

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**PREMENOPOZ ve POSTMENOPOZDA TOTAL
ANTİOKSİDAN KAPASİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Adil BAŞOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd.Doç. Dr. Fatma Ferda VERİT

ŞANLIURFA
2007

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**PREMENOPOZ ve POSTMENOPOZDA TOTAL
ANTIOKSİDAN KAPASİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Adil BAŞOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Fatma Ferda VERİT

ŞANLIURFA
2007

**HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr.Adil BAŞOĞLU'nun hazırladığı “**Premenopoz ve Postmenopozda Total Antioksidan Kapasitesinin Karşılaştırılması**” başlıklı tezi 26.09.2007 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Aile Hekimliği** Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.




Jüri Başkanı
Yrd.Doç.Dr.Ali ATAŞ
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkan V.



ÜYE
Yrd.Doç.Dr.F.Ferda VERİT
Kadın Hast.ve Doğ.ABD.Başkanı



ÜYE
Prof.Dr.Özcan EREL
Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı



ÜYE
Yrd.Doç.Dr.Abdullah ÖZGÖNÜL
Genel Cerrahi Anabilim Dalı



ÜYE
Yrd.Doç.Dr.Erkan CEYLAN
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ONAY

26.09.2007
Prof. Dr. Ahmet KOÇ
Dekan Vekili
DEKAN


TEŞEKKÜR

Bu eğitim süresince birlikte çalıştığımız ve desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Şenay KOÇAKOĞLU, Dr. Mahmut ALTUNTAŞ, Dr. Hüseyin AKSOY, Dr. Dursun ÇADIRCI, Dr. Erhan YENGİL'e ,tez çalışmamda başta danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Fatma Ferda VERİT olmak üzere biokimya laboratuvarını kullanma fırsatı vererek yorumlarıyla destek olan sayın Prof.Dr. Özcan EREL 'e ve, Mesleğimde bu tecrübeyi kazanmama sebep O'lana ve sınırsız sabrıyla desteğini esirgemeyen eşime sonsuz Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Adil BAŞOĞLU

İÇİNDEKİLER	SAYFA
1.GİRİŞ	1
2.1.GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Klimakteryum ve Menopoz	3
2.1.2. Menopozal Geçiş	4
2.1.3. Menopoz	5
2.1.4. Postmenopozal Dönem	5
2.1.5. Klimakteryum Endokrinolojisi	6
2.1.6. Menopoz Semptomlarını Etkileyen Faktörler	7
2.1.7. Vazomotor Semptomlar	8
2.1.8. Menopoz ve Psikolojik Fonksiyon	8
2.1.9. Menopoz ve Cilt	9
2.1.10. Ürogenital Semptomlar ve Menopoz	9
2.1.11. Osteoporoz ve Menopoz	10
2.1.12. Menopoz ve Kardiyovasküler Sistem	11
2.1.13. Menopozun Lipidlere Etkisi	12
2.2. Serbest Radikaller	15
2.2.1. Serbest oksijen radikalleri	15
2.2.2. Süperoksit radikali (O₂⁻)	16
2.2.3. Hidrojen peroksit	17
2.2.4. Hidroksil radikali	17
2.2.5. Singlet oksijen	18
2.2.6. Hücrede Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları	18
2.2.7. Serbest Radikallerin Etkileri	22
2.2.7.1. Proteinlere etkileri	22
2.2.7.2. Nükleik asitlere etkileri	23
2.2.7.3. Karbonhidratlara etkileri	23
2.2.7.4. Membran lipidleri üzerine etkileri	23
2.2.8. Antioksidan Savunma Sistemleri	24
2.2.8.1. Antioksidan etki mekanizmaları	25
2.2.9. Enzimatik Antioksidanlar	25
2.2.9.1. Süperoksit dismutaz	25
2.2.9.2. Glutasyon peroksidaz	26
2.2.9.3. Katalaz	27

2.2.10. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	27
2.2.10.1. Askorbik asit	27
2.2.10.2. β-Karoten (Vitamin A ön maddesi)	28
2.2.10.3. Vitamin E (α -Tokoferol)	28
2.2.10.4. Polifenoller	28
2.2.10.5. Transferin ve Laktoferrin	29
2.2.10.6. Seruloplazmin	29
2.2.10.7. Albümin	29
2.2.10.8. Ürik Asit	29
2.2.10.9. Bilirubin	29
2.2.11. Total Antioksidan Kapasite (TAK)	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması	31
3.2. Örneklerin Hazırlanması	31
3.3. Total Antioksidan Kapasite (TAOK)	31
3.4. Yapılan İstatistiksel Analizler	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
6. KAYNAKLAR	40

TABLO LİSTESİ

Tablo

Sayfa

Tablo 1. Postmenopozal dönemde lipid/lipoprotein değişimleri	12
Tablo 2. Damar duvarında postmenopozal değişimler	13
Tablo 3. Reaktif Oksijen Ürünleri	16
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında fiziksel değerlerin karşılaştırılması	33
Tablo 5. Premenopoz ve postmenopoz sağlıklı gruplarında TAK, Ürik asit, FSH, LH düzeyleri	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Klimakterik semptomların ortaya çıkış zamanları	14
Şekil 2. Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi.	21
Şekil 3. ÜrikAsit ile TAK seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı.	34

Şekil 4. ÜrikAsit ile TOS seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı	34
Şekil 5 . Premenopoz ve Postmenopoz gruplarında TAK seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	35
Şekil 6 . Premenopoz ve Postmenopoz gruplarında Ürik Asit seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları	35

KISALTMALAR

BMI: Vücut Kitle İndeksi

EDRF: Endothelium Derived Relaxing Factor

E2: Östradiol

FSH: Folikül Stimülizan Hormon

HT: Hormon Replasman Tedavisi

HÜTF: Harran üniversitesi Tıp Fakültesi

KAH: Koroner Arter Hastalığı

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein

LH: Luteinizan Hormon

MDA: Malonildialdehid

n: Grupların eleman sayısı

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

SOD: Süperoksitdismutaz

TAOK: Totalantioksidan kapasite

TAK: Totalantioksidan kapasite

TG: Trigliserit

T Koll: Total kollesterol

TSH: Tiroid stimulan hormon

WHO: Dünya sağlık örgütü

ÖZET

Amacı: Menopozdaki kadınların antioksidan düzeylerinin tesbiti ile destek tedavisi alması sonucu postmenopoz yaşamlarında daha sağlıklı bir yaşam sürdürebilmeleri için, total antioksidan kapasitenin premenopoz seviyesiyle karşılaştırmasını ve total antioksidan kapasite seviyesinde (TAK) değişikliği araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Total antioksidan kapasite seviyesini mayıs 2005-kasım 2005 tarihleri arasında kadın hastalıkları ve doğum polikliniğimize başvuran 35 postmenopoz ve 35 premenopoz dönemde olan toplam 70 kadını çalışmamıza aldık.

Hastaların yaş, ve vücut kitle indeksi (BMI) değerlendirilerek, herhangi bir jinekolojik hormon tedavisi almayan, herhangi bir kanser tanısı olmayan ve kronik hastalığı olmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların rutin biokimya, hemogram ve hormon değerlerine bakıldı.

TAK seviyesi Erel yöntemi ile HÜTF Biokimya laboratuvarında bakıldı.

Bulgular: Grupların yaş, BMI, ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). TAK de ise premenopoz ve postmenopoz arasında anlamlı fark vardı. Bu farkda Ürik asit seviyesindeki farka bağlandı. TAK de ($p<0,001$) ve Ürik asit de ($p<0,05$) düzeyleri açısından anlamlı derecede fark vardı ($p<0,01$).

Sonuç: Premenopoz ve postmenopoz kadınlar arasında TAK seviyesi arasında anlamlı fark tespit edildi. Ancak bu anlam postmenopozda hiperürisemi olması nedeni ile ürik asitdeki değişiklikten kaynaklanıyordu. Ürik asitdeki bu yükseklik postmenopozdaki kadınlarda serbest radikal aktiviteye karşı koyamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Premenopoz, Postmenopoz, antioksidan kapasite, hiperürisemi, Ürik asit

SUMMARY

Objective: To compare total antioxidant capacity levels of pre and postmenopausal women to decide for hormone replacement therapy.

Material and Method: Total antioxidant capacity levels of 70 women -35 pre and 35 postmenopausal - who visited Obstetrics and Gynecology Polyclinic between May 2005- November 2005, are measured.

Age, body mass index (BMI) of patients are recorded. Patients who have not received hormone replacement therapy, never had any kind of malign disease, do not have any chronic disease are accepted for the study. Ordinary biochemical tests, complete blood count and hormone levels of the patients are measured.

TAC levels are evaluated by Erel Method at Harran University Medical Faculty Biochemistry Laboratory.

Results: There is no statistically significant difference between age, BMI parameters of the patients ($p < 0.05$). The significant difference between pre and postmenopausal TAC levels supposed to be related with difference at the uric acid levels of these patients ($p < 0.01$). There are statistically expressive differences at TAC levels ($p < 0,001$) and uric acid levels ($p < 0.05$).

Conclusion: There is a difference between TAC levels of pre and postmenopausal women, which is the result of hyperuricemia at postmenopausal women. The elevated uric acid levels can not correspond to the free radical activity in postmenopausal women.

Keywords: premenopaus, postmenopaus, antioxidant capacity, hyperuricemia, uric acid.

1.GİRİŞ

Menopoz, ovaryan foliküler aktivitenin durmasıyla birlikte, menstrüasyonun kalıcı olarak kesilmesidir(1).

Menopoz öncesi yılları tanımlamak için bir çok terminoloji kullanılmaktadır. Perimenopoz, yaklaşan menopozun genellikle ilk klinik belirtisi olan menstrüel siklus düzensizliklerinin başlamasından, son menstrüasyondan bir yıl sonrasına kadar geçen dönemdir(1,2). Yunanca'da kelime anlamı olarak aydan (men) kesilme (pausis) olarak tarif edilir.Normal adet kanamalarının düzensizleşmesi ile perimenopozal geçiş dönemi başlar.Klimakterium, perimenopozal geçiş dönemi, menopoz ve postmenopoz dönemi içine alan Yunanca'da merdiven anlamına gelen bir zaman dilimidir.Menopoz bu zaman diliminde bir nokta olmanın yanında overlerdeki fizyolojik değişimler ile birlikte kadınlarda ortaya çıkan sağlık problemlerinin başlangıcı olarak kabul edilir(3).

Klimakterik dönemde iki nedene bağlı organ ve sistem değişiklikleri olmaktadır. Yaşlanmaya bağlı oluşan morfolojik ,overlerdeki östrojen eksikliğine bağlı oluşan genital ve ekstragenital, kardiovasküler ve kemik dokuda oluşan, postmenopozal dönemde kadın hayatını etkileyen önemli değişikliklerdir(4).

Serbest radikal, en dış yörüngesinde çift halinde olmayan-*unpaired* elektron içeren atoma verilen addır. Serbest radikal veya kısaca radikal olarak adlandırılan bu atom, diğer atomlarla aşırı şekilde reaksiyona girmeye eğilimlidir. Oksijen atomundan oluşan serbest oksijen radikalleri, hücrede en çok, solunum zinciri reaksiyonunun gerçekleştiği mitokondride ortaya çıkarlar ve buradan hücreye dağılarak öncelikle mitokondri olmak üzere, diğer organellerde hasara yol açarlar. Serbest oksijen radikallerinin hücrede oluşturduğu oksidasyon, antioksidan mekanizmalarla dengelenirler. Oksidan/antioksidan dengenin antioksidan aleyhine bozulmasıyla ortaya çıkan oksidatif stres, birçok hastalığın etiolojisinde rol oynar. Biyolojik dokularda oluşan serbest oksijen radikalleri hücre hasarı yapar. Serbest oksijen radikalleri hücre membranındaki poliansature yağ asitlerinin lipid peroksidasyonuna yol açarlar(5,6).

Metabolik ve fizyolojik süreçler içerisinde çeşitli reaktif oksijen türevleri oluşur. Oksidatif stres çeşitli patofizyolojik olaylara eşlik edebilir. Gebelik gibi metabolik aktivitenin

arttığı durumların yanı sıra preeklampside ve menopoz gibi doğal sũrecin işleyişi sırasında oksidatif stresin arttığı bildirilmektedir(7– 8). Kadınlarda belirli bir yaştan sonra overlerin fonksiyonlarının gerilemesiyle beraber fizyolojik, psikolojik ve organik değişiklikler olmaktadır. Menopozdaki kadınlarn antioksidan dũzeylerinin tesbiti ile destek tedavisi alması sonucu postmenopoz yaşamlarında daha sağlıklı bir yaşam sũrdũrebilmeleri için, total antioksidan kapasitenin premenopoz seviyesiyle karşılaştırmasını ve total antioksidan kapasite seviyesinde (TAK) değişikliği araştırmayı amaçladık

2.1.GENEL BİLGİLER

2.1.1.Klimakteryum ve Menopoz

Günümüzde, menopozu yaşlılığın başlangıcı ya da hayatın sonbaharı olarak görme fikri gerilerde kalmıştır. Gün geçtikçe over fonksiyonlarını daha iyi tanıyan tıp, menopozun fizyolojik cephesini gün ışığına çıkarmış, over hormonlarının insan vücudu üzerindeki etkileşimini ve yan etkilerini geniş araştırmalarla ortaya koymuştur. Günümüz tıbbının en önemli görevlerinden biri yaşamının yaklaşık 1/3'lik kısmını menopozda geçiren kadının hayatını daha kaliteli bir seviyede yaşamasına yardımcı olmaktadır(9).

Uzayan kadın yaşamı, üreme fonksiyonunun bir parçası olan menopozla tanışmayı kaçınılmaz kılmaktadır. Kadınlarımız ömürlerinin yaklaşık 25 yılını geçirecekleri bu hayat diliminde, mutlu ve kaliteli bir hayat sürme hakkına sahiptir(9,10)

Menopoz yaşlanmanın doğal ve kaçınılmaz bir parçasıdır ve kadınlar menopozda ne tür değişiklikler oluşabileceğini ve azalan östrojen düzeylerinin neden olabileceği zararlı etkilere karşı seçeneklerinin neler olduğunu bilmelidir.

Sıcak basması gibi akut menopozal semptomların östrojen tedavisiyle hafifletilebileceği uzun zamandır bilinmektedir. Ancak son dekada ve özellikle son iki yıl içinde ileri yaştaki kadınların karşılaşacağı osteoporoz, kalp ve Alzheimer hastalığı gibi kronik hastalıkların önlenmesinde, östrojenin olası rolünü değerlendiren yoğun araştırma ve geliştirme girişimleri vardır. Ayrıca hormon tedavisi ile ilişkili riskler de belirlenmiş ve kontrendikasyonları saptanmıştır. Geniş çapta farklı uygulama olanağı sunan preparatlar, uygulama yolları ve dozlar çoğu kadının yan etkisi olmayan uygun bir tedavi seçeneği bulmasını kolaylaştırır.

Batı toplumlarında ortalama yaşam beklentisi günümüzde 79 yaşa yükselmiş olup, 80 ve 90'larını yaşayanların sayısı da artmaktadır. Bu yükselen eğri gelecekteki 50 yıl için de devam edecektir. Ancak menopoz yaşı (gelişmiş ülkelerde 51 ve diğer ülkelerde birkaç yıl daha erken) değişmemiştir. Bu da Batı'da çok sayıda kadının yaşamlarının 1/3'ünü postmenopozal dönemde geçireceği ve giderek artan sıklıkta, ileri yaşlara özgü majör hastalıklara maruz kalacakları anlamına gelir(11).

Hormon tedavisinin, menopozda östrojen düzeyinin azalmasına bağlı olarak gelişen

akut semptomları azalttığı bilinmektedir. Son çalışmalar HT'nin osteoporoz ve osteoporotik kırıkları azalttığını ve olasılıkla Alzheimer hastalığı başlangıcını ertelediğini doğrulamıştır. Gözlemsel ve laboratuvar destekli çalışmalardan elde edilen kanıtlara göre HT'nin koroner arter hastalığı (KAH) üzerine koruyucu etkisi olduğu ve son zamanlara kadar KAH'nin HT için kesin bir endikasyon olduğu düşünülmekteydi. Temmuz 2002'de ABD'de yayımlanan WHI(Women Health İniative) raporu bu düşünceyi değiştirmiş ve KAH için HT'nin yararları belirsizleşmiştir(20).

18.yy.da, menopozal semptomların tedavisinde çığ yumurta veya vücudu toksinlerden arındırmak için sülük uygulaması yapılmaktaydı. O dönemin aydın doktorlarından biri kadınlara yemeklerde yarım duble eski siyah Londra birası veya bir bardak şarap içilmesini öneriyordu. 1890'lara gelindiğinde ateş basması ve over yetmezliği arasındaki ilişki tanımlanmıştı. Paris'te kadınlara mayalanmamış ekmek ile koyun overi sandeviçi reçete ediliyordu. Birkaç yıl sonra over ekstreleri, injeksiyon ile uygulanmaya başlandı. Menopozal semptomların tedavisinde östrojen ilk defa ABD'de 1929 yılında kullanıldı ve oral östrojen preparatları 1930'lerin sonlarında geliştirildi. En sık kullanılan preparat gebe kısrakların idrarından elde edilen östrojen bileşimi olup kullanımına 1943 yılında başlandı(13,14).

Menopoz dönemindeki hormonal değişiklikler HT kullanımının temelini oluşturur. Kadın seks hormonu olan östradiol, overlerde oosit ile birlikte gelişen hücreler tarafından yapılır. Menopoz overlerdeki oositler tükenip, menstrüel siklusu destekleyecek yeterlilikte östradiol üretmeyi durdurduğunda gerçekleşir. Tipik akut menopoz semptomları, dolaşımda azalan östrojen düzeylerine bağlı gelişen ateş basması ve terleme, uyku düzensizliği, letarji ve daha sonra vajinal kuruluk ve bazı idrar yolu problemleridir(15,16,17).

Postmenopozal dönem yaşa bağlı medikal olayların insidansının belirgin yükselmesi ile beraberdir. Bunlar belirgin olarak açıklığa kavuşurlar. Ancak özellikle osteoporoz ve kardiovasküler hastalıklar gibi bu olayların bazıları yaşa bağlı olduğu kadar, östrojen eksikliğine de bağlıdır. Bu nedenle postmenopozal kadınların jinekolojik tedavilerinde hormon tedavisine yönelinmelidir(16,17).

2.1.2.Menopozal Geçiş

Menopoz öncesi dönem, overin normal siklik fonksiyonlarının bozukluğunu yansıtacak, değişik derecelerde somatik ve psikolojik değişikliklerle karakterizedir. Semptomların erkenden tanınması ve uygun tarama testlerinin kullanılması, bu potansiyel olarak yıkıcı

dönemin etkilerini en aza indirebilir. Ancak bazı vakalarda östrojen azalmasına bağlı semptomlar ile strese bağlı semptomların ayırıcı tanısını yapmak güçtür. Bu nedenle, hem stres, hem relatif östrojen yetersizliği menopozal geçiş dönemine bağlı semptomların yönetiminde göz önüne alınmalıdır.

Bazı kadınlarda, menopozal geçiş döneminin en belirgin semptomu menstrüel düzensizliktir. Anormal kanama uterin problemlerin en önemli semptomu olduğu için perimenopozda menstrüel düzensizlikler dikkatle değerlendirilmelidir. Bu geçiş dönemi ile ilgili uterin kanama sıklıkla altta yatan bir patolojiden çok östrojen dalgalanmalarına sekonderdir ve tıbbi olarak tedavi edilebilir.

2.1.3.Menopoz

Overin fonksiyonlarının kaybı ile ortaya çıkan menstrüasyonun kesilmesi normal yaşlanma prosesinin doğal bir sonucudur. Menopoz yaşı genetik olarak belirlenmiştir ve ülkemizde ortalama 48-49'dur. Irk ve beslenme durumu ile ilişkisi görülmemektedir. Menopoz doğum yapmamış kadınlarda, sigara içenlerde ve histerektomi geçirenlerde erken olur(9,15,18).

Gonadotropinlere cevap veren ovaryan foliküllerin azalması ile foliküler gelişim ve siklik östrojen üretimi durur. Ancak overler postmenopozal dönemde küçük dozlarda androjen üretimine devam eder. Genel olarak menopoza, menstrüel periyodların kaybına dayanarak, retrospektif olarak tanı konur. Menopoz daha kesin olarak serum folikül stimüle edici hormon (FSH)'un 40IU/L'den yüksek olması ve hipoöstrojenemi belirtilerinin varlığında adetlerin kesilmesi şeklinde tarif edilebilir. Perimenopozal dönem ile ilişkili sıcak basması ve diğer semptomlar dolaşımdaki östrojen düzeylerinin aniden düştüğü menopoza yakın dönemlerde daha yoğundur. Bu semptomlar prematüre ovaryan yetersizlik veya cerrahi menopoz gibi durumlarda dolaşımdaki östrojenin hızla düşüşü nedeniyle özellikle daha yoğundur(15,18).

2.1.4.Postmenopozal Dönem

Postmenopozal dönem menopoz sonrası relatif ovaryan sessizlik dönemidir. Kadın yaşam süresi göz önüne alındığında ortalama kadın yaşamının üçte birinden fazlasını oluşturur. Bu uzun dönem sırasında kadın, östrojen yetersizliğine bağlı olaylara karşı korunmasızdır. Östrojen yetersizliğinin yaşam üzerine uzun vadeli etkileri tiroid ve adrenal

hastalıklarla aynı olmasına rağmen son zamanlara kadar bu probleme az dikkat ediliyordu. Bu nedenle hormon tedavisi postmenopozal kadınların sağlık bakımından en önemli konularından biridir. Bu konudaki dikkat azlığının nedenleri değişiktir. Östrojen yetersizliğine bağlı sağlık problemleri akutun çok kronik olma eğilimindedir. Örneğin osteoporoz, menopoz sonrası on yıla kadar klinik olarak belli değildir. Kardiyovasküler hastalıklara östrojen yetersizliğinin etkisi, sıklıkla yaşa bağlı değişikliklerle karışır. Ayrıca ovaryan ve adrenal androjenlerin periferik östrojene dönüşümü ile ovaryan fonksiyon kaybı sonucunda mutlak bir östrojen yetersizliği ortaya çıkmamaktadır. Sonuç olarak bazı kadınlar diğerlerine nazaran östrojen yetersizliğinden daha az etkilenir(15,18,19,20).

2.1.5.Klimakteryum Endokrinolojisi

Klimakteryum ve menopozun başlıca nedeni, overin yaşlanması ve foliküler atreziye uğraması sonucu fonksiyonel özelliklerini kaybetmesidir. Primer östrojen üretim yeri olan foliküller, pubertede 300.000 civarında iken kırk yaşında 8000'e kadar iner. Bunun sonucu olarak östradiol (E2) üretimi azalmakta ve negatif feedback mekanizması ile gonadotrop hormonlardan folikül stimüle edici hormon (FSH) salınımı artmaktadır. Fazla miktarda salınan FSH birden çok folikülün gelişmesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda östradiol seviyesi normal düzeye ulaşır, fakat foliküler süre kısalarak klimakteryumdaki adet düzensizliklerine neden olmaktadır. Overden salınan bir diğer hormon inhibindir. FSH'ı inhibe edici özelliğe sahiptir. Klimakteryumda inhibin azaldığı için FSH salınımı östradiol olmasına rağmen devam etmektedir. Bu dönemde östradiol ve LH düzeyi normal , FSH düzeyi ise 25Ü/L' ye ulaşmıştır. Nadir olsa bile bu dönemde korpus luteum oluşur ve bu sebeple FSH ve LH'in birlikte yükseldiği döneme kadar kadının gebe kalma ihtimali vardır. Postmenopozal dönemde FSH'ta yaklaşık 10-20 kat , LH' ta ise 3 kat artış olmaktadır. Bu yükselme menopozdan 1-3 yıl sonra maksimum olmakta ve bundan sonra azalmaktadır. FSH ve LH'in birlikte yükselmesi over yetersizliğini göstermektedir. FSH'ın LH'a oranla daha yüksek bulunmasının nedeni LH'in kandan daha hızlı temizlenmesidir (LH'in yarı ömrü 30 dakika, FSH'ın yarı ömrü 4 saattir(9,15,18,20).

Menopozdan sonra kanda dolaşan androstenedion düzeyi reproduktif dönemdeki düzeyinin yarısı kadardır. Bunun başlıca kaynağı adrenaldir, çok az kısmı overlerden kaynaklanır. Testosteron postmenopozal yıllarda pek azalmaz, hatta birçok kadında daha çok üretilme eğilimindedir. Bunun nedeni artan gonadotropinlerin overin stromasını uyarması

olduğuna inanılır. Buna rağmen total testosteron duser, primer testosteron kaynağı olan androstenediondan periferik donusum azalmıstır(9,15,21,22).

Postmenopozal kadınlarda dolasımdaki ostromenin buyuk bir kısmı ostrondur(E1). Ostromun kaynağı periferik donusumdur. Androstenedionun ostrona donusumu vucut ağırlığı ile orantılıdır. Bu vucut yağ dokusunun aromatize edebilme yeteneğine bağlıdır. Bu ozellik birçok dokuda bulunmaktadır(9,15,18).

Overin fonksiyonunun kaybından dolayı azalan ostromen miktarı sekonder seks karakterlerinin idamesi için yetersiz kalır(23,24).

2.1.6.Menopoz Semptomlarını Etkileyen Faktörler

Menopoz semptomlarını etkileyen faktörler:

- 1.Azalan ovaryan aktivite
- 2.Sosyokültürel ve ekonomik faktörler
- 3.Psikolojik faktörler

Kadınlarda perimenopoz da over ve ostromen yetersizliğine bağlı görülen değişiklikler şunlardır.

- 1.Menstrüel siklus bazuklukları; anovulasyon, fertilitede azalma, adet miktarının azalması veya hipermenore ve menstrüel düzensizlik.
- 2.Vazomotor semptomlar; sıcak basmaları ve terleme.
- 3.Psikolojik semptomlar; anksiyete, gerginlik, depresyon ve irritabilite.
- 4.Atrofik değişiklikler; vagina epitelinde atrofi, uretral karünkül teşekkülü, introitus ve vagina atrofisine bağlı disparoni ve kaşıntı, cilt atrofisi, üriner sistem atrofisine bağlı sistit ve bakteriyel uretrit.
- 5.Uzun süreli ostromen yokluğuna bağlı sağlık problemleri; kardiovasküler sistem hastalıkları ve osteoporoz(9,15,18,20).

Ovaryan aktivitenin azalması sonucu ortaya çıkan en önemli değişiklik, kan ostromen düzeyinin azalmasıdır. Kişinin sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel düzeyi bu süreçteki etkiyi belirlemede önemli bir faktör olarak görülmektedir. Diğer önemli bir faktör ise diğer insanlarla olan ilişkileridir. Kadınlar bu dönemde bir çok olayın etkisi altındadırlar. Evlilik ya da okul nedeniyle çocukların evden ayrılması, bakıma muhtaç anne baba varlığı ya da daha genç bir eş isteyen kocanın varlığı bunların başlıcalarıdır. Kadın, hayatının bu dönemindeki

problemleri mbaşarılı olarak çözmesinde öğrenim durumu, sosyoekonomik durum, ırksal ve kültürel faktörleri etkili olmaktadır(9,11,15,20).

2.1.7.Vazomotor Semptomlar

Klimakteriyumun karakteristik semptomu olup görülme sıklığı %60-85 arasında değişmektedir.Vücutun üst yarısı, kollar ve yüzde ani başlayan ateş basması hissi ve ardından terleme ile karakterizedir. 2-4 dakika süren nöbetler halinde gelir ve frekansı ortalama 5-20/gündür. Olguların %65'inde 1-5 yıl sürmekle birlikte %25'inde 5-10 yıl, %10 kadarında ise 10 yıldan uzun süre devam edebilir. Nöbetler esnasında periferik vazodilatasyon meydana gelir ve bu olay deride renk kızarıklığı ve ateş basması hissi şeklinde bulgu verir. Bu esnada periferik vücut ısısı 0,3-0,9 derece artış gösterir. Nöbeti takiben santral ısıda hafif bir düşme ortaya çıkar ve kadın bunu ürperme, üşüme şeklinde algılar. Ayrıca nöbet sırasında ortalama kalp atım sayısı dakikada yaklaşık 15-20 vuru artar(11,15,19,25,26).

Vazomotor semptomların nedeni hakkında birçok teori ileri sürülmüş olmasına karşılık kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. Bu nöbetlerin LH yükselmesini takiben ortaya çıkması, bu olayda LH'nin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Ancak GnRH yada opioid reseptör antagonistleri(Naloxone) ile yapılan çalışmalar sonucu, vazomotor nöbetler ile LH yükselmesi arasındaki bağlantının anlamlı olmadığı anlaşılmıştır(27).

Norepinefrin ve diğer adrenerjik nörotransmitterlerin etyolojide rol aldığı, alfa-2-adrenerjik reseptör agonistlerinin(Clonidine), noradrenerjik nöron aktivitesini bloke ederek sıcak basması nöbetlerini azaltması, noradrenerjik sistemin rolünü destekleyen önemli bulgulardandır(28).

Etyolojisi tam açıklığa kavuşmamış olsa da önemli bir gerçek, bu olayın östrojendeki azalma ile birlikte ortaya çıkması ve östrojen tedavisine süratle cevap vermesidir.

2.1.8.Menopoz ve Psikolojik Fonksiyon

Postmenopozal kadınların tedavisinde minör psişik değişikliklerle endojen klinik depresyonun önceden ayırımının yapılmasında yarar vardır. Östrojen minör psişik değişiklikleri düzeltebilmekteyken, endojen depresyonun tedavisi psikiyatrik konsültasyon ve takip gerekmektedir. Menopozu takiben kadınlarda mood ve seksüel fonksiyonda değişiklikler olduğu bir çok bilimsel çalışma ile gösterilmiştir. Ancak bu değişimde seks steroidlerinin rolü tartışılmalıdır. Bu konuda farklı sonuç veren çalışmalar vardır(29).

King's Collage grubu yaptıkları çalışmada sıcak basması ve terleme gibi semptomların 40'lı yaşların sonundaki ve 50'li yaşların başındaki kadınlarda daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Enterasan olanı karar verme güçlüğü, güven kaybı, anksiyete ve huzursuzluk gibi semptomların da bu yaş grubunda pik yapmasıdır. Östrojen eksikliği minör psişikdeğişiklerde etkili olmaktadır. Endojen depresyondaki rolü ise tartışılmalıdır(29).

2.1.9.Menopoz ve Cilt

Menepozla birlikte vücudun en büyük organlarından biri olan ciltte değişikler olmaktadır. Son zamanlara kadar bu değişiklikler yaşlanma prosesinin bir parçası olarak kabul edilmekteydi. Hormon tedavisi alan hastalarda cildin daha sağlıklı hale geldiğinin anlaşılması ile bu görüş değişmiştir. Postmenopozal dönemde epidermis incelmekte, dermisteki elastin ve kollajen azalmaktadır. Bunun sonucu yaşlılıkta cilt elastisitesi azalmaktadır. Ciltteki östrojen reseptörleri, derinin vaskülarizasyonunu ve su içeriğini arttırmaktadır. Hormon tedavisi ile cildin kalınlığı ve elastisitesi artmaktadır. Altı ay sonunda kollajen içeriği artmaktadır. Ancak cilt kalınlığı için daha uzun bir süreye ihtiyaç vardır. Şunu belirtelim ki cilt kalınlığı ile kolojen içeriği arasında bağlantı kurulamamıştır(30,31).

2.1.10.Ürogenital Semptomlar ve Menopoz

Özellikle gelişmiş toplumlar başta olmak üzere geriatrik popülasyonun giderek artmasıyla birlikte bu popülasyonun en sık karşılaştığı problemlerden biri olan üriner inkontinans daha sık görülmeye başlamıştır. Üretra ve vagina ürogenital sinüsten gelişmektedir. Seks hormonlarından etkilenmektedirler. Üretranın sfinkter fonksiyonunda etkili olan submukozal vasküler pleksus östrojen bağımlıdır. Ayrıca kadın uretrasında östrojen reseptörleri varlığı gösterilmiştir. Genitoüriner atrofi sonucu en sık görülen semptomlar uretrite bağılı dizüri, urge incontinans ve üriner frequency'dir. Hormon tedavisinin tekrarlayan üriner infeksiyonları önlediği bilinmektedir. Sistosel, rektosel ve uterin prolapsus östrojen azlığı ile alakalı değildir. Stres inkontinansın östrojen tedavisi ile düzelmediğini iddia edenler olduğu gibi, %50 oranında düzelme bildiren yayınlar da vardır(32).

Atrofik değişiklikler ile alakalı semptomlar, disparoni ve seksüel isteksizliktir. Hormon tedavisi ile bir ay içinde belirgin iyileşme olmaktadır. Ancak tam iyileşme için altı ay gereklidir. Seksüel aktif kadınlarda bu atrofik değişiklikler daha az olmaktadır. Seksüel aktivite dokunun dolaşım desteğini artırarak katkıda bulunmaktadır(33).

2.1.11.Osteoporoz ve Menopoz

İnsanlarda yaklaşık 30-35 yaşlarında tamamlanan doruk kemik kütlesi (peak bone mass), bu yaşlardan sonra ırk özellikleri, coğrafi özellikler, kötü beslenme, inaktivasyon, endokrin ve metabolik hastalıklar, menopoz, stres, sigara ve alkol kullanımı gibi bir çok genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişen hızlarda azalmaya başlar. Belirli bir eşik düzeye indiğinde ise osteoporoz ve fraktür riskine girer. Osteoporoz eşiği, doruk kemik kütlesinin miktarı ve bu kütlenin kayıp hızını etkileyen faktörlerin durumuna göre farklı zamanlarda meydana gelmekte ise de, östrojen düzeylerindeki azalma, kadınların erkeklere oranla daha erken yaşlarda bu sınıra gelmelerine neden olmaktadır. Diğer taraftan, günümüz koşullarında beklenen yaşam süresinin uzaması ve dolayısıyla yaşlı nüfustaki artış, fraktür insidansını önceki yıllara oranla belirgin olarak yükseltmiştir(34).

İnsanda kortikal ve trabeküler iki temel kemik doku yapısı bulunmaktadır. Bu iki yapının özellikleri birbirinden farklıdır. Bunun haricinde osteoporoz şekilleri de farklıdır. Tip-1 osteoporoz, klimakterik dönemde ani östrojen azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar, hızlı gelişir ve özellikle östrojen düzeylerindeki değişimlere hassas olan trabeküler kemik yapısında görülür. Tip-2 osteoporoz ise, genellikle 65 yaşın üzerindeki erkek ve kadınlarda, doğrudan yaşlılığa bağlı olarak yavaş ve ilerleyici kütle kaybı sonucu trabeküler ve kortikal kemiklerde birlikte meydana gelen osteoporoz şeklindedir ve senil osteoporoz olarak adlandırılır. Kadın yaşamı boyunca görülen toplam kemik kaybının %75'i menopoz sonrası dönemde meydana gelir ve postmenopozal 15-20 yıl içerisinde total kemik kütlesi yaklaşık %30 oranında azalır. Azalma hızı erken dönemde yılda %5'lere ulaşır. Bu kaybın yaklaşık %52-66 kadarı östrojen eksikliğine bağlı iken, geri kalanı ise yaşlanmaya bağlıdır. Östrojen değişimlerinden en fazla etkilenen kemik, trabeküler yapı içeren vertebralardır. Genellikle torako-lomber vertebralarda gözlenen bu kırıklar, boyda kısalma ve vücut postüründe değişimlere neden olur. Kırık sayısı arttıkça, toraks deformasyonu ve sinir köklerine yapılan baskı nedeni ile solunum ve mesane fonksiyonları da bozulmaya başlar(35).

Yapılan araştırmalarda 65 yaşına gelmiş kadınların yaklaşık %50 kadarında en az bir vertebrada çökme kırığı bulunduğu saptanmıştır. Bir sonraki aşamada ise ön kol kırıklarında artış görülmeye başlar. Düşmeler ve hafif travmalar sonucu oluşan bu kırıklar, 60 yaşında bir kadında 35 yaşa göre yaklaşık 10 kat daha fazladır. Daha ileri yaşlarda ise proksimal femur kırıkları ön plana çıkar. 85 yaşında bir kadında 45 yaşa göre 75 kat daha fazlalaşan bu kırıkların mortalite ve morbiditesi çok yüksektir. Hastaların %15-20'si ilk üç ay içinde kırığa

bağlı komplikasyonlar ile hayatlarını kaybederler. Büyük kısmında ise uzun süreli immobilizasyona bağlı komplikasyonlar ile karşılaşılır. Düşmeye bağlı bu kırıkların artışıdaki nedenler arasında, östrojen azalmasının direkt kemik doku üzerindeki olumsuz etkisi kadar önemli olan bir diğer nokta da menopoza sonra görülen ve yine östrojen azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan denge sorunlarıdır(36).

2.1.12.Menopoz ve Kardiyovasküler Sistem

Reproduktif dönemdeki kadınlar, aynı yaştaki erkeklere oranla 2,5-4,5 kat daha az kardiyovasküler hastalık riskine sahipken, 55 yaşını aşmış bir kadında koroner damar hastalığı görülme sıklığı, 35-54 yaş grubuna göre 10 kat artış gösterir. Böylelikle 50 yaşından itibaren bir kadının yaşamı boyunca koroner kalp hastalığına yakalanma ihtimali %46, bu hastalıktan ölüm ihtimali %31'e ulaşır. Yapılan çalışmalar, reproduktif dönemde östrojenin kardiyoprotektif etkisini ortaya koymaktadır. Nitekim, genç erişkinlik dönemindeki erkeklerle kadınlar arasındaki farklılık, menopozu takiben yavaş yavaş ortadan kalkmaktadır. Yaklaşık 10 yıl sonra eşit düzeylere ulaşmaktadır. Böylece kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümler, postmenopozal kadınlarda ilk sıraya yerleşmektedir(37,38).

Klimakteryumda meydana gelen östrojen eksikliği sonucunda kan lipid tablosundaki değişiklikler vasküler hastalık riskinde artışa neden olabilir. Bu değişikliklerin doğrultusunda oluşabilecek enfarktüs benzeri ciddi komplikasyonlar, klimakteryumun sonlarına doğru ya da yaşlılık döneminde ortaya çıkar. Menopoz öncesi dönemde, kadınlar aynı yaştaki erkeklere göre çok daha düşük kardiyovasküler hastalık riskine sahiptirler. Menopoz sonrası dönemde ise, kadınların risk oranı hızla artarak erkeklerin risk oranına yaklaşmaktadır. Bu bulgular, östrojenin kardiyovasküler hastalık riskine karşı koruyucu bir özelliğe sahip olduğuna işaret etmektedir. Epidemiyolojik araştırmalar, kardiyovasküler hastalık riskinin östrojen alan postmenopozal kadınlarda, hormon tedavisi görmeyen, aynı yaş grubuna mensup kadınlara nazaran %50 oranda daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Büyük ölçüde, östrojenin kan lipid profiline olan olumlu etkisine bağlanan bu risk azalmasının, kısmen östrojenin doğrudan damar sistemi üzerine olan etkisinden de kaynaklandığı düşünülmektedir. Östrojenin periferik damar direncini düşürdüğünü, damar dilatasyonuna neden olduğunu ve kapiller kan dolaşımını artırdığını ortaya koyan araştırmalar mevcuttur(39,40,41).

Menopozdan önce kadınların koroner kalp hastalığına erkeklerden daha az yakalanması, östrojenlerin lipoprotein risk faktörleri üzerindeki koruyucu etkisine bağlanmıştır (10,28,29).

Östrojenin ateroskleroz gelişimini, lipid ve lipoprotein metabolizması üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak farklı vasküler mekanizmalarla da inhibe ettiği gösterilmiştir. İnsan arterlerinin endotelyumunda ve düz kaslarında belirgin derecede östrojen ve progesteron reseptörlerinin bulunduğu belirlenmesi de bu çalışmaları desteklenmektedir. Pek çok çalışma bu reseptörlerin, kolesterol değişimi, trombosit agregasyonu, düz kas proliferasyonu ile prostaglandin sistemindeki değişimleri etkilediğini yani fizyolojik olarak aktif olduğunu göstermektedir(40,42).

2.1.13.Menopozun Lipidlere Etkisi

Hormonlardaki değişiklikler lipoprotein büyüklüğünü, içeriğini ve serum lipid değerlerini etkiler. Ortalama total kolesterol, 20 yaşında erkek ve kadınlar için aynıdır. Daha sonra 40 yaşlarına kadar erkeklerde hızla artar. 50 yaşından sonra ise kadınların ortalama total kolesterol düzeyleri artar. Bu değişiklikler LDL-C düzeylerindeki değişiklikleri yansıtır. Ortalama HDL-C düzeyleri kadınlarda hayat boyu sabit kalır, erkeklerden belirgin bir şekilde yüksektir, pubertede düşüktür. Kadınlarda ortalama serum trigliseridleri yaşla artar ve 70 yaş civarında aynı düzeye ulaşır. Menopozdan sonra östrojen eksikliği LDL-C katabolizmasında düşüşe ve HDL-C yapımında azalmaya yol açar. Sonuçta ortaya çıkan lipid profili ateroskleroza katkıda bulunur. Artan LDL-C arter duvarlarına daha fazla kolesterol taşırken, azalmış olan HDL-C arter duvarlarından kolesterolü uzaklaştırmakta etkisiz kalır (39,41,44,45).

Progesteronlar ise dokulara kolesterol taşınmasında rol alan bütün lipoprotein transport basamaklarını inhibe eder. Olağan tedavi dozlarında progestinle kombine edilen östrojenlerin plasma LDL ve HDL üzerine olan etkileri yalnızca östrojen kullanımına oranla daha düşüktür. Ancak bu etki miyokard enfarktüsü riskini arttırmamaktadır(45).

Tablo 1. Postmenopozal dönemde lipid/lipoprotein değişimleri

HDL-kolesterol azalır.
LDL-kolesterol artar.
Total kolesterol artar.
Trigliserid artar.
Lipoprotein (a) azalır.

Vasküler Duvar ve Myokarddaki Değişimler:

Menopozdan hemen sonra, östrojen eksikliğine bağlı olarak periferik damar direncinde artış gözlenir. Bu artışa yol açan değişimlerin başlıca nedeni Endotelin-1 sentezi artışı ve damar düz kasında kontraksiyona dolayısıyla vazokonstrüksiyona neden olmasıdır. Endotel kaynaklı gevşetici faktör (Endothelium Derived Relaxing Factor - EDRF) sentezi azalır. Bu madde damar endoteli tarafından sentez edilir ve Endotelin-1'in vazokonstrüktör etkisini bloke eder. Aynı zamanda trombositlerdeki siklik guanosin monofosfat düzeylerini arttırarak trombosit agregasyonunu ve adezyonunu önleyici etki gösterir. Salınımı östrojen tarafından regüle edildiği için, postmenopozal dönemde azalarak damar üzerindeki olumlu etkileri yavaşlar. Damar duvarında postmenopozal değişimler tablo 2'de gösterilmiştir(46)

Tablo 2. Damar duvarında postmenopozal değişimler

- Endotelial	- Nonendotelial
- Endotelin-I artar	- Damar düz kasına kalsiyum girişi Artar
-EDRF azalır	- Myointimal hiperplazi artar

Bunların haricinde östrojenin doğrudan myokard üzerindeki olumlu etkileri de azaldığı için, myokard kontraktilitesi yavaşlar, kalbin atım hacmi düşer ve sol ventrikül duvarı kalınlaşarak rölatif sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Kısacası, kalbin inotrop aktivitesi yavaşlar ve bu olay, vasküler dirençteki artış ile birleşerek myokard ve diğer önemli organlarda iskemiye neden olur. Aynı zamanda plazma kolesterol yoğunluğuna bağlı meydana gelen myointimal hiperplazi sonucu damar duvarı kalınlaşır ve damar lümeni daralarak kan akım hızı yavaşlar(46).

Klimakterik semptomları aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz

2.2.Serbest Radikaller

Atomun yapısını oluşturan elektronlar; orbita adı verilen yörüngede çiftler-*paired* halinde bulunurlar. Az sayıda molekülde ise elektronlar çiftler halinde olmayıp-*unpaired*, tek olarak bulunurlar. Eksik elektronlu bu moleküller karşılaştıkları herhangi bir molekül ile aşırı şekilde reaksiyona girmeye eğilimli olup diğer moleküllerle elektron alışverişinde bulunurlar. İşte diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere radikal, serbest radikal veya oksidan moleküller denilir. Tek olan bu elektron yapıları genellikle üst kısma yazılan bir nokta (O^{\cdot}) veya çizgi (O^{\cdot}) ile gösterilir (47,51)

Serbest radikaller hücre ve dokularda çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşurlar. Hücrenin normal metabolizması sırasında doğal olarak veya ısı, ışık, radyasyon, hava kirliliği, sigara gibi dış etkenlerle, antineoplastik ilaçlarla, anestezi maddelerle, aromatik karbonların hücre içindeki metabolizması sırasında da oluşabilmektedirler. Radikallerin yaşam süreleri oldukça kısa olmasına rağmen yapılarındaki dengesizlik nedeniyle, diğer moleküllerle kolayca reaksiyona girdiklerinden onların yapılarını bozmaktadır (47,52)

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötr olabilirler(48,51). Hücrede serbest radikaller temel olarak üç yolla meydana gelmektedir;

1. Kovalan bağların homolitik kırılması: Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık, kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı atom üzerinde kalıyor ve bu tür kırılmaya homolitik kırılma denir.

2. Bir molekülden tek bir elektron kaybı veya molekülün heterolitik bölünmesi: Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalırsa, radikal formu oluşur.

3. Moleküle tek bir elektron eklenmesi: İki radikal reaksiyona girerse, her ikisi de ortadan kalkar. Eğer bir radikal, radikal olmayan bir moleküle reaksiyona girerse yeni bir serbest radikal oluşur. Bu özellik onların zincir reaksiyonu oluşturmalarına neden olur (48,51).

2.2.1. Serbest oksijen radikalleri

Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşanlardır. Moleküler oksijenin (O_2), iki tane eşlenmemiş elektronu bulunduğundan dolayı kendisi aynı zamanda bir radikaldir. Ancak bu molekülün reaktif bir özelliği bulunmamaktadır. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Serbest radikal olmayan

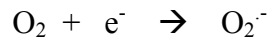
maddelerle daha yavaş reaksiyona girer. Organizma, oksijen sitokrom oksidazın etkisiyle 4 elektron alarak indirgenir. Bununla birlikte kısmi redüksiyonla, çok sayıda ve yüksek derecede reaktif ürünler (reactive oxygen species-ROS) oluşur. Oksijen, hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son H₂O'ya indirgenir (Tablo II)(47,48,53).

Tablo 3. Reaktif Oksijen Ürünleri

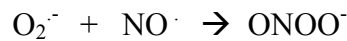
Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Hidroksil	(HO [·])	Hidrojen Peroksit	(H ₂ O ₂)
Alkoksil	(RO [·])	Singlet Oksijen	(O ₂)
Peroksil	(ROO [·])	Ozon	(O ₃)
Süperoksit	(O ₂ ^{·-})	Hipoklorid	(HOCl)
Nitrik oksit	(NO)	Lipid Hidroperoksit	(LOOH)
Azot dioksit	(NO ₂)	Peroksinitrit	(ONOO [·])

2.2.2. Süperoksit radikali (O₂^{·-})

Süperoksit radikali; canlıda oluştuğu gösterilen ilk radikaldir. Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir)(47,48,53).



Süperoksit, serbest radikal olmakla beraber kendisi çok zararlı değildir. Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Süperoksit anyonu hücre içinde oksitleyici veya redükleyici olarak görev yapar. Aldığı elektronu metal iyonuna, sitokrom c'ye veya bir radikale verirse tekrar oksijene oksitlenir. Sitokrom c'nin indirgenmesi süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından inhibe edilir. Bundan yararlanılarak SOD aktivitesi ve fagositler tarafından üretilen O₂^{·-} tayini yapılır (101,108). Endotel hücreleri tarafından salınan ve endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksit (NO)'in, süperoksitle reaksiyonu fizyolojik bakımdan önemlidir. Nitrik oksitin süperoksitle birleşmesi sonucu peroksinitrit (ONOO[·]) meydana gelir.



Peroksinitritlerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır. Ayrıca azot dioksit (NO₂), hidroksil radikali (·OH) ve nitronyum iyonu (NO₂[·]) gibi toksik ürünlere dönüşürler (50,56).

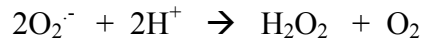
Süperoksit ile perhidroksil radikalleri reaksiyona girdiklerinde biri okside olurken diğeri indirgenir. SOD enzimi tarafından katalize edilen bu reaksiyon dismutasyon reaksiyonu olarak adlandırılır ve bu reaksiyon sonucunda oksijen ve hidrojen peroksit oluşur



Süperoksit dismutaz enziminin yüksek katalitik etkisi nedeniyle hücrelerde süperoksit birikimine izin verilmez. Ancak çeşitli patolojik durumlarda süperoksit yapımının artmasıyla süperoksite özgü tepkimeler görülmeye başlar (110).

2.2.3. Hidrojen peroksit

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektron alması ya da süperoksitlerin enzimatik/nonenzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşur. Hidrojen peroksit, hücre membranlarından rahatlıkla geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır(48,56).



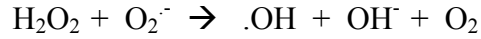
Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir. Hidrojen peroksidin oksitleyici bilinmesinin nedeni metal iyonların varlığında hidroksil radikali öncülü gibi davranmasıdır. Hücrelerde H₂O₂ 'in ortamdaki uzaklaştırılmasını antioksidan enzimlerden katalaz ve peroksidaz sağlar (48).

2.2.4. Hidroksil radikali

Hidroksil radikali (OH[·]) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldir. Hidrojen peroksidin geçiş metallerinin varlığında indirgenmesiyle oluşur ve çok kısa ömürlüdür (48,50,58).



Hidrojen peroksit serbest radikal olmadığı halde, reaktif oksijen türleri içine girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini oluşturmak için kolayca yıkılabilir.



Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir. Katalizör varlığında veya katalizörsüz oluşabilir(47,50,51).

Hidroksil radikali aşırı hasar yapma yeteneğine sahiptir. Deoksiribonükleik asit'te (DNA) serbest radikal zincir değişiklikleri yaparak mutasyonlara ve onkojenik aktivitenin artmasına neden olmaktadır (48,54,58).

2.2.5. Singlet oksijen

Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal olmayan reaktif oksijen molekülüdür. Singlet oksijen serbest radikal reaksiyonları sonucu olduğu gibi, serbest radikal reaksiyonlarını da başlatabilir. Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiği zaman ya içerdiği enerjiyi transfer eder ya da kovalent tepkimelere girer. Bu tepkimeler özellikle yapısında karbon-karbon çift bağı bulunan moleküllerle olur. Bunlardan bazıları; tokoferoller, fenoller, bilirubin, DNA, karotenler, kolesterol, redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), triptofan, metionin, sistein ve histidindir. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini (ROO^{\cdot}) meydana getirir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir (56,58).

2.2.6. Hücrede Serbest Oksijen Radikallerinin Kaynakları

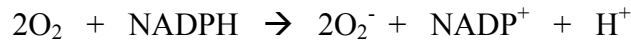
Serbest oksijen radikallerini oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir:

A. Endojen Kaynaklar

1- Mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport sistemleri. Fizyolojik olarak serbest oksijen radikallerinin temel kaynağı oksijen metabolizmasıdır. Solunum sırasında alınan oksijenin % 98'i mitokondride suya çevrilmiştir. Kalan % 2 oksijen, mitokondri tarafından kullanılmakta ve bu sırada elektron transport zincirinden sızan elektronlar tarafından indirgenmektedir. Mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal kaynaklarının en önemli kısmını oluşturmaktadır (51,54).

2- Fagositik hücreler. Polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajlar fagositoz sırasında bakterileri ortadan kaldırmak ve nekrotize olmuş dokuları temizlemek için serbest oksijen radikallerini kullanırlar (53,54). Fagositik lökositler uyarıldıktan sonra lizozomal bileşikleri dışarı vermeye başlar ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuyla birlikte mitokondri dışındaki oksijen tüketiminde büyük bir patlama (respiratory burst) gösterirler. Fagosit edilmiş bir bakteri, oluşan serbest oksijen radikalleri etkisiyle öldürülür. Bu radikaller kısa etkili süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikali (O_2^- , H_2O_2 , $HO\cdot$) ve uzun etkili bir hipokloröz asittir (HClO) [45, 49-51]. Hipokloröz asit süperoksitle indirgenerek hidroksil radikali oluşabilir. Bu mekanizma infeksiyon hastalıklarında, inflamatuvar hastalıklarda, lokal inflamasyonda, adult respiratuvar distres sendromunda (ARDS), normal yara iyileşmesinde ve sekonder olarak iskemi - reperfüzyon durumlarında etkilidir. Lökositler gibi B lenfositler ve fibroblastlarda, süperoksit radikali oluşumuna yol açabilirler (59).

Solunum patlamasından sorumlu olan enzim NADPH oksidazdır. Uygun bir uyarı ile fagosit uyarıldıktan sonra NADPH oksidaz aktifleşir ve indirgenmiş piridin nükleotidlerinden (NADPH) iki elektron alınarak iki molekül oksijene transfer edilir ve böylece iki molekül süperoksit oluşur (51,56,60).



Oluşan süperoksit radikali süperoksit dismutaz reaksiyonu ile bakterisit özellik taşıyan hidrojen perokside dönüşür.



Hidrojen peroksitte bazı metal iyonlarının katalizörlüğünde daha toksik olan hidroksil radikalini verir (56).

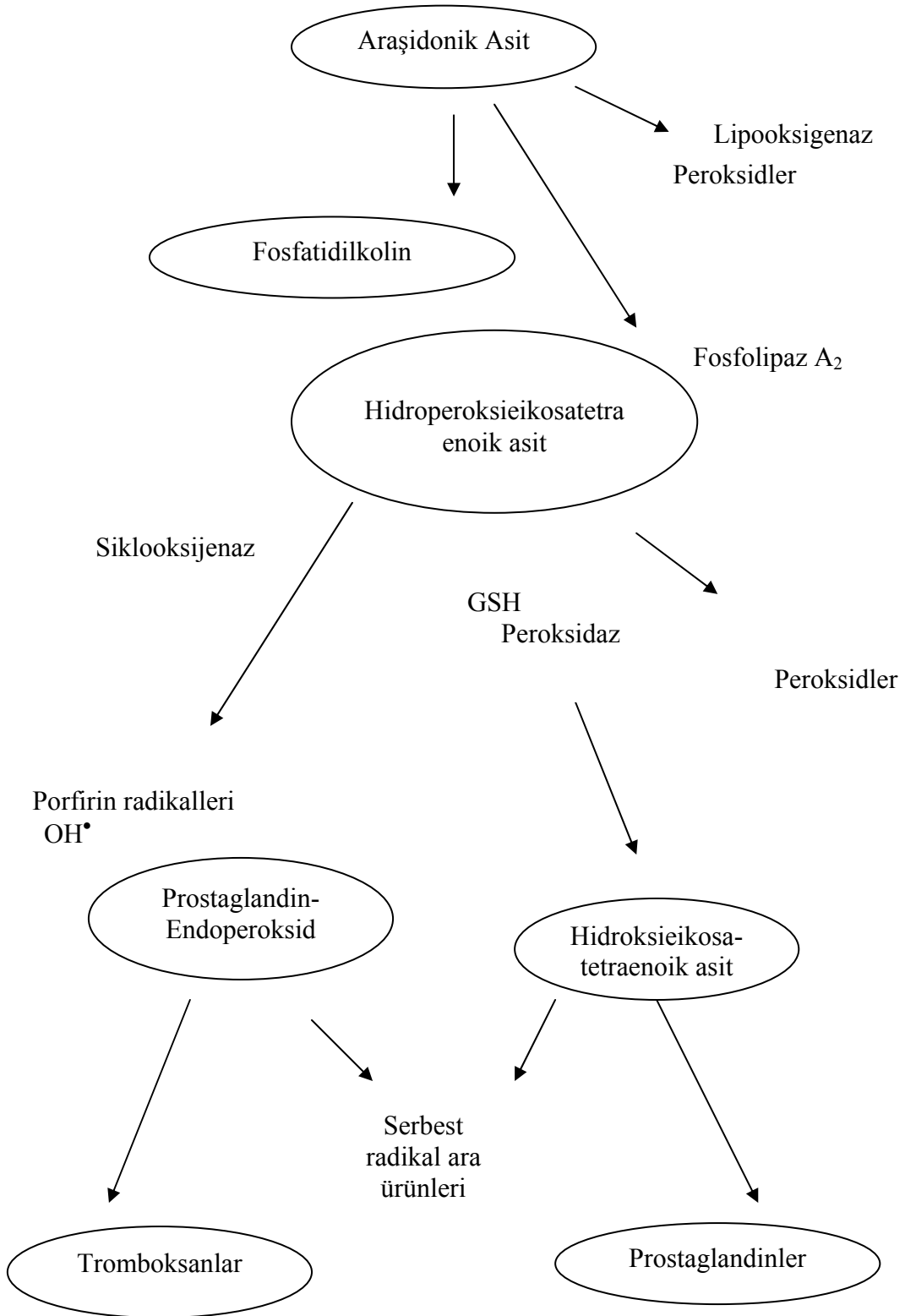
3- Otooksidasyon. Hücre bileşenleri moleküler oksijen varlığında kimyasal olarak stabil olmayıp metabolik şartlar altında az yada çok kendiliğinden okside olabilirler. Kendiliğinden okside olabilen bu bileşenler; hemoglobin gibi metalloproteinler, hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipidleridir.

4- Oksidan enzimlerin reaksiyonları. Aerobik organizmalarda oksijenin katıldığı reaksiyonlarda oksijenin indirgenmesi ile süperoksit anyonu meydana gelir. Bu enzimlerden bazıları; glikolat oksidaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz, monoamin oksidaz, diamin oksidaz, ürat oksidazdır. Bu enzimler özellikle fagositik hücrelerde, makrofaj, nötrofil, eozinofilde bol miktarda bulunurlar (51,60).

5- İskemi-reperfüzyon. İskemi sonrası reperfüzyon dokularda hasara yol açabilir. Eğer aerobik metabolizma için oksijen desteği yetersiz ise, yüksek enerjili fosfor bileşiklerinden (ATP) oluşan doku enerji depoları boşaltılır ve hipoksantin oluşur. Reoksijenasyonda hipoksantin, ATP restorasyonu için kullanılır. Ancak doku hipoksisi uzun sürerse, reoksijenasyonda ksantin oksidaz aracılığı ile hipoksantin ksantine çevrilir. Bu reaksiyon süperoksit üreten bir süreçtir ve aşağıdaki durumlarda görülebilir (61,63).

- Bazı damar tıkanması tabloları (miyokard infarktüsü, inme)
- Mikro sirkülasyon bozukluğu (diyabet)
- Bütün hipoksi halleri, şok
- Cerrahi müdahale bölgesindeki kansızlık veya damarların klemplenmesi
- Organ transplantasyonu, inflamasyon
- Akciğer hastalıkları (sigara kullanımı, amfizem, oksijen toksisitesi, asbestoz)
- Kanser, yaşlanma

6- Prostaglandinler. Prostaglandinler membranların doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ile oluşur. İnsan hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi prekürsörü araşidonik asittir. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonları ile prostaglandinler oluşurken, lipooksijenaz ile katalizlenen oksidasyon ile lökotrienler oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar sırasında serbest radikaller oluşmaktadır (Şekil 1).



Şekil 2. Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi.

B. Eksojen Kaynaklar (56)

1-Çevresel ajanlar: hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler; sigara dumanı, çözücüler, pestisitler, anestezikler, aromatik karbonlar.

2-Radyasyon.

3-Antineoplastik ajanlar (nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin).

4-Stres.

2.2.7. Serbest Radikallerin Etkileri

Organizmada çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikallerin etkisizleştirilmesini sağlayan savunma sistemleri vardır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı arasındaki denge devam ettiği sürece organizma bu maddelerden etkilenmemektedir. Eğer savunma azalır veya serbest radikallerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa denge bozulmakta ve istenmeyen durumlar meydana gelmektedir (49,63).

2.2.7.1. Proteinlere etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi aminoasit içeriklerine göre değişmektedir. Aminoasit moleküllerindeki sülfidril veya amino gruplarının serbest radikallerle etkileşmesi sonucunda proteinlerde meydana gelen yapısal değişiklikler;

1. Aminoasitlerin modifikasyonu,
2. Proteinlerin fragmentasyonu ve
3. Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalardır.

Aromatik aminoasitlerde (triptofan, tirozin, fenilalanin) doymamış yapılar olduğundan serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Sülfürlü aminoasitler sistein ve sistin de serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Proteinin temel yapısında meydana gelen değişme, antijenitesinde değişmeye ve proteolize hassaslaşmasına yol açar. Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilir ve nörotransmitter, enzim ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilir (56,64).

İmmunglobulin G (IgG) ve albumin gibi yapısında fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin yapısı serbest radikallerin etkisiyle bozulur. Normal fonksiyonlarını yerine

getiremezler. Sitoplazmik ve membran proteinleri ozon ve protoporfirin IX gibi okside edici ajanlara bağlanarak dimerik bileşenlere veya daha büyük agregatlara dönüşebilir. Prolin ve lizin serbest radikallerle etkileşimlerinde nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler (48,56).

2.2.7.2. Nükleik asitlere etkileri

İyonize edici radyasyona maruz kalınmasıyla oluşan serbest oksijen radikalleri, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon meydana getirirler. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer. Aktif olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve aynı zamanda hücre ölümüne neden olabilir. Bu yüzden DNA, serbest oksijen radikallerinin kolay zarar verdiği önemli bir hedeftir (48,50,56).

2.2.7.3. Karbonhidratlara etkileri

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Bunlar özellikle diyabetin patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Yine diyabet ve komplikasyonları, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, psöriazis ve Behçet gibi hastalıklarda serbest oksijen radikallerinin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı gösterilmiştir. Yine gözün vitreus sıvısında bol miktarda bulunan hyalüronik asitin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması da radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisine bir örnektir (56,65).

2.2.7.4. Membran lipidleri üzerine etkileri

Biyolojik sistemlerde doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan bir serbest oksijen radikalının etkisiyle membran yapısında bulunan doymamış yağ asidi zincirinin metilen (CH₂) grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Böylece yağ asidi zinciri bir lipid radikali niteliği kazanır. Oluşan lipid radikali reaktif bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikali molekülleri oksijenle etkileşerek lipid peroksil radikallerini oluşturur. Lipid peroksid radikalleri, membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ

asitlerini de etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksidlerine dönüşürler (48,64-66).

Lipid peroksidasyonu ya toplayıcı reaksiyonlarla sonlandırılır ya da otokatalitik yayılma reaksiyonlarıyla devam eder. Plazma membranı ve organel lipid peroksidasyonu, daha önce bahsedilen serbest radikal kaynaklarının tümüyle stimüle edilebilir ve metallerin varlığında artar. Bu metaller redoks katalizatörü olarak görev yaparlar. Hidrojen peroksidin ve süperoksidin daha güçlü oksidanlara dönüşümünü katalizlerler (56,67).

Lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelen lipid hidroperoksidlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid hidroperoksidleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif yapıda olan aldehidler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar (48,56).

Malonildialdehid (MDA) üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile meydana gelir ve tiyobarbitürik asitle ölçülebilir. Bu metod lipid peroksid düzeylerinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA; yağ asidi oksidasyonunun spesifik yada kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon göstermektedir (49,68). Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına etkiyerek, dolaylı reaktif aldehidler üreterek hücre elemanlarına zarar verir. Bu şekilde doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur (49).

Lipid radikalleri hidrofobik yapıya sahip olduklarından reaksiyonların bir çoğu membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Bu olay sonucu membran permeabilitesi ve mikroviskozitesi ciddi şekilde etkilenmektedir. MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da bozulma, iyon taşınması, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi bazı membran özelliklerini değiştirmektedir. Ayrıca, diffüze olma özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girmektedir. MDA bu özellikleri nedeniyle, mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (69).

2.2.8. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” veya “antioksidanlar” olarak adlandırılır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu

engelleyerek ve/veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler (56,70).

Endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

A. Endojen antioksidanlar

1- Enzim olanlar; SOD, GSH-Px, CAT, GST, GSH-Rx, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi,

2- Enzim olmayanlar; alfa-tokoferol (E vitamini), beta-karoten, askorbik asit, melatonin, ürik asit, billirubin, glutatyon, seruloplazmin, albumin, transferin, ferritin.

B. Eksojen antioksidanlar

Allopürinol, folik asit, C vitamini, trolox- C, asetilsistein, mannitol, adenozin (56).

2.2.8.1. Antioksidan etki mekanizmaları

1. Toplayıcı (scavenging) etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler.

2. Bastırıcı (quencher) etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

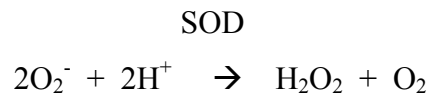
3. Onarıcı (repair) etki:

4. Zincir kırıcı (chain breaking) etki: Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler (56).

2.2.9. Enzimatik Antioksidanlar

2.2.9.1. Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutaz (SOD); oksijen tüketen tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan metalloproteinlerden olup ilk olarak 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanmıştır. Bu enzim süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (54,56).



Bu reaksiyon spontan olarak da meydana gelebilir. Fakat SOD ile katalizlendiği zaman reaksiyon hızı 4000 kat artar. SOD bir grup metalloenzim olup iki tipi vardır; SOD-1, Cu-Zn SOD stoplazmada bulunur. SOD-2, Mn SOD mitokondride bulunur.

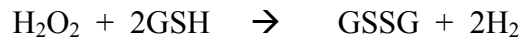
Enzimin fizyolojik fonksiyonu, oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. SOD aktivitesi oksijen kullanımı yüksek olan dokularda artmaktadır. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından süperoksit anyonu üretimi artmasına rağmen SOD sayesinde intrasellüler süperoksit seviyesi düşük tutulur. Süperoksit dismutaz enziminin hücre dışı aktivitesi oldukça düşük seviyededir (70).

Süperoksit dismutaz fagosite edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde görev alır. Granülosit fonksiyonu için önemli bir enzimdir. Süperoksit dismutaz enzimleri hücreyi özellikle de DNA'yı radyasyonun iyonizan etkisine karşı koruyucu özellik göstermektedir (54,71).

2.2.9.2. Glutatyon peroksidaz

Glutatyon peroksidaz (GSH-Px); hidrojen peroksit (H_2O_2) ve organik peroksitlerin redüksiyonunu sağlayarak membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur. Memeli eritrositlerinde GSH-Px enziminin varlığı 1957'de Mills tarafından gösterilmiştir. Selenyuma (Se) bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki farklı yapıda GSH-Px bulunmaktadır. Selenyuma bağımlı GSH-Px, H_2O_2 ve organik hidroperoksitlerin glutatyon tarafından indirgenmesini katalize eden peroksidazlardan biridir. Tetramerik 4 Se atomu içeren sitozolik bir enzimdir (64,72).

GSH-Px



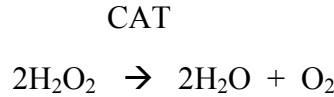
Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesi sırasında oksitlenen GSH, başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH ve GSH-Px enzimi yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamlılığı sağlanır.

Glutatyon peroksidaz, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px solunum patlaması sırasında, serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesi engeller. Eritrositlerde GSH-Px oksidatif strese

karşı en etkili antioksidandır. Glutasyon peroksidaz aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına neden olur (73).

2.2.9.3. Katalaz

Katalaz (CAT, H₂O₂, Oxidoreductase), bütün memeli hücrelerinde genellikle kan, kemik iliği, karaciğer peroksizomları ve diğer dokuların subsellüler organellerinin iç kısmında bulunur. Katalaz, aktif merkezinde 4 hem grubu içeren tetramerik yapıya sahip bir hemoproteindir. CAT'ın görevi; hidrojen peroksidi, oksijen ve suya parçalamaktır. CAT peroksidaz aktivitesinin yanısıra, bir molekül hidrojen peroksidi elektron verici bir substrat olarak diğerinide oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilir (74).



Katalazın indirgeyici aktivitesi, hidrojen peroksit metil ve etil hidroperoksidler gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksidleri ise etkilemez (56).

2.2.10. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.2.10.1. Askorbik asit

C vitamini suda çözünme özelliği gösterir; ancak lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur.

C vitamini antiproteazların ,oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının α-tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur. C Vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin antibakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir.

C Vitamini, antioksidan etkileri yanında organizmada fenton reaksiyonunda ferri demiri ferro demire indirgeyerek hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun olan süperoksit radikalının üretimine neden olur.

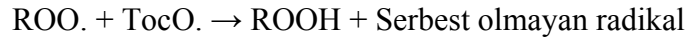
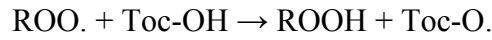
Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir; fakat bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki gösterir (75)

2.2.10.2. β -Karoten (Vitamin A ön maddesi)

β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önler (76,77).

2.2.10.3. Vitamin E (α -Tokoferol)

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin α -tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikaline aktarırlar (78). Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılır.



Oluşan serbest α -tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girer. Böylece α -tokoferol kolay reverzibl oksidasyona uğramaz. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olur. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır (79).Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir.Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipit yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (80,81).

2.2.10.4. Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir.

2.2.10.5. Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

2.2.10.6. Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmını akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe(II)'yi Fe(III)'e oksitler. Seruloplazmin demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

2.2.10.7. Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40-60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalın serbest solüsyona kaçmasına izin vermez. Bu biyolojik olarak önemli olmayan, albumine ait bir reaksiyon örneğidir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

2.2.10.8. Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

2.2.10.9. Bilirubin

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı kuruma görevine sahiptir.

2.2.11. Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde, kan çok önemli rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (82).

TAK'ye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutatyon (GSH), flavinoidler, alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (83,84)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Postmenopoz ve Premenopoz Gruplarının Oluşturulması

Postmenopoz: Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde ayakta takip ve tedavileri yapılan anamnez ve laboratuvarında Menopoz dışında herhangi bir şikayeti olmayan, fizik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmayan, klinik ve laboratuvar tetkiklerinde lokal veya sistemik hastalık tespit edilmeyen, alkol ve sigara kullanmayan, herhangi bir kanser risk faktörü taşımayan 35 menopoz kadın hasta grubu olarak seçildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 48.2 ± 6.9 idi.

Premenopoz: Kontrol grubu olarak yine hastanemize başvuran ve öyküsünde herhangi bir şikayeti olmayan, fizik muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmayan, klinik ve laboratuvar tetkiklerinde lokal veya sistemik hastalık tespit edilmeyen, alkol ve sigara kullanmayan, herhangi bir kanser risk faktörü taşımayan sağlıklı kadın olan toplam 35 kişi randomize olarak seçildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 44.6 ± 9.1 idi.

3.2. Örneklerin Hazırlanması

Kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden alındı. Kanlar jelli biyokimya tüplerine aktarılarak 3000 rpm'de beş dakika santifüj edilerek serumlar ayrıldı. Ayrılan serumlar TAK, TOS, çalışılmak üzere -80 oC'de saklandı.

3.3. Total Antioksidan Kapasite (TAOK)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur.

Prensip

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-

dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (88).

3.4. Yapılan İstatistiksel Analizler

Ticari bir program olan SPSS 11.0 kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı.

$p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arası farkı değerlendirmek için student t-test kullanıldı. Parametreler arası ilişkileri değerlendirmek için ise korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan Premenopoz ve Postmenopoz ve başka bir şikayeti bulunmayan sağlıklı kadın grupları arasında yaş, vucut kitle indeksi(BMI) açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).Menopoz süresi anlamlı idi ($<0,001$).

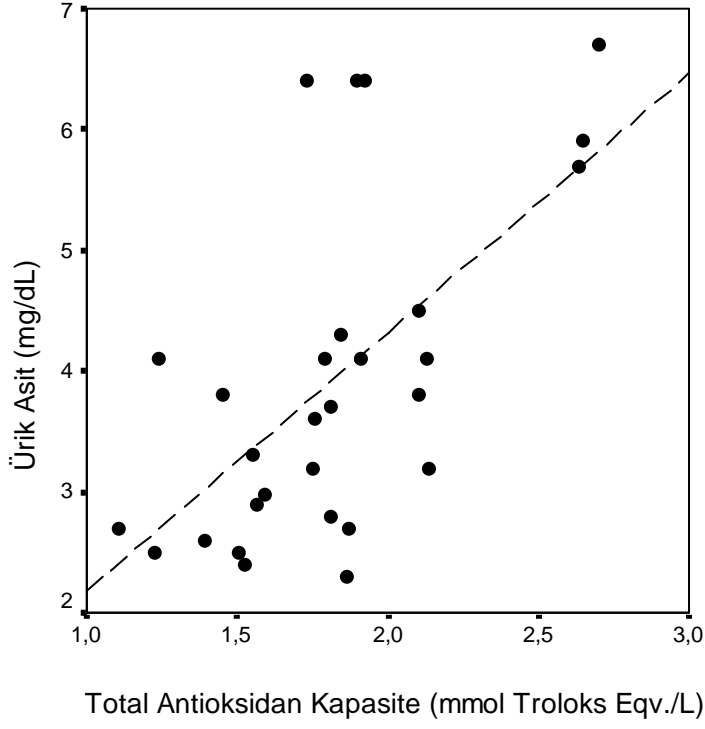
Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında fiziksel değerlerin karşılaştırılması

Parametre	Kontrol (n=35) Ortalama \pm S.D. (Premenopoz)	Hasta (n=35) Ortalama \pm S.D. (Postmenopoz)	P
Cinsiyet (K)	35	35	$>0,05$
Yaş (yıl)	44.66 \pm 9,17	48.28 \pm 6.94	$>0,05$
BMI (kg/m ²)	24,3 \pm 4,4	23 \pm 5,1	$>0,05$

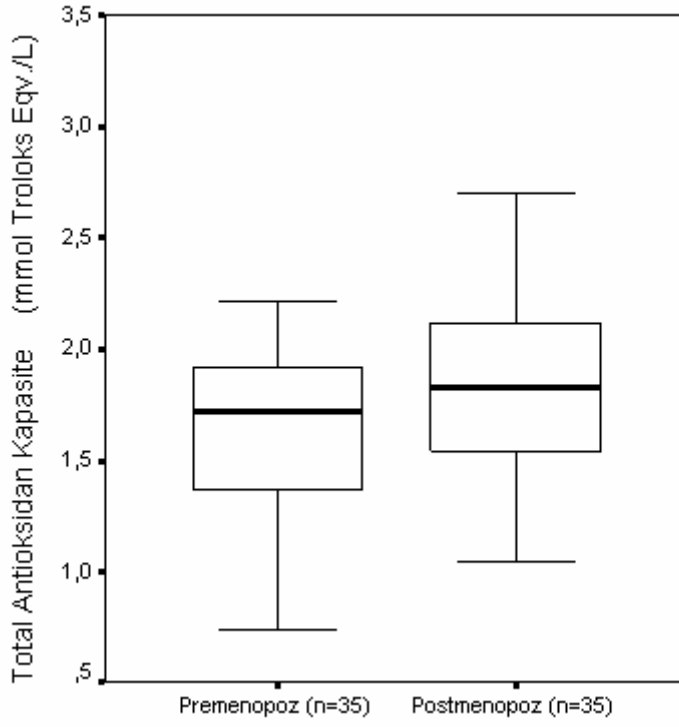
Tablo 5. Premenopoz ve postmenopoz sağlıklı gruplarında TAK, Ürik asit, TOK, FSH, LH düzeyleri

Parametre	Premenopoz n=35 Mean \pm SD	Postmenopoz n=35 Mean \pm SD	p
TAK(mmtrioxEq/L)	1,65 \pm 0,43	1,84 \pm 0,46	$P<0,001$
Ürik Asit(mg/dl)	3,18 \pm 0,96	3,92 \pm 1,36	$P<0,05$
FSH(mlU/ml)	9,60 \pm 6,45	58,46 \pm 24,34	$P<0,001$
LH(mlU/ml)	9,59 \pm 12,46	30,38 \pm 11,17	$P<0,001$
E2(pg/ml)	167,22 \pm 205,69	26,71 \pm 48,23	$P<0,001$

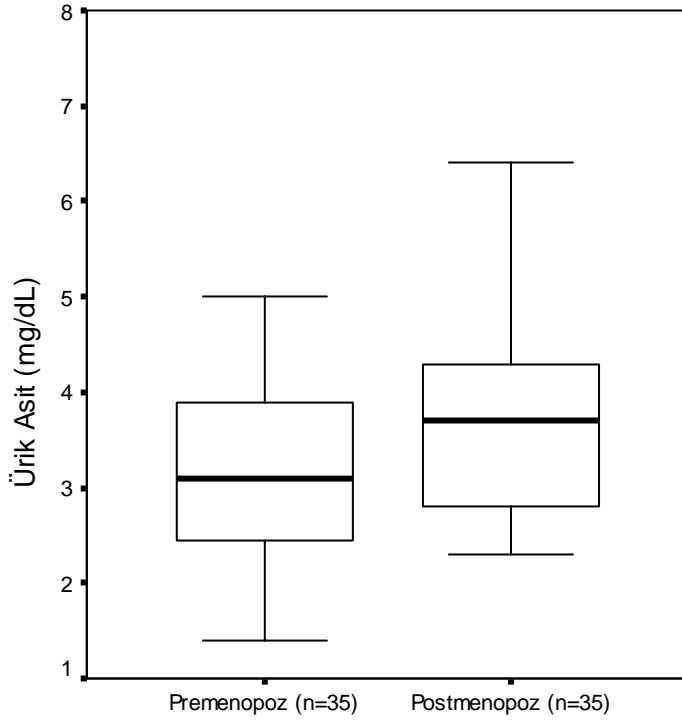
TAK da ($p<0,001$) ve Ürik asit de ($p<0,05$) düzeyleri açısından anlamlı derecede fark vardı ($p<0,01$).



Şekil 3. ÜrikAsit ile TAK seviyeleri arasındaki ilişkinin dağılımı



Şekil 5 . Premenopoz ve Postmenopoz gruplarında TAK seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmaları.



Şekil 6 . Premenopoz ve Postmenopoz gruplarında Ürik Asit seviyeleri arasındaki fark, dağılım ve standart sapmalar.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çeşitli klinik, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, serbest radikallerin başta kanser olmak üzere birçok hastalıkla ilişkisinin olduğunu göstermektedir (91,92).

Aerobik organizmalarda çeşitli enzimatik ve enzimatik olmayan biyolojik reaksiyonlarla meydana getirilen oksijen serbest radikalleri DNA'nın yanı sıra lipid, protein ve karbonhidrat gibi çeşitli makromoleküllerle reaksiyona girer. Fenn ve arkadaşlarının ortaya attığı hipoteze göre oksijenin mutajenitesi serbest radikal üretiminin artışından kaynaklanan kromozomal hasara bağlıdır (92).

Oksidatif stres, organizmada aktif oksijen ürünlerinin, tampon mekanizması olan antioksidanları ve antioksidan enzimlerini aşması ile meydana gelmektedir. Bu durum; aşırı reaktif oksijen ürünlerinin üretimi veya antioksidan mekanizmanın eksikliği sonucu oluşmaktadır. Bu reaktif oksijen ürünleri toksik özellikleri nedeniyle protein, lipid ve DNA'ya zarar vermektedir. Bu durumdan endotel gibi devamlı mitotik aktivite gösteren yapılar da etkilenmektedir (93).

Serbest radikallerin mutajenik kapasitesinin son derece reaktif ve toksik bir radikal olan hidroksil radikaline bağlı olduğu düşünülmektedir. DNA'da G-C bölgeleri oksidatif hasarın ana hedeflerinden biridir. DNA molekülünün bu G-C bölgelerinde Cu iyonlarının bulunduğu inanılmaktadır ve bu bölgeler p53 tümör baskılayıcı gende ve kanserin gelişimine neden olan onkogenlere dönüştürülen, diğer hücrel genlerde nokta mutasyonlarının meydana geldiği yerlerdir. Artmış serbest oksijen radikalleri oksidatif stres oluşturmakta ve buna bağlı olarak hücrel proliferasyonda çeşitli seviyelerde hasarlar meydana gelmektedir. Bu hasarların tetikleyici ya da kümülatif etkileri ile de kanser gibi çok ciddi hastalıklara zemin oluşmaktadır (94).

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stress ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Menopoz, kadın yaşamının reproduktif döneminin sonları ile yaşlılık dönemi başlangıcı arasında klimakteriumda bir nokta olmasına karşın, kadın hayatının en önemli dönüm noktalarından biridir. Son yıllarda ortalama yaşam süresindeki ve standartlarındaki artış birçok postmenopozal kadını, klimakterik semptomların

giderilmesine yönelik yardım aramaya yöneltmiştir. Menopoz ölümcül bir hastalık olmaktan çok yaşam kalitesini bozan ve kişinin sosyal yaşantısını etkileyen bir süreçtir. Bu düşünceden yola çıkılarak menopoz hastalarda serbest radikallerin önemini açıklamak için bir çok çalışma yapılmıştır.

Postmenopozal semptomlardan sorumlu primer faktör östrojen eksikliğidir. (95,96).

Delibaşı T. ve arkadaşlarının araştırmasında da östrojen tek başına antioksidan özelliğe sahipken. HRT tedavisinden önce ve sonra ürik asit, total bilirubin, albümin, östradiol seviyeleri ve total antioksidan kapasiteye bakılmış. Tedaviden sonra artmış total antioksidan kapasite düzeyleri tespit edilmiştir (97).

Valeria Z. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; Östrojenin potent bir antioksidan olduğu belirtildikten sonra postmenopozda bunun eksikliğine bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin oluşumu beklendiği ifade edilmektedir. Yine bu çalışmada antioksidan kapasiteyi etkileyen α -tokoferol içeriği postmenopoz ve premenopoz kadınlarda benzerken, paraoksinaz aktivite farklılık göstermekteydi. (98).

Çalışmamızda postmenopoz hastalarda östrojen eksikliğine rağmen TAK seviyeleri anlamlı derecede yükseklik tespit ettik. Bunun nedeni dietle ilgili olabilmektedir. Postmenopozda ve premenopozda TAK, diyetle alınan antioksidan içeriğe bağlı olarak değişmektedir. Bundan dolayı premenopoz ve postmenopoz sırasında kadının beslenme alışkanlığının değiştirilerek, dietle alınan antioksidanların TAK seviyesini arttırılacağı belirtilmektedir. Vitamin C ve vitamin E menopozda önerilen nutrisyonel faktörlerdir. Ek olarak verilen antioksidandan ziyade diyetle alınan antioksidanların daha etkili ve koruyucu olduğu bildirilmektedir (99-102).

Tarja V. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalara hergün 1000mg askorbik asit 3 ay boyunca verilmiş. AA ve E2 düzeylerine tedavinin 0, 1 ve 3. aylarında bakılmıştır. Askorbik asit tedavisinin 1. ayında; tüm grupta E2 seviyesinde %20.8 artış tespit edilmiştir ki bu diyetle alınan AA bağlı antioksidan kapasitenin değişebileceğini düşündürmektedir (103).

Oner P. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da premenopoz ve postmenopozdaki kadınlarda , askorbik asit bakılmış. Postmenopoz kadınlarda lökosit ve plazma askorbat değeri önemli oranda düşük bulunmuştur (104).

Leal M ve arkadaşları postmenopoz 49 kadını prospektif klinik çalışmayla izlemişler. 4 ay HRT vermeden önce ve sonra değişik aralıklarla kan ölçümü ile incelemişler. Plazma

estradiol, total antioksidan durum, azalmış sülfidril grupları, lipoperoksidaz, dönem dönem bakılmış. HRT verildikten sonra total antioksidan kapasite ve sülfidril grupları artmış, lipoperoksidaz azalarak her iki grupta eşit duruma gelmiştir (105).

Vural P. ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada ise sağlıklı postmenopoz ve premenopoz kadınlarda askorbik asid, alpha-tocopherol, total thiol grupları, seruloplasmin, eritrosit glutasyon (GSH) ve malondialdehit (MDA) ölçülmüş. Menopozla birlikte askorbik asit ile total thiol grupları, α -tokoferol, eritrosit GSH gibi azalmış bazı antioksidanlarla önemli derecede azalmış lipid peroksidazları tespit edilmiş (106).

Harma M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da plazma askorbat konsantrasyonları menopozda daha düşük bulunmuştur. Askorbat, plazmada bulunan suda çözünür antioksidan olup, ekstraselüler lipid peroksidasyona karşı en büyük savunmayı oluşturur. Böylece menopoza bağlı klinik patolojilerin gelişmesine yol açan mekanizmanın önüne geçilmiş olur (86).

Isabella B. ve arkadaşlarıda yaptığı çalışmada antioksidan etkisi olmayan kombine HRT tedavisi ile oksidatif stres biomarkerlerini (lipid peroksidaz) , sirkulasyondaki antioksidan vitaminler C, E, β -karoten, likopen ve total antioksidan kapasite plazma seviyeleri ölçülmüş ve neticede postmenopozal kadınlarda kontrol grubuna göre anlamlı fark tespit edilememiştir (107).

Menopozda TAK bakılmasının, oksidatif stresin erken fark edilmesinde faydalı olduğu, plazmada TAK seviyelerinin ölçülmesinin hızlı, kolay uygulanabilir ve ucuz bir test olduğu, gibi oksidatif stresin birlikte bulunduğu hastalıkların yönetiminde etkin olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (86,108,109).

Biz de çalışmamızda TAK seviyelerine baktığımızda, premenopoz ve postmenopoz arasında postmenopoz kadınlarda TAK seviyesinde ürik asite bağlı anlamlı artış sonucu , Ürik asit ile TAK arasında anlamlı düzeyde bir ilişki (korelasyon) bulundu ($p < 0.001$, $r = 0.622$).

Total antioksidan duruma en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albumin, ürik asit ve ascorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85 'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, glutathion-s-transferazlar, flavinoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve ascorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içindedir.

Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek, glutatyonun ascorbatı, ascorbatında tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir bu nedenle kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır.

Postmenopoz ve premenopoz da, yapılan bu çalışmalardaki çelişkiyi bir nebze de olsa açığa kavuşturmak için Erel tarafından geliştirilen ve günümüzde en popüler metotlar olarak kabul edilen yöntemlerle total oksidan kapasite çalışıldı (110).

Total Antioksidan yöntemle serumda bulunan total –SH, vitamin C, ürik asit, vitamin E, bilirubin ve diğer birçok antioksidan hassas bir şekilde ölçüldü. Postmenopoz kadınlarda premenopoz kadınlara göre total antioksidan kapasitede anlamlı fark artış olarak tespit edildi. Buda postmenopoz da ürik asitdeki yükseklik nedeniyledi. Yüksek bulunan ürik asit, suda çözünür düşük moleküler ağırlıklı, zayıf bir antioksidandır. Postmenopozda hiperürisemi olmasına rağmen; serbest radikal aktiviteye karşı koyamamaktadır (86).

Montalcini T. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada postmenopoz ürik asit yüksekliği tartışılmaktadır. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak serum ürik asit seviyesinin karotis arter kalınlığı ile anlamlı ilişkisi bulunmuştur ve buda postmenopoz sağlıklı kadınlarda oksitativ stresten ziyade, kardiyovasküler hastalıklar açısından metabolik sendrom olmadan iyi bilinen bir bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir (111).

Sonuç olarak menopozda artmış TAK durumunu doğrudan yansıtabilecek şekilde plazmada ürik asitin artmış olması, koruyucu total antioksidan kapasiteyi artmış olduğunu saptadığımız çalışmamızın bulguları ışığında (Postmenopozda hiperürisemi olmasına rağmen; serbest radikal aktiviteye karşı koyamamaktadır (86) , postmenopozal dönemde E ve C vitaminleri, flavonoid gibi antioksidan maddelerden zengin beslenmeyle kadınlarda antioksidan özelliklerinin arttırılabileceği ve bununda klimakterik semptomların giderilmesine , yaşam kalitesini ve kişinin sosyal yaşantısını olumlu yönde katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz (112-115).

KAYNAKLAR

- 1- Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1996;866:1-107.
- 2-McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG The normal menopausal-transition. *Maturitas*1992; 14:103–115).
- 3-H,Seyisoğlu,E.,Ertüngealp:Klimakterum ve Menopoz.Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi,editör Prof.D.T.Gürkan,sayfa 1319-1351,Ankara,Güneş Kiatbevi,1996
- 4-Kutsal YG. Osteoporoz. Beyazova M, Gökçe KY (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara. Güneş kitabevi. 2000:1872-1893
- 5- Bowen, R.S., J. Moodley, M.F. Dutton, et al., Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001; 80:8, 719-25.-]
- 6-Madazli, R., A. Benian, K. Gumustas, et al., Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999; 85:2, 205-8.
- 7-Mehmet Harma MD, Muge Harma MD and Ozcan Erel MD Oxidative stress in women with preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 192, Issue 2, February 2005, Page 657),
- 8-Harma M, Harma M, Erel O. Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method.*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Jan 10;118(1):47-51)
- 9- Speroff L, Glass RH, Kase NG, et al: Postmenopausal Hormone Therapy.in *Clinical Gynecologing Endocrinoloji and İnfertilite*; Lippincott Williams and Wilkins, sixth edition, Baltimore ,1999, 583-649.
- 10- Ertüngealp E, Seyisoğlu H, et al: Kimakteriyum ve Hormon Replasman Tedavisi Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite; Meta Basım Ltd Şti, İstanbul, 1995 ,115 –113.
- 11-Hassa H: Postmenopozal dönemde estrogen, progesteron destek tedavisi ve androjenlerin tedavideki yerleri ile nonhormonal tedavi yöntemleri, *Organon* 2000.
- 12-Mark A, Arnett TR, Stevenson J.C, et al: Health Quality –of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy Result from heart and estrogen / progestin replacement study. *Jama* 6:287, 591-597, 2002.
- 13-Richardson RG.: The menopause- a neglected crisis. Queenborough: Abbott Laboratories,1973.

- 14-Novak E. The management of the menopause: Am J Obstet Gynecol 40:585-589, 1995.
- 15-Kişnıcı HA: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi , Ankara , 1996 ,1319-1352.
- 16-Şahmay S: Foliküler matürasyon ,Organon yayınları , İstanbul,4:1996.
- 17-Pemoll ML: Current Obstetrics and Gynecology.Apleton and Lang, Norwalk Conneticutt, seventh, 1991, 1061-1083.
- 18- Jonathan S, Berek M.D, et al: MMSc Novak Gynecology ,sixth , 1998, 981-1011.
- 19-1993 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması ,T.C. Sağlık Bakanlığı Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, Marco International Inc, 1994: Ankara.
- 20- Ertunçalp E: Türkiyede Menopozal kadınların tedavi uyumları, 2.Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Sempozyumu ,1995.
- 21-Eisenberg E: Menopause infertility an reproductive medicine clinics of North America, WB Saunders Company, Philedelphia ,1995,6;195-201.
- 22-Whitehead MI, Whitcroft SJI, Hillard TCB: An Atlas of the Menopause, The Parthenon Publishing Grup,New York ,1993.
- 23-Ravnikar VA: Primary Care of the Matur Women Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, WB Saunders Company, Phidelfia, 1995,6;675-679.
- 24-London SN, Hammond CB, Scott JR,Disaia PJ, Hammond CB, SpellacyWN: The Climacteric in Menopause, Danforth's Gynecology and Obstetrics, Lippincott Company, Philadelphia, sixth edition, 1990;853-873.
- 25-Tataryn IV, Melgrum DR,Luk KH., et al: LH,FSH and skin temperature during the menopausal hot flushes J.Clin. Endocrinol.Metab. 1996.49:152-154,
- 26-Meldrum DR, Shamonki I.M, Frumar A.M, et al: Elevations of skin temperature of finger as an objective index of postmenopausal hot flushes standardization of the tecnique. AM J,Obst and Gyn. 135:713-717, 1999.
- 27-24. Yıldırım A: Menopozda Oluşan Fizyolojik Değişiklikler. İn: Hassa H. (Ed). Klinik Menopoz, İstanbul, Organon Yayınları,1996, 1-12.
- 28-Atasü T, Şahmay S: Klimakterium ve Menopoz. İn: Atasü T, Şahmay S (Eds). Jinekoloji (Kadın Hastalıkları), Ankara, Üniversal Dil Hizmetleri ve Yayıncılık AŞ; 1996;635-648.
- 29-Cooper KE, Cranston WI, Snell E.S: Temperature regulation during fever in man, Clin SC İ 27:345-356, 1990.

- 30-M.Brincat: Skin and menopause a modern approach to the perimenopausal years de Gruyter ,1986:57.
- 31-Jean Cote: Skin care and abnormal lesions comprehensive management of menopause Springer,Verlag, 1994: 351.
- 32-Iosit CS, Batra S, Ek A, et al: Estrogen receptors in human female lower urinary tract Am.J. Obstet Gynecol, 1981 141:817-820.
- 33-Semmens JP,Wagner G: Effect of estrogen therapy on vaginal phisiology during menopause Obstet . Gynecol1985., 66:15,
- 34-Less B, Molleson T, Arnett TR, Stevenson J.C: Differences in proximal femur bone density over two centuries, Lancet-1993 341:673.
- 35-Lindsay R: The menopause and osteoporosis. Obstet Gynecol , 1996; 87:165-173.
- 36-Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al: Bone density at various sites for prediction at hip fractures canel, 1993; 341:72-78.
- 37-Ertüngealp E, Seyisoğlu H: Klimakterium ve Menopoz. In: Kişnişçi HA (Ed). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, Güneş Kitabevi; 1996:1319-1351.
- 38-Fahreus L: The effects of östradiol on blood lipids and lipoproteins in postmenopausal women. Obst And Gynecol 1989:18-25.
- 39-Walsh BW, Sciff I, Rasner R, et al: Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med, 1991, 325:1196-1204.
- 40-Ingegno MD, Money JR, Thelmo W, et al: Progesteron receptors in the human heart anal great vessels. Lab Invest, 1988, 59:353-357.
- 41-Sencer E, Alagöl F: Lipoprotein Metabolizması Bozuklukları. İn: Büyüköztürk K (Ed). İç Hastalıkları. İstanbul, Bayda Basın Yayın; 1992:166-179.
- 42-Speroff L: Menopause and Postmenapausal Hormone Therapy. In: Glass RH, Kasa NG,Speroff L (Eds):Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th ed. Baltimore, Williams and Wilkins; 1996: 583-649.
- 43-Hammond CB: Climacteric. In: Scott JR, Disoio PJ, Hammond CB, Spellacy WN (Eds). Danforhs T,Obstetrics and Gynecology. 7th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co. 1994:771-789.
- 44-Gotto AM, Hoffman AS: Lipid metabolism and menopause. In: Lorrain J (Ed). Comprehensive Management of Menopause; 1994: 215-226.

- 45-Wahl P, Wolden C, Knopp R: Effect of estrogen/progestin patency on lipid/lipoprotein cholesterol ,N Engl J Med. 1983, 308:862-867.
- 46-Psaty RM, Heckbet SR, Atkins D: The risk of myocardial infarction associated with the kombine use of estrogens and progestins in postmenopausal woman. Arch Intern Med 1994; 154:1333–1339.
- 47-Angel, M.F., S.S. Ramasastry, W.M. Swartz, et al., Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. Plast Reconstr Surg, 1987; 79:6, 990-7.
- 48-Cheeseman, K.H. and T.F. Slater, An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull, 1993; 49:3, 481-93.
- 49-Erden, M., Serbest radikaller. T Klin Tıp Bilimleri, 1992; 12, 201-207.
- 50-Halliwell, B., Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? Lancet, 1994; 344:8924, 721-4.
- 51-McCord, J.M., Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. Clin Biochem, 1993; 26:5, 351-7.
- 52-Williams, A.T. and R.F. Burk, Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of free radical-mediated injury. Semin Liver Dis, 1990; 10:4, 279-84.
- 53-Halliwell, B., Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. Am J Med, 1991; 91:3C, 14S-22S.
- 54-Barber, D. and S. Harris, Oxygen free radicals and antioxidants: a review. Am Pharm, 1994; NS34:9, 26-35.
- 55-Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. Methods Enzymol, 1990; 186, 1-85.
- 56-Akkuş, İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Ed ed. 1995, Konya: Mimoza Yayınları.
- 57-Kılınç, K. and A. Kılınç, Oksijen toksitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi, 2002; 33:2, 110-118.
- 58-Sies, H., Oxidative stress. From basic research to clinical application. Am J Med, 1991; 91:3, 31-38.
- 59-Chopineau, J., M.F. Sommier, and V. Sautou, Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. J Pharm Pharmacol, 1994; 46:6, 519-20.

- 60-Bellavite, P., The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes. *Free Radic Biol Med*, 1988; 4:4, 225-61.
- 61-Das, D.K. and N. Maulik, Antioxidant effectiveness in ischemia-reperfusion tissue injury. *Methods Enzymol*, 1994; 233, 601-10.
- 62-Grace, P.A., Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*, 1994; 81:5, 637-47.
- 63-Ward, A., A. McBurney, and J. Lunec, Evidence for the involvement of oxygen-derived free radicals in ischaemia-reperfusion injury. *Free Radic Res*, 1994; 20:1, 21-8.
- 64-Nakazawa, H., C. Genka, and M. Fujishima, Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Jpn J Physiol*, 1996; 46:1, 15-32.
- 65-Baynes, J.W., Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 1991; 40:4, 405-12.
- 66-Halliwell, B. and S. Chirico, Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr*, 1993; 57:5 Suppl, 715S-724S; discussion 724S-725S.
- 67-Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet*, 1984; 1:8391, 1396-7.
- 68-Valenzuela, A., The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. *Life Sci*, 1991; 48:4, 301-9. and essential fatty acids in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1991; 43:4, 251-5.
- 69-Bankson, D.D., M. Kestin, and N. Rifai, Role of free radicals in cancer and atherosclerosis. *Clin Lab Med*, 1993; 13:2, 463-80.
- 70-Ceballos-Picot 66., I., J.M. Trivier, A. Nicole, et al., Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem*, 1992; 38:1, 66-70.
- 71-Petkau, A., Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase. *Cancer Treat Rev*, 1986; 13:1, 17-44.
- 72-Spallholz, J.E., Selenium and glutathione peroxidase: essential nutrient and antioxidant component of the immune system. *Adv Exp Med Biol*, 1990; 262, 145-58.
- 73-Murrell, G.A., M.J. Francis, and L. Bromley, Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem J*, 1990; 265:3, 659-65.
- 74-Aebi, H., Catalase in vitro. *Methods Enzymol*, 1984; 105, 121-6.
- 75-Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. *J. Anal. Biochem.* 183:16-20,1989

- 76-Smith EL, Hill RL, Lehmal R: Principle of biochemistry. 7th ed- McBraw Hill, inc. 1983.USA. 382-383,
- 77-Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. 1991.Harpers biochemistry. 2nd edition. Typo.
- 78-Halliwell B: Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. J. The American Journal of Medicine1991.. 91:14-22,
- 79-Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. J. Anal. Biochem. 1989.183:16-20,
- 80-Burton G, Traber M: Antioxidants action of carotenoids. J. Nutr. 1989.119:109-11,
- 81-Berger SJ, Gosky D, Zberowska E. Sensitive enzymatic cycling in diabetes. 1991.J.Diabetes 46:405-12
- 82-Yao, J.K., R. Reddy, L.G. McElhinny, et al., Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. Schizophr Res, 1998; 32:1, 1-8.
- 83-Ghiselli, A., M. Serafini, F. Natella, et al., Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. Free Radic Biol Med, 2000; 29:11, 110614.
- 84-Erel, O., A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clin Biochem, 2004; 37:2, 112-9.
- 85-Harma, M. and O. Erel, Oxidative stress in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol, 2005; 192:2, 656-7; author reply 657.
- 86-Harma, M. and O. Erel, Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005; 118:1, 47-51.
- 87-Robert K. Creasy, R.R., Maternal- Fetal Medicine. Fifth Edition ed. 2004: Saunders.
- 88-Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. J. Clinical Biochemistry 2004;37:112– 9.
- 89-Erel O: A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. J. Clinical Biochemistry 2005.47:119-29,
- 90-Harma M. Harma M. Kocyigit A. Erel O: Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. J. Mutation Research 2005.. 583:49-54.
- 91-Sabitha KE, Shyamaladevi CS: Oxidant and antioxidant activity changes in patients with oral cancer and treated with radiotherapy. Oral Oncol. 1999.35:273-277
- 92-Fenn WO, Gerschman R, Gilbert DC: Mutagenic effects of high oxygen tension on *E.coli* . Proc Notl Acad Sc 1997.43:1027-1032,

- 93-Bowen, R.S., J. Moodley, M.F. Dutton, et al., Oxidative stress in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001; 80:8, 719-25.
- 94-Rikans LE, Hornbrook LR: Lipid peroxidation, antioxidant and aging *Biochim Biophys Acta* 1997.1362:116-127,
- 95-Speroff L. Menopause and the Perimenopausal Transition. Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams&Wilkins. Baltimore. 1999: 643-724
- 96-Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med*. 1985;102: 319-24
- 97-Delibasi T, Kockar C, Celik A, Kockar O. Antioxidant effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Swiss Med Wkly*. 2006 Aug 5;136(31-32):510-4.
- 98-ValeriaZ.,Silvia S.,Fernando B.,Gabriella B., Impaired high density lipoprotein antioksidant activity in healthy postmenopausal women. Department of Clinical Biochemistry. University of Buenos Aires. 2004.jul.203-211.
- 99-Effects of hormonal replacement therapy on oxidative stress and total antioxidant capacity in postmenopausal hemodialysis patients. Department of Clinical Pathology, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea. 2002 Jan;24(1):49-57.
- 100-Menopause,coronary artery disease and antioxidants. *Clin Chem Lab Med*. 2001 Jul;39(7):641-4.
- 101-Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer. The Iowa Women's Health Study. Division of Epidemiology, University of Minnesota School of Public Health, Minneapolis.55454-1015,USA.1996,Jul,15;144(2):165-74.
- 102-Droloxifene, a new antiestrogen. Hormonal influences in postmenopausal breast cancer patients Department of Oncology, University Hospital of Trondheim, Norway Kvinnslund S. 1991;14 Suppl 2:S46-51
- 103-Oral ascorbic acid increases plasma oestradiol during postmenopausal hormone replacement therapy. Received 20 July 2001; received in revised form 30 November 2001; accepted 17 December 2001. *Maturitas* 42 (2002) 129–135. *The european menopause journal*
- 104-Oner P, Mutlu-Türkoğlu U, Omer B. Evaluation of the changes in serum lipid profile and ferritin concentrations in relation to body ascorbic acid status in healthy pre- and postmenopausal women. Department of Biochemistry, University of Istanbul, Turkey. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1997 Feb;43(1):1-9.
- 105-LealM,DíazJ,SerranoE,AbellánJ,CarbonellLF. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flushes. Centros de Salud de San Andrés y Beniaján, Murcia, Spain. *Obstet Gynecol*. 2000 Jun;95(6 Pt 1):804-9

- 106-Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women. Department of Biochemistry and Clinical Biochemistry, Istanbul Medical Faculty, Capa34093,Istanbul,Turkey. *AnnClinBiochem*.2005Jul;42(Pt4)316.
- 107-Bureau I, Laporte F, Favier M, Faure H, Fields M, Favier AE, Roussel A. No antioxidant effect of combined HRT on LDL oxidizability and oxidative stress biomarkers in treated postmenopausal women. *J Am Coll Nutr*. 2002 Aug;21(4):333-8.
- 108-Retinol, antioxidant vitamins, and cancers of the upper digestive tract in a prospective cohort study of postmenopausal women. Am Division of Epidemiology, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis 55454, USA *J Epidemiol*. 1995 Nov 1;142(9):955-60.
- 109-Vitamin C supplement use and bone mineral density in postmenopausal women. Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, USA. *J Bone Miner Res*. 2001 Jan;16(1):135-4
110. Erel O: A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry* , 2005 .47:119-29.
- 111- Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, Sesti G, Perticone F, Pujia A. Relation between serum uric acid and carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women. *Intern EmergMed*.2007Mar;2(1):19-23.Ep2007Mar31.
- 112- Effects of hormonal replacement therapy on oxidative stress and total antioxidant capacity in postmenopausal hemodialysis patients. Department of Clinical Pathology, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea. 2002 Jan;24(1):49-57.
- 113-Menopause,coronary artery disease and antioxidants. *Clin Chem Lab Med*. 2001 Jul;39(7):641-4.
- 114- Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer. The Iowa Women's Health Study. Division of Epidemiology, University of Minnesota School of Public Health, Minneapolis 55454-1015, USA. 1996 Jul 15;144(2):165-74.
- 115-Droloxifene, a new antiestrogen. Hormonal influences in postmenopausal breast cancer patients Department of Oncology, University Hospital of Trondheim, Norway *Kvinnsland S*. 1991;14 Suppl 2:S46-5