

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OVEREKTOMİZE SIÇANLARA ÖSTROJEN YERİNE KOYMA
TEDAVİSİNİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİSİ VE
MEKANİZMASI**

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Nurcan DURSUN

103261

Dr. Işın GÜNEŞ
UZMANLIK TEZİ
KAYSERİ-2001

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MENOPOZ	2
2.1.1 MENOPOZ FİZYOLOJİSİ	4
2.1.2. MENOPOZ SINIFLANDIRMASI	4
2.1.3. MENOPOZ DÖNEMİ SEMPTOMLARI	5
2.1.4 ÖSTROJEN YERİNE KOYMA TEDAVİSİ	5
2.2. ÖSTROJEN	6
2.2.1. BİYOSENTEZİ	6
2.2.2. ÖSTROJEN RESEPTÖRLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI	9
2.2. 3. DAĞILIM VE METABOLİZMASI	13
2.2. 4. ÖSTROJENİN FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ	13
2.3. ÖSTROJEN VE KARDİOVASKÜLER SİSTEM	17
2.3.1. KAN LİPİTLERİNE ETKİSİ	18
2.3.1.1. KAN LİPİTLERİ	18
2.3.1.2. KAN LİPİTLERİNİN MENOPOZDA DEĞİŞİMİ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARA ETKİSİ	20
2.3.2. HEMOSTATİK SİSTEME ETKİSİ	23
2.3.3. İNSÜLİN REZİSTANSINA ETKİSİ	25
2.3.4. ANTİOKSİDAN ETKİSİ	25
2.3.5. DAMAR ÜZERİNE DİREK ETKİLERİ:	26

2.4. ÖSTROJENİN KAN BASINCINA ETKİSİ	32
2.5. ÖSTROJENİK İLAÇLAR	38
2.6. PROSTASİKLİNLER VE SİKLOOKSİJENAZ İNHİBİSYONU	38
2.6.1. PROSTASİKLİNLER	38
2.6.2. SİKLOOKSİJENAZ İNHİBİSYONU.	39
2.7. NİTRİK OKSİT ve NİTRİK OKSİT SENTAZ İNHİBİTÖRLERİ (L-NAME)	40
2.8. DIŞI RATLARDA ÜREME SİSTEMİ	43
3. MATERYAL VE METOD	45
3.1. DENEY HAYVANLARI	45
3.2. OVEREKTOMİ	45
3.3. MADDE UYGULAMALARI	46
3.4. KAN BASINCI ÖLÇÜMLERİ	46
3.5. KULLANILAN CERRAHİ ALETLER	47
3.6. SERUMDA ÖSTROJEN VE LİPİT DÜZEYLERİNİN TAYİNİ	47
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	48
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR	74
7.ÖZET	75
8. SUMMARY	76
9. KAYNAKLAR	77

Sayfa no

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Grupların ağırlığı, östrojen ve lipit değerleri	56
Tablo 2: Anesteziden 1 saat sonra kaydedilen kalp hızı, arteryel sistolik, diyastolik, ortalama kan basıncı değerleri	56
Tablo 3: Anesteziden 2 saat sonra kaydedilen kalp hızı, arteryel sistolik, diyastolik, ortalama kan basıncı değerleri	57

Sayfa no

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kadınlarda ortalama yaşam beklentisinin yıllara göre grafiği.....	3
Şekil 2: Östradiol'ün sentezinde ve salgılanmasında teka ve granüloza hücreleri arasındaki etkileşimler.....	6
Şekil 3: Östrojenlerin biyosentezi ve metabolizması	8
Şekil 4: İnsanda normal bir menstrüel döngü sırasındaki özgün plazma hormon düzeyleri.....	9
Şekil 5: Östrojen reseptörleri α ve β 'nin yapısı.....	11
Şekil 6: Gen ekspresyonunun östrojen reseptör aktivasyon mekanizması.....	12

Şekil 7: Östrojenin damar üzerine direk etkileri	27
Şekil 8: Östrojenin iyon kanalları üzerine etkisi	28
Şekil 9: Çalışmada kullanılan malzemeler ve kayıt düzeneği	49
Şekil 10: Diseke edilmiş femoral arter	49
Şekil 11: Diseke edilmiş femoral artere kateterin girdirilmesi	50
Şekil 12 : Kateterize edilmiş femoral arterin görünümü	50
Şekil 13 : Kan basıncı kaydı esnasında	51
Şekil 14: Poligrafik sistemde yazdırdığımız kan basıncı eğrileri	51
Şekil 15: K, O, OÖ gruplarındaki östrojen değerleri	57
Şekil 16: K, O, OÖ gruplarındaki deney hayvanlarının ilk ve son ağırlık değerleri	58
Şekil 17: K, O, OÖ gruplarındaki kan lipit değerleri	58
Şekil 18: Östrojenin 1. saatte kalp hızına etkisi	59
Şekil 19: Östrojenin 1. saatte sistolik kan basıncına etkisi	59
Şekil 20: Östrojenin 1. saatte diyastolik kan basıncına etkisi	60
Şekil 21: Östrojenin 1. saate ortalama arteryel kan basıncına etkisi	60
Şekil 22: L-NAME'nin 1. saatte kalp hızına etkisi	61
Şekil 23: L-NAME'nin 1. saatte kan basıncına etkisi	61
Şekil 24: İndometazinin 1. saatte kalp hızına etkisi	62
Şekil 25: İndometazinin 1. saatte kan basınçlarına etkisi	62
Şekil 26: Östrojenin 2. saatte kalp hızına etkisi	63
Şekil 27: Östrojenin 2. saatte sistolik kan basıncına etkisi	63
Şekil 28: Östrojenin 2. saatte diyastolik kan basıncına etkisi	64
Şekil 29: Östrojenin 2. saate ortalama arteryel kan basıncına etkisi	64
Şekil 30: L-NAME'nin 2. saatte kalp hızına etkisi	65
Şekil 31: L-NAME'nin 2. saatte kan basıncına etkisi	65
Şekil 32: İndometazinin 2. saatte kalp hızına etkisi	66
Şekil 33: İndometazinin 2. saatte kan basınçlarına etkisi	66

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve eleştirileri ile katkıda bulunan hocam ve tez yöneticim, Sayın Prof. Dr. Nurcan Dursun'a,

Anabilim Dalı olanaklarından yararlanmamı sağlayan, bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Çiğdem Özesmi'ye,

Çalışmamın her aşamasında değerli yardımlarını gördüğüm Sayın Prof. Dr. Cem Süer'e,

Uyumlu bir çalışma ortamı sağlayarak destekte bulunan Sayın Prof. Dr. Sami Aydoğan, Prof. Dr. Asuman Gölgeli, Doç. Dr. Meral Aşçıoğlu, Doç. Dr. Bekir Çoksevrim, Doç. Dr. Nazan Dolu'ya,

Femoral arterden kan basıncı ölçüm tekniğini gösteren Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinden Sayın Yard. Doç. Dr. Besim Özaykan'a,

Deney hayvanlarında overektomize işlemini gösteren Veteriner Fakültesinden Sayın Prof. Dr. Tayfur Berkyürek'e,

Cerrahi işlemlerdeki yardımlarından dolayı Sayın Yard. Doç. Dr. İrfan Özyazgan'a,

Lipit düzeyi ölçülerinde yardımcı olan Sayın Uzm. Dr. Recep Saraymen ve Araş. Gör. Dr. Süleyman Gökalp'e,

Östrojen düzeylerinin ölçülerinde yardımcı olan Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Ahmet Tutuş'a,

Bilimsel katkılarından dolayı Veteriner Fakültesinden Sayın Doç. Dr. Narin Liman'a,

Deneysel çalışmalarım esnasındaki yardımlarından dolayı DEKAM personelinde Biyolog AbdülCelil Ünver'e

İstatistiksel değerlendirmelerimdeki yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Yunus Dursun'a,

Bilimsel katkılarında dolayı Sayın Yard. Doç. Dr. Serdar Serin'e,

Her türlü desteği sağlayan bölüm asistanları Dr. Mustafa Arslan, Ayşegül Küçük, Betül Yerer, Hande Yapışlar, Dr. Nurdan Bulut'a

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen eşim Dr. Tamer Güneş'e teşekkürü borç bilirim.

KISALTMALAR

Ach	: Asetilkolin
AngII	: Anjiyotensin II
AT1	: Anjiyotensin tip I reseptör
AVP	: Arjinin vazopressin
BP	: Kan basıncı
BRS	: Baroreseptör refleks sensitivitesi
Ca ⁺²	: Kalsiyum
CAMP	: Siklik adenin mono fosfat
CGMP	: Siklik guanin mono fosfat
CNA	: Santral nukleus amigdala
DB	: Diyastolik basınç
DDKH	: Damar düz kas hücreleri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E ₂	: Östradiol
EDP	: Diyastol sonu basınç
ERKO	: ERα'nın olmadığı fareler
FE	: Fenilefrin
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HDL-C	: HDL kolesterol
HRT	: Hormon replasman tedavisi
K ⁺	: Potasyum
KB	: Kan basıncı
K _{ca}	: Ca ⁺² bağlı K ⁺ kanalları
KH	: Kalp hızı
KO	: Kardiyak output
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-C	: LDL kolesterol

LH	: Luteinize edici hormon
L-NAME	: N ^G – Nitro L-Arjinin Metil Ester
MPA	: Medroxy progesterone asetat
Na ⁺	: Sodyum
NA	: Nukleus ambiguus
NE	: Norepinefrin
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NTS	: Nukleus tractus soliterius
OAKB	: Ortalama arteryel kan basıncı
OVS	: Overektomize sıçanlar
Ö	: Östrojen
ÖR	: Östrojen reseptör
ÖR _α	: Östrojen reseptörü alfa
ÖR _β	: Östrojen reseptörü beta
ÖYKT	: Östrojen yerine koyma tedavisi
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PGI ₂	: Prostaglandin I ₂
RSA	: Renal sempatik aktivite
RVLM	: Rostral ventrolateral medulla
SB	: Sistolik basınç
SHBG	: Seks hormonu bağlayan globulin
SHS	: Spontan hipertansif sıçanlar
SNP	: Sodyum nitroprussit
SSA	: Splanik sinir aktivitesi
TBG	: Tiroksin bağlayan globulin
TG	: Trigliserit
TK	: Total Kolesterol
t-PA	: Doku plazminojen aktivatör
TPR	: Total periferik rezistans
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VLDL-C	: VLDL kolesterol
VPNA	: Efferent vagal parasempatik aktivite

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Menopoz öncesi dönemde kadınlarda kardiyovasküler hastalık (KVH) insidansı aynı yaştaki erkeklere göre daha düşüktür. Menopoz sonrası dönemde insidans giderek erkeklerdeki düzeye kadar artmaktadır (1-4). Bunun nedeni östrojen eksikliğine bağlanmaktadır (5,6). KVH riskini ve menopoza bağlı diğer semptomları azaltmak için östrojen yerine koyma tedavisi (ÖYKT) yapılmaktadır (1,7-9).

Östrojenin kardiyoprotektif etkilerini bildiren bir çok insan ve hayvan çalışması bulunmaktadır. Son yıllarda araştırmacılar, östrojenin kardiyoprotektif etki mekanizmasını açıklamaya yönelik çalışmalar yapmaktadır. Östrojenin belirlenen kardiyoprotektif etki mekanizmaları; nitrik oksit (NO) yapımı ve salınımını, prostasiklin salınımını artırması, damar düz kasına direkt etkiyle ya da kalsiyum (Ca^{+2}) antagonistik etkiyle vazodilatasyon oluşturması, antioksidan etkisi, hemostazis sistemine olumlu etkileri, lipit profilini olumlu yönde etkilemesidir (2,7,10-17). Östrojenin santral etkiyle barorefleks sensitiviteyi artırdığı, sempatik aktiviteyi azalttığı en son ileri sürülen östrojenin kardiyoprotektif etki mekanizmasıdır (1,18-23).

Çalışmamızın amacı östrojenin kalp hızı ve kan basıncına etkisini direkt basınç ölçüm yöntemiyle araştırmaktır. Sıçanlara NO sentaz enzim inhibitörü N^G - Nitro L-Arjinin Metil Ester (L-NAME) ve siklooksijenaz enzim inhibitörü indometazin verilerek östrojenin NO ve prostasiklin yoluyla kan basıncı ve kalp hızında yaptığı etkiler değerlendirilecektir. Böylece östrojenin kardiyoprotektif etkisinde lipit profilinin, NO ve prostasiklinin rolünü açıklamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

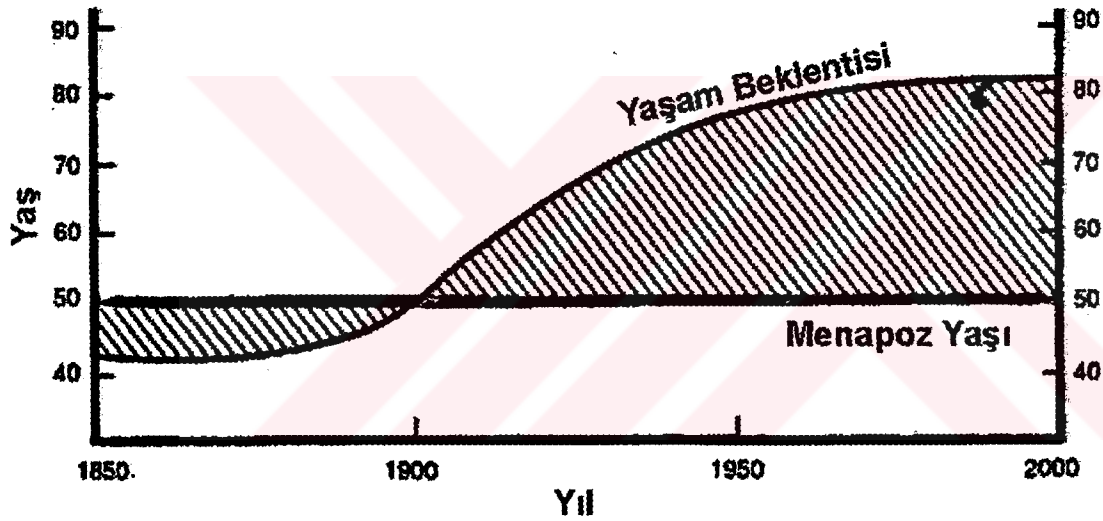
2.1. MENOPOZ

İnsanda, ilerleyen yaşla beraber overler gonadotropinlere cevap vermez hale gelir, işlevleri azalır, cinsel döngüler kaybolur (24). Menopoz, overyan aktivitelerin kaybını takip eden dönemde adetlerin tamamen kesildiği noktadır (25). Klimakterium içerisinde bir nokta olarak kabul edilen ve üzerinden ortalama bir yıl geçtikten sonra tanı konulabilen en son adet kanamasının özel ismidir. Ancak klinik kullanımda yaygın olarak premenopozal ve postmenopozal yılları kapsayacak şekilde kullanılır (26). Klimakterium 45 yaş civarında başlar ve yaşlılık dönemi sınırı kabul edilen 65 yaşına kadar yaklaşık 20 yıl sürer; overdeki yapısal ve fonksiyonel değişimlere bağlı olarak hormonal dengenin farklılaşması sonucu ortaya çıkan semptomlar ile karakterize bir geçiş dönemidir (27-29). Klimakterium Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün sınıflandırmasına göre üç bölüm altında incelenir

- 1. Premenopoz:** İlk semptomların görüldüğü klimakteriumun başlangıcından menopoza kadar geçen süre.
- 2. Menopoz:** En son adet kanaması
- 3. Postmenopoz:** Menopozdan yaşlılık dönemine kadar geçen süre.

Ortalama yaşam süresi ve nüfusun artışı menopozdaki kadınların sayısını artırmıştır (Şekil 1). Ortalama kadın ömrünün erkeklerden sekiz yıldan fazla olması da yaşlı kadın nüfusunu ön plana çıkarmıştır. Türkiye'de 1990 yılı nüfus sayımına göre 49 yaş ve üzerindeki kadın sayısı 4.3 milyon (nüfusun %7.9'u) olarak tespit edilmiştir. A.B.D.'de kadın ömrünün %34'ü, Türkiye'de %24'ü menopozda

geçmektedir (30-32). Amerika Menopoz Topluluğu'nun bildirdiğine göre ABD'de 2000 yılı itibariyle 50 yaşın üzerinde 41.75 milyon kadın vardır. 55 yaş üzerindeki kadın sayısı ise 31.1 milyondur. (1990 yılında bu oran 28.7 milyondur), 2020 de ise 55 yaş üstündeki kadınların sayısının 45.9 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Kadınların yaşam beklentisi yaklaşık 79.7 yıldır. Bugün 54 yaşında olan kadınlar 84.3 yaşına ulaşmayı amaçlamaktadırlar. Amerikan popülasyonunun 2/3'ü 85 yaş veya daha uzun yaşamayı ummaktadır. Çoğu kadın, yaşamlarının 1/3-1/2'sini postmenopozda geçirmektedir. Bu rakamlar menopozla ilgili fizyolojik ve patolojik sorunların önemini ortaya çıkarır.



Şekil 1- Kadınlarda ortalama yaşam beklentisinin yıllara göre grafiği

Dünya genelinde ortalama menopoz yaşı 50-52 olarak tespit edilmiştir. Ortalama menopoz yaşının kadınların yalnız %50'si için geçerli olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle alt ve üst sınırları birlikte düşünmek daha doğru bir yaklaşımdır. Bir çok çalışmada bu sınırlar 48-55 yaş olarak tespit edilmiştir (28,33-36). Buna karşılık ülkemizde yapılan çalışmalar menopoz yaşının 46-48 yaş arasında bulunduğunu göstermektedir (31).

2.1.1 MENOPOZ FİZYOLOJİSİ

Dişi embriyonun overinde oogenez üçüncü gebelik haftasında başlar. Primordial germ hücreleri embriyonun yolk kesesinde görülürler ve 5. haftada germinal çıkıntıya göç ederler. Burada birbirini izleyen mitotik hücresel bölünmelerle oogoniyaları oluştururlar ki bunlar da sonuçta oositleri oluşturur. 20. gebelik haftasında fetal overlerin yaklaşık 7 milyon oosit içerdiği tahmin edilmektedir. Doğumda yaklaşık 2 milyon oosit vardır ve pubertede bu sayı 300.000'e düşer. Üreme çağında oosit sayısında sürekli bir azalma vardır. Bundan iki olay sorumludur: Ovulasyon ve atrezi. Yaklaşık oositlerin büyük bir kısmı atrezi ile yok olur (400-500'ü ovulasyon ile yok olur). 40'lı yılların başlangıcında 8000 primordiyal follikül kalmıştır. Bu durum, folliküllerin granuloza hücrelerinde aromatize edilen ve biyolojik aktif östrojen (Ö) olan östradiol (E₂) düzeylerinde azalmaya neden olur ve negatif feed-back mekanizma ile gonadotrop hormonlardan follikül stimüle edici hormon (FSH) salınımı artar. Böylece aynı anda bir çok primordial follikül birden gelişir ve E₂ seviyesi normale ulaşır. Follikül fazı ve dolayısıyla siklus hafifçe kısalır, premenopozal ilk adet düzensizlikleri başlamış olur (27,29,31). Ayrıca bu dönemde overden salınan non-steroid madde olan inhibin salınımı da azalır. İnhibin FSH'ü inhibe edici özelliğe sahiptir (34). İnhibin seviyesi azaldığından E₂ seviyesi normale dönse bile FSH inhibisyonu yeteri kadar olmaz (35). Bu nedenle luteinize edici hormon (LH) ve E₂ düzeyleri normal olsa bile FSH düzeyi 25 IU/L ulaşmış, adet düzensizlikleri başlamış 40 yaş üzeri kadınların, klimakteriumda olduğu kabul edilir. Daha ileri dönemlerde follikülogenez oldukça yavaşlar ve E₂ sentezi ovulasyonu sağlayan LH çıkışına imkan vermeyecek seviyelere iner (25,26). Böylece düzensiz kanamalara ve bazen de endometrial patolojilere yol açan anovulatuvar sikluslar ortaya çıkar. Olay ilerledikçe FSH'un yanı sıra LH seviyelerinde de artış başlar. FSH 40 IU/L'ye ulaştığında follikül gelişimi tamamen durur ve son adet görülür. Menopoz döneminde 49 IU/L'nin üzerine çıkan FSH ve LH değerleri menopozdan 1-3 yıl sonra en yüksek seviyelerine ulaşır ve daha sonra yavaş yavaş azalarak, yaşlılıkta en alt düzeylere inerler. Yarılanma ömrü daha uzun olan FSH, hem LH'dan sonra azalmaya başlar hem de ölçümlerde LH'dan hafifçe yüksek bulunur (25,26,29,37).

2.1.2. MENOPOZ SINIFLANDIRMASI

Nedenine göre iki sınıf menopoz tanımlanmıştır (30).

- a. **Fizyolojik Menopoz:** 48-55 yaşları arasında gonodotropinlere duyarlı primordial follüküllerin tükenmesi ve geride kalan az sayıdaki follüküllerin de gonodotropinlere cevap vermemesi sonunda gelişir (26,31).
- b. **Cerrahi Menopoz:** Adet görmekte olan bir kadının overleri herhangi bir nedenle çıkarılırsa bu duruma *cerrahi menopoz* denir.

2.1.3. MENOPOZ DÖNEMİ SEMPTOMLARI:

Klimakterium döneminde, Ö kaybı ve ovarian follüküler yetmezliğe bağlı olarak ortaya çıkan başlıca semptomlar şunlardır:

1. Menstrüasyon Düzensizlikleri: Anovulatuvar siklusların artmasıyla birlikte fertilitede azalma, hipomenore, mens aralıklarının düzensizleşmesi.
2. Vazomotor Semptomlar: Sıcak basması ve terleme.
3. Psikolojik Semptomlar: Anksiyete, gerginlik, reaktif depresyon, irritabilite. Bu semptomlar ile Ö eksikliği arasında direkt bağlantı saptanmamıştır.
4. Atrofik Değişiklikler: Vajinal epitelin atrofisi, üretral karünkül oluşumu, vulvar ve vajinal atrofiye bağlı disparanü (ağrılı cinsel ilişki) ve pruritis (kaşıntı), üretrit (üretra enfeksiyonu) ve sistit (mesane enfeksiyonu) gibi üriner güçlükler.
5. Ö'in Uzun Dönem Eksikliğine Bağlı Problemler: Osteoporoz, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve Alzheimer Hastalığı.

2.1.4 ÖSTROJEN YERİNE KOYMA TEDAVİSİ

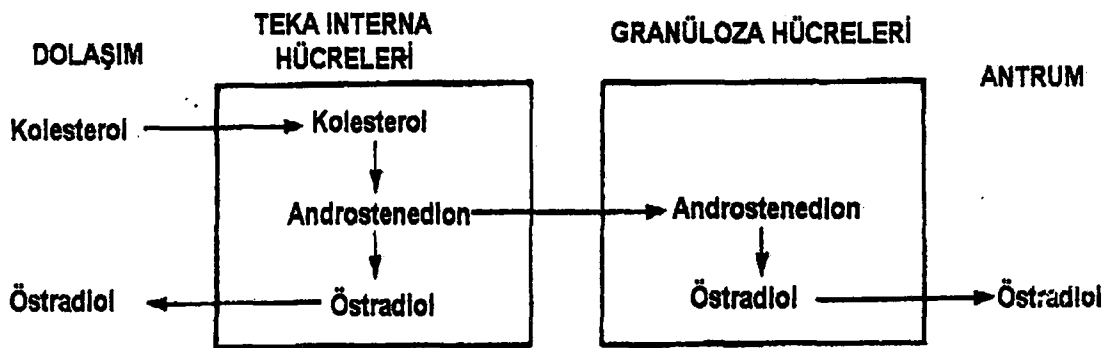
Menopozdaki asıl sorun overlerdeki fonksiyonel follüküllerin tükenmesiyle birlikte ortaya çıkan Ö eksikliğidir (26). Ö eksikliği ile birlikte oluşan semptomları önlemek veya tedavi etmek için, ÖYKT kullanılır (30,31). ÖYKT'nin en önemli amaçları; Ö eksikliğine bağlı vazomotor semptomların ve genitoüriner atrofisinin giderilmesi, osteoporozun önlenmesi ve KVH riskinin azaltılmasıdır (37,38). ÖYKT'ne progesteron da eklenebilmektedir (Hormon replasman tedavisi:HRT). Bundaki amaç, Ö tek başına kullanıldığında artan endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riskini azaltmaktır (39-42,44,49)

2.2. ÖSTROJEN

2.2.1. BİYOSENTEZİ:

Kadınlarda östrojenik etkinlikten sorumlu ana Ö hormon E₂'dür (17β östradiol). 18 karbonlu bir steroiddir ve A halkası aromatik (fenolik) niteliktedir; 3 numaralı karbondan bir -OH grubu ve 17 numaralı karbondan bir β-OH grubu içerir. E₂ gravimetrik etki gücü en yüksek olan doğal Ö'dür. Vücutta kısmen östron'a dönüşür. Dönüşüm iki yönlüdür; bu nedenle östron aynı zamanda östradiol'ün prekürsörüdür. Östron'un östrojenik etki gücü, kitlesine göre E₂'ün yarısı kadardır. Bunlardan oluşan üçüncü östrojenik hormon olan östriol'ün östrojenik etkinliği daha da zayıftır.

Dişi cinsteki Ö'lerin büyük kısmı, özel durumlar hariç, overlerde graaf follikülünde sentez edilir; sentez yeri, follikülün granüloza hücreleridir. Overlerdeki sentezde Ö'lerin prekürsörleri, teka hücrelerinde yapılarak granüloza hücrelerine sunulan androjenik maddelerdir. Teka interna hücrelerinde çok sayıda LH reseptörü vardır ve LH, cAMP üzerinden etki göstererek kolesterolün androstenodiona dönüşümünü artırır. Androstenodionun bir kısmı E₂'e dönüşür ve E₂ dolaşıma geçer. Teka interna hücreleri aynı zamanda granüloza hücrelerine androstenodion sağlar. Androjen sağlanınca, granüloza hücreleri E₂ sentezler. Granüloza hücrelerinde çok sayıda FSH reseptörü vardır. FSH, cAMP üzerinden etki göstererek aromataz aktivitesini artırır ve bu hücrelerin östradiol salgısını güçlendirir. Olgunlaşmış granüloza hücreleri LH reseptörleri de kazanır ve LH östradiol yapımını uyarır (24). Androstenodionun bir kısmı overlerde östrona ve kısmen de testosterona dönüştürülür (Şekil 2). Testosteron ise dimetilasyon ve aromatazasyon sonucu E₂'e çevrilir. Androjenik prekürsörlerden başlayan östradiol sentez yolağı Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 2- Östradiolün sentezinde ve salgılanmasında teka ve granüloza hücreleri arasındaki etkileşimler. (Ganong WF. Ganong Tıbbi Fizyoloji. 1996)

Aşağıdaki yapılarda da Ö sentezi yapılır.

1) **Plasenta:** Gebelik sırasında plasantanın sinsityotrofoblast hücreleri çok yüksek miktarda Ö ve progesteron sentez eder ve salgılar.

2) **Adrenal korteksi:** Adrenal korteksinde dehidroepiandrosteron'un dehidrojenasyonu sonucu oluşan androstenodion kısmen östrona ve o da E₂'e dönüştürülür. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda veya overektomi yapılmış olanlarda var olan Ö'in az bir kısmı adrenal kortekste sentez edilen Ö'lerdir; büyük kısmı ise adrenallerden salgılanan androstenodionun over-dışı yapılarda dönüşümünden oluşan Ö'lerdir.

3) **Testisler:** Leydig hücreleri, testosteron yanında, testosterondan ve androstenodiondan az miktarda oluşan Ö'leri de salgırlar.

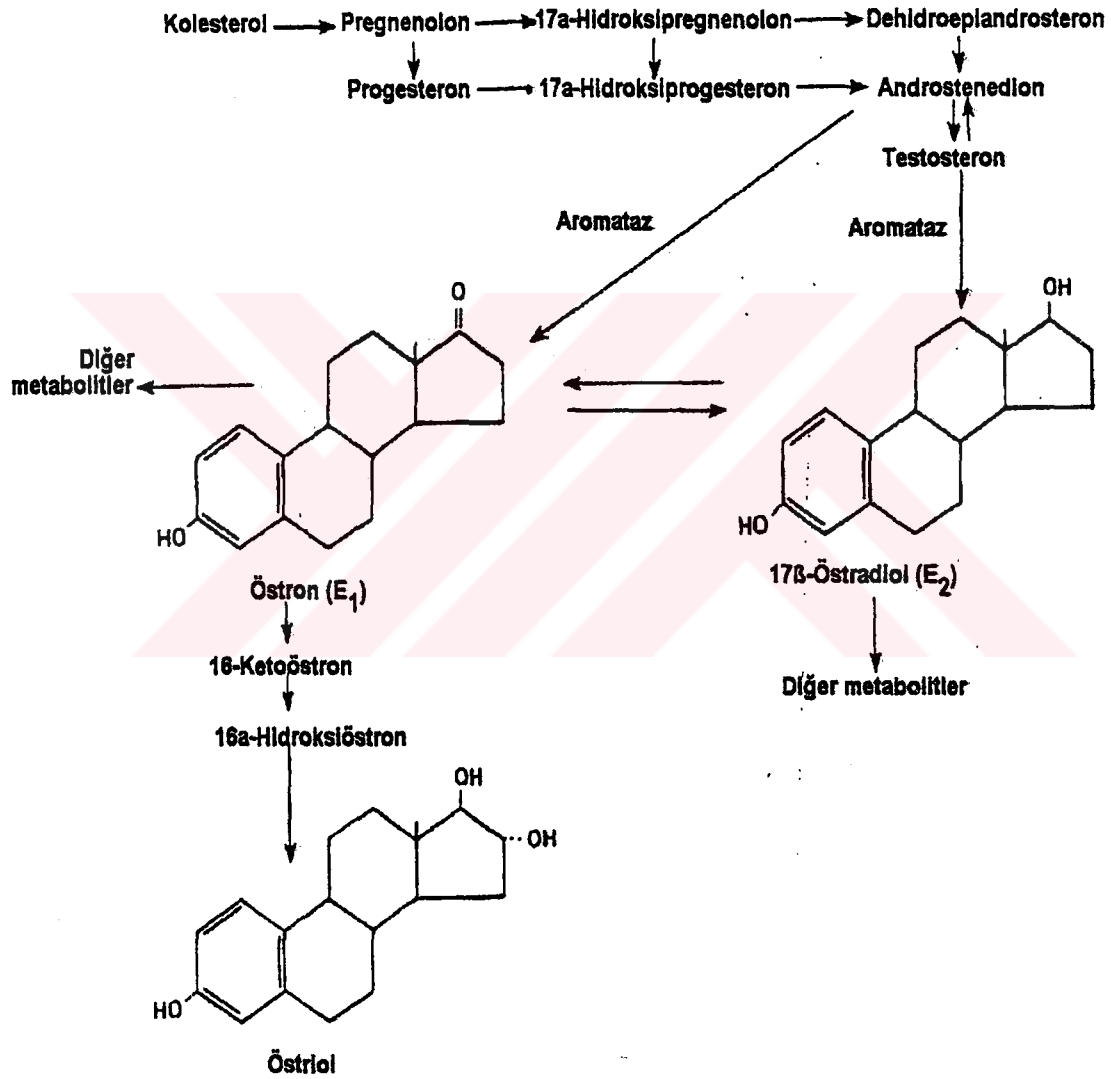
4) **Diğer dokular:** Başta yağ dokusu olmak üzere çeşitli dokular (karaciğer, böbrek, akciğerler, cilt, beyin, çizgili kaslar vb.) kadınlarda büyük kısmı adrenal korteksinden kan dolaşımına dökülen androstenodion ve testosterondan östron ve E₂ sentez ederler.

Premenopozal dönemde vücutta oluşan östronun yaklaşık %25'i over dışı kaynaktan %75'i ise overlerden gelir. Postmenopozal kadınlarda ise Ö'lerin ana kaynağı, yukarıda belirtildiği gibi, adrenal korteksten salgılanan androstenodiondan oluşan östrondur.

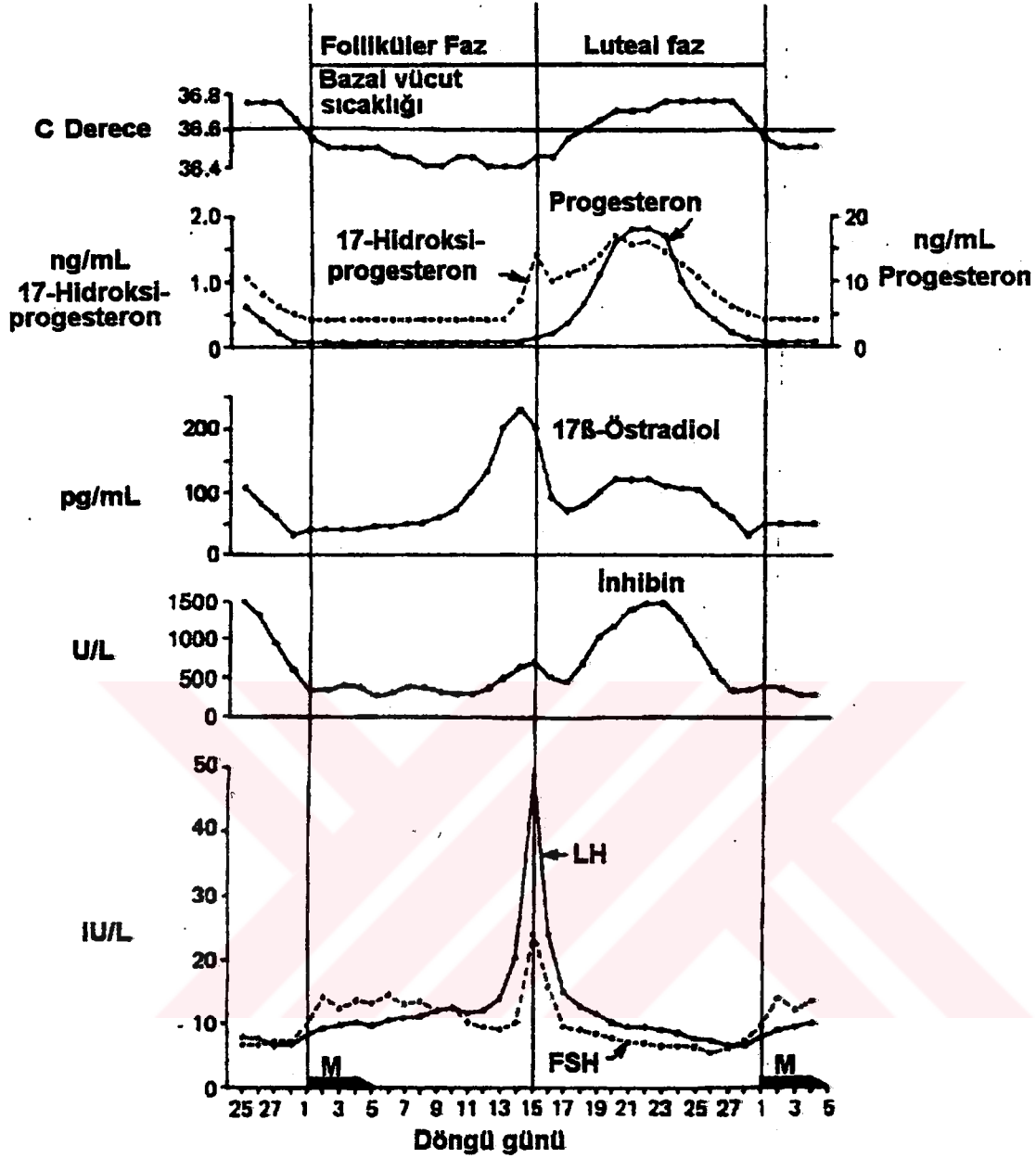
Yukarıda sayılan yerlerde androstenodiondan östron veya testosterondan östradiol oluşumu aromataz enzimi tarafından katalize edilir ve steroid içindeki A halkası, aromatik (üç çift-bağlı) duruma getirilir.

Overlerde E₂ ve progesteron salgılanması, ön hipofizden periyodik olarak salgılanan gonadotropinler (FSH ve LH) tarafından düzenlenir. Gonadotropinlerin sentezi ve salgılanması, pulsatil nitelikte kısa süreli bir siklus gösterir. Ancak, gonadotropin pulslarının frekans ve amplitüdü sabit değildir ve normalde 28 günlük bir uzun sıklusa uyan düzenli değişiklik gösterir. Buna uyarak overlerden E₂ ve progesteron salgılanması da normalde 28 günlük (menstrüel) siklus gösterir (Şekil 4). Böylece endometriyumda menstrüel siklusu belirleyen siklik değişiklikler meydana gelir. Ö' ler diğer steroid hormonlara oranla çok daha etkin bileşiklerdir; ufak miktarları ile etki oluştururlar. Salgılanmanın siklik özellik göstermesi nedeniyle plazmadaki E₂ konsantrasyonu da buna uygun olarak değişir. Menstrüel siklusun ilk günlerinde plazma E₂ düzeyi 6 ng/dl kadardır. Ovülasyondan önceki yükselme

sırasında bu değer 33-70 ng/dl ye ulaşır. Östron salgılanması genel olarak E₂'inkine yakın bir hızda olur. Plazmada östronun taban düzeyi E₂'inkine yakındır. Gebe kadınlarda plasenta ve fetal adrenallerin de senteze katılmasıyla Ö salgılanması çok artar. Erkeklerde Ö düzeyi, kadınlarda yükselmeler dışında kalan zamanlardaki taban düzeye yaklaşık olarak eşittir (45).



Şekil 3- Östrojenlerin biyosentezi ve metabolizması (Ganong WF. Ganong Tıbbi Fizyoloji. 1996)



Şekil 4- İnsanda normal bir menstrüel döngü sırasındaki özgün plazma hormon yoğunlukları (Ganong WF. Ganong Tıbbi Fizyoloji. 1996)

2.2.2. ÖSTROJEN RESEPTÖRLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI:

Ö'ler hedef hücrelerdeki etkilerini bu hücrelerin Ö reseptörleri (ÖR)'ni aktive etmek suretiyle yaparlar. E₂ ve östrojenik ilaçların etkilediği ÖR'leri, diğer steroid reseptörler gibi hedef hücrenin sitoplazmasında çözülmüş özgül proteinlerdir (45). ÖR' ne Ö bağlanınca aktive olur, bunlar Ö yokluğunda büyüme faktörleriyle de aktive olabilirler. ÖR'nün Ö'den bağımsız aktivasyonu, damar ve damar dışındaki dokularda farklı intrasellüler yollarla sağlanır (46).

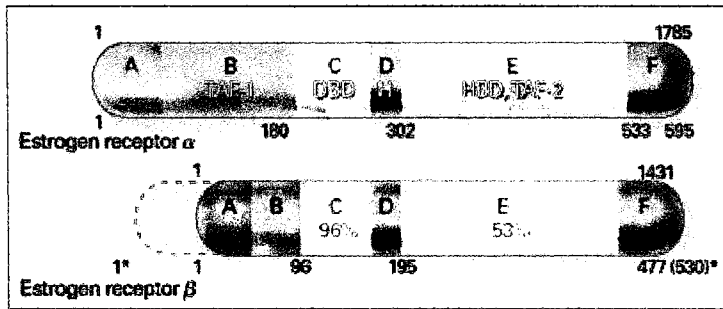
Ö ile bağlanmış reseptör, Ö etkisine aracılık eden özgül genlerin düzenleyici bölgesindeki 'Ö cevap elementi' denilen DNA segmentine bağlanır ve o gendeki transkripsiyon (mRNA üretimi) olayını hızlandırır, bazen de yavaşlatır. Bu şekilde oluşan mRNA ve onun ribozomlarda sentez ettirdiği fonksiyonel proteinler (enzimler, reseptörler, büyüme faktörleri, yapı taşı proteinler vb.), Ö'lerin hedef hücre üzerindeki fizyolojik ve farmakolojik etkilerine aracılık eder. 1996 yılına kadar ÖR'nin tek tipi olduğu sanılırdı. Yapılan araştırmalar ÖR'lerin α ve β diye adlandırılan iki tipinin olduğunu (ÖR_α ve ÖR_β) kanıtlamıştır. Bu tiplerin yapısı oldukça farklıdır; ligand (Ö) bağlayan amino asid ardışımı kısmında bile homoloji %58 kadardır. Eskiden beri kullanılan Ö'ler bu iki tipe genellikle eşit afinite gösterir; fakat fitoöstrojenler, örneğin genistein, ÖR_β 'ya daha fazla afinite gösterir. Bu tipleri selektif olarak etkileyen ligandların geliştirilmesi için yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Bu iki tip reseptörü sentez ettiren genler farklı kromozomlarda (ÖR_α kromozom 6'da ve ÖR_β kromozom 14'te) bulunur (45).

ÖR'leri hayvanlar ve insanlarda miyokarda, damar düz kas hücreleri (DDKH) ve endotelial hücrelerde bulunmuştur. DDKH'de immünoreaktif ÖR'leri özellikle perinükleer bölgede olmak üzere sitoplazma ve nükleusta gözlenmiştir. ÖR'lerinin gerek dişi ve erkek hayvanlarda, gerekse normal ve aterosklerotik vasküler yataklarda farklı dağılımlar gösterdiği saptanmıştır. Aynı zamanda plazma E_2 konsantrasyonundaki değişiklikler vasküler dokulardaki ÖR'lerini regüle etmektedir; örneğin dişi domuzların koroner arterlerinde E_2 'ün bağlanması, kastre edilmiş erkeklerle karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Ayrıca uterin arter sitozolündeki ÖR düzeyleri menstrüel siklusun geç folliküler fazında en yüksektir ve gebelerin uterin arterlerinde, hamile olmayan kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Premenopozal kadınların aterosklerotik koroner arterlerinde ÖR'leri normal arterlerden oldukça azdır. Bu gözlemler östradiolün antiaterojenik etkisinin kısmen kardiyovasküler ÖR'leri yoluyla olduğunu düşündürmekte ve ateroskleroz ÖR'lerindeki azalmaya bağlanmaktadır (6).

Kan damarları; düz kas hücreleri ve onun üzerinde uzanan endotelial hücreleri ile kompleks yapılardır. Damar endoteli ve düz kas hücreleri Ö'yi yüksek affiniteyle bağlar, erkek ve kadında ÖR_α , myokardial hücrelerdeki kadar her iki tip hücrede de belirlenmiştir. Normal erkek ve kadınlar ile anormal damarlı kişilerin farklı damar yataklarında, ÖR_α ve ÖR_β 'nin ekspresyon seviyeleri daha tam olarak tanımlanmamıştır. Premenopozal kadınlardan oluşan küçük bir çalışma grubunda

aterosklerotik koroner arterli kadınlarda, normal koroner arterlilerden daha az ÖR_α bulunmuştur. ÖR_α 'nın değişik formları damar hücrelerinde açıklanmıştır ve bu bulgular kliniksel önemini ispatlayabilir. ÖR_α damar düz kas ve endotelial hücrelerde spesifik hedef genleri aktive eder (47).

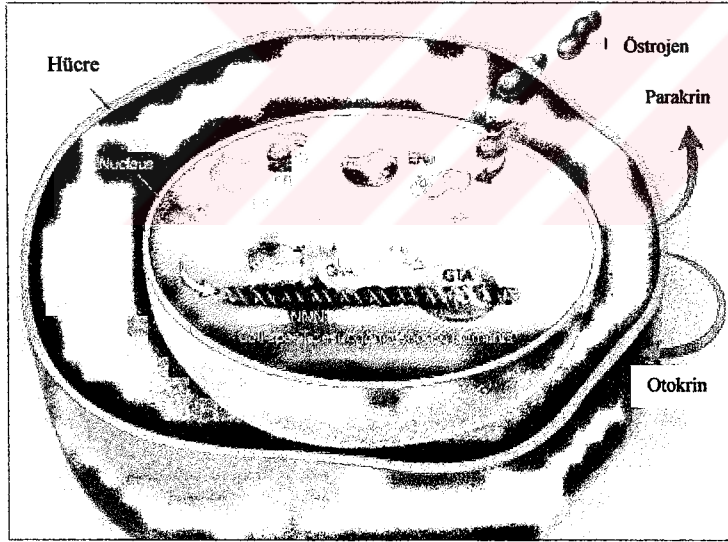
ÖR_β , ÖR_α 'dan yapısal ve fonksiyonel farklılık göstermektedir. Hayvanların prostat, uterus, over, testis, safra kesesi, akciğerler ve beyin gibi pekçok dokusunda ÖR_β 'nin mRNA'sı bulunmuştur ve ayrıca kemik, immün sistem, kardiyovasküler sistem, memelerde de ÖR_β gösterilmiştir (45,46). İnsan dışındaki primat ve insan arter ve venlerinde, normal fare ve sıçanların kan damarları ile hatta ÖR_α 'sı haraplanmış mutajenik farelerde bu reseptör bulunmaktadır. Fonksiyonel ÖR_β , NO sentaz ekspresyonunu regüle etmek için myokardiyal hücrelerde de bulunmuştur. ÖR_α ve ÖR_β , homodimer oluşumlarına ilaveten birbiriyle heterodimer oluşturabilir (Şekil 5). Her iki reseptörün birlikte bulunduğu hücrelerde ise, Ö tarafından gen ekspresyon (ifadesi) regülasyonu daha ileri derecede yapılmaktadır. ÖR_β 'nin olduğu fakat ÖR_α 'nın olmadığı erkek ratlarda damar yaralanmasından sonra Ö stimüle edilmiş olup; ÖR_β , ÖR_α 'nın ortadan kaldırıldığı farelerde damar yaralanmasına karşı koruyuculuğu sürdürmüştür. Ö, ÖR_β 'nin da olmadığı farelerde de vasküler yaralanmaya karşı koruyuculuğu sağlar. Tüm bunlar, her iki Ö tipinin de vasküler yaralanmaya karşı koruyuculukta etkili olduğunu ya da başka bilinmeyen bir yolla sinyalizasyonu gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (46).



Şekil 5- Östrojen reseptörleri α ve β 'nin yapısı. (Mendelsohn ME, and Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999)

Östrojen reseptör ilişkili proteinler: Ö ve ÖR kompleksleri, koaktivatör olarak bilinen ve gen ifadesini (ekspresyonunu) kolaylaştıran diğer proteinlerle ilişkilidir ve birlikte hareket eder (Şekil 6). Koaktivatör proteinler en az iki yolla çalışır. Bunlar genel transkripsiyonel yol (DNA dan RNA ya transkribe eden multiprotein kompleksi) proteinlerini etkiler ki bunlar enzimatik aktiviteye de sahip olup, RNA transkripsiyonunu kolaylaştırabilirler.

Buna ilaveten, korepressör olarak bilinen proteinler de vardır; bunlar steroid hormon reseptörlerine bağlanır ve transkripsiyonu durdurur. İlk ÖR-spesifik korepressör son yıllarda klonlanmıştır. Korepressörün gen ekspresyonunu inhibe etmedeki moleküler mekanizması henüz daha açıklanmamıştır. Çeşitli tiplerde yada miktarlarda Ö-reseptör-ilişkili proteinler (muhtemelen hücre-spesifik-östrojen-reseptör-ilişkili proteinler) vasküler ve nonvasküler hücrelerde Ö'lerin etkileri arasındaki farklılıkları oluşturabilir. Ö'ler ve ÖR kompleksleri tarafından oluşturulan gen ekspresyon kontrolü, Ö-östrojen reseptörleri, Östrojen- reseptör ilişkili proteinler arasındaki bir seri spesifik moleküler etkileşimleri ve her bir hücrede bulunan farklı Ö hedef genlerinin kontrol bölgelerini sağlar (46).



Şekil 6- Gen ekspresyonunun östrojen reseptör aktivasyon mekanizması (Mendelsohn ME, and Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999)

Farklı özellikte ve işlevde iki ÖR tipinin bulunması dokuya veya organa özgül etkili Selektif Ö Reseptör Modölatörü (SERM, selective estrogen receptor modulator) ilaçların geliştirilmesini gündeme getirmiştir (45).

2.2. 3. DAĞILIM VE METABOLİZMASI:

Dolaşımdaki E₂'ün %2'si serbesttir; kalanı ise, %60'ı albumine, %38'i testosteronu da bağlayan seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) adı verilen bir beta-globulin olmak üzere proteinlere bağlıdır (24).

E₂ ve östron karaciğer hücrelerinde iki yönlü bir reaksiyonla birbirlerine dönüşürler (interkonversiyon). E₂'ün östrona dönüşümünü yapan enzim 17 β-hidroksisteroid dehidrojenaz enzimidir. Östron ve E₂'ün karaciğer ve diğer bazı dokularda oluşan ilk ve en önemli metaboliti östrioldür. Bu dönüşüm 16 α-hiroksilaz enzimi ile, 16 α-hidroksi östron üzerinden olur. E₂ ve östronun östriole dönüşümü bunların östrojenik etkinliğini önemli ölçüde azaltır (45).

E₂, östron ve bunlardan oluşan östriol, karaciğerde sülfürik asid ve glukuronik asidle konjuge edilerek inaktif duruma getirilirler. Bu konjugatların bir kısmı safra içinde itrah edilir, fakat safra içinde ince bağırsağa gelen konjugatlar enterohepatik siklusa girerler. Konjugatların kalan kısmı böbreklerden idrarla atılır (45).

2.2. 4. ÖSTROJENİN FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ:

Ö'ler, dişi cinsten progesteron ile birlikte: a) puberte sırasında dişiye özgü sekonder seks karakteristiklerinin gelişmesi ve b) daha sonra bunların gelişmiş durumda menopoza kadar idare ettirilmesi için gereklidirler. Bu iki tür etkiye gelişimsel etkiler denilir. Ayrıca menstrual siklusun nöroendokrin kontrolünde progesteron ile birlikte rol oynarlar. Bu iki ana etki türüne ek olarak, progesteron ile etkileşme gerektirmeyen kendilerine özgü çok sayıda büyüme ve kemiklerle ilgili etkiler, metabolik ve diğer etkiler de yaparlar (45).

1. Gelişimsel etkiler:

Bunların büyük bir kısmı puberte sırasında dişi genital kanalındaki yapıların gelişip büyümesi ve dişiye özgü diğer sekonder seks karakteristiklerinin gelişmesi ile ilgilidir. Pubertede uterusun büyümesinden Ö'ler sorumludur. Endometriumla ilgili etkilerden ilerde bahsedilecektir. Ö etkisi altında uterus düz kas hücrelerinde proliferasyon olur.

Uterus kitlesinin büyük kısmını teşkil eden myometrium erişkindeki boyutlarına erişir. Vajinada epitelin kalınlaşmasını ve keratinizasyonunu sağlar. Prepubertal ve postmenopozal dönemde Ö eksikliği nedeniyle vajina epiteli atrofiktir (45).

Uzun süreli Ö yetmezliği sonrasında disparanü, vulvar pruritis, idrar sıklığında artış ve disüri (idrar yaparken yanma) görülmektedir. Vajen, vulva, üretra ve mesane trigonunun ortak özelliği, hepsinde bol miktarda ÖR'lerinin bulunmasıdır. Pruritis vulva hasta için çok rahatsız edici bir semptom olmasına karşın çoğu kez neden olan etken benign lezyonlardır. Ö eksikliğinde vajinal kuruluk ve vajen epitelinin inceliği aşırı fragil bir hal aldığı görülür. Bu nedenle postmenopozal kadınlarda vajen travması %15 kadar bildirilmiştir. Ürogenital semptomlar, standart vajinal, oral veya parenteral Ö tedavileri ile giderilebilir (47).

Pubertenin başlangıcında memelerin büyümesi esas olarak Ö'lerin direkt etkisine bağlıdır. Ö'ler özellikle laktifer duktusların ve stromanın gelişmesini artırır. Kadınların morfolojik özelliğini oluşturan kalçalarda ve uyluklarda yağ toplanması ve böylece bu kısımların genişlemesi, Ö etkisi altında cilt altı yağ dokusunun dağılımının düzenlenmesine (redistribüsyona) bağlıdır (45).

2. Menstrüel siklus ile ilişkili siklik olaylar ve endometriuma etkileri:

Ö'lerin overlerden aylık bir periyot içinde siklik olarak salgılanmaları sonucu, menstrüel sıklusa genital kanalla ilişkili siklik değişimler eşlik eder. Bunlardan en belirgin olanlar, endometrium ile ilişkili olan değişikliklerdir. Bilateral overektomi yapılmış kadınlarda, Ö'lerin ve progesteronun veya esterlerinin menstrüel siklus sırasındaki salınma hızını taklit eden dozlarda 21-25 günlük periyodlarla verilmesi endometriumda menstrüel siklus sırasında görülenleri taklit eden siklik değişimler yapar (45).

Siklusun ilk iki haftası (folliküler dönem) sırasında, follikülün granüloza hücrelerinde gonadotropin reseptörlerinin (adenilat sıklazla ilişkili 7 transmembranal segmentli FSH ve LH reseptörleri) gonadotropinlerle stimülasyonuna bağlı olarak E₂'ün salgılanması giderek artar; bu dönemde progesteron salgılanması minimal bir hızdadır. Ö'lerin etkisi altında endometriumdaki epitel ve stroma hücrelerinde mitoz etkinliği artar; vaskülarizasyon fazlalaşır. Proliferasyon nedeniyle endometriumun kalınlığı 3-5 kat artar. Endometrium bezleri derinliğine büyür, fakat düz boru şekillerini korurlar. Folliküler döneme endometriumun proliferatif dönemi adı da verilir. Menstruasyonun ikinci dönemi luteal dönemdir. Bu döneme ise endometriumun sekretuar dönemi de denir ve endometrial değişiklikler de ise progesteron, E₂ ile

birlikte rol oynar. Endometrium proliferasyonu, bu dönemde bezlerin gelişip spiral şekli alması dışında durur. Siklusun sonunda, gebelik olmamışsa corpus luteum atrofisinin başlamasıyla birlikte E₂ ve progesteron düzeyi birden hızlı bir azalma gösterir. Bu olay endometriumda fokal nekrozlara, endometriumun dökülmesine ve kanamaya neden olur. Ö'lerin aşırı salgılanması halinde endometriumda hiperplazi olur ve siklus sonundaki kanama fazlalaşır (45).

3. Büyümenin hızlanması: Genital organlar üzerindeki özgül gelişimsel etkisi dışında, en önemli gelişimsel Ö etkisidir. Puberte sırasında kızlarda uzun kemiklerde büyümenin yani boy uzamasının hızlanması büyüme hormonu yanında kısmen Ö'lerin etkisine bağlıdır (45).

4. Kemikler üzerine etkileri: Ö'ler kemik matriksinin normal şekilde sürdürülmesi ve matrikse Ca⁺² çökmesi için gereklidir. Kemikte kalsiyum rezorpsiyonunu inhibe ederler (antirezorptif etki). Ca⁺² metabolizması ile ilgili olan bu etki kemik dokusunda paratiroid hormonunu antagonize etmelerine bağlı olabilir. E₂ puberte sırasında kemiklerin lineer büyümesini artırır ve daha sonra epifiz plaklarının kapanmasına yol açar. Postmenopozal dönemde Ö salgısının durması osteoporoz ve kemiklerin frajilitesine neden olur (45).

Osteoporoz mineralizasyonu normal bir kemiğin birim hacmine düşen kütlelerinin azalması durumudur (48). Osteoporoz; primer (idiopatik) ve sekonder olarak ikiye ayrılır (49). Sekonder osteoporoz; endokrin, genetik, hematolojik ve gastrointestinal hastalıklar, nutrisyonel eksiklikler, immobilizasyon, romatoid artrit, kronik alkolizm gibi durumlara sekonder olarak gelişir.

Kadınlarda idiopatik osteoporozun iki tipi vardır.

Menopozda görülen osteoporoz tip-1 osteoporozdur. Ö azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar, özellikle Ö düzeylerine hassas olan trabeküler kemik yapısında görülür.

Tip-2 osteoporoz ise genelde 65 yaşın üzerindeki erkek ve kadınlarda, doğrudan yaşlılığa bağlı olarak yavaş ve ilerleyici kemik kitle kaybı sonucu trabeküler ve kortikal kemiklerde beraberce meydana gelen osteoporoz şeklidir ve senil (yaşlılığa bağlı) osteoporoz olarak adlandırılır (50,51).

Tip-1 osteoporoz; kemiğin kimyasal yapısında değil miktarında azalma şeklinde ortaya çıkar. Daha iyi bir tanımlama mineral/matriks değişkenlerinin ünite volüme düşen kemik kitlesinde azalmadır, kemikler frajil hale gelerek kırıklar artar (27,32,50). Her iki cinstede maksimal iskelet yapısı 35 yaşında tamamlanır. Daha

sonra ırksal özellikler, coğrafi özellikler, hastalıklar, menopoza, stres, sigara ve alkol kullanımı gibi birçok genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişen hızlarda azalmaya başlar (31,52). Bir kadının yaşamı boyunca görülen toplam kemik kaybının %75'i menopoza sonrasında meydana gelir. Total vücut kemik kütlesi %30 oranında azalır. Bu kaybın %52-60 kadarı Ö eksikliğine, geri kalanı ise yaşlanmaya bağlı olarak oluşur (30,32). Kemik statik bir doku değildir. Sağlıklı kişilerde yapım ve yıkım olayları bir denge içinde sürer. Postmenopozal dönemde kemik yapımı ile yıkımı arasında dengesizlik ortaya çıkar ve kemik kütlesinde azalmayla sonuçlanır. Postmenopozal kadında bazal kalsitonin düzeyi düşüktür ve kalsitonin yapım hızı azalmıştır. Kalsitonin kemik yıkımının güçlü inhibitörüdür, azalması kemik yıkımını artırır ve osteoklastik aktivitede artış izlenir. Kemik dokusunda ÖR'leri bulunur ve Ö osteoklastik aktiviteyi inhibe eder, kalsitonin seviyesini artırır (50,51,53). Trabeküler kemikler Ö eksikliğine hassastır ve spontan kırıklar bu nedenle büyük oranda trabeküler yapı içeren vertebraalarda çökme kırığı şeklinde ortaya çıkar. Altmışlı yaşlarda ön kol kırıklarında ve proksimal femur kırıklarında artış izlenir (27,28,51).

Ö, aynı zamanda Ca^{+2} 'un barsak absorpsiyonunu, böbreklerden Ca^{+2} tutulumunu artırır, osteoblastlar üzerine direkt etkisi vardır (54).

Kemik kaybını önlemek için Ö kullanımı güvenli ve etkili bir yoldur. Fakat menopozun başlangıcından kısa bir süre sonra hemen başlanmalıdır.

5. Hiperpigmentasyon: Ö'ler vulva ve meme başları ile çevresinde hiperpigmentasyon yaparlar (44).

6. Bazı metabolik etkileri: Böbrek tubuluslarında sodyum ve su reabsorpsiyonunu artırır; su ve sodyum retansiyonu sonucu vücutta ödem eğilimi oluştururlar. Ancak bu etkileri, testosteronun aynı etkisine göre daha zayıftır.

Ö'ler; hücrelerde protein sentezini artırır, yani anabolik etki yaparlar. Üreme organlarının östrojenik hormonlar tarafından büyütülmesinde, hücre çoğalmasının artması yanında protein sentezindeki artmaya bağlı olarak hücre büyüklüğündeki artmanın da katkısı vardır. Karaciğerde, çeşitli hormonları plazmada taşıyan α ve β globulinlerin (transkörtin, TBG, SHBG gibi), IGF-1 (insülin like growth faktör-1) bağlayan proteinler, metal taşıyan globulinler (serüloplazmin gibi) ve anjiotensinojenin sentezini artırır. Buna karşılık albumin ve haptoglobulin sentezini azaltır.

Böbreklerde renin sekresyonunu artırabilirler.

Yukarıda sayılan ve karaciğerde yapıldığı belirtilen proteinlerin sentezindeki artma, oral yoldan verildiğinde belirgindir; transdermal verildiklerinde ise daha az artma yaparlar (45).

7. Kanserojen etki: Gonad fonksiyon bozukluğu nedeniyle uzun süre Ö'lerle tedavi edilen hastalarda meme ve endometriyum kanserlerinin kontrol deneklerdekinden fazla görülmesi, Ö'lerin kanserojen etkisi olduğunun ileri sürülmesine neden olmuştur.

Ö'ler tek başına değil de progesteron veya sentetik bir progestin ile birlikte kullanılırlarsa endometriyumdaki kanserojen etkinlikleri frenlenir. Bu nedenle Ö uygulanması, genel olarak bir progestin ile kombine edilmek suretiyle yapılır. Uzun süre östrojenik ilaç kullananlarda selim (iyi huylu) hepatik adenoma ve primer karaciğer kanseri insidansında artma olur.

İnsanda meme kanserinin östrojenik hormon etkinliğinin fazlalığına bağlı olduğunu gösteren direkt kanıtlar da vardır. Birlikte progestin verilmesi meme kanseri gelişmesi riskini azaltmaz. Deney hayvanlarında, Ö'lerin uzun süre uygulanmasının meme kanseri yaptığı ve bunun tamoksifen gibi antiöstrojenik ilaçlarla önlendiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak, uzun süreli Ö tedavisi yapılması öngörülen hastalarda tedavinin yararına karşı zararını değerlendirirken, endometriyum kanseri riskini ve olasılığı daha az olan meme kanseri riskini gözönünde tutmak gerekir (45).

2.3. ÖSTROJEN VE KARDİOVASKÜLER SİSTEM

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) kadınlarda ölümlerin başlıca nedenidir. KVH insidansı, morbidite ve mortalite ile ilişkili olarak yaşla artmaktadır (6). Premenopozal dönemde kalp hastalığı kadınlarda, aynı yaştaki erkeklere göre daha düşüktür. Postmenopozal dönemde Ö düzeyinin düşmesiyle birlikte kalp hastalığı dramatik olarak erkeklerdeki düzeye kadar artmaktadır (8). Menopozdan sonra KVH morbidite ve mortalite insidansındaki göze çarpıcı artışın bu dönemdeki kadın seks hormonlarının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ellibeş yaş altında KVH, kadınlarda erkeklerin üçte biridir, fakat 75 yaşında her iki cinstede insidans aynıdır. Klinik ve deneysel bilgiler kadın seks hormonlarının özellikle de Ö'in kardiyoprotektif etkileri üzerinde durmaktadır (6). Ö'in kardiyoprotektif etkilerini gösteren değişik modellerde birçok hayvan çalışmaları yapılmıştır. ÖYKT alan popülasyonda kalp hastalığı riskinin düşük olduğu görülmüştür. Son birkaç dekadda (on yıl) hayvan

modelleriyle yapılan çalışmalar Ö'in, aterosklerozun önlenmesinde önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Ö'in bu yararlı etkisinden sorumlu pekçok mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar arasında Ö'in karbonhidrat metabolizması, aterom formasyonu ve kardiovasküler hemodinamikler üzerine olan etkisi; kan basıncına, hemostaz sistemine, vasküler düz kas ve endotel hücrelerine olan etkileri sayılabilir (8,55). Ö'ler fibrinolizisi etkilemekte, plazma viskozitesini azaltmakta ve sonuç olarak KVH riskini düşürmektedir. Hayvan ve insan modellerinde yapılan çalışmalar, ÖYKT'nin kardiyak output ve arteriyel kan akım hızını artırdığını, vasküler direnci azalttığını göstermiştir (8).

Uzun dönem yapılan kohort çalışmalarda endikasyonun olduğu yaş grubundaki HRT alanlarda, almayanlara göre KVH' larda %50 ve KVH'lara bağlı mortalitede %30-50 azalma görülmüştür (56,57).

ÖYKT postmenopozal kadınlarda lipoprotein profilini düzeltir (HDL'i artırır, LDL kolesterolü, LDL oksidasyonunu ve Lpa'yı azaltır), bu etki ÖYKT'nin antiaterojenik etkilerinin %25-50'sini oluşturmaktadır. Progestinler LDL'i artırır, HDL'i düşürürler ve Ö'e bağlı vasküler nitrik oksit yapımını ve vazodilatasyonunu azaltırlar. Fakat Ö'le progestinlerin kombine edilmesi ÖYKT'nin KVH'na karşı koruyucu etkisini önemli oranda azaltmamaktadır (6).

2.3.1. KAN LİPİTLERİNE ETKİSİ:

2.3.1.1. KAN LİPİTLERİ:

Plazmadaki temel lipitler kolesterol, trigliseritler ve fosfolipitlerdir. Bunlar tek başlarına suda çözünmezler, plazmada özel apoproteinlerle birleşmek suretiyle oluşturdukları çözünmüş lipoprotein partikülleri şeklinde bulunurlar. Kolesterol esterleri ve trigliseritler gibi suda çözünmeyen hidrofobik moleküller lipoproteinlerin iç kısmında yer alır. Fosfolipitler ve esterleşmemiş kolesterol gibi hem suda hemde lipitte çözünen lipitler ile hidrofilik nitelikte olan apoproteinler ise kabuk kısmında yer alır. Apoproteinler, lipoproteinlerin vücutta taşınma, dağılma ve metabolize edilmelerinin düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptirler. Apoproteinlerin yapı ve fonksiyon farkı gösteren çeşitli tipleri vardır: apo A-I, A-II, A-III, apoB48, B100, apoC-I, C-II, apoD ve apoE.

Apo B-100 karaciğer hücresi tarafından yapılır. Karaciğerde sentez edilen trigliseridin ve kolesterolün çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapısı şekline getirilmesini sağlar ve VLDL kas ve yağ hücrelerine sevk edilir. Bu hücreler tarafından

trigliseritler alındıktan sonra, küçülmüş olan VLDL partikülü düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'e dönüşmüş olur. LDL'ler kanın kolesterol taşıyan başlıca partikülleridir. Karaciğer hücreleri, steroid hormon salgılayan hücreler vb. gibi çeşitli hücre türlerinin membranı üzerindeki LDL reseptörleri apo B-100'ü tanırlar ve LDL lerin bu hücrelerin içine girmelerini sağlar. Apo B48, apoB'nin intestinal tipidir. İnce barsak epitelinin absorpsiyon yapan hücrelerinde yapılır; absorbe edilen besin kaynaklı kolesterol ve trigliseritlerin şilomikron yapısı haline getirilmesini ve o şekilde diğer hücrelere taşınmasını sağlar.

Lipoprotein tipleri:

Plazmada elektriksel yükleri, dansiteleri, molekül büyüklükleri ile kolesterol, trigliserit ve fosfolipit oranları farklı olan başlıca 5 tip lipoprotein partikülü bulunur. Şilomikronlar, VLDL (pre β lipoproteinler), IDL, LDL (β lipoproteinler) ve HDL (α lipoproteinler).

Şilomikron: Besin kaynaklı trigliserit (TG) leri taşırlar.

VLDL: Yaklaşık olarak %50 oranında endojen trigliserit ve %24 oranında kolesterol içerir. Büyük kısmı karaciğerde serbest yağ asitleri ile gliserolün esterleştirilmesi ve apoB-100 ile kombine edilmesiyle oluşturulur. TG'lerin lipoprotein lipaz tarafından hidroliz edilmesiyle IDL oluşur ve IDL'de LDL'ye dönüşür.

IDL: Kısa ömürlü ara metabolittir, LDL prekürsörüdür.

LDL: Plazmadaki en önemli kolesterol taşıyıcısıdır. Plazmadaki total kolesterolün %60-75'i bu fraksiyon içerisindedir. LDL'ler reseptör aracılı transportla hücrelere girerler. Hücrelerde LDL reseptörü sentezi bir feedback mekanizma ile düzenlenir (58). Aterojenik nitelikli bir lipoproteindir (45).

HDL: Hepatositlerde ve enterositlerde sentez edilir. Plazmadan kolesterolün ve TG'lerin temizlenmesinde ve kolesterolün dokulardan karaciğere geri taşınmasında ve metabolizmasında önemli rol oynarlar. HDL'lerin farklı dansite gösteren üç alt tipi vardır. HDL₁, HDL₂, HDL₃. HDL₁ kolesterolden zengin diyet alan insanlarda ve deney hayvanlarında belirir ve ateroskleroz oluşmasını hızlandırır. Oysaki HDL₂ ve daha düşük derecede olmak üzere HDL₃, HDL'nin yukarıda belirtilen plazmanın lipitlerden temizlenmesini artırıcı ana görevinden sorumludur ve antiaterojenik etkinlik gösterir. Plazmadaki HDL'nin büyük kısmını bu iki tür oluşturur. HDL'ler lipoproteinlerin yapısına giren çeşitli apoprotein türlerinin çoğu için merkez depo yerleri olarak kabul edilir. HDL₂, HDL₃ düzeyi yüksek olanlarda ateroskleroz

insidansının düşük olduğu, bunların düzeyinin düşük olduğu kimselerde ise ateroskleroz insidansının ve ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu saptanmıştır. Plazmada HDL düzeyinin 35 mg/dl'nin altında olması KVH ve ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Öte yandan bu değer 60 mg/dl ve üzerinde KVH'na karşı koruma sağlar, riski azaltır.

Plazmada ölçülen LDL ve HDL değerlerinden ziyade LDL/HDL (özellikle HDL₂) oranı ateroskleroz riskini değerlendirmede en önemli biyokimyasal parametredir.

Lipoprotein(a): Karaciğerde sentez edilen LDL benzeri moleküler yapıya sahip bir lipoproteindir. Apolipoprotein a adlı apoprotein içerir. Apo (a) yapıca plazminojenin serin proteaz bölümüne benzer. Lp(a) plazminojenin etkinlik kazanmasını engelleyerek fibrinolizi inhibe eder (58).

2.3.1.2. KAN LİPİTLERİNİN MENOPOZDA DEĞİŞİMİ VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARA ETKİSİ:

Yapılan çalışmalar; total kolesterol (TK) deki %1 artışın koroner arter hastalığında %2 artışa neden olduğunu, HDL kolesterolde (HDL-C) 1 mg/dl'lik artışın riski %3 azaltırken, LDL kolesterolde (LDL-C) 1 mg/dl'lik azalmanın bu riski %2 oranında azalttığını göstermektedir (59). Ö'nin lipitlere etkisini araştıran pek çok çalışmanın genel sonuçları; TK ve LDL-C'ü azalttığı, HDL-C'ü ve TG konsantrasyonlarını artırdığı serum Lp (a) düzeyini ise azalttığı şeklindedir (60-69). Her yaş grubundaki kadında HDL-C erkeğe göre daha yüksek düzeydedir. Bu durum menopozlu yıllardaki kadınlar ile, aynı yaş grubundaki erkeklerin karşılaştırılmasında da geçerlidir. Postmenopozal dönemde HDL, özellikle HDL₂, kısmen azalma eğilimindedir (70). LDL-C, kadında 55 yaşına kadar erkekten daha düşükken bu yaştan sonra hızla artar ve aynı yaş grubundaki erkekten daha yüksek düzeylere ulaşır. ÖYKT almayan olgularda bu yükseklik ciddi boyutlara ulaşabilir. Gerek kadın gerekse erkekte dolaşımdaki lipoproteinler koroner hastalık riski açısından belirleyicidir. Bu risk LDL-C azalması ve HDL-C artımı ile azalma gösterir. HDL-C kadında erkeğe göre daha değerli bir belirleyicidir. Postmenopozal kadınlarda erkeklerden farklı olarak TG'ler koroner hastalık açısından belirleyici rol oynamasa da 250 mg/dl üzerindeki değerler tedavi edilmelidir. TG yüksekliği VLDL kolesterol (VLDL-C) sentezini artırmasına rağmen, bu artım ile KVH arasında bir ilişki bulunmamıştır (71).

Plazmada HDL/LDL oranı testosteron tarafından azaltıldığı halde, Ö'ler tarafından artırılır. Progestinler lipit metabolizmasını farklı şekilde etkilerler. Progesteron, antiöstrojenik etkisi nedeniyle sentetik progestinler ise antiöstrojenik etkiye ilave olarak bazı türevlerin androjenik etkinliği nedeniyle Ö'lerin plazma lipit fraksiyonu üzerindeki etkilerini antagonize ederler ve tersine çevirebilirler (45).

Lp(a), hem lipoprotein hem de %80 plasminojen analogu olarak pıhtılaşmayı etkileyen bir maddedir (72). Kolesterolde zengin bir plazma lipoproteinidir. Çeşitli çalışmalar Lp(a)'nın myokard infarktüsü ve ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (73-75). LP(a)'nın 30mg/dl üstünde olması aterosklerotik vasküler hastalık riskini artırır. Lp(a) düzeyleri erkeklerde menopoz öncesi kadınlardan daha yüksektir (72).

Ö'ler endokrin ve parakrin yollarla adipoz doku ve karaciğer hücrelerine transfer edilir. Ö'ler bu dokularda androjenlerden de sentez edilir. Adipositlerdeki 17β E₂ uzun yağ asidi zincirlerinin esterleri olarak depolanır. Gonadlardan daha az oranda olmak üzere adiposit ve hepatositlerde ÖR'inin olduğu kanıtlanmıştır. Adipoz dokuda E₂'ün lipoprotein lipaz ve hormon duyarlı lipaz üzerine etkisi vardır. Ayrıca Ö'ler hormon duyarlı lipaz aktivitesini arttıran diğer hormonların salınımını da artırarak indirekt etki gösterirler. Bu hormonlar, katekolaminler, growth hormon ve glukagon'dur. E₂ karaciğerde, VLDL ve HDL için gerekli olan yapısal apoproteinlerin sentez hızını da regüle eder. 17β E₂, apoA-I, apo A II sentezini stimüle ederken apo B-100 sentez hızını azaltır. Apo-I, apo-II ihtiva eden HDL fraksiyonu, karaciğere direkt ya da indirekt kolesterol taşınmasında ve şilomikronlar ile VLDL degradasyonu için gereklidir (76).

KVH için obezite bir risk faktörüdür (72,77). Vücut kitle indeksi 29 veya üzerinde ise zayıf bir kadına göre risk üç kat artar. Risk artışının önemli bir kısmı, obesitenin kan basıncı, glukoz toleransı ve lipit seviyelerine olan etkisine bağlanır (72).

Obesitenin tipide KVH için bağımsız bir risk faktörüdür. Premenopoz dönemde periferik yağ dağılımı Gynoid tipdeyken, erkeklerde ve postmenopoz dönemde periferik yağ dağılımı Android tipindedir. Android yağ dağılımı olan kadınlarda, HDL-C seviyelerinde düşme, insülin rezistansında artma, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) seviyelerinde azalma vardır. Android vücut yağ dağılımı, artmış KVH riski ile beraberdir. Vücut yağ dağılımının

menopozdan sonra değişmesi, Ö'in bu olayda rolü olduğunu düşündürür. Sonuçta ÖYKT ile sağlanan periferel yağ dağılımı azalmış KVH riski ile beraberdir (72).

Bugün kabul edilen gerçek, menopoz dönemindeki ÖYKT'nin lipoprotein düzeylerini iyi yönde modifiye ederek kadını koroner hastalıktan koruduğu şeklinde (78,79). Oral yoldan alınan Ö'lerin lipit ve lipoproteinler üzerine olan olumlu etkileri diğer kullanım yollarına göre daha belirgin olmaktadır. Oral yoldan alınan doğal E₂ hızla gastrik mukozadan emilir ve enterohepatik sirkülasyona geçerek karaciğere ulaşır, buradan da sistemik dolaşıma geçer. E₂ün hepatik geçişi karaciğerde çeşitli globulin ve lipoproteinlerin (HDL-C, anjiotensinojen, hormon bağlayıcı protein) yapımını artırmaktadır (first pass effect-ilk geçiş etkisi). Bu lipoprotein seviyelerindeki değişimler kardiyovasküler sistemde etkili olmaktadır. Lipit metabolizmasını iyileştirici bu etki oral Ö kullanımının avantajlarındandır. Öte yandan transdermal uygulamalarda Ö karaciğere uğramadan direkt sistemik dolaşıma geçmektedir. Karaciğer üzerinde olumsuz metabolik etki yapmayan transdermal tedavinin bir dezavantajı, LDL-C ve total kolesterolda kısmi azalma olmasına karşı, koruyucu kolesterol olarak bilinen HDL-C düzeylerinin değişmemiş olmasıdır (80,81). Bu nedenle ÖYKT olguya göre bireyselleştirilerek verilirken, olgunun lipoprotein düzeylerinin göz önünde bulundurulması, seçilecek tedavinin bunlara göre başlatılması ve Ö'in veriliş yolunun olguya göre saptanılması en uygun yaklaşım olacaktır.

Ö'ler, HDL düzeyini artırmaları sonucu dokulardan karaciğere kolesterol taşınmasını artırmaları nedeniyle safra içinde kolesterol itrahını hızlandırır. Sonuç olarak, safranın kolesterol doygunluğunu artırır ve kolesistopatiye zemin hazırlar. Uzun süre Ö'le tedavi edilen postmenopozal kadınlarda kolesistektomi insidansı 2,5 kez artmıştır (45).

Hayvanlarda da Ö'nin atherosklerozisi azalttığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (8). Ö'nin plasma lipit seviyelerine etkisini çalışan araştırmacılar plasma kolesterolünü, insanlardan farklı olarak LDL'nin değil HDL'nin daha fazla ihtiva ettiğini, Ö'nin hem LDL-C hem de HDL-C'ü azalttığını bildirmektedirler (82-84). İnsanlardaki gibi, sıçanlarda da Ö'lerin kolesterölü nasıl düşürdüğünü açıklayan moleküler mekanizmayla ilgili açıklama çok azdır. Ö'in farmokolojik dozlarının sıçan karaciğer LDL reseptörlerini up-regüle ettiği insan karaciğer homojenatlarında da LDL bağlanması serum Ö konsantrasyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (86-87). LDL

reseptörlerinin regülasyonu, transkripsiyonal ve postkripsiyonal mekanizmalarla olmaktadır (85,86,88). Ö'nin lipit azaltıcı etkisini klasik ÖR ile olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. Antiöstrojen olan tamoxifen ve raloxifen karaciğerde Ö agonistleri gibi etkiyerek sıçanlarda plasma kolesterolünde, insanda da LDL'de azalma yapmaktadır (83,89-91).

Sıçanlarda Ö tedavisinden sonra plazma LDL-C ve HDL-C'ün azalması, insanlarda ise plazma HDL-C'nin artması LDL-C'nin ise azalması şu şekilde açıklanmaktadır: Sıçan HDL'si insandan daha fazla apoprotein E ihtiva etmektedir. Sıçan LDL reseptörleri ise apoprotein E'ye karşı yüksek affiniteye sahiptir. Apoprotein E ihtiva eden HDL, sıçan kanında insanınkinden daha fazla temizlenmektedir (82). Sıçanlarda HDL'nin daha az olmasını açıklayan diğer bir mekanizma ise HDL metabolizmasına etkili enzimlere Ö'nin etkisidir. Ö'ler sıçanlarda lipoprotein lipaz aktivitesini azaltır (92,93). Azalan LPL aktivitesi de plazma HDL seviyesini düşürür. Bunun yanında insanlarda Ö'le tedaviden sonra hepatik lipaz down-regüle edilirken, sıçanlarda regüle edilmez (94,95). Ö insanlarla, sıçanlar arasındaki lipit üzerine bu farklı etkileri yanında LDL' yi düşürmede benzer etki mekanizmasına sahiptir. Sıçanlarda LDL reseptörü up-regüle edilir, benzer regülasyon insan karaciğer hücrelerinde de görülür. Bazı çalışmalar Ö'nin transdermal uygulamasının plazma kolesterol seviyesine az etkidiğini bildirirken, diğerleri Ö'lerin oral ya da transdermal yolla verilmesinin plazma kolesterolünde aynı etkiyi oluşturduğunu ifade etmektedirler. Lundeen ve arkadaşları da sıçanlarda Ö'nin kolesterol düşürücü etkisine Ö'in karaciğere direkt ya da indirek geçmesinin etkili olmadığını bildirmektedir. Aynı çalışmacılar Ö'lerin lipit üzerine etkilerini klasik ÖR yoluyla yaptığını ama ÖR yolunun dışında da bir yol olup olmayacağını araştırılması gerektiğini bildirmektedir (16).

2.3.2. HEMOSTATİK SİSTEME ETKİSİ:

KVH'ların patogenezinde hemostatik sistemin önemli rolü vardır. İskemik kalp hastalığında artan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) fibrinolitik hipofonksiyon sebebidir. Postmenopozal kadınlarda faktör VII, fibrinojen düzeyi ve PAI-1 aktivitesinde artış olmaktadır. Overektomize ve postmenopozal kadınlarda F VII de %10, fibrinojende %10-40, fibrinojen aktivitesinde %20-%30'luk artış bulunmuştur; diğer yandan F V, F VIII, platelet sayısı ya da protrombin zamanında bir değişiklik gözlenmemiştir (55).

ÖYKT'nin hemostatik sistem üzerine olan etkileri yoğun olarak çalışılmış, bazı çalışmacılar ÖYKT'nin hemostatik parametreleri değiştirerek KVH'ları azaltabileceğini bildirmiştir (55).

Çeşitli koagülasyon ve fibrinolitik proteinlerin hepatik gen ekspresyonları Ö ve ÖR'leri tarafından da regüle edilir. Sürekli Ö tedavisi, antikoagülan proteinlerden antitrombin III, protein S'yi ve plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltır. Ö antifibrinolitik protein plazminojen-aktivatör inhibitör tip 1'i de azaltır ve yüksek serum Ö konsantrasyonları fibrinoliziste artmış bir potansiyelle ilişkilidir (47). Plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) insanda fibrinolizisi inhibe eden asıl antagonistlerdendir. Bu antagonizmi, doku plazminojen aktivatör (t-PA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü inhibe ederek sağlar (96,97). PAI-1 ateromatöz arterlerin hücrelerinde oldukça fazla bulunmuştur (98). The Framingham Off-spring Study'nin yaptığı çalışmada ve diğer bazı çalışmalarda postmenopozal kadınlarda, premenopozallardan daha yüksek seviyede PAI-1'in olduğu gösterilmiştir (99,100). HRT'nin PAI-1 etkin bir şekilde azalttığı son yıllarda yapılan çalışmalar ile desteklenmektedir. HRT PAI-1 aktivitesini azaltırken plazminin fibrin yıkım ürünü olan D-dimeri artırmaktadır (100-105).

Plazma fibrinojen konsantrasyonlarının, Ö replasmanı ile azaldığını bildiren pekçok çalışma vardır (100,101,106-110). Bazı çalışmacılar Ö replasmanının koagülasyon faktörlerinden F VII'yi azalttığını bildirirken (100,107,109), bir çalışmacı FVII' yi artırdığını (101), bir diğeri FVII'yi değiştirmedığını (102) bildirmiştir. Ayrıca karaciğerde faktör II, IX, X gibi koagülasyon faktörlerinin sentezini artırdığını bildiren yayınlar da vardır. Lp(a) seviyesinin artması fibrinolitik sistemin çalışmasını azaltır. Çünkü, plazminojenin yapısına çok benzeyen Lp (a), fibrinolizisi azaltır, ateroskleroz oluşumunu artırır (111). HRT'siyle Lp (a) daki azalma iki çalışmacı tarafından belirtilmiştir (45,101,112). Ö'nin hemostatik etkileri, veriliş şekline, siklik ya da sürekli olmasına, birlikte kullanılan (HRT'de) progesteron çeşidine bağlı değişiklikler göstermektedir. Yüksek dozda Ö'le yapılan tedavide tromboembolizm oluşabilir, yerine koyma tedavisi için kullanılan dozlarda, eğer hastada venöz tromboembolizm için risk faktörü yoksa böyle bir sorun ortaya çıkmaz (45).

2.3.3. İNSÜLİN REZİSTANSINA ETKİSİ:

Herkesinde bildiği gibi koroner kalp hastalığı diabetle kuvvetli ilişkilidir.

İnsülin rezistansı, insülinin etkisine hedef doku sensitivitesindeki rölatif azalma olarak tanımlanır ki bu, dolaşımında insülin konsantrasyonunun artması demektir. İnsülin rezistansının artması sonucu oluşan hiperinsülinemi koroner kalp hastalığı için riski artırır. Ö verilmesi insülin sekresyonunu ve sensitivitesini artırır. Progesteronlar ise pankreatik insülin sekresyonunu artırır; fakat bu etkileri Ö'den farklı olarak, onların insülin rezistansını artırmalarından dolayıdır. Progesteronların etkisi kısmen kullanılan progesteronun androjenitesine bağlıdır.

Android yağ oranı insülin rezistansı ile korelasyon gösterir. Menopozda android yağ oranında önemli bir artış, gynoid yağ oranında ise önemli bir azalma vardır. HRT, serum lipit ya da lipoproteinlerden bağımsız olarak gynoid yağ dağılımını iyileştirici yönde değiştirerek abdominal yağdaki artışları engeller (yani android yağ oranını azaltır). Vücut yağının yeniden dağılımının düzenlenmesindeki bu yararlı etkisinin KVH'da azalan riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir (55).

2.3.4. ANTIOKSİDAN ETKİSİ:

Ö yağda çözünen bir hormon olup, membran fosfolipitleriyle direk etkileşip membran akışkanlığını düzenleyebilir. Fenolik A halkasında hidroksil grubu taşıma özelliği olan E vitamini yapısına benzediği için serbest radikallerin indüklediği lipit peroksidasyon zincir reaksiyonlarını engelleyebilir (113,114). Serbest radikallerin normal endojen yapımı, yararlı ve zararlı etki oluşturmaktadır. Serbest radikallerin aşırı yapımı, lipit peroksidasyonu ve bunun sonucu olarak da membran hasarını artırır. Endojen antioksidanlar da serbest radikallerin oluşturduğu bu hasarı azaltır ya da durdurur. Ö de bir antioksidan gibi etkiyle, serbest radikal seviyesini azaltabilir.

Bilateral overektomiden sonra dişi farelerin serum ve karaciğerlerinde lipit peroksit seviyesi artmıştır. Bu artış, Ö verilmesiyle düzelmiştir. Aynı etkiler bilateral overektomili ve Ö verilen kadınlarda da gösterilmiştir (115). In vitro şartlarda, fizyolojik konsantrasyondaki Ö'in plazma LDL kolesterolün oksidasyonunu inhibe ederek lipit peroksidasyonunu azalttığı bildirilmektedir (116,117). Bilindiği gibi düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından LDL'nin emiliminin artmasıyla linoleik asit hidroksiperoksidi de artmaktadır (118). Yüksek aktiviteli hidroksi radikalleri de aorta ve diğer damarlardaki endotel hücrelerini haraplamaktadır. Suprafizyolojik dozda Ö,

iskelet kası, kalp kası ve kalple ilişkili hücrelerde de membran hasarını azaltmıştır. Bu etkisini aerobik egzersiz ya da antioksidan eklenmesindeki gibi antioksidan kapasiteyi artırarak yapabilir (119). Ö'in bu antioksidan etkisi in vitro şartlarda yüksek dozlarda Ö'le gösterilmiştir. Acaba normal fizyolojik dozlarda da bu etkiyi oluşturmada mıdır? Fizyolojik dozda uzun süreli ve kısa süreli 17β Estradiol verilen postmenopozal kadınlarda, LDL kolesterolün oksidasyonu azalabilmektedir (120). Ö'in bu antioksidan etkisi süperoksidin lokal yapımı ve degradasyonunu regüle eden enzimlerin genlerinde yaptığı ÖR yollu değişikliklerle olabilir (121).

Bilateral overektomili Wistar sıçanlara yalnız E₂ ya da E₂+ medroxyprogesterone (MPA) verilmiş, kastrasyondan 15 gün sonra lipid peroksidasyonunda (MDA) değişiklik gözlenmezken, vitamin A, E, katalaz ve SOD aktivitesi artmıştır. ÖYKT yapıldığında MDA'da, katalaz ve SOD aktivitelerinde azalma görülürken vitamin A-E konsantrasyonları değişmemiştir. E₂+MPA birlikte verildiğinde ise yalnız E₂ verilenlerdeki değişiklikler gözlenmezken, sadece katalaz aktivitesi azalmıştır (122).

2.3.5. DAMAR ÜZERİNE DİREKT ETKİLERİ:

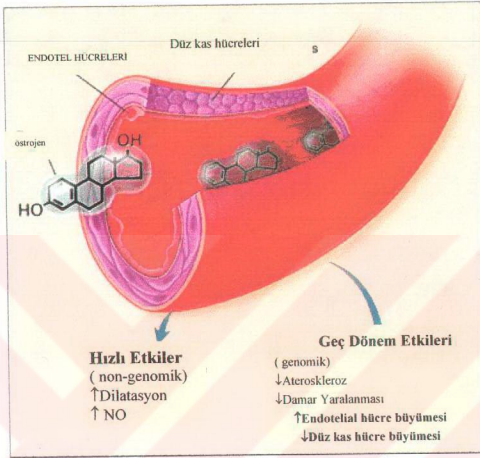
Kan damarı endotel hücreleri anti- platelet agregasyon maddesi ve vazodilatatör olan prostasiklin ile vazokonstriktör olan endotelin gibi belli maddeleri yapar. Deneysel hayvan çalışmalarında Ö'nin düz kas proliferasyonunu önlediği, platelet agregasyonunu inhibe ettiği ve arteryel düz kas hücreleri tarafından elastik kollejen fibril yapımını ve prostasiklini artırdığı görülmüştür (55).

Ö, damarlar üzerine uzun ve kısa süreli etkilerini direk vazomotor tonusu regüle ederek gerçekleştirir. Ö uzun süreli verilmesi renin, anjiotensin konverting enzim ve endotelin-1'in plazma düzeyinin azalmasıyla ilişkilidir ve Ö'in uzun süreli kullanımı plazmada NO' in endotelin 1'e oranını artırdığı kadar, anjiotensin II reseptör tip 1'in damar gen ekspresyonunu azaltır. Bu değişikliklerin net etkisi vazodilatasyonu oluşturmaktadır (46).

Hayvan modelleri ve insanda yapılan birkaç araştırmada Ö ve progesteron veriliminden sonra uterin kan akımında artış olduğu, yalnız progesteron verildiğinde ise azalmanın olduğu tespit edilmiştir. Postmenopozal kadınlarda Ö vulvar kan akımını % 50 artırırken, 10 mg metoksiprogesteron asetat azaltmaktadır. Konjuge doğal Ö'le birlikte doğal progesteron şeklinde HRT verilen postmenopozal kadınlarda uterin kan akımının arttığı görülmüştür. Artmış kan akımının azalmış damar direnci

nedeniyle oluştuğuna inanılıyor. Normotensif potmenopozal kadınlarda E₂ ile uzun dönem tedavi sonucu karotit arterin pulsatil indeksinde azalma görülmüştür (55).

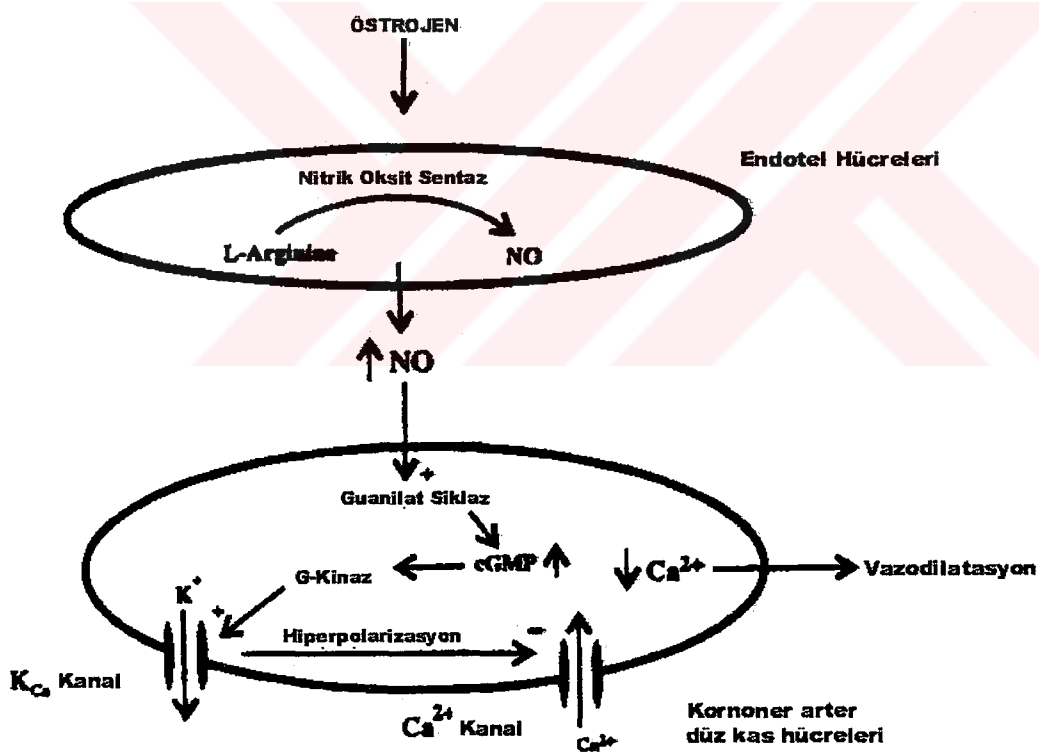
Ö'in damar üzerine direk etkileri hızlı ve uzun dönem şeklinde, iki yolla olmaktadır (Şekil 7).



Şekil 7- Östrojenin damar üzerine direk etkileri (Mendelsohn ME, and Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999)

1-Hızlı, nongenomik etkileri: Normal kan damarlarında endotelium, vazodilatasyona sebep olan nitrik oksit (NO)'i; çeşitli stimuluslara cevaben salar. NO salınımının azaldığı disfonksiyonel endoteliumlu kan damarlarında bu stimuluslar düz kas kontraksiyonuna ve paradoksal vazokonstriksiyona sebep olur. Ö'ler kısa dönem vazodilatasyona endotelium bağımlı ve bağımsız yollarla sebep olabilir. Bu hızlı etkiler gen ekspresyonunu gerektirmeyen değişikliklerdir. Ö'lerin hızlı vazodilatasyon etkilerinin mekanizmaları iki konuda yoğunlaşmıştır; 1. İyon kanalları fonksiyonu üzerinden 2. NO üzerine etkileriyle.

a) **İyon kanalları üzerinden etkisi:** Vasküler düz kas hücrelerindeki iyon kanalları, hücre içi ve dışına K^+ , Na^+ ve Ca^{+2} iyonlarının akımını sağlayarak düz kas hücrelerinin dinlenme durumundaki ve kasılma durumundaki elektriksel potansiyellerini belirler. Suprafizyolojik konsantrasyonlarda Ö, hücre membranlarına ya da L-tipi Ca^{+2} kanallarını etkileyerek ekstrasellüler Ca^{+2} 'un DDKH' lara girişini (akışını) inhibe eder. Fakat Ca^{+2} kanallarına bu etkisi için Ö'nin yüksek konsantrasyonu gerekmekte ve çeşitli Ö derivelerinin spesifitesi olmaksızın bu etkisini yapması, bunun farmakolojik fenomen olduğunu göstermektedir. Fizyolojik konsantrasyonda Ö, Ca^{+2} 'un aktive ettiği K^+ kanallarını açarak NO ve cGMP'yi stimüle eder; böylece düz kas gevşer ve vazodilatasyon oluşur (Şekil 8) (47). Ö'in, DDKH kontraksiyonuna inhibitör etkisinin bir kısmı potasyum kanallarını aktive etmesi nedeniyle olabilir (6).



Şekil 8- Östrojenin iyon kanalları üzerine etkisi

Ö'nin Ca^{+2} antagonistik etkisi ÖYKT'nin faydalı etkilerinden birini gösteren bir hipotezdir. KVH olan hastalara uzun dönem Ca^{+2} antagonistleri verilmesinin

ateromun progresyonunda azalma yaptığı biliniyor. Ö, nifedipin ve nikardipin gibi Ca^{+2} antagonistik özelliğiyle kardioprotektif etkisini göstermektedir (55).

Sentetik Ö olan, dietilstilbestrol, köpek koroner arteri DDKH'sinde hiperpolarizasyona neden olur; DDKH'e giriş rezistansı azalmıştır ve external potasyuma membran potansiyelinin bağıllığı artmıştır, ayrıca artmış potasyum hareketini içerir. Patch-klemp çalışmaları domuz koroner arter DDKH'sinde östradiolün fizyolojik düzeylerinin, geniş Ca^{+2} bağılı K^{+} kanallarını (K_{Ca}) aktive edebildiğini göstermiştir. Sıçanda, iberiotoksin K_{Ca} kanalları blokörüdür ve intakt dışıdan alınan koroner arterlerin kontraksiyonunun overektomize dışıdan alınandan daha büyük olmasına sebeptir. Bu kanallar E_2 mevcudiyetinde aktive olurlar (6).

E_2 , hücre kültüründe DDKH'nin istirahat membran potansiyelini hiperpolarize eder. E_2 akut olarak DDKH'de mevcut olan voltaj bağılı T ve L tip kalsiyum kanallarını azaltarak muhtemelen hiperpolarizasyona katkıda bulunur ve bu şekilde myokardial ve vasküler kontraktileti azaltmış olur. Bununla beraber E_2 aynı zamanda anjiotensin-II ve norepinefrine kontraktıl cevabı ve intrasellüler depo bölgelerden Ca^{+2} 'un salınımını primer olarak artıran ajanları azaltır. Böylece E_2 DDKH divalent katyon metabolizmasını multipl etkiler (6).

b) Nitrik oksit üzerinden etkisi: Normal endotelium NO sekrete eder, bu da DDKH'ni gevşetir ve platelet aktivasyonunu inhibe eder. Kültüre edilmiş endotelial hücrelerde Ö'nin fizyolojik konsantrasyonu gen ekspresyonunu değiştirmeksizin NO'in hızlı salınımına neden olur. Ö'nin bu hızlı etkileri tanımlanmamış bir ÖR'ü ile mi yoksa ÖR'den birinin bilinmeyen bir etkisiyle mi olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Son 20 yıldır, damar ve damar dışı hücrelerde steroid hormonu için hızlı hareket eden membran reseptörünün varlığı kabul edilmekte fakat bu reseptörlerin hiçbiri ne izole edilmiş ne de klonlanmıştır.

Bundan ayrı olarak, damar hücrelerinde Ö'nin hızlı etkileri muhtemelen plazma membranına yerleşmiş nongenomik yolla, hızlı olarak NO sentazı (NOS) aktive edebilen, bilinmeyen ÖR'ü yoluyla olabilir. Bu düşünce, endotelial hücrelerde, Ö'in indüklediği NOS aktivitesinin stimülasyonunun spesifik ÖR antagonistleriyle bloklanması ve tirozin kinaz yoluyla ya da mitojenin aktive ettiği protein kinaz sinyalleri yoluyla ÖR'nin endotelial NOS direkt aktive edebileceği gözlemlerine dayanarak ortaya çıkmıştır. Hızlı etkiler gen ekspresyonunu gerektirmemekte fakat ÖR ile etkileşerek, heatshock (sıcakşok) protein gibi proteinler ihtiva edebilir ki bu protein ÖR'ne ya da NOS'a bağlanarak onu aktive eder. Böylece gen ekspresyonu

üzerine Ö'nin uzun süreli etkilerini kolaylaştırarak aracılık eden, bir transkripsiyon faktörü gibi etki de gösteren ÖR_α, bu yeni değişik etkiyle Ö'nin neden olduğu hızlı vazodilatasyondan kısmen sorumludur. Ö, in vitro ve in vivo şartlarda kolesterolle beslenen overektomize primatlarda ve diğer hayvanlarda hızlı olarak koroner vazodilatasyona neden olmuştur. Ö, postmenopozal kadınlarda ve bazı çalışmalarda erkeklerde koroner ve brakial arterlerde dilatasyon oluşturur. Postmenopozal kadınlarda 17β E₂'ün sublingual verilmesi, iskemi oluşmadan önceki treadmill egzersiz süresini artırır. İnsanlarda kısa süreli vasodilatör etkilerini, Ö, daha çok NO yapımını artırarak oluşturmaktadır (46). Ö damar duvarına direk gevşetici etkisi de vardır. Yapılan insan ve hayvan deneyleriyle bu durum ispat edilmiştir. İzole insan ve tavşan koroner arterlerinde 17β E₂ ile damar düz kasında gevşeme gözlenmiştir (123).

2 -Damarlar üzerine uzun süreli etkileri :

a) Damar tonusunu regüle eden genlere etkileri: Ö, prostasiklin sentaz ve NO sentaz gibi önemli vasodilatör enzimlerin gen ekspresyonunu artırır. Ö'nin bazı hızlı etkileri, damar dokusunda bu enzimler için gen ekspresyonundaki uzun süreli artışlar nedeniyle olabilir. Mesela uzun süreli Ö terapisi yapılmayan hayvanlardan elde edilen damar halkalarındaki vasokonstriksiyonu Ö tersine çevirmiştir; fakat uzun süre Ö'e maruz bırakılmış overektomize hayvanların vasküler halkaları Asetilkoline (Ach) kasılma cevabı vermemiştir. Bu etkiler muhtemelen NOS geni yada genlerinin ekspresyonundaki uzun süreli artışlar yoluyla olabilir. Ö, NOS'ın istenen formu için gen ekspresyonunu artırma yoluyla NO'nin elde edilebilirliğini artırabilir. Farelerde, ÖR_α'nın genetiksel bozukluğu düşük damar NO düzeyine de neden olur. Ö'nin uzun süreli verilmesi, insan dışındaki primatlarda, postmenopozal kadınlarda, anjina ve normal koroner arterli postmenopozal kadınlarda, erkekte kadına geçen transeksüellerde Ach'nin yaptığı vazodilatasyonu artırmıştır. Genç bir erkekte fonksiyonel ÖR_α'nın olmadığı ve brakial endotel bağımlı relaksasyonun bozulduğu ve erken koroner kalsifikasyonun geliştiğini rapor eden bir vaka takdimi, ÖR_α'nın endotelial NOS aktivitesi için önemli olduğu hipotezini desteklemektedir (46).

b) Vasküler yaralanma ve aterosklerozis üzerine cevaba etkileri:

Premenopozal kadınlarda ateroskleroz insidansının erkeklerden az olduğu ve menopoza sonra arttığı epidemiyolojik çalışmalarla ispatlanmıştır (17). Deneysel ateroskleroz, hayvan arterlerinin balonla hasarı yapılarak geliştirilmektedir (124).

Balonun şişirilmesiyle endotelyum uzaklaştırılmakta, etkilenen damarın uzunluğu boyunca DDKH'nin intimal migrasyon/proliferasyonu artmaktadır (125).

Balonla hasarlanan tavşan abdominal aorta ve iliak arterindeki myointimal kalınlık Ö ile inhibe edilmiştir. Prostanoidlerin ve NO'nin, Ö'nin bu proliferatif etkisinde rolü yok görünmektedir, çünkü ER α 'nın olmadığı (ERKO) farelerde damar hasarına karşı Ö'nin koruyucu etkisi devam etmektedir (126) ki ERKO farelerde damardan NO salınımı çok azalır (127).

Yapılan başka bir çalışmada her iki cins sıçan gonadektomize edildiğinde, balonla hasardan sonra Ö'le muamele, damar myointimal proliferasyonunu önemli derecede azaltmıştır; fakat intakt dişilerde neointimal kalınlık gonadektomizelerden daha düşüktür. Erkek ratlardaki myointimal proliferasyon gonadektomi ya da gonadektomi+testesteron'dan etkilenmemiştir. Erkek ratlardaki DDKH'nin proliferasyon derecesi intakt dişi ratlarınkinden daha fazladır (128).

Ö, onun metabolitleri ve progesteronun erkek ve dişi sıçanlarda kardiyak fibroblast büyümesini inhibe ettiği bildirilmektedir. Ö, in vitro ve in vivo şartlarda endotel hücre büyümesini artırır (128,129). Vasküler yaralanmadan sonra Ö'nin indüklediği hızlı reepitelizasyon damardaki endotelial growth faktörün lokal artışı sebebiyledir. Endotelial hasar damar endotelinde apoptozise de neden olabilir, ki bu hücre ölümünün farklı bir morfolojik tipidir. Ö, ÖR'lerine bağımlı olarak kültüre edilmiş insan endotelial hücrelerinin apoptozisini de inhibe etmektedir (46). Overektomize dişi Wistar sıçanlara Ö replasmanı, apoptotik damar endotel hücreleri oranını %50 azaltmıştır. Bu etkisini damar endotel hücrelerini artırıp neointima oluşumunu azaltarak gerçekleştirmiştir (7).

Başka bir çalışmada, H₂O₂ hasarından sonra, Ö replasmanının neointima oluşumunu azalttığı görülmüş, bunu da Ö'nin damar endotel hücrelerinin rejenerasyonunu artırması ve damar endotel hücrelerinin apoptozisini inhibe etmesine bağlamışlardır (7). Daha önceden de bildirildiği gibi damar endotel hücrelerinin rejenerasyonu sırasında DDKH'nin migrasyon ve proliferasyonu Ö tarafından inhibe edilmektedir (17). Bütün bu açıklamalar, Ö'nin neointima formasyonuna etkisi; damar endotel hücrelerinin apoptozisi ve rejenerasyonu ile DDKH'nin migrasyon ve proliferasyonunu inhibe eden sinerjistik etkileri yansıtmaktadır.

Hayvanlardaki çalışmalar, yaralanmalardan sonra, Ö'nin endotelial hücrelerin yeniden büyümesini artırdığı ve karotid arterler ve aortanın vasküler lezyonların

boyutunu azalttığını ve karotid arterlerinde damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (46).

Ö, nin bu yararlı etkileri yüksek doz progesteronla bloklanır; düşük dozları ise bloklamaz. Ö'nin sadece kastre edilmiş erkek sıçanlarda protektif olduğu görülmüş, fakat intakt erkek sıçanlarda ise böyle bir etki görülmemiştir; ama apolipoprotein E eksik erkek farelerde aterosklerozisi engellemiştir. Kardiyak allogreftli tavşanlarda yapılan çalışmada Ö, myointimal proliferasyonu inhibe etmiş, majör-histokompatibility-kompleksinin vasküler ekspresyonunu ve immün hücrelerin infiltrasyonunu azaltmıştır (46).

2.4. ÖSTROJENİN KAN BASINCINA ETKİSİ:

Hipertansiyon kardiovasküler risk faktörleri içerisinde prevalansı bilinen ve en güçlü risk faktörlerinden birisidir. Erken menopoz diyastolik kan basıncında rölatif selektif artışla ilişkilidir (55).

İnsan ve hayvanlarda, Ö'in kan basıncı (KB) ve kalp hızı (KH)na etkisini araştıran pekçok çalışma bulunmakta olup alınan sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Farklılıkların sebebi kullanılan Ö'in tipi, süresi, dozu, progesteronla birlikte verilmesi yada çalışmanın in vivo yada in vitro şartlarda yapılmasına bağlı olarak değişmesinden kaynaklanmaktadır. 17β E₂ overektomize sıçanlara uygulandığında ortalama arteryel kan basıncında (OAKB) önemli bir değişme yapmadığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada kronik uygulanan Ö'in anjiyotensin II (AngII) , norepinefrin (NE) ve arjinin vazopressin (AVP) gibi basınç artırıcı ajanların etkisinde herhangi bir değişme yapmadığı da belirtilmiştir (130).

Kronik 17β E₂ verildiği overektomize koyunlarda OAKB , total periferik rezistans (TPR) azalmış, kardiyak output (KO) ise artmıştır (131). Maymunlara kronik verilen Ö ise OAKB'nı değiştirmemiş fakat KO'yu artırmış, TPR'ı azaltmıştır (132). Kronik kalp yetmezliği geliştirilen sıçanlara 17β E₂ kronik uygulanması; OAKB, KO, sol ventrikül sistol sonu basıncı, sol ventrikül diyastol sonu basıncını azaltmış fakat TPR'yi değiştirmemiştir. 17β E₂, NO sentaz inhibitörü L- NAME'nin presör cevabını artırırken, asetilkolin (Ach)in depresör cevabını azaltmış fakat Sodyum nitroprussit (SNP) ve NE'nin cevaplarını etkilememiştir (133). İn vitro bir çalışmada uzun süreli 17β E₂, Fenilefrin (FE), seratonin ile, Ca⁺², K⁺un geliştirdiği gerimi %13-17 azaltmıştır. FE, seratonin ve Ca⁺²un sensitivitesini etkilemezken K⁺unkini %20 azaltmıştır. Ach sensitivitesini etkilemeksizin maksimum gevşeme etkisini %10

artırmıştır. Akut Ö muamelesi, torasik aortada yine 4 kontraktıl ajanın geliştirdiği gerimi azaltmış olup özellikle FE ve seratonine sensitiviteyi azaltmıştır. K⁺a sensitiviteyi değiştirmezken Ca⁺²a sensitiviteyi önemli derecede azaltmıştır (endotelsiz damarda). Uzun süreli Ö, Ach'in maksimum gevşetici etkisini %10 azaltırken sensitivitesini değiştirmemiştir. Akut uygulamada ise ne gevşeme etkisini ne de sensitiviteyi etkilememiştir. Öyleyse uzun süreli etkiyi Ö, daha çok NO salınımını artırarak vazokonstriktör cevabı deprese ederek yapmaktadır. Ca⁺²'suz ortamlarda Ö'in FE'nin vazokonstriktör etkisini azaltmaması 17β E₂'ün damar düz kaslarındaki voltaj duyarlı Ca⁺² kanalları (L tipi)ni inhibe ederek vazokonstriktör ajanların cevaplarını azalttığı belirtilmektedir (4).

Ö'lerin koroner dolaşıma direkt etki ederek vazodilatasyonu sağladığı da bildirilmektedir (134). 17β Estradiol koroner kan akımını dişi sıçan kalbinde %40, erkek sıçan kalbinde ise %25 artırmıştır. L-NAME uygulanması 17β E₂'ün maksimal vazodilatasyon cevabını etkilememiştir. Prostaglandin sentaz inhibitörü diklofenak 17β E₂'ün maksimal vazodilatasyon etkisini azaltmıştır. K⁺, ATP bloklayıcısı glibenklamid de kısmen Ö'in vazodilatasyon cevabını azaltmıştır. Ca⁺² kanal antagonisti nifedipin uygulanması ise Ö'in vazodilatasyon etkisini tamamen ortadan kaldırmıştır. Bu çalışmanın sonuçları ise şunları düşündürmektedir. Ö'in koroner dolaşıma etkisi NO'den çok Ca⁺² kanal blokajı, prostaglandin sentezi ve K⁺ kanal aktivasyonu ile sağlanmaktadır (135).

Overektomize spontan hipertansif sıçanlar (SHS), Ö replasmanı yapılan SHS'lar ile kontrol grubunun sıçanları arasında kan basıncı, endotelial NO sentaz mRNA ekspresyonu ve salınımı bakımından fark bulunmamıştır (136). Kronik Ö replasmanı yapılan bilinçli sıçanlarda ise overektomize sıçanlara kıyasla kan basıncının 13 mmHg daha düşük olduğu bulunmuştur. Overektomize sıçanlarda artmış olan vasküler iletkenlik (kondüktans) de azalmıştır. Ö replasmanı overektomize sıçanlarda gözlenen düşük plazma nitrit/nitrat seviyelerini artırmıştır. Aynı çalışmada overektomize hayvanlarda plazma lipoperoksidlerindeki artışın, thiol grupları ve antioksidanlardaki azalmanın Ö replasmanı ile düzeldiği de belirtilmektedir (137).

Yine erkek SHS'lerde kan akımının indüklediği arteriyoler dilatasyon NO yokluğuna bağlı olarak önemli derecede azalmıştır. Overektomize dişi SHS, overektomize fakat Ö replasmanlı SHS'den elde edilen grasilis kas arteriollerinde

arteriyel dilatasyon incelenmiştir. Overektomize SHS'lerde arteriyel dilatasyon, overektomize Ö replasmanlı ve normal SHS'lilerden az bulunmuştur. Her 3 grupta da dilatasyon prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile %50 azaltılırken L -NNA (NOS inhibitörü) normal ve overektomize Ö replasmanlı SHS'lerde akımın indüklediği dilatasyonu önemli derecede azaltmıştır. NE kasılma cevabı overektomize SHS'lerde diğerlerine göre önemli derecede (%40) artmış olup bu farklılık L-NNA varlığında ortadan kalkmıştır. Yukarıdaki çalışmanın sonuçlarına uygun olarak dişi SHS'lerde de shear stresin indüklediği dilatasyon NO yoluyla olmaktadır (138). Bu iki çalışmanın sonuçlarını destekleyen başka bir çalışmada da , overektominin Ca^{+2} bağımlı NO sentazın down regülasyonuna neden olduğu bildirilmektedir.

Vazopressinin indüklediği kan basıncındaki artışın selektif Ö reseptör modülatörü raloksifen ile ve $17\beta E_2$ ile önlendiği gösterilmiştir (139). Renin-anjiyotensin sistem kan basıncını, sıvı ve elektrolit dengesini düzenleyen en önemli sistemlerden birisidir. Başka bir çalışma seks hormonlarının ekstrarenal dokulardan renin mRNA ve gen ekspresyonunu artırarak kan basıncını etkileyebileceğini bildirmektedir (140). İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalar Ö'in ACE aktivitesi, anjiyotensin I'in II'ye dönüşümü ile anjiyotensin tip I reseptör (AT1) gen ekspresyon ve yoğunluğunu azaltarak renin anjiyotensin sistemi etkileyebileceğini de tartışmaktadır. Fakat hormonun renin aktivitesine etkisi hala tartışmalıdır (141).

AT1 reseptör regülasyonu aterosklerozisin patogenezinde etkilidir. Ö eksikliğinde AT1 reseptör regülasyonunu araştıran bir çalışmada overektomize Ö replasmanlı SHS , overektomize SHS ve kontrol SHS'lerde kan basınçları arasında yine fark bulunmamıştır. Overektomiden 5 hafta sonra aortik preparatlarda endotelial disfonksiyon geliştiği, Ö replasmanı ile bunun düzeltildiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada Ö eksikliğinin damarda serbest radikal oluşumunu ve AT1 reseptör ekspresyonunu artırarak anjiyotensin II'nin kastırıcı etkisini artırdığı bildirilmektedir (136).

Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar otonomik tonusa seks farklılığının etkili olduğunu bildirmektedir (1,15,19,20,21). Özellikle baroreseptör refleks sensitivitesi (BRS) erkek ve postmenopozal kadınlara kıyasla premenopozal kadınlarda daha fazladır (142). Postmenopozal kadınlarda BRS ve KH'ı Ö replasmanından sonra, önemli bir değişiklik göstermektedir. BRS ve KH sempatovagal dengenin bir ölçütü olup , ileride gelişebilecek kardiyak aritmiler ve / veya kardiyak ölümlerin bir risk faktörü olarak kullanılabilir (143).

Ö'in periferik otonomik tonus üzerine etkisini araştıran diğer çalışmalar, dişilerde erkeklere kıyasla Ö'in presinaptik α_2 adrenoreseptörlerin yoğunluğunu ve fonksiyonunu azalttığını böylece plazma NE seviyesine ve buna bağlı NE'nin indüklediği presör cevapları azalttığını bildirmektedir (20,144).

Yine epidemiyolojik çalışmalar premenopozal kadınların daha düşük ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve koroner arter tıkanmasından sonra daha az fatal(ölümcül) aritmilere sahip olmasını Ö'e bağlı parasempatik tonustaki artmaya bağlamaktadır (20). Erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek sempatik tonus ve deprese edilmiş BRS olduğu bildirilmektedir (20). Ö reseptörleri beyinde, preoptik area, paraventriküler nükleus, ventrolateral medulla ve area postrema gibi kardiyovasküler regülasyonu sağlayan beyin merkezlerinde gösterilmiştir (145). Erkek ratlarda 2 saat boyunca vagal afferentlerin stimülasyonu plazma NE önemli derecede artırırken BRS'i azaltmıştır (19). Erkek ratlara Ö infüzyonu BRS'yi artırmış , vagal stimulasyondan sonra gözlenen BRS'nin düşmesini engellemiştir. Verilen alışmada Ö, erkek ratların OAKB'nı ve KH'ni etkilememiştir. Aynı alışmacı, sonuçlarını desteklemek amacıyla Ö enjeksiyonunu nükleus ambiguus (Kardiyovasküler düzenleyici nükleus) yaptığında OAKB ve KH (sadece bir doz dişında) etkilenmemiştir. Erkek sıçanlara Ö enjeksiyonu parasempatik sinir aktivitesini yükseltmiş, BRS'yi artırmıştır. Ö antagonisti ICI 182; 780 enjeksiyonu Ö'in indüklediği parasempatik tonusu ve BRS'i bloklamıştır. Ayrıca bu çalışmada Ö'in sempatik tonusa etkisi olmadığı da belirtilmektedir (20).

Aynı alışmacı grup bu konudaki çalışmalarını sürdürerek, bu defa kalbin otonomik tonusu ve refleks kontrolünü sağlayan diğer santral otonomik nükleuslara Ö'in etkisini araştırmışlardır. Erkek Sprague-Dawley sıçanların kardiyak barorefleksleri, Ö'in intermediolateral hücre gruplarının sempatik preganglionik nöronlarına etkiyen intratekal enjeksiyonu veya nükleus traktus soliterius (NTS), rostral ventrolateral medulla (RVLM) ve nükleus ambiguus (NA) bilateral enjeksiyonundan öncesi veya sonrasında FE'in uygulanımıyla uyarılmıştır. Kardiyak barorefleks Ö'in intratekal ve medüller enjeksiyonu ile artmıştır. NTS, NA ve intratekal alana Ö enjeksiyonlarında efferent vagal aktivite önemli derecede artmıştır. Selektif Ö reseptör antagonisti ICI182, 780 verilmesi bütün barorefleks fonksiyon ve otonomik tonustaki değişiklikleri ortadan kaldırmıştır (146). Aynı işlemleri dişi sıçanlarda yaptıklarında FE ile uyarma ya da uyarmama durumunda OAKB ve renal sempatik aktivite, Ö'in santral nükleuslardan NTS, RVLM, parabrakial nükleus,

santral amigdal nükleus ve intratekal alana enjeksiyonunda önemli derecede azalmıştır. Bazal KH ve efferent vagal parasempatik aktivite (VPNA), östrojenin; NTS, nükleus ambiguus, parabrakial nükleus ve intratekal alana enjekte edilmesiyle önemli derecede azalmıştır. FE'in kalp hızı ve VPNA'daki yaptığı değişiklikler Ö'in aynı nükleuslara enjeksiyonunu takiben artmıştır (147).

Sıçanlarda yapılan diğer bir çalışmada overektomize sıçanlara Ö verilmesi renal sinir aktivitesini (RSA), splanik sinir aktivitesini (SSA), KH'ni azaltmış fakat OAKB'nı değiştirmemiştir. Yukarıdaki sonuçlar Ö'in sempatik aktiviteyi azalttığını BRS'yi ise artırdığını göstermektedir (1). Bu çalışmacı ekip, bilinçli overektomize dişi sıçanlarda sempatik aktivitenin baroreflaks kontrolünde vazopressin (AVP) ile Ö arasındaki etkileşimi araştırmışlardır. Overektomize (Ov) sıçanlara Ö verilmesi OAKB'nı hafif düşürmüştü fakat KH'nı fazla değiştirmemiştir. Ov+Ö verilensıçanlara AVP yada FE verilmesinin OAKB, KH ve SSA'de yaptığı artışlar kıyaslandığında FE'nin etkisi daha büyüktür. Bu sonuçtan Ö'in sempatik aktivitenin baroreflaks kontrolünü, vazopressinin etkisini modüle ederek yaptığı çıkartılmaktadır (21).

Hayvan çalışmalarındaki sonuçlar ile insanlarda yapılan çalışmaların sonuçları da birbirini desteklemektedir. Yalnız postmenopozal kadınlarda, endometriyal kanser riski ve istenmeyen uterus kanamalarını artırması sebebiyle uzun süreli tek başına Ö kullanılması uygun bulunmamaktadır. Bu nedenle, bazı çalışmalar da progesteronla birlikte verilen Ö'in etkilerini açıklamaktadır.

Postmenopozal kadınlara intrakoronar 17β E₂ infüzyonu bazal koroner arter çapını, kan akımı ve direncini etkilememiştir. Ach'in koroner mikrovasküler vazodilatasyon cevabını potansiyelize ederek koroner rezistansı azaltmış, koroner kan akımını artırmıştır. Bu sonuç Ö'in endotel bağımlı vazodilatatör etkiyi artırdığını göstermektedir (22). Yukarıdaki ve hayvanlarda yapılan çalışma sonuçlarına uyan diğer bir çalışmada da uzun süreli Ö'le birlikte progesteron replasmanı yapılan postmenopozal kadınlardaki SB, DB ve damar kalınlığının HRT almayanlara kıyasla değişmediği fakat akımın indüklediği vazodilatasyonun HRT alanlarda arttığı bildirilmektedir (148).

Endotel kaynaklı vazodilatasyon, endotel kaynaklı prostasiklin, NO, hiperpolarize edici faktörle gelişebilir. Postmenopozal kadınlara kısa süreli konjuge Ö'in intravenöz verilmesi bazal OAKB, KH, ön kol kan akımı ve ön kol damar direnci etkilemiştir. Ach'in ve substance P'nin ön kol vazodilatasyon cevaplarını ÖYKT'si artırmıştır. L-NMMA Ach'in yükselttiği vazodilatasyon cevabı normale çevirirken

substance P'ninkini değiştirmemiştir (30). Bu sonuçlar postmenopozal kadınlarda 'in ön kol vazodilatasyonunu endotelden NO ve NO'in kullanılmadığı yolla yaptığını göstermektedir (14).

YKT, 'le birlikte progesteron replasmanı (HRT)'nin kan basıncına etkisi 24 saat kayıt alan ambulatory kan basıncı kayıtları ile değerlendirilmiştir. YKT ve HRT 24 saatlik ölçümde sırasıyla DB'ı 4-5 mmHg, SB'ı 6-9 mmHg, KH'ı dakikada 5-3 atım azaltmıştır. n kol damar direnci YKT ve HRT %18 azaltmış fakat ön kol damar direncinin NE, Anjiotensin II, Ach ve SNP'ye cevaplarını etkilememiştir (149).

Normotensif postmenopozal kadınlara semisentetik  verildiğinde (4 hafta) DB azalmış, düşük ve yüksek doz natural  alanlarda değişmemiştir. SB, verilen her 2 tip 'le de değişmemiştir. Gece boyunca SB , DB ve OAKB düşük doz natural ve semisentetik  alanlarda azalmıştır; fakat gündüz kayıtlarına göre kan basıncını, verilen  tipleri etkilememiştir. Bütün gruplarda plazma renin substratında doza bağlı bir artış, plazma renin konsantrasyonunda ise bir azalma bulunmuştur. Fakat plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron konsantrasyonunda fark görülmemiştir (150). Bu 2 çalışmanın sonucu 'in etkisinin gece ve gündüze göre değiştiğini gösterir.

21 haftalık HRT'si kalp hızı, kan basıncı, venöz kapasite ya da venöz kompliansı değiştirmemiştir. 5. haftadan itibaren HRT'si diastol sonu volüm, CO ve stroke volümü artırırken total periferal direnci ise düşürmüştür (9).

Hastaların %95'inden fazlasında hipertansiyon patogenezi açıklanamamaktadır. Bundan sorumlu faktörlerin başında direnç damarlarındaki anormallikler ve baroreseptör sensitivitesinin kaybı gelmektedir.  replasmanının arteriyoler distensibilite(gerilebilirliğin), BRS'e etkisi hayvanlarda olduğu gibi postmenopozal kadınlarda da araştırılmıştır. Kısa süreli YKT alanlarda arteriyoler distensibilite artmış arteriyoler stiffness azalmıştır. Yine YKT alanlarda SB, DB dinlenme durumunda ve izometrik egzersizden sonra, YKT almadan önceki değerlerine göre azalmıştır. BRS ise YKT almaya başlayınca önemli derecede yükselmiştir (151).

2.5. ÖSTROJENİK İLAÇLAR:

Östrojenik İlaçlar:

a- Doğal Ö'ler

b- Sentetik steroid yapılı Ö'ler

c- Steroid olmayan sentetik Ö'ler

Bunlardan doğal Ö ilaçlar (östradiol ve esterleri) ağızdan alındıklarında mide-barsak kanalından absorbe edildikten sonra karaciğerden ilk geliş sırasında önemli oranda yıkılırlar; biyoyararlanımları düşük olur. Bu nedenle yüksek miktarda verilmeleri (Örneğin 2 mg'lık östradiol tableti gibi) durumu hariç ağızdan kullanılmazlar. Sentetik steroid yapılı ilaçlar ve steroid olmayan ilaçlar ise yukarıda belirtilen sakıncayı göstermezler ve ağız yolundan kullanma üstünlüğüne sahiptirler (45).

a- Östradiol ve diğer doğal östrojenler:

Östradiol: Sulu steril süspansiyon halinde i.m yoldan kullanılır. Etkisi kısa sürdüğü için hergün enjeksiyon yapılması gerekir.

Östradiol esterleri: Bitkisel yağdaki steril solüsyonları i.m. olarak enjekte edilir. İnjektion yerinden yavaş absorbe edildikleri için etkileri uzun sürer; absorbe edilen ester karaciğer ve diğer yerlerde hidroliz edilir ve böylece etkin serbest östradiol oluşur.

E₂ valerat iki haftada bir, E₂ sipionat ise 3-4 haftada, E₂ dipropiyonat haftada bir enjekte edilir. E₂ benzoat en kısa etki süreli esterdir. Gün aşırı enjekte edilir (45).

b- Sentetik steroid östrojenler:

Etinil östradiol: Oral yoldan kullanılan Ö'ler içinde en etkin olanıdır.

Mestranol, Tibolon diğer sentetik steroid Ö'lerdir.

c- Steroid-olmayan sentetik östrojenler:

Dietil stil bestrol (45).

2.6. PROSTASİKLİNLER VE SİKLOOKSİJENAZ İNHİBİSYONU

2.6.1. PROSTASİKLİNLER:

Prostasiklinler, yapıcı prostaglandinlere çok benzerler ve bazı kaynaklarda prostaglandin olarak kabul edilirler. Prostaglandinlerden kimyaca farkı, bisiklik olmalarıdır. Diğer prostaglandinlerin aksine bütün hücrelerde (endotelde ve az miktarda olmak üzere damar düz kas hücrelerinde) yapılmaları ile de

prostaglandinlerden ayrılırlar. Vücuttaki ana prostasiklin olan PGI₂ (prostaglandin I₂)'nin büyük kısmı damar endotel hücrelerinde yapılır.

Prostasiklinler, damar içinde trombus oluşmasını engelleyen en önemli etkenlerdir. Stabil olmayan çok kısa etkili birleşiklerdir.

Prostaglandinlerin, prostasiklinlerin ve tromboksanların biyosentezi üç basamaklıdır:

a) Membran fosfolipidlerinden serbest yağ asidlerinin oluşması.

b) Serbest yağ asidlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksidlere oksidlenmesi.

c) Siklik endoperoksidlerden prostaglandin sentezi (152)

PGI₂ esas itibariyle damar endotel ve düz kas hücreleri tarafından oluşturulur ve trombosit agregasyonunu kuvvetle inhibe ederek, düz kası gevşetir. Prostasiklin, membrana bağlı sitokrom P-450-benzeri bir enzim olan, prostasiklin sentaz ile sentez edilir. PGI₂, biyolojik olarak inaktif 6-keto-PGF_{1α}'ya kendiliğinden (t_{1/2} yaklaşık üç dakika) hidrolize olur.

Prostasiklin periferik ve koroner direnci düşürür. Prostasiklin klinik uygulamada hem primer pulmoner hipertansiyonu hem de sekonder pulmoner hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılır (153).

Prostasiklin (PGI₂) akciğerdeki prostaglandin uptake sistemi tarafından alınmaz ve bu organda parçalanmaz; fakat karaciğer ve böbrek gibi yapılardaki hücreler tarafından alınıp aktif veya inaktif metabolitlere dönüştürülür.

PGE'ler ve prostasiklin güçlü vazodilatör etkinlik gösterirler; prostasiklinler bütün damar yataklarında vazodilatasyon yapar ve kan basıncını düşürür (10,14,154).

Prostasiklin trombositlerin gerek damar endoteline yapışmalarını (adezyonu) ve gerekse birbirlerine yapışmalarını (agregasyonu) önler. Bu mekanizma endotelden salıverilen nitrik oksit ile pekiştirilir (15,154). Prostasiklin, trombosit agregasyonunu önleyen maddelerin en güçlüsüdür. Tromboz oluşumunun kontrol altında tutulmasında prostasiklin/tromboksan A₂ oranı önemli rol oynar (152,153).

2.6.2. SIKLOOKSİJENAZ İNHİBİSYONU:

Aspirin, indometazin ve diğer antiinflamatuvar analjezikler, bu enzimi inhibe ederek, siklik endoperoksidlerin ve onlardan oluşan prostaglandinlerin, TxA₂ ve prostasiklin'in sentez ve salıverilmesini inhibe ederler (154). Alınan ilaçların mutad

dozlarının dahi inhibisyon oluşturduğu, sperma sıvısı içindeki prostaglandin düzeyini ve idrarla atılan günlük prostaglandin metabolitlerinin miktarını ölçmek suretiyle saptanmıştır. Bu olay, antiinflamatuvar analjezik ilaçların terapötik tesirlerinin ve bazı yan tesirlerinin (peptik ülser oluşumu, analjezik nefropatisi, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve kanama gibi) meydana gelmesinde rol oynayabilir (155).

İNDOMETAZİN:

Analjezik, antipretik ve antiinflamatuvar etkisi olan bir ilaçtır. İlacın vasokonstriktör etkisi vardır.

Bir çok hayvan deneyi çalışmalarında indometazin prostasiklin sentezini inhibe etmek amacıyla kullanılmıştır. Prostasiklinin yaptığı vasodilatasyonu önleyerek vasokonstrüksiyon oluşmasına yol açıp vasküler tonusu ve dolayısıyla da kan basıncını artırmaktadır (10,14,15).

Deneyisel incelemelerde çeşitli endojen maddelerin yaptığı kapiller permeabilite artmasını önleyebildiği gösterilmiştir. Söz konusu bu etki hiç olmazsa kısmen prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlıdır. Ayrıca sitotoksik nitelikteki aktif oksijen radikallerini bağlayarak inaktive eder. İn vitro olarak fosfodiesterazı güçlü bir şekilde inhibe eder ve intrasellüler cAMP'nin konsantrasyonunu yükseltir. cAMP'nin polimorf çekirdekli lökositlerde ve makrofajlarda lizozom membranını stabilize ettiği ve trombositlerde fosfolipitlerin araşidonik aside dönüşmesini inhibe ettiği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Bu nedenle, indometazinin hücrelerde cAMP düzeyini yükseltmesi antiinflamatuvar etkisinin oluşmasına katkıda bulunur (152).

2.7. NİTRİK OKSİT ve NİTRİK OKSİT SENTAZ İNHİBİTÖRLERİ (L-NAME)

İlk olarak 1980'de Furchgott ve Zawadzki tarafından asetilkolin etkisi altında tavşan aortası endotel hücrelerinden salıverildiği gösterilen çok labil bir vazodilatör otakoiddir. Daha sonra insan dahil, çeşitli memeli türlerinde çeşitli kimyasal ve fiziksel etkenlerin endotelden EDRF (endothelium-derived vascular relaxant factor) salıverdikleri bulunmuştur (18,156).

EDRF'nin kimyasal yapısının NO veya ona çok benzeyen bir madde olduğunu gösteren birçok deneysel kanıt ortaya konulmuştur. Bu nedenle EDRF'ye EDRF-nitrik oksit veya endotel kaynaklı nitrik oksit (EDNO, endothelium-derived nitric oxide) adı da verilmiştir. NO, endotel hücrelerinde L-arjinin'in guanidino nitrojeni'nin Ca^{+2} 'a

bağımlı konstitütif bir enzim olan endotelial NO sentaz (eNOS) enzimi aracılığı ile oksidlenmesi sonucu sentez edilir. Daha sonra NO'nun endotel dışında iltihap hücreleri ve nöronlar gibi diğer birçok hücre türü tarafından sentez edilip salıverildiği bulunmuş ve EDRF deyiimi yetersiz kalmıştır. NO oluşumundan sorumlu enzim 'NO sentaz'(NOS) sitozolik bir enzimdir. NOS bir flavoproteindir. NADPH ve O₂'ye bağımlı oksijenasyonu katalize eder. Bu enzimin kofaktörleri NADPH, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin, hem ve kalmodüldür. NOS'un çeşitli izoformları vardır; bunlar ilk buldukları yere göre adlandırılmışlardır. Her biri ayrı genler tarafından eksprese ettirilir. Endotelde olan eNOS ve beyinde bulunan nNOS (nöronal veya nöral NOS) kalsiyum ve kalmodüline bağımlı yapısal (indüklenmeyen) izoformlardır. Makrofajlar ile diğer iltihap hücrelerinde oluşan ve sitokinler ve endotoksin tarafından sentezi artırılan (indüklenbilir) iNOS ile hepatositlerde endotoksinle indüklenen iNOS kalsiyum ve kalmodüline bağımlı değildir. Tüm NOS izoenzimleri aşağıda adı geçen L-arjinin analogları ile inhibe olur (18,156).

NO salıverilmesine neden olan kimyasal etkenler arasında aşağıdaki vazoaktif endojen maddeler ve ilaçlar bulunur: asetilkolin, vazoaktif intestinal peptid, P maddesi, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, diğer nörokininler, insülin, klonidin ve katekolaminler (156).

Bu etkenlerden çoğu endoteli intakt damarlarda gevşeme yaptıkları halde, endoteli tahrip edilen damarlarda damar düz kası üzerindeki direkt etkileri ile kasılma yaparlar (6,12,156). Damar içinden geçen kan akımının hızlanması (sürtünme stresi) gibi fiziksel faktörler de NO salıverilmesini stimüle ederek damarda gevşeme yapar; bu etki, stresin eNOS geninin düzenleyici bölgesindeki kendine özgü bir körükleyici (promoter) alanı stimüle etmesine bağlıdır. NO hem damar düz kas hücrelerinin ve hem de mezengial hücrelerin proliferasyonunu engeller. Bunlara ek olarak aşağıda açıklanan, vasodilatör ve antitrombojenik etkileri nedeniyle sitoprotektif etkinlik gösterir (156).

NO sadece damar endotel hücreleri ve iltihap hücrelerinde değil, fakat aynı zamanda serebellum ve önbeyindeki nöronlarda, böbrek tubulus epitel hücrelerinde adrenal medulla hücrelerinde, mast hücrelerinde ve bazı otonom sinirlerin (non-adrenerjik non-kolinerjik sinirler gibi) uçlarında da sentez edilip salıverilir. İlaç olarak kullanılan nitrogliserin, sodyum nitroprusiyat ve diğer nitratlar (nitrovazodilatörler) vücutta hem kendi moleküllerinden ve hem de endotelden NO salıvermek suretiyle kendilerine özgü vazodilatör ve antiagregant etki oluştururlar. Makrofajların ve

karaciğer kupfer hücrelerinin sitotoksik miktarda NO salıvererek, onun aracılığı ile enfeksiyon etkenlerini ve diğer hücreleri öldürdükleri saptanmıştır. Yukarıda belirtilen yerlerde L-arjininden NO oluşumu, N^G-monometil-L-arjinin (L-NMMA), N^G-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ve N^G-dimetil-L-arjinin (ADMA) ve daha bir çok NOS inhibitörü tarafından selektif olarak inhibe edilir (10,14,135,156). İnhibisyon, ortamda L-arjinin konsantrasyonunu artırarak ortadan kaldırılabılır.

Dokuda ve oksijenlenmiş fizyolojik sıvılarda NO çabuk yıkılır. Dokuda eliminasyon yarılanma ömrü, yerine ve türe göre değişmek üzere 6 ile 50 saniye arasında bulunmuştur (15).

Venlerin arterlere göre genellikle düşük miktarda NO salıverdikleri bulunmuştur. Bu nedenle izole arter segmentlerinde gevşeme yapan endojen maddelerin çoğu venlerde aynı konsantrasyonda uygulandıklarında kasılma yaparlar. Endotel hücrelerinden salıverilen NO, lipofilik bir madde olduğundan intima altındaki damar düz kas tabakasına sokulur ve düz kası gevşetir (15,156). Etkisini siklik GMP (cGMP) oluşmasını artırmak suretiyle yapar. NO trombositlerin hem agregasyonunu ve hem de damar çeperine yapışmasını (adezyonu) inhibe eder. NO ve prostasiklin eşik-altı konsantrasyonlarda verildiklerinde birbirlerinin antiagregant etkinliklerini potansiyelize ederler (15,156). Damarın basınca ve akımın yaptığı sürtünmeye maruz kalması (sürtünme stresi, 'shear stress') endotelden hem prostasiklin ve hem de NO salgılanmasını artırır. Bu iki sinerjistik madde bir etkileşme ile trombüs oluşumunu engeller. NO, VCAM-1 adlı adezyon molekülünün sentezini azaltır ve lökositlerin endotele adezyonunu önler (156).

İnsanlarda NO'in bazal durumda damar endotelinden sürekli olarak salıverildiği ve vasodilatör tonus oluşturup damar direncinin fizyolojik düzenlenmesine katkıda bulunduğu sanılmaktadır. L-NMMA verilmesi ile NO sentezinin inhibe edilmesinin sıçan kobay ve tavşanlarda kan basıncını yükselttiği bulunmuştur; bu olay L-arginin verilerek tersine çevrilebilir (13,156). İnsan deneklerde ön kolda intraarteryel L-NMMA injeksiyonu 45-60 dakika süren belirgin vasokonstriksiyon yapar ve bu, L-arjinin enjekte edildiğinde ortadan kalkar. Ayrıca insanda (fakat deney hayvanlarında değil) i.v. L-arjinin infüzyonunun hipotansiyon yaptığı bulunmuştur. NO eksikliğinin deney hayvanlarında hipertansiyon, ateroskleroz ve diabet gibi hastalıkların patogeneze katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar vardır. NO' in fibroblastların ve kültür yapılmış düz kas hücrelerinin mitozunu inhibe

ettiği bulunmuştur. Bu antiproliferatif etki, NO tarafından ateroskleroz gelişmesinin önlenmesinde rol oynayabilir (156).

NO'in trombin ve aktive edilmiş trombositlerden salıverilen maddeler tarafından endotelden salgılanmasına ve diğer kanıtlara dayanılarak, damar çeperinde trombüs oluşumunu engellediği, trombüs oluştuğunda damar çapını artırarak tıkanmayı önlediği ve endotele-bağımlı vasodilatasyonun genelde dolaşımın lokal homeostazına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Aterosklerotik damarların çeperinde NO yapımının azaldığı veya kaybolduğu bulunmuştur. Koroner baypas ameliyatlarında yerleştirilen internal mammaria arteri greftlerinin, safen venden yapılanlara göre daha uzun bir süre tıkanmadan kalması, arter endotelinin NO sentez ve salıverme kapasitesinin daha yüksek olması ile açıklanmıştır (156).

2.8. DIŞI RATLARDA ÜREME SİSTEMİ

Üreme organlarının anatomisi:

Overler herbiri 0.5×0.3 cm büyüklükte olup bir çifttir. Follikül kümesi topluluğu görünümündedir ve böbreklerin arka ucuna yakın yerde bulunur. Overler, bursa ovarika içine tamamen yerleşmiştir. Ovidukt (fallopian tüp) 3 cm uzunluğundadır ve infundibulum bölümü overle temas halindedir. Uterotubal birleşme noktası papilla şeklindedir. Ratlarda uterus 4-6 cm uzunlukta olup, iki kornu uteriye sahiptir ve bu uzun kornu uteri distalde external olarak birleşmesine karşın iki farklı serviks kanalıyla vajinaya açılır (uterus dubleks) serviks uteri 0.3-0.5 cm uzunluktadır.

Vajina 2.5 cm uzunluktadır. Meme bezi sayısı altı çifttir (12adet). Bunlardan üç çifti toraksta, üç çifti de abdominal bölgede yer alır (157).

Puberte

50-72 günde puberteye ulaşır. Vajina 35-90. günler arasında açılır. Ratta ilk östrus 40-65. günlerde görülmesine karşın ovulasyonlu östrus yaklaşık 77. günde oluşur. Genellikle ratlar 60-120. günler arasında çiftleştirilirler ve 300. güne ulaştıklarında maksimum fertilitte görülür (157).

Seksüel siklus

Ratlar yıl boyu poliöstrus gösteren hayvanlardır. Seksüel siklus süresi 4-5 gün olup, proöstrus 12 saat, östrus 12 saat (9-15 saat) erken metaöstrus 15 saat, geç metaöstrus 6 saat ve diöstrus 57 saat sürmektedir.

Östrustaki dişi rat, başının ve sırtının okşanması sırasında titreme, pelvik bölgeye parmakla yapılan uyarımlar sonucu lordosis duruşu, vulvada ödem ve çok fazla koşma aktivitesi gösterir. Östrus, genellikle geceleyin görülür. Vajinal smear yöntemiyle, ratlarda östrus tespit edilebilir.

Ratlarda ovulasyon spontandır ve östrusun başlangıcından 8-11 saat sonra gerçekleşir. Ratlarda genellikle çiftleşmeden 20-22 gün sonra doğum gerçekleşir ve ortalama gebelik süresi 21 gündür (20-22gün) (157). Menopoz yaklaşık 450-540 günlerde gerçekleşir (158).

Ratlarda optimal üreme süresi 9-10 aydır ve yaşam süresi ise ortalama 3 yıldır (157).

Primatlar dışındaki memelilerde menstrüasyon görülmez; bunlardaki cinsel döngüye östrus döngüsü adı verilir. Bu adlandırma, normalde dişinin cinsel ilgisinin uyandırıldığı tek zaman olan, ovulasyon anındaki belirgin 'kızışma' östrus dönemine bağlıdır. Sıçan gibi östrus döngüsü olan, ovulasyonun kendiliğinden geliştiği türlerde düzenli vajinal kanama gerçekleşmez. Fakat altta yatan endokrin olaylar aslında menstrual döngüdekilerle aynıdır. Diğer türlerde ise çiftleşme, ovulasyona neden olur (refleks ovulasyon) (24).

Memeli hayvanlarda da Ö salgılanması siklik niteliktedir; ancak sikluslar uzundur. Rodentlerde, Ö'lerin salgılanmadığı diöstrus döneminde seks organları atrofiye uğrarlar. Proöstrus döneminde bu organlar Ö'lerin salgılanmaya başlanması sonucu gelişmeye başlarlar. Üçüncü dönem olan östrus döneminde gelişme tamamlanır ve çiftleşme davranışı belirir. Östrus dönemleri sırasında vajinada da siklik değişiklikler olur. Diöstrus döneminde vajina epitelini inceler ve keratinize olmamış yassı hücrelerden oluşur. Proöstrusta bazı hücreler keratinize olmuştur. Östrusta ise bütün epitel hücreleri keratinize olmuştur. Overleri çıkarılmış hayvanda östrus oluşmaz, seks organları atrofik olarak kalırlar (159).

Overleri çıkarılmış fare ve sıçanlarda vajina içine lokal olarak çok ufak miktarda Ö uygulanması vajina epitelinde östrusta olduğu gibi proliferasyon ve keratinizasyon oluşturur. Ö'lerin sistemik uygulanması ile de aynı durum ortaya çıkar. Ö uygulanmasından sonra vajina epitelinde oluşan histolojik değişikliklerin saptanması için parça almaya gerek yoktur; vajina sıvısından yapılan yaymalardan dökülen epitel hücrelerinin histolojik bakımdan incelenmesi, yeterli derecede bilgi verir. Ö'lerin bu etkisinden Ö biyoesseyi için kullanılan Allen-Doisy testinde yararlanılır (159)

3. MATERYAL VE METOD

3.1. DENEY HAYVANLARI:

Çalışmada, ağırlıkları 190-204 gr olan 49 adet 5-6 aylık dişi Wistar-Albino sıçan kullanılmıştır. Her bir grupta 7 hayvan olacak şekilde 7 gruba ayrılmıştır .

1-Hiçbir işlem yapılmayan kontrol grubu (K),

2-Overektomize edilen grup (O),

3-Overektomize edildikten sonra ÖYKT yapılan grup (OÖ),

4- Overektomize edildikten sonra sadece nitrik oksit sentaz inhibitörü (L-NAME) verilen grup (OL)

5-Overektomize edildikten sonra östrojen ve nitrik oksit sentaz inhibitörü (L-NAME) verilen grup (OÖL)

6-Overektomize edildikten sonra sadece siklooksijenaz inhibitörü (indometazin) verilen grup (OI)

7-Overektomize edildikten sonra östrojen ve siklooksijenaz inhibitörü (indometazin) verilen grup (OÖI)

Deney hayvanları pelet yem (Aytekinler, Türkiye, fare ve sıçan pelet yemi: ham protein %24, ham selüloz %7, ham kül %8, met. Enerji %2650, kalsiyum %1-2.8, fosfor %9) ile beslenip istedikleri kadar çeşme suyu içmeleri sağlandı. çeşme suyu almaları sağlandı.

3.2. OVEREKTOMİ:

Oniki saat aç bırakılan Wistar-Albino sıçanlara ketamin (1.2 mg/kg) anestezisi i.p. olarak yapıldı. İşlem yapılacak bölge öncelikle traş edildi. Orta hattaki kesiden penset, inguinal bölgeye doğru ilerletilip yağ dokusunun içine gömülü olan over, kesi dışına çekildi. Overler 3-4 mm çapında kırmızı pürüklü yapı halinde uterusla birlikte görüldü. Sivri ince eğri uçlu pensetle oviduct uç kısmından bağlandı; overlerin arkasından damarları içine alacak şekilde diğer bağlama işlemi yapıldı. İki bağlama arasında kalan over nazikce tutulup, bağlama bölgelerinden kesilerek çıkartıldı. Overi kesilmiş uterus tekrar eski anatomik yerine pensetle yerleştirildi. Bu işlem diğer taraf

overde de tekrarlandı. İki overde çıkarıldıktan sonra cilt altı doku ve cilt ayrı ayrı dikildi. Tüm cerrahi işlem boyunca aseptik teknik kullanıldı. Overektomiden önce profilaktik antibiyotik uygulandı (Kloramfenikol- 100 mg/kg i.m.). Tüm bu işlemler sırasında vücut sıcaklığının stabil kalmasına dikkat edildi.

3.3. MADDE UYGULAMALARI:

Overektomiden 23 gün sonra, 21 gün süre ile i.m yoldan gün aşırı 17- β Estradiol benzoat yağlı eriyiği, 20 μ gr/gün dozunda verilerek ÖYKT'si yapıldı. Grup O' ya ise taşıyıcı yağdan gūnaşırı verildi. L-NAME (N^G - Nitro L-Arjinin Metil Ester) (Sigma N-5751), kan basıncı ölçümünden 2 gün önce günde tek doz olarak 40 mg/kg dozda, toplam iki kez gavajla; İndometazin ise aynı şekilde 1.25 mg/kg dozunda i.m olarak uygulandı.

3.4. KAN BASINCI ÖLÇÜMLERİ:

Kan basıncı ölçümü ÖYKT bitiminden hemen sonra gerçekleştirildi. 12 saattir aç bırakılmış olan hayvanlar Fentanyl (5cc) – Midazolam (2cc) karışımı ile (0.4cc/kg) anestezi edildi. Anestezik madde injeksiyonundan yaklaşık 10 dakika sonra inguinal bölge traş edilip cilt, cilt altı dokusu açıldı. Ven-arter trasesi gözlemlendi. Arter, ven ve sinir paketi birbirinden ayrılıp diseke edildi. Femoral artere heparinli salin çözeltisiyle (1/50 oranında) doldurulmuş P50 tubingle girildi, tubing çevre dokuya tesbit edildi. Kateterin diğer ucu , bir basınç transdüserine bağlandı. İlk yarım saat sıçanın cerrahi stresten kurtulup kan basıncının stabil hale gelmesi beklendi. Transdüserine gelen kan basıncı sinyalleri basınçla orantılı elektriksel sinyallere çevrilip, Nihon Kohden Poligraf'ın 'carrier amplifier'inde yükseltildi ve bir özel bağlantı kullanılarak Nihon Kohden Poligraf'ın biyoelektrik yükselticine aktarıldı. Anestezik maddenin verilmesinden sonra birinci saatte, ortalama arteriyel basınç, sistolik ve diyastolik basınçlar eş zamanlı olarak iki ayrı şekilde kaydedildi. Aynı kayıtlar ikinci saatte de tekrarlandı. Tüm bu işlemler sırasında vücut sıcaklığının stabil kalmasına dikkat edildi. Basınç aktivitesi cihazın kağıt yazdırıcısında da yazdırıldı. Kalp hızı ise grafikten hesaplandı. Hesaplama işlemi her deneyden önce tekrarlanan kalibrasyona göre yapıldı.

- **Kalibrasyonun yapılışı:** Sistem, atmosfer basıncıyla ilişkilendirilip izoelektrik hatta getirildi. Transdüserine bağlı bir manometre vasıtasıyla 100mm/Hg' lik basınç uygulandı. Bu basınç değişikliğine karşı oluşan sapma carier amplifikatör

sensitivitesi 100 iken 10 mm olacak şekilde ayarlandı. Daha sonra 100mm/Hg'lik basınç için izoelektrik hatta getirildi.

- **Değerlendirmeler:** Kan basıncı kayıtları polgrafik sistemin sensitivite 50 değerinde alınmıştır. Sensitivite 50 de milimetrik kayıt kağıdının 1 mm uzunluğunun 5 mmHg'ya karşılık geldiği hesaplanmıştır. 100 mmHg'lık basınç değerindeki izoelektrik hattın (önceden bu şekilde kalibre edilmiştir) üstüne ya da altına inilen her mm'nin kaç mmHg'ya karşılık geldiği belirlenip, herbir hayvan için sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değerleri bulunmuştur.

Kan basıncı kayıtları sırasında yazdırıcının kağıdı ilerletme hızı saniyede 5 mm'dir. Kalp hızını belirlemek için hız saniyede 100 mm'ye yükseltilmiştir. Böylece sistolik kan basıncı eğrileri arasındaki mesafe açılarak nabız sayımı kolaylaştırılmıştır. İki kalp atımı arasının kaç saniye olduğu kağıttan hesaplanıp, buradan da 1 dakikadaki kalp atım sayısı bulunmuştur.

3.5. KULLANILAN CERRAHİ ALETLER:

- 3-0 serbest uçlu ipek iplik
- Göz iğnesi
- Bir adet ucu düz ve iki adet ucu kıvrık hassas doku penseti
- İki adet küçük ve bir adet büyük boy ucu eğri hemostatik klemp
- Bir adet orta boy portegü
- Bir adet çok ince uçlu makas (Deriyi kesmek için)
- Bir adet mavi renkli ucu 45° kadar eğriltilmiş enjektör ucu iğnesi
- PE 50 tubing
- Silastik tubing (ara bağlantı için)
- Yirmi gauge cut down kateteri
- Üç yollu musluk
- Transdüser kateteri

3.6. SERUMDA ÖSTROJEN VE LİPİT DÜZEYLERİNİN TAYİNİ:

Östrojen tayini:

Kan basıncı ölçümlerinden sonra, serum lipit ve östrojen hormon düzeylerinin saptanması için femoral arterden kan alındı. Kontrol grubuna,

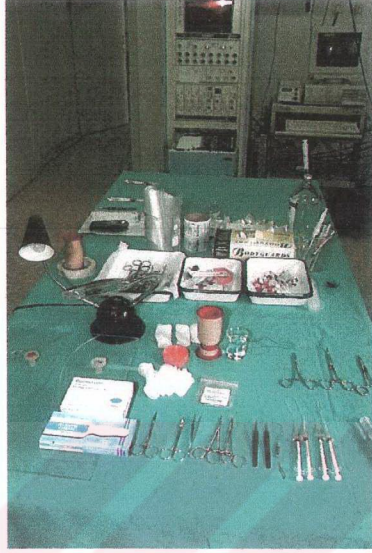
diöstrus dönemindeki sıçanlar alındı. Alınan kan 3000 devirde 5 dk santrifüj edildikten sonra serumu ayırdı, ölçüm gününe kadar –20 °C de saklandı. Ölçüm sırasında serumlar hexan-etil asetat (3:2) ile ekstrakte edildi: 0.5 cc serum üzerine 5 ml heksan- etil asetat (3:2 oranında) karışımı eklendi. Tüpün kapağı kapatılıp bir dakika vorteksle dikkatlice karıştırıldı. Üstteki organik tabakadan 4 ml alındı ve suyu azot gazı ile buharlaştırıldı. Kalan ekstrakta 0.4 cc dilüent eklendi ve I¹²⁵ bağlı RIA kiti ile (ultrasensitive estradiol, DSL-4800) (159,160) serum östrojen düzeyleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında ölçüldü.

Lipit tayini:

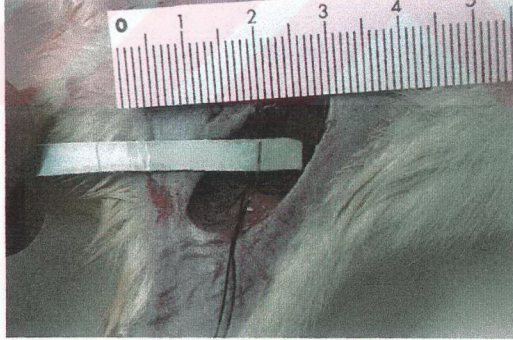
Trigliserit, total kolesterol ve HDL kolesterol (Kone instruments, Espoo, Finland) ölçümleri enzimatik yöntemle, teknikon RA-XT makinesiyle, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biokimya Laboratuvarında çalışıldı.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değerleri , kalp atım hızı, serum östrojen, lipit seviyeleri ve deney hayvanının vücut ağırlık değerlerinin istatistiksel değerlendirmesi, varyans analizi (ANOVA) testi ile SPSS 9.0 yazılım programı kullanılarak yapılmıştır.



Şekil 9- Çalışmada kullanılan malzemeler ve kayıt düzeneği



Şekil 10- Diseke edilmiş femoral arter



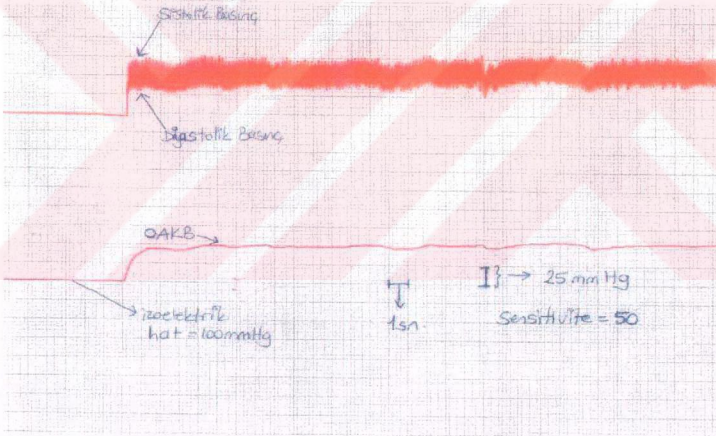
Şekil 11- Diseke edilmiş femoral artere kateterin girdirilmesi



Şekil 12- Kateterize edilmiş femoral arterin görünümü



Şekil 13- Kan basıncı kaydı esnasında laboratuvarımızdan bir görünüm



Şekil 14- Poligrafik sistemde yazdırdığımız kan basıncı eğrileri

4. BULGULAR

Sunulan çalışmada yedi eşit gruba ayrılmış olan 49 adet Wistar-Albino sıçanın çalışma sonunda kalp hızları, sistolik, diyastolik ve ortalama arteryel kan basınçları değerlendirildi. Östrojen, ağırlık ve lipit değerleri K, O ve OÖ grupları arasında, kan basıncı değerleri ise tüm gruplarda (K, O, OÖ, OL, OÖL, Oİ ve OÖİ) değerlendirilmeye alındı.

Östrojen Düzeyleri

Overektomize grupta östrojen düzeyi kontrol ($p<0.030$) ve overektomize+östrojen verilen gruba ($p<0.000$) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Overektomize+östrojen verilen grupta, östrojen düzeyi kontrole göre yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 1, Şekil 15).

Ağırlıkları

Çalışmaya alınan Wistar-Albino sıçanların ilk ağırlıkları K, O ve OÖ gruplarında sırasıyla 204 ± 13.6 , 201 ± 8.1 , 190 ± 15.1 bulundu. Grupların ilk ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Sıçanların kan basınçlarının alındığı 44. gündeki ağırlıkları (son ağırlık) ise K, O ve OÖ gruplarda

sırasıyla 207 ± 9.7 , 216 ± 10.9 ve 191 ± 17.1 bulundu. Gruplar son ağırlıklarına göre karşılaştırıldığında K-OÖ gruplar ($p<0.043$) ile O ve OÖ gruplar ($p<0.002$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. O grupta ağırlık artışı diğer iki gruba göre de anlamlı derecede yüksektir (Tablo 1, Şekil 16).

Lipit Değerleri

Gruplar total kolesterol düzeyleri açısından karşılaştırıldığında sadece K ve OÖ grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.000$). OÖ grupta total kolesterol düzeyi K grubundan yüksektir. Total kolesterol düzeyi OÖ grupta O gruptan, O grupta K grubundan daha yüksek bulunmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1, Şekil 17).

Serum HDL kolesterol düzeyleri hem O hem de OÖ grupta K göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.009$, $p<0.001$). O ve OÖ grupların HDL kolesterol düzeyleri ise birbirlerine çok yakın olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$) (Tablo 1, Şekil 17).

Serum TG düzeyleri OÖ grupta kontrol grubuna göre, O grupta da OÖ gruba göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1, Şekil 17).

Kan Basıncı Düzeyleri

Birinci saat kalp hızına östrojenin etkisi

Birinci saat alınan kalp hızı kayıtlarında, K,O ve OÖ grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p>0.05$). Overektomize grupta kalp hızı K ve OÖ grubuna göre yüksek, OÖ grubunda ise K ve O grubuna göre düşüktür (Tablo 2, Şekil 18)

Birinci saat sistolik, diyastolik ve ortalama arteryel basınca östrojenin etkisi

K, O, OÖ gruplarının sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları birbirine yakın olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Overektomize hayvanlarda diyastolik ve OAKB basınçları diğer iki gruba göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 2, Şekil 19,20,21).

Birinci saat L-NAME' nin kalp hızına etkisi

Overektomize sıçanlara L-NAME verilmesi kalp hızında artma göstermiş, bu artış overektomize ve östrojen verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 2, Şekil 22).

Birinci saat L-NAME' nin sistolik, diyastolik kan basıncına etkisi

Overektomize sıçanlara L-NAME verilmesi sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel basıncı fazla değiştirmezken, östrojen verilenlerde L-NAME sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncını artırmıştır. Bu farklılık iki grup arasında anlamlılık göstermektedir. SB $p<0.014$, DB $p<0.004$, OAKB $p<0.001$ (Tablo 2, Şekil 23).

Birinci saat indometazinin kalp hızına etkisi

Overektomize ve overektomize+östrojen verilen sıçanlara indometazin verilmesi kalp hızında artışa neden olmuş fakat bu farklılık 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 2, Şekil 24).

Birinci saat indometazinin sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncına etkisi

Overektomize hayvanlara indometazin verilmesi özellikle diyastolik basınçta bir azalmaya neden olurken, östrojen verilen indometazin grubunda ise bu değerler kontrol değerlerine yakındır. İki grubun sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı arasında istatistiksel anlamda farklılık görülmektedir (sırasıyla $p<0.010$, $p<0.003$, $p<0.001$) (Tablo 2, Şekil 25)

İkinci saat kalp hızına östrojenin etkisi

İkinci saat alınan kalp hızı kayıtlarında, K, O, OÖ grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Overektomize grupta kalp hızı K ve OÖ grubuna göre yüksek, OÖ grubunda ise K ve O grubuna göre düşüktür. K-OÖ arasında istatistiksel anlamlılık $p<0.037$, O-OÖ arasında ise $p<0.025$ ' dir (Tablo 3, Şekil 26).

İkinci saat sistolik, diyastolik ve ortalama arteryel basınca östrojenin etkisi

K, O, OÖ gruplarının sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları birbirine yakın olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Overektomize hayvanlarda diyastolik ve OAKB basınçları diğer iki gruba göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 3, Şekil 27,28, 29).

İkinci saat L-NAME' nin kalp hızına etkisi

Overektomize ve overektomize+östrojen verilen sıçanlara L-NAME verilmesi kalp hızında östrojensizlerde biraz daha yüksek olacak şekilde kalp hızını yükseltmiştir fakat iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 3, Şekil 30).

İkinci saat L-NAME' nin sistolik, diyastolik kalp hızına etkisi

Overektomize sıçanlara L-NAME verilmesi sistolik, diyastolik ve ortalama arteryel basıncı fazla değiştirmezken, östrojen verilen L-NAME sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncını artırmıştır. Bu farklılık iki grup arasında anlamlılık göstermektedir. SB $p<0.017$, DB $p<0.000$, OAKB $p<0.002$ (Tablo 3, Şekil 31).

İkinci saat indometazinin kalp hızına etkisi

Overektomize ve overektomize+östrojen verilen sıçanlara indometazin verilmesi kalp hızında artışa neden olmuş fakat bu farklılık 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 3, Şekil 32).

İkinci saat indometazinin sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncına etkisi

Overektomize hayvanlara indometazin verilmesi özellikle diyastolik basınçta bir azalmaya neden olurken östrojen verilenlerde indometazin bu değerleri kontrol değerlerine yaklaştırmıştır. İki grup arasında (Oİ-OÖİ) istatistiksel anlamda farklılık sadece ortalama arteryel basınçta görülmektedir ($p<0.040$) (Tablo 3, Şekil 33).

Tablo 1 : Grupların ağırlığı, östrojen ve lipit değerleri (ortalama ± standart sapma)
(n=7)

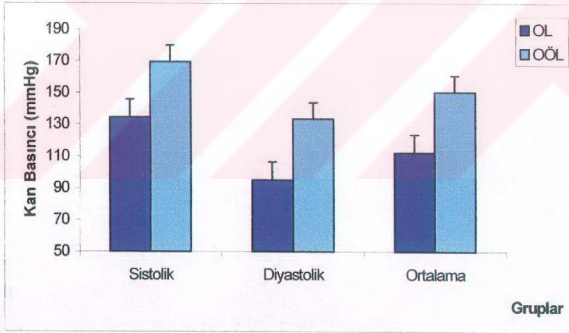
Gruplar	Ağırlık (gr)		Östrojen (pg/ml)	Lipit Değerleri (mg/dl)		
	İlk	Son		TK	HDL	TG
K	204±13.6	207±9.7	11.01±1.9	58.14±7.1	37.71±4.6	43.42±11.9
O	201±8.1	216±10.9	5.46±0.9	66.6±20.8	58.60±11.6	57.00±11.6
OÖ	190±15.1	191±17.1	19.35±4.8	85.29±8.6	59.23±11.8	54.00±16.7

Tablo 2: Anesteziden 1 saat sonra kaydedilen kalp hızı, arteryel sistolik, diyastolik, ortalama kan basıncı değerleri (n=7).

Gruplar	Kalp Hızı Vuru/dk	Sistolik Basınç mmHg	Diyastolik Basınç mmHg	Ortalama Basınç mmHg
K	331±42	118±15.09	81±15.43	102±13.99
O	341±26	127±20.68	107±20.60	115±17.73
OÖ	306±46	124±20.82	95±20.65	110±18.04
OL	401±45	134±9.75	95±9.57	112±9.51
OÖL	326±13	169±5.34	133±4.88	150±3.04
Oİ	373±60	103±18.40	59±18.12	80±18.58
OÖİ	360±52	144±9.21	98±7.15	120±6.81

Tablo 3: Anesteziden 2 saat sonra kaydedilen kalp hızı, arteryel sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değerleri (n=7)

Gruplar	Kalp Hızı Vuru/dk	Sistolik Basıncı mmHg	Diyastolik Basıncı mmHg	Ortalama Basıncı mmHg
K	349±44	120±12	77±12	100±16
O	353±28	120±21	98±22	110±18
OÖ	258±69	118±11	91±6	104±8
OL	419±40	139±15	97±11	114±9
OÖL	370±26	172±13	137±5	150±10
Ol	415±31	108±16	61±16	84±15
OÖl	348±51	135±11	87±11	111±8

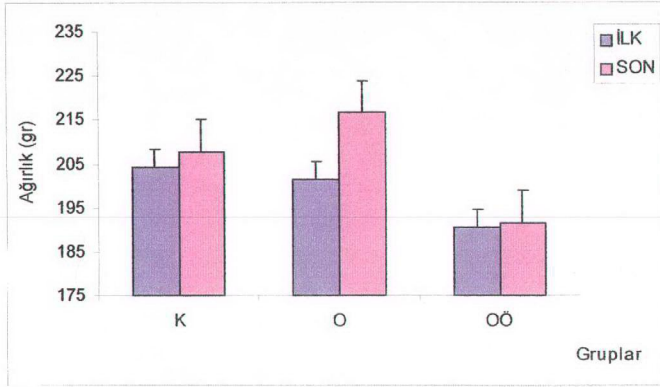


Şekil 15. K,O,OÖ gruplarındaki östrojen değerleri

Değerler ortalama ±standart hata olarak gösterilmiştir.

p<0.030 K-O

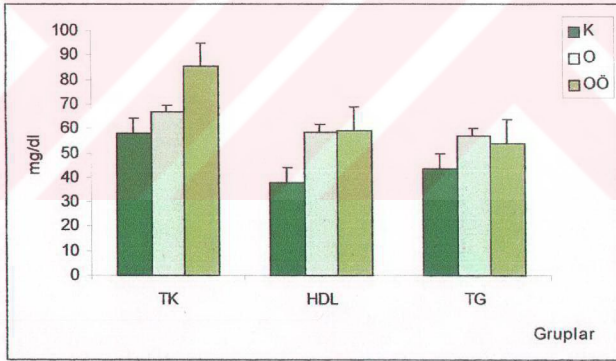
p<0.001 K-OÖ, O-OÖ



Şekil 16. K, O, OÖ gruplarındaki deney hayvanlarının ilk ve son ağırlık değerleri

$p < 0.043$ K-OÖ (son ağırlık)

$p < 0.002$ O-OÖ (son ağırlık)

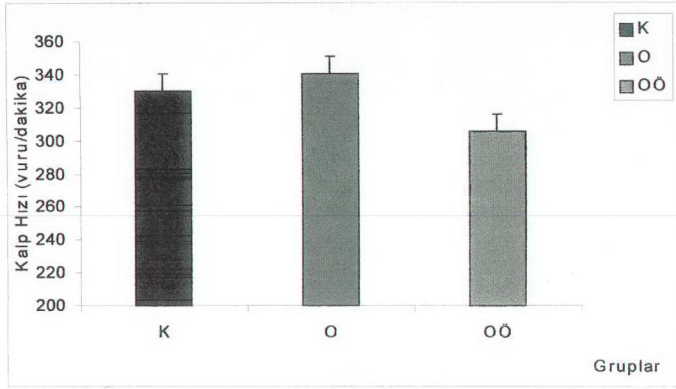


Şekil 17. K, O, OÖ gruplarındaki kan lipid değerleri

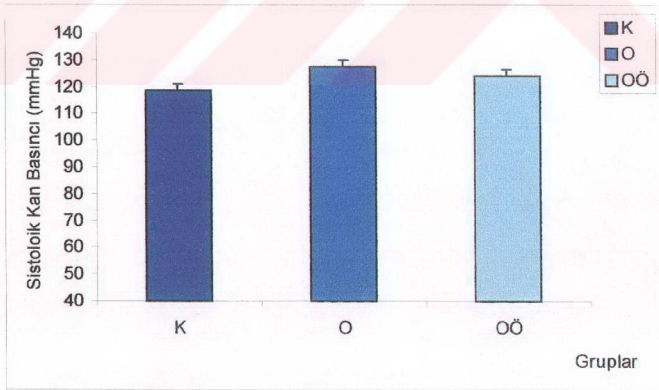
$p < 0.001$ K-OÖ (TK)

$p < 0.009$ K-O (HDL)

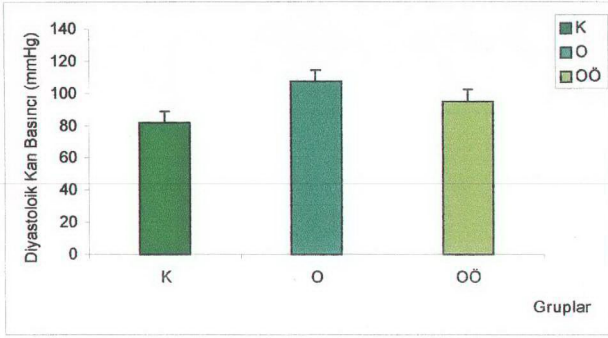
$p < 0.001$ K-OÖ (HDL)



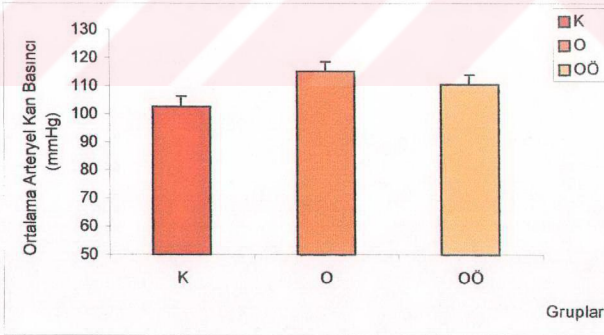
Şekil 18. Östrojenin 1. saatte kalp hızına etkisi



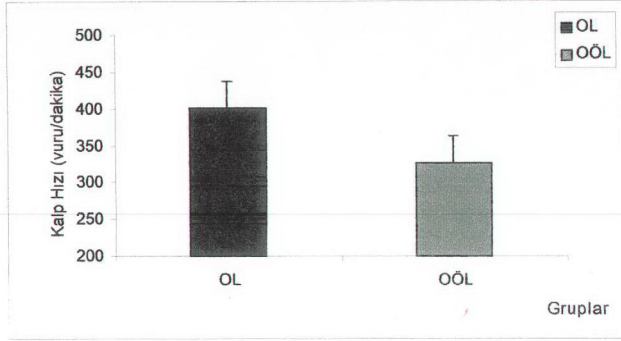
Şekil 19. Östrojenin 1. saatte sistolik kan basıncına etkisi



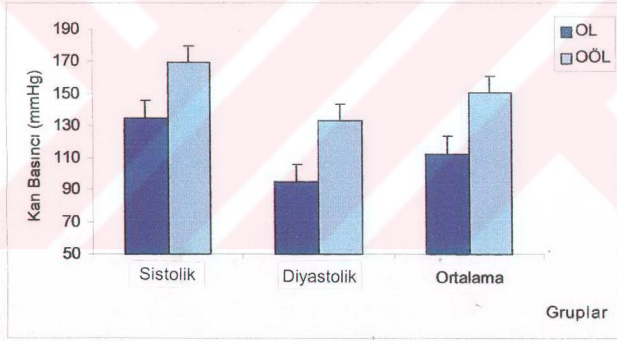
Şekil 20. Östrojenin 1. saatte diyastolik kan basıncına etkisi



Şekil 21. Östrojenin 1. saatte ortalama arteriyel kan basıncına etkisi



Şekil 22. L-NAME'nin 1. saatte kalp hızına etkisi

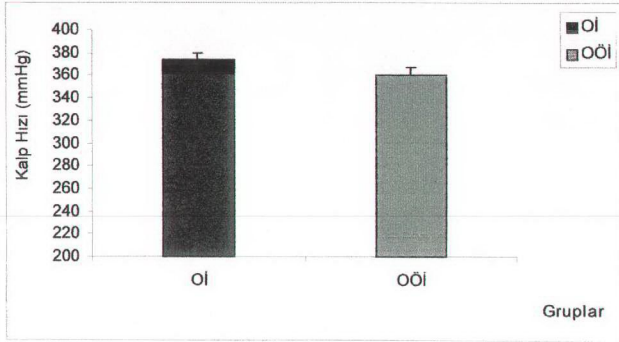


Şekil 23. L-NAME'nin 1. saatte kan basıncına etkisi

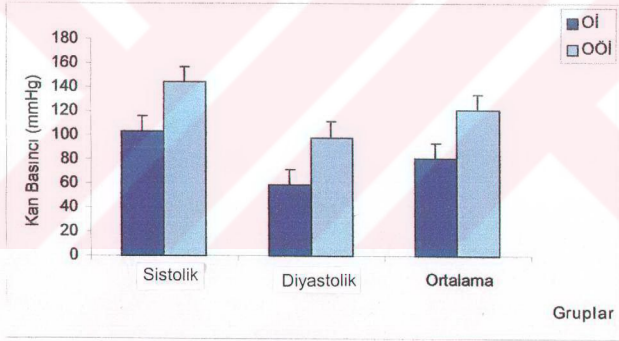
$p < 0.014$ (SB)

$p < 0.004$ (DB)

$p < 0.001$ (OAKB)



Şekil 24. Indometazinin 1. saatte kalp hızına etkisi

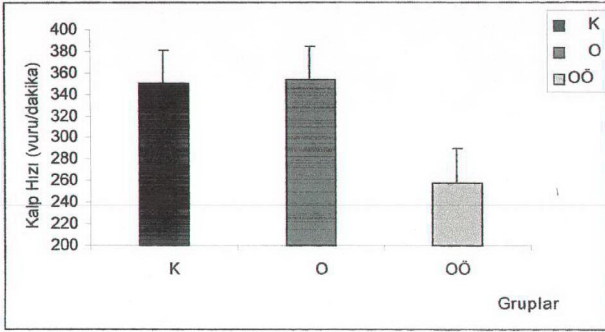


Şekil 25. Indometazinin 1. saatte kan basınçlarına etkisi

$p < 0.010$ (SB)

$p < 0.003$ (DB)

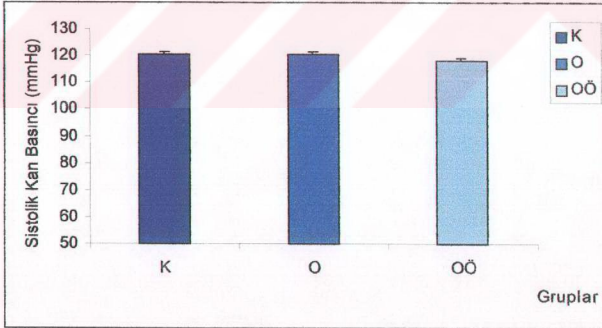
$p < 0.001$ (OAKB)



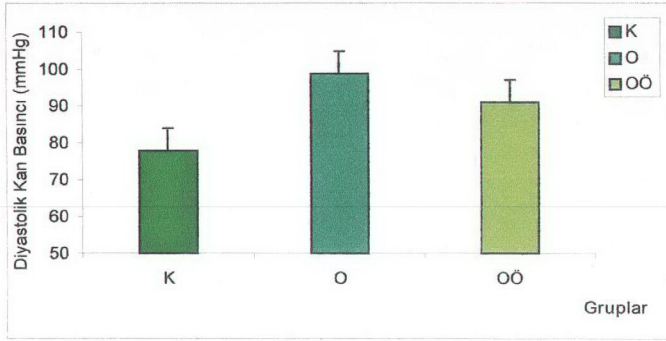
Şekil 26. Östrojenin 2. saatte kalp hızına etkisi

$p < 0.037$ K-OÖ

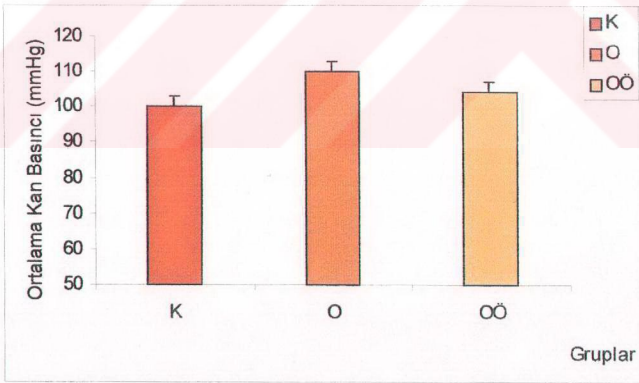
$p < 0.025$ O-OÖ



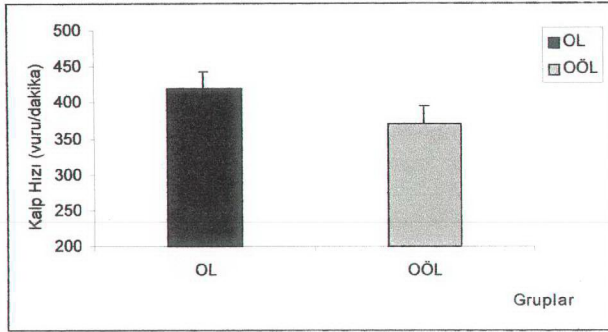
Şekil 27. Östrojenin 2. saatte sistolik kan basıncına etkisi



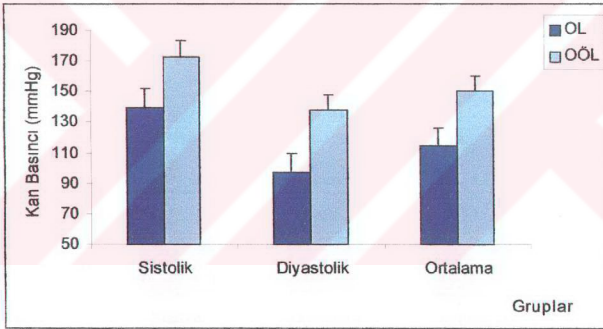
Şekil 28. Östrojenin 2.saatte diyastolik kan basıncına etkisi



Şekil 29. Östrojenin 2.saatte ortalama arteryel kan basıncına etkisi



Şekil 30. L-NAME'nin 2. Saatte kalp hızına etkisi



Şekil 31. L-NAME'nin 2. Saatte kan basınçlarına etkisi

$p < 0.017$ (SB)

$p < 0.001$ (DB)

$p < 0.002$ (OAKB)

5. TARTIŞMA

Östrojen düzeyi ve östrojenin vücut ağırlığı üzerine etkisi:

Çalışmamızda östrojen düzeyi O'lilerde en düşük, OÖ grubunda ise kontrolden yüksek bulunmuştur. O gruptaki azalma K ve OÖ gruplarından anlamlı derecede farklıdır. Östrojen yerine koyma tedavisi (ÖYKT) (östrojen replasmanı) yaparken amacımız, overektomize sıçanların östrojen değerlerini kontrole yaklaştırmaktır. Literatüre uygun olarak verilmesine rağmen ÖYKT alanların östrojen değerleri kontrolden yüksek bulunmuştur. Östrojen değerlerini bildiren çalışmalarda genelde OÖ gruplar kontrole yakın östrojen seviyesine sahip iken overektomililerde ise oldukça düşük seviyelerdedir (5,161). İki çalışmada ise sonuçlar bizim çalışmamızla aynıdır yani, ÖYKT alanlardaki östrojen seviyesi normal dışı sıçanlarınkinden yüksektir (3,12). Genelde hayvanlarda ÖYKT, hayvanın sırtına subkutan yerleştirilen pelletlerle yapılmaktadır. Bu şekilde yapılan replasman hem daha kolay hem de istenen seviyede östrojene sahip hayvan oluşturmada daha uygun yöntem görünmektedir.

Çalışmaya aldığımız grupların deneye başlamadan önceki ağırlıklarının aynı olmasına özen gösterilmiş olup gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Overektomiden ve OÖ yapıldıktan sonra ağırlıkları karşılaştırıldığında en fazla ağırlık artışı overektomili grupta olurken, en az değişme de ÖYKT alanlarda görülmüştür. Bizim sonuçlarımıza uyan çalışmalar çoğunluktadır (3, 12, 15, 161) .

Östrojenin kan lipit değerleri üzerine etkisi:

Östrojenin lipitlere etkisini araştıran çalışmaların genel sonuçları; TK , LDL-C ve serum Lp(a) düzeylerini azalttığı, TG ve HDL-C düzeylerini ise artırdığı şeklindedir (60-69).

Çalışmamızda serum lipitlerinden TK, TG ve HDL-C değerleri ölçülmüştür. TK ve HDL-C, OÖ grupta diğer gruplardan yüksek bulunurken, TG değerleri üç grupta birbirine yakındır.

Akishita ve arkadaşları Wistar sıçanlara 20µg/kg Estradiol dipropionat ile iki hafta ÖYKT yaptıklarında, overektomize ve overektomize ÖYKT alanlarda TK, HDL-C'ü kontrolden yüksek TG ise düşük bulmuşlar fakat bu farklılıklar istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (17).

Lundeen ve arkadaşları sıçanlarda plasma kolesterolünü insanlardaki gibi LDL'nin değil HDL'nin daha fazla ihtiva ettiğini, östrojenin de sıçanlarda hem HDL'yi hemde LDL'yi azalttığını bildirmektedir (16). Sıçanlarda östrojenin farmakolojik dozunun karaciğer LDL reseptörlerini up regüle ettiği (85,86), aynı zamanda bu reseptörlerin apoprotein E'ye karşı yüksek affiniteleri olduğu belirtilmektedir (82). Sıçanda insandan daha fazla apoprotein E ihtiva eden HDL, LDL reseptörleri tarafından alınarak insandan daha hızlı olarak kandan uzaklaştırılmaktadır (16).

Bu bulgulara göre HDL-C ve TK'in düşmesi beklenirken bizim çalışmamızda ikiside yükselmiştir. Hayvanların lipit değerleri Üniversitemiz Klinik Biyokimya Laboratuvarında insanların lipit ölçüm tekniği ile çalışıldı (Kone instruments, Espoo, Finland; enzimatik yöntemle, teknikon RA-XT makinesiyle). Yapılan çalışmaların çoğunda aynı teknikle ölçüm yapılmıştır. Sıçanlara özel, uygun teknikle lipit bakılmasının daha doğru sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Overektomize domuzlara kıyasla östrojeni yüksek olan normal domuzların TK, HDL-C ve LDL-C'leri daha yüksek bulunmasına rağmen anlamlı fark sadece TK'dedir. Erişkin New Zealand dişi tavşanlar overektomi edildikten sonra bir grubuna 14 gün süreyle salınım yapacak olan, 17β Estradiol(100mg/tablet), diğer gruba da taşıyıcı subkutan yerleştirilmiştir. Östrojen alanlarda TK ve HDL-C değişmezken TG'ler artmıştır. Hayvanların günlük aldıkları yiyecek miktarını sabit tutmanın zorluğu yanında, serum lipit değerlerinin deney hayvanı türleri arasında da değişmesi bu konuda yorum yapmayı zorlaştırmaktadır (5).

Östrojenin kalp hızı ve kan basıncına etkisi:

Overektomize edilen sıçanların kalp hızları kontrole ve ÖYKT alanlara göre yüksek bulunmuştur. Bu fark ikinci saat ölçümlerde K-OÖ ve O-OÖ arasında istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Overektomize grupta diyastolik basınçta artma, OÖ grupta ise azalma, buna bağlı OAKB'da da sırasıyla artma ve azalma görülmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Östrojenin kalp hızını azalttığını bildirerek bizim çalışmamızı destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (1,147)

Sıçanlarda yapılan pek çok çalışmada östrojenin, baroreflaks sensitiviteyi ve parasempatik tonusu önemli derecede yükselttiği gösterilmiştir (1,19-21).

Östrojenin, kalp hızı refleks kontrolü ve otonomik tonusa etkileri, sıçanların intratekal ve nucleus ambiguus'una selektif östrojen reseptör antagonisti, ICI 182,780'in enjeksiyonu ile de kanıtlanmıştır (20,146). Buna ilaveten dişi sıçanlarda sempatik tonusun, erkek sıçanlardan daha düşük olduğu da iddia edilmektedir (20).

Normotensif sıçanlarda yapılan çalışmalar, genelde östrojenin kan basıncını hafif azalttığı ya da değiştirmedeğini göstermektedir (15,162).

Hernandez ve arkadaşları, dişi sıçanları overektomi işlemini takiben dört gün bekletmiş, sonrada sırtlarına sekiz hafta boyunca salınım yapan pelleti subkutan olarak yerleştirmiştir (1.5 mg/ 17 β - Estradiol/ 8 hafta). Bizim çalışmamızda olduğu gibi kan basıncını femoral arterden direk yöntemle kaydetmiştir. Bizden farklı olarak kan basıncını ölçecek kateter hayvanın baş boyun bölgesinden çıkartılmıştır. Cerrahinin ve anestezinin istenmeyen olumsuz etkileri kaybolup, hayvan spontan aktivitelerine dönünce kayıt alınmıştır. Östrojenin OAKB'nı ve kalp hızını azalttığı, sadece kan basıncındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmektedir (OAKB, O'li grupta =119 \pm 3; OÖ= 106 \pm 3 mmHg) (163) (Bizim çalışmamızda 2. saat OAKB, O=110 \pm 18, OÖ'de=104 \pm 8 mmHg). Çalışmamızın gerek kalp hızı gerekse kan basıncı değerlerinin standart sapmaları literatürdekilerden yüksektir. Kan basınçları kayıtları, hayvanın spontan aktivitelerini yapamadığı, anestezinin etkisinin ise tamamen ortadan kalkmadığı şartlarda alınmıştır. Bu iki olumsuz duruma hayvanların verdiği farklı cevapların standart sapmalara bunlarında istatistiksel analiz sonuçlarına kısmen yansımış olabileceği düşüncesindeyiz.

Östrojenin kalp hızı ve kan basıncına etkilerini in vivo şartlarda, Spraque-Dawley erkek sıçanlarda araştıran grubun sonuçları bizim sonuçlarımızla uyumludur. Bizim çalışmamızdan farkı östrojen kronik değil akut olarak nucleus ambiguus verilmesidir. OAKB, östrojen verildikten sonra 30-300 dakikalık süre içerisinde önemli bir değişme göstermezken kalp hızı 60. ve 90. dakikalarda önemli derecede azalmıştır (20).

Normal ve overektomili sıçanların kan basınçları 50 gün boyunca telemetri sistemiyle takip edilmiş, 20. günde 17β E₂ verilerek östrojenin etkileri araştırılmıştır. Kalp hızının ÖYKT'den sonra önemli derecede azaldığı replasman sonuna doğru tekrar bazal seviyeye yaklaştığı (yinede bazalden düşük) OAKB'nin ise tam tersine replasmanla birlikte yükseldiği bildirilmektedir (164).

Manwaring ve arkadaşları normotensif kadınlarda kan basıncına ÖYKT ve HRT'nin etkisini 24 saat boyunca aralıklarla gece ve gündüz olarak değerlendirmiştir. Uyanık durumdaki SB, ÖYKT ve HRT alanlarda düşmüş fakat bu sadece HRT alanlarda istatistiksel olarak anlamlıdır. Uykudaki SB ise fazla değişmemiştir. Aynı bulgular DB içinde geçerlidir. KH daki düşme ise ÖYKT alanlarda daha fazla olup istatistiksel olarak da anlamlıdır. Bizim bakmadığımız diğer bir hemodinamik parametre olan dinlenim damar direnci (dyne.sn.cm^{-5}) hem ERT hemde HRT alanlarda azalmıştır (149). Yine sağlıklı postmenopozal dönemdeki kadınlara HRT yapıldığında SB ve DB değişmediği bildirilmektedir (148).

Kalp hızının düşmesi bununla birlikte kan basıncının ise fazla değişmemesi, östrojenin asıl etkisini periferel sistemlerden çok santral yolla yaptığını düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu konu üzerine yoğunlaşmıştır. Burada akla gelebilecek soru, kalp hızı santral etkiyle düşüyorsa, santral etkinin kan basıncına etkisi neden gözlenememektedir. Bunun nedeninin;

1. Parasempatik tonusun en fazla kalp hızı üzerine etkili olması

2. Santral ya da periferel etkiyle damarlarda meydana gelen vazodilatasyon sonucu, damar direncinin azalması yanında koroner kan akımının artması buna bağlı kardiyak outputun artması kan basıncındaki değişikliği kompanse edebilir düşüncesindeyiz.

17β E₂'ün kalp hızı, sol ventrikül doluş basıncındaki değişme (LVDP, %) ile diyastol sonu basınç (EDP, mmHg)'a etkisi Langendorf sistemiyle araştırılmıştır (135). 17β E₂ konsantrasyonu artırıldıkça LVDP %'nin ve EDP'ın arttığı

bildirilmektedir. Aynı çalışmacı grup östrojenin koroner kan akımını erkek ve dişi sıçanlarda doza bağlı olarak önemli derecede artırdığını da iddia etmektedirler (14). Spragu-Dawley sıçanlarda kardiyak indeks (ml/dk/100 gr) in O'lerde azaldığı, OÖ de ise yükseldiği, damar kan iletkenliğinin (ml /dk /mmHg /100 gr) ise yine O'de azalırken, OÖ'de yükseldiği görülmüştür (135).

İnsanlarda da kardiyak outputu östrojenin artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. HRT'nin ilk 5 hafta kalp hızı, kan basıncı, venöz kapasiteyi etkilemezken 2 ay sonrasında kardiyak outputu artırdığı , damar direncini ise azalttığı belirtilmektedir (9). Postmenopozal dönemde olup ÖYKT alan kadınlarda barorefleks sensitivitenin ve arteryel gerilebilirliğin (distensibilite) arttığı bildirilmektedir (151).

Sonuç olarak arteryel kan basıncını belirleyen etkenlerden birisi kardiyak output, diğeri de arteryel damar direncidir. Östrojenin kardiyak outputu artırırken, damar direncini azaltması kan basıncına olan olumlu etkilerinin görülmesine engel oluyor düşüncesindeyiz.

L-NAME'nin kalp hızı ve kan basıncına etkisi:

Akut ve kronik NOS inhibitörü L-NAME sıçanlarda kan basıncını doza bağlı olarak artırmaktadır (165-168). Östrojenin damar üzerine etkisini NO , prostasiklin yada EDHF (endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör) üzerinden yapabileceğini bildiren pek çok araştırma vardır (3,4,6,15,17,18,46,55,154,161).

Overektomize ve overektomize yapılip ÖYKT yapılan sıçanlara L-NAME verdiğimizde SB, DB ve OAKB'sinin her iki grupta da yükseldiğini, fakat östrojen verilenlerdeki yükselmenin daha fazla olduğunu gözledik. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan da önemlidir.

Kronik kalp yetmezliği geliştirilmiş sıçanlara overektomize yapıldıktan sonra 60 günlük $17 \beta E_2$ salan pellet, subkutan olarak yerleştirilmiştir. L-NAME verilmesi (bizim çalışmamıza uyan dozda ve şekilde) OAKB'nı overektomililere kıyasla östrojen replasmanlılarda daha fazla artırmıştır (133). In vitro şartlarda yine sıçanlarda yapılan bir çalışma bulguları da bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Normal erkek, overektomize ve overektomize olup E_2 replasmanlı hayvanların ($5\mu g E_2 / kg/ gün$) aortik halkaları önce noradrenalin ile kastırıldıktan sonra NOS inhibitörü L-NAME ile akut muamele edildiğinde, Ö replasmanlıların kontraksiyon yüzdeleri en fazla artmış olup diğeri iki grupta kıyaslandığında bu fark önemlidir. Kullandığımız yöntemin aynı olduğu, yani femoral arterden direk yöntemle kan basıncının ölçüldüğü başka bir

çalışmada hayvanlara L-NAME (30 dakika, 50 µg/dk olacak şekilde) verilmesi OAKB'nı overektomililerde hafif düşürmüş, Ö replasmanlıda ise hafif artırmış fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kalp hızı ise overektomililerde daha fazla olmak üzere artmıştır. İki grup arasında istatistiksel anlamlılık yoktur. Aynı çalışmada L-NAME'nin kardiyak indeksi overektomililerde düşürdüğü, östrojen replasmanlılarda artırdığı da gösterilmiştir (163)

Langendorf sistemiyle köpek kalbinde yapılan çalışmada östrojen verilmeyen kontrol ve östrojen verilmeyen fakat L-NMMA (diğer bir NOS inhibitörü) verilen gruplara kıyasla östrojen verilen ve östrojenle birlikte L-NMMA verilenlerde koroner kan akımı artmıştır. Aynı çalışmada koroner hipoperfüzyon yapılan köpeklerde, östrojen verilen grupta NO sentez yapımının daha fazla olduğu , L-NAME ile bunun oldukça düşük seviyelere indiği bildirilmektedir (162).

Bizim ve diğer araştırmacıların sonuçları, östrojenin kalp ve damar üzerine olan etkisinin bir bölümünü NO üzerinden yaptığını düşündürmektedir.

İndometazinin kalp hızı ve kan basıncına etkisi.

Overektomili grupta (Ol) kalp hızı, ÖYKT alanlardan (OÖl) biraz yüksek bulunmasına rağmen ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Sistolik, diyastolik ve OAKB overektomililerde azalmış, östrojen replasmanlılarda ise kontrole yakındır. Birinci saatte iki grubun sistolik, diyastolik ve ortalama arteryel basınç değerleri arasında anlamlı farklılık varken 2. saatte sadece OAKB değerleri arasında istatistiksel anlamda fark vardır. Maeso ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalara göre damarların gevşemesinde prostasiklinlerin rolü, NO'den sonra gelmektedir (13).

Bulgularımızın daha iyi tartışılabileceği in vivo çalışmalar bu konuda fazla bulunmamaktadır. Bolego ve arkadaşları gün aşırı, kilograma 5 µg (düşük doz) östrojen verildiğinde sıçan aortasında dokunun miligramı başına 6-keto PGF 1α'nın arttığını, fakat ayda kilograma 100 µg olacak şekilde östrojen verilenlerde ise önemli derecede azaldığını bildirmektedir (10). Fizyolojik seviyenin altında östrojen dozunun prostasiklin yapım ya da salınımını artırdığını, yüksek dozlarda ise araşidonik asidin vazokonstriktör ürünlerinin yapım ya da sentezini artırmış olabileceğini düşündürmektedir.

İskemik kalp yetmezliği oluşturulan köpeklerle, östrojen ve östrojenle birlikte indometazin verdiklerinde iskemik olmayan ve iskemik olan köpeklerin SB,DB, ve KH'lari arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Yalnız overektomize grup olmadığı için Ö'siz ortamdaki etki karşılaştırılmamıştır (169).

Sudhir ve arkadaşları, köpeklerin büyük ve küçük koroner arterlerinde östrojenin indüklediği vazodilatasyonu indometazinin değiştirmediğini göstermiştir (169). Bununla beraber, östrojenin indüklediği vazodilatasyonu, diğer bir siklooksijenaz inhibitörü olan diklofenak'ın azalttığı, Ö'in vazodilatasyon etkisinin bir kısmını araşidonik asit ve prostaglandin salınımını etkileyerek yapabileceğini ileri süren çalışmada vardır (135). Bu konudaki çalışmalar ve bizim bulgularımız tam olarak Ö'in prostasiklin üzerine etkisini açıklayamamakta olup ilave çalışmalar gerekmektedir.



6.SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçlarını özetleyecek olursak;

1. Küçük deney hayvanlarından olan sıçanda, direkt yöntemle kan basıncı ve kalp hızı ölçüm yöntemi Fizyoloji Anabilim dalındaki laboratuvarımızda geliştirilmiştir.

2. Kan östrojen düzeyi O grupta en düşük OÖ grupta en yüksek bulunmuştur.

3. OÖ gruptaki sıçanlarda çalışma süresince ağırlık artışı olmamış. En fazla ağırlık artışı O grupta olmuştur.

4. Serum TK düzeyi OÖ grupta K'den anlamlı derecede yüksektir. Serum HDL-C düzeyi OÖ ve O grubunda K'e göre, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Serum TG düzeyi OÖ grupta K'e göre, O grubunda da OÖ'ye göre yüksek bulunmuş ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5. Östrojen replasmanı kalp hızını anlamlı şekilde düşürmüştür.

6. Östrojen sistolik, diyastolik ve ortalama arteryel kan basıncına önemli bir etki yapmamıştır.

7. Ö replasmanı yapılan L-NAME grubunda, östrojen verilmeyenlere göre kalp hızında bir değişiklik görülmemiş fakat sistolik, diyastolik ve ortalama arteryel kan basıncı artmıştır.

8. Östrojen replasmanı yapılan indometazin grubunda östrojen verilmeyenlere göre kalp hızı, sistolik, diyastolik basınç değişmezken, ortalama arteryel basınç yükselmiştir.

7.ÖZET

Overektomize Sıçanlara Östrojen Yerine Koyma Tedavisinin Kardiyovasküler Sisteme Etkisi ve Mekanizması

Çalışmamızda, 5-6 aylık 49 adet dişi Wistar-Albino sıçan kullandık. Her bir grupta 7 hayvan olacak şekilde 7 grup oluşturduk:

1-Hiçbir işlem yapılmayan kontrol grubu (K),

2-Overektomize edilen grup (O),

3-Overektomize edildikten sonra östrojen yerine koyma tedavisi yapılan grup (OÖ),

4- Overektomize edildikten sonra sadece nitrik oksit sentaz inhibitörü (L-NAME) verilen grup (OL)

5-Overektomize edildikten sonra östrojen ve nitrik oksit sentaz inhibitörü (L-NAME) verilen grup (OÖL)

6-Overektomize edildikten sonra sadece siklooksijenaz inhibitörü (indometazin) verilen grup (Oİ)

7-Overektomize edildikten sonra östrojen ve siklooksijenaz inhibitörü (indometazin) verilen grup (OÖİ)

Kontrol grubu dışındaki tüm gruplara overektomi yapılmıştır. Overektomiden 23 gün sonra östrojen replasmanı olan gruplara 21 gün süre ile i.m. yoldan gün aşırı 17- β Estradiol Benzoat yağlı eriyiği, replasman olmayanlara ise taşıyıcı yağ verilmiştir. L-NAME ve indometazin ise ilgili gruplara deneyin son iki günü verilmiştir.

Östrojen replasmanı bitiminde bütün grupların kan basınçları ve kalp hızları anesteziden 1 ve 2 saat sonra femoral arterden direk yöntemle kaydedilmiştir. Bütün parametreler, varyans analizi (ANOVA) ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Östrojen kalp hızını azaltmış, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarını istatistiksel olarak değiştirmemiştir. L-NAME ile yapılan çalışmalar östrojenin kardiyoprotektif etkisinde NO'nun etkili olduğunu göstermiştir. İndometazin ile yapılan çalışmalar östrojenin kardiyoprotektif etkisinde prostasiklin üzerinden etkisinin olup olmadığını tam olarak belirleyememiştir.

8. SUMMARY

The Effect of Östrogen Replacement Therapy on Cardiovascular System and Mechanism in Ovariectomized Rats

In our study, 5-6 months 49 female Wistar Albino rats were used. The rats were divided into 7 groups, each of them has 7 animal.

1. Control (K)
2. Ovariectomized (O)
3. Ovariectomized with estrogen replacement (OÖ)
4. Ovariectomized with only L-NAME, which is nitric oxide synthase inhibitör (OL)
5. Ovariectomized with estrogen replacement and L-NAME (OÖL)
6. Ovariectomized with only indomethacin, which is cyclooxygenase inhibitör (OI)
7. Ovariectomized with estrogen replacement and indomethacin (OÖI)

Except the control group, all groups were ovariectomized. After 23 days from the ovariectomize, estrogen replacement groups receive 17β Estradiol Benzoat (i.m.) during 21 days, but non estrogen replacement groups receive vehicle oil. L-NAME and indomethacin were given to the last 2 days of the experiment.

End of the estrogen replacement, all groups blood pressures and heart rate were recorded with direct method from femoral artery after 1 and 2 hour from anesthesia.

All parameters were statistically analyzed with ANOVA.

Estrogen reduced heart rate but not significantly changed the systolic, diastolic and mean blood pressure. The studies with L-NAME showed us nitric oxide is effective to the cardioprotective effects of estrogen. Indomethacin is not determined the role of prostocyclin on the cardioprotective effects of estrogen.

9. KAYNAKLAR

1. He X, Wang W, Crofton JT, et al. Effect of 17 β -estradiol on sympathetic activity and pressör response to phenylephrine in ovariectomized rats. *Am J Physiol* 1998; 275: R1202-1208.
2. Rahimian R, Laher I, Dube G and Breemen C. Estrogen and Selective Estrogen Receptor Modulator LY117018 enhance release of Nitric Oxide in rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283:116-122.
3. Huang A, Sun D, Koller A, et al. Gender difference in myogenic tone of rat arterioles is due to estrogen-induced, enhanced release of NO. *Am J Physiol* 1997; 272:H1804-1809.
4. Andersan HL, Weis JU, Fjalland B, et al. Effect of acute and long-term treatment with 17 β -estradiol on the vasomotor responses in the rat aorta. *Br J Pharmacol* 1999;126:159-168.
5. Barber DA and Miller VM. Gender differences in endothelium-dependent relaxations do not involve NO in porcine coronary arteries. *Am J Physiol* 1997; 273: H2325-H2332.
6. Skafar DF, Xu R, Morales J, Ram J, Sowers JR. Clinical review 91: Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ;82:3913-3918.
7. Sudoh N, Toba K, Akishita M, et al. Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptozis in rats. *Circulation* 2001;103:724-729.
8. Bush TL. Preserving cardiovascular benefits of hormone replacement therapy. *J Reprod Med* 2000; 45:259-73.
9. Kamali P, Muller T, Lang U, Clapp JF 3rd. Cardiovascular responses of perimenopausal women to hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:17-22.

11. Wellman GC, Bonev AD, Nelson MT, Brayden JE. Gender differences in coronary artery diameter involve estrogen, nitric oxide, and Ca^{+2} -dependent K^{+} channels. *Circ Res* 1996;79: 1024-1030.
12. Geary GG, Krause DN and Duckles SP. Estrogen reduced myogenic tone through a nitric oxide-dependent mechanism in rat cerebral arteries. *Am J Physiol* 1998;275: H292-H300.
13. Maeso R, Navarro-Cid J, Rodrigo E, et al. Effect of antihypertensive therapy on factors mediating endothelium-dependent relaxation in rats treated chronically with L-NAME. *J Hypertens* 1999;17:221-227.
14. Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, et al. Short-term estrogen augments both Nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilation in postmenopausal women. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30: 481-488.
15. Meyer MC, Cummings K and Osol G. Estrogen replacement attenuates resistance artery adrenergic via endothelial vasodilators. *Am J Physiol* 1997;272: H2264-2270.
16. Lundeen SG, Carver JM, McKean ML, et al. Characterization of the ovariectomized rat model for the evaluation estrogen effects on plasma cholesterol levels. *Endocrinology* 1997;138: 1552-1558.
17. Akishita M, Ouchi Y, Miyoshi H, et al. Estrogen inhibits cuff-induced intimal thickening of rat femoral artery: effects on migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1997; 130:1-10.
18. Ruehlman DO. and Mann GE. Actions of oestrogen on vascular endothelial and smooth-muscle cells. *Biochem Soc Trans* 1997;25:40-45.
19. Saleh TM. and Connel BJ. Role of 17β -estradiol in the modulation of baroreflex sensitivity in male rats. *Am J Physiol* 1998;275: R770-R778.
20. Saleh TM and Connel BJ. Centrally mediated effect of 17β -estradiol on parasympathetic tone in male rats. *Am J Physiol* 1999;276: R474-481.
21. He X, Wang W, Crofton JT. et al. Effect of 17β -estradiol on the baroreflex control of sympathetic activity in conscious ovariectomized rats. *Am J Physiol* 1999;277: R493-R498.
22. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon III RO, et al. Effect of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994;89:2545-2551.
23. Martel E, Lacolley P, Champeroux P, et al. Early disturbance of baroreflex control of heart rate after suspension in conscious rats. *Am J Physiol* 1994; 267: H2407-2412.
24. Ganong WF. *Ganong Tibbi Fizyoloji*. 17. Baskı. Barış kitabevi. Cilt 2 . 1996, ss. 508-559
25. Sperof L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. (5th ed), Williams and Wilkins, Baltimore 1994, pp 583-651.
26. Johnson SR. Menopause and hormone replacement therapy. *Med Clin North Am* 1998; 82: 297-320

27. Ertüngenalp E, Seyisoğlu H. Klimakterium ve Menopoz. Kışnişçi H, Gökçin E, Durukan T (eds), Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara 1996, ss 1315-1351.
28. Wallach E, Zacur HA. Menopause Overview. In: Stephanie M(ed), Reproductive Medicine and Surgery . Mosby-Year Book, Newyork 1995, pp 969-981.
29. Chong RV, Plouffe L, Schoffer K. Physiology of the menopause. In: Isaac S(ed), Comprehensive Management of Menopause. Springer Verlag, Newyork 1994, pp 3-13.
30. Judd HL. Menopause and postmenopause. In: Martin L(ed), Current Obstetrics and Gynecology. Saunders Company, London 1994, pp 1328-1357.
31. Yıldırım M. Puberte ve Menopoz. Yıldırım M(ed), Klinik Jinekoloji. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara 1992, ss 54-61.
32. Rosenberg MJ, King TD, Timmons MC. Estrogen-androgen for hormone replacement. A review. J Reprod Med 1997 ;42:394-404.
33. Wilson F, Kronenberg L. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Williams Textbook of Endocrinology.(9th ed) 1998; pp 762--805.
34. Utian WH. Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency: a review. Am J Obstet Gynecol 1989 ;161:1828-31.
35. Miller KL. Alternatives to estrogen for menopausal symptoms. Clin Obstet Gynecol 1992 Dec;35(4):884-93.
36. Utian WH. Overview on menopause. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1280-3.
37. Ottesen B, Pedersen AT. Physiological effects of ovarian hormones: clinical aspects and compliance. Eur Heart J 1996;17:20-6.
38. Jones KP. Estrogens and progestins: what to use and how to use it. Clin Obstet Gynecol 1992;35:871-83.
39. Kafonek SD. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction. A review. Drugs 1994;47:16-24.
40. Whitcroft SI, Crook D, Marsh MS, Ellerington MC, Whitehead MI, Stevenson JC. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on serum lipid and lipoprotein concentrations. Obstet Gynecol 1994;84:222-6.
41. Crook D, Cust MP, Gangar KF, Worthington M, Hillard TC, Stevenson JC, Whitehead MI, Wynn V. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. Am J Obstet Gynecol 1992;166:950-5.
42. Ettinger B. Optimal use of postmenopausal hormone replacement. Obstet Gynecol 1988 ;72(5 Suppl):31S-36S.
43. Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. Am J Obstet Gynecol 1990;162:1534-9

44. Luciano AA, Turksoy RN, Carleo J, Hendrix JW. Clinical and metabolic responses of menopausal women to sequential versus continuous estrogen and progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1988 ;71:39-43.
45. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji (8. Basım). Hacettepe-Taş(2. Cilt), Ankara 1998, ss 1379-1403.
46. Mendelsohn ME, and Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340:1801-1811.
47. Hassa H. (ed) Klinikte menoz. Organon Yayınları, İstanbul 1996, ss 1-12
48. Batmaz F. Osteoporoz, Osteoporozla Bağlı Ağrı ve Tedavisi. Hassa H. (ed) Klinikte menoz. Organon Yayınları, İstanbul 1996, ss 39-52
49. Koloğlu S. Osteoporoz. Ajans Türk, Ankara 1998, ss 48-76.
50. Parlak Ş, Atalay C, Atalay F. Postmenopozal Osteoporoz. *Jinekolojik ve Obstetrik Bülteni* 1994; 4: 162-166.
51. Kasugai Y, Ikegami A, Matsuo K, Ohashi M, Sukamoto T, Hosoi T, Ouchi Y, Orimo H. Effects of tibolone (Org OD14) treatment for 3 months on ovariectomy-induced osteopenia in 8-month-old rats on a low-calcium diet: preventive testing for 3 months. *Bone* 1998;22:119-24.
52. London SN, Hamond C. Klimakterik Dönem. Scott J, Diasaia P(eds), *Obstetrik ve Jinekoloji. Yüce Yayınları, İstanbul 1990, ss 1037-1164.*
53. Riggs BL. Pathogenesis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987 ;156:1342-6.
54. Hurd WH. Menopause. In: Berek SB, Adashi EY, Hillard PA(eds), *Novak's Gynecology. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 981-1003.*
55. Baziad A., Jacob TZ, Samil RS. The use of sequential steroids in the treatment of climacteric women. IX. World Congress on the Menopause, Bangkok, Thailand, 29 October-3 November 1990.
56. Dennerstein L, 5 th European congress on menopause. European menopause & andropause society July 1-5, 2000-Copenhagen, Denmark
57. Pines A, Mijatovic V, van der Mooren MJ, Kenemans P. Hormone replacement therapy and cardioprotection: basic concepts and clinical considerations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;71:193-197.
58. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji (8. Basım). Hacettepe taş (1. Cilt), Ankara 1998, ss: 567-574
59. Timuralp B. Menoz ve Kardiyovasküler Sistem. Hassa H(ed). Klinikte Menoz. Organon Yayınları, İstanbul 1996, ss:13-25.
60. Cromie MA, Maile MH, Wajszczuk CP. Comparative effects of Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and ortho-Novum 7/7/7 oral contraceptive (norethindrone / ethinyl estradiol triphasic) on lipid profiles. *Contraception* 2000;61 : 51-9.

61. Ylikorkala O, Lim P, Caubel P. Effects on serum lipid profiles of continuous 17 beta-estradiol, intermittent norgestimate regimens versus continuous combined 17 beta-estradiol/norethisterone acetate hormone replacement therapy. *Clin Ther* 2000; 22 (5):622-36.
62. Lobo RA, Zacur HZ, Caubel P et al. A novel intermittent regimen of norgestimate to preserve the beneficial effects of 17 beta-estradiol on lipid and lipoprotein profiles. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182: 41-49.
63. Bhathema RK, Anklesaria BS, Ganatra AM et al. The influence of transdermal oestradiol preplacement therapy and medroxyprogesterone acetate on serum lipids and lipoproteins. *Br J Pharmacol* 1998;45 (2):170-2.
64. Heikkinen J, Kyllonen E, Kurttila-Maturo E et al. HRT and exercise: effects on bone density, muscle strength and lipid metabolism. A Placebo controlled 2-year prospective trial on two estrogen-progestin regimens in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 1997;26:139-49.
65. Ory SJ, Field CS, Herrmann RR, Zinsmeister AR et al. Effects of long-term transdermal administration of estradiol on serum lipids. *Mayo Clin Proc* 1998;73: 735-8.
66. Nieto JJ, Cogwell D, Jesinger D et al. Lipid effects of hormone replacement therapy with sequential transdermal 17 beta estradiol and oral dydrogesterone. *Obstet Gynecol* 2000;95:111-4.
67. Cheung AP. Acute effect of estradiol and progesterone on insulin, lipids and lipoprotein in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas* 2000;35:45-50.
68. Ma Q, Zhou H, Sun M, Wu S. Relationship between sex hormone levels and blood lipids/immunity in perimenopausal women. *Human I Ko Ta Hsueh Hsueh Pao* 1998;23:461-4.
69. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos JC. et al. Oral 17 beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone lowers serum lipoprotein (a) concentrations in healthy postmenopausal women *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82 :3543-7.
70. La rosa CJ. Menopause. Risk Factors and Coronary Artery Disease In: *Menopausal Medicine* 1993, pp 146-155.
71. Krauss RM. Effect of hormone replacement therapy on plasma lipids and lipoproteins. In: *Menopausal Medicine*. 1994, pp 34-67.
72. Schenck-Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women: assessment and management. *Eur Heart J* 1996;17 Suppl D:2-8.
73. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, Wood PD, Wasilauskas C, Sherwin R, Schrott H, Bush TL. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*. *Circulation* 1998; 97: 979-86.
74. Soma M, Fumagalli R, Paoletti R, Meschia M, Maini MC, Crosignani P, Ghanem K, Gaubatz J, Morrisett JD. Plasma Lp(a) concentration after oestrogen and progestagen in postmenopausal women. *Lancet* 1991;337:612.

75. Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Wamala SP, Eriksson M, Belkic K, Kirkeeide R, Svane B, Ryden L. Lipoprotein(a) as a determinant of coronary heart disease in young women. *Circulation* 1997;95:329-34.
76. Przegł Lek.. The role of estrogens in hormonal regulation of lipid metabolism in women. *Przegł Lek*1998; 55:266-70.
77. Castelli WP. Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 1988 ;158:1553-1560.
78. Reis SE. Estrogen abolishes abnormal coronary responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89:52-57.
79. Farish E, Rolton HA. Lipoprotein (a) and postmenopausal estrogen. *Acta endocrinol* 1993;129:225-228.
80. Lobo RA. Absorption and metabolic effects of different types of estrogens and progestagen. *Obst. Gynecol Clin. N Am* 1989; 14:143-176.
81. Batiroğlu S, Bozkır H. Menopozda devamlı estrogen/progestin tedavisi ve serum lipoproteinleri. *Jin. Obs. Yeni görüş ve görüşmeler* 1993; 3:23-27.
82. Windler EET, Kovanen PT, Chao YS et al. The estrogen stimulated lipoprotein receptor of rat liver. *J. Biol Chem* 1980;255:10464-10471.
83. Black LJ, Sato M, Rowley ER et al. Raloxifene (LY 139481HCL) prevents bone loss and reduced serum cholesterol without causing uterine hypertrophy. *J Clin Invest* 1994;93:63-69.
84. Washburn SA, Adams MR, Clarkson TD et al. A controlled equine estrogen with differential effects on uterine weight and plasma cholesterol in the rat. *Am J Obstet Gynecol* 1990;160:251-256.
85. Haddock BL, Hopp Marshok HP, Mason JJ et al. The effects of hormone replacement therapy and exercise on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women *Sports Med* 2000;29: 39-49.
86. Semenkovich CF, Ostlund RE. Estrogens induce low density lipoprotein activity and decrease intracellular cholesterol in human hepatoma cell line Hep G2. *Biochemistry* 1987;26:4987-4992.
87. Nanjee MN, Koritnik DR, Miller ME et al. Hormonal determinants of apolipoprotein B, E receptor expression in human liver. Positive association of receptor expression with plasma estrone concentration in middle aged/elderly women. *Biochim Biophys Acta* 1990;1046:151-158.
88. Hoime I. An analysis of randomized trials evaluating the effect of cholesterol reduction on total mortality and coronary heart disease incidence. *Circulation* 1989;79: 8-15.
89. Cold E, Stupley S, Couling A. Tamoxifen and noethisterone: effects on plasma cholesterol and total body calcium content in the estrogen- deficient rat. *Horm Metab Res* 1991; 26:100-103.
90. Donati RJ, Harper PV, Hughes A et al. Serum cholesterol and apolipoprotein B lowering effects on cis tamoxifen. *Arteriosclerosis* 1990;10:822A (Abstract)

91. Gordan DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease four prospective American studies 1989;79:8 -15.
92. Hamosh M, Hamosh R. The effect of estrogen on the lipoprotein lipase activity of rat adipose tissue. *J. Clin Invest* 1974;55:1132-1135.
93. Draper M, Russ SM, Husler WJ et al. Effects of roloxifene HCL serum markers of bone and lipid metabolism- dose response relationship. *Calcif Tissue Int* 1994;4:339-341.
94. Barrett – Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart in women. *JAMA* 1991; 256:1861- 1867.
95. Barrett- Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, hearts disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998;19. 55-72.
96. Van Wersch JWJ, Ubachs JMH, Vanden Ende A et al. The effect of two regimens of hormone replacement therapy on the haemostatic profile in post menopausal women. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32:449-453.
97. Sprengers ED, Kluff C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987;69:381-7.
98. Lupu F, Bergonzelli GF, Heim DA et al. Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1090-1100.
99. Gebara OCE, Mittleman MA, Sutherland P et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham offspring study. *Circulation* 1995; 91:1952-1958.
100. Lindoff C, Peterson F, Lecander I et al. Transdermal estrogen replacement therapy: beneficial effects on hemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Maturitas* 1996;24: 43-50.
101. Anderson LF, Gram J, Skouby SO et al. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: 283-289.
102. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3071-3078.
103. Koh KK, Mincomaye RN, Minh NB et al. Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N. Engl J Med* 1997; 336:683-690.
104. Sporrang T, Mattson LA, Samsioe G et al. Haemostatic changes during continuous oestradiol - progestogen treatment of postmenopausal women. *Br J. Obstet Gynecol* 1990; 97: 934-944.
105. Kroon U-B, Silfverstolpe G, Tengborn L. The effects of transdermal estradiol and oral conjugated estrogens on haemostasis variables. *Thromb Haemost* 1994;71: 420-23.

106. Archer DF, Mammen EF, Grubb GS et al. The effects of a low dose monophasic preparation of levonorgestrel and ethinyl estradiol on coagulation and other hemostatic factors. *Am. J. Obstet Gynecol* 1999;181: 63-66.
107. Nabulsi AA, Folsom AR, White A et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328:1069-1075.
108. Saloma Y, Rasi V, Pekkanen J et al Association of hormone replacement therapy with hemostatic and other cardiovascular risk factors: the FINRISK Hemostasis study. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1995;15:1549-55.
109. Lee AJ, Lowe GD, Smith WC, Tunstall-Pedoe H. Plasma fibrinogen: its relationship with oral contraception, the menopause, and hormone replacement therapy. *Clin Biochem* 1992 ;25:403-5.
110. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med* 1993;328:1069-75.
111. Edelberg JM, Pizzo SU Lipoprotein (a): the link between impaired fibrinolysis and atherosclerosis. *Fibrinolysis* 1991;5:135-138.
112. Gilibert J, Estelles A, Cano A et al. The effect of estrogen replacement therapy with or without progestogen on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1849-1854.
113. Sugioka K, Shimosegawa Y, Nakano M. Estrogens as natural antioxidants of membrane phospholipid peroxidation. *FEBS Lett* 1987;210: 37-39.
114. Green PS, Gordan K, Simpkins JW, Phonolig A. Ring requirement for the neuroprotective effects of steroids. *J. Steroid Biochem Mol Biol* 1997;63: 229-235.
115. Kunio Yagi, Female hormones act as natural antioxidants – a survey of our research. *Acta Biochimica Polonica* 1997;44: 701-710.
116. Shwaery GT, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17 beta-estradiol. Requirement for estradiol modification. *Circulation*. 1997; 95: 1378-85.
117. Santaram N, Shern-Brewer R, Mc Clatchey R et al. Estradiol as an antioxidant: incompatible with physiological concentrations and function. *J Lipid Res* 1998;39: 2111-2118.
118. Yagi K., Inagaki T, Sasguri Y et al. Formation of lipidladen cells from cultured aortic smooth muscle macrophages by linoleic acid hydroperoxide and low density lipoprotein. *J. Clin. Biochem. Nutr* 1987; 3:87-94.
119. Persky AM, Green PS, Stubley L et al, Protective effect of estrogens against oxidative damage to heart and skeletal muscle in vivo and in vitro. *P.S.E.B.M.* 2000;223: 59-66.

120. Sack MN, Rader Ds, Cannon RO III. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994;343: 269-270.
121. Arnal JF, Clamenss, Pechatc et al. Ethinylestradiol does not enhance the expression of nitric oxide synthase in bovine endothelial cells but increases the release of bioactive nitric oxide by inhibiting superoxide anionproduction, *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4108-4113.
122. Gomez-Zubeldia MA, Hernandez R, Viguera J, Arbues JJ, Aparicio A, Millan JC. Effect of bilateral ovariectomy and ovarian steroid hormones on the antioxidant systems and plasma malondialdehyde levels in Wistar rats. *Endocr Res* 2000 ;26:97-107.
123. Collins P, Beale CM. *The Cardioprotective role of HRT : A Clinicial Update*. Parthenon Publishing Group, London 1996; pp 9-45.
124. Muller DW, Ellis SG, Topol EJ. Experimental models of coronary artery restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:418-32.
125. Chen SJ, Li H, Durand J, Oparil S, Chen YF. Estrogen reduces myointimal proliferation after balloon injury of rat carotid artery. *Circulation* 1996;93:577-584.
126. Lindner V, Kim SK, Karas RH, Kuiper GG, Gustafsson JA, Mendelsohn ME. Increased expression of estrogen receptor-beta mRNA in male blood vessels after vascular injury. *Circ Res* 1998; 83: 224-229.
127. Rubanyi GM, Freay AD, Kauser K, Sukovich D, Burton G, Lubahn DB, Couse JF, Curtis SW, Korach KS. Vascular estrogen receptors and endothelium-derived nitric oxide production in the mouse aorta. Gender difference and effect of estrogen receptor gene disruption. *J Clin Invest* 1997; 99:2429-2437.
128. Morales DE, McGowan KA, Grant DS, Maheshwari S, Bhartiya D, Cid MC, Kleinman HK, Schnaper HW. Estrogen promotes angiogenic activity in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a murine model. *Circulation* 1995; 91:755-763.
129. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, van der Zee R, Isner JM, Losordo DW. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation* 1997; 95: 1768-1772.
130. Conrad KP, Mosher MD, Brinck-Johnsen T, et al. Effect of 17 β -estradiol and progesterone on pressor responses in conscious ovariectomized rats. *Am J Physiol* 1994; 266: R1267-R1272.
131. Magness RR, Parker CR Jr, Rosenfeld CR. Systemic and uterine responses to chronic infusion of estradiol-17 beta. *Am J Physiol* 1993;265:E690-698.
132. Williams JK, Kim YD, Adams MR, Chen MF, Myers AK, Ramwell PW. Effects of estrogen on cardiovascular responses of premenopausal monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:671-676.
133. Nekooeian AA and Pang CCY. Estrogen restores role of basal nitric oxide in control of vascular tone in rats with chronic heart failure. *Am J Physiol* 1998;274: H2094-H2099.

134. Chester AH, Jiang C, Borland JA, Yacoub MH, Collins P. Oestrogen relaxes human epicardial coronary arteries through non-endothelium dependent mechanisms. *Coron Artery Dis* 1995; 6:417-422.
135. Hugel S, Neubauer S, Lie SZ, Ernst R, Horn M, Schmidt HH, Alolio B, Reincke M. Multiple mechanisms are involved in the acute vasodilatory effect of 17beta-estradiol in the isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:852-858.
136. Wassmann S, Baumer AT, Strehlow K, van Eickels M, Grohe C, Ahlbory K, Rosen R, Bohm M, Nickenig G. Endothelial dysfunction and oxidative stress during estrogen deficiency in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2001;103:435-441.
137. Hernandez I, Delgado JL, Diaz J, Quesada T, Teruel MJ, Llanos MC, Carbonell LF. 17beta-estradiol prevents oxidative stress and decreases blood pressure in ovariectomized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R1599-605.
138. Huang A, Sun D, Kaley G, Koller A. Estrogen preserves regulation of shear stress by nitric oxide in arterioles of female hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31:309-314.
139. Pavo I, Laszlo F, Morschl E, Nemcsik J, Berko A, Cox DA, Laszlo FA. Raloxifene, an oestrogen-receptor modulator, prevents decreased constitutive nitric oxide and vasoconstriction in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 2000;410:101-104
140. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, Creager MA. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;78:1210-1214.
141. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996 ;61:166-71.
142. Albert CM, McGovern BA, Newell JB, Ruskin JN. Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation* 1996;93:1170-6.
143. Sleight P. The importance of the autonomic nervous system in health and disease. *Aust N Z J Med* 1997;27:467-473.
144. Del Rio G, Velardo A, Menozzi R, Zizzo G, Tavernari V, Venneri MG, Marrama P, Petraglia F. Acute estradiol and progesterone administration reduced cardiovascular and catecholamine responses to mental stress in menopausal women. *Neuroendocrinology* 1998 ;67:269-74.
145. Simonian SX, Herbison AE. Differential expression of estrogen receptor and neuropeptide Y by brainstem A1 and A2 noradrenaline neurons. *Neuroscience* 1997;76:517-29.
146. Saleh MC, Connell BJ, Saleh TM. Medullary and intrathecal injections of 17beta-estradiol in male rats. *Brain Res* 2000;867:200-209
147. Saleh MC, Connell BJ, Saleh TM. Autonomic and cardiovascular reflex responses to central estrogen injection in ovariectomized female rats. *Brain Res* 2000;879:105-14.

148. McCrohon JA, Adams MR, McCredie RJ et al. Hormone replacement therapy is associated with improved arterial physiology in healthy post-menopausal women. *Clin Endocrinol* 1996;45:435-441.
149. Manwaring P, Morfis L, Diamond T, et al. Effect of hormone replacement therapy on ambulatory blood pressure and vascular responses in normotensive women. *Blood press* 2000; 9: 22-27.
150. Harvey PJ, Wing LM, Savage J, Molloy D. The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women. *J Hypertens* 1999;17:405-411.
151. De Meersman RE, Zion AS, Giardina EG, Weir JP, Lieberman JS, Downey JA. Estrogen replacement, vascular distensibility, and blood pressures in postmenopausal women. *Am J Physiol* 1998;274:H1539-1544.
152. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji* (8. Basım). Hacettepe Taş (2. Cilt), Ankara 1998, ss 1046-1047.
153. Katzung BG. *Temel ve Klinik Farmakoloji*. 8. Baskı. Barış Kitabevi (Cilt 1), Ankara 1995, ss 391-401.
154. Matteo RD and May CN. Inhibition of prostaglandin and nitric oxide synthesis prevents cortisol-induced renal vasodilatation in sheep. *Am. J. Physiol* 1999;276: R1125-1131.
155. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji* (5. Basım). Hacettepe Taş (3. Cilt), Ankara 1990, ss 2811-2916.
156. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji* (8. Basım). Hacettepe Taş (1. Cilt), Ankara 1998, ss 560-564.
157. Berkyürek T. *Laboratuar Hayvanlarında Üreme ve Sorunları*. Akşam E (ed). Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Medisan Yayınevi, 2. Baskı, Ankara 1999, ss 355-381.
158. Berkyürek T. *Laboratuar Hayvanlarında Üreme ve Sorunları*. XVI. Gevher Nesibe Tıp Günleri I. Deneysel ve Klinik araştırma Kongresive Workshop'u Konferans ve Panel Konuşmaları.
- 159 Ronis MJ, Badger TM, Shema SJ, Roberson PK, Shaikh F. Reproductive toxicity and growth effects in rats exposed to lead at different periods during development. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;136:361-71.
160. Ronis MJ, Gandy J, Badger T. Endocrine mechanisms underlying reproductive toxicity in the developing rat chronically exposed to dietary lead. *J Toxicol Environ Health A* 1998; 22;54:77-99.
161. Skarsgard P, Breemen CV and Laher I. Estrogen regulates myogenic tone in pressurized cerebral arteries by enhanced basal release of nitric oxide. *Am J Physiol* 1997; 273: H2248-2256.
162. Node K, Kitakaze M, Kosaka H, Minamino T, Sato H, Kuzuya T, Hori M. Roles of NO and Ca²⁺-activated K⁺ channels in coronary vasodilation induced by 17beta-estradiol in ischemic heart failure. *FASEB J* 1997 ;11:793-799.
163. Hernandez I, Delgado JL, Diaz J, Quesada T, Teruel MJ, Llanos MC, Carbonell LF. 17beta-estradiol prevents oxidative stress and decreases blood pressure in ovariectomized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R1599-605.

164. Takezawa H, Hayashi H, Sano H, et al. Circadian and estrous cycle-dependent variations in blood pressure and heart rate in female rats. *Am J Physiol* 1994; 267: R1250-1256.
165. Lahera V, Salom MG, Miranda-Guardiola F, Moncada S, Romero JC. Effects of NG-nitro-L-arginine methyl ester on renal function and blood pressure. *Am J Physiol* 1991;261:F1033-1037.
166. Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, Lovisollo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension* 1992;20:298-303.
167. : Navarro J, Sanchez A, Saiz J, Ruilope LM, Garcia-Estan J, Romero JC, Moncada S, Lahera V. Hormonal, renal, and metabolic alterations during hypertension induced by chronic inhibition of NO in rats. *Am J Physiol* 1994;267:R1516-1521.
168. Garcia-Estan J, Navarro J, Atucha NM, Quesada T, Romero JC, Cachofeiro V, Lahera V. Chronic effects of nitric oxide and prostaglandin inhibition on pressure diuresis and natriuresis in rats. *Kidney Int Suppl* 1996;55:S141-143.
169. Sudhir K, Chou TM, Mullen WL, Hausmann D, Collins P, Yock PG, Chatterjee K. Mechanisms of estrogen-induced vasodilation: in vivo studies in canine coronary conductance and resistance arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:807-814.