub>'nin kas gücüne olan etkisi, normal E<sub>2</sub> tedavisi uygulananlara kıyasla ovariyektomi ile oluşturulmuş %10-20 kas zayıflığına sahip farelerde de kanıtlanmıştır. (Lowe ve ark., 2010; Pollanen ve ark., 2011). Artan kas kompozisyonu ve kas kuvveti, yaşlılarda düşüşlerde azalma da dahil olmak üzere genel performansı geliştirir (Sipila ve ark., 2001; Ronkainen ve ark., 2009). Östrojenlerin kaslardaki oksidatif hasarı azalttığı ve miyozin işlevini etkilediği iddia edilmektedir (Moran ve ark., 2007; Lowe ve ark., 2010).

#### **2.4.3.5. Kardiyovasküler Sistem ve Lipid Profili Üzerine Etkileri**

Premenopozal kadınlar, erkeklere kıyasla daha düşük bir kardiyovasküler hastalık insidansına sahiptirler. Postmenopozal dönemde bu farkın ortadan kalkmasında östrojenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte WHI (Women's Health Initiative) verileri, postmenopozal kadınlarda östrojen ve progesteron ile tedavisinin kardiyovasküler hastalıkları engellemediğini göstermiştir. Buna ek olarak hormon replasman tedavisi ve ateroskleroz üzerine yapılmış farklı çalışmalarda da hormon replasman tedavisinin kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkisi gözlemlenememiştir (Hulley ve ark., 1998; Lakoski ve ark., 2005). Klinik sonuçları tartışmalı olan bu çalışmalar; menopozdan sonraki yıllarda hormon replasman tedavisine başlamaktansa, menopozun başlangıç döneminde düşük dozlarda hormon ve/veya direkt hormon replasman tedavisinin postmenopozal dönemdeki hormon replasman tedavisi sonucu ortaya çıkan risk faktörlerinin ortadan kaldırılabilceği hipotezinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur (Wend ve ark., 2012).

Östrojenler sadece kalbi değil aynı zamanda damarları da düzenler. ER $\alpha$  ve ER $\beta$ , hem vasküler endotel hücrelerinde hem de vasküler düz kas hücrelerinde eksprese

edilir. E<sub>2</sub> bunun gibi hücrelerde; anjiyogenez, vasküler remodeling ve inflamasyon ile ilgili adhezyon molekülleri ve genleri gibi pek çok geni regüle eder. Bunun gibi E<sub>2</sub> ile ilgili genlerin down-regülasyonunun, ateroskleroz ve diğer kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Klouché, 2006).

Östrojenlerin kardiyovasküler sistemdeki etkilerinin çoğu, lipid profili üzerinedir. Yüksek serum lipid özellikle LDL düzeyi ateroskleroza yol açar. Östrojen LDL'yi azaltırken ve HDL'yi artırır (Wend ve ark., 2012). Lipoprotein lipaz (LPL), kalp enerji metabolizması ve yağ asidi alımında önemli bir rol oynamaktadır. E<sub>2</sub>'nin, fare kalbinde LPL ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir (Liu ve ark., 2008). LPL'nin E<sub>2</sub> tedavisinden 2 saat sonra yükselmeye başlaması, bir ER hedefi olduğunu düşündürmektedir. Düşmüş LPL seviyesi kardiyak fonksiyonda da azalmaya yol açabilmektedir. Bundan dolayı postmenopozal dönemde gelişen kardiyovasküler hastalıklar kısmen LPL tarafından organize edilmektedir (Wend ve ark., 2012).

#### **2.4.3.6. Sıcak Basmaları**

Sıcak basmaları (hot flushes), menopoz döneminde farklı organ ve dokularla bağlantılı olan önemli bir semptomdur. Klinik araştırmalardan elde edilen veriler, menopoz sonrası kadınların %40-87'sinde sıcak basması şeklinde vazomotor semptomlar yaşadıklarını göstermektedir (Hagstad & Janson, 1986; Freedman, 2005). Her ne kadar sıcak basması östrojen kaybıyla eşzamanlı olarak gerçekleşse de, sıcak basması yaşayan ve yaşamayan kadınlar arasında östrojen seviyeleri birbiriyle ilişkili değildir (Hutton ve ark., 1978). Bununla birlikte, hormon replasman tedavisinin sıcak basmalarını hafiflettiği belirtilmiştir (Nelson, 2004).

Bazı çalışmalarda, postmenopozal kadınlarda obezite ve sıcak basmalarının şiddeti arasında bir bağlantı olduğu iddia edilmiştir (Chiechi ve ark., 1997; Wilbur ve ark., 1998). Bununla birlikte, klinik çalışmalarda serotonin ve norepinefrinin postmenopozal kadınlarda sıcak basmalarının tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir (Hall ve ark., 2011).

#### **2.4.3.7. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri**

Postmenopozal dönemde uzun süre östrojen ile uyarımın olmaması nedeniyle üreme organlarında küçülme ve organ fonksiyonlarında azalma örneğin uterus, vajina

ve vulvada küçülme görülebilir. Vulvadaki bu atrofi, ileri yaşlarda skuamöz hücreli karsinoma yol açabilmesi ihtimali açısından önemlidir. Östrojen yokluğuna bağlı olarak vajinada; atrofi, kuruluk, kısalma ve labiumda subkutan yağ dokusu kaybı gözlemlenebilir. Bu nedenlere bağlı olarak postmenopozal dönemde cinsel birleşme ağrılı, uyarılma gecikmeli gerçekleşebilir. Ayrıca meme başı ve çapında küçülme ile düzleşme, dokusunda gevşemeye bağlı sarkma ve erektil elemanlarda azalma görülebilmektedir (Vehid ve ark., 2001; Tuna, 2007; Yurdakul ve ark., 2007; Nehir ve ark., 2009).

#### **2.4.3.8. Üriner Sistem Üzerine Etkisi**

Postmopozal dönemde üretra ve vezika epitelinde incelmeye görülür. Mesane sfinkteri tonusunu kaybederek atrofiye uğrar. Menopoz dışında doğumdan kaynaklanan bazı lezyonlar da idrar kaçırılmalarına neden olabilir. Ayrıca sık sık idrara çıkma hissi, idrar inkontinansı, kronik sistit ve üretra mukozasında prolapslar görülür. Damla damla boşalan mesane yeterli miktarda boşalamaz ve bunun sonucunda da çeşitli enfeksiyonlar meydana gelebilir (Iosif & Bekassy, 1984).

#### **2.4.3.9 Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkisi**

Menopoz sonrasında serebral hücre sayısında azalma, duyu zayıflama, kısa süreli hafıza kayıpları ve bazı bireylerde Alzheimer hastalığı gibi bozukluklar görülebilmektedir (Simpkins ve ark., 1997).

### **2.5. Serbest Radikaller**

Bir ya da birden çok ortaklanmamış elektron çifti bulunan atom veya moleküller serbest radikaller olarak adlandırılırlar. Tipik bir atom, bir çekirdekten ve bu çekirdek etrafında farklı sayıda bulunan elektronlardan meydana gelir. Orbital adı verilen yörüngelerde enerji seviyelerine göre bir düzen içerisinde dizilen elektronlar, her orbitalde birbirine zıt yönde hareket ederek stabilitelerini korurlar. Radikaller, ortaklanmamış elektronlarından dolayı non-radikallere göre ömürleri kısa ve daha kararsızdırlar. Pozitif veya negatif yüklü ya da nötr halde bulunabilir, ayrıca organik

veya inorganik yapıda da bulunabilirler (Halliwell, 1983; Akkuş, 1995; Aslan ve ark., 1995; Aruoma, 1998).

Serbest radikaller, metabolik faaliyetler sonucunda oluşmanın yanında çeşitli dış etkenler nedeniyle de meydana gelebilir. Yaşam süreleri çok kısadır. İşlenmemiş elektrondan dolayı aşırı kararsız yapıları, hemen tüm hücre bileşenleriyle etkileşime girebilmelerine olanak sağlar. Etkileşime girdikleri moleküllerden bir elektron alarak ya da onlara bir elektron vererek molekül yapısını bozarlar. Böylece radikal olmayan bir molekülü dahi radikal hale getirebilirler (Bast ve ark., 1991; Halliwell, 1991; McCord, 1993; Kazzaz ve ark., 1996; Onat, 1997).

Hidrojen atomu, eşlenmemiş elektronundan dolayı radikal özelliğindedir. Oksijen türleri, halojen atomlar, brom ve klor gibi tek atomlu yapılar, sodyum ve potasyum gibi alkali metal atomları, nitrojen dioksit ve nitrik oksit gibi atom kombinasyonları da serbest radikal kabul edilmemektedirler. Ancak reaksiyonları katalizledikleri için serbest radikal oluşumunda önemli bir yere sahiptirler. Biyolojik moleküller ise genellikle kovalent bağlı oldukları için radikal değildirler (Halliwell, 1983; McCord, 1993; Aslan ve ark., 1995).

Serbest radikallerin organizmaya bu denli olumsuz etki etmesi, onların başta kanser olmak üzere diyabet, romatoid artrit ve kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkilerinin daha fazla araştırılmasına sebep olmuştur (Aruoma, 1994; Scandalios, 2002).

### **2.5.1. Serbest Radikal Türleri**

Aerobik metabolizmaya sahip memelilerde ana serbest radikal kaynağı, moleküler oksijenden türeyen serbest radikallerdir. Hayatlarını devam ettirebilmek için moleküllerden enerji çıkarmak zorunda olan bu canlılar, bu işlem için oksijen molekülüne ihtiyaç duyarlar. Bu durum onları oksijenin toksik metabolik ürünleriyle birlikte yaşamaya mecbur bırakmıştır (Aruoma, 1998).

Moleküler oksijenin eşlenmemiş elektron içerdiği, atomik oksijen molekülünün ise eşlenmemiş iki elektrona sahip olduğu bilinmektedir. Oksijenin bu özelliği, onun diğer radikallerle reaksiyona girmesini kolaylaştırır. Bunun yanında oksijen, tam olarak indirgenmediği metabolik reaksiyonlarda son ürün olarak suya indirgenir. Bu esnada, kısmi redüksiyonla ya da redüksiyonun ara basamaklarında çok sayıda aşırı reaktif ara metabolitler oluşur. Bu ara metabolitlerin tamamı radikal olmadığı için “Reaktif Oksijen Türleri” ifadesi kullanılır (Halliwell, 1983; Bast ve ark., 1991; Aslan ve ark., 1995).



Çizelge 2.1. Serbest Radikal Türleri

REAKTİF OKSİJEN TÜRLERİ (ROS)			
Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Süper oksit	(O <sub>2</sub> <sup>•</sup> )	Hidrojenperoksit	(H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Hidroksil	( <sup>•</sup> HO)	Hipokloröz asit	(HOCl)
Hidroperoksit	(HO <sub>2</sub> <sup>•</sup> )	Ozon	(O <sub>3</sub> )
Peroksil	(ROO <sup>•</sup> )	Singlet Oksijen	
Alkoksil	(RO <sup>•</sup> )		
REAKTİF AZOT TÜRLERİ (RNS)			
Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Nitrik oksit	(NO <sup>•</sup> )	Nitrosil	(NO <sup>-</sup> )
		Nitröz asit	(HNO <sub>2</sub> )
Nitrojen dioksit	(NO <sub>2</sub> <sup>•</sup> )	Nitroksit	(NO)
		Dinitrojen tetroksit	(N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> )
		Dinitrojen trioksit	(N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )
		Peroksinitrit	(ONOO <sup>-</sup> )
		Alkil peroksinitrit	(ROONO)
		Nitril	(NO <sub>2</sub> <sup>•</sup> )
		Peroksinitröz asit	(ONOOH)

(Bottje ve ark., 1995; Haklar, 1999)

Çizelge 2.1.'de de görüleceği gibi biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan serbest radikallerdir. Bununla birlikte organizmada oksijen türevi serbest radikaller dışında daha az olarak karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır (Girotti, 1998; Carr & Frei, 1999). Reaktif oksijen türleri; oksijen radikallerini ve oksitleyici ajanları kolayca radikal haline dönüştüren, radikal ve radikal olmayan oksijen bileşikleri içeren kompleks bir tanımdır. Reaktif nitrojen türleri ise nitrik oksit, azot dioksit ve radikal olmayan azot bileşikleri içeren kompleks bir tanımdır (Bottje ve ark., 1995; Haklar, 1999).

### 2.5.2. Serbest Radikallerin Oluşumu

Reaktif oksijen türleri, hücrenin tamamında oluşabilme kabiliyetindedir. Hücre zarında bağlı ya da serbest olarak bulunabilen enzimlerin etkisiyle serbest radikaller meydana gelir. Ayrıca enzimatik olmayan tepkimeler sonucu gerçekleşen otooksidasyon sırasında ve radyasyon, hava kirliliği, toksik kimyasallar, sigara dumanı, pestisitlere maruz kalma gibi bir çok dış etkenler reaktif oksijen türlerinin oluşumuna sebep olmaktadır (Bast ve ark., 1991; Halliwell, 1991; Onat, 1997; Çelik, 2001).

Serbest radikaller;

1. Kovalent bağı normal bir molekülün homolitik bölünmesi sonucu ortak elektronlardan her birinin ayrı parçada kalması ile,
2. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi veya bir molekülün heterolitik bölünmesi ile,
3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi olmak üzere üç şekilde meydana gelirler.

Aerobik metabolizmaya sahip canlılarda oksijenin suya indirgenirken ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (süper oksit anyonu ve hidroksil radikali), belirli bir oranı aşmamak kaydıyla canlılığın devamı için gereklidir (Bast ve ark., 1991; McCord, 1993).

Oksijen, bir elektron alarak indirgenir ve süper oksit radikalini oluşturur. Süper oksidin bir elektron almasıyla peroksit oluşur. Peroksit ise iki adet hidrojen atomuyla birleşerek hidrojen peroksidi ( $H_2O_2$ ) oluşturur. Fakat biyolojik sistemlerde hidrojen peroksit, süper oksidin dismutasyonu ile meydana gelir.  $H_2O_2$  bir radikal değildir fakat zardan kolayca geçebilen, uzun ömürlü ve kuvvetli bir ajandır (Halliwell, 1983; Bast ve ark., 1991; McCord, 1993; Halliwell & Gutteridge, 2015).

### 2.5.3. Hücrede Serbest Radikal Oluşum Yerleri

Hücresinin hemen hemen tüm fraksiyonlarında oluşabilme özelliğine sahiptirler. Bunlar:

- a) Mitokondrideki elektron transport zincir reaksiyonları,
- b) Endoplazmik retikulumdaki karma fonksiyonlu oksidaz sistemi,
- c) Ksantin oksidaz, dopamin,  $\beta$  - hidroksilaz, urat oksidaz, D - amino oksidaz gibi enzimlerin etkinliği,
- d) Hücre zarına bağlı NADPH oksidaz, prostaglandin sentetaz ve lipooksijenazların faaliyeti,
- e) Peroksizomlarda ve lizozomlardaki metabolik olaylardır (Bottje ve ark., 1995; Girotti, 1998; Çelik, 2001)

Serbest radikallerin etkin olduğu reaksiyonlar non-enzimatik veya enzimatik kaynaklı olabilir. Oksijen türlerinin organik bileşiklerle bakır veya demir katalizörlüğünde girdiği reaksiyonlar enzimatik olmayan serbest radikal reaksiyonlarıdır (Çizelge 2.2.). Enzimatik serbest radikal reaksiyonları arasında ise solunum zinciri,

fagositoz, prostoglandin sentezi ve sitokrom P<sub>450</sub> sisteminin çalışması sırasında oluşan reaksiyonlar sayılabilir (Çizelge 2.3.). (Onat, 1997).

## 2.5.4. Biyolojik Sistemlerde Oluşan Serbest Radikaller

### 2.5.4.1. Süper Oksit Radikali

Aerobik tip hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle oluşan ilk üründür. Endojen oksijen radikallerinin birincil kaynağı olan süper oksit radikali hem oksitleyici hem de redükte edici özelliğindedir. Hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarını indirgemesi sebebiyle çok önemlidir (Halliwell, 1983; Ames, 1985; Scandalios, 2002).

Endoplazmik retikulum, mitokondri gibi hücresel taşıma zincirinin çeşitli yapıtaşlarından oksijene elektron sızması süper oksit oluşturur. Fagositik hücrelerdeki solunum patlaması da bir süper oksit kaynağıdır. Nötrofillerin plazma membranının dış yüzünde yerleşmiş olan NADPH oksidaz, nötrofilin uyarılmasıyla oksijene iki elektron aktararak iki molekül süper oksit oluşturur (Bast ve ark., 1991; McCord, 1993; Aruoma, 1994). Süper oksit üreten bir diğer enzim de ksantin oksidazdır. Ksantinin ürik aside dönüşümünü katalizleyen bu enzim, süper oksit oluşumuna da sebep olur. İndirgenmiş metal iyonlarının otooksidasyonu da süper oksit radikali oluşturabilir. Ancak bu reaksiyonlar geri dönüşümlüdür (Bast ve ark., 1991; McCord, 1993).

**Çizelge 2.2.** Non-enzimatik reaksiyonlar sonucunda oluşan serbest oksijen metabolitleri

$Fe^{+2} + O_2 \rightarrow Fe^{+3} + O_2^{\bullet-}$
$Hb-Fe^{+3} + O_2 \rightarrow Hb-Fe^{+3} + O_2^{\bullet-}$
$Mb-Fe^{+3} + O_2 \rightarrow Mb-Fe^{+3} + O_2^{\bullet-}$
$Katekolaminler + O_2 \rightarrow Melanin + O_2^{\bullet-}$
$İndirgenmiş flavin + O_2 \rightarrow Flavin semikinon + O_2^{\bullet-}$
$Koenzim Q (Hidrokinon) + O_2 \rightarrow Koenzim Q (Ubikinon) + O_2^{\bullet-}$
$Tetrahidrobiopterin + O_2 \rightarrow Dihidrobiopterin + 2O_2^{\bullet-}$

(Onat, 1997)

**Çizelge 2.3.** Enzimatik reaksiyonlar sonucunda oluşan serbest oksijen metabolitleri

Hipoksantin + O <sub>2</sub> + Ksantin oksidaz → Ksantin + O <sub>2</sub> <sup>•-</sup> + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
NADPH + 2 O <sub>2</sub> + NADPH oksidaz → NADP <sup>+</sup> + 2O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>
R- CH <sub>2</sub> - NH <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + O <sub>2</sub> + Amin oksidaz → R - CHO + NH <sub>3</sub> + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
R - CHO + O <sub>2</sub> + Aldehid oksidaz → RCOOH + O <sub>2</sub> <sup>•</sup>
Dihidroorotat + NAD <sup>+</sup> + O <sub>2</sub> + Dihidroorotat DH → Orotik asid + NADH + O <sub>2</sub> <sup>•</sup>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + X + H <sup>+</sup> + Peroksidazlar → HOX + H <sub>2</sub> O
E-Fe <sup>+3</sup> + ROOH + NADH oksidaz → Bileşik 1 + ROH
Bileşik 1 + NADH + NADH oksidaz → Bileşik 2 + NAD <sup>•</sup>
Bileşik 2 + NADH + NADH oksidaz → NAD <sup>•</sup> + E-Fe <sup>+3</sup>
2 NAD <sup>•</sup> + 2O <sub>2</sub> + NADH oksidaz → 2NAD <sup>+</sup> + O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O + Metilamin DH → HCHO + NH <sub>3</sub> + 2e <sup>-</sup> + 2H <sup>+</sup>
R-CH <sub>2</sub> OH + O <sub>2</sub> + Galaktoz oksidaz → R-CHO + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
NDP + 2e <sup>-</sup> + 2H <sup>+</sup> + Ribonükleotid R → dNDP + H <sub>2</sub> O
Araşidonik asid + 2O <sub>2</sub> + Prostaglandin H sentaz → Prostaglandin G <sub>2</sub>
Protoglandin G <sub>2</sub> + 2e <sup>-</sup> + 2H <sup>+</sup> + Prostaglandin H sentaz → Prostaglandin H <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O
Prüvat + PFL + Prüvat format liyaz → Format + PFL - asetil
PFL - asetil + CoA + Prüvat format liyaz → PFL + asetil - CoA

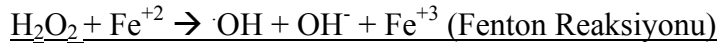
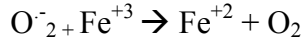
(Onat, 1997)

Seçici bir yapıya ve biyolojik substratların hepsini okside edebilme yeteneğine sahip olan süper oksit, örneğin, demir sülfür bileşiklerini okside etmeye meyillidir ve bu grubu ihtiva eden proteinleri inaktive eder. Okside olmuş Sitokrom C'yi indirgemesi, Süper Oksit Dismutaz tarafından inhibe edilir (Halliwell, 1991; Aruoma, 1998). Aynı zamanda süper oksit, fizyolojik bir serbest radikal olan Nitrik Oksit ile birleşirse Peroksinitrit oluşur ki, bu madde proteinlerin yapısına doğrudan zararlı etki yapar. Süper oksitlerin ortamdaki uzaklaştırılması ise Süper Oksit Dismutaz adlı bir enzim tarafından gerçekleştirilir (Sohal, 1988; Ward, 1991; Henle & Linn, 1997; Kelle ve ark., 1998).

#### 2.5.4.2. Hidroksil Radikali

Geçiş metallere varlığında hidrojen peroksidin indirgenmesiyle oluşan çok reaktif bir radikaldir. İlk kez Fenton tarafından tanımlandığı için "Fenton Reaksiyonu"

olarak isimlendirilir. Hidrojen peroksidin süper oksit ile reaksiyona girmesi sonucunda da hidroksil radikali açığa çıkar. Bu reaksiyona da Haber-Weiss Reaksiyonu adı verilir (Ward, 1991; Henle & Linn, 1997; MatÉs ve ark., 1999).



Suyun, yüksek enerjili iyonize edici radyasyon etkisiyle, oksijen-hidrojen bağlarının homolitik parçalanması sonucu in vivo olarak hidroksil radikali meydana gelebilir (Halliwell, 1983; Aruoma, 1994). Yarılanma ömrü çok kısa olduğu halde proteinleri, DNA'yı ve membranlardaki PUFA'ni etkileyerek zincir reaksiyon başlatabilir. Özellikle metalloproteinler, hidroksil radikali için spesifik bir hedeftirler. Serbest radikallerin en aktif ve en toksik olanı olan hidroksil radikali, oluştuğu kısmın haricindeki hücre materyallerini dahi difüze olmadan etkileyebilecek özelliktedir. Bu yüzden, endojen olarak şekillenen çoğu peroksidanların ve bunların zararlı etkilerinin asıl sorumlusu hidroksil radikalidir (Sohal, 1988; Cochrane, 1991; Halliwell, 1991; Sies, 1991; Halliwell & Gutteridge, 2015).

Tioller ve yağ asitleri gibi birçok molekülden hidrojen atomları kopararak yeni radikallerin şekillenmesine sebep olan hidroksil radikali, DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile reaksiyona girerek DNA baz modifikasyonlarına da yol açabilir (Cochrane, 1991; Akkuş, 1995).

### 2.5.4.3. Hidrojen Peroksit

Moleküler oksijenin çevre moleküllerden iki elektron alması veya süper oksidin bir elektron almasıyla peroksit oluşur. Peroksit molekülünün iki hidrojen atomu ile birleşmesi sonucunda da hidrojen peroksit meydana gelir (Akkuş, 1995; İnal, 1998; Çelik, 2001). Hidrojen peroksit üretimi genellikle olarak süper oksit dismutaz (SOD) enziminin katalizörlüğünde gerçekleşir (Halliwell, 1983).

Glukoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz içeren enzimler de hidrojen peroksit üretimine sebep olabilir. Hidrojen peroksit mitokondriyal, peroksizomal ve plazma membranlarından difüzyon ile kolayca geçip birçok bileşiği yavaş yavaş okside edebilir. Uzun ömürlü bir oksidan olarak mutajenik ve karsinojenik etki gösteren hidrojen

peroksit, serbest radikallerin neden olduğu hücrel değişiklerde kritik bir öneme sahiptir (Bruce N Ames, 1985; Sohal, 1988; Aruoma, 1998).

#### **2.5.4.4. Singlet Oksijen**

Oksijenin elektronlarından biri enerji alarak kendisinin tersi bir yörüngeye geçer ve singlet oksijen meydana gelir. Ortaklanmamış elektron olmamasından dolayı bir serbest radikal olarak kabul edilmediği halde serbest radikal reaksiyonlarını başlatabilir. Lökositlerden salınan miyeloperoksidaz enzimi hipokloröz asit oluşturur. Hipokloröz asidin hidrojen peroksitle reaksiyonundan da singlet oksijen meydana gelir. Membran lipid peroksidasyonunda etkili olan singlet oksijen, aynı zamanda mutajeniktir (Ames, 1985; Kutay, 1999; Çelik, 2001).

#### **2.5.4.5. Nitrik Oksit**

Nitrik oksit, hücre için koruyucu özelliğe sahip olmasının yanı sıra oksidatif stres altında süper oksit ile reaksiyona girerek çok etkili bir oksidan olan peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit, biyolojik komponentleri etkilemenin yanında proteinlerin yapısında bulunan tirozini nitratlaştırarak birçok hastalığın patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Nitrik oksit ayrıca; vazomotor tonusunun sağlanması, inflamasyon cevabı, homeostazi ve vasküler hücre büyümesinde önemlidir. Normal fizyolojik şartlarda süper oksit dismutazın ortamda varlığı sebebiyle peroksinitrit oluşmazken, patolojik şartlarda ortamda hem süper oksit hem de peroksinitrit konsantrasyonunda artış görülebilir (Henle & Linn, 1997; Murad, 1999; Pacher ve ark., 2007).

### **2.5.5. Serbest Radikallerin Kaynakları**

#### **2.5.5.1. Endojen Kaynaklar**

Organizmanın en önemli serbest radikal kaynağı mitokondriyal elektron transport zinciridir. Organizmaya enerji bileşikleri üreten bu sistem, NADH ve Koenzim-Q (Ubikinon) basamaklarından oksijene bazen elektron sızdırabilir. Mitokondrinin kullandığı oksijenin %98'i suya indirgenmesine rağmen sistemin son enzimi olan sitokrom oksidaz enziminden kaçan yaklaşık %2 oranında oksijen

indirgenemeyerek süper oksit ve hidrojen peroksit radikallerini oluşturur. Normal fizyolojik şartlarda antioksidan enzimlerce ortadan kaldırılan bu radikaller çeşitli inflamasyon, hipoksi, artmış metabolik hız ve endojen antioksidanların eksikliğinde kontrol edilemeyerek hücre komponentlerine ve hücrel fonksiyonlara zarar vermeye başlarlar (McCord, 1993; Bottje ve ark., 1995; Tan ve ark., 1998; Çelik, 2001).

Fagositik hücreler, enfeksiyonlara karşı vücudun hücrel cevabını içerdikleri reaktif oksijen türleriyle başlatan özel savunma elemanlarıdır. Bu toksik ürünler hücrelerin antioksidan savunma sınırını aştıklarında organizmaya zarar vermeye başlarlar. Uyarıldıklarında lizozomal içeriklerini dışa veren fagositik hücreler, mitokondrinin haricinde yüksek oksijen tüketimi yaparak solunum patlamasına (respiratory burst) neden olur. Solunum patlaması ile açığa çıkan hidrojen peroksit, süper oksit, hidroksil radikali ve halid oksidasyon ürünleri, bakterilere direkt toksik etki yapar (Bast ve ark., 1991; Kouoh ve ark., 1999)

İskemi, travma ve intoksikasyon gibi olaylar oksidatif stres yapıcı durumlardır. İskemik dokular hipoksik ya da anoksik olabilirler (McCord, 1985). İskemi sonrası reperfüzyon sonucu dokuya gelen oksijen burada süper oksit, hidrojen peroksit ve hidroksil gibi çeşitli serbest radikallere dönüşebilmektedir (Granger ve ark., 1981; Floyd, 1990).

Araşidonik asit metabolizması, reaktif oksijen türlerinin üretimindeki önemli bir kavşaktır. Fagositik hücrelerin uyarılması; membrana bağlı siklooksijenaz, fosfolipaz ve protein kinaz enzimlerinin aktivasyonuna ve plazma membranında araşidonik asit salınımına sebep olur. Araşidonik asidin enzimatik oksidasyonu sonucu serbest radikaller meydana gelir. Araşidonik asidin döngüsü ise Fosfolipaz A ile aktive edilir ve lipid peroksidasyonu süreci başlatılır. Araşidonik asit metabolizması sonucu lipidlerden serbest radikallerin üretimine enzimatik lipid peroksidasyonu, diğer radikallerden kaynaklanan lipid peroksidasyonuna ise non-enzimatik lipid peroksidasyonu adı verilir (Akkuş, 1995; Aslan ve ark., 1995; Kahraman, 1998; Kutay, 1999).

Membran yapısında bulunan glikolipidler, fosfolipidler, gliseritler ve steroller gibi doymamış yağ asitleri ve okside olabilen komponentler, hücre dışında meydana gelen serbest radikallerin toksik etkilerine açıktırlar. Bu toksisite, membran yapısında ve geçirgenliğinde bozulmalara yol açmakla beraber hücre içi komponentleri de etkileyerek metabolik seyri bozabilir (Akkuş, 1995; Girotti, 1998; Çevrim, 2000).

Plazma membranında bulunan lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, fagositlerde NADPH oksidaz ile lipid peroksidasyonu serbest radikal kaynağıdır. Fagositoz

esnasında oksijen tüketimi yükseldiğinden, süper oksit ve hidrojen peroksit çıkışı artar. Bundan dolayı fagositik hücrelerin plazma membranları, NADPH oksidaz'ın aracılık ettiği serbest radikal üretiminde önemli bir kaynaktır. Lipooksijenaz ve siklooksijenaz gibi mikrozomal ve plazma zarına bağlı enzimlerin substratı olan araşidonik asidin prostoglandinler, lökotrienler, tromboksanlar gibi biyolojik olarak etkili ürünlere dönüşümü esnasında serbest radikaller oluşur (Zager, 1996).

#### 2.5.5.2. Egzojen Kaynaklar

Hava kirliliğine yol açan fotokimyasal maddeler, pestisitler, asbestler, solventler, anestetikler, aromatik hidrokarbonlar, aşırı oksijen konsantrasyonu ve sigara dumanı gibi çevresel etkenler serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar. Sigara dumanı, kimyasal ve organik maddelerin yanmasıyla açığa çıkan özel maddelerin ve radikallerin kaynağı ya da taşıyıcısı olabilecek niteliktedir. Toksik etki, duman içerisindeki oksidanlarla ve dumanın uyarması sonucu aktive olan fagositik hücrelerden salınan reaktif oksijen türleriyle meydana gelmektedir. Sigaranın yan etkisinin birtakım biyolojik maddelere yaptığı hasar neticesinde geliştiği düşünülmektedir (Machlin & Bendich, 1987).

İyonize edici radyasyon, suyu hidroliz ederek serbest radikal oluşturabilir. X ışınları, parçacıklı radyasyon (elektron, nötron, proton,  $\alpha$  ve  $\beta$  parçacıkları) H ve OH gibi radikalleri oluştururlar (Sies, 1991). Buna ilaveten solar radyasyonun spektrumunda bulunan ultraviyole ışınları, hasara açık deri dokusunda bolca bulunan poliansatüre yağ asitlerinin yapısını bozarak reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olur. Ayrıca reaktif oksijen türleri deride enfeksiyon ve ısı etkisiyle de oluşabilmektedir (Morliere ve ark., 1995).

Strese bağlı gelişen hücre hasarında oksijen türevi radikallerin oluşumundaki artış önemli bir yere sahiptir. Streste katekolamin düzeyinin artması, katekolaminlerin oksidasyonu için zemin hazırlar. Bu artış ise süper oksit radikal oluşumunu arttırır. Bu durum aynı zamanda hidroksil radikali oluşumuna yol açan Araşidonik asit metabolizmasını da uyarmaktadır. Bunun yanı sıra oksijen kaynağı ile oksijene duyulan ihtiyaç arasındaki dengesizliğe neden olan katekolaminler, mitokondride sitokrom oksidazdan serbest radikal kaçacağına da yol açmaktadırlar. Bu faktörlerin, streste oksidan baskıyı arttırıcı etki oluşturduğu kabul edilmektedir (Singal ve ark., 1982).



Özellikle demir ve bakır gibi geçiş metalleri, fizyolojik şartlarda çeşitli oksidasyon basamaklarında görev alırlar. Oksidasyon esnasında elektron alışverişi redoks tepkimeleriyle gerçekleştirilir. Bu özelliklerinden dolayı geçiş metalleri serbest radikal reaksiyonlarını katalize ederler (Halliwell & Gutteridge, 1984).

## **2.5.6. Serbest Radikallerin Organizmaya Etkileri**

### **2.5.6.1. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, gliksal ve okzaloaldehitler oluşur. Okzaloaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak antimitotik etki göstererek kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (Halliwell, 1991). Bağ dokunun önemli bir mukopolisakkaridi olan hiyalüronik asit; hidrojen peroksit ve süper oksit etkisi altında parçalanarak, bol bulunduğu yerlerde inflamatuvar eklem hastalıkları ve katarakt gibi patolojik lezyonlara neden olur (McCord, 1974).

### **2.5.6.2. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri ve Lipid Peroksidasyonu**

Biyolojik moleküllerin tamamı göz önüne alındığında belki de en hassas olan ve serbest radikallerden en çok etkilenen moleküller lipidlerdir. Yağ asitlerinin yapısındaki doymamış bağlar serbest radikallerle etkileşime girerek peroksidasyon ürünlerini ortaya çıkartırlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımına lipid peroksidasyonu adı verilir. Bu durum zincir reaksiyonları halinde yeni radikaller oluşturduğu için çok tehlikelidir ve oluşturduğu hasar geri dönüşümsüzdür (Odeleye ve ark., 1991; Cheeseman, 1993; Bottje ve ark., 1995).

Lipid peroksidasyonu iki türlü meydana gelir:

1) **Enzimatik lipid peroksidasyonu:** Fosfolipaz A<sub>2</sub> aktivitesi, membranlardaki fosfolipidlerden araşidonik asidin açığa çıkmasına sebep olur. Araşidonik asit ise prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienlerin sentezi için bir substrattır. Lipooksijenaz yoluyla araşidonattan lökotrienler ve siklooksijenaz yoluyla prostaglandin ve tromboksan üretilirken serbest radikaller ve serbest radikallerin ara ürünleri açığa çıkar. Membranlarda poliansatüre yağ asitleri oranı arttıkça, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzim sistemleri dayanıksız moleküller olan

poliansatüre yağ asitlerini daha çok oksitlerler (Bohinski ve ark., 1987; Cheeseman, 1993; Ibrahim ve ark., 1997).

2) **Enzimatik olmayan lipid peroksidasyonu:** Serbest radikallerin, katekolaminler, radyasyon, koenzim-Q ve toksik kimyasallar gibi fiziki ve kimyasal etkenlerin sebep olduğu peroksidasyonu türüdür (Akkuş, 1995; Kutay, 1999).

Membrandaki doymamış fosfolipidler, kolesterol, glikolipidler ve diğer organize sistemler, oksidan saldırının potansiyel hedefleridir (Girotti, 1998). Ancak hücre membranında lokalize sfingomiyelin, fosfolipid tabakasının akıcılığını modifikasyona uğratarak oksidasyona karşı fizyolojik bir bariyer oluşturur (Subbaiah ve ark., 1999). Ayrıca membranlardaki poliansatüre yağ asitleri, endojenöz oksidanlar sayesinde otooksidasyona direnç gösterirler (Sakai & Okuyama, 1991). Diyetle poliansatüre yağ asidi artışı antioksidan sistemi aktive ederek korunmayı arttırmaya çalışırken, yüksek konsantrasyona ulaştığında peroksidatif değişimlere yatkın hale getirir (Yuan ve ark., 1998).

Lipid peroksidasyonu; herhangi bir serbest radikalın, membranda bulunan lipidlerdeki PUFA (çoklu doymamış yağ asitleri) zincirinden bir hidrojeni çıkarmasıyla başlar (Halliwell, 1983; Kelle ve ark., 1998). Yağ adisi zincirindeki metilen köprüleri pozisyon değiştirerek, lipid peroksidasyonunun spesifik bir belirteci olan konjuge dienleri oluşturur. Lipid radikalının moleküler oksijen tarafından okside edilmesi sonucu lipid peroksi radikali (LOO.) oluşur (Halliwell, 1991; Regnstrom ve ark., 1992; Cheeseman, 1993; Kutay, 1999). Lipid peroksi radikali hidrojen alarak hem lipid peroksidi (LOOH) haline gelir, hem de yeni lipid radikallerinin oluşmasına ortam hazırlar. Lipid hidroperoksitleri direkt olarak membranda hasar oluşturabilir. Buna ilaveten, çeşitli metal iyonlarının ve metalloproteinlerin parçalayıcı etkisiyle lipid alkoksil (LO.) radikali oluşur (Şekil 2.5.). Böylece, lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonları katalizlenerek daha zararlı hale gelir. Lipid peroksidasyonunu büyüten lipid alkoksil radikalının ömrü kısa olmasına rağmen bazı sağlığa zararlı etkilere neden olduğu iddia edilmektedir (Cheeseman, 1993; Wilcox & Marnett, 1993).

Lipid alkoksil radikali:

- Membrandaki PUFA'nin metilen gruplarından hidrojen çıkartarak yeni bir zincir reaksiyonu başlatır.
- Parçalanıp lipid aldehitleri ve alkil radikali oluşturur.
- Düşük bir ihtimalle tekrar düzenlenme ve oksijenlenme yoluyla epoksiallilik peroksil radikallerine (OLOO.) dönüşebilir (Ibrahim ve ark., 1997; Girotti, 1998).

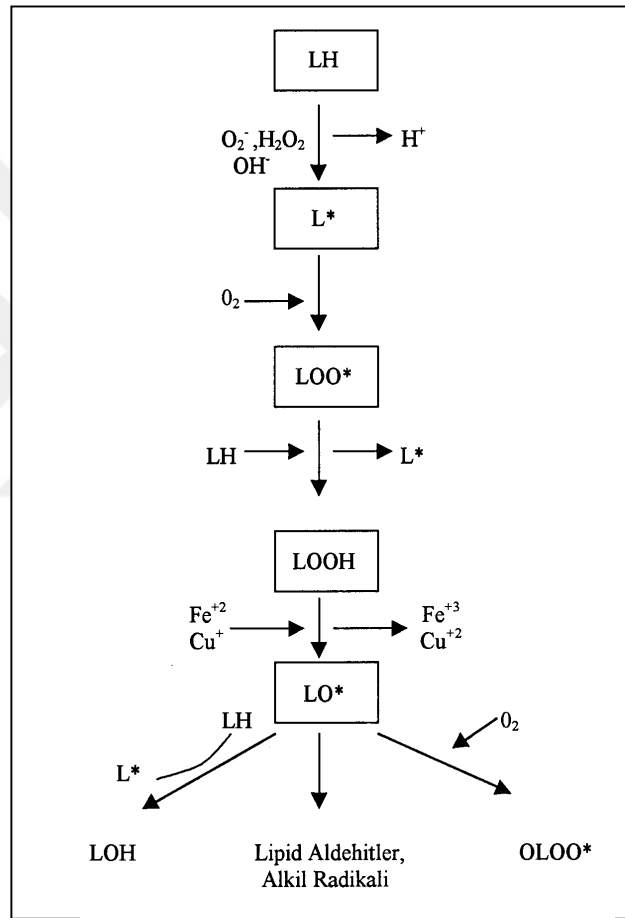
Bu bileşikler primer peroksidasyonun oluşturduğu hasarı daha da kötü hale getirip hücrenin diğer bölümlerine difüze olarak hasarı arttırırlar. Bunun nedeni; lipid hidroperoksitleri ve ürünlerinin serbest radikal prekürsörlerine kıyasla ömürlerinin daha uzun olması ve polaritelerinin artmasından dolayı orijin noktalarından daha hassas ve uzak noktalara yayılma yeteneğine sahip olmalarıdır (Halliwell, 1991; Girotti, 1998). Üç ya da daha çok çift bağ içeren lipidlerin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir. MDA, lipid peroksidasyonunun spesifik bir ürünü ve belirteçidir. Tayininde tiyobarbitirik asit kullanılır (Nielsen ve ark., 1997). Çift bağ sayısındaki artış, serbest radikal hücumu ihtimalini de artırdığı için MDA oluşumu da artış gösterir. Ayrıca lipid peroksitlerinin parçalanması sonucu ortaya çıkan etan, bütan ve pentan gibi gazların tayini de lipid peroksidasyonunun tespitinde kullanılmaktadır (Sagai & Ichinose, 1980). Bunun yanı sıra plazmadaki PUFA'nin doymuş yağ asitlere oranının yükselmesi, MDA seviyesinin artmasına neden olur (Meydani ve ark., 1991).

Lipid peroksidasyonu; direkt olarak membran yapısına ve indirekt olarak ürettiği reaktif aldehitlerle diğer hücre komponentlerine zarar vererek birçok doku hasarına ve hastalığa sebep olması nedeniyle çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Aterojenez ve karsinogenez gibi önemli bozuklukların lipid peroksidasyonu ile bağlantıları bulunmaktadır. Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olmasından dolayı tepkimelerin büyük bir kısmı membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Membranın geçirgenliği ve mikroviskozitesi önemli ölçüde etkilenir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran bileşenlerinin çapraz olarak bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, membrana bağlı enzim ve reseptörlerin inaktive olması ve hücre yüzey komponentlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran proteinlerinin özelliklerini değiştirir. Bu özellikler MDA'nın karsinogenik, genotoksik ve mutajenik olduğunu ortaya koymaktadır (Halliwell, 1991; Odeleye ve ark., 1991; Cheeseman, 1993). MDA, özellikle karaciğer hücrelerinde DNA ve proteinlere çapraz bağlanarak büyük hasara neden olmakta ancak esas önemli patolojik hasarlar yıkım ürünlerinin DNA'ya bağlanmasıyla meydana gelmektedir (Petruzzelli ve ark., 1990).

Lipid peroksidasyonunun meydana getirdiği dejenerasyona bir diğer önemli örnek de LDL'nin metal katalizörlüğündeki oksidasyonudur. Burada, oluşan aldehit bozulma ürünlerinin yanı sıra fosfolipid ve kolesterolden kaynaklanan hidroperoksitlerin birikmesi söz konusudur. LDL'nin oksidasyonu Apo B-100 proteininin modifikasyonuna ve aterosklerotik plak oluşumuna neden olur. Aynı

zamanda okside olmuş LDL stres sinyali de verebilmektedir (Steinberg, 1992; Girotti, 1998).

LDL oksidasyonunun en önemli ürünü olan fosfolipid hidroperoksitler (PL-OOH), Lesitin Kolesterol Asil Transferaz (LCAT) enzimini inhibe ederek HDL katabolizmasını artırır ve HDL eksikliğine yol açar (Bielicki & Forte, 1999). Bazı kaynaklarda ise lipid hidroperoksitlerinin apoptozisin (programlanmış hücre ölümünü) uyarılması, hücrelerin çoğalması ve farklılaşması ve eritrositlerin oluşması gibi olaylarda olumlu etkilerinin olduğu iddia edilmektedir (Brigelius-Flohé, 1999).



Şekil 2.5. Lipid peroksidasyonu ve ürünleri (Akkuş, 1995).

Lipid peroksidasyonu antioksidan enzimler vasıtasıyla bastırılamazsa otokatalitik reaksiyonlarla yayılmaya devam eder. Antioksidan kapasite yeterli olduğunda hasar oluşumu neredeyse gözlenmemektedir. Bunun nedeni peroksidatif lezyonların önlenmesi veya derhal tamir edilmesidir. Orta derecedeki bir hasar, hücre koruyucu aktiviteyi uyararak katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimleri harekete geçirir. Daha geniş bir hasar ise apoptozisi tetiklerken, büyük



bulunan proteinler kısmı da önemli ölçüde zarar görürler. Hidrojen peroksit ve süper oksit radikalleri hemoglobini oksihemoglobine dönüştürürler. Proteinlerde *in vivo* oluşan oksidatif hasar; transport proteinlerini, enzimleri, reseptör fonksiyonunu ve hatta immün sistemi etkileyebilir. Okside olmuş proteinlerden açığa çıkan okside protein molekülleri, diğer biyomoleküllerde de sekonder hasara neden olabilirler (Davies ve ark., 1987; Aruoma, 1998).

#### **2.5.6.4. Serbest Radikallerin Enzimlere Etkileri**

Serbest radikallerin proteolitik ve katalitik enzimleri arttırdığı bilinmektedir. Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipooksijenaz, siklooksijenaz, triptofan dioksijenaz, ksantin oksidaz ve galaktaz gibi enzimleri aktive ederken  $\alpha$ -1-antitripsin enzimini inaktive ederler (Halliwell, 1991).

#### **2.5.6.5. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri**

Antioksidan savunma sistemlerine rağmen organizmada bazen serbest radikaller açığa çıkabilir ve hasara sebep olabilirler. Serbest radikaller, DNA'nın yapısında hasar oluşturmak suretiyle hücrelerin kanser hücrelerine dönüşmesine sebep olabilmektedir. Oksidatif stres sonucunda intrasellüler kalsiyum seviyesindeki artış endonükleazı aktive ederek DNA'nın parçalanmasına neden olmaktadır (Aruoma, 1998).

Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu ürünleri DNA'yı oksidasyona uğrattırıp baz modifikasyonlarına, tek ve çift sarmalda kırılmalara ve deoksiriboz hasarına yol açabilir. Hidrojen peroksit, zardan kolayca geçerek hücrede fonksiyon kaybına ve hatta ölümüne sebep olabilecek DNA hasarı oluşturabilir. İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller ise DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve ölüme neden olabilir. Hidroksil radikali hücrenin bütün bileşenlerine hücum ederek hasar oluşturur ve zardan geçerek diğer hücrelerde de modifikasyonlara neden olabilir (Cochrane, 1991; Croteau & Bohr, 1997; İnal ve ark., 1999).

Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan ürünlerden bazıları protoonkojen aktivasyonu gibi karsinogenезin başlatıcısı olarak görev yapabilirler. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin ve lipid peroksidasyonunun yaşlanma üzerindeki etkisinin daha çok DNA hasarıyla olduğu iddia edilmektedir (Ames, 1985; Croteau & Bohr, 1997).

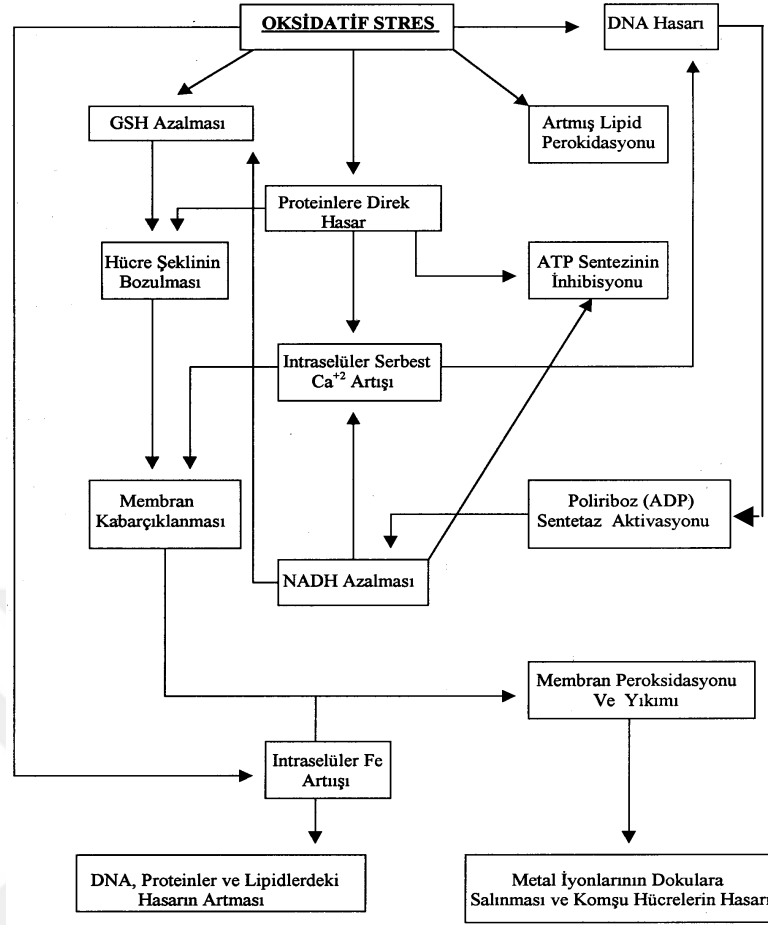
### 2.5.6.6. Serbest Radikallerin Hücreye Etkileri

Serbest radikaller; hücreye kalsiyum ve demir girişinin artması, kapiller geçirgenliğin bozulması, potasyum ve fosfolipid kaybının artması, mitokondrial aerobik solunumun bozulması ve trombosit agregasyonunun artması gibi zararlı etkilere neden olur. (Halliwell, 1991; MatÉs ve ark., 1999). Alveolar epitel hücreleri, hepatositler, eritrositler ve damar endoteli serbest radikaller için hem birincil hedef hem de en hassas reaksiyon veren hücre tipleridir. Özellikle hücreler, PUFA, demir iyonu ve moleküler oksijen içeren eritrositler, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları, oksihemoglobinin methemoglobine oksidasyonu gibi serbest radikal ürünlerini oluşturan faktörlerle her zaman karşı karşıyadır (Şekil 2.7.) (Ceballos-Picot ve ark., 1992; Atamer ve ark., 1998).

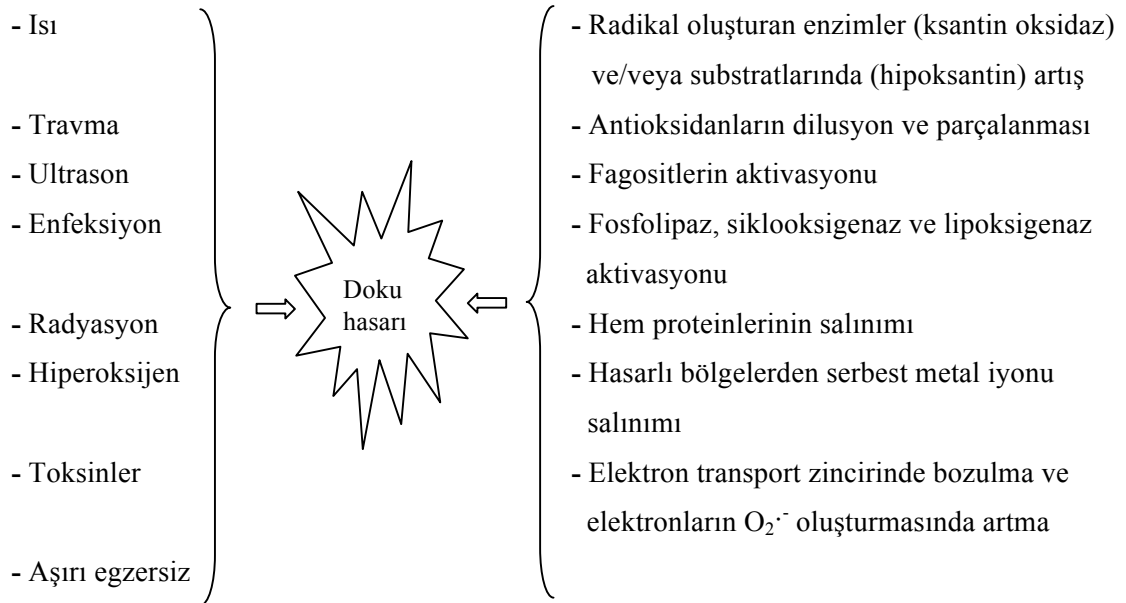
Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin oluşumlarıyla ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizliği ifade eder. Bu durum, reaktif oksijen türlerinin üretiminin artması, antioksidan savunma sisteminin yetersizliği veya her ikisinin de oluşmasıyla meydana gelir (Scandalios, 2002). Antioksidan savunma sistemleri ile kontrol edilebilen reaktif oksijen türlerinin düşük miktarları, bilinenin tersine, mikroorganizmalara karşı savunmada ve bağışıklıkta, intrasellüler haberleşmede, hücre farklılaşması ile gelişmesi ve istenmeyen yan ürünlerden korunmada vücuda kolaylık sağlamaktadır (MatÉs ve ark., 1999; Scandalios, 2002).

### 2.5.6.7. Serbest Radikallerin Dokulara Etkileri

Serbest radikaller DNA'yı tahrip ederek nükleotid yapılı koenzimleri yıkar. Tiollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarını bozarak hücre ortamındaki tiol/disülfid oranının değişmesine neden olur. Ayrıca protein ve lipidlere kovalent olarak bağlanır, proteinleri tahrip eder ve turnover'ı artırır. Mukopolisakkaritlerin yıkımında, lipid peroksidasyonunda, membran yapı ve fonksiyonlarında değişikliklerde, zir proteinlerinin tahribatında ve taşıma sistemlerinin bozulmasında rol oynar. Ayrıca seroid ve yağ pigmenti adı verilen bazı maddelerin birikimine yol açar. Buna ek olarak kollajen ve elastin gibi ömrü uzun olan bileşiklerdeki oksidoredüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşmasını sağlar (Halliwell, 1991; Bottje ve ark., 1995; Henle & Linn, 1997; Aruoma, 1998; Girotti, 1998).



Şekil 2.7. Oksidatif stresin hücre üzerine etkileri (Aruoma, 1998)



Şekil 2.8. Serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stres sonucu oluşan doku hasarı (Onat, 1997)



Karaciğer, oksidatif streten en fazla etkilenen organlardan biridir. Kronikleşmiş hepatosellüler hasar, siroz ve fibrozis gibi bozukluklara neden olur. Bu süreç ileri zamanlarda karaciğer yetmezliğine, portal hipertansiyona ve hepatik ensefalopatiye zemin hazırlar. Hepatotoksinler, lipid peroksidasyonu, MDA ve 4-hidroksioneal gibi aşırı reaktif aldehit türevli son ürünler, ağır metal iyonları ve bilhassa serbest demir gibi yardımcı etkenlerin katkısıyla hepatositlerdeki oksidatif stres artar. Reaktif oksijen türlerinin üretimindeki artış sinyal üretimini, gen yazılımını ve redoks durumunu değiştirir ve glutasyon seviyesini düşürerek apoptozis ve nekrozisi uyarır. Böylece organ hasarı gelişir (Şekil 2.8.) (Gebhardt, 2002).

#### **2.5.6.8. Serbest Radikallerin Yaşlanmaya Etkileri**

Yaşlanmanın serbest radikal reaksiyonlarının sebebi mi, yoksa sonucu mu olduğu tartışılmıştır. Birçok bilim adamı tarafından “yaşlanma, normal hayat süresince meydana gelen serbest radikallerin neden olduğu yıkımların bir sonucudur” hipotezi ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre oksijen tüketimi fazla olan, hızlı bir metabolizmaya sahip olan ve dolayısıyla bunlara bağlı olarak fazla serbest radikal üreten canlıların ömrü kısa olacaktır. Yalnız burada antioksidan savunma sistemlerinin oynadığı önemli rol gözden kaçırılmamalıdır. Bazı antioksidan enzimlerin yaşla beraber azalmasının yanı sıra bazılarının da artması bu hipotezi çelişkili hale getirmektedir. Ancak bu hipotez oksidatif stres teriminin açıklanmasıyla aydınlığa kavuşmuştur. İleri yaşla birlikte reaktif oksijen metabolizmasındaki artış ve antioksidan savunmasındaki düşüş oksidatif stresin artmasına yol açmakta ve oksidatif hasarı arttırmaktadır (Harman, 1956; Ceballos-Picot ve ark., 1992; İnal ve ark., 1999).

#### **2.5.7. Serbest Radikallerin Etkili Olduğu Hastalıklar**

Başta kanser olmak üzere, günümüzde pek çok hastalığın patolojisinde serbest radikallerin rol oynadığı bildirilmiştir. Birçok doku ve organ kanserinde reaktif oksijen türlerinin etkileri kanıtlanmıştır. Bununla birlikte Alzheimer, Parkinson, Huntington hastalıkları, multiple skleroz gibi norodejeneratif hastalıklar, romatoid artrit, glomerulonefrit gibi immün sistem rahatsızlıkları, ateroskleroz ve iskemi gibi dolaşım sistemi hastalıkları, gastrointestinal sistem yangı ve hastalıkları, down sendromu ve diyabet gibi genetik ve metabolik hastalıklar, nefrit, hepatit gibi organ hastalıkları,

katarakt, glokom gibi oftalmik problemler, pnömoni, astım, hipoksi gibi akciğer hastalıklarının serbest radikallerle ilişkili oldukları tespit edilmiştir (Ono ve ark., 1991; Aruoma, 1998; Kutay, 1999; MatÉs ve ark., 1999).

## 2.6. Antioksidan Savunma Sistemleri

Oksijenli bir hayat, beraberinde oksijen kaynaklı radikallerin oluşumunu da getirmiştir. Buna paralel olarak serbest radikallerin toksik etkilerini ortadan kaldıran çeşitli antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Serbest radikal hasarı ile antioksidan savunma arasındaki bu hassas denge korunamadığında hücre hasarına ve nekroza kadar giden pek çok patolojik bozukluklar gözlemlenmektedir. Antioksidanların etki mekanizmaları birbirlerinden farklılık gösterir. Enzimatik etkileri arasında; reaktif bileşiklerin dengeli bir şekilde indirgenmesini sağlamaları, peroksidasyonun zincir reaksiyonunu engellemeleri ve reaktif oksijen türlerini toplayıp metal iyonlarını inaktive ederek lipid peroksidasyonunu etkisiz hale getirmeleri sayılabilir. Non-enzimatik olarak ise radikal veya toksinlerle direkt olarak reaksiyona girip inhibisyona neden olurlar. Hücrenin hem zarında hem de matriksinde bulunan antioksidan elemanlar primer korumayla önleyici olarak, sekonder korumayla ise oluşan lezyonları sınırlandırma ve tamir etme olmak üzere dört ana etki mekanizmasına sahiptirler. Bunlar:

**a. Toplayıcı (scavenging) etki:** Reaktif oksijen türlerini tutarak ve daha zayıf bir moleküle çevirerek etki gösterir. Primer hücre korunumunu sağlar (Zhao ve ark., 1989).

**b. Bastırıcı (quencher) etki:** Reaktif oksijen türlerine bir hidrojen ekleyerek aktivitelerini azaltan ya da inaktif forma dönüştüren etkidir. Vitaminler ve flavonoidler gibi bazı maddeler bu şekilde sekonder savunma gerçekleştirirler. Fakat bazı vitaminler aynı zamanda primer savunma da yapabilirler (Miller ve ark., 1996).

**c. Zincir kırıcı (chain breaking) etki:** Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarını engelleyen etkiye verilen addır. Hemoglobin, mineraller ve serüloplazmin gibi moleküller zincir kırıcı özelliktedirler. Ayrıca nitrik oksidin peroksil radikaliyle reaksiyona girerek zincir kırıcı etki gösterdiği de iddia edilmektedir (Burton & Ingold, 1981).

**d. Onarıcı (reparing) etki:** DNA tamir enzimleri onarıcı etki gösterirler. Nükleotid eksizyonu ve rekombinasyonla tamir ile DNA'da oluşan hasar giderilmeye çalışılır. Tek sarmal kırıklarının tanınıp çıkartılması ve normal nükleotidlerle

tamamlanması DNA ligaz tarafından sağlanırken, çift sarmal kırılmaları ve DNA protein çapraz bağlanmaları rekombinasyonel tamirle düzeltilir (Croteau & Bohr, 1997; Henle & Linn, 1997).

## 2.6.1. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

### 2.6.1.1. E Vitamini ( $\alpha$ -tokoferol)

E vitamini, dokudaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu önleyen bir antioksidan vitamindir. Vitaminin kimyasal olarak aktif kısmını ve dolayısıyla antioksidan özelliğini, yapısındaki fenolik hidroksil grubu taşıyan halka oluşturur (Tappel, 1962).

Karaciğer mikrozomlarındaki  $\alpha$  - tokoferol miktarı, lipid peroksidasyonuna karşı duyarlılığa tesir eder. Peroksil radikali (LOO) membrandaki lipid peroksidasyonu oluşumu sırasında meydana gelir. Lipid hidroperoksitleri ve peroksil radikalleri çoklu doymamış yağ asitlerine hücum eder.  $\alpha$ -tokoferol, önemli bir zincir kırıcı ve peroksil radikali yakalayıcısıdır. Bir molekül  $\alpha$ -tokoferol yüz molekül PUFA'ni peroksidasyondan koruyabilecek güce sahiptir (Riemersma ve ark., 1991; Cheeseman, 1993; Frémont ve ark., 1998; Kushi, 1999).

E vitamini; hidroksil, lipid peroksil, süper oksit ve singlet oksijen radikallerini indirger. Tokoferoller, peroksidede olmuş lipid molekülünün oluşturduğu peroksil radikaline hidrojen aktararak zararsız hale getirirler. Oluşan tokoferoksil yeterince reaktif olmadığından glukronik asitle konjuge edilip safra ile atılır. Aynı zamanda LDL'nin total antioksidan durumu (TAS) ile plazma  $\alpha$ -tokoferol ve  $\alpha$ -tokoferol/kolesterol arasında pozitif bir korelasyon olduğu da iddia edilmektedir (Meydani ve ark., 1991; Bottje ve ark., 1995; Miller ve ark., 1995).

E vitamini, kalp ve böbrek dokusundaki katalaz aktivitesini artırır. E vitamini takviyesi almış bir bireyde böbrek dokusundaki peroksidatif hasar önlenmiş ve koroner kalp rahatsızlıkları riski azalmış olur. Ayrıca merkezi sinir sistemi ve bilhassa beyin, reaktif oksijen türlerinin oluşturacağı hasardan korunmuş olur. E vitamini eksikliğinde karaciğer katalaz aktivitesinde düşüş ve dokudaki lipid peroksidasyonunda artış gözlemlenmiştir.  $\alpha$ -tokoferol, endotelin monositle etkileşimini ve molekül adhezyonunu

azaltarak damar çeperini korur. Ayrıca sellüler immün fonksiyonlar üzerine de etkilidir (Frei, 1999; Pallast ve ark., 1999).

### 2.6.1.2. C Vitamini (Askorbik asit)

Suda çözünmesi nedeniyle sulu fazda bulunmasına karşın lipid peroksidasyonunu başlatıcı radikalleri etkisiz hale getirerek lipidleri ve dolayısıyla membranları oksidatif hasara karşı korur. Güçlü bir antioksidan olan C vitamini; süper oksit, hidroksil ve singlet oksijen radikalleriyle kolayca etkileşime girerek inhibisyona neden olur. Tokoferoksil radikalının  $\alpha$ -tokoferole indirgenmesini sağlayarak E vitaminini rejenere eder. Böylece E vitamini ile birlikte LDL'yi okside olmaktan korur. Antiproteazların oksidan maddelerle inaktive olmasına engel olur. İki önemli özelliği, C vitaminini ideal bir antioksidan konumuna getirmektedir:

1. Düşük elektron indirgeme potansiyeli, suda çözünebilir ve küçük moleküllü olması.
2. Serbest radikalleri temizlerken oluşan eden askorbil radikalının, düşük reaktivitede tutarak stabil olması (Frei, 1999).

### 2.6.1.3. Karotenoidler

Doğada yaygın olarak havuç, domates, brokoli, kırmızı biber, su kabağı gibi besin maddelerinde bulunan, onlara renklerini veren maddelerdir.  $\beta$ -karoten, A vitamininin metabolik ön maddesi olmakla birlikte güçlü bir antioksidandır. Süper oksit radikalini temizleyerek singlet oksijeni bastırır ve peroksit radikalleriyle reaksiyon vererek antioksidan bir görev yapar. Antioksidan etkisini, konjuge alkil yapısında serbest organik peroksit radikallerini stabilize ederek gerçekleştirir.  $\beta$ -karoten insanlarda ışığa duyarlı hastalıklara karşı koruyucu etki göstermektedir (Miller ve ark., 1996; Tanakol, 1998; Yalçın, 1998).

A vitamini, SOD enzimini destekleyerek reaktif oksijen türlerinin hücrelere zarar vermesini engeller. LDL'nin de yapısında bulunan  $\beta$ -karotenler, LDL'yi oksidasyondan ve zararlı etkilerinden korur (Önder, 1988; Miller ve ark., 1996).

#### **2.6.1.4. Glutasyon**

Glutasyon; glutamat, sistein ve glisinden sentezlenen tripeptid yapıda bir bileşiktir. Hücrenin sıvı bölümlerinin en önemli antimutajeni ve antioksidanıdır. Glutasyon peroksidaz enzim ailesinin substratı ve koenzimidir. Hemoglobinin oksitlenip methemoglobine dönüşümünü engeller. Eritrosit ve lökositleri oksidatif strese karşı korur. -SH gruplarını indirgenmiş halde tutarak pek çok enzimin ve proteinin inaktivasyonuna engel olur (Masella ve ark., 2005).

#### **2.6.1.5. Ürik Asit**

Güçlü bir antioksidan olan ürik asidin insan dolaşımındaki konsantrasyonu diğer memelilerden daha yüksektir. Fe ve Cu iyonlarını bağlayarak etkisiz hale getirir. Reaktif oksijen türlerinin temizlenmesinde görev alır. Kandaki miktarı diyetdeki pürinler tarafından artırılabilir. C vitamininin oksidasyonunu engellemekle birlikte lipid peroksidasyonu üzerine herhangi bir etki göstermez (Ames ve ark., 1981).

#### **2.6.1.6. Albümin**

Kanda serbest yağ asitlerini ve bilirubini taşır. Yapısında bulunan çok sayıdaki sülfidril grubuyla bakır iyonlarını bağlayarak lipid peroksidasyonunun başlamasına engel olur. Lipid peroksillerinin (LOOH) ve hipokloröz asidin (HOCl) toplayıcısı olan albümin, fizyopatolojik durumlarda nötrofillerin ürettiği reaktif oksijen türlerini tutarak dokuları ve molekülleri oksidatif strese karşı korur (Stocker ve ark., 1987).

#### **2.6.1.7. Transferrin**

Dolaşımdaki serbest demiri bağlayıp zararsız hale getiren proteindir. Transferrinin kompleks hale getirdiği ferrik demir, serbest radikallerin oluşması için inaktif haldedir. Laktoferrin de transferrin gibi dolaşımda bulunan ve demir bağlayan bir diğer bileşiktir (Drozd ve ark., 1998).

### 2.6.1.8. Serüloplazmin

Plazmadaki bakırın çok büyük bir kısmı (%90) serüloplazmin tarafından taşınır. Bakırı bağlayarak Fenton reaksiyonunu engeller (Murray ve ark., 1993).

### 2.6.1.9. Bilirubin ve Sistein

Süper oksit ve hidroksil radikallerinin toplayıcısı olarak görev yaparlar (Romay ve ark., 1996).

### 2.6.1.10. Melatonin

Serbest radikallerin en zararlısı olan hidroksil radikali melatonin tarafından ortadan kaldırılır. Hem bir serbest radikal yakalayıcısı, hem de güçlü bir antioksidan şeklinde tanımlanmaktadır. Hidroksil radikaliyle tepkimeye girdikten sonra indolil kation radikaliye dönüşen melatonin, ortamdaki süper oksit radikalini tutarak antioksidan bir özellik gösterir. Lipofilik bir madde olan melatonin; bütün hücre organellerinde, hücre çekirdeğinde ve kan-beyin bariyerini rahatça aşarak çok geniş bir çevrede antioksidan etki gösterebilir. Hücre çekirdeğine girebilmesi, DNA'yı hasardan koruması bakımından çok önemlidir. Apoptozisin kontrolünü gerektiren nörodejeneratif hastalıklarda, immün sistemi güçlendirmede, kanser ve yaşlanma tedavisinde gittikçe önem kazanmaktadır (Reiter, 1997).

### 2.6.1.11. D vitamini

D vitamininin hem aktif metabolitinin hem de sentetik analoglarının antikanser aktivitesine sahip oldukları bildirilmiştir (Cross ve ark., 1991; Lipkin ve ark., 1991; Oikawa ve ark., 1991; K. W. Colston ve ark., 1992; Cross ve ark., 1992). D vitamininin, aktif metaboliti olan 1,25(OH)<sub>2</sub> kolekalsiferol ve ergokalsiferol (D<sub>2</sub> vitamini), membran antioksidanları olarak görev yapar ancak demir bağımlı lipid peroksidasyonu inhibitörleri olan kolesterol ya da ergosterol kadar etkili değildir (Wiseman, 1993). Bununla birlikte 25(OH) D vitamini eksikliğinin endotel disfonksiyonu ve lipid peroksidasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Tarcin ve ark., 2009).

## **2.6.2. Enzimatik Antioksidanlar**

### **2.6.2.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)**

SOD enzimi ilk defa 1969 yılında McCord ve Fridovich tarafından tanımlanmıştır. Bu enzim, organizmada aerobik reaksiyonlar sonucunda oluşan süper oksit anyonunun hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Hücredeki süper oksit seviyelerini kontrol etmede ve direkt olarak oluşan oksidatif hasara karşı hücreleri korumada büyük öneme sahiptir (Flohe, 1984; McCord, 1985; Sun ve ark., 1988; Sankarapandi & Zweier, 1999).

### **2.6.2.2. Glutasyon Peroksidaz (GPx)**

Mills tarafından ilk kez 1957 yılında sığır eritrositlerinden izole edilmiştir (Mills, 1957). Daha sonra selenoprotein yapıda olduğu ortaya konulmuştur. GPx enziminin insanda başlıca:

- Klasik ya da sitozolik glutasyon peroksidaz (GPx-1)
- Plazma glutasyon peroksidaz (GPx-2)
- Gastrointestinal glutasyon peroksidaz (GPx-3)
- Fosfolipid glutasyon peroksidaz (GPx-4) olmak üzere 4 çeşidi bulunmaktadır (Ceballos-Picot ve ark., 1992; MatÉs ve ark., 1999).

### **2.6.2.3. Katalaz (CAT)**

Yapısında dört tane hem grubu bulunup hidrojen peroksidi oksijen ve suya parçalar (Cathcart, 1985). Peroksidaz etkisi gösterdikleri için peroksizomlarda lokalize olmuşlardır. Büyük moleküllu lipid peroksitlerine etki etmez. Bir molekül hidrojen peroksidi elektron verici, diğerini de elektron alıcısı olarak kullanır. İnsanın karaciğer ve böbrek dokularında yoğun olarak bulunur. Yaşla birlikte aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir (Guemouri ve ark., 1991; Atamer ve ark., 1998; MatÉs ve ark., 1999).

#### 2.6.2.4. Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz

Elektron taşıma sisteminin son parçası olan sitokrom oksidaz, bakır içeren bir hemoproteindir. Oksidasyon tepkimeleri sonucu ortaya çıkan elektronları, son alıcıları olan oksijene transfer eder. Elektronların oksijene transferi esnasında oksijenin kısmi indirgenmesi sonucunda açığa çıkan süper oksit radikali detoksifiye edilir. Ancak süper oksit oluşum miktarı genellikle enzimin kapasitesini aştığı için diğer enzimlerin savunmaya dahil edilmesiyle antioksidan etki gerçekleştirilir (Yalçın, 1998; Keha & Küfrevioğlu, 2000).

#### 2.6.2.5. Glutatyon-S-Transferaz

Üç tanesi sitozolik, biri de mikrozomal çeşidi olan bu enzim grubu yabancı maddelerin biyotransformasyonunda önemli bir yere sahiptirler. Yabancı maddeleri, glutatyondaki -SH grubuna bağlayarak nötralize edip ürünün suda çözünürlüğünü artırarak organizmadan kolay atılmasına yardımcı olurlar (Ceballos-Picot ve ark., 1992).

#### 2.6.2.6. Paraoksonaz ve Arilesteraz

Paraoksonaz (PON1) hem paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitesine sahip bir enzimdir. PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç çeşidi bulunan paraoksonaz enzim ailesinin genleri %60 oranında birbirine benzemektedir. PON1'de 106. kodonda lizin bulunurken PON2 ve PON3'te bulunmamaktadır. PON1 ve PON3'ün karaciğerde ve plazmada bulunmasına karşın PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin ve testis gibi dokularda ve aortik düz kas hücrelerinde bulunduğu belirtilmiştir (Mazur, 1946; Durrington ve ark., 2001; Deakin & James, 2004).

İnsan serum paraoksonazı 43 kDa ağırlığında 354 aminoasitlik bir protein yapısına sahip olup fiziksel olarak HDL ile bağlantılıdır. Paraoksonazın temel olarak iki görevi vardır: Bunlar:

- Bir pestisid olan paraokson gibi organofosfatlı bileşikleri detoksifiye etmek,
- Lipid peroksitleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan korumaktır (Mackness ve ark., 1996; Primo-Parmo ve ark., 1996; Mackness ve ark., 1998).

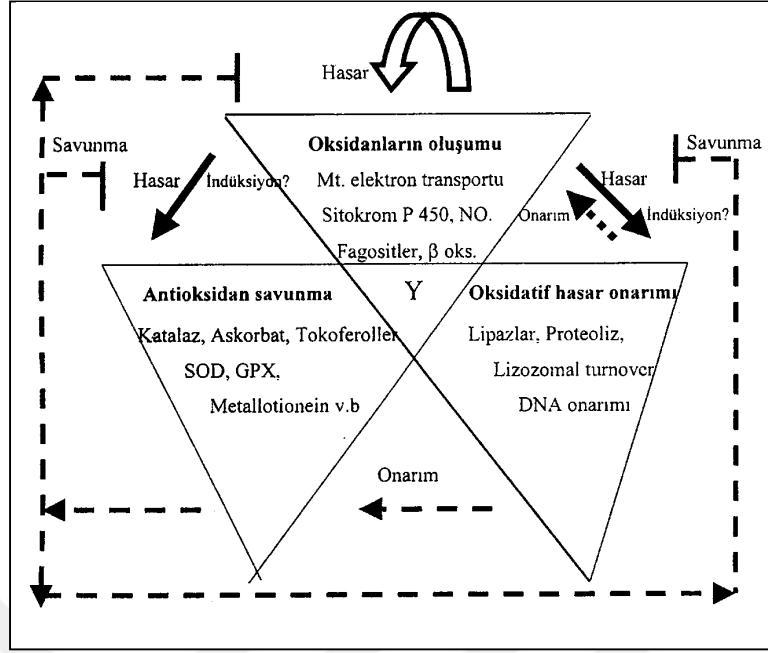


PON1'in lipid peroksitleriyle birlikte hidrojen peroksit üzerinde peroksidaz aktiviteye sahip olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra lipopolisakkarid inaktivasyonunu sağlayarak bakteriyel endotoksinlere karşı da savunma gerçekleştirdiği belirtilmektedir (Gülcü, 2003).

PON1'in immünohistokimyasal olarak; glomerüler yumak ve proksimal tübüllerin epitel hücreleri lokalize olup ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda rol oynayabileceği belirtilmektedir. Böbrek epitel hücrelerinde anyon transport sistemleri ve PON1'in benzer bir intrasellüler dağılım göstermesi, ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda koruyucu olarak görev alabileceği görüşünü de desteklemektedir (Rodrigo ve ark., 2001).

PON1'in en iyi bilinen fonksiyonunun organofosfat türevi sinir gazlarını ve insektisitleri hidrolize ederek zararsız hale getirmek olduğu bilinmektedir (Walker & Mackness, 1987). Yaygın bir insektisit olan paratyon ve klorpiroposokson gibi organofosfatlar, somon ve sarin gibi sinir gazları, PON1'in başlıca substratları arasında yer almaktadır (Aviram ve ark., 1998; La Du ve ark., 1999; Rodrigo ve ark., 2001). Ancak memelilerdeki paraoksonazın bu substratlara karşı afinitesi daha düşüktür. Bundan dolayı PON1 enzim aktivitesi, kronik olarak yüksek dozda organofosfatlara maruz kalanlarda fazla etkili değilken düşük dozlarda ise oldukça artmaktadır (Walker & Mackness, 1987). Ayrıca, son yıllarda HDL'nin gram (-) bakteriyel enfeksiyonlar sırasında gelişen endotoksemiye karşı çeşitli mekanizmalarla savunmada rol aldığı da belirtilmiştir (Pajkrt ve ark., 1996).

Lipid peroksidasyonu oksidatif stres altında yalnızca LDL'de değil, HDL'de de meydana gelir. PON1'in her iki molekülü de oksidasyondan koruduğu ifade edilmiştir (Hahn & Subbiah, 1994; Aviram ve ark., 1998). Paraoksonaz, HDL aracılığıyla antioksidan etkiye katkıda bulunur ve HDL'nin inhibisyonuyla metal iyon şelasyonu ya da peroksidaz türevi bir aktivite ortaya koyar. HDL-PON1'in uzun zincirli okside fosfolipidleri hidrolize edebilme yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir (Watson ve ark., 1995). PON1; PON1'in bakır ile indüklenmiş lipoprotein oksidasyonunu in vitro olarak inhibe ederken, yarışmalı olmayan PON1 inhibitörlerinin serbest radikal oluşumunu ve bakır ile uyarılmış HDL oksidasyonunu arttırdığı ifade edilmiştir. Bununla birlikte, PON1'in makrofajlardan kolesterol çıkışını uyardığı iddia edilmektedir (La Du, 1996).



Şekil 2.9. Oksidantlar, antioksidan savunma ve oksidatif hasar onarımı arasındaki etkileşimin yaşlanmayla ilişkisi (Davies ve ark., 1987)

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

İleriye dönük rastgele vaka kontrollü bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni ile Helsinki Bildirgesi uyarınca gerçekleştirildi (Ek 1). Çalışmaya katılan bütün gönüllülere Gönüllü Onam Formu imzalatılarak çalışma hakkında bilgilendirildi ve izinleri alındı. En az 12 aydır âdet görmeyen, menopoz teşhisi konmuş, hormon replasman tedavisi almayan, bilinen başka bir sağlık problemi bulunmayan ve yaşları 45-55 arasında olan ( $50.2 \pm 2.3$ ) 40 kişi ile çalışma grubu; âdet periyodu normal olan, başka bir rahatsızlığı bulunmayan yaşları 25-40 arasındaki ( $32.7 \pm 4.1$ ) 40 fertil kişiyle de kontrol grubu oluşturuldu. Vücut kitle indeksleri  $22.3-25.5 \text{ kg/m}^2$  arasında olan katılımcıların hiçbirinin hormon replasman tedavisi, alkolizm, sigara, kalp krizi gibi kronik bir hastalık, hipertansiyon, böbrek rahatsızlığı, diyabet, otoimmün hastalıklar, solunum yolları hastalıkları, serebral bozukluklar, periferik damar hastalıkları, kronik farmakolojik tedavi, multivitamin desteği, mineraller ve oksidan-antioksidan dengesini değiştiren antioksidan kullanımı gibi hikayelerinin olmamasına dikkat edildi.

##### 3.1.1. Kan Örneklerinin Toplanması

Bir gecelik açlıktan sonra venöz kan örnekleri biyokimyasal analiz için, serum ayırıcı ve pıhtı aktive edici vakumlu tüplere (Vacuette® Z Serum Sep Clot Activator, GreinerBio-One, Kremsmunster, Austria) alındı. Kan örnekleri, gönüllülerden alınmalarının ardından 30 dakika içerisinde  $4^{\circ}\text{C}$ 'de 1500 g'de 15 dakika santrifüj edildi. Serumlar kısımlara ayrılarak polistiren tüplere konuldu. TAS, TOS, PON-1 ve Aril Esteraz (ARYL) parametrelerinin ölçümü için  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de deep-freeze'de saklandı. HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Trigliserit ve Total 25(OH) D vitamini parametrelerinin ölçümleri ise kan örneklerinin alındığı gün gerçekleştirildi.

### 3.2. Yöntem

#### 3.2.1. TAS (Total Antioksidan Seviye) Seviyelerinin Ölçülmesi

TAS analizi Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe, Erel tarafından geliştirilen ticari kitler (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu yöntemde;  $Fe^{2+}$ -o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini meydana getirir. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidin molekülüyle reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidil radikallerini oluşturur. Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadır. Bir E vitamini analogu olan trolox kalibratör olarak kullanıldı. Otoanalizörde spektrofotometrik olarak ölçümü yapılarak sonuç elde edildi. TAS seviyeleri  $\mu\text{mol}$  trolox eşdeğeri/L olarak ifade edildi.

#### 3.2.2. TOS (Total Oksidan Seviye) Seviyelerinin Ölçülmesi

TOS analizi Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe, Erel tarafından geliştirilen ticari kitler (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu yöntemde; numunede bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyon oksitler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluşturur. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçüldü. Çalışma hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ile kalibre edilip sonuçlar  $\mu\text{mol}$   $H_2O_2$  eşdeğeri/L olarak ifade edildi.

#### 3.2.3. Oksidatif Stres İndeksinin (OSI) Hesaplanması

TOS/TAS oranı, oksidatif stresin belirteci olarak kabul edilen oksidatif stres indeksi olarak kabul edilir. Oksidatif stres indeksi hesaplanırken TAS  $\text{mmol}$  Trolox Eq./L değeri  $\mu\text{mol}$  Trolox Eq./L değerine dönüştürülür. Daha sonra aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\frac{\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L})}{\text{TAS } (\mu\text{mol Trolox Eq/L})} \times 100$$

### 3.2.4. Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitelerinin Ölçülmesi

PON-1 ve Arilesteraz aktiviteleri Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe, Erel tarafından geliştirilen ticari kitleler (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirildi. Paraokson hidroliz (diethyl-p-nitrofenilfosfat) oranı, 37°C'de 412 nm dalga boyunda yükselişinin takip edilmesiyle ölçüldü. Oluşan p-nitrofenol miktarı, 8.5 pH'da 18290 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> olan molar soğurma katsayısı ile hesaplandı.

Arilesteraz aktivitesini ölçmek için substrat olarak fenil asetat kullanıldı. Reaksiyonda oluşan fenolün molar soğurma katsayısı olan 1310 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> ile hesaplandı. Bir ünite aril esteraz aktivitesi 1 µmol üretilen fenol/dakika denklemi ile yukarıdaki şartlar altında hesaplandı. Serum PON-1 ve ARYL düzeyleri U/L olarak ifade edildi.

### 3.2.5. 25-OH D<sub>3</sub> Vitamini ve Kan Lipid Parametreleri Seviyelerinin Ölçülmesi

25-OH D<sub>3</sub> vitamini ölçümü Chemiluminescent Immunoassay (CLIA) metodu ile Liaison 25-OH Vitamin D total (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA) kiti kullanılarak gerçekleştirildi. 25-OH D<sub>3</sub> vitamininin bilinen referans aralıkları; <50 nmol/L ise eksiklik, 51-55 nmol/L ise yetersizlik, ≥ 75 nmol/L ise normaldir.

Serum total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve Trigliserit analizleri ise Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe rutin metotlarla gerçekleştirildi.

### 3.2.6. İstatistik Analiz

İstatistik analizleri GraphPad Prism 6.05 (GraphPad Software Inc., CA, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Bütün veriler Shapiro Wilk testi ile normal olarak analiz edildi.

Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan ve çeyreklerarası açıklık olarak ifade edildi. Verilerin dağılımına göre parametrik ve non-parametrik testler kullanıldı.

Çalışma gruplarının incelenen değişkenleri; normal dağılım gösterenler için çift kuyruklu öğrenci t testi, normal dağılım göstermeyenler için de Mann-Whitney U testi kullanılarak mukayese edildi.  $p < 0,05$  değeri istatistiki açıdan anlamlı kabul edildi.



## 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

### 4.1. Araştırma Sonuçları

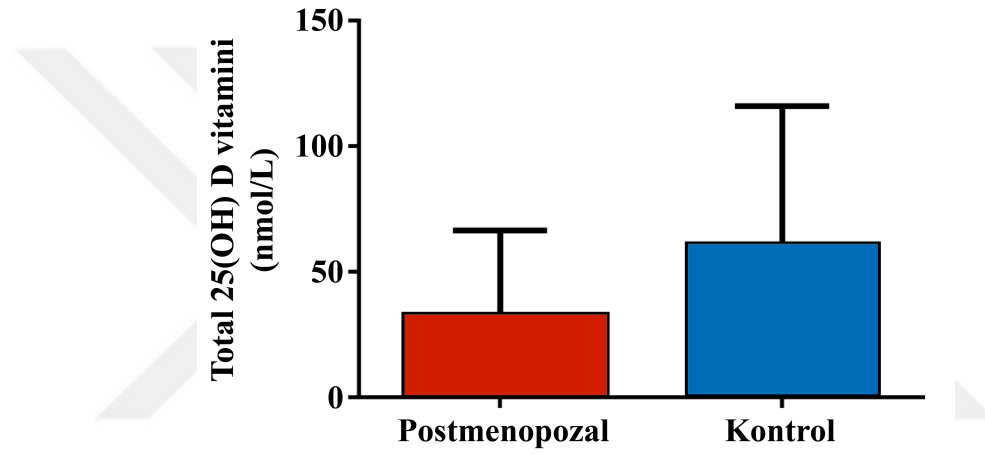
Çalışmamıza ait bulgular Ek 1 ve 2’de, t testi sonuçları ve p önemlilik dereceleri ise Çizelge 4.1.’de toplu halde verilmiştir. İstatistiki olarak  $p < 0.01$  önem seviyesinde farklılık bulunmuş (yüksek derecede anlamlılık),  $p > 0.1$  önem seviyesinde ise farklılık bulunmamıştır.

Çizelge 4.1.’den de görüleceği gibi serum TOS ( $p < 0.05$ ), total kolesterol ( $p < 0.01$ ) ve LDL-kolesterol ( $p < 0.001$ ), serum paraoksonaz ve aril esteraz aktiviteleri ile HDL-kolesterol ve 25(OH) D<sub>3</sub> vitamini düzeyleri ise ( $p < 0.001$ ) istatistiki açıdan hasta grubumuzda önemli bulunmuş, TAS ve Trigliserit değerleri açısından ise bir farklılık tespit edilmemiştir.

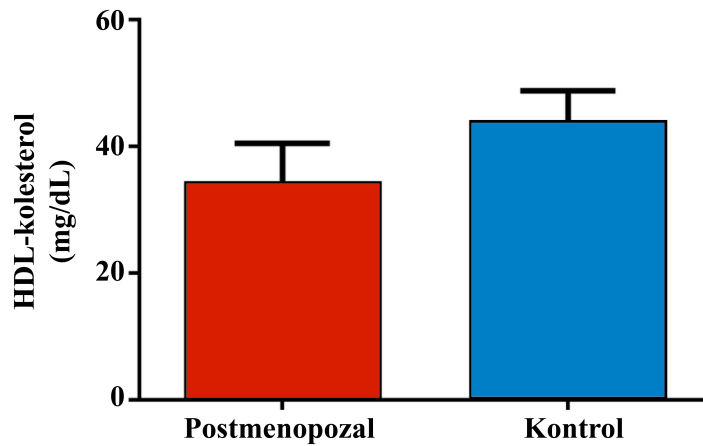
**Çizelge 4.1.** Total 25-OH D, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total kolesterol, trigliserit, TAS, TOS, paraoksonaz ve aril esteraz düzeylerinin çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

Parametreler	Postmenopoz Grubu (n = 40)	Kontrol Grubu (n = 40)	t değeri	İstatistik Analizi (p)
Total 25(OH) D vitamini (nmol/L)	32.5 (18.3 – 66.6)	60.8 (42.9 – 116.0)	4.55	$p < 0.001$ *
HDL-kolesterol (mg/dL)	34.0 (31.0 – 40.5)	43.5 (39.3 – 48.8)	5.58	$p < 0.001$ *
LDL-kolesterol (mg/dL)	134.0 (109.5 – 154.3)	66.0 (57.0 – 83.5)	8.57	$p < 0.001$ *
Total kolesterol (mg/dL)	225.5 (194.0 – 255.0)	132.5 (110.3-159.0)	10.79	$p < 0.001$ *
Trigliserit (mg/dL)	139.0 (101.0 – 217.0)	126.0 (100.0-166.0)	1.33	$p > 0.1$
TAS (mmol Trolox Eq./L)	1.57 (1.46 – 1.70)	1.66 (1.51 – 1.74)	1.06	$p > 0.1$
TOS (µmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Eq./L)	6.45 (4.71 – 8.19)	4.97 (3.71 – 6.54)	2.11	$p < 0.01$
Oksidatif Stres İndeksi (OSI) (AU)	0.44 (0.32 – 0.48)	0.32 (0.23 – 0.40)	2.91	$p < 0.01$
Paraoksonaz (PON-1) (U/L)	118.5 (94.8 – 171.3)	336.5 (167.3-449.3)	5.94	$p < 0.001$ *
Aril esteraz (ARYL) (U/L)	553.5 ± 101.7	643.8 ± 118.7	3.65	$p < 0.001$ *

Yapmış olduğumuz istatistiki analize göre postmenopozal ve kontrol gruplarımıza ait Total 25(OH) D vitamini düzeylerini gösteren diyagram Şekil 4.1., HDL-kolesterol düzeylerini gösteren diyagram Şekil 4.2., LDL-kolesterol düzeylerini gösteren diyagram Şekil 4.3., total kolesterol düzeylerini gösteren diyagram Şekil 4.4., trigliserit düzeylerini gösteren diyagram Şekil 4.5., total oksidan seviye düzeylerini gösteren diyagram Şekil 4.6., total oksidan seviye düzeylerini gösteren diyagram Şekil 4.7., oksidatif stres indekslerini gösteren diyagram Şekil 4.8., paraoksonaz aktivitelerini gösteren diyagram Şekil 4.9., arilesteraz aktivitelerini gösteren diyagram Şekil 4.10.'da görülmektedir.

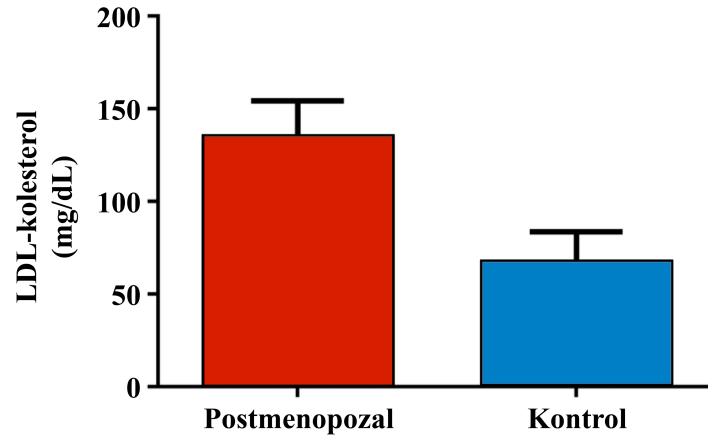


Şekil 4.1. Postmenopozal ve kontrol gruplarımıza ait Total 25(OH) D vitamini seviyelerini gösterir diyagram ( $p < 0.001^*$ )

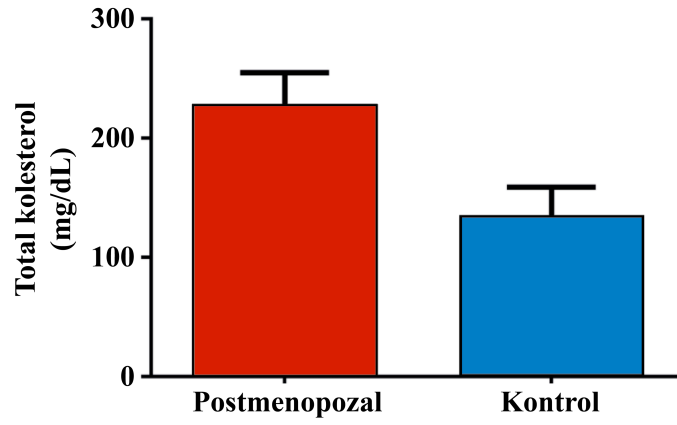


Şekil 4.2. Postmenopozal ve kontrol gruplarımıza ait HDL-kolesterol seviyelerini gösterir diyagram ( $p < 0.001^*$ )

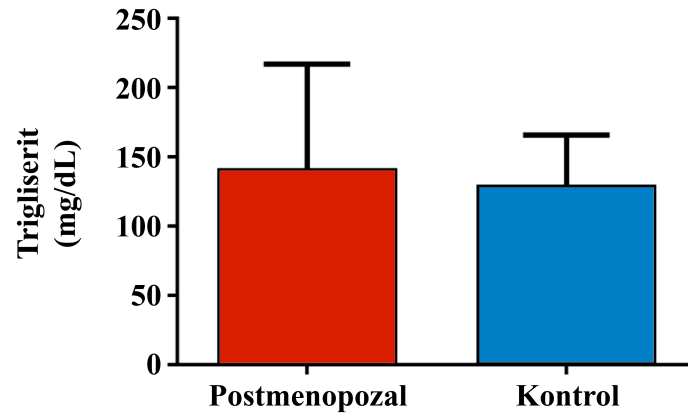




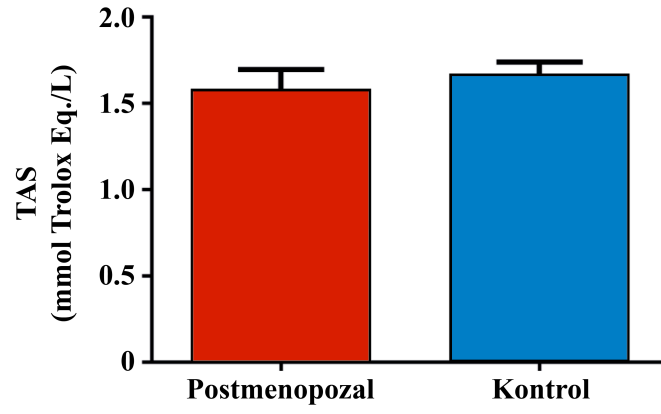
Şekil 4.3. Postmenopozal ve kontrol gruplarımıza ait LDL-kolesterol seviyelerini gösterir diyagram ( $p < 0.001^*$ )



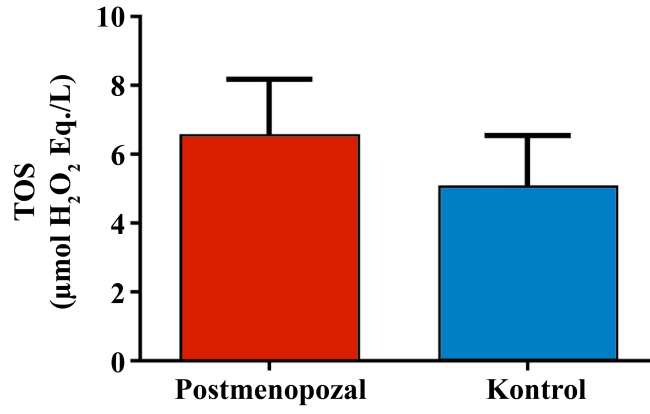
Şekil 4.4. Postmenopozal ve kontrol gruplarımıza ait total kolesterol düzeylerini gösterir diyagram ( $p < 0.001^*$ )



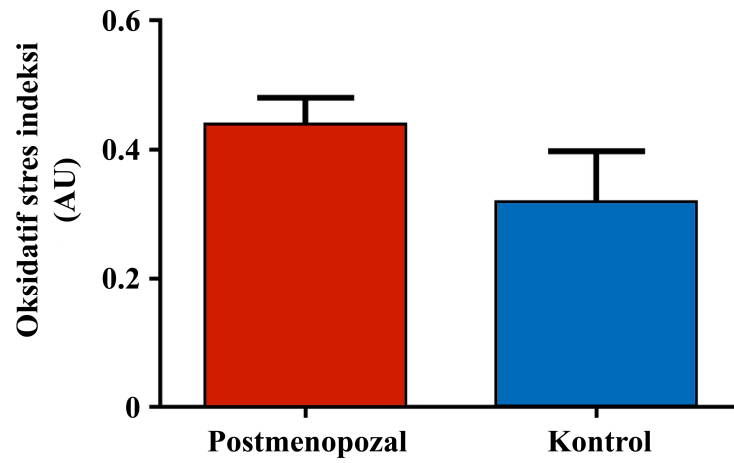
Şekil 4.5. Postmenopozal ve kontrol gruplarımıza ait trigliserit düzeylerini gösterir diyagram ( $p > 0.1$ )



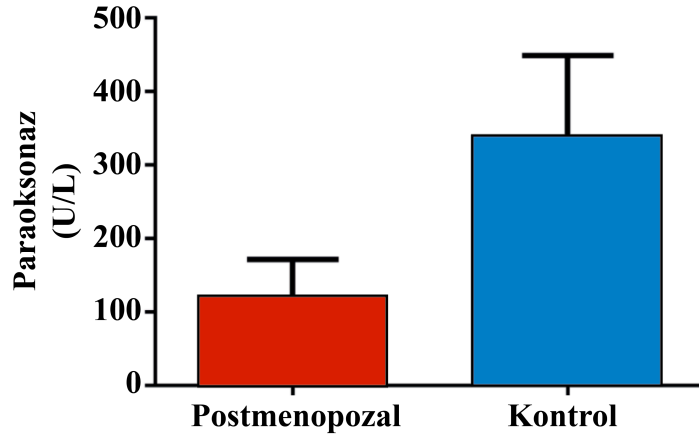
Şekil 4.6. Postmenopozal ve kontrol gruplarımıza total antioksidan seviyelerini gösterir diyagram ( $p > 0.1$ )



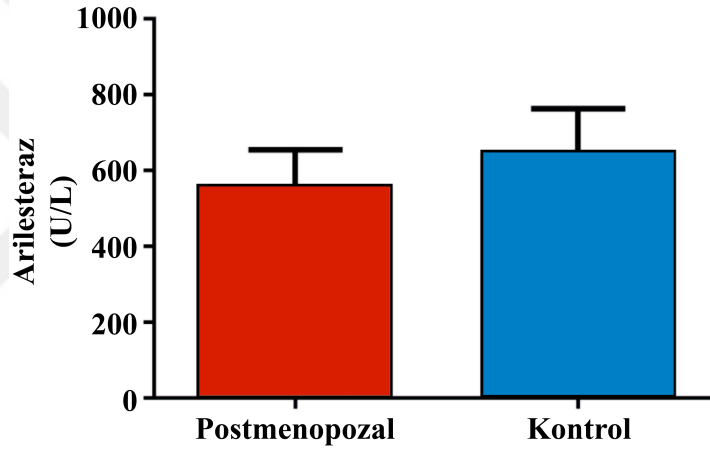
Şekil 4.7. Postmenopozal ve kontrol gruplarımıza ait total oksidan seviyelerini gösterir diyagram ( $p < 0.01$ )



Şekil 4.8. Postmenopozal ve kontrol gruplarımıza ait oksidatif stres indeksi seviyelerini gösterir diyagram ( $p < 0.01$ )



Şekil 4.9. Postmenopozal ve kontrol gruplarımıza ait paraoksonaz aktivitelerini gösterir diyagram ( $p < 0.001^*$ )



Şekil 4.10. Postmenopozal ve kontrol gruplarımıza ait arilesteraz aktivitelerini gösterir diyagram ( $p < 0.001^*$ )

Hasta grubumuza ait parametrelerimiz arasında yapmış olduğumuz analiz sonucunda istatistiki açıdan bir önemlilik tespit edilemedi (Çizelge 4.2.).

Çizelge 4.2. Postmenopozal grubumuza ait korelasyon sonuçları

	TOS	TAS	OSI	Paraoksonaz	Aril esteraz
Total 25(OH) D	0.083	-0.003	-0.032	0.036	0.252
HDL-kolesterol	-0.155	0.287	-0.136	0.063	0.071
LDL-kolesterol	-0.191	-0.005	-0.006	0.048	0.0186
Total Kolesterol	-0.039	0.130	-0.200	0.073	0.283
Trigliserit	0.053	0.139	0.019	-0.245	0.248

## 4.2. Tartışma

Menopoz; Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ovaryum aktivitesinin ortadan kalkması sonucu menstruasyonun kalıcı bir şekilde sona ermesi şeklinde tanımlanmıştır (Kutlu ve ark., 2012). Yaş ile ilişkili olarak over fonksiyonlarında azalma; adet siklusunda, hormon yapımında ve salgılanmasında, fertilitede meydana gelen değişiklikler ve adet görülmemesi ile karakterize klinik tabloya menopoz adı verilir (Yöntem & Ünalı, 2011). Kadınlar açısından doğal ve fizyolojik bir süreç olmasına rağmen ortaya çıkardığı problemler nedeniyle patolojik bir olgu olarak da kabul edilebilir (Tuna, 2007). Başka bir çalışmaya göre ise menopozun, ovarial hormonlar olan östrojen ve progesteronun sekresyonundaki azalma sonucu meydana geldiği ifade edilmiştir. Doğal menopozun ise herhangi bir patolojik nedene bağlı olmayan 12 aylık bir amenore sonrasında teşhis edilebileceği belirtilmiştir. Adet döngüsünün düzensizleşmesiyle ve ovarial hormon konsantrasyonlarındaki düşüşe cevap olarak FSH düzeylerinde yükselme ile karakterize olduğu iddia edilmektedir (Nelson, 2008).

Menopozla birlikte çeşitli fizyolojik, psikolojik ve hormonal olmak üzere değişiklikler meydana gelir. Menopozal ve postmenopozal dönemde gözlemlenen bu değişikliklerin temelinde hormonal düzende meydana gelen farklılıklar yatmaktadır (Tuna, 2007). Menopozun belirtileri arasında; ishal/kabızlık, dirençli öksürük, mide ağrısı, baş dönmesi, enerji ve iştah kaybı, sıcak basması, solunum sıkıntıları, eklem ağrıları, bel/sırt ağrıları, huzursuzluk, depresyon, uykusuzluk ile terleme sayılabilir (Lock, 1991).

Osteoporoz; kemik dansitesinde azalma ve kemik dokunun mikro yapısındaki bozukluklar sonucunda kemik kırılabilirliğinde artışla karakterize, çoğu postmenopozal kadını etkileyen, kronik, ilerleyici ve sistemik bir hastalıktır (Kanis ve ark., 1994). Osteoporoz insidansı, yaş ve menopozal süreçteki hipoöstrojenemi ile bağlantılı olarak artma eğilimindedir. Postmenopozal dönemde östrojen eksikliği nedeniyle kemikte hızla mineral kaybı gözlenir. Kadınların ömürleri boyunca yaşadığı kaybın yaklaşık %75'i bu dönemde meydana gelmektedir. Postmenopozal dönemin 15-20 yılı içerisinde vücut kemik kütlesi ortalama %30 oranında azalır (MacNaughton ve ark., 1992). Total 25(OH) D vitamini düzeyinin, D vitamini miktarının en iyi belirteci olduğu ifade edilmiştir (Holick ve ark., 2005). Düşük D vitamini düzeyleri; metabolik sendrom, insülin direnci, glukoz ve lipoprotein farklılaşması, hipertansiyon ile endotel

disfonksiyonu gibi kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı çeşitli bozukluklara neden olabilir. Bunun yanı sıra D vitamini (D<sub>3</sub>: Kolekalsiferol ve D<sub>2</sub>: Ergokalsiferol); kalsiyum ve fosfor metabolizmasının kontrolü de dahil olmak üzere birçok biyolojik etkiye sahip, kolekalsiferolün hormonal olarak aktif 1,25(OH)<sub>2</sub> türevine metabolize olan ve yağda çözünen bir vitamindir (Norman ve ark., 1992).

Çalışmamızda; kontrol grubumuza kıyasla postmenopozal grubumuzun 25(OH) D<sub>3</sub> vitamini değerlerinin istatistiki olarak anlamlı derecede düşük olduğunu tespit ettik. Bizim bu sonuçlarımız literatür ile uyum içerisindedir (Fabsitz & Feinleib, 1980; Smith & Tunstall-Pedoe, 1984; Scragg ve ark., 1990; Villareal ve ark., 1991; Need ve ark., 2000; Lips ve ark., 2001; Need ve ark., 2005; Perez-Lopez, 2009; Chacko ve ark., 2011). Ancak yapılan diğer bir çalışmada, farklı bölgelerde yaşayan kadınlarda 25(OH) D vitamini seviyelerinin de farklılık gösterdiği; Avrupa ve Amerika'nın kuzeyinde yaşayanlarda D vitamini değerlerinin yüksek olduğu ancak güneye doğru bu değerlerin düştüğü, buna karşın Güney Doğu Asya'da ve Pasifik kıyılarında herhangi bir düşüş gözlenmediği iddia edilmektedir (Lips ve ark., 2001).

Bizim çalışmamızda total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiki olarak yüksek bulunurken ( $p < 0.001$ ), HDL-kolesterol düzeyi ise kontrol grubumuza göre hasta grubumuzda istatistiki açıdan önemli olarak tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ). Trigliserit düzeyleri hasta grubumuza göre kontrol grubumuzda yüksek çıkmakla beraber istatistiki olarak bir önemlilik tespit edilememiştir. Bizim bu bulgularımız literatürle uyum içerisindedir (Judd ve ark., 1982; Goldman ve ark., 1996; Greendale ve ark., 1999; Topcuoglu ve ark., 2005; Tuna, 2005). Ovaryal fonksiyonlardaki azalma ve düzensizlik sonucu ortaya çıkan menopozal ve bunu takip eden postmenopozal dönemde vücudun lipoprotein dağılımında bir takım istenmeyen değişimler meydana gelebilir. Doğal ya da cerrahi olarak menopoza girmiş bireylerde genellikle HDL-kolesterol düzeyi azalırken LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde belirgin bir artış gözlemlendiği ifade edilmektedir. Bu değişimlere kilo artışı da eşlik ederek klinik tablonun daha çok bozulmasına neden olur. Henüz açıkça kanıtlanmamış olsa da, vücuttaki lipoprotein düzeyinin yükselmesinin ovaryal hormonların azalmasına bağlı olduğu iddia edilmektedir. Kilo alımının yanı sıra yaşın ilerlemesi, sigara ve yaşam tarzı da kandaki lipid miktarını artıran nedenler arasında sayılmaktadır (Greendale ve ark., 1999). Bazı araştırmacılar ise istatistiki açıdan HDL-kolesterol düzeylerinde bir önemlilik tespit edilemezken LDL-kolesterol değerlerinde bir anlamlılık tespit ettiklerini belirtmişlerdir (Gelety & Judd, 1992; van der Laak ve

ark., 2002). Başka bir çalışmada ise, cerrahi menopoza giren kadınlarda trigliserit değerleri kontrol grubuna göre düşük çıkarken, total kolesterol düzeylerinde ise herhangi bir farklılık tespit edemediklerini belirtilmektedir (Burns, 1987).

Serbest radikallerin; organizmada bulunan protein, karbonhidrat, enzim, DNA gibi pek çok molekülü etkilediği bilinmektedir. Ancak biyolojik moleküllerin tamamı göz önüne alındığında belki de en hassas olan ve serbest radikallerden en çok etkilenen moleküller lipidlerdir. Yağ asitlerinin yapısındaki doymamış bağlar serbest radikallerle etkileşime girerek peroksidasyon ürünlerinin oluşmasına neden olurlar (Ergün, 2004). Östrojenin, lipid konsantrasyonlarına etkisinden dolayı, antiaterosklerotik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Nelson, Jr. ve ark., 1991). Gelişmiş toplumlarda kadınlarda ölümlerin en çok koroner kalp hastalıkları yüzünden olduğu ve bu insidansın menopozdan sonra ciddi oranda arttığı iddia edilmektedir (Topcuoglu ve ark., 2005). Paraoksonaz, kalsiyum bağımlı bir enzim olup serumda özellikle HDL-kolesterol üzerinde lokalize olarak bulunur (Mackness ve ark., 1996). Paraoksonaz karaciğer tarafından üretilip, HDL'nin alt fragmentlerine sıkıca bağlanarak hem HDL'yi hem de LDL'yi oksidasyona karşı korur. LDL'nin oksidasyonu ise aterosklerotik lezyonların gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (Itabe, 2003).

Organizmada endojen ve egzojen serbest radikal kaynaklarına karşı oldukça kompleks ve gelişmiş özellikte bir antioksidan savunma sistemi bulunur. Kan, bu sistemin vücuda dağılmasında ve düzgün fonksiyon gösterebilmesinde çok önemli bir yere sahiptir. Çünkü plazmada serbest demir toplayan transferrin ve serüloplazmin gibi proteinler ile serbest radikal tutan zincir kırıcı antioksidanlar bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asidin plazma antioksidan kapasitesinin %85'ten fazlasını; diğer %15'lik kısmını ise bilirubin, indirgenmiş glutatyon, flavonoidler,  $\alpha$ -tokoferol ve  $\beta$ -karoten gibi diğer antioksidan parametrelerden oluştuğu belirtilmiştir. Kanda bulunan antioksidanların ayrı ayrı analizlerinin yapılmasının yerine total antioksidan veya oksidan seviyeleri analiz etmenin daha verimli olduğu literatürde belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda TAS ve TOS analizlerini yapmayı tercih ettik (Yao ve ark., 1998; Ghiselli ve ark., 2000; Erel, 2004). Bizim çalışmamızda kontrol grubumuzda TOS değeri istatistiki önemli oranda yüksek bulunurken TAS düzeyleri ise kontrol grubuna göre düşük çıkmakla birlikte istatistiki açıdan bir önemlilik tespit edilemedi.

Paraoksonaz enzim ailesi; PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç farklı çeşitten oluşur. Bunlarda Paraoksonaz (PON1) hem paraoksonaz hem de arilesteraz aktivitesine sahip bir enzimdir. PON1'in diğerlerinden tek farkı 106. kodonda lizin bulundurmasıdır.

PON1 ve PON3'ün karaciğerde ve plazmada bulunmasına karşın PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin ve testis gibi dokularda ve aortik düz kas hücrelerinde bulunduğu belirtilmiştir (Mazur, 1946; Durrington ve ark., 2001; Deakin & James, 2004). PON1'in organofosfatlı bileşikleri detoksifiye etmek ve LDL'yi oksidasyondan korumak olmak üzere iki ana görevi vardır (Mackness ve ark., 1996; Primo-Parmo ve ark., 1996; Mackness ve ark., 1998). PON1'in lipid peroksidleriyle birlikte hidrojen peroksit üzerinde peroksidaz aktiviteye sahip olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra lipopolisakkarid inaktivasyonunu sağlayarak bakteriyel endotoksinlere karşı da savunma gerçekleştirdiği belirtilmektedir (Gülcü, 2003).

Yapmış olduğumuz literatür taramasında bazı araştırmacılar paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi tayininin diabetes mellitus, kardiyovasküler bozukluklar, kanser ve rosacea gibi hastalıkların tanısını koymada da yardımcı olacağını belirtmişlerdir (Waris & Ahsan, 2006; Takci ve ark., 2015). Diğer bir grup araştırmacının polikistik over sendromlu hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasitenin insülin direnci, hipertansiyon, android obezite ve dislipidemi gibi kadınlarda artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunabileceği sonucuna vardıklarını belirtmişlerdir (Fenkci ve ark., 2003).

Postmenopozal bireylerde literatürde belirtilen diğer antioksidan enzim aktiviteleri ile birlikte TAS seviyesinde, PON-1 ve Aryl aktivitelerinde düşüş, TOS ve OSI seviyelerinde artış çalışmamızdaki bulgular ile uyum içerisindedir (Sutherland ve ark., 2001; Bednarek-Tupikowska ve ark., 2004; Moorthy ve ark., 2005; Topcuoglu ve ark., 2005; Gur ve ark., 2006; Hachul de Campos ve ark., 2006; Altindag ve ark., 2008; Balci ve ark., 2012; Amrita ve ark., 2016).

## **5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER**

### **5.1 Sonuçlar**

Menopozla birlikte sekresyonu kesilen östrojen, pek çok metabolik ve fizyolojik bozukluğa yol açar. Menopozal ve postmenopozal dönemde D vitamini seviyesinde ve metabolizmasında meydana gelen değişiklikler temel olarak östrojen yokluğuna bağlı olsa da küresel çapta ele alındığında her kadın aynı oranda etkilenmemekte; beslenme, genetik faktörler, iklim koşulları, sosyoekonomik imkan vb. durumlar menopozla birlikte görülen bozuklukların bölgeden bölgeye farklılık göstermesine neden

olmaktadır. D vitamini metabolizmasındaki bu değişim, başta kemik mineralizasyonunda azalma ve kırıklarda artma olmak üzere pek çok hastalığı direkt ya da dolaylı olarak etkilemektedir. Özellikle postmenopozal kadınlarda kemik kırıklarının arttığı ve iyileşmelerinin geciktiği ifade edilmektedir.

Bunun yanı sıra menopozal ve postmenopozal dönemdeki bireylerde hem östrojen yoksunluğundan hem de aynı zamanda bir antioksidan olarak görev yapan D vitaminin eksikliğinden kaynaklı lipid profilinde olumsuz değişimler meydana gelmektedir. Belirgin derecede LDL artışı ve HDL azalışı, beraberinde spesifik bir lipid peroksidasyonu önleyici antioksidan enzim olan PON ve ARYL aktivitesini de düşürmektedir. Aynı yaşı grubundaki erkeklere kıyasla kardiyovasküler hastalık insidansı menopoz öncesi dönemde ciddi oranda düşük olan bireylerde kardiyovasküler hastalık riski obeziteye de bağlı olarak önemli bir şekilde yükselmektedir. Bunun yanı sıra oksidatif stresin artması, başta kanser olmak üzere çeşitli hastalıkların gelişmesine olanak sağlamaktadır.

## 5.2 Öneriler

Postmenopozal dönemde östrojen hormonunun yokluğuna bağlı olarak:

- Artmış obezite, lipid profil bozuklukları (LDL-kolesterol ve total kolesterolün artması, HDL-kolesterolün düşmesi) bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riskinin artacağı,
- Bu durumun lipid peroksidasyonunda artmayla birlikte gelişeceği,
- Bu dönemde D vitamini düzeyindeki düşme ile uyumlu olarak osteoporoz riskinin artacağı ve antioksidan özelliği olan bu vitamin miktarının düşmesiyle organizmada oluşan serbest radikaller ve meydana getireceği hasarlara karşı savunmanın zayıflayacağı, kanser gibi hastalıkların görülme oranlarının artabileceği,
- Beslenme, alışkanlıklar, spor yapma gibi aktivitelere zaman ayrılması,
- Soy geçmişinde kanser hastalığı olanlar ile kalp riski taşıyanların tümör ve kardiyak marker düzeylerine belirli aralıklarla bakılmasının faydalı olacağı kanaatine varıldı.



## KAYNAKLAR

Akkuş, İ. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları, Konya, 1*.

Altındag, O., Erel, O., Soran, N., Celik, H., & Selek, S. (2008). Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol Int, 28*(4), 317-321. doi:10.1007/s00296-007-0452-0

Ames, B. N., Cathcart, R., Schwiers, E., & Hochstein, P. (1981). Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A, 78*(11), 6858-6862.

Ames, B. N. (1985). Dietary carcinogens and anticarcinogens: oxygen radicals and degenerative diseases *Risk analysis in the private sector* (pp. 297-321): Springer.

Amrita, J., Mahajan, M., Bhanwer, A. J., & Mohan, G. (2016). Oxidative Stress: An Effective Prognostic Tool for an Early Detection of Cardiovascular Disease in Menopausal Women. *Biochem Res Int, 2016*, 6157605. doi:10.1155/2016/6157605

Aruoma, O. I. (1994). Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants. *Food and Chemical Toxicology, 32*(7), 671-683.

Aruoma, O. I. (1998). Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American Oil Chemists' Society, 75*(2), 199-212.

Aslan, R., Şekeroğlu, M., & Bayiroğlu, F. (1995). Serbest radikal türlerinin membran lipid peroksidasyonuna etkileri ve hücresele antioksidan savunma. *Sağlık. Bil. Derg, 2*, 137-142.

Atamer, Y., Koçyiğit, Y., Atamer, A., Nuriye, M., Canoruç, N., & Toprak, G. (1998). Alterations of erythrocyte and plasma lipid peroxides as well as antioxidant mechanism in patients with type II diabetes mellitus (NIDDM). *Turkish Journal of Medical Sciences, 28*(2), 143-148.

Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgaier, C. L., Newton, R. S., Primo-Parmo, S. L., & La Du, B. N. (1998). Paraonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraonase. *J Clin Invest, 101*(8), 1581-1590. doi:10.1172/JCI1649

Balci, H., Genc, H., Papila, C., Can, G., Papila, B., Yanardag, H., & Uzun, H. (2012). Serum lipid hydroperoxide levels and paraonase activity in patients with lung, breast, and colorectal cancer. *J Clin Lab Anal, 26*(3), 155-160. doi:10.1002/jcla.21503

Bast, A., Haenen, G. R., & Doelman, C. J. (1991). Oxidants and antioxidants: state of the art. *The American journal of medicine, 91*(3), S2-S13.

Bednarek-Tupikowska, G., Tupikowski, K., Bidzinska, B., Bohdanowicz-Pawlak, A., Antonowicz-Juchniewicz, J., Kosowska, B., & Milewicz, A. (2004). Serum

lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol*, 19(2), 57-63.

Bielicki, J. K., & Forte, T. M. (1999). Evidence that lipid hydroperoxides inhibit plasma lecithin: cholesterol acyltransferase activity. *Journal of lipid research*, 40(5), 948-954.

Bohinski, R. C., Melius, P., & Friedman, M. E. (1987). *Modern concepts in biochemistry* (Vol. 76): Allyn and Bacon.

Bole-Feysot, C., Goffin, V., Edery, M., Binart, N., & Kelly, P. A. (1998). Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev*, 19(3), 225-268. doi:10.1210/edrv.19.3.0334

Bottje, W., Enkvetchakul, B., & Wideman, R. (1995). Antioxidants, hypoxia and lipid peroxidation involvement in pulmonary hypertension syndrome (ascites). *Novus Nutr Update*, 5(2), 1-11.

Brigelius-Flohé, R. (1999). Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(9), 951-965.

Burns, P. N. (1987). The physical principles of Doppler and spectral analysis. *J Clin Ultrasound*, 15(9), 567-590.

Burton, G. W., & Ingold, K. U. (1981). Autoxidation of biological molecules. 1. Antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro. *Journal of the American Chemical Society*, 103(21), 6472-6477. doi:10.1021/ja00411a035

Carda Seckin, N., Bilge, S. A., Ozturk, T. N., Oya, G., Ece, O., & Hamiyet, B. (1998). The menopausal age, related factors and climacteric symptoms in Turkish women. *Maturitas*, 30(1), 37-40.

Carr, A. C., & Frei, B. (1999). Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 69(6), 1086-1107.

Carr, M. C. (2003). The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(6), 2404-2411. doi:10.1210/jc.2003-030242

Cathcart, R. F. (1985). Vitamin C: the nontoxic, nonrate-limited, antioxidant free radical scavenger. *Medical hypotheses*, 18(1), 61-77.

Ceballos-Picot, I., Trivier, J., Nicole, A., Sinet, P., & Thevenin, M. (1992). Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*, 38(1), 66-70.

Cochrane, C. G. (1991). Cellular injury by oxidants *Molecular Aspects of Inflammation* (pp. 177-188): Springer.

Çelik, S. (2001). *APS ile opere edilen tavşanların kan ve karaciğer dokularındaki serbest oksijen radikalleri ve antioksidan enzim düzeylerinin tayini*. Dumlupınar Üniversitesi.

Çevrim, E. (2000). Sigara içenlerde antioksidan enzimler, ferritin ve hemoglobin düzeylerinin değerlendirilmesi. *Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Kütahya: Dumlupınar Üniversitesi, ss, 105.*

Chacko, S. A., Song, Y., Manson, J. E., Van Horn, L., Eaton, C., Martin, L. W., McTiernan, A., Curb, J. D., Wylie-Rosett, J., Phillips, L. S., Plodkowski, R. A., & Liu, S. (2011). Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr, 94*(1), 209-217. doi:10.3945/ajcn.110.010272

Cheeseman, K. (1993). Mechanisms and effects of lipid peroxidation. *Molecular Aspects of Medicine, 14*(3), 191-197.

Chiechi, L. M., Ferreri, R., Granieri, M., Bianco, G., Berardesca, C., & Loizzi, P. (1997). Climacteric syndrome and body-weight. *Clin Exp Obstet Gynecol, 24*(3), 163-166.

Colston, K. W., Chander, S. K., Mackay, A. G., & Coombes, R. C. (1992). Effects of synthetic vitamin D analogues on breast cancer cell proliferation in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol, 44*(4), 693-702.

Colston, K. W., Mackay, A. G., James, S. Y., Binderup, L., Chander, S., & Coombes, R. C. (1992). EB1089: a new vitamin D analogue that inhibits the growth of breast cancer cells in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol, 44*(12), 2273-2280.

Cooke, P. S., & Naaz, A. (2004). Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med (Maywood), 229*(11), 1127-1135.

Cross, H. S., Huber, C., & Peterlik, M. (1991). Antiproliferative effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs on human colon adenocarcinoma cells (CaCo-2): influence of extracellular calcium. *Biochem Biophys Res Commun, 179*(1), 57-62.

Cross, H. S., Pavelka, M., Slavik, J., & Peterlik, M. (1992). Growth control of human colon cancer cells by vitamin D and calcium in vitro. *J Natl Cancer Inst, 84*(17), 1355-1357.

Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (1997). Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry, 272*(41), 25409-25412.

Davies, K., Delsignore, M., & Lin, S. (1987). Protein damage and degradation by oxygen radicals. II. Modification of amino acids. *Journal of Biological Chemistry, 262*(20), 9902-9907.

Deakin, S. P., & James, R. W. (2004). Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci (Lond)*, *107*(5), 435-447. doi:10.1042/CS20040187

Drozd, R., Parmentier, C., Hachad, H., Leroy, P., ´erard Siest, G., & Wellman, M. (1998).  $\gamma$ -Glutamyltransferase dependent generation of reactive oxygen species from a glutathione/transferrin system. *Free Radical Biology and Medicine*, *25*(7), 786-792.

Ducharme, J. R., Forest, M. G., De Peretti, E., Sempe, M., Collu, R., & Bertrand, J. (1976). Plasma adrenal and gonadal sex steroids in human pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab*, *42*(3), 468-476. doi:10.1210/jcem-42-3-468

Durrington, P. N., Mackness, B., & Mackness, M. I. (2001). Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *21*(4), 473-480.

Edwards, R. G. (1965). Maturation in vitro of human ovarian oocytes. *The Lancet*, *286*(7419), 926-929. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)92903-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(65)92903-X)

Egelioglu, N. (2012). *Keten Tohumu Kullanımının Menopozal Semptomlar ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi*. (PhD), Ege Üniversitesi, İzmir.

Emmerson, E., & Hardman, M. J. (2012). The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing. *Biogerontology*, *13*(1), 3-20. doi:10.1007/s10522-011-9322-y

Erel, O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, *37*(2), 112-119.

Ergün, S. (2004). *Katı ve sıvı yağların lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistemler üzerine olan etkilerinin araştırılması*. (PhD), Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya.

Fabsitz, R., & Feinleib, M. (1980). Geographic patterns in county mortality rates from cardiovascular diseases. *Am J Epidemiol*, *111*(3), 315-328.

Fenkci, V., Fenkci, S., Yilmazer, M., & Serteser, M. (2003). Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril*, *80*(1), 123-127.

Flohe, L. (1984). [10] Superoxide dismutase assays. *Methods in enzymology*, *105*, 93-104.

Floyd, R. A. (1990). Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *FASEB J*, *4*(9), 2587-2597.

Freedman, R. R. (2005). Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med*, *23*(2), 117-125. doi:10.1055/s-2005-869479

Frei, B. (1999). On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction. *Experimental Biology and Medicine*, 222(3), 196-204.

Frémont, L., Gozzélino, M. T., Franchi, M. P., & Linard, A. (1998). Dietary flavonoids reduce lipid peroxidation in rats fed polyunsaturated or monounsaturated fat diets. *The Journal of nutrition*, 128(9), 1495-1502.

Gebhardt, R. (2002). Oxidative stress, plant-derived antioxidants and liver fibrosis. *Planta medica*, 68(04), 289-296.

Gelety, T. J., & Judd, H. L. (1992). Menopause: new indications and management strategies. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 4(3), 346-353.

Ghiselli, A., Serafini, M., Natella, F., & Scaccini, C. (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*, 29(11), 1106-1114.

Girotti, A. W. (1998). Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *Journal of lipid research*, 39(8), 1529-1542.

Goldman, G. A., Schoenfeld, A., Royburt, M., Zeldin, L., Kaplan, B., & Ovadia, J. (1996). The effect of surgical castration on lipid metabolism in premenopausal and postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 66(2), 133-136.

Granger, D. N., Rutili, G., & McCord, J. M. (1981). Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology*, 81(1), 22-29.

Greendale, G. A., Zibecchi, L., Petersen, L., Ouslander, J. G., Kahn, B., & Ganz, P. A. (1999). Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. *Climacteric*, 2(3), 197-204.

Guemouri, L., Artur, Y., Herbeth, B., Jeandel, C., Cuny, G., & Siest, G. (1991). Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clinical Chemistry*, 37(11), 1932-1937.

Gur, M., Aslan, M., Yildiz, A., Demirbag, R., Yilmaz, R., Selek, S., Erel, O., & Ozdogru, I. (2006). Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*, 36(11), 779-787. doi:10.1111/j.1365-2362.2006.01727.x

Gülcü, F., Gürsu, M. Ferit. (2003). *Paraoksonaz ve aril esteraz aktivite ölçümlerinin standardizasyonu*. *Turk J Biochem*, 28(2) 45-49.

Hachul de Campos, H., Brandao, L. C., D'Almeida, V., Grego, B. H., Bittencourt, L. R., Tufik, S., & Baracat, E. C. (2006). Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric*, 9(4), 312-319. doi:10.1080/13697130600871947

Haczynski, J., Tarkowski, R., Jarzabek, K., Slomczynska, M., Wolczynski, S., Magoffin, D. A., Jakowicki, J. A., & Jakimiuk, A. J. (2002). Human cultured skin fibroblasts express estrogen receptor alpha and beta. *Int J Mol Med*, 10(2), 149-153.

Hagstad, A., & Janson, P. O. (1986). The epidemiology of climacteric symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, 134, 59-65.

Hahn, M., & Subbiah, M. T. (1994). Significant association of lipid peroxidation products with high density lipoproteins. *Biochem Mol Biol Int*, 33(4), 699-704.

Haklar, G., Yüksel, M., Soybaşı, H. ve Yalçın, A.S. (1999). Süperoksit radikali, nitrik oksit ve peroksinitritin hasar oluşturucu metabolizmadaki rolleri. *Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*(1), 53-67.

Hall, E., Frey, B. N., & Soares, C. N. (2011). Non-hormonal treatment strategies for vasomotor symptoms: a critical review. *Drugs*, 71(3), 287-304. doi:10.2165/11585360-000000000-00000

Hall, J. E. (2007). Neuroendocrine changes with reproductive aging in women. *Semin Reprod Med*, 25(5), 344-351. doi:10.1055/s-2007-984740

Halliwell, B. (1983). Oxygen radicals: a commonsense look at their nature and medical importance. *Medical biology*, 62(2), 71-77.

Halliwell, B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American journal of medicine*, 91(3), S14-S22.

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*, 219(1), 1-14.

Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA.

Hardy, K., Wright, C. S., Franks, S., & Winston, R. M. (2000). In vitro maturation of oocytes. *British medical bulletin*, 56(3), 588-602.

Harman, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 11(3), 298-300.

Henle, E. S., & Linn, S. (1997). Formation, prevention, and repair of DNA damage by iron/hydrogen peroxide. *Journal of Biological Chemistry*, 272(31), 19095-19098.

Hole, J. W. (1990). *Human anatomy and physiology*: WC Brown.

Holick, M. F., Siris, E. S., Binkley, N., Beard, M. K., Khan, A., Katzer, J. T., Petruschke, R. A., Chen, E., & de Papp, A. E. (2005). Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(6), 3215-3224. doi:10.1210/jc.2004-2364

Hughes, S. V., Robinson, E., Bland, R., Lewis, H. M., Stewart, P. M., & Hewison, M. (1997). 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulates estrogen metabolism in cultured keratinocytes. *Endocrinology*, 138(9), 3711-3718. doi:10.1210/endo.138.9.5406

Hulley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D., Riggs, B., & Vittinghoff, E. (1998). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, *280*(7), 605-613.

Hutton, J. D., Jacobs, H. S., Murray, M. A., & James, V. H. (1978). Relation between plasma oestrone and oestradiol and climacteric symptoms. *Lancet*, *1*(8066), 678-681.

Ibrahim, W., Lee, U.-S., Yeh, C.-C., Szabo, J., Bruckner, G., & Chow, C. K. (1997). Oxidative stress and antioxidant status in mouse liver: effects of dietary lipid, vitamin E and iron. *The Journal of nutrition*, *127*(7), 1401-1406.

İnal, M. E. (1998). Radyasyona bağlı serbest radikal hasarı, yaşlanmada biyolojik cevap ve antioksidanların koruyucu etkileri. *Klinik Gelişim*(2), 389-391.

İnal, M. E., Sunal, E., Kanbak, G., & Angın, K. (1999). Yaşlanmada serbest radikaller. *Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 43-55.

Iosif, C. S., & Bekassy, Z. (1984). Prevalence of genitourinary symptoms in the late menopause. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, *63*(3), 257-260.

Itabe, H. (2003). Oxidized low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified. *Biol Pharm Bull*, *26*(1), 1-9.

Jee, S. H., Lee, S. Y., Chiu, H. C., Chang, C. C., & Chen, T. J. (1994). Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, *199*(3), 1407-1412. doi:10.1006/bbrc.1994.1387

Josso, N., & Picard, J. Y. (1986). Anti-Mullerian hormone. *Physiol Rev*, *66*(4), 1038-1090.

Judd, H. L., Judd, G. E., Lucas, W. E., & Yen, S. S. (1974). Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab*, *39*(6), 1020-1024. doi:10.1210/jcem-39-6-1020

Judd, H. L., Shamonki, I. M., Frumar, A. M., & Lagasse, L. D. (1982). Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, *59*(6), 680-686.

Kahraman, A. (1998). *Ultraviyole ışığının oluşturduğu oksidatif stres üzerinde kuersetinin koruyucu rolü*. Osmangazi Üniversitesi.

Kanis, J. A., Melton, L. J., 3rd, Christiansen, C., Johnston, C. C., & Khaltsev, N. (1994). The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, *9*(8), 1137-1141. doi:10.1002/jbmr.5650090802

Kazzaz, J. A., Xu, J., Palaia, T. A., Mantell, L., Fein, A. M., & Horowitz, S. (1996). Cellular oxygen toxicity oxidant injury without apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 271(25), 15182-15186.

Keha, E., & Küfrevioğlu, İ. (2000). Biyokimya, 2. Baskı, Aktif Yayınevi, İstanbul.

Kelle, M., Diken, H., Sermet, A., Atmaca, M., & Koçyiğit, Y. (1998). Changes in blood antioxidant status and lipid peroxidation following distance running. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 28(6), 643-648.

Khosla, S., Melton, L. J., 3rd, & Riggs, B. L. (2011). The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J Bone Miner Res*, 26(3), 441-451. doi:10.1002/jbmr.262

Klouche, M. (2006). Estrogens in human vascular diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 1089, 431-443. doi:10.1196/annals.1386.032

Korenman, S. G. (1977). Features of the normal menstrual cycle. *J Toxicol Environ Health*, 3(1-2), 123-130. doi:10.1080/15287397709529552

Kouoh, F., Gressier, B., Luyckx, M., Brunet, C., Dine, T., Cazin, M., & Cazin, J. C. (1999). Antioxidant properties of albumin: effect on oxidative metabolism of human neutrophil granulocytes. *Il Farmaco*, 54(10), 695-699.

Krum, S. A., Miranda-Carboni, G. A., Hauschka, P. V., Carroll, J. S., Lane, T. F., Freedman, L. P., & Brown, M. (2008). Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival. *EMBO J*, 27(3), 535-545. doi:10.1038/sj.emboj.7601984

Kumar, T. R., Wang, Y., Lu, N., & Matzuk, M. M. (1997). Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nat Genet*, 15(2), 201-204. doi:10.1038/ng0297-201

Kushi, L. H. (1999). Vitamin E and heart disease: a case study. *The American journal of clinical nutrition*, 69(6), 1322s-1329s.

Kutay, F. Z. (1999). Melatonin ve oksidatif strese bağlı nörodejenerasyon. *Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1-23.

Kutlu, R., Çivi, S., & Pamuk, G. (2012). Postmenopozal kadınlarda osteoporoz sıklığı ve FRAX™ Skalası kullanılarak 10 yıllık kırık riskinin hesaplanması. *Turk J Phys Med Rehab*, 58, 126-135.

La Du, B. N. (1996). Structural and functional diversity of paraoxonases. *Nat Med*, 2(11), 1186-1187.

La Du, B. N., Aviram, M., Billecke, S., Navab, M., Primo-Parmo, S., Sorenson, R. C., & Standiford, T. J. (1999). On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact*, 119-120, 379-388.



Lakoski, S. G., Brosnihan, B., & Herrington, D. M. (2005). Hormone therapy, C-reactive protein, and progression of atherosclerosis: data from the Estrogen Replacement on Progression of Coronary Artery Atherosclerosis (ERA) trial. *Am Heart J*, *150*(5), 907-911. doi:10.1016/j.ahj.2004.11.025

Ling, N., Ueno, N., Ying, S. Y., Esch, F., Shimasaki, S., Hotta, M., Cuevas, P., & Guillemin, R. (1988). Inhibins and activins. *Vitam Horm*, *44*, 1-46.

Lipkin, M., Newmark, H., Boone, C. W., & Kelloff, G. J. (1991). Calcium, vitamin D, and colon cancer. *Cancer Res*, *51*(11), 3069-3070.

Lips, P., Duong, T., Oleksik, A., Black, D., Cummings, S., Cox, D., & Nickelsen, T. (2001). A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, *86*(3), 1212-1221. doi:10.1210/jcem.86.3.7327

Liu, D., Deschamps, A., Korach, K. S., & Murphy, E. (2008). Estrogen-enhanced gene expression of lipoprotein lipase in heart is antagonized by progesterone. *Endocrinology*, *149*(2), 711-716. doi:10.1210/en.2007-0620

Lobo, R. A. (2001). Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv*, *56*(6), 361-376.

Lock, M. (1991). Contested meanings of the menopause. *The Lancet*, *337*(8752), 1270-1272. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92931-Q](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)92931-Q)

Lowe, D. A., Baltgalvis, K. A., & Greising, S. M. (2010). Mechanisms behind estrogen's beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc Sport Sci Rev*, *38*(2), 61-67. doi:10.1097/JES.0b013e3181d496bc

Machlin, L. J., & Bendich, A. (1987). Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J*, *1*(6), 441-445.

Mackness, B., Mackness, M. I., Arrol, S., Turkie, W., & Durrington, P. N. (1998). Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Lett*, *423*(1), 57-60.

Mackness, M. I., Mackness, B., Durrington, P. N., Connelly, P. W., & Hegele, R. A. (1996). Paraonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*, *7*(2), 69-76.

MacNaughton, J., Banah, M., McCloud, P., Hee, J., & Burger, H. (1992). Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clinical endocrinology*, *36*(4), 339-345. doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb01457.x

Mandel, F. P., Davidson, B. J., Erlik, Y., Judd, H. L., & Meldrum, D. R. (1982). Effects of progestins on bone metabolism in postmenopausal women. *J Reprod Med*, 27(8 Suppl), 511-514.

Masella, R., Di Benedetto, R., Vari, R., Filesi, C., & Giovannini, C. (2005). Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem*, 16(10), 577-586. doi:10.1016/j.jnutbio.2005.05.013

Matés, J. M., Pérez-Gómez, C., & De Castro, I. N. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*, 32(8), 595-603.

Mazur, A. (1946). An enzyme in animal tissues capable of hydrolysing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem*, 164, 271-289.

McCord, J. M. (1974). Free radicals and inflammation: protection of synovial fluid by superoxide dismutase. *Science*, 185(4150), 529-531.

McCord, J. M. (1985). Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New England Journal of Medicine*, 312(3), 159-163.

McCord, J. M. (1993). Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical biochemistry*, 26(5), 351-357.

Meydani, M., Natiello, F., Goldin, B., Free, N., Woods, M., Schaefer, E., Blumberg, J. B., & Gorbach, S. L. (1991). Effect of long-term fish oil supplementation on vitamin E status and lipid peroxidation in women. *The Journal of nutrition*, 121(4), 484-491.

Miller, N. J., Paganga, G., Wiseman, S., Van Nielen, W., Tijburg, L., Chowienczyk, P., & Rice-Evans, C. A. (1995). Total antioxidant activity of low density lipoproteins and the relationship with  $\alpha$ -tocopherol status. *FEBS letters*, 365(2-3), 164-166.

Miller, N. J., Sampson, J., Candeias, L. P., Bramley, P. M., & Rice-Evans, C. A. (1996). Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS letters*, 384(3), 240-242.

Mills, G. C. (1957). Hemoglobin catabolism I. Glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *Journal of Biological Chemistry*, 229(1), 189-197.

Misso, M. L., Jang, C., Adams, J., Tran, J., Murata, Y., Bell, R., Boon, W. C., Simpson, E. R., & Davis, S. R. (2005a). Adipose aromatase gene expression is greater in older women and is unaffected by postmenopausal estrogen therapy. *Menopause*, 12(2), 210-215.

Misso, M. L., Jang, C., Adams, J., Tran, J., Murata, Y., Bell, R., Boon, W. C., Simpson, E. R., & Davis, S. R. (2005b). Differential expression of factors involved in

fat metabolism with age and the menopause transition. *Maturitas*, 51(3), 299-306. doi:10.1016/j.maturitas.2004.08.013

Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia, M. G. (2011). *The developing human: Clinically oriented embryology*: Elsevier Health Sciences.

Moorthy, K., Sharma, D., Basir, S. F., & Baquer, N. Z. (2005). Administration of estradiol and progesterone modulate the activities of antioxidant enzyme and aminotransferases in naturally menopausal rats. *Exp Gerontol*, 40(4), 295-302. doi:10.1016/j.exger.2005.01.004

Moran, A. L., Nelson, S. A., Landisch, R. M., Warren, G. L., & Lowe, D. A. (2007). Estradiol replacement reverses ovariectomy-induced muscle contractile and myosin dysfunction in mature female mice. *J Appl Physiol (1985)*, 102(4), 1387-1393. doi:10.1152/jappphysiol.01305.2006

Morliere, P., Moysan, A., & Tirache, I. (1995). Action spectrum for UV-induced lipid peroxidation in cultured human skin fibroblasts. *Free Radic Biol Med*, 19(3), 365-371.

Murad, F. (1999). Discovery of Some of the Biological Effects of Nitric Oxide and Its Role in Cell Signaling (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 38(13-14), 1856-1868. doi:10.1002/(SICI)1521-3773(19990712)38:13/14<1856::AID-ANIE1856>3.0.CO;2-D

Murray, R. K., Ersöz, B., & Menteş, G. (1993). *Harper'in biyokimyası*: Barış Kitabevi.

Need, A. G., Horowitz, M., Morris, H. A., & Nordin, B. C. (2000). Vitamin D status: effects on parathyroid hormone and 1, 25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 71(6), 1577-1581.

Need, A. G., O'Loughlin, P. D., Horowitz, M., & Nordin, B. E. (2005). Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 62(6), 738-741. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02288.x

Nehir, S., Çoban, A., Demirci, H., Özbaşaran, F., & İnceboz, Ü. (2009). Menopozal belirtilerin ve evlilik uyumunun yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Cumhuriyet Medical Journal*, 31(1), 15-21.

Nelson, H. (2008). Menopause. *Lancet*, 371(9614), 760-770. doi:10.1016/S0140-6736(08)60346-3

Nelson, H. D. (2004). Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA*, 291(13), 1610-1620. doi:10.1001/jama.291.13.1610

Nelson, M. D., Jr., Gonzalez-Gomez, I., & Gilles, F. H. (1991). Dyke Award. The search for human telencephalic ventriculofugal arteries. *AJNR Am J Neuroradiol*, *12*(2), 215-222.

Nielsen, F., Mikkelsen, B. B., Nielsen, J. B., Andersen, H. R., & Grandjean, P. (1997). Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical Chemistry*, *43*(7), 1209-1214.

Nishizawa, H., Shimomura, I., Kishida, K., Maeda, N., Kuriyama, H., Nagaretani, H., Matsuda, M., Kondo, H., Furuyama, N., Kihara, S., Nakamura, T., Tochino, Y., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (2002). Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*, *51*(9), 2734-2741.

Norman, A. W., Nemere, I., Zhou, L. X., Bishop, J. E., Lowe, K. E., Maiyar, A. C., Collins, E. D., Taoka, T., Sergeev, I., & Farach-Carson, M. C. (1992). 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol*, *41*(3-8), 231-240.

Odeleye, O. E., Watson, R. R., Eskelson, C. D., & Mufti, S. I. (1991). Dietary polyunsaturated fatty acid promote peroxidation and its possible role in the promotion of cancer *Biological Reactive Intermediates IV* (pp. 789-791): Springer.

Oikawa, T., Yoshida, Y., Shimamura, M., Ashino-Fuse, H., Iwaguchi, T., & Tominaga, T. (1991). Antitumor effect of 22-oxa-1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, a potent angiogenesis inhibitor, on rat mammary tumors induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Anticancer Drugs*, *2*(5), 475-480.

Onat, T., Emerk, K. (1997). *Temel Biyokimya I*: Saray Medikal Yayıncılık.

Önder, E., Güler, M., Khal, S., Kalyoncu, C. (1988). Beta karoten ve A vitamininin lipid parametreleriyle ilgileri, solunum ve sindirim sistemi kanserlerindeki düzeyleri. *Anadolu Tıp Dergisi*, *10*, 45-59.

Ono, M., Sekiya, C., Ohhira, M., Ohhira, M., Namiki, M., Endo, Y., Suzuki, K., Matsuda, Y., & Taniguchi, N. (1991). Elevated level of serum Mn-superoxide dismutase in patients with primary biliary cirrhosis: possible involvement of free radicals in the pathogenesis in primary biliary cirrhosis. *J Lab Clin Med*, *118*(5), 476-483.

Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*, *87*(1), 315-424. doi:10.1152/physrev.00029.2006

Pajkrt, D., Doran, J. E., Koster, F., Lerch, P. G., Arnet, B., van der Poll, T., ten Cate, J. W., & van Deventer, S. J. (1996). Antiinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia. *J Exp Med*, *184*(5), 1601-1608.

Pallast, E. G., Schouten, E. G., de Waart, F. G., Fonk, H. C., Doekes, G., von Blomberg, B. M., & Kok, F. J. (1999). Effect of 50-and 100-mg vitamin E supplements on cellular immune function in noninstitutionalized elderly persons. *The American journal of clinical nutrition*, *69*(6), 1273-1281.

Park, Y. W., Zhu, S., Palaniappan, L., Heshka, S., Carnethon, M. R., & Heymsfield, S. B. (2003). The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, 163(4), 427-436.

Perez-Lopez, F. R. (2009). Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas*, 62(3), 248-262. doi:10.1016/j.maturitas.2008.12.020

Perry, W., & Wiseman, R. A. (2002). Combined oral estradiol valerate-norethisterone treatment over 3 years in postmenopausal women: effect on lipids, coagulation factors, haematology and biochemistry. *Maturitas*, 42(2), 157-164.

Petruzzelli, S., Hietanen, E., Bartsch, H., Camus, A. M., Mussi, A., Angeletti, C. A., Saracci, R., & Giuntini, C. (1990). Pulmonary lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients. *CHEST Journal*, 98(4), 930-935.

Pollanen, E., Sipila, S., Alen, M., Ronkainen, P. H., Ankarberg-Lindgren, C., Puolakka, J., Suominen, H., Hamalainen, E., Turpeinen, U., Kontinen, Y. T., & Kovanen, V. (2011). Differential influence of peripheral and systemic sex steroids on skeletal muscle quality in pre- and postmenopausal women. *Aging Cell*, 10(4), 650-660. doi:10.1111/j.1474-9726.2011.00701.x

Primo-Parmo, S. L., Sorenson, R. C., Teiber, J., & La Du, B. N. (1996). The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics*, 33(3), 498-507.

Regnstrom, J., Nilsson, J., Tornvall, P., Hamsten, A., & Landou, C. (1992). Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *The Lancet*, 339(8803), 1183-1186.

Reiter, R. J. (1997). Antioxidant actions of melatonin. *Adv Pharmacol*, 38, 103-117.

Riemersma, R., Wood, D., Oliver, M., Elton, R., Macintyre, C., & Gey, K. (1991). Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. *The Lancet*, 337(8732), 1-5.

Rodrigo, L., Hernández, A. F., López-Caballero, J. J., Gil, F., & Pla, A. (2001). Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. implications for its physiological role. *Chemico-Biological Interactions*, 137(2), 123-137. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2797\(01\)00225-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-2797(01)00225-3)

Rodwell, V., Bender, D., Botham, K. M., Kennelly, P. J., & Weil, P. A. (2015). *Harpers Illustrated Biochemistry 30th Edition*: McGraw Hill Professional.

Romay, C., Pascual, C., & Lissi, E. A. (1996). The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res*, 29(2), 175-183.

Ronkainen, P. H., Kovanen, V., Alen, M., Pollanen, E., Palonen, E. M., Ankarberg-Lindgren, C., Hamalainen, E., Turpeinen, U., Kujala, U. M., Puolakka, J., Kaprio, J., & Sipila, S. (2009). Postmenopausal hormone replacement therapy modifies skeletal muscle composition and function: a study with monozygotic twin pairs. *J Appl Physiol* (1985), 107(1), 25-33. doi:10.1152/jappphysiol.91518.2008

Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., Jackson, R. D., Beresford, S. A., Howard, B. V., Johnson, K. C., Kotchen, J. M., Ockene, J., & Writing Group for the Women's Health Initiative, I. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3), 321-333.

Sadler, T. W. (2011). *Langman's medical embryology*: Lippincott Williams & Wilkins.

Sagai, M., & Ichinose, T. (1980). Age-related changes in lipid peroxidation as measured by ethane, ethylene, butane and pentane in respired gases of rats. *Life Sci*, 27(9), 731-738.

Sakai, K., & Okuyama, H. (1991). Effects of a high alpha-linolenate and high linoleate diet on hemolysis and lipid peroxidation of rat erythrocytes. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 39(6), 1504-1506.

Sankarapandi, S., & Zweier, J. L. (1999). Evidence against the generation of free hydroxyl radicals from the interaction of copper, zinc-superoxide dismutase and hydrogen peroxide. *Journal of Biological Chemistry*, 274(49), 34576-34583.

Sarrel, P. M. (1999). Psychosexual effects of menopause: role of androgens. *Am J Obstet Gynecol*, 180(3 Pt 2), S319-324.

Scandalios, J. G. (2002). The rise of ROS. *Trends in biochemical sciences*, 27(9), 483-486.

Schally, A. V., Arimura, A., Kastin, A. J., Matsuo, H., Baba, Y., Redding, T. W., Nair, R. M., Debeljuk, L., & White, W. F. (1971). Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science*, 173(4001), 1036-1038.

Scragg, R., Jackson, R., Holdaway, I. M., Lim, T., & Beaglehole, R. (1990). Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol*, 19(3), 559-563.

Sies, H. (1991). Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*, 91(3), S31-S38.

Simpkins, J. W., Green, P. S., Gridley, K. E., Singh, M., de Fiebre, N. C., & Rajakumar, G. (1997). Role of Estrogen Replacement Therapy in Memory Enhancement and the Prevention of Neuronal Loss Associated With Alzheimer's Disease. *The American journal of medicine*, *103*(3), 19S-25S. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00260-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00260-X)

Sinclair, R. D., Banfield, C. C., & Dawber, R. P. (1999). *Handbook of Diseases of the Hair and Scalp*: Blackwell Science Oxford.

Singal, P. K., Kapur, N., Dhillon, K. S., Beamish, R. E., & Dhalla, N. S. (1982). Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol*, *60*(11), 1390-1397.

Sipila, S., Taaffe, D. R., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J., & Suominen, H. (2001). Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clin Sci (Lond)*, *101*(2), 147-157.

Smith, W. C., & Tunstall-Pedoe, H. (1984). European regional variation in cardiovascular mortality. *Br Med Bull*, *40*(4), 374-379.

Sohal, R. (1988). Effect of hydrogen peroxide administration on life span, superoxide dismutase, catalase, and glutathione in the adult housefly, *Musca domestica*. *Experimental gerontology*, *23*(3), 211-216.

Steinberg, D. (1992). Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis. Summary of the proceedings of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop: September 5-6, 1991, Bethesda, Maryland. *Circulation*, *85*(6), 2337-2344.

Stevenson, S., & Thornton, J. (2007). Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs. *Clin Interv Aging*, *2*(3), 283-297.

Stocker, R., Glazer, A. N., & Ames, B. N. (1987). Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *84*(16), 5918-5922.

Subbaiah, P. V., Subramanian, V. S., & Wang, K. (1999). Novel physiological function of sphingomyelin in plasma Inhibition of lipid peroxidation in low density lipoproteins. *Journal of Biological Chemistry*, *274*(51), 36409-36414.

Sun, Y., Oberley, L. W., & Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, *34*(3), 497-500.

Sutherland, W. H., Manning, P. J., de Jong, S. A., Allum, A. R., Jones, S. D., & Williams, S. M. (2001). Hormone-replacement therapy increases serum paraoxonase arylesterase activity in diabetic postmenopausal women. *Metabolism*, *50*(3), 319-324. doi:10.1053/meta.2001.20201

Takahashi, T. A., & Johnson, K. M. (2015). Menopause. *Med Clin North Am*, *99*(3), 521-534. doi:10.1016/j.mcna.2015.01.006

Takci, Z., Bilgili, S. G., Karadag, A. S., Kucukoglu, M. E., Selek, S., & Aslan, M. (2015). Decreased serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29(2), 367-370. doi:10.1111/jdv.12556

Tan, S., Sagara, Y., Liu, Y., Maher, P., & Schubert, D. (1998). The regulation of reactive oxygen species production during programmed cell death. *The Journal of cell biology*, 141(6), 1423-1432.

Tanakol, R. (1998). Antioksidan vitaminler: Hastalıkta ve sağlıkta önemleri. *Klinik Gelişim*, 11, 347-357.

Tappel, A. L. (1962). Vitamin E as the Biological Lipid Antioxidant. *Vitamins & Hormones*, 20, 493-510. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)60732-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0083-6729(08)60732-3)

Tarcin, O., Yavuz, D. G., Ozben, B., Telli, A., Ogunc, A. V., Yuksel, M., Toprak, A., Yazici, D., Sancak, S., Deyneli, O., & Akalin, S. (2009). Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(10), 4023-4030. doi:10.1210/jc.2008-1212

Teede, H. J., Lombard, C., & Deeks, A. A. (2010). Obesity, metabolic complications and the menopause: an opportunity for prevention. *Climacteric*, 13(3), 203-209. doi:10.3109/13697130903296909

Thornton, M. J. (2002). The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol*, 11(6), 487-502.

Topcuoglu, A., Uzun, H., Aydin, S., Kahraman, N., Vehid, S., Zeybek, G., & Topcuoglu, D. (2005). The effect of hormone replacement therapy on oxidized low density lipoprotein levels and paraoxonase activity in postmenopausal women. *Tohoku J Exp Med*, 205(1), 79-86.

Tuna, Ş. (2007). *Postmenopozal kadınlarda keten tohumu tüketiminin antropometrik ölçümler, lipit profili ve menopozal semptomlar üzerine etkileri*. Erciyes Üniversitesi, Kayseri.

Tuna, V. (2005). *Cerrahi menopoz ve doğal menopoz olgularında kan lipid profili, trombotik sistem, arteriyel elastisite ve psikoseksüel parametrelerdeki değişiklikler*. T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

van der Laak, J. A., de Bie, L. M., de Leeuw, H., de Wilde, P. C., & Hanselaar, A. G. (2002). The effect of Replens on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerised cytometry. *J Clin Pathol*, 55(6), 446-451.

Vehid, S., Köksal, S., Özdemir, İ. H., Işıloğlu, H., & Şenocak, M. (2001). Silivri Bölgesi Kadınlarda Menopoz Ve Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 21(6), 493-499.



Verdier-Sevrain, S., Bonte, F., & Gilchrest, B. (2006). Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol*, *15*(2), 83-94. doi:10.1111/j.1600-0625.2005.00377.x

Villareal, D. T., Civitelli, R., Chines, A., & Avioli, L. V. (1991). Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*, *72*(3), 628-634. doi:10.1210/jcem-72-3-628

Walker, C. H., & Mackness, M. I. (1987). "A" esterases and their role in regulating the toxicity of organophosphates. *Archives of toxicology*, *60*(1), 30-33.

Ward, P. A. (1991). Mechanisms of endothelial cell injury. *J Lab Clin Med*, *118*(5), 421-426.

Waris, G., & Ahsan, H. (2006). Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *J Carcinog*, *5*, 14. doi:10.1186/1477-3163-5-14

Watson, A. D., Berliner, J. A., Hama, S. Y., La Du, B. N., Faull, K. F., Fogelman, A. M., & Navab, M. (1995). Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest*, *96*(6), 2882-2891. doi:10.1172/JCI118359

Wend, K., Wend, P., & Krum, S. A. (2012). Tissue-Specific Effects of Loss of Estrogen during Menopause and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *3*, 19. doi:10.3389/fendo.2012.00019

Wilbur, J., Miller, A. M., Montgomery, A., & Chandler, P. (1998). Sociodemographic characteristics, biological factors, and symptom reporting in midlife women. *Menopause*, *5*(1), 43-51.

Wilcox, A. L., & Marnett, L. J. (1993). Polyunsaturated fatty acid alkoxyl radicals exist as carbon-centered epoxyallylic radicals: a key step in hydroperoxide-amplified lipid peroxidation. *Chemical research in toxicology*, *6*(4), 413-416.

Wilson, P. W., Garrison, R. J., Castelli, W. P., Feinleib, M., McNamara, P. M., & Kannel, W. B. (1980). Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*, *46*(4), 649-654.

Wiseman, H. (1993). Vitamin D is a membrane antioxidant. Ability to inhibit iron-dependent lipid peroxidation in liposomes compared to cholesterol, ergosterol and tamoxifen and relevance to anticancer action. *FEBS Lett*, *326*(1-3), 285-288.

Yalçın, A. S. (1998). Antioksidanlar. *Klinik Gelişim*, *11*(342-346).

Yao, J. K., Reddy, R., McElhinny, L. G., & van Kammen, D. P. (1998). Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*, *32*(1), 1-8.

Yöntem, M., & Ünaldı, M. (2011). *Biyokimya*. Konya.

Yuan, Y. V., Kitts, D. D., & Godin, D. V. (1998). Variations in dietary fat and cholesterol intakes modify antioxidant status of SHR and WKY rats. *The Journal of nutrition*, 128(10), 1620-1630.

Yurdakul, M., Eker, A., & Kaya, D. (2007). Menopozal dönemdeki kadınların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21(5), 187-193.

Zager, R. A. (1996). Mitochondrial free radical production induces lipid peroxidation during myohemoglobinuria. *Kidney Int*, 49(3), 741-751.

Zhao, B. L., Li, X. J., He, R. G., Cheng, S. J., & Xin, W. J. (1989). Scavenging effect of extracts of green tea and natural antioxidants on active oxygen radicals. *Cell Biophys*, 14(2), 175-185.



**EKLER**

**EK-1** Postmenopozal çalışma grubumuza ait toplu sonuçlar.

No	TAS	TOS	PON	ARYL	TG	T KOL	HDL	LDL	VİT D
1	1,43	6,41	75,0	416,0	276,0	217,0	31,0	136,0	17,50
2	1,42	5,54	101,0	510,0	140,0	269,0	37,0	108,0	64,00
3	1,37	8,69	126,0	555,0	237,0	178,0	32,0	132,0	30,50
4	1,72	8,44	173,0	564,0	180,0	186,0	27,0	123,0	32,50
5	1,54	6,59	111,0	508,0	302,0	227,0	31,0	128,0	22,50
6	1,46	6,08	78,0	439,0	105,0	164,0	33,0	109,0	23,75
7	1,89	7,59	127,0	624,0	308,0	248,0	43,0	149,0	70,75
8	1,43	17,87	334,0	613,0	190,0	166,0	26,0	106,0	65,25
9	1,62	11,53	102,0	522,0	146,0	226,0	37,0	158,0	21,25
10	1,77	5,75	146,0	500,0	136,0	365,0	35,0	293,0	85,75
11	1,62	6,97	104,0	567,0	287,0	192,0	27,0	131,0	32,25
12	1,51	8,32	137,0	645,0	226,0	289,0	29,0	208,0	14,75
13	1,85	3,65	76,0	381,0	138,0	252,0	45,0	73,0	22,00
14	1,65	5,42	93,0	502,0	155,0	217,0	38,0	148,0	84,00
15	1,61	6,12	116,0	577,0	84,0	244,0	44,0	86,0	17,50
16	1,45	7,99	326,0	532,0	125,0	255,0	34,0	189,0	15,50
17	1,51	3,28	126,0	639,0	71,0	270,0	45,0	178,0	59,00
18	1,66	6,00	134,0	674,0	133,0	225,0	32,0	144,0	16,50
19	1,55	5,17	84,0	521,0	144,0	226,0	34,0	156,0	17,50
20	2,03	5,23	121,0	615,0	147,0	205,0	25,0	46,0	87,00
21	1,83	10,53	112,0	567,0	457,0	206,0	34,0	148,0	17,00
22	1,68	7,04	304,0	463,0	66,0	255,0	41,0	107,0	18,50
23	1,60	7,87	81,0	460,0	117,0	190,0	18,0	119,0	36,25
24	1,49	8,23	90,0	650,0	138,0	291,0	39,0	135,0	69,00
25	1,78	8,07	166,0	838,0	361,0	299,0	43,0	184,0	47,75
26	1,48	3,39	91,0	490,0	94,0	209,0	34,0	147,0	16,25
27	1,49	3,45	141,0	675,0	254,0	238,0	34,0	142,0	85,00
28	1,70	6,82	88,0	463,0	288,0	200,0	47,0	111,0	18,25
29	1,42	4,78	173,0	681,0	148,0	192,0	26,0	121,0	46,00
30	1,57	18,91	247,0	690,0	82,0	226,0	33,0	83,0	22,00
31	1,56	6,49	100,0	546,0	89,0	339,0	39,0	91,0	44,75
32	1,51	4,13	132,0	535,0	120,0	192,0	41,0	128,0	67,00
33	1,47	3,28	61,0	264,0	62,0	182,0	27,0	133,0	20,50
34	1,44	7,15	103,0	511,0	158,0	200,0	24,0	149,0	59,75
35	1,69	4,12	114,0	556,0	101,0	224,0	36,0	161,0	45,75
36	1,60	13,10	102,0	516,0	136,0	215,0	44,0	142,0	80,00
37	1,45	28,18	441,0	515,0	101,0	256,0	33,0	105,0	70,00
38	1,85	4,69	329,0	489,0	85,0	186,0	46,0	120,0	32,50
39	1,91	3,74	378,0	671,0	54,0	256,0	39,0	197,0	17,25
40	1,41	3,53	231,0	656,0	178,0	255,0	38,0	160,0	84,00

## EK-2 Kontrol grubumuza ait toplu sonuçlar.

No	TAS	TOS	PON	ARYL	TG	T KOL	HDL	LDL	VİT D
1	1,50	2,66	150,0	752,0	102,0	155,0	46,0	104,0	46,25
2	1,65	6,26	150,0	802,0	146,0	150,0	40,0	84,0	64,75
3	1,80	6,73	343,0	665,0	115,0	139,0	39,0	74,0	45,50
4	1,85	5,36	108,0	796,0	85,0	110,0	57,0	66,0	47,25
5	1,45	7,56	563,0	829,0	141,0	145,0	39,0	76,0	29,75
6	1,47	4,41	349,0	669,0	131,0	119,0	34,0	60,0	27,75
7	1,68	8,31	106,0	538,0	90,0	111,0	37,0	50,0	168,00
8	1,67	5,14	297,0	554,0	153,0	159,0	42,0	82,0	27,00
9	1,59	3,66	363,0	514,0	204,0	233,0	39,0	155,0	35,25
10	1,70	3,36	282,0	707,0	136,0	109,0	45,0	47,0	117,75
11	1,57	4,09	491,0	478,0	307,0	160,0	44,0	72,0	47,25
12	1,80	5,68	114,0	599,0	131,0	124,0	46,0	69,0	29,25
13	1,51	3,13	164,0	775,0	160,0	178,0	48,0	101,0	34,00
14	1,55	3,47	177,0	433,0	104,0	146,0	58,0	57,0	93,75
15	1,87	6,31	306,0	561,0	193,0	181,0	41,0	98,0	53,75
16	1,67	5,12	333,0	728,0	100,0	208,0	41,0	124,0	48,00
17	1,58	3,62	343,0	571,0	136,0	139,0	78,0	57,0	173,75
18	1,46	3,53	432,0	679,0	251,0	94,0	54,0	12,0	100,25
19	1,47	7,36	559,0	477,0	55,0	79,0	41,0	24,0	110,50
20	1,70	4,33	149,0	756,0	406,0	120,0	50,0	14,0	75,00
21	1,94	7,22	779,0	722,0	74,0	114,0	51,0	65,0	42,00
22	1,56	4,06	582,0	813,0	106,0	137,0	75,0	65,0	34,25
23	1,66	3,46	348,0	649,0	110,0	102,0	48,0	62,0	55,25
24	1,74	5,08	130,0	489,0	98,0	160,0	28,0	101,0	165,25
25	1,79	4,85	365,0	702,0	121,0	159,0	43,0	92,0	55,25
26	1,40	3,84	340,0	616,0	168,0	126,0	43,0	58,0	170,00
27	1,51	2,75	425,0	714,0	185,0	109,0	45,0	38,0	169,50
28	1,40	9,58	112,0	630,0	101,0	129,0	31,0	62,0	174,25
29	1,73	4,71	131,0	856,0	102,0	90,0	41,0	44,0	81,75
30	1,80	5,87	455,0	539,0	132,0	127,0	47,0	68,0	38,00
31	1,89	6,19	316,0	545,0	117,0	127,0	39,0	65,0	85,75
32	1,69	6,77	292,0	428,0	92,0	132,0	40,0	73,0	110,50
33	1,54	5,13	502,0	604,0	30,0	56,0	67,0	23,0	25,50
34	1,74	4,38	329,0	637,0	92,0	159,0	39,0	97,0	97,50
35	1,85	3,63	354,0	558,0	184,0	147,0	43,0	74,0	148,25
36	1,46	11,90	257,0	757,0	181,0	165,0	46,0	85,0	160,75
37	1,67	6,62	628,0	561,0	87,0	107,0	39,0	57,0	50,00
38	1,56	19,53	457,0	536,0	103,0	133,0	49,0	66,0	56,75
39	1,50	4,25	511,0	668,0	274,0	174,0	48,0	80,0	172,25
40	1,52	4,55	193,0	846,0	151,0	110,0	59,0	42,0	88,75

EK-3 Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu.

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sayın .....

Sizi Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yürütülen **“Postmenopozal kadınlarda 25-OH D<sub>3</sub> vitamini, kan lipit parametreleri (HDL, LDL, Total Kolesterol, Trigliserit) ve TAS, TOS, PON ve Arilesteraz düzeylerinin değerlendirilmesi”** başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Bu çalışmaya Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve en az 12 aydır adet görmeyen postmenopozal gönüllü 40 kadın birey dahil edilecektir. Kontrol grubu olarak ise düzenli adet gören ve biline başka herhangi bir rahatsızlığı bulunmayan gönüllü 40 kadın birey dahil edilecektir. Çalışma grubuna başta **hormon replasman tedavisi** olmak üzere alkol ve sigara kullanımı; kalp krizi, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus (şeker hastalığı), otoimmün hastalıklar, solunum yolları hastalıkları, beyin hasarı, periferik vasküler hastalıklar ve kronik farmakolojik tedavi gibi kronik hastalık hikayesi/geçmişi ile multivitamin, mineral ve antioksidan desteği alan bireyler dahil edilmeyecektir. Bunun haricindeki gönüllülerden rutin yöntemlerle kan örnekleri alınacak ve hastanemiz laboratuvarlarında biyokimyasal olarak rutin tekniklerle analiz edilecektir.

Yapılan bu ek tetkik ve tahlillerin ücretleri tarafımızca karşılanacak olup sosyal güvenlik kurumuna ve size herhangi bir masraf çıkartılmayacaktır.

Bu çalışma sonucunda kadın bireylerde menopoz ve sonrasındaki dönemde D vitamini eksikliğinin neden olduğu kırıklar, artan vücut kütle indeksi ile gelişecek kalp damar hastalıkları riski, oksidatif stres kaynaklı başta kanser olmak üzere pek çok hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi hakkında verimli sonuçların elde edilmesi planlanmaktadır.

Araştırma sonuçları ulusal ve/veya uluslararası bilimsel kongrelerde ve dergilerde yayınlanacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

**Bu koşullarda;**

Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

**Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)**

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): ..../..../.....

**Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin**

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

**Açıklamaları Yapan Kişinin**

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Behiç Selman Erdoğan  
**Uyruğu** : T. C.  
**Doğum Yeri ve Tarihi** : Meram – 05.09.1989  
**Telefon** : +90 533 216 8321  
**Faks** : +90 332 323 8244  
**e-mail** : selmanerdogdu@gmail.com

### EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Konya İmam-Hatip Lisesi	2003-2006
Lise	: Muhiddin Güzelkılınç Lisesi	2006-2007
Üniversite	: Necmettin Erbakan Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği Bölümü Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri	2014
Yüksek Lisans	: Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı	
Doktora	:	

### İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2014	Kozağaç MTAL	Ücretli Öğretmen
2015	Loras Anadolu İHL	Ücretli Öğretmen

### UZMANLIK ALANI

Biyokimya ve Moleküler Biyoloji

### YABANCI DİLLER

İngilizce, Arapça

### BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

### YAYINLAR