

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OVEREKTOMİZE SIÇANLARDA
HORMON YERİNE KOYMA TEDAVİSİNİN
ATORVASTATİN İLE KOMBİNASYONUNUN
KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

ŞAFAK ULUSOYLAR
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülgün OZANSOY

2006-ANKARA

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji Tezli Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13/07/ 2006

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Melih ALTAN
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Üye

Prof. Dr. Gülgün OZANSOY
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Üye

Prof. Dr. Zeliha BÜYÜKBİNGÖL
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Üye

Prof. Dr. Nuray ARI
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

Üye

Prof. Dr. Fatma AKAR
Gazi Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	II
Simgeler Ve Kısaltmalar	VIII
Şekiller Ve Çizelgeler	X
1. GİRİŞ	1
1. 1. GENEL BILGI	1
1. 1. 1. Menstrual Döngü.....	1
1. 2. ÖSTROJEN.....	3
1. 2. 1. Kimyasal Yapisi.....	3
1. 2. 2. Biyosentezi.....	4
1. 2. 3. Fizyolojik Ve Farmakolojik Etkileri	5
1. 2. 4. Etki Mekanizmasi	5
1. 2. 4. 1. Östrojenin Kardiovasküler Sistem Üzerinde Hücresele Etki Mekanizması ..	8
1. 2. 5. Absorbsiyon, Dağılim Ve Eliminasyon	10
1. 2. 6. Yan Etkileri	13
1. 3. PROGESTINLER	14
1. 3. 1. Kimyasal Yapisi	14
1. 3. 2. Terapötik Kullanimi	14
1. 3. 3. Fizyolojik Ve Farmakolojik Etkileri:.....	15
1. 3. 4. Metabolik Etkileri	17
1. 3. 5. Absorbsiyon Metabolizma Ve Atilim	18
1. 4. MENOPOZ	19
1. 4. 1. Menopoz Belirtileri Hakkında Genel Bilgi	19
1. 4. 2. Menopozun Kardiovasküler Etkileri.....	21
1. 4. 3. Menopozda Östrojen Tedavisi	22
1. 4. 5. Menopozda Östrojen Tedavisinin Kardiovasküler Etkileri HakkındaÇalışmalar	22
1. 4.6. Menopozda Hormon Tedavisinde Yapılan Geniş Çaplı Çalışmalar Ve Bugün Gelinele Nokta	25

1. 5. DISLİPIDEMİDE İLAÇ TEDAVİSİ HAKKINDA GENEL BİLGİ VE STATİNLER.....	29
1. 5. 1. Statinlerin Hdl-K'ne Etkisi	31
1. 5. 2. Statinlerin Ddl-K'ne Etkisi	31
1. 5. 3. Statinlerin Diğer Potansiyel Kardioprotektif Etkileri:	31
1. 5. 3. 1. Statinler Ve Endotel Fonksiyon:	32
1. 5. 3. 2. Statinler Ve Plak Stabilitesi:	32
1. 5. 3. 2. Statinler Ve Enflamasyon:	33
1. 5. 3. 3. Statinler Ve Lipoproteinlerin Oksidasyonu:	33
1. 5. 3. 4. Statinler Ve Pıhtılaşma:	34
1. 5. 4. Statinlerin Absorbsiyon, Metabolizma Ve Atılımı:	34
2. Amaç	36
3. Gereç Ve Yöntem.....	38
3.1. GEREÇLER	38
3. 1. 1. Kullanılan Araç Ve Gereçler.....	38
3. 1. 2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	39
3. 2. YÖNTEMLER	40
3. 2. 1. Overlerin Çıkarılması.....	40
3. 2. 2. Deney Grupları.....	40
3. 2. 3. Plazma Örneklerinin Alınması.....	41
3. 2. 4. Total Kolesterol, Ddl-K Ve Ydl-K Değerlerinin Ölçülmesi.....	41
3. 2. 5. Kan Basınçlarının Ölçülmesi	42
3.2.6. Plazma Östrojen Ve Progesteron Düzeylerinin Ölçülmesi	42
3. 2. 7. Kansere Göstergelerinin Ölçülmesi	42
3. 2. 8. Sıçan Torasik Aortasının İzolasyonu	42
3. 3. DENEYSEL İŞLEMLER.....	43
3. 3. 1. Farmakolojik Deneyler	43
3. 3. 1. 2. Damar Yanıtverirliği Ve Giriş Deneyleri.....	43
3. 3. 1. 3. Kasılma Yanıtları İle İlgili Deneyler:	44
3. 3. 1. 4. Gevşeme Yanıtlarıyla İlgili Deneyler	45
3. 4. SONUÇLARIN ANALİZİ	46
3. 4. 1. Hesaplamalar Ve İstatistiksel Analizler.....	46

3. 4. 2. Yazılım Ve Grafikler	46
4. Bulgular.....	47
4. 1. DENEY HAYVANLARININ GENEL ÖZELLİKLERİ	47
4. 1. 1. Beden Ağırlığı.....	47
4. 1. 2. Kan Glukoz Profilleri.....	47
4. 1. 2. Kan Basıncı Düzeyleri	48
4. 2. BİYOKİMYASAL BULGULAR.....	49
4. 2. 1. Plazma Lipid Düzeyleri.....	49
4. 2. 1. 4. Ydl-K Düzeyleri:.....	51
4. 2. 2. Plazma Östradiol Ve Progesteron Düzeyleri.....	51
4. 2. 3. Kanser Göstergeleri Sonuçları	52
4. 3. FARMAKOLOJİK BULGULAR	53
4. 3. 1. Kcl İle Elde Edilen Kümülatif Konsantrasyon-Yanıt Eğrileri	53
4. 3. 2. Fenilefrin İle Elde Edilen Kümülatif Konsantrasyon-Yanıt Eğrileri	54
4. 3. 3. Tek Doz Fe İle Elde Edilen Kasılma Yanıtları	56
4. 3. 5. Tek Doz Ach Yanıt Eğrisi.....	56
4. 3. 4. Ach İle Elde Edilen Kümülatif Konsantrasyon-Yanıt Eğrileri	57
4. 4. KASILMA YANITLARIYLA İLGİLİ DENEYLER	58
4. 4. 1. Hücre İçi Kalsiyumun Kasılma Yanıtlarına Etkisi.....	59
4. 4. 1. 1. Kalsiyumsuz Ortamda Tek Doz Fe İle Oluşan Geçici Kasılma Yanıtları .	59
4. 4. 1. 2. Kalsiyumsuz Krebs Çözeltisinde $CaCl_2$ İle Oluşan Geçici Kasılma Yanıtları	59
4. 4. 1. 3. Kalsiyumsuz Ortamda Mikrozomal Ca-Atpaz İnhibisyonunun Tek Doz Fe İle Oluşan Geçici Kasılma Yanıtlarına Etkisi.	60
4. 4. 1. 4. Kalsiyumsuz Ortamda Mikrozomal Ca-Atpaz İnhibisyonunun Tek Doz $CaCl_2$ İle Oluşan Kasılma Yanıtlarına Etkisi.....	61
4. 4. 1. 5. L-Name'in Kasılma Yanıtlarına Etkisi	62
4. 4. 1. 6. İndometazin'in Kasılma Yanıtlarına Etkisi.....	63
4. 4. 2. Gevşeme Yanıtlarıyla İlgili Deneyler	64
4. 4. 2. 1. L-Name'in Gevşeme Yanıtlarına Etkisi.....	65
4. 3. 6. Snp İle Elde Edilen Kümülatif Konsantrasyon-Yanıt Eğrileri.....	65

4. 3. 7. Damar Ağırlıklarının Uzunluklarına Oranı.....	67
5. Tartışma	68
5. 1. DENEY HAYVANLARININ GENEL ÖZELLİKLERİ	69
2. BİYOKİMYASAL BULGULAR	70
5. 3. FARMAKOLOJİK BULGULAR	72
Özet	81
Summary	82
Özgeçmiş.....	83
Kaynaklar	85

ÖNSÖZ

Tez çalışması boyunca overektomi operasyonu gerçekleştirilirken, kimyasal maddelerin temininde, vasküler çalışmalar sırasında ve biyokimyasal ölçümlerde çeşitli kişi ve kurumlardan destek alınmıştır. Bütün tez boyunca her türlü aşamada gösterdikleri ilgi ve destekten dolayı annem *Seher Ulusoylar*, babam *Naim Ulusoylar* ve sevgili kardeşim *Neziha Ulusoylar*'a teşekkür ederim. Değerli danışman hocam, *Prof. Dr. Gülgün Ozansoy*'a; değerli *Prof. Dr. Nuray Arı*'ya; çok değerli *Uzm. Ecz. Aslı Ceylan-Işık*'a, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Başkanı, değerli hocam *Prof. Dr. Melih Altan*'a, değerli hocalarım *Prof. Dr. Fatma Akar*, *Prof. Dr. Tanju Özçelikay*'a ve *Prof. Dr. Serap Gür*'e teşekkür ederim. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'ndan değerli *Ali Murat İrat*, *Aydın Tay*, *Tamila Akayeva* ve *Nevin Haçat*'a, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden *Yasemin Manavbaşı*'na desteği için teşekkür ederim.

Deney hayvanlarında overektomi operasyonunu gerçekleştiren; Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden *Uzm. Dr. Özlem Erdoğan-Tulmaç*'a, ve biyokimyasal ölçümleri yapan Merzifon Devlet Hastanesi Biyokimya Ünitesi'nden *Biyolog Osman Cora*'ya ve hormon düzeylerini ölçen, aynı hastanede ELİZA ünitesinde çalışan hemşire *Ebru Altınışik*'a yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Deneylerde kullanılan atorvastatin'i temin eden NOVARTIS'e, ayrıca deneylerde kullanılan östrojen ve progesteronu temin eden ORGANON'a, ayrıca Yüksek Lisans Burs Programı'ndan dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

SİMGELER ve KISALTMALAR

- ACh:** Asetilkolin hidroklorür
- BMI:** *Body Mass Index* vücut kitlesi
- CaCl₂:** Kalsiyum Klorür
- CO₂:** Karbondioksit
- CRP:** C-Reaktif Protein
- ÇDDL-K:** Çok düşük dansiteli lipoprotein kolestrol
- DDL-K:** Düşük dansiteli lipoprotein kolestrol (LDL-K)
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- EC₈₀:** Maksimum yanıtın %80'ini oluşturan doz
- EDTA:** Etilen di amin tetra asetik asid
- eNOS:** Endotel bağımlı nitrik oksit sentaz
- ER α :** Östrojen reseptör alfa
- ER β :** Östrojen reseptör beta
- ER:** Östrojen reseptörleri (Estrogen receptors).
- ERE:** Östrojene cevap veren gen (*Estrogen Response Element*)
- FE:** L-fenilefrin hidroklorür
- FSH:** Folikül stimüle edici hormon
- GnRH:** Gonadotropin salgılatıcı hormon (*gonadotropin releasing hormone*)
- HMG-CoA:** 3-Hidroksi, 3-metilglutaril koenzim A
- HR:** Tehlike oranı (*Hazard rate*)
- HT:** Hormon yerine koyma tedavisi
- HYT:** Hormon (progestin ve östrojen) yerine koyma tedavisi
- KCl:** Potasyum klorür
- KCl:** Potasyum klorür
- KKH:** Koroner kalp hastalığı
- LH:** Luteinleştirici hormon
- L-NAME:** L-Nitro arginine methyl ester
- MgSO₄.7H₂O:** Magnezyum sülfat, yedi su
- mM:** Milimolar

MPA: Medroksi progesteron asetat
NaCl: Sodyum klorür
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, indirgenmiş form
NaH₂PO₄:Sodyum dihidrojenfosfat
NaHCO₃: Sodyum bikarbonat
NO: Nitrik oksit
O₂: Oksijen
OATP: *Organic anion transporter*
OVX: Overektomi yapılan grup
OVX+E: Overektomi yapılan östrojen tedavili grup
OVX+E+P: Overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili grup
OVX+E+P+A:Overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili grup
ÖYT: Östrojen yerine koyma tedavisi
PCO₂: Karbondioksit basıncı
pD₂: Maksimum yanıtın %50'sini oluşturan dozun -log değeri
RIA: Rahim içi araç
SEM: Standart hata (*Standart error meaning*)
SHBG: Seks hormonu bağlayan globulin (*sex hormon binding globulin*)
SNP: Sodyum nitroprusiyad
SWA: *Serum work area*
TG: Trigliserit
TH: Thapsigargin
TK: Total kolesterol
VMS: Vazo motor semptomlar
WHI: *Women health initiative*
YDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolestrol (YDL-K)

ŞEKİLLER ve ÇİZELGELER

Şekil 1. 1. Menstrual döngünün nöroendokrin kontrol mekanizması

Şekil 1. 2. Doğal östrojenler

Şekil 1. 3. Steroidal ve nonsteroidal östrojenler

Şekil 1. 4. Östrojen biyosentezi

Şekil 1. 5. Hücre zarında yerleşmiş olduğu varsayılan ER α

Şekil 1. 6. Progestinlerin kimyasal yapısına göre genel grupları

Şekil 1. 7. Atorvastatinin kimyasal yapısı

Şekil 4. 1. Deney gruplarının beden ağırlığı profilleri

Şekil 4. 2. Deney gruplarının kan glukoz düzeyi profilleri.

Şekil 4. 3. Deney gruplarının kan basıncı profilleri

Şekil 4. 4. Deney gruplarına ait Aterojenik indeks I (TK/YDL-K oranı)

Şekil 4. 5. Deney gruplarına ait Aterojenik indeks II (DDL-K/YDL-K oranı)

Şekil 4. 6. Deney gruplarının serum YDL-K konsantrasyonları

Şekil 4. 7. Deney gruplarının plazma östradiol düzeyleri

Şekil 4. 8. Deney gruplarının plazma progesteron düzeyleri

Şekil 4. 9. KCl kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi

Şekil 4. 10. Fenilefrin kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi

Şekil 4. 11. Tek doz fenilefrin ile oluşan kasılma grafiği

Şekil 4. 12. Tek doz asetilkolin ile oluşan gevşeme grafiği

Şekil 4. 13. Asetilkolin kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi

Şekil 4. 14. Kalsiyumsuz ortamda tek doz fenilefrin ile oluşan kasılma yanıtları

Şekil 4. 15. Kalsiyumsuz ortamda tek doz CaCl₂ ile oluşan kasılma yanıtları

Şekil 4. 16. Thapsigargin bulunan kalsiyumsuz ortamda tek doz fenilefrin ile oluşan geçici kasılma yanıtları

Şekil 4. 17. Thapsigargin bulunan kalsiyumsuz ortamda CaCl₂ ile oluşan geçici kasılma yanıtları

Şekil 4. 18. L-NAME inkübasyonu sonrası kümülatif fenilefrin konsantrasyonları ile oluşan kasılma yanıtları.

Şekil 4. 19. İndometazin inkübasyonu sonrası kümülatif fenilefrin konsantrasyonları

ile oluşan kasılma yanıtları

Şekil 4. 20. L-NAME inkübasyonu sonrası ACh ile oluşan gevşeme yanıtları

Şekil 4. 21. İndometazin ile inkübasyonu sonrası elde edilen asetilkolin kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi

Şekil 4. 22. SNP kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi

Şekil 4. 23. İzole aort uzunluğunun ağırlığına oranı.

Çizelge 4.1. Göğüs kanseri göstergesi (ünite/ml).

Çizelge 4.2. Karsino embriyonik antijen (ng/ml).

Çizelge 4. 3. Fenilefrin konsantrasyon-yanıt eğrisinden elde edilen pD_2 değerleri.

Çizelge 4. 4. Asetilkolin konsantrasyon-yanıt eğrisinden elde edilen pD_2 değerleri

Çizelge 4. 5. L-NAME inkübasyonu yapılan damarlarda Fenilefrin konsantrasyon-yanıt eğrisinden elde edilen pD_2 değerleri ve inkübasyonsuz elde edilen yanıtlarla inkübasyon sonrası elde edilen yanıtlarda gözlenen % değişim

Çizelge 4. 6. İndometazin inkübasyonu yapılan damarlarda Fenilefrin konsantrasyon-yanıt eğrisinden elde edilen pD_2 değerleri ve inkübasyonsuz elde edilen yanıtlarla inkübasyon sonrası elde edilen yanıtlarda gözlenen % değişim

Çizelge 4.7. L-NAME inkübasyonu yapılan damarlarda Asetilkolin konsantrasyon-yanıt eğrisinden elde edilen pD_2 değerleri ve inkübasyonsuz elde edilen yanıtlarla inkübasyon sonrası elde edilen yanıtlarda gözlenen % değişim

Çizelge 4. 8. SNP konsantrasyon-yanıt eğrisinden elde edilen pD_2 değerleri.

1. GİRİŞ

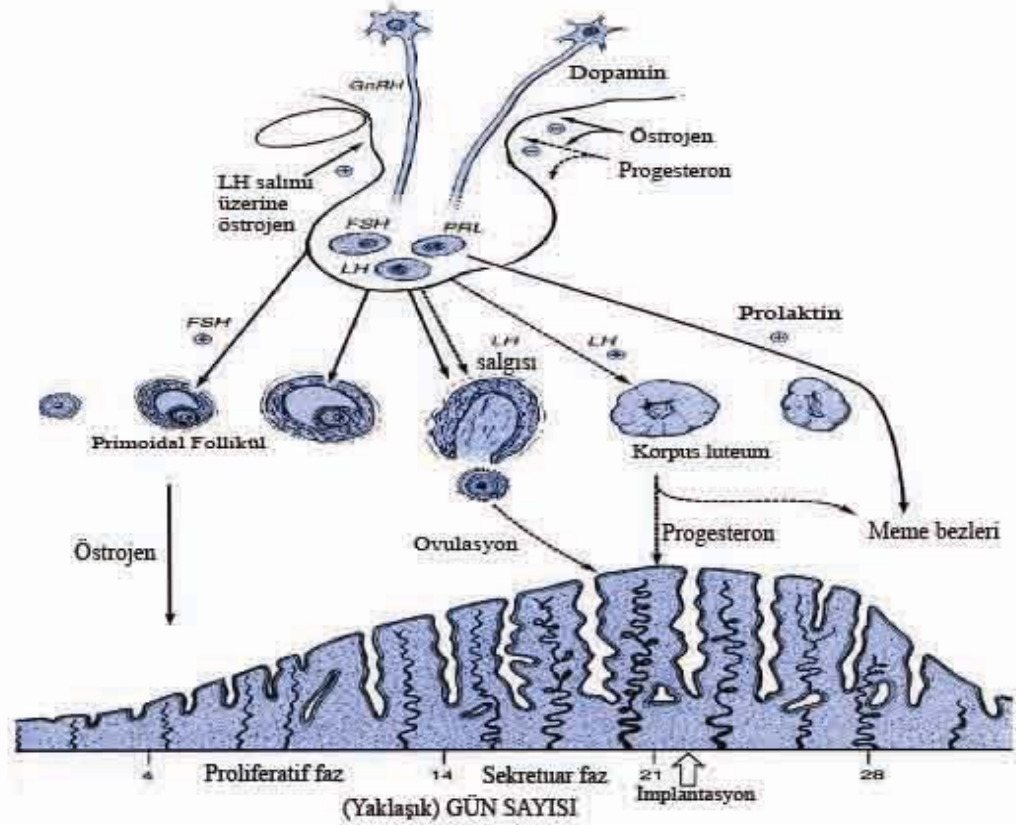
1. 1. Genel Bilgi

Menopoz, over fonksiyonunun giderek kaybolması ve vücutta östrojen miktarının azalması ile ortaya çıkan fizyolojik bir süreçtir (McKinlay ve ark., 1978). Doğal olarak veya ameliyat sonrasında oluşan menopozun en önde gelen belirtisi periyotlar halinde ortaya çıkan kızarma ve terlemedir. Bu belirtilerin direkt olarak östrojen yokluğuyla ilişkili olduğu görülmektedir (McKinlay ve ark.,1994). Menopozla ortaya çıkan bu semptomlar kadınların yaşam kalitesini büyük ölçüde düşürmektedir (Women and Sleep Poll. 1998). Bu belirtiler, östrojen yerine koyma tedavisi (ÖYT) veya hormon (progestin ve östrojen) yerine koyma tedavisi (HYT) ile hafifletilebilmektedir (De Mitrio ve ark., 2000). Ayrıca kardiyovasküler rahatsızlıklara bağlı ölüm riskinin ÖYT alanlarda almayanlara göre daha düşük olduğuna dair bulgular da bulunmaktadır (Sourander ve ark., 1998). Östrojenin kardiyoprotektif etkisi, lipid ve lipoprotein metabolizmasında değişiklikleri de içeren birçok mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Buna ek olarak lipid metabolizmasından bağımsız yararlı etkileri de bulunmaktadır (Nsar ve ark., 1998, Samsioe ve ark., 1994). Buna rağmen uzun süreli randomize ve prospektif çalışmalar östrojenin kardiyoprotektif etkisi hakkında olumsuz sonuçlar ortaya koymuştur (Hulley ve ark., 1998). Şimdilerde ise özellikle nispeten daha genç olan post-menopozal kadınlarda hormon kullanımıyla ilgili görüşlerde bir geri dönüş görülmektedir (MacLennan ve ark., 2004). Bu yüzden, hormon tedavisi hakkında tam ve doğru bir bakış açısı sağlayabilmek için, daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

1. 1. 1. Menstrual Döngü

Menstrual döngüde, hipotalamus, hipofiz ve overlerin içinde olduğu bir nöroendokrin kontrol söz konusudur (Şekil 1.1.). Nöronal bir saat, hipotalamusu aralıklı olarak uyarır ve aynı anda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipotalamus-hipofiz

portal damarına salınır. GnRH hipofizde bulunan reseptörlerle etkileşerek gonadotropin LH (luteinleştirici hormon) ve FSH (folikül stimüle edici hormon) salınımına neden olur. Gonadotropinler overlerdeki “graafian” folliküllerinin olgunlaşmasına ve büyümesine neden olur. Olgunlaşan folliküllerden salınan östrojen ve progesteron hipofiz ve hipotalamustan GnRH salgılanmasını baskılayarak negatif geri besleme oluşturur.



Şekil 1. 1. Menstrual döngünün nöroendokrin kontrol mekanizması (Brunton 2005)

GnRH, nabız atışı gibi aralıklarla salgılandığı için LH ve FSH salınımı da aralıklarla olmaktadır. Burada söz konusu olan impuls sıklığı da hipotalamik *GnRH puls jeneratörü* diye adlandırılan bir nöronal saat ile ayarlanmaktadır (Knobil, 1981) fakat her impulsta salınacak gonadotropinin miktarı, östrojen ve progesteronun hipofiz üzerindeki kontrolü ile düzenlenmektedir. Hormon salımındaki bu pulsatif durum menstrual döngünün oluşmasını sağlamaktadır. GnRH'nin pulsatif atışlar şeklinde salınmasında; opioidlerin, katekolaminlerin, GABAminerjik nöronların ve intrinsik mekanizmaların rolü olabileceğini düşünülmektedir (Brunton ve ark., 2005).

Menstrual döngünün tam ortasında gonadotropinlerde gözlenen dalgalanma folliküler yırtılmayı sağlamakta ve 1–2 gün içinde ovulasyona neden olmaktadır. Yırtılan follikül, korpus luteuma dönüşmekte ve korpus luteum LH'nin etkisi ile döngünün ikinci yarısı boyunca çok miktarda progesteron ve daha az miktarda östrojen üretmektedir. Hamilelik olmadığında korpus luteum bu fonksiyonu kaybederek, salgıladığı steroid seviyeleri azalmakta ve menstruasyon oluşmaktadır (Brunton ve ark., 2005).

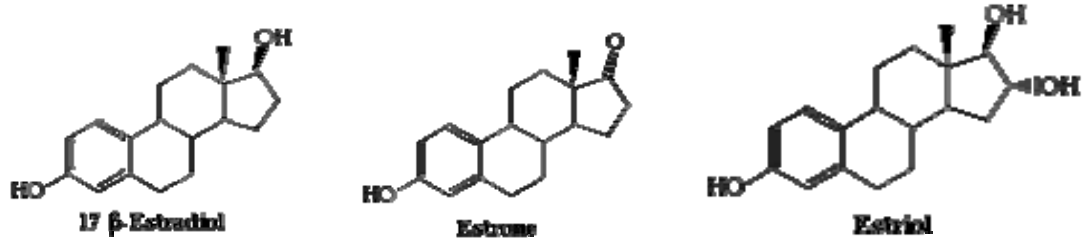
. 2. Östrojen

Dişi cinsiyet hormonu olan östrojen ismi yunanca anlamı “arzudan deliye dönmek” (*drive mad with desire*) olan ‘*oistros*’ kelimesinden gelmektedir ve bir asırdan beri periferal damar fonksiyonunun gerçekten dişi üreme bölgesinden yayılan “kötü etkiler”in (*evil effects*) tesirinde değişebileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (Mackenzie, 1884).

1. 2. 1. Kimyasal Yapısı

Birçok steroidal ve nonsteroidal bileşik östrojenik aktivite göstermektedir (Şekil 1. 4.). 17- β östradiol insanlardaki en etkili doğal östrojendir ve hem ER α hem ER β aracılı etki göstermektedir. Diğer doğal östrojenler östron ve östrioldür. Etkinlik bakımından da 17- β östradiolü sırasıyla östron ve östriol takip etmektedir (Şekil 1. 3) (Brunton ve ark., 2005).

Fenolik yapıda olan A halkası her iki reseptöre yüksek afinite ve selektivite için gerekli esas yapıdır. A halkasına eklenen çoğu alkil grupları afiniteyi olumsuz etkilerken, C veya D halkalarına eklenen gruplar tolere edilebilmektedir. (Brunton ve ark., 2005)



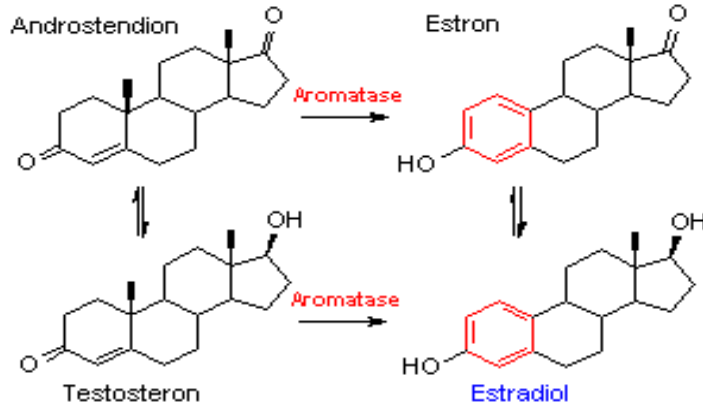
Şekil 1. 2. Doğal östrojenler.

Steroid al östrojenler	Nonsteroidal östrojenler
• Östradiol	• Benzestrol
• Östradiol valerat	• Hekzestrol
• Östradiol sipionat	• Metestrol
• Östradiol sipionat	• Metallenestril
• Etilnil östradiol	• Klorotrianişen
• Mestranol	• Dietilstilbestrol
• Quinestrol	• Bisfenol A,
• Dienestrol	• Genistein,
• Östron	• DDT
• Östron sülfat	

Şekil 1. 3. Steroidal ve nonsteroidal östrojenler

1. 2. 2. Biyosentezi

Steroid al yapıdaki östrojenler androstenedion veya testesteronun yapısında bulunan A halkasının aromatisasyonu ile sentezlenirler. Bu reaksiyonu sitokrom P-450 monooksijenaz enzim kompleksi (aromataz veya CYP 19) katalize ederken, indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) ve moleküler oksijeni de ko-substrat olarak kullanmaktadır. Sıklıkla karşılaşılan bir flavoprotein olan NADPH-sitokrom-P-450 redüktaz da sentezde rol almaktadır. Her iki protein ovaryumdaki Granulosa hücrelerinde, Testikular Sertoli ve Leyding hücrelerinde, adipöz dokunun stromasında, kemikte, beynin çeşitli bölgelerinde ve diğ er pek çok dokuda hücrelerin endoplazmik retikulumunda yerleşmiş durumdadır (Simpson ve ark., 2002).



Şekil 1. 4. Östrojen biyosentezi

1. 2. 3. Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Östrojen özellikle ergenlik çağında olan kızlarda meydana gelen değişikliklerden ve ikincil cinsiyet karakterlerinin ortaya çıkmasından sorumludur. Vajina, uterus ve fallop tüplerinin gelişmesi ve büyümesine neden olur. Göğüslerin genişlemesini sağlar. Vücut şeklinin ortaya çıkmasına, iskeletin şekillenmesine, uzun kemiklerin boyunun uzamasına ve kemik uçlarının kapanmasına katkıda bulunur. Ergenlik çağındaki tüylenme, genital bölgede pigmentasyon, gebeliğin ilk trimestrinden sonra meme başlarında pigmentasyon östrojenin etkisi ile olmaktadır (Brunton ve ark., 2005).

1. 2. 4. Etki Mekanizması

Östrojen organizmada etkisini iki farklı tipi olan östrojen reseptörleri (ER) aracılığıyla göstermektedir. Her iki östrojen reseptörü de ligandla akvite olan transkripsiyon faktörleridir ve hedef aldığı genlerin transkripsiyonunu artırır veya azaltırlar. Çekirdekte ve membrana bağlı olduğu varsayılan östrojen reseptörleri kadın ve erkeklerin kardiovasküler sisteminde bulunmaktadır. Östrojen reseptörü normalde çekirdekte, *heat shock* proteinine bağlı olarak inaktif halde bulunmaktadır

ve östrojene bağlandığı anda “heat shock” proteinlerinden ayrılarak, dimerizasyona uğrar; böylece hedef DNA bölgesine bağlanma afinitesi ve oranı artar. ER α veya ER β homodimerleri ya da ER α /ER β heterodimerleri hücre içindeki reseptör oranına bağlı olarak oluşmaktadır. Ligand bağlandıktan sonra ER’nün yapısında meydana gelen değişiklikler, östrojen agonist ve antagonistlerinin etki mekanizmasının anlaşılmasında büyük rol oynamaktadır. Çekirdekte bulunan ER α ve ER β gen sentezini iki yolla değiştirmektedir. Birinci yolda, ER dimerleri hedef genlerin promotörlerinde bulunan hedef bölgelere (ERE=estrogen response element) bağlanır. Östrojen reseptörünün bağlandığı ERE’nin tipine göre reseptörün üç boyutlu yapısı değişmektedir (Hall ve ark., 2002). ER’lerinin ERE’lere bağlanması gen transkripsiyon mekanizmasında rolü olan bazı koaktivatörlerin toplanmasına neden olmaktadır (Hall ve ark., 2001). İkinci yolda meydana gelen olaylar ERE’den bağımsız işlemektedir (örn: ER’leri DNA’ya direkt olarak bağlanmaktadır.) ve direkt transkripsiyon faktörlerine bağlanan promotörlerle ER’lerinin etkileşmesi söz konusudur (Hall ve ark., 2001, Rosenfeld ve ark., 2001, Saville ve ark., 2000). Son zamanlarda östrojenin hızlı nongenomik etkilerinin membran ER’leri ile tirozin kinaz, mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPK), adenilat siklaz/sAMP ve guanilat siklaz/sGMP gibi birçok yolağı içine alan bir mekanizmayla ortaya çıktığı düşünülmektedir (Mendelsohn ve ark., 1999, Stefano ve ark., 2000). Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde birçok proteinin sentezi östrojen tarafından ya arttırılmakta (örn: metalloproteinaz, nitrikoksit sentaz, prostaglandin sentaz, vasküler endotelial büyüme faktörü, Akt, atrial natriüretik faktör, kuagulasyon faktörleri ve doku plazminojen aktivatör) ya da azaltılmaktadır (örn: sitokinler, adezyon molekülleri, anjiotensin dönüştürücü enzim, endotelin-1, anjiotensin reseptör 1 (AT $_1$)) (Mendelsohn ve ark., 1999). Östrojen ayrıca ER altiplerinin sentezini de aktive eder ve böylece östrojene verilen cevabın artmasına neden olur.

Damar halkalarında endotelde sentezlenen indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) östrojen tarafından ER β aracılığıyla aktive edildiğine dair önemli ölçüde kanıt bulunmaktadır. Normal kan damarlarında östrojenle aktive edilen iNOS sentezine ER β aracılık ederek ve böylece vazokonstrüksiyonun hafiflemesine sebep olmaktadır. Zhu ve arkadaşları tarafından ER α enjekte edilmiş hücrelere E2

(östradiol) uygulandığında iNOS aktivitesinin baskılandığı ve ER β *knock out* (K.O.) farelerden alınan damar halkaları E2 ile inkübe edildiğinde α adrenerejik agonistlerin aracılık ettiği vazokonstriksiyon arttığı; dolayısıyla bu etkinin ER β aracılı olduğu ileri sürülmektedir (Zhu ve ark., 2002).

Yine kardiyomyositlerde ve damar düz kas hücrelerinde östrojen hem iNOS hem endotelial NOS (eNOS veya NOS3) sentezini aktive etmektedir; eNOS sentezi ER antagonisti R,R-THC ile önlenmektedir (Neudling ve ark., 2001). Neudling ve arkadaşları ER alttıplerinin endotel üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla ilgili genlerin enjekte edildiği COS7 hücrelerini kullanmıştır. ER β enjekte edilmiş COS7 hücrelerinde E2 tarafından stimüle edilen NOS sentezinin R,R-THC tarafından inhibe edildiğini dolayısıyla NOS sentezinin artmasında ER β 'nin rolü olduğunu göstermiştir (Neudling ve ark., 2001).

Diğer yandan Pare ve arkadaşları tarafından hangi ER alttipinin vasküler hasara ve aterom oluşumuna karşı koruyucu etkisi olduğunun değerlendirilebilmesi amacıyla bir çalışma gerçekleştirilmiş ve bunun için ER'leri dual ve tek tek K.O. fare ırkları kullanılmıştır (Pare ve ark., 2002). Overektomi yapıldıktan ve koroner arter hasarı (medial kalınlaşma ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu) oluştuğundan sonra E2 tedavisi ile ER β K.O. ırkta damar hasarı inhibe edilirken, ER α K.O. olanlarda veya ER α /ER β K.O. ırkta böyle bir etki gözlenmemiştir. Bu gözlemler, damar hasarına ve aterom oluşumuna karşı östrojenin verdiği koruyucu cevabın ER α aracılığıyla ortaya çıktığını göstermektedir.

Membranda olduğu var sayılan ER'lerinin, östrojenin nongenomik ve hızlı ortaya çıkan etkilerine aracılık ederek vazodilatasyon ve iyon kanalı aktivitesinde değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir (Buitrago ve ark., 2000; Molero ve ark., 2002). Membranda bulunan ER'lerinin de gen sentezini değiştirebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Hall ve ark., 2001, Shaul 2002). Her ne kadar membranda bulunan ER'lerinin dansitesi çekirdekte bulunan ER'lerinin dansitesinin %2-3'ü kadar olsa da (Razandi ve ark., 1999), membran ERleri (ER α alttipi) plazmalemmal

kaveolede fazla miktarda bulunmaktadır ve buldukları yerde NOS'un da içinde bulunduğu sinyal transdüksiyon molekülleri ile birlikte yer almaktadır (Shaul. 2002, Kim ve ark., 1999).

1. 2. 4. 1. Östrojenin Kardiovasküler Sistem Üzerinde Hücresel Etki Mekanizması

Hem ER α hem de ER β kardiovasküler sistemde bulunmaktadır ve hücre proliferasyonu, lipid klirensi, kardiyak kontraktilite üzerine etkili proteinlerin kodlandığı östrojen için birçok hedef gen bulunmaktadır. Östrojenin kardiovasküler sistemde hücresel mekanizması Şekil 1.6.'de gösterilmiştir.

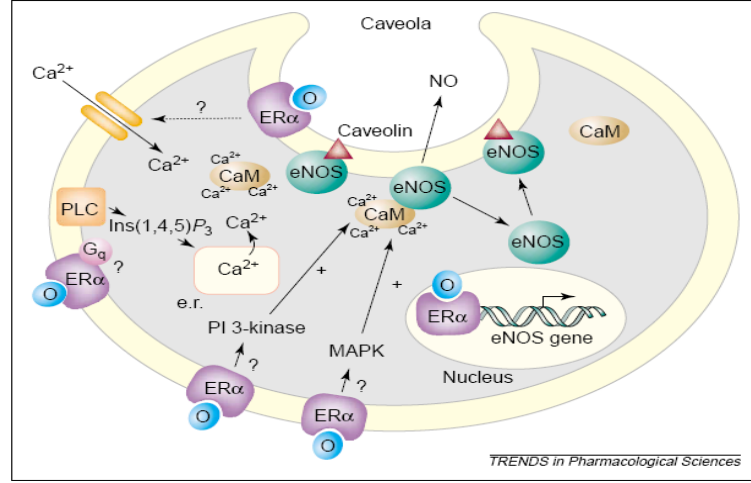
Östrojenin vazodilatör, antiagregan ve anti-proliferatif bir madde olan NO'nun biyoyararlanımını artırması bugünlerde yoğun bir araştırma alanı oluşturmaktadır (Mendelson M. E. 2000). Kan damarlarında yer alan endotel hücrelerde oluşturulan NO esas olarak eNOS aktivitesi sonucu oluşmaktadır. Endotel hücreler östrojene maruz kaldıklarında eNOS'un şifrelendiği genin sentezi artmaktadır (Mendelson 2000, Kauser ve ark., 1997). NO sentezi, östrojen reseptörü ile eNOS sentezleyen genin direkt etkileşimi ile uyarılabilmektedir (Venema ve ark., 1994; Robinson ve ark., 1994). eNOS sentezleyen bu gen etkin bir ERE gibi davranan "multiple half-palindromic" bölgeler içermektedir (Kato ve ark., 1994). Bundan başka, östrojen eNOS sentezleyen geni, diğer transkripsiyon faktörlerinin (simian-virus-40-protein-1 (Sp-1)) veya Nükleer Faktör κ B (NF- κ B) sentezini artırarak indirekt biçimde de aktivasyonuna neden olabilir. Buna ek olarak, östrojen NO sentezini direkt kendi antioksidan etkisi ile (Nathan ve ark., 1998) ve eNOS aktivitesini post-translasyonel değişiklikler yoluyla arttıran kofaktörler ve enzimleri kodlayan genin sentezini değiştiriyor olabilir (Kauser ve Rubanyi 1997). Endotel hücrelerde siklooksijenazı kodlayan genin aktivasyonu sonucu vazodilatör ve antiagregan etkisi olan prostaglandin ve prostasiklinin sentezini de artırması, östrojenin endotel fonksiyonları iyileştirmesine katkıda bulunmaktadır (Jun ve ark., 1998). Buna rağmen östrojenin bütün etkisinin genomik olduğu söylenemez. İlk kez 20 yıl önce

öne sürüldüğü gibi (Pietras ve Szego 1977), bugün yapılan çoğu çalışmada da östrojenin hücre yüzeyinde bulunan östrojen reseptörleri aracılığıyla da etkili olduğu gösterilmiştir.

Östrojen gen transkripsiyonunu aktive ettiği süreden daha kısa zamanda (<10 dak.) NO salınmasına neden olabilmektedir (Kim ve ark., 1999, Shaul 1999, Simoncini ve ark., 2000, Haynes ve ark., 2000, Stefano ve ark., 2000). Yine de hızlı yanıt alınması östrojenin non-genomik etkileri olduğunu söylemek için yeterli bir kanıt değildir. Bununla birlikte östrojenin nanomolar konsantrasyonlarıyla veya hücre-içine-penetre-olamayan-östrojen-analogları ile NO salındığı ileri sürülmektedir. Bu etkinin östrojen reseptör antagonistleri ile inhibe edilebilmesi, östrojenin hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörler aracılığı ile de etkili olduğunu göstermektedir (Kim ve ark., 1999, Stefano ve ark., 2000, Russell ve ark., 2000). Ayrıca hem çekirdekte hem hücre yüzeyinde bulunan ER'lerinin aynı şekilde aynı genden sentezlendiği düşünülmektedir (Razandi ve ark., 1999). Konfokal mikroskopi ile endotel hücre "caveola"sında ER α görüntülenebilmiştir (Kim ve ark., 1999, Russell ve ark., 2000). Hücre yüzeyindeki ER'lerinin azlığı yüzünden fizyolojik önemi sorgulansa da, non-genomik ER α hücre içi sinyal mekanizması üzerinde etkili olduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır (Robinson ve ark., 1994, Kato ve ark., 1992, Venkov ve ark., 1996, Kim ve ark., 1999, Freay ve ark., 1997, Pietras ve Szego 1977, Shaul 1999, Simoncini ve ark., 2000, Haynes ve ark., 2000, Stefano ve ark., 2000, Russell ve ark., 2000, Razandi ve ark., 1999, Goetz ve ark., 1999).

Ayrıca yukarıda sözü edilen çalışmalar dışında, izole arterlerde yüksek doz östrojenle elde edilen gevşemenin östrojen reseptör antagonistleri veya NOS inhibitörleri ile engellenemediği, bu yüzden östrojen reseptöründen bağımsız ve eNOS salımına bağlı olmayan bir etkinin varlığı öne sürülmektedir (Shaul 1999, Shaw ve ark., 2000, Austin 2000). Gerçekten de, bu farmakolojik gevşeme yanıtının östrojenle hücre membranının direkt etkileşmesi sonucu, muhtemelen hücre membranının Ca⁺²'a geçirgenliğinin azalması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (Austin 2000, Zhang ve ark., 1994, Nakajima ve ark., 1995). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, yüksek konsantrasyonda 17 β -estradiol veya östrojen reseptörlerine hiçbir affinitesi

bulunmayan 17 α enantiyomeri ile arterial halkalarda eşit gevşeme görülmesi, gevşemeye reseptör aracılı bir cevaptan çok direkt membran etkileşmesinin neden olduğu gösterilmiştir (Naderli ve ark., 1999).



Şekil 1.6. Hücre zarında yerleşmiş olduğu varsayılan ER α : Plazmalemmal kaveolede eNOS'un yanında yer almaktadır. Hücre yüzeyindeki ER α 'nın östrojenin hızlı etkilerinin sebebi olabileceği düşünülmektedir. Ca⁺² iyonları ile kompleks halinde bulunan kalmodulin (CaM) eNOS'a bağlandığında ve kaveolar protein olan kaveolin (kırmızı) salındığında NO sentezi uyarılmaktadır. Östrojen, Ca⁺²'un ekstraselüler sıvıdan içeri girmesini ve endoplazmik retikulumdan inositol(1,4,5)trifosfat (IP₃) salınmasını sağlamaktadır. IP₃ fosfolipaz-C (PLC) tarafından oluşturulur, PLC muhtemelen ER α bağlı olan G proteini olan G_q'ya bağlanır (Kim ve ark., 1999), yine de mekanizma detaylı olarak aydınlatılamamıştır. Her ne kadar hücre yüzeyindeki ER α 'nın aktivasyon mekanizması tam olarak aydınlatılamasa da östrojenle uyarılan NO sentezinin mekanizmasında hem MAPK (*Mitogen Aktivated Protein Kinase*) hem de fosfoinositid-3-kinaz (PI₃ Kinaz)'ın rolü olduğu düşünülmektedir. Ca⁺² iyonlarının miktarı düştüğünde ve eNOS stoplazmaya gittiğinde kaveolaya tekrar dönüp, kaveolinle tekrar etkileşene kadar NO sentezi sona ermektedir (Gray ve ark., 2001).

a. Östrojenin Lipid Metabolizmasına Etkisi: Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine olan olumlu etkisinin, lipid profili üzerine olan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Erkeklerle karşılaştırıldığında premenopozal kadınlarda daha DDL-K konsantrasyonunun düşük ve YDL-K konsantrasyonunun ise yüksek olduğu görülmektedir (Barr ve ark., 1952). Menopozdan sonra kadınlarda lipoprotein a seviyelerinde artış, YDL-K seviyesinin azalması, DDL-K seviyesinin artışı gibi aterojenik etkisi yüksek bir lipoprotein profili ortaya çıkmaktadır (Matthews ve ark., 1989; Stevenson ve ark., 1993, Soma ve ark., 1993, Shewmon ve ark., 1994; Mendoza ve ark., 1994). ÖYT lipoprotein profilinde görülen bu kötü yönde oluşan değişimleri geri çevirdiği ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir

(Lafferty ve Fiske 1994; Hong ve ark., 1992; Sacks ve ark., 1994). Buna karşın, erkekler üzerinde yapılan geniş çaplı çalışmalar sonucu lipid profiline bağlı değişikliklere bağlı kardiovasküler olaylardaki düşüşten çıkan sonuçlar, östrojen yerine koyma tedavisi ile görülen lipid profilindeki düzelmenin total risk düşüşünün %25 veya %50'sini oluşturduğu bu yüzden başka faktörlerin de rolü olabileceğini öne sürmektedir (Bush ve ark., 1987). Heterozigot ailesel hiperkolestrolesemi olan kadınlarda yapılan çalışma da östrojenin kardioprotektif etkisinin yalnızca lipid düşürücü etkisiyle ilgili olmadığı kanıtlamaktadır (Hill ve ark., 1991).

b. Östrojenin Endotel Üzerine Etkisi: Östrojen endotel ve damar düz kasın fonksiyonlarını direkt olarak değiştirmektedir. Sağlıklı kişilerde damar endoteli; vazodilatör, antikoagulan ve lökositlere karşı antiadeziv bir yüzey sağlamakta ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir (Meredith IT ve ark., 1993). Endotelden salınan vazodilatör bir faktör olan NO (Furchgott ve ark., 1980), monosit adhesiyonunu engelleyerek (Tsao ve ark., 1994; Bath ve ark., 1991), monositleri çeken kemotaksik faktörlerin sentezini azaltarak (Zeiger ve ark., 1993), damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önleyerek (Garg ve Hassid 1989), platelet agregasyonunu engelleyerek (Hogan ve ark., 1988; Radomski ve ark., 1987) aterosiklorozu geciktirebilmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalar aterosikleroz ve benzeri risk faktörlerinin varlığında endotel fonksiyonu bozulduğundan bu yararlı etkilerin kaybolduğunu göstermektedir (Gimbrone 1995; Gimbrone ve ark., 1995; Ludmer ve ark., 1986). Normokolestrolemik ve diyete bağlı aterosikleroz gelişen ovariektomize maymunlarda endotel bağımlı vazodilatasyonun östrojen alanlarda arttığı gözlenmiştir (Williams ve ark., 1990; Gisclard ve ark.; Gisclard ve ark., 1988). Bu gelişme NO ve prostaglandin artışına bağlı olarak ortaya çıkmaktığı bildirilmiştir.

c. Östrojenin Damar Düz Kasına Etkisi: Östrojen yerine koyma tedavisi yalnız endoteli değil, damar düz kasını, ekstraselüler matriksi, kolleterallerin oluşumunu da etkilemektedir. Hayvanlarda endotelin-1 ve Ca^{+2} kanal agonisti BAY K 8644 ile damar düz kasında oluşturulan kasılma yanıtını östrojen tedavisi inhibe etmektedir (Jiang ve ark., 1991, Jiang ve ark., 1992). Östrojen damar düz kasına K^{+} geçişini artırarak vazodilatasyona neden olur (Harder ve Coulson 1979). Östrojen tedavisi

ekstraselüler matriksin bileşimi değiştirerek damar duvarının stabilitesini artırmaktadır (Fischer ve ark., 1981). Örneğin östradiol kan damarlarında elastin/kolajen oranını ve prokolojen tip I/prokolojen tip II oranını değiştirmektedir (Fischer ve ark., 1985; Fischer ve ark., 1972; Beldekas ve ark., 1981). Bu bulguların aterosklerotik plakların yırtılmaya karşı hassasiyetine etkisi araştırılmalıdır.

1. 2. 5. Absorbsiyon, Dağılım ve Eliminasyon

Oral, parantral, transdermal ve topikal uygulama için çeşitli östrojen preparatları bulunmaktadır. Östrojenler lipofilik özelliği dolayısıyla bu preparatlarda genellikle iyi absorbe edilir. Östradiol ve östronun intramuskuler injeksiyon için kullanılan su bazlı veya yağ bazlı esterleri de bulunmaktadır. Bu preparatların günlük ve aylık tek kullanımlık formları bulunmaktadır. Transdermal bantlar hafta bir veya iki kere değiştirilerek deriden devamlı östradiol salınımını sağlamaktadır. Aynı zamanda vajinaya veya deriye uygulanan köpük ve krem formları da bulunmaktadır. Oral uygulama ile absorpsiyon için geniş bir yüzey sağlansada ilk geçiş etkisine uğradığı için yüksek dozda uygulama gerektirmektedir (Fotherby, 1996). Transdermal bantlarla yavaş ve devamlı hormon salınmaktadır ve oral kullanıma göre daha sabit kan seviyeleri elde edilmektedir. Transdermal yolla verilen östrojen hepatik etkiye uğramadığı için oral uygulamadaki gibi yüksek konsantrasyonlara gerek kalmamakta ve bu yolla uygulanan östrojenin karaciğere etkisinin minimum olduğu varsayılmaktadır(Brunton ve ark., 2005).

İntramuskuler enjeksiyonla uygulanan preparatlar da bulunmaktadır. Yağda çözülüp enjeksiyonla verildiğinde östradiol esterleri çok iyi absorbe edilir. Östradiolün aril ve alkil esterlerine eklenen grupların büyüklüğü arttıkça daha az polar hale gelerek, yağlı preparatların absorpsiyon oranları giderek azalmakta böylece etki süreleri uzamaktadır. Estradiol valerate (Delestrogen ®) veya estradiol cypionate (Depo-estradiol ®) tek doz intramuskuler enjeksiyondan sonra birkaç hafta süreyle absorbe edilmektedir. Estradiol, etinil östradiol ve diğer östrojenler büyük ölçüde plazma

proteinlerine bağlanırlar(Brunton ve ark., 2005).

Estradiol ve diğerk doğal östrojenler özellikle sex hormon binding globulin (SHBG)e ve daha az miktarda serum albuminine bağlanırlar. Buna karşın etinil östradiol büyük ölçüde serum albuminine bağlanır. Büyüklüğüne ve lipofilik karakterine bağlı olarak proteine bağlanmayan östrojenler büyük ölçüde ve hızla vücut içinde dağılmaktadır.

1. 2. 6. Yan Etkileri

Östrojenler çok etkin bileşikler olmasına rağmen birçok risk de taşımaktadır. Östrojen kullanımıyla yan etkiler eskiden kullanılan oral kontraseptiflerde östrojen dozunun çok yüksek olmasına bağlı olarak ortaya çıkmıştır. Daha sonra doz azaltıldıkça yan etki riskinde de belirgin düşüş görülmüş, buna rağmen östrojen kullanımıyla ilgili özellikle kanser, tromboembolik hastalık, kardiovasküler hastalık riskinde artış, kavrama yeteneğinin değişmesi, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında değişiklikler, hipertansiyon, safra kesesi hastalıkları, mide bulantısı, migren, ruhsal durum değişiklikleri gibi belli başlı yan etkiler hala bulunmaktadır.

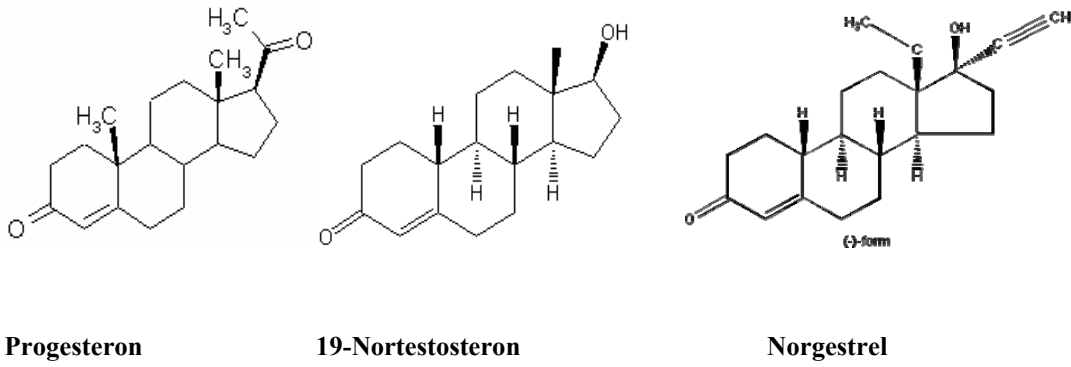
Östrojen yerine koyma tedavisinin uygulanamayacağı durumlar:

- Nöbetli hastalıklar,
- Hipertansiyon,
- Uterus leiomyoma,
- Ailesel hiperkolesterolemi,
- Migren,
- Tromboflebit,
- Endometriyozis,
- Safra kesesi hastalıkları

1. 3. Progesterinler

1. 3. 1. Kimyasal Yapısı

Progesterona benzer biyolojik aktivite gösteren bileşikler literatürlerde progesterinler, progestasyonel ajanlar, progestojenler, gestajenler, gestojenler olarak da adlandırılmaktadır. Progesterinler şöyle sınıflandırılabilir: doğal progesteron benzerleri, 17- α asetoksigesteron türevleri, 19-nortestesteron türevleri, norgestrel (gonane) türevleri(Brunton ve ark., 2005).



Şekil 1. 7. Kimyasal yapısına progesterinlerin göre genel grupları

1. 3. 2. Terapötik Kullanımı

Progesterinler, yalnız veya estrogenle birlikte, kontrasepsiyon amacıyla veya postmenopozal kadınlarda HYT olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Progesterinler aynı zamanda sekonder amenore, altında organik bir patoloji bulunmayan abnormal uterus kanaması, kısırlık tedavisinde luteal fazı uzatmak için ve premature doğumlarda kullanılmaktadır(Brunton ve ark., 2005).

Progesterinler, östrojenin istenmeyen etkileri sunucunda oluşan endometriyal hiperplazi ve kanser oluşumunu önlemede çok etkilidir. Kombine kullanıldığında

devamlı vermek yerine sırayla uygulanırsa düzensiz uterus kanamaları daha az görülmektedir. Östrojene bağlı olarak ortaya çıkabilecek olan endometriyal hiperplazi ve göğüs kanseri gibi istenmeyen etkileri önlemek üzere rahim içi araç (RIA) yerleştirilerek sistemik progesteron uygulanması geleneksel bir yöntemdir. Progestinler metastatik endometriyum kanserinde, AIDS'e bağlı kilo kaybında da kullanılmaktadır(Brunton ve ark., 2005).

1. 3. 3. Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri:

a. Nöroendokrin Etkileri: Daha önce sözedildiği gibi progesteron menstrual döngünün luteal fazında korpus luteumdan salınır ve GnRH impulslarını azaltmak gibi birçok fizyolojik etki gösterir. Progestin içeren oral kontraseptiflerin esas etki mekanizması bu şekilde açıklanmaktadır.

b. Üreme Bölgesi: Progesteron, menstrual döngü boyunca östrojenin yol açtığı endometriyum kalınlaşmasını azaltmakta ve endometriyumdan salgı üretilmesine neden olur. Döngünün sonunda progesteron seviyesindeki ani düşüş ile menstruasyon başlamaktadır. Eğer, luteal faz progesteron verilerek veya luteal fonksiyon güçlendirilerek uzatılırsa hamileliğin başlangıcında endometriyumda görülen değişiklikler oluşturulabilir. Normal şartlarda östrojen progesterondan önce salınmakta ve progesteronun endometrium üzerindeki etkilerine eşlik etmektedir; bu nedenle progesteron, normal bir menstrual döngünün oluşabilmesi için gereklidir(Brunton ve ark., 2005).

Progesteron serviks (rahim girişindeki boyun gibi kısım) içinde bulunan salgı bezlerine etki ederek östrojenin burada artırdığı salgıyı azaltıp, su kaybettirerek kıvamlı ve yapışkan bir duruma sokmaktadır. Böylece progesteron spermin servikse tutunmasına engel olmaktadır(Brunton ve ark., 2005).

Vajinal epitelin olgunlaşması östrojenin etkisiyle olsa da, gebelik için gerekli değişimler progesteronun etkisiyle gerçekleşmektedir. Vajinadan alınan bir “smear” örneğiyle hücresel değişim rahatlıkla izlenebilmektedir. Progesteronla aynı anda salınan östrojenin yeterli etki gösterdiği biliniyorsa veya dışardan verilen östrojenle bu etkinlik sağlanırsa progesterona cevap olarak ortaya çıkan hücre düzeyindeki bu değişiklik progestasyonel (hamilelik öncesi) yeterliliği ölçmek için kullanılabilir.

Progesteron hamileliğin devam ettirilmesi için çok önemlidir. Progesteron menstruasyonu ve uterus kasılmalarını baskılamaktadır. Hamileliğin korunmasında etkili olduğundan dolayı düşük olasılığında eskiden beri kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu kullanımıyla elde edilen yarar, progesteron konsantrasyonunun giderek azalmasıyla spontan olarak düşük meydana gelebildiği için gölgelenmektedir.

c. Meme Bezleri: Meme bezlerinin gelişimi için hem östrojene hem de progesterona gereksinim vardır. Siklusun luteal fazı boyunca az miktarda olmak üzere, esas olarak hamilelikte östrojenle beraber progesteronun etkisiyle meme bezlerinde proliferasyon başlamaktadır. Hamileliğin sonuna doğru meme bezlerinin uçları salgı ile dolmakta ve bezlerdeki damarlanma giderek artmaktadır; Laktasyon ise doğum sırasında östrojen ve progesteron seviyelerinin düşmesiyle laktasyon başlamaktadır.

Normal bir menstrual döngü boyunca meme epitelinde gözlenen mitoz bölünme foliküler fazda çok düşmekte; fakat luteal fazda artmaktadır. Progesterona bağlı olarak ortaya çıkan bu durum, meme epitelinde mitoz bölünme aktivitesini üç katına çıkarmaktadır. Yine de bu etki geçicidir ve epitel hücreleri devamlı hormon salımıyla karşılaştıklarında epitel hücrelerin büyümesi hızla sona ermektedir (Anderson ve ark., 2004; Rossouw ve ark., 2002).

d. Santral Sinir Sistemi Etkileri: Menstrual döngünün tam ortasında ovulasyonla bağlantılı olarak bazal vücut sıcaklığında 0.6° C'lik bir artış belirlenmiştir. Bu artış progesterona bağlı olmakla birlikte, kesin mekanizma henüz belirlenmemiştir.

Progesteron ayrıca solunum merkezinin karbondioksit oluşumuna verdiği ventilasyon cevabını artırır ve menstrual döngünün luteal fazında alveoller ve arterlerde PCO₂ (karbondioksit basıncı)'nın düşmesine yol açmaktadır. Progesteronun santral sinir sisteminde depresan ve hipnotik etkileri var olabilir; hormon tedavisi alanlarda uyusukluk hali büyük bir ihtimalle bu sebepten ortaya çıkmaktadır (Brunton ve ark., 2005). Bu potansiyel yan etki, progesteron preparatlarının yatarken verilmesiyle önlebilir ve hatta bazı hastaların uyumasına yardımcı olabilmektedir.

1. 3. 4. Metabolik Etkileri

Progesteronun birçok metabolik etkisi bulunmaktadır. Progesteron bazal insülin seviyesini ve karbonhidratlı besinler alındıktan sonra salınan insülini artırmakta; fakat normal şartlarda glukoz toleransını değiştirmektedir. Norgestrel gibi daha güçlü progestinler uzun süre uygulandığında glukoz toleransını azaltabilmektedir. Progesteron lipoprotein lipazın aktivitesini artırarak ve yağ depolanmasını artırdığı gösterilmiştir. Progesteron ve medroksi progesteron asetat (MPA) gibi progesteron analogları serum düşük dansiteli lipoprotein-kolestrolü (DDL-K) konsantrasyonunu artırır, yüksek dansiteli lipoprotein kolestrol (YDL-K) konsantrasyonu üzerinde etkili olmadığı veya ılımlı bir düşüş sağlar. 19-norprogestinlerin, androjenik etkinliklerinden dolayı plazma kolestrol seviyeleri üzerinde daha belirgin etkileri bulunmaktadır (Brunton ve ark., 2005)

Bu yüzden, geniş çaplı prospektif bir çalışmada hormon yerine koyma tedavisi boyunca konjuge östrojenin sebep olduğu YDL'deki olumlu artışı MPA'nın azalttığı, östrojenin etkisiyle azalan DDL seviyesine ise belirgin bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Buna karşın mikronize progesteron, östrojenin YDL ve DDL üzerine etkisini değiştirmemiştir. (PEPI Trial,1995).

1. 3. 5. Absorbsiyon Metabolizma ve Atılım

Progesteron hızlı ilk geçiş etkisine uğramaktadır. Oral kullanım için yüksek doz mikronize progesteron bulunmaktadır. Bu preparatların biyoyararlanımı düşüktür ve etkin kan konsantrasyonu sağlanamayabilir. Progesteronun yağlı solusyon içinde injeksiyonluk preparatları olduğu gibi, vajinal jel ve yavaş salımlı rahim içi araç olarak da kontrasepsiyon için kullanılmaktadır. İntramuskuler uygulama için hidroksiprogesteron kaproat ve MPA gibi progesteron esterleri kullanılmaktadır ayrıca oral olarak hepatik metabolizasyona daha az uğradıkları için MPA ve megestrol asetat kullanılabilir. 17. karbondaki etinil süstitüenti hepatik eliminasyonu azalttığı için 19-nor steroid türevlerin de oral olarak kullanımı iyi aktivite göstermektedir. Sentetik progesteronların implant ve depo preparatları birçok ülkede kullanılmaktadır(Brunton ve ark., 2005).

Progesteron plazmada albumin ve kortikosteroid bağlayan globulinlere, az miktarda da SHBG'ne bağlanır. Noretindron, norgestrel ve desogestrel gibi 19-nor türevleri SHBG ve albümine bağlanır. MPA gibi esterler ise özellikle albumine bağlanmaktadır. Bütün bu sentetik türevleri büyük ölçüde %90 veya daha fazla plazma proteinlerine bağlanır fakat bağlandıkları proteinler bileşiğe özel olarak değişmektedir. Progestinlerin yarılanma ömrü yaklaşık 5 dakikadır ve özellikle karaciğerde hidroksillenmiş metabolitleri haline dönüşür ve bu metabolitler de sülfat ve glukuronat konjugatları haline getirilerek metabolize edilirler ve idrarla atılmaktadır(Brunton ve ark., 2005).

Progesterona spesifik en önemli metabolit pregnan,3- α ,20- α dioldür ve plazma veya idrarda endojen progesteron salgısını ölçmek için kullanılır. Sentetik progestinlerin yarılanma ömrü daha uzundur: Noretindron 7 saat, norgestrel 16 saat, gestoden 12 saat, MPA 24 saat yarılanma ömrüne sahiptir. Sentetik progestinlerin metabolizması ise öncelikle karaciğer tarafından gerçekleştirildiği ve atılımın ürün konjugatları ve çeşitli polar metabolitler haline getirilerek oluştuğu düşünülmektedir; yine de progesteronun metabolizması tam olarak aydınlatılamamıştır (Brunton ve ark., 2005).

1. 4. Menopoz

Menopoz menstrasyon döngüsünün tamamen durması ve üreme potansiyelinin sona ermesi demektir. Kadınlarda menopoza gireken menstrüal düzensizlikler görülmekte veya menstrüal periyotta gecikmekte oluşmaktadır (Soules ve ark., 2001). Esas olarak, menopoz overlerde bulunan sınırlı sayıda follikül kaynağının tükenmesidir (Richardson ve ark., 1990). Üreme dönemi sona ermiş, menopoza henüz girmemiş kadınlarda oositlerin yıpranmış olması yan etkiler ortaya çıkarmamaktadır; fakat menopoz sonrasında overde folliküllerinin tükenmesi, overden hormon üretimini tamamen durdurmaktadır (Couzinet ve ark., 2001).

Genellikle ortalama ellili yaşlarda menopoza girilmektedir. Menopoz yaşlanmaya bağlı olarak overlerde meydana gelen değişimin ve hipotalamus-hipofiz-over dengesinde değişimden kaynaklanmaktadır ve menopoza giriş sürecinde dinamik değişiklikler hem üreme sistemi hem de üreme dokusu dışındaki dokularda gözlenmektedir (Weiss ve ark., 2004). Sıcak basması, gece terlemeleri, uterus kanama problemleri, vulvovajinal atrofi gibi semptomların ortaya çıkmasında menopozun büyük rol oynadığı bilinmektedir (NIH State-of-the-Science Panel. 2005). Ruhsal durum değişiklikleri (Schmidt ve ark., 2005), uyku bozuklukları (Freedman ve ark., 2005) ve cinsel fonksiyon bozuklukları (Dennerstein ve ark., 2005) menopoza geçiş sürecinde sıkça görülen ve hormonal değişikliklerin ortaya çıkmasına atfedilebilecek belirtilerdir.

1. 4. 1. Menopoz Belirtileri Hakkında Genel Bilgi

Sıcak basması görülme sıklığı büyük ölçüde popülasyona bağlı olarak değişmekte ve hem kültürden hem de etnik kökenden etkilenmektedir. Amerikada SWAN tarafından yürütülen çalışma 16.000 kadın arasında sıcak basmasının en fazla Afrikan-Amerikanlar arasında (%46) gözlenirken, onları sırasıyla İspanyollar (%34) , Beyazlar (%31) , Çinliler (%21) ve Japonların (%18) takip ettiğini gösterilmiştir. Dünyanın diğer bölgelerinde sıcak basması görülme oranları çok çeşitlidir; en az

sıklıkta görülen yerler Çin (10%) ve Asya ülkeleridir (Ho ve ark.,1999). Sıcak basmasının sebebi tam olarak belirlenememiştir; fakat menopoza geçiş sırasında hormon seviyelerinin azalması ve hormonal iniş çıkışlara beyinin cevabının değişmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Overden salınan hormonların hipotalamusta bulunan termoregülatör mekanizmalar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kohenberg ve ark.,adaşları sıcak basmasının kardiovasküler, sıcaklıkla ilgili, hormonal ve otonomik parametrelerini belirlemiş ve bunları termoregülatör mekanizmalarla ilişkilendirmiştir (Kronenberg,1990).

Uyku bozuklukları da yaştan bağımsız olarak özellikle hormonal değişimlerle ilişkili olarak ortaya çıkmakta ve gece terlemelerini, sıcak basmalarını başlatmaktadır. National Sleep Foundation 30 ve 60 yaş arası 1000 kadında yapılan bir araştırmada perimenopozal, postmenopozal ve ovariectomize kadınların %36'sının gece boyunca sıcak basması yaşadığını göstermiştir. Bu çalışmada uyku boyunca vazo motor semptomlar (VMS) gösteren kadınların %44'ünün perimenopozal, %28'inin postmenopozal olduğu görülmüştür. Bu çalışma aynı zamanda menopozal ve postmenopozal kadınların, premenopozal kadınlardan daha az uyuyabildiğini göstermektedir. National Sleep Foundation'a göre bu kadınlar haftada ortalama 3 kere gece terlemesi yaşamakta ve bu durum uykuyu bozmakta dolayısıyla gün boyunca rahatsızlığa yol açmaktadır. Menopoza bağlı gözlenen VMS'lerin insomnia ve geceleyin nefes alma zorluklarıyla bağlantısının olabileceği de belirtilmiştir. Birçok perimenopozal ve postmenopozal kadın uykuya dalma, uykuda kalma ve uyandıktan sonra uykuya yeniden dalmayı başarmada menstruel kadınlara oranla daha fazla zorluk çekmektedir. Kadınlarda menopozun çeşitli evrelerinde insomnia semptomları şöyle sıralanabilir; uykuya dalma güçlüğü (%29), erken uyanma ve beraberinde tekrar uykuya dalmama (%21). Menopozal kadınlarda solunum bozuklukları uyku anormalliklerinin görülmesi sıklığını artırmaktadır. 589 kadın arasında yapılan başka bir çalışmada genç kadınlara göre uyku apnesi ve hipopnesi ile ilgili şikâyet riski görülme sıklığının menopoza girme sürecinde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Young ve ark., 2003).

Menopozla birlikte ruhsal durum bozuklukları da ortaya çıkmaktadır. Ruhsal

bozuklukların sebepleri arasında, hormonal seviyede düşüğe bağlı olarak çevresel olaylara artan duyarlılık, sosyoekonomik durum, evlilik durumu, kültür, yaşam stilinden kaynaklanan faktörler, eğitim seviyesi, depresif sendrom öyküsü gibi birçok değişken yer almaktadır (Amore ve ark., 2004, Collins, 1994). Bu zamana kadar yapılan uzun süreli ve “cross-sectional” çalışmalarda menopozal geçiş ile ruhsal durum bozukluklarının artma riski arasında bir uygunluk bulunamamıştır (Soares ve ark., 2004; Bromberger ve ark., 2001). Buna rağmen *Melbourne Womens Health Project*’ in yaptığı çalışmada 438 kadın 11 yıl boyunca depresyon durumu ölçülmüş ve menopoza geçiş evresinde olanlar ve ameliyata bağlı menopoza girenlerde depresyon skorlarının daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca bu çalışmada günümüzde kullanılan HYT’nin daha az şiddetteki depresyon sendromlarına yararlı etkisi olduğu belirlenmiştir (Dennerstein ve ark., 2004). Bir başka küçük ölçekli klinik çalışmada da HYT’nin depresyonu olan perimenopozal kadınlarda önemli yarar sağladığı gösterilerek diğer epidemiyolojik çalışmalarla uyum içinde sonuçlar ortaya konulmaktadır (Cohen ve ark., 2003).

Hafıza zayıflığı ise ovariektomi geçirmiş kadınlarda direkt olarak sıcak basmasıyla ilişkili olduğu beşirlenmiştir. Fakat doğal menopozun her zaman belirgin düşümsel disfonksiyona yol açmayacağı belirtilmektedir (Shepherd, 2001). Sıcak basması sırasında hafıza ve düşünme fonksiyonu bozulması, büyük olasılıkla hipokampüste kan akımında azalma sonucu ortaya çıkmaktadır (Shepherd, 2001). Jacobs ve arkadaşları tarafından yapılan düşümsel fonksiyondaki östrojenin önemini ortaya konduğu bir çalışmada, ortalama yaşları 74,2 olan 747 kadında kelime hafızası ve düşümsel fonksiyon ölçülmüştür . Çalışma sonucu HYT alan kadınların kelime hafızası ve düşümsel test skorları tedavi almayan kadınlardan daha yüksek çıkmıştır (Jacobs ve ark., 1998).

1. 4. 2. Menopozun Kardiovasküler Etkileri

Modern toplumlarda kadınlar ve erkekler için morbidite ve mortalitenin ana sebeplerinden biri kardiovasküler hastalıklardır; fakat kadınlarda nispeten daha az

görülmektedir. Örneğin 65 yaşın altındaki erkeklerde koroner kalp hastalığı görülme sıklığı kadınlardan birkaç kat daha fazladır (Isles ve ark., 1992; Tracy ve ark., 1966). Koroner kalp hastalığı görülme sıklığı her iki cinsiyette de yaşla orantılı olarak artsa da, 65 yaşın altındakilerde koroner kalp hastalığı görülme sıklığı ile yaş arasındaki grafik kadınlarda 5 yıl sağa kaymıştır (Barrett-Connor 1997; Women ve ark., 1998). Postmenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında da premenopozal kadınlarda koroner kalp hastalığı daha seyrek görülmektedir (Hodis ve ark., 2002). 35’li yaşlarda kadınlarda aterosklerotik plaklar en düşük düzeydeyken,(Strong ve ark.,1999) 45 ve 55 arası kadınlarda koroner arterlerde aktif aterosklerotik lezyon gelişimi görülmektedir (McGill ve ark.,1979). 65’li yaşlarda lezyonlar komplikasyonları ortaya çıkarmaya başlamaktadır (Tejada ve ark., 1968).

1. 4. 3. Menopozda Östrojen Tedavisi

Bu yüzyıl boyunca yaşam beklentisindeki artış, postmenopozal dönemin kadınların yaşamının üçte birini oluşturmasıyla sonuçlanmıştır. Postmenopozal dönemde östrojen yerine koyma tedavisi çok sayıda araştırmacı tarafından hala tartışılmaktadır. Çok sayıda kanıt, postmenopozal dönemde östrojen yerine koyma tedavisinin aterosklerozu geciktirme (Blum ve Cannon,1998), kemik kaybını önleme (Rosen ve Kessenich, 1997), düşünel fonksiyon kaybını geciktirme (Solerte ve ark., 1999), menopoza bağlı ruhsal değişiklikler, deri kaybı ve üreme bölgesinde atrofiyi hafifletme (Greendale ve ark., 1999) gibi yararlı etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır.

1. 4. 5. Menopozda Östrojen Tedavisinin Kardiovasküler Etkileri Hakkında Çalışmalar

Kardiovasküler hastalıklar yaşam kalitesini etkileyen önemli bir faktördür. Her ne kadar koroner kalp hastalıklarının görülme olasılığı, kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha az olsa da bu oran, menopozla birlikte değişim göstermektedir (Barret-Connor,

Bush 1991). Hem klinik hem deneysel sonuçlar bu korumanın endojen östrojen ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. Ovariectomize maymunlarda yapılan bir çalışmada diyete bağlı olarak gelişen aterosklerozun ÖYT ile belirgin ölçüde azaldığı görülmüştür (Williams ve ark., 1990; Hamm ve ark., 1983). Epidemiyolojik çalışmalarda östrojen yerine koyma tedavisi alan postmenopozal kadınların advers koroner olaylardan %50 daha az etkilendiği görülmüştür (Stampfer ve ark., 1991, Grady ve ark., 1992). Fatal ve nonfatal miyokard infarktüsü veya ani koroner tıkanıklıklara bağlı ölüm riskini azaltmaya yönelik herhangi bir tedavinin amacı aterosklerozun biyolojisini değiştirmeye, ani koroner tıkanıklıkların en önde gelen sebebi olan plak yırtılmasını önlemeye veya bunların sonuçlarını azaltmaya yönelik olmalıdır. Tipik olarak hassas bir plak, yoğun enflamatuar bir infiltrat ile çevrilmiş geniş bir ekstraselüler lipid havuzu içerir ve ince bir fibröz kapak ile kapatılmaktadır (Falk 1989, Falk 1992, Moreno ve ark., 1994). Östrojen direkt veya indirekt olarak böyle plakların oluşumunu geciktirebilmekte, plak oluşuma hassasiyeti azaltabilmekte veya plak yırtılmasının bir sonucu olarak ortaya çıkan oklusif trombus oluşumunu önleyerek koroner tıkanıklık riskini azaltmaktadır (Bogaty ve ark., 1994)

d. Menopozda hormon tedavisinin antioksidan enzimlere etkisi: Östrojenin içerdiği fenolik halka hidroksil radikallerini etkin şekilde toplayarak hidrosillenmiş ürünlere dönüştürmektedir (Haliwell ve Grootveld 1987). Bunun yanında, büyük ölçüde kanıt östrojenin reaktif oksijen türevlerini (ROS) ve oksidatif stresi hem in-vivo hem in-vitro olarak azalttığını göstermektedir (Huber ve ark., 1989, Ayers ve ark., 1998, Subbiah ve ark., 1993, Bednarek-Tupikowaska ve ark., 2004). Ayrıca postmenopozal kadınlarda östrojen sentezinde meydana gelen düşüş, artmış oksidatif stresin sorumlusu olarak düşünülmektedir (Bednarek-Tupikowaska ve ark., 2004., Gura, 1995., Trevisan ve ark., 2001, Ke ve ark., 2003).

Antioksidan enzimler aerobik hücreleri normal metabolizma işlerken oluşan ROS'un sebep olduğu oksidatif hasara karşı korumaktadır (Fridovich, 1978). ROS'un gereğinden fazla üretilmesi ve enzimatik veya non-enzimatik antioksidan sistemin yetersizliği oksidatif strese neden olmaktadır. Oksidatif stres, kardiovasküler hastalıklar gibi birçok patolojik durumdan ve yaşlanma prosesinden sorumlu

tutulmaktadır (Nohl 1993). Oksidatif stres menopoza sonra ortaya çıkan fizyolojik değişliklerin patogeneğinde rol almaktadır. Menopoza geçiş sürecinde oksidatif hasar artmakta, antioksidan enzimlerde değişiklikler olmaktadır (Bednarek-Tupikowaska 2004; Gurdol ve ark., 1997; Bednarek-Tupikowaska 2001; Signorelli ve ark., 2006). Menopoza girildikten sonra gözlenen süperoksitdismutaz (SOD) aktivitesindeki azalmanın HYT ile geri döndürülebildiği gösterilmiştir (Unfer ve ark., 2006). Bu yüzden, HYT kullanan kadınlarda, kullanmayanlara göre, lipid peroksidasyon daha az ve eritsositlerde de indirgenmiş glutatyon daha fazla bulunmuştur (Bednarek-Tupikowaska 2004; Özden ve ark., 2001; Naziroğlu ve ark., 2004). Bu yüzden HYT'nin oksidatif strese karşı koruyucu etkinliği olduğu ileri sürülmektedir. Östrojenin hem invivo hem invitro olarak SOD aktivitesini östrojen reseptörleri aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir. (Strehlow ve ark., 2003). Ayrıca aynı çalışmada östrojenin bu etkisinin SOD'a selektif olduğu ve glutatyon peroksidaz (GPx) veya katalaz (CAT) düzeylerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Yine son zamanlarda yapılan bir çalışmada overektomize sıçanlarda mitekondrial SOD aktivitesinde gözlenen düşüşün östrojenle geri çevrilebildiği bulunmuştur (Feng ve ark., 2003).

e. Menopozda Hormon Tedavisinin Pıhtılaşma Faktörlerine Etkisi: Pıhtılaşma faktörleri ve fibrinolizis üzerine hormonların etkileri hakkında elimizde olan bilgiler kadınlarda oral kontraseptifler ve HYT kullanımını sonucu çıkarılan verilerden elde edilmiştir.

The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial (PEPI), HYT veya ÖYT alan kadınlarda plasebo grubuna göre fibrinojen seviyelerinde bir artış olmadığını ortaya koymuştur (PEPI 1995). Kardiyovasküler hastalıklar için fibrinojen seviyeleri bağımsız bir risk faktörüdür (Kannel 1987). Yapılan diğer çalışmalarda östrojen veya östrojen/progesterona bağlı fibrinojen seviyelerinde düşüş olduğu gözlenmiştir (Nabulsi 1993, Salomaa 1995).Ayrıca östrojeni faktör VII seviyelerini arttırdığı bulunmuştur. Diğer iki çalışmada artan faktör VII seviyelerinin progestin ilavesiyle nötrale edildiği gösterilmiştir (Nabulsi 1993). The Finland Cardiovascular Risk Study ÖYT alanlarda plazminojen seviyelerinin arttığı gösterilmektedir (Salomaa

1995). Sadece östrojen verilerek yapılan iki küçük çaplı çalışmada (Medical Research Council's General practice Research Framework 1996, Caine ve ark., 1992) trombin üretimi, trombin aktivitesi artmış, protein-S ve antitrombin-III azalmış, plazminojen aktivatör-inhibitör-1 (PAI-1) seviyesinde belirgin düşüş gözlenmiştir. Koh ve arkadaşları (1997) tarafından yapılan çalışmada postmenopozal kadınlarda HRT kullanımının PAI-1'i belirgin şekilde azalttığı ve D-dimer konsantrasyonlarını arttırdığı görülmüştür. HYT'nin protrobin fragmentlerini artırmasına bağlı olarak protrombotik aktiviteyi artırdığını bulan aynı araştırmacı grup (Scarabin ve ark., 1997) HYT'nin aynı zamanda fibrinolitik aktiviteyi de artırdığını ortaya konmuştur. Bu yüzden postmenopozal kadınlarda östrojen ve progestinlerin bir arada kullanımı, pıhtılaşmayı ve fibrinolitik faktörleri açıkça değiştirmektedir; hem trombojenik hem de fibrinolitik aktivitede artış görülmektedir. Bütün bu değişiklikler bir araya getirildiğinde, HYT kullanımı ile dengenin, artmış fibrinolizis yönüne kayabileceği görülmektedir (Rosano ve Panina 1999).

1. 4. 6. Menopozda Hormon Tedavisinde Yapılan Geniş Çaplı Çalışmalar ve Bugün Gelinek Nokta

Son yıllarda, araştırmacılar menopozda hormon tedavisinin (HT) yararlığı konusunda çelişkili açıklamalar yapmaktadır. On yıl önce, büyük çapta yapılan 30 yıllık verilere dayanan çalışma sonucu ileri sürülen görüş HT'nin kalça kırıklarını, kardiyak olayları ve total ölüm oranını azalttığı için bütün post-menopozal kadınlarda yararlı olduğuydu (Grady ve ark., 1992 ; Barrett-Connor ve Grady 1998). Üç yıl önce Women Health Initiative (WHI)'in yayını ile HT hakkındaki genel görüş değişime uğramıştır. Bu çalışma östrojen/progesteron tedavisinin yaşları ortalama 63 olan kadınlarda inme, koroner kalp hastalığı ile ilgili olayları ve ölüm oranını etkilemediği halde, göğüs kanseri riskini artırdığını ortaya koymuştur (Rossouw ve ark., 2002). Buna bağlı olarak HT'nin bütün post menopozal kadınlarda tehlikeli olduğu ve çok şiddetli menopoz semptomlarında kısa süreli kullanımı hariç, kullanılmaması gerektiği şeklinde bir görüş oluşmuştur (USPSTF., 2002-5, Grady, 2003). Bu durum HT'nin reçetelenmesinde çok belirgin bir düşüşe neden olmuştur (Ettinger ve ark.,

2003). WHI sonraki bir çalışmasında ise sadece ÖYT uygulanmış, sonuçlar değerlendirildiğinde koroner kalp hastalığında, meme kanseri veya total mortalitede bir artış görülmemiştir; alt grup analizlerinde ise daha genç kadınların koroner kalp hastalığı, global indeks ve toplam ölüm oranlarında azalma olduğu bulunmuştur (Anderson ve ark., 2004). Bu sonuçların açıklanması HT hakkında oluşan yaygın olumsuz düşünceleri değiştirememiştir (Anderson ve ark., 2004; Hulley ve ark., 2004). Günümüzde ise HT'nin riskleri ve yararlarının kullanılan hormon çeşidine, kadınların özellikle yaş gibi bireysel özelliklerine bağlı olduğu gündeme gelmektedir (Harman ve ark., 2004; Gambrell 2004; Studd 2004; MacLennan ve Sturdee 2005; Rossouw 2005).

Menopoza girdikten hemen sonra HT başlamak kadınlar için yararlı olabilir. Günümüzde özellikle daha genç post-menopozal kadınlarda hormon kullanımıyla ilgili görüşlerde geriye dönüş görülmektedir (MacLennan ve ark., 2004). Günlük 0,625 mg östrojen, 2,5 mg progesteron başlayan 63 yaşında ve aynı zamanda menopoza gireli 12 sene olmuş post menopozal kadınlarda, koroner kalp hastalığı olayları, inme ve meme kanseri riskinde artış, kolon kanseri, diabetes mellitus, kalça kırığı riskinde düşüş, total mortalitede ise hiçbir değişiklik olmadığı sonucuna varılmıştır (Rossouw ve ark., 2002; Ann Intern Med 2002; Grady 2003; Ettinger ve ark., 2003; Anderson ve ark., 2004; Hulley 2004; Harman ve ark., 2004; Gambrell 2004; Studd 2004; MacLennan 2005; Rossouw 2005; MacLennan ve ark., 2004, Margolis ve ark., 2004). Bu sonuçlar geride cevaplanmamış birçok soru bırakmaktadır. Bu yargıyı tetkik için, örneğin değişik tipte ve dozda HT ve değişik yaşta kadınlarda yapılan diğer çalışmalara ve alt grup analizlerine bakmak gerekir. Eğer sonuçlarla genelleme yapılırsa, HT'nin bütün postmenopozal kadınlar için kötü olduğuna ve bu yüzden kullanılmaması gerektiğine karar verilebilir ki zaten varılan karar da bu şekildedir ve bu sansasyonel haber medya yoluyla bütün dünyaya yayıldı. WHI yaptığı çalışmanın dayandığı varsayım; HT'nin postmenopozal yaş döneminin başından sonuna eşit ölçüde yararlı olacağı varsayımından hareketle düzenlenmiştir (WHI 1998). Bu varsayım menopozdan kısa süre sonra HT gören kadınlarda kardiyak olaylarda ve mortalitede bir düşüş olduğunu gösteren gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Bu yüzden çalışma; yaşlı kadınlarda da aynı cevabın

alınacağı şeklinde uygulandı. Yaş dağılımdaki hedef 50-59 yaş aralığı %30 ve 60-79 yaş aralığı %70 olarak ayarlandı ki bu düzenlemenin randomize çalışmalarla uygun olmadığı kadul edilmelidir (WHI 1998;). WHI çalışmalarının ağırlıkla 65 yaş üstündeki postmenopozal kadınlarda yapılmış olması mortalite ve morbiditenin görülmesinin sebebidir, bu yüzden klinik sonuçların yüksek oranda çıkmasını etkilemiştir (WHI 1998). HT'nin bütün yaş gruplarında aynı etkiye sahip olduğu varsayımı test edilecekken, bu varsayım çalışma planında bir klavuz gibi olarak kullanılmıştır. Bu sebepten, çalışma alt grupların analiziyle güçlendirilmemiştir. WHI çalışmalarından bir kısmının altgrup analizi tedarik edilebilmekte, böylece yaşa bağlı birçok sonucun risklerini değerlendirebilmektedir. HT çalışmasında, menopozunun 10. yılında bulunan kadınlarda kardiyak olaylarda bir düşüş eğilimi varken menopozunun 10-20 yılları arasında olanlarda bu olaylarda artış eğilimi görülmektedir (Manson JE ve ark., 2003). Menopozun 20 ve daha sonraki yıllarında olanlarda kardiyak olaylarda belirgin bir artış gözlenmiştir. WHI in yaptığı ÖYT çalışmasında 50-59 yaş kadınlarda, kardiyak olay görülmesinde düşüş eğilimi bulunmaktadır, 60-69 yaşlarında veya 70-72 yaşlarında böyle bir eğilim görülmemektedir (Manson JE ve ark., 2003). En genç yaş grubu da yan etkilere karşı düşük bir eğilime sahiptir. Yaş ile global indeks arasındaki etkileşim p değeri 0.08 ile anlamlıdır. WHI'nın yaptığı iki çalışmanın sonuçları bir araya getirilerek değerlendirildiğinde daha yüksek bir istatistiksel anlam çıkarılabilmektedir. Eğer iki çalışmayı bir araya getirirsek, HT'si en genç yaş grubunda kardiyak olaylarda belirgin düşüşe eşlik ederken, en yaşlı grupta kardiyak olaylarda artış eğilimine neden olmaktadır. P değeri 0,01den az olacak şekilde, en genç grupta en yaşlı grup tehlike oranı bakımından karşılaştırıldığı zaman gruplar arasında belirgin fark olduğunu görülmektedir.

WHI'nın datalarını inceledikten sonra, bu konuda yapılan diğer çalışmalara bakmak gerekmektedir. WHI'nın yaptığı çalışma postmenopozal kadınlarda HT ile ilgili yapılan en geniş çalışmadır ama bu konudaki tek çalışma değildir. Medline'da bu konuyla ilgili arama postmenopozal kadınlarda hormon tedavisi konusyla ilgili yaklaşık 400 adet randomize çalışma ortaya konmuştur. Daha genç postmenopozal kadınlarda kardiyak olaylar ve ölümlere az rastlanmaktadır. Ağırlıklı olarak yaşlı

kadınlarda yapılan WHI HT çalışmasında bile yılda 1000 hastaya oranla sadece 5 ölüm ortaya çıkmıştır (Rossouw ve ark., 2002). Nadiren ortaya çıkmış olan vakalar hakkında daha doğru bir tahmin yapabilmek için birçok çalışmadaki sonuçları birleştirmek gerekir. S. Salpeter ve arkadaşları tarafından bir meta-analizi yapılmış, 26.708 katılımcıdan oluşan 30 denemeden elde edilen data birleştirilmiş ve HT'nin ortalama 60 yaşının altındakilerle yapılan çalışmalarda total mortalitede belirgin bir düşüş ortaya konurken, daha yaşlı grupta HT'nin hiç etkisi olmadığı görülmüştür (Salpeter SR ve ark., 2004).

S. Salpeter ve arkadaşları tarafından daha yakın zamanda yapılmış bir çalışmada toplam 39.049 katılımcının oluşturduğu 23 araştırmadan toplanan sonuçlarla kardiyak olayların analizi yapılmış ve bu çalışmada her iki WHI çalışmasındaki alt grup datalar da kullanılmıştır. HTnin daha genç kadınlarda kardiyak olayların görülmesinde belirgin bir düşüş sağladığı ortaya konmuştur. Daha yaşlı kadınlarda, HT ilk yılda kardiyak olaylarda artmış bir riske yol açarken, 2 yıl sonra olaylar kardiyak olaylarda düşüş görülmüştür ve net sıfır etki ile sonuçlanmıştır (Salpeter SR ve ark., 2004). Tümünden gelim metoduyla, daha genç postmenaposal kadınlarda HT'nin (kabul edilebilir bir kesinlikle) kardiyak olayları ve total mortaliteyi düşürdüğüne karar verebiliriz. Bu yarar daha yaşlı kadınlarda görülmemektedir. Daha genç kadınlarda gözlenen kardiyak olay görülme riskinde gözlenen düşüşün büyüklüğü Nurses' health Study'de çalışmasıyla elde edilen sonuca benzemektedir. Bu çalışma 55 yaşın altında 120 000 kadınla yapılmıştır. HT kullanımıyla koroner kalp hastalığı ve total mortalitede %40 düşüş bulunmuştur (Grodstein ve ark., 1996, 1997).

Maymunlarda bu zamana kadar yapılan hormon yerine koyma çalışmalarında östrojen yokluğundan kısa süre sonra tedaviye başlanırsa öncelikle koroner arter aterosklerozunun önlenmesini sağlarken, eğer tedaviye total östrojen yokluğu meydana geldikten sonra başlanırsa hiçbir yarar sağlanamamıştır (Clarkson ve ark., 2005). Yaşlı ve daha genç kadınlar arasında çıkan farklı sonuçlar, HT tedavisinin öncelikli koruyucu etkisinin yalnızca ateroskleroz oluşumundan önce başlamasıyla ortaya çıktığı şeklinde açıklanabilmektedir (Rossouw ve ark., 2005). 107 randomize

çalışmanın bulgularıyla HT'nin yağsız vücut kitlesini, YDL-K kolesterolü artırdığı, karın bölgesinde yağlanmayı, insülin resistansını, yeni-başlayan diabeti, DDL-K kolesterolü, lipoprotein a, fibrinojeni, plazminojen aktivatör inhibitör ve inflamatuvar komponent e-selektini düşürerek ve bütün bu cevapların ateroskleroz riskine karşı koruyucu cevaplar oluşturduğu bulunmuştur (Salpeter ve ark., 2005). Bu cevaplar üzerinde oral kullanılan ester veya konjuge östrojen preparatları transdermal ajanlardan daha yararlı olmaktadır. Buna karşın oral ajanlar trigliseritleri ve akut faz reaktant C-reaktif proteinleri artırmakta ve protein-S'i azaltarak özellikle ateroskleroz yatkınlığı olan kadınlarda hem kardiovasküler hem de trombotik riskini artırmaktadır. Transdermal ajanlarda bu yan etkiler görülmemektedir. Bu sonuçlar WHI çalışmalarında kullanılan oral rejimle tedavi olan yaşlı kadınlarda, neden başlangıçta koroner kalp hastalığı olaylarının riskinde başlangıçta artış görülürken birkaç yıl içinde düşüş görüldüğünü açıklayabilir.

Deneysel ve randomize klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar postmenopozal kadınlarda HT arkasındaki pek çok gerçeği görebiliriz. Genç kadınlarda HT ile kanser ve koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda elde edilen bulgulara dayanarak, kadının yaşını, menopozal semptomları, altta yatan diğer risk faktörlerini göz önüne alarak yapılan bireysel değerlendirme ile HT kullanımına karar verilmelidir.

1. 5. Dislipidemide İlaç Tedavisi Hakkında Genel Bilgi ve Statinler

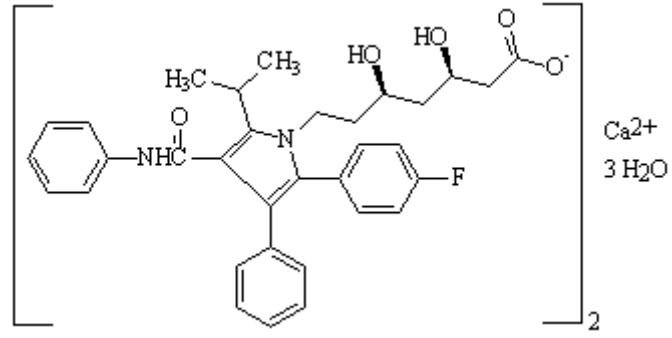
KKH (Koroner kalp hastalığı), iskemik serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıklarının ortaya çıkmasında hiperlipidemi ana sebeplerden biridir. Orta yaş ve daha üstü kişilerde morbidite ve mortalitenin en önemli sebepleri arasında ateroskleroza bağlı ortaya çıkan olaylar yer almaktadır. Hiperlipidemiyi de kapsayan dislipidemi durumu ve YDL-K'nün düşük seviyelerde seyretmesi aterojenik riskin artmasına neden olan esas etkenlerdir. Hem genetik bozukluklar hem de yaşam stili

(oturarak yaşama alışkanlığı, doymuş yağlar, kolesterol, yüksek kalorili beslenme) gelişmiş ülkelerde dislipidemi görülme oranını artırmaktadır (Brunton ve ark., 2005)

Klinik veriler, lipid düşürücü tedaviye başlamak için esas faktörün plazma YDL-K seviyesinin azalması olduğunu göstermektedir (LDL-K seviyeleri eşik değere gelmemiş olsa da) (Ford ve ark., 2002; The Expert Panel, 2002). Düşük YDL-K ve ortalama bir LDL-K seviyesi gösteren hastalarda uygun ilaç tedavisiyle KKH'lara bağlı ölümler ortalama %30 kadar düşmektedir (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Downs ve ark.,1998; Rubins ve ark., 1999).

Statinler: Statinler dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında en iyi tolere edilebilen, en etkili ilaçlardır. Bu ilaçlar 3-hidroksi-3-metilglutaril coenzim A (HMG-CoA) redüktaz'ın yarışmalı inhibitörleridir. Bu enzim kolesterol biyosentezinin erken ve hız kısıtlayıcı bir basamağında katalizör olarak görev yapmaktadır. Atorvastatin ve simvastatin gibi daha potent statinler ÇDDL-K (çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol) seviyesini yükseltmesi sebebiyle trigliserit (TG) seviyelerini de düşürebilmektedir. Bazı statinlerin YDL-K seviyelerini yükselttiği gösterilse de YDL-K üzerine etkisinin klinik değeri henüz kanıtlanmamıştır.

Çok yönlü iyi kontrol edilmiş klinik çalışmalar da simvastatin, pravastatin, lovastatin ve atorvastatinin fatal ve non-fatal KKH, inme ve total mortaliteyi güvenli ve etkin şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (Law ve ark., 2003). Plasebo grubu ile ilaç alan grupta yan etki görülme sıklığının aynı oranda olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar statin kullanan hastalarda; kalp hastalığı dışındaki rahatsızlıkların ve hepatik transaminaz ve kreatinkinaz gibi karaciğer enzim testleri de göz önünde bulundurulduğunda değişmediği göstermektedir (Law ve ark., 2003).



Şekil 1.8. Atorvastatinin kimyasal yapısı

1. 5. 1. Statinlerin HDL-K'ne Etkisi

Uygulanan dozdan ve kullanılan statin çeşidinden bağımsız olarak YDL-K seviyelerini %5-%10 oranında artırdığı gözlenmiştir. Ancak YDL-K seviyesi düşük olan hastalarda statin YDL-K üzerine daha farklı etki edebilir (Crouse ve ark., 2000). YDL-K düşük olan hastalar üzerine anlamlı klinik etkisinin olup olmadığının kesinleştirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

1. 5. 2. Statinlerin DDL-K'ne Etkisi

80 mg dozda Atorvastatin uygulaması ile DDL-K konsantrasyonunda %20'den %55'e kadar düşüş görülebilmektedir. Plazma kolesterolü üzerinde maksimum etki 7 ila 10 gün içinde sağlanmaktadır. Yüksek DDL-K olan neredeyse bütün hastalarda statinler etkilidir yalnız ailesel homozigot hiperkolestrolemisi olan hastalarda çok hafif cevap alınabilmiştir (Kostner ve ark., 1989).

1. 5. 3. Statinlerin Diğer Potansiyel Kardioprotektif Etkileri:

Statinlerin KKH üzerine esas etkilerini DDL-K ü düşürerek ve plazma kolesterol seviyelerini iyileştirerek gösterdiği açıkça gösterilse de (Thompson and Barter, 1999), bu ilaçların çok sayıda potansiyel kardioprotektif etkileri olduğu ileri sürülmektedir (Liao ve Laufs,2005). Endotel fonksiyonları, aterom plaklarının stabilitesi, inflamasyon, antioksidan etkiler, pıhtılaşma üzerine etkileri gibi lipid düşürücü etkilerinden bağımsız etkilerinin (pleotropik) olduğu gösterilmiştir (Brunton ve ark., 2005).

1. 5. 3. 1. Statinler ve Endotel Fonksiyon:

Birçok çalışma damar endotel tabakasının damar kasılma ve gevşeme fonksiyonu üzerine dinamik bir etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Hiperkolestrolemi endotel tabakasının kontrolünde ayarlanan damar tonusunu kötü yönde etkilemektedir. Statin tedavisi, tedaviden bir ay sonra endotel fonksiyonlarını düzelterek, endotelde vazodiyatör nitrik oksit üretimini artırmaktadır. (O'Driscoll ve ark., 1997; Laufs ve ark., 1998). İnsan dışında yüksek kolestrollü diyetle beslenen primatlarda statin tedavisi plazma kolesterol seviyelerinde belirgin değişikliklerden bağımsız olarak endotel fonksiyonları düzeltmiştir (Williams ve ark., 1998).

1. 5. 3. 2. Statinler ve Plak Stabilitesi:

Plakların yırtılma hassasiyeti ve tromboz oluşturdukları tıkanıklıktan kliniğe daha uygun olmaktadır (Corti ve ark., 2003). Statinler plak stabilitesini çok çeşitli yollarla etkileyebilmektedir. Bir tavşan modelinde arter duvarına monositlerin infiltrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Bustos ve ark., 1998) ve in-vitro çalışmalarda makrofajlardan matriks metaloproteinaz salgılamasını inhibe etmektedir (Bellosta ve ark., 1998). Metaloproteinaz, ekstraselüler matriksi oluşturan bileşenlerin yapısını bozarak aterosklerotik plağın fibröz kapağının zayıflamasına

yol açar.

Statinler, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek ve programlı hücre ölümünü artırarak arter duvarını hücreler olarak değişikliğe uğratmaktadır (Corsini ve ark., 1998). Fakat in vivo olarak yararlı mı zararlı mı olacağının incelenmesi gerekmektedir. Düz kas hücrelerinin proliferasyonunun azalması ve programlı hücre ölümünün artması hiperplazi ve restenozu geciktirebilir fakat aynı zaman da fibröz kapağın yapısını zayıflatarak lezyonun stabilitesini bozabilir.

1. 5. 3. 2. Statinler ve Enflamasyon:

Aterogenez sırasında enflamasyonun önemi giderek daha çok kabul görmektedir (Libby 2002). Statinlerin antiinflamatuvar bi rolü de olabilir (Libby ve Aikawa, 2003). Statinler, lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, C-reaktif protein seviyelerini (CRP; bağımsız bir enflamasyon ve yüksek KKH riski göstergesi) düşürerek KKH riskini düşürür ((Libby ve Aikawa, 2003; Libby ve Ridker, 2004). Vücut ağırlığı ve metabolik sendroma yüksek duyarlıklı CRP seviyelerinin artışı eşlik ettiğinden CRP'nin obesite ve insülin resistansının açık bir göstergesi olduğu düşüncesinin ortaya çıkmasına yol açmıştır (Pearson ve ark., 2003). Fakat CRP'nin sadece bir enflamasyon göstergesi mi yoksa aterosklerozun patogenezine katkıda bulunan bir gösterge mi olduğu kesin olarak ortaya konmamıştır.

1. 5. 3. 3. Statinler ve Lipoproteinlerin Oksidasyonu:

Lipoproteinler makrofajların içine DDL-K'nin oksidatif değişikliğe uğraması nedeniyle alındığından ve oksidasyona uğramış DDL-K, sitotoksisiteyi de içeren temel mekanizmalarda yer aldığından, lipoproteinlerin oksidasyonu aterosklerozda anahtar rol oynamaktadır (Steinberg 1997). Statinler hem invivo hem invitro olarak lipoproteinlerin oksidasyona duyarlılığını azaltırlar (Hussein ve ark., 1997).

1. 5. 3. 4. Statinler ve Pıhtılaşma:

Statinler platelet agregasyonunu azaltır (Hussein ve ark., 1997) ve domuz aortasında çalışılan bir modelde pıhtı oluşturan plateletlerin yığılmasını azaltmıştır (Lacoste ve ark., 1995). Değişik statinler fibrinojen seviyelerine değişik etkiler göstermektedir fakat bu farklılık tam olarak ortaya konmamıştır (Rosenson ve Tangney,1998). Yüksek plazma fibrinojen seviyeleri ile KKH görülme sıklığında artışı birlikte görülmektedir (Ernst ve Resch, 1993); fakat fibrinojenin hastalığın bir göstergesi mi yoksa hastalığın oluşumuna katkı sağlayan bir faktör mü olduğunun araştırılması gerekmektedir.

1. 5. 4. Statinlerin Absorbsiyon, Metabolizma ve Atılımı:

Oral uygulamadan sonra, statinler ince bağırsaktan %30 ile %85 oranında absorbe etmektedirler. Simvastatin ve lovastatin hariç bütün statinler HMG-CoA redüktazı inhibe etmektedir ve β -hidroksi asit formu şeklinde uygulanmaktadır. Statinlerin karaciğere giriş mekanizmaları farklı olmasına karşın karaciğere büyük ölçüde ilk geçiş etkisine uğrarlar. Atorvastatinin karaciğere alınmasına *organic anion transporter (OATP2)* aracılık etmektedir (Hsiang ve ark., 1999; Schneck ve ark., 2004). Büyük ölçüde hepatik ilk geçiş etkisine uğradıkları için statinlerin sistemik biyoyararlanımı ve hepatik metabolitleri, uygulanan dozun %5 ila %30'u kadardır. Fluvastatin ve pravastatin dışında bütün statinlerin metabolitleri HMG-CoA redüktazı inhibe eden bir aktivite gösterirler (Bellosta ve ark., 2004). Statinler ve onların metabolitleri %95 oranında plazma proteinlerine bağlanırlar, yalnız pravastatin ve metabolitleri, %50 oranında bağlanmaktadır.

Oral doz alındıktan sonra, statinlerin plazma konsantrasyonları 1 ila 4 saatte en yüksek değerine ulaşmaktadır. Atorvastatinin yarılanma ömrü yaklaşık 20 saattir. Atorvastatin ve rosuvastatin uzun yarılanma ömrüne sahip olması kolesterol düşürmedeki etkinliğinin daha yüksek olmasına katkıda bulunmaktadır (Corsini ve ark., 1999). Bütün statinler karaciğerde biyotransformasyona uğrar, statin

metabolitlerinin %70 ve daha fazlası karaciğerde elimine edilmekte ve daha sonra feçesle atılmaktadır (Bellosta ve ark., 2004). Başka ilaçlarla OATP2 (OATP2: birçok statini karaciğer hücrelerine taşıyan taşıyıcı) inhibe edilirse veya CYP3A4 inhibe veya indükte edilirse statinlerle ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilir.

2. AMAÇ

Post-menopozal kadınlarda artan KVH görölme nedenleri arasında menopozla birlikte ortaya çıkan lipid bozuklukları ve endotel disfonksiyonu yer almaktadır. bu yüzden hem yaşam kalitesini yükseltecek hem de kanser ve KVH riskini azaltacak tedavi rejimini seçebilmek çok önemlidir. bu yüzden çalışmamızda dişi steroidal hormonlarıyla birlikte atorvastatinin kombine kullanıyla ortaya çıkabilecek potansiyel yararın araştırılması amaçlanmıştır. Hormon tedavisi ve statinlerle ilgili nispeten çok sayıda çalışma olmasına karşın bizim kullandığımız östradiol valeriat ve norgestrel ve atorvastatin kombinasyonu kullanılarak yapılan çalışma bulunmamakta benzer kombinasyonun kullanıldığı çalışmalarda ise yalnızca lipid parametrelerinde oluşan değişiklikler araştırılmıştır. 2004 yılı haziran ayında yayınlanan Andre A.F. ve ark.,adaşlarının yaptığı bir çalışmada kadınlarda benzer bir kombinasyon kullanılmış fakat endotel fonksiyonu brankiel arter ultrasonu ile ölçüm yapılmıştır. Daha evvel benzer kombinasyonla yapılan çalışmalarda yapılan ölçümlerin hiçbirisi mekanizmayı aydınlatmaya yönelik olmamıştır. CASHMERE adı altında aynı kombinasyonu test etmek için büyük çaplı ve randomize bir çalışma başlatılmış fakat sonuçların 2007'de elde edilebileceği bildirilmiştir (Simon ve ark., 2004). Östrojen, progesteron ve lovastatin kombine tedavi şekliyle sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada ise yalnızca lipid değerleri ölçülmüştür (El-Swefy ve ark., 2002).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amaçları:

Sıçanlara overektomi uygulayarak menopoz oluşumunu sağlamak ve diğer tedavi rejimlerinin menopozun etkileri üzerine etkilerini değerlendirebilmek

Sıçanların bir kısmına östrojen yerine koyma tedavisi uygulanarak, bu tedavinin, sıçan genel karakteristikleri ve aortik fonksiyon üzerine olası etkilerinin incelenmesi,

Sıçanların bir kısmına östrojen ve progesteron tedavisi uygulanarak, genel

karakteristikleri ve aortik fonksiyon üzerine olası etkisinin incelenmesi

Sıçanların bir kısmına östrojen, progesteron ve statin tedavisi uygulayarak genel karakteristik ve aortik fonksiyonlarının incelenmesi

Menopozda uygulanan bu tedavi rejimlerinden kardiovasküler sistem üzerine etkisi bakımından en yararlı olanı değerlendirebilmek

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3. 1. 1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Bigisayar kontrollü üniversal data kaydedici,
- İzometrik transduser (Force Displacement),
- 10 ml hacimli, çift duvarlı, izole organ banyosu,
- %95 O₂, %5 CO₂ içeren gaz karışımı,
- Duyarlı terazi (Mettler H10),
- Üstten kefeli terazi,
- Vorteks,
- Manyetik karıştırıcılar,
- Santrifuj aleti (Sorvall, SS-3 Auto),
- Glukoz ölçer (Accu-Check)
- Glukofilm (Bayer)
- Cerrahi makaslar ve pensler,
- Kurutma kağıtları ve gazlı bez,
- Polietilen enjektör (5 ml),
- Tüberkulin enjektörü,
- Çeşitli hacimdeki otomatik mikropipetler (P20, P200, P1000 µl),
- Apendorf tüpler,
- Pipet uçları,
- K₃ EDTA' lı kan tüpleri,
- Kronometre,
- Çeşitli cam malzeme

3. 1. 2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- L-Fenilefrin hidroklorür (FE) (SIGMA)
- Asetilkolin hidroklorür (ACh) (SIGMA)
- Potasyum klorür (KCl) (MERCK)
- Sodyum nitroprusiyad (SNP) SIGMA)
- Estradiol 17- valeriat (Organon)
- Thapsigargin (SIGMA)
- Norgesterol (Organon)
- L-Nitro Arginine Methyl Ester (L-NAME) (SIGMA)
- Kalsiyum Klorür (CaCl₂) (SIGMA)
- Etilen Di Amin Tetra Asetik Asid (EDTA) (SIGMA)
- İndometasin (SIGMA)
- Atorvastatin (Novartis)

Norgestrel ve estradiol 17-valeriat zeytin yağında (olive oil) çözülerek, 100 g hayvan ağırlığı başına 0.5ml olive oil kullanılacak şekilde hesaplamalar yapılmıştır. İndometazin DMSO'da (dimetilsülfoksit) çözülerek stok çözeltileri hazırlanmıştır. Diğer kimyasal maddeler, distile suda çözülerek, stok çözeltileri hazırlanmıştır.

Standart Krebs Çözeltisi:	MADDE MİKTARI (mM/L)
NaCl	118
KCl	4,7
NaH ₂ PO ₄	1,2
NaHCO ₃	25
MgSO ₄ .7H ₂ O	1,2
Glukoz	11,2
CaCl ₂	2,5

Kalsiyum içermeyen krebs çözeltisi, standart krebs çözeltisine CaCl₂ eklenmeden hazırlanmış ve yerine 2mM EDTA konmuştur.

3. 2. Yöntemler

Deney Hayvanı Yetiştirme Ünitesi'nden elde edilen dişi ve erkek sıçanlar, çiftleştirilmek üzere kafeslere yerleştirilmiş ve doğan yavrulardan dişi olanları, deneye alınmak üzere diğerlerinden ayrılmıştır. Deney hayvanlarından 180-220 g ağırlığına ulaşanlar deneye alınmıştır.

3. 2. 1. Overlerin Çıkarılması

Ketamin + xylazine (60 ve 20 µg/kg i.p.) (Bolego ve ark., 1999) anestezisi altındaki dişi sıçanların operasyon bölgesindeki tüyler temizlenerek, bölge "baticon"landıktan sonra, abdominal kaviteyi açılmış, sağ ve sol tubaları bulunarak, tubaların proksimal ve distal uçları klampelenmiş ve overler izole edilmiştir (OVX). Açıkta kalan tuba uçları ise '0000 krome katgüt' ile ligate edilmiştir. Operasyon bittikten sonra, abdominal kavite ve cilt dokusu dikilmiş ve enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla "baticon" ile pansuman yapılmıştır. Operasyon sırasında kullanılan tüm cerrahi malzeme, operasyon öncesinde ve sonrasında sterilize edilmiştir. Operasyon, kadın doğum uzmanı bir cerrah tarafından yapılmıştır.

3. 2. 2. Deney Grupları

Deney için hayvanlar beş gruba ayrılmıştır:

- Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10)
- Overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10)
- Overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup

(n=10)

- Ovariectomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

Yem ya da su kısıtlaması yapılmaksızın, 10 hafta süreyle deney hayvanlarına bakılmış beden ağırlıkları bütün tedavi süresince takip edilmiştir. Östrojen tedavisi ($0,625 \text{ mg kg}^{-1} \text{ gün}^{-1}$) ve progesteron tedavisi (5 mg kg^{-1}), iki haftada bir intramuskuler enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Atorvastatin tedavisi ise oral yolla, her gün saat 18.00'de yapılmıştır ($30 \text{ mg kg}^{-1} \text{ gün}^{-1}$) (El-Swefy, 2002). Gruplara uygulanan tedavi, OVX operasyondan 1 hafta sonra başlamış ve deney süresi sonuna kadar sürdürülmüştür. Deney süresi sonunda, sıçanların beden ağırlıkları, kan glukoz düzeyleri ve kan basınçları ölçülüp, ketamin ile anesteziye edilmiştir.

3. 2. 3. Plazma Örneklerinin Alınması

Anesteziye edilen sıçanların göğüs kafesleri açılarak, kalplerinden alınan yaklaşık 5' er ml' lik kan, K_3EDTA ' lı tüplerde toplanmış ve tüpler 3000 rpm hızda 10 dakika boyunca santrifuj edilerek, plazmaları apendorflara alınmıştır. Eşit miktarlarda apendorflara konan plazmalar, analiz yapılmaya dek saklanmak üzere, -80°C ' lik derin dondurucuya konmuştur.

3. 2. 4. Total kolesterol, DDL-K ve YDL-K değerlerinin ölçülmesi

Deney hayvanlarının serum total kolesterol (TK) ile düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (DDL-K) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (YDL-K) düzeyleri Merzifon Devlet Hastanesi'nde Roche Diagnostics grubu bir ünite olan Modular P800 (Modular Analytics SWA (Serum Work Area)) aleti ile ölçülmüştür (Manufacturer: Hitachi High-Technologies Corporation 24-14, Nishi-Shimbashi, 1-chome Minato-ku Tokyo 105-8717 JAPAN). Bu değerler kullanılarak aterosklerotik indeksler çıkarılmış ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

3. 2. 5. Kan basınçlarının ölçülmesi

Kan basınçları non-invaziv tail-cuff metadıyla ölçülmüştür. Hayvanlar cihazın ölçüm sırasında hareket etmemesini sağlayan özel kafeslere yerleştirilmiş ve kuyrukları yaklaşık 39° C sıcaklıkta hava üreten kapalı parçanın içine yerleştirilmiş ve bu şekilde 20 dakika bekletildikten önce şişerek kuyruk kan akımını azaltan *patch* sonra *cuff* sıçanların kuyruklarına yerleştirilerek cihaz çalıştırılmış ve kan basıncına ait vuruşlar halinde duyulan ses düzenli ritimler gösterdiğinde ölçüm yapılmıştır.

3.2.6. Plazma östrojen ve progesteron düzeylerinin ölçülmesi

Deney hayvanlarının serum östrojen ve progesteron düzeylerinin ölçümü için Merzifon Devlet Hastanesi'nde Bayer Advia Centaur Immunoassay System (Eliza) kullanılmıştır.

3. 2. 7. Kanser göstergelerinin ölçülmesi

Deney hayvanları sakrifiye edildikten sonra kalplarından alınan kan örneklerinden elde edilen süpernatlarda ölçüm yapılmıştır. Ölçümler için Merzifon Devlet Hastanesi'nde Bayer Advia Centaur Immunoassay System (Eliza) kullanılmıştır.

3. 2. 8. Sıçan Torasik Aortasının İzolasyonu

Göğüs kafesleri açılan sıçanların kanları alındıktan sonra, kalpleri çıkarılmış ve torasik aortaları izole edilmiştir. İzole aortalar, oksijenlendirilmiş Krebs Çözültüsü'nin bulunduğu petri içine alınmış, yağ ve bağ dokularından arındırılarak, 4mm'lik halkalar halinde kesilmiştir. Her deneyde aynı segmentler kullanılmasına dikkat edilerek, , bir ucu önceden 2 g'lık ağırlık asılarak bu ağırlığın oluşturduğu gerilimin saptandığı izometrik transducera, bir ucu da doku tutucu kancaya tespit edilecek

biçimde, içinde Krebs Çözeltisi bulunan, organ banyosu içine konmuştur. Deney süresince organ banyosunun sıcaklığının 37°C olması sağlanmış ve çözelti %95 O₂-%5 CO₂ içeren gaz karışımı ile havalandırılmıştır. Preparat, vücut gerimine benzer şekilde çalışabilmesi için, 2 g' lık ağırlığın oluşturduğu gerilim düzeyine kadar kastırılmış ve 1 saat boyunca, her 15 dakikada bir ortam sıvısı yenilenecek biçimde inkübasyona bırakılmıştır.

3. 3. Deneysel İşlemler

3. 3. 1. Farmakolojik Deneyler

3. 3. 1. 2. Damar yanıtverirliği ve giriş deneyleri

Birinci Grup Deneyler: Bir saatlik 2 g gerim altında 15 dakika aralarla çözelti değiştirilerek gerçekleştirilen inkübasyon periyodunun ardından, KCl (10-50mM) ile kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri elde edilmiştir. Önceden belirlenen hedef gerime ulaşmayan arterler deney dışı bırakılmıştır. Bu işlemin ardından, dokunun bazal tonusunun sağlanabilmesi için, yarım saat süreyle, dinlenmeye bırakılmış ve dokunun içinde bulunduğu Krebs Çözeltisi, her 15 dakikada bir değiştirilmiştir.

İkinci Grup Deneyler: Endotel varlığının saptanabilmesi amacıyla, fenilefrin (FE) submaksimal dozu (10⁻⁶ M) kullanılarak, ön kasılma sağlanmış ve platoya erişilince, asetilkolinin (ACh) 10⁻⁶ M dozuyla gevşeme yanıtları ölçülmüştür. Bu işlem sonunda doku, yarım saat süreyle, dinlenmeye bırakılmış ve dokunun içinde bulunduğu çözelti, her 15 dakikada bir değiştirilmiştir. ACh ile %70 ve daha fazla gevşeme yanıtı oluşturan aort preparatlarında deneylere devam edilmiş bu gevşeme %'sinin altında gevşeme yanıtı veren aort preparatları deney dışı bırakılmıştır.

Üçüncü Grup Deneyler: Bu grup deneylerde, aorta dokusunun, FE yanıt

verirliğinin araştırılması amacıyla, FE'in kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri çıkarılmıştır (10^{-8} - 3×10^{-5} M). Elde edilen eğriden, maksimum kasılmanın %80'inin gerçekleştiği doz (EC_{80}) saptanmış ve bu doz, sonraki deneylerde, n kasılma sağlamak amacıyla kullanılmıştır. Deney sonunda, yarım saatlik dinlenme periyodu boyunca, her 15 dakikada bir dokunun içinde bulunduğu çözelti değiştirilerek, bazal tonus sağlanmıştır.

Dördüncü Grup Deneyler: Aorta dokusunda, üçüncü grup deneylerde elde edilen FE'in EC_{80} dozu ile n kasılma sağlanmış ve ACh' nin kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi çıkarılmıştır (10^{-9} - 3×10^{-5} M) (Rubanyi ve ark., 2002). Deney sonunda, dokunun bazal tonusuna dönebilmesi için, yarım saatlik inkübasyon periyodunda, her 15 dakikada bir, dokunun içinde bulunduğu çözelti değiştirilmiştir.

3. 3. 1. 3. Kasılma Yanıtları ile ilgili Deneyler:

Birinci Grup Deneyler: Bu grup deneylerde standart Krebs zeltisi, Ca^{+2} içermeyen Krebs zeltisi ve çeşitli antagonistlerin varlığında kasılma ve gevşeme yanıtlarıyla ilgili deneyler yapılmıştır.

İkinci Grup Deneyler: Prostaglandin yolağının kasılma yanıtlarına olan etkisini incelemek amacıyla, indometazinle (10^{-5} M) 15 dakikalık inkübasyon yapıldıktan sonra, FE (10^{-9} - 10^{-5} M) ile kümülatif konsantrasyon- yanıt eğrileri incelenmiştir (Momoji ve ark., 2003)

nc Grup Deneyler: Bu grup deneylerde, NO sentaz inhibitörü L-Nitro Arginin Metil Ester (L-NAME) kullanılmış ve FE (10^{-9} - 10^{-5} M) ile kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri incelenmiştir. Bu amaçla, 20 dakikalık L-NAME (10^{-5} M) inkübasyonunun ardından FE'nin (10^{-9} - 10^{-5} M) ara dozları ile birlikte kümülatif kasılma yanıtları incelenmiştir.

Dördüncü Grup Deneyler: Ca^{+2} akımıyla ilgili olarak, $CaCl_2$ yerine EDTA

konulmuş Ca-free Krebs çözeltisi ile 15 dakikalık inkübasyon yapılarak, damar önce fenilefrinin EC₈₀ dozu ile kastırılmış sonra damar yanıtı sabitlendikten sonra yine tek doz 2 mM CaCl₂ ile oluşan geçici kasılma yanıtları incelenmiştir (Crews ve Khalil 1999).

Beşinci Grup Deneyler: Ca⁺² akımıyla ilgili olarak, CaCl₂ yerine EDTA konulmuş Ca-free Krebs çözeltisi ve thapsigargin (10⁻⁷ M) ile 15 dakikalık inkübasyon yapılarak, damar önce fenilefrinin EC₈₀ dozu ile kastırılmış sonra damar yanıtı sabitlendikten sonra yine tek doz 2 mM CaCl₂ ile oluşan geçici kasılma yanıtları incelenmiştir

3. 3. 1. 4. Gevşeme Yanıtlarıyla İlgili Deneyler

Birinci Grup Deneyler: Bu grup deneylerde, NO sentaz inhibitörü L-Nitro Arginin Metil Ester (L-NAME) kullanılmış ve ACh (10⁻⁹-10⁻⁵M) ile kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri incelenmiştir. Bu amaçla, 20 dakikalık L-NAME (10⁻⁵ M) inkübasyonunun ardından FE'in EC₈₀ dozu ile ön kasılma sağlanmış ve ACh'nin (10⁻⁹- 10⁻⁵ M) ara dozları ile birlikte oluşan gevşeme yanıtları incelenmiştir. Aynı şekilde 20 dakikalık L-NAME inkübasyonunun ardından FE'in EC₈₀ dozu ile ön kasılma sağlanmış ve İsoP'nin (10⁻⁹- 10⁻⁵ M) ara dozları ile birlikte oluşan gevşeme yanıtları incelenmiştir.

İkinci Grup Deneyler: Prostaglandin yolağının gevşeme yanıtlarına olan etkisini incelemek amacıyla, indometazinle 15 dakikalık inkübasyon yapıldıktan sonra, FE'in EC₈₀ dozu ile ön kasılma sağlanmış ve ACh (10⁻⁹-10⁻⁵ M) ile kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri incelenmiştir. Aynı şekilde indometazinle 15 dakikalık inkübasyon yapıldıktan sonra, FE'in EC₈₀ dozu ile ön kasılma sağlanmış ve İsoP (10⁻⁹- 10⁻⁵ M) ile kümülatif konsantrasyon- yanıt eğrileri incelenmiştir.

Üçüncü Grup Deneyler Bu grup deneylerde, aortalarda FE'in EC₈₀ dozu ile ön kasılma sağlandıktan sonra, sodyumnitroprusiyatın (SNP) (10⁻¹¹-10⁻⁷ M) kümülatif dozları kullanılarak, oluşan konsantrasyon yanıt eğrileri incelenmiştir.

3. 4. Sonuçların Analizi

3. 4. 1. Hesaplamalar ve İstatiksel Analizler

Çalışma sonucu elde edilen bulgular, belli sayıdaki sonucun ortalaması olarak sunulmuştur; ortalamalar, \pm standart hatalarıyla birlikte gösterilmiştir. Damar yanıtlarının değerlendirilmesinde deney gruplarının birbirinden farklarının istatistiksel analizi, tekrarlanan ölçümler için ANOVA ve sonrasında yapılan gruplar arası farkın önemliliğinin kontrolü için de Student Newman-Keuls testi yapılmıştır; istatistiksel analizler OVX grubuna göre *P<0.05, ^tP<0.01 ve #P<0.001 anlamlılık düzeylerinde değerlendirilmiştir. OVX+E+P+A grubuna göre karşılaştırmalar ise a: P<0.05, b: P<0.01 ve c: P<0.001 işaretleri ile gösterilmiştir.

Dokuların kullanılan agoniste karşı duyarlılığının belirlenmesi amacıyla, $pD_2 = -\log EC_{50}$ değerleri, kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrilerine uygulanan, doğrusal regresyon analiz denklemlerinden bulunmuştur.

3. 4. 2. Yazılım ve Grafikler

Bu tez pentium IV bilgisayarda, “Microsoft Office Word XP” yazılım programı kullanılarak yazılmıştır. Basım işlemi için HP 890C laser jet printer kullanılmıştır.

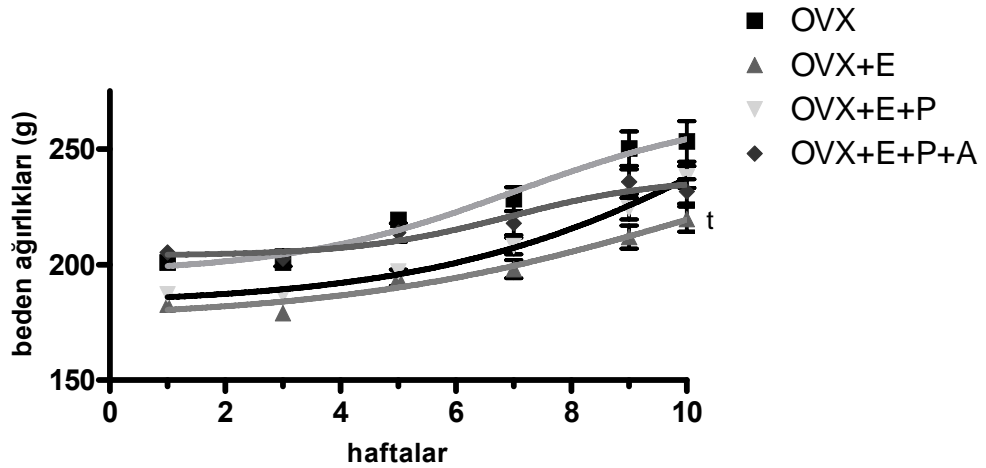
Gruplar arası anlamlılığın değerlendirilmesi amacıyla Grand Pad İstat. Deney sonuçlarını gösteren grafikler için “Grand Pad Prism” programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4. 1. DeneY Hayvanlarının Genel Özellikleri

4. 1. 1. Beden Ağırlığı

Yaptığımız çalışmada, deneY hayvanlarının deneY süresi boyunca gözlenen beden ağırlıkları profilleri değerlendirildiğinde, 10 haftalık süre sonunda OVX grubuna göre OVX+E grubunda beden ağırlığı anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($P<0.01$). OVX+E+P+A grubu beden ağırlığı bakımından diğer gruplardan anlamlı fark göstermemiştir.



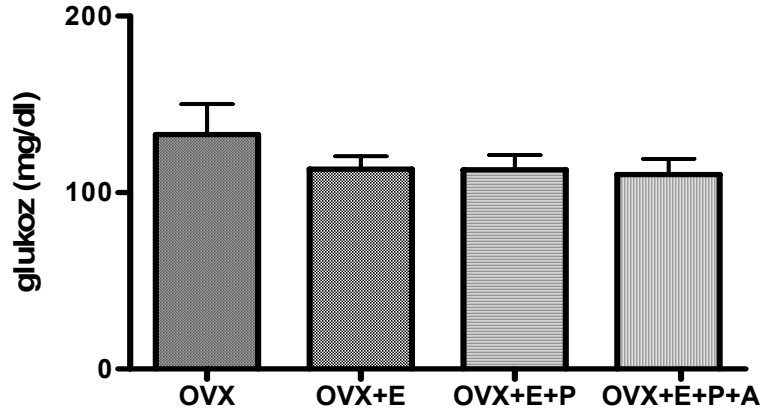
Şekil 4.1. DeneY gruplarının beden ağırlığı profilleri. Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8).

t $P<0.01$ vs. OVX+E

4. 1. 2. Kan Glukoz Profilleri

Kan glukoz düzeyi için ölçümler hayvan anesteziye edilip göğüs kafesi açılıp kanlar alındıktan hemen sonra kan kullanılarak, Accucheck glukoz ölçüm aletiyle

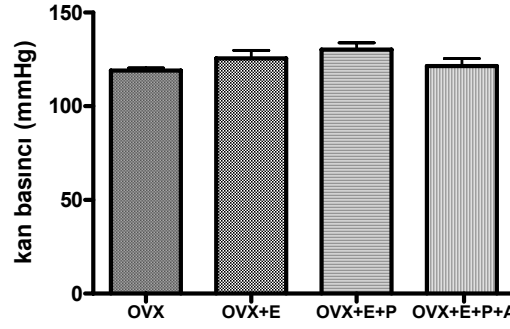
yapılmış ve gruplar arasında fark bulunamamıştır. Sonuçlar aşağıdaki grafikte verilmiştir. OVX grubunda kan şekeri bir miktar yüksek olsa da gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. OVX+E+P+A grubu da diğer gruplardan kan şekeri bakımından anlamlı fark göstermemiştir.



Şekil 4. 2. Deney gruplarının kan glukoz düzeyi profilleri. Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

4. 1. 2. Kan Basıncı Düzeyleri

Deney hayvanlarının kan basınçları “non-invasiv tail cuff” yöntemiyle, hayvanlar sakrifiye edilmeden önce ölçülmüştür. OVX grubuna göre OVX+E+P grubundaki hayvanların kan basıncı değerlerinin arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. OVX+E+P+A grubu ile diğer gruplar kan basıncı değerleri bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

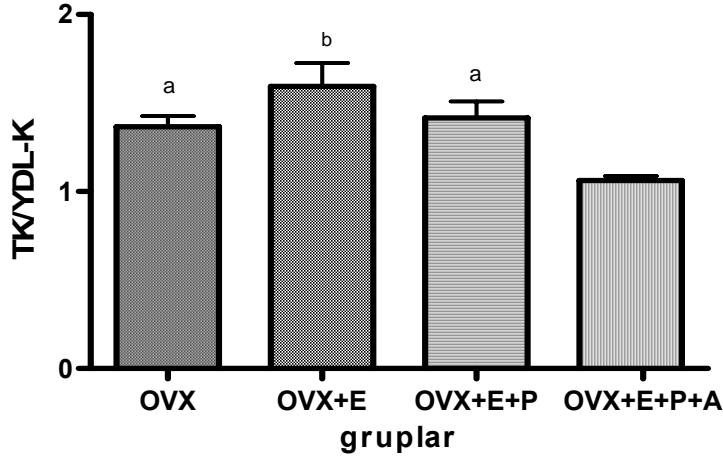


Şekil 4. 3. Deney gruplarının kan basıncı profilleri. Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

4. 2. Biyokimyasal Bulgular

4. 2. 1. Plazma Lipid Düzeyleri

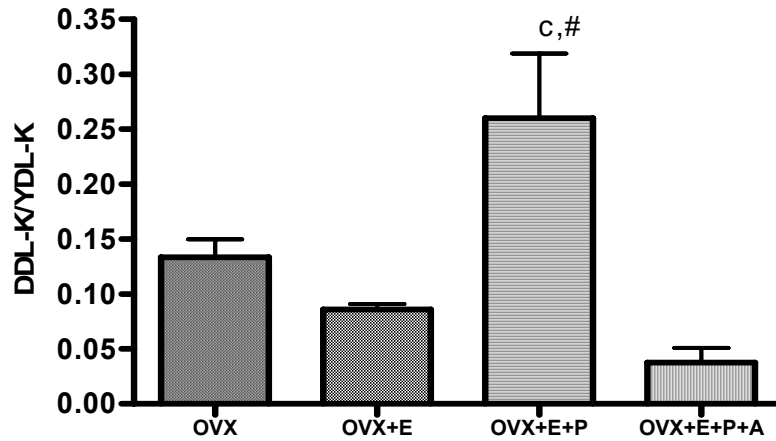
a. Aterojenik indeks I: TK/YDL-K oranı hesaplanarak, gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır (Şekil 4.3.). OVX+E+P+A grubuna göre karşılaştırılma yapıldığında diğer tüm grupların TK/YDL-K değerleri bakımından yüksek bulunmuştur. OVX+E+P+A grubuna göre en yüksek aterojenik indeks OVX+E grubunda görülmüştür.



Şekil 4. 4. Deney gruplarının Aterojenik indeks I (TK/YDL-K oranı).Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

b P<0.01 ve a P<0.05 vs. OVX+E+P+A.

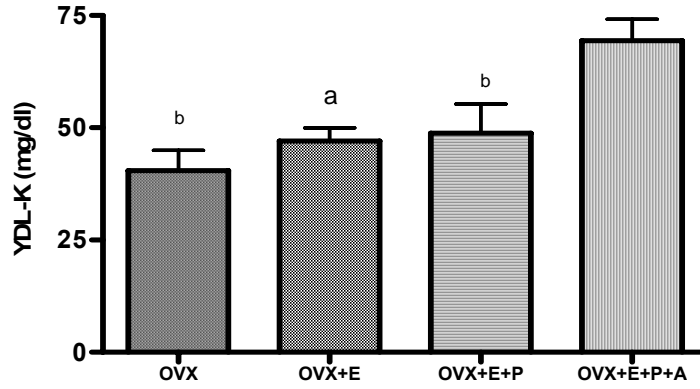
b. Aterojenik indeks II: DDL-K/YDL-K oranı hesaplanarak, gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır (Şekil 4.4.). OVX+E+P+A grubuna göre kıyaslamalar yapıldığında diğer bütün gruplar DDL-K/YDL-K bakımından yüksek değerler gösterse de sadece OVX+E+P grubu istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine OVX+E+P grubu OVX ve OVX+E grubuna göre de anlamlı olarak yüksek değerler göstermektedir (sırasıyla; P<0.05, P<0.01)



Şekil 4. 5. Deney gruplarının Aterojenik indeks II (DDL-K/YDL-K oranı), Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8) c P<0.001 vs. OVX+E+P+A # P<0,001 vs OVX.

4. 2. 1. 4. YDL-K düzeyleri:

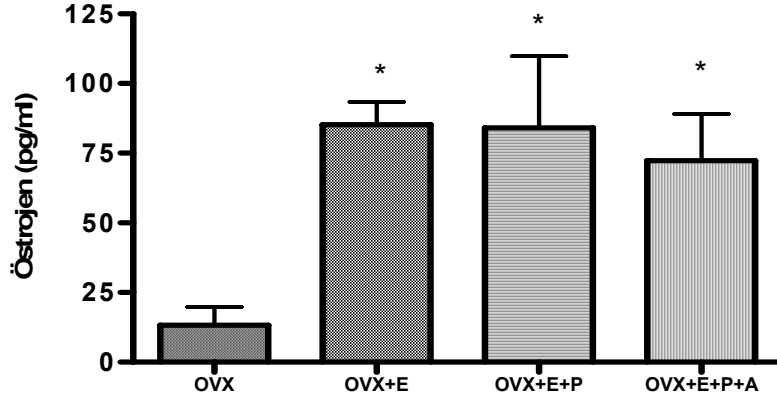
YDL-K konsantrasyonları karşılaştırıldığında, OVX+E+P+A grubuna ait değer diğer gruplara oranla anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (P<0.01 ve P<0.05).



Şekil 4. 6. Deney gruplarının serum YDL-K konsantrasyonları: Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8) .b P<0.01 ve aP<0.05 vs. OVX+E+P+A.

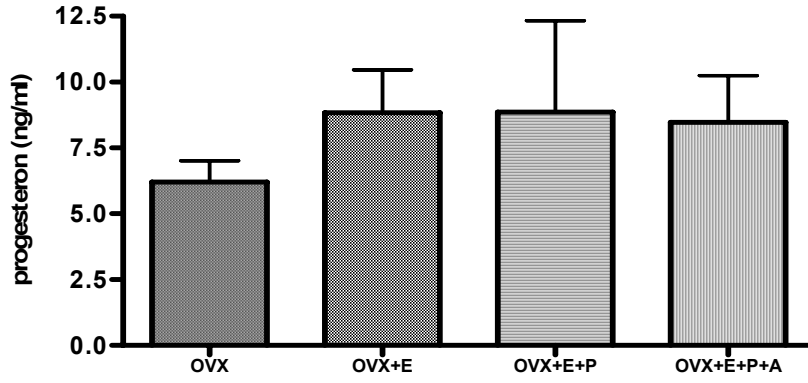
4. 2. 2. Plazma Östradiol ve Progesteron Düzeyleri

Deney hayvanlarına uygulanan OVX ve tedavinin başarısını anlayabilmek amacıyla, elde edilen plazmalarda östradiol ve progesteron düzeylerine bakılmıştır. Gruplar arasında östradiol düzeyleri karşılaştırıldığında, OVX grubuna ait değer, diğer tüm gruplardan anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (P<0.05). Gruplar arasında progesteron düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.



Şekil 4. 7. Deneş gruplarının plazma östradiol düzeyleri Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

. *P<0.05 vs. OVX.



Şekil 4. 8. Deneş gruplarının plazma progesteron düzeyleri: Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

4. 2. 3. Kanser göstergeleri sonuçları

Göğüs kanseri riskinin saptanması ve karsino embriyonik antijen miktarı ölçümleri için alınan serum örnekleri kullanılmıştır. Bu göstergeler yalnızca fikir verebilmesi açısından her gruptan rastgele iki hayvandan alınan serum örnekleri kullanılarak

tayin edilmiştir.

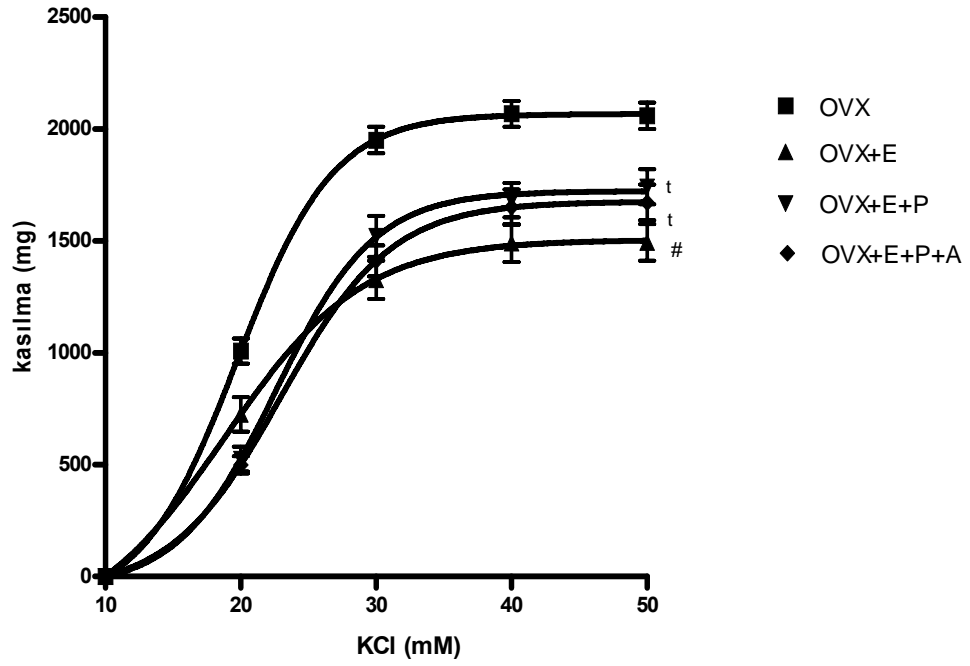
Çizelge 4.1. Göğüs kanseri göstergesi (ünite/ml).

OVX	OVX+E	OVX+E+P	OVX+E+P+A
2,34	1,42	0	0
0	0	0	0

4. 3. Farmakolojik Bulgular

4. 3. 1. KCl ile Elde Edilen Kümülatif Konsantrasyon-Yanıt Eğrileri

Tüm deney gruplarından elde edilen izole aorta preparatlarında, KCl'ün kümülatif dozları kullanılarak (10-50 mM), doz bağımlı kasılmalar elde edilmiştir. Maksimum kasılma yanıtları değerlendirildiğinde, OVX grubuna göre OVX+E, OVX+E+P ve OVX+E+P+A gruplarının kasılma boyutların düşük olduğu ve bunların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($P<0.01$ ve $P<0.001$). OVX+E+P+A grubunda kasılma yanıtları OVX grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunsa da diğer gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir.



Şekil 4. 9. KCl kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi: Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

P<0.001 ve t P<0.01 vs. OVX.

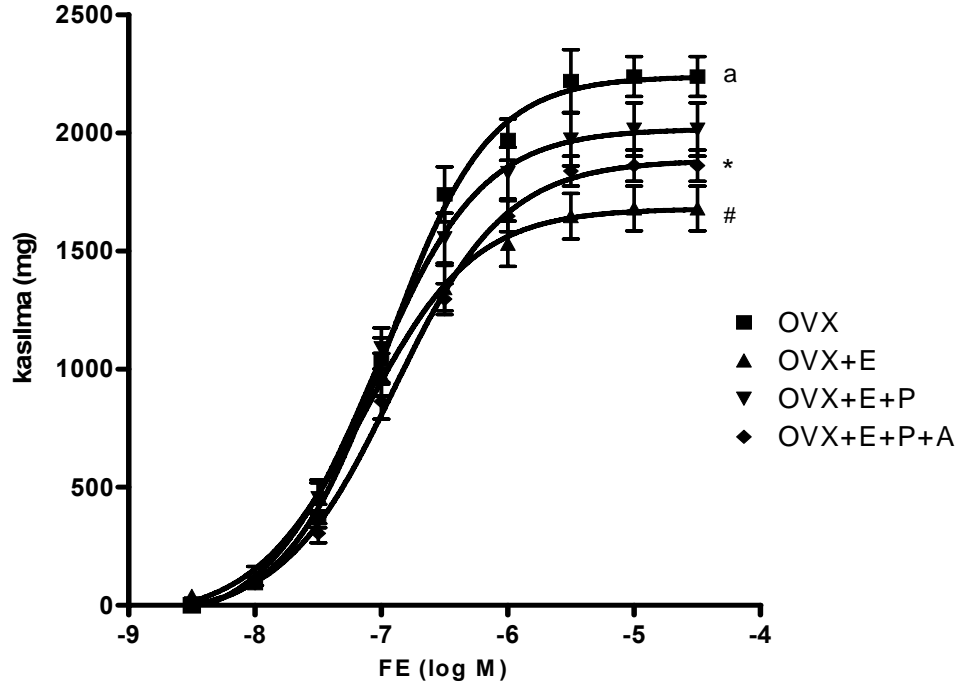
Çizelge 4. 3. KCl pD₂ değerleri

	n	EC ₅₀
OVX	10	19.19±0.68
OVX+E	10	19.88±0.82
OVX+E+P	10	23.33±0.64
OVX+E+P+A	8	22.92±0.45

4. 3. 2. Fenilefrin ile Elde Edilen Kümülatif Konsantrasyon-Yanıt Eğrileri

Fenilefrinin (FE) artan dozlarının, her grupta doz bağımlı kasılma oluşturduğu gözlemlenmiştir (Şekil 4. 8.). İzole aorta preparatlarının artan konsantrasyonlarda

FE'e yanıtverirliği incelendiğinde, maksimum kasılma yanıtları bakımından OVX'e göre OVX+E ve OVX+E+P+A grubunun kasılma boyutlarını anlamlı bir biçimde azaldığı saptanmıştır (P<0.001 ve P<0.05). OVX+E+P+A grubun yanıtları OVX hariç diğer gruplar arasında anlamlı fark göstermemektedir. FE kasılma yanıtları değerlendirildiğinde, pD₂ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür.



Şekil 4. 10. Fenilefrin kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi:Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

P<0.001 ve * P<0.05 vs. OVX.

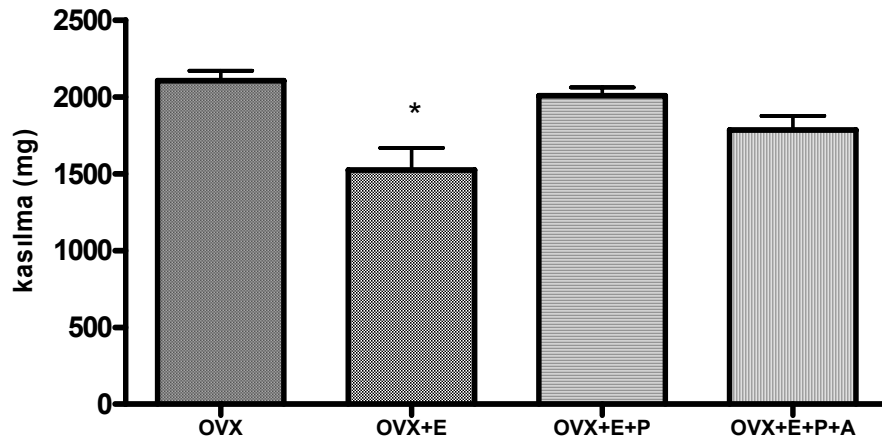
a P<0.05 vs OVX+E+P+A

Çizelge 4. 4. Fenilefrin kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisinden elde edilen pD₂ değerleri.

	n	pD ₂
OVX	10	6.91±0.04
OVX+E	10	7.11±0.07
OVX+E+P	10	7.05±0.04
OVX+E+P+A	8	6.91±0.05

4. 3. 3. Tek Doz FE ile Elde Edilen Kasılma Yanıtları

Kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrilerinden hesaplanan EC_{80} (10^{-6} M) değerine karşılık gelen konsantrasyonda tek doz FE'ye izole aorta preparatlarının yanıtverirliliği değerlendirilmiş ve OVX+E grubunda oluşan kasılma boyutlarının, OVX grubuna oranla daha az olduğu görülmüştür. OVX+E+P+A grubu diğer gruplara göre anlamlı fark göstermemiştir.



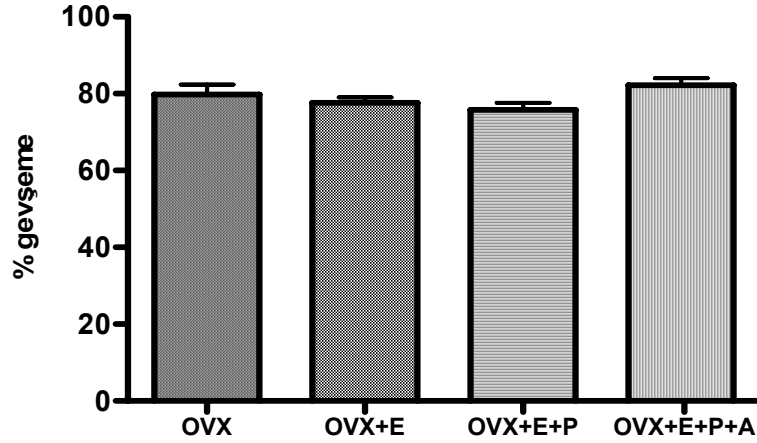
Şekil 4. 11. Tek doz fenilefrin ile oluşan kasılma grafiği:Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

* $P < 0.05$ vs. OVX.

4. 3. 5. Tek Doz ACh Yanıt Eğrisi

Deney hayvanlarından izole edilen aortalar endotel varlığının test edilmesi ve %70 den az gevşeme yanıtı alınan damar preparatlarının deney dışı bırakılabilmesi için

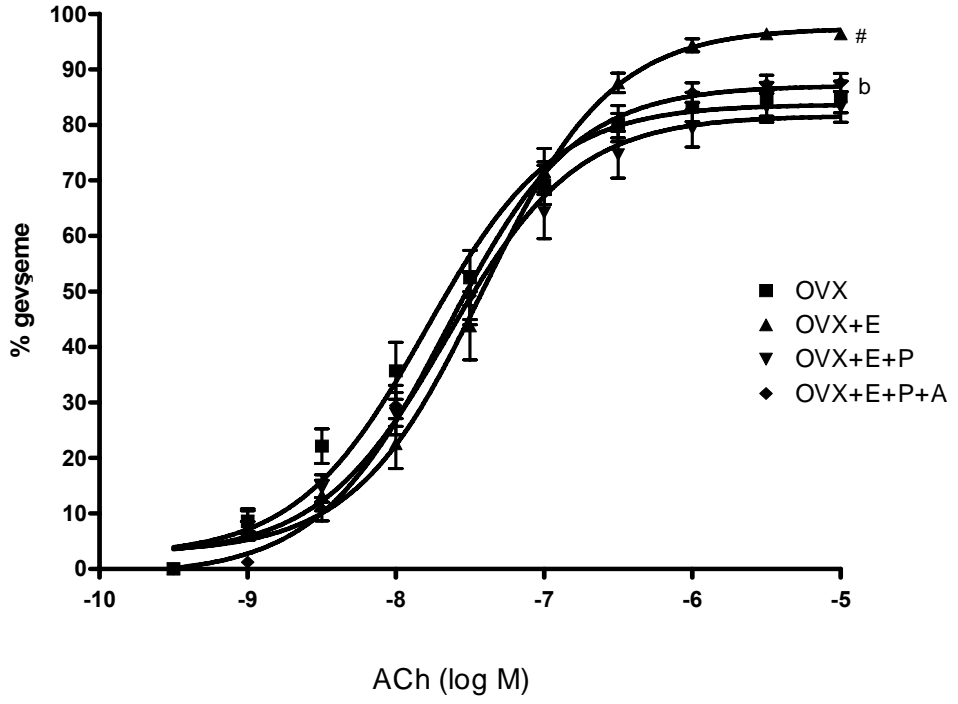
10^{-6} M FE ile ön kasıtırıldıktan sonra tek doz (10^{-6} M) ACh ile gevşetilmiştir. Bu değerler bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.



Şekil 4. 12. Tek doz asetilkolin ile oluşan gevşeme grafiği. Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

4. 3. 4. ACh ile Elde Edilen Kümülatif Konsantrasyon-Yanıt Eğrileri

Deney gruplarından elde edilen izole aortalar, FE'nin EC₈₀ dozu (10⁻⁶ M) ile kastırılmış ve kasılma platoya eriştikten sonra, ACh'nin artan dozlarının uygulanmasıyla gevşeme yanıtları elde edilmiştir. OVX'e göre OVX+E tedavisinin (P<0,001) endotel-kaynaklı gevşeme yanıtlarını anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır (Şekil 4. 11.). OVX+E+P grubu OVX+E grubundan anlamlı olarak daha az gevşeme yanıtı göstermiştir(P<0.001). OVX+E+P+A grubu da OVX+E grubundan anlamlı olarak daha az gevşeme yanıtı göstermiştir (P<0.01).



Şekil 4. 13. Asetilkolin kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi: Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

P<0.001 vs. OVX. b P<0.01

Çizelge 4. 5. ACh pD₂ değerleri

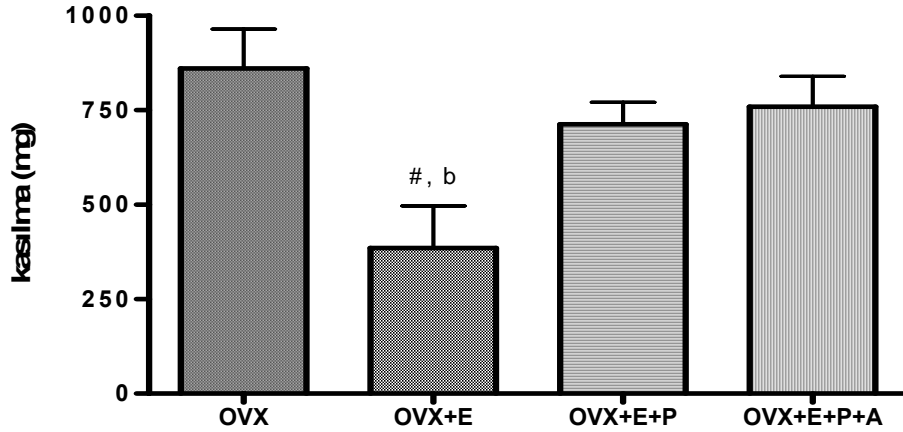
	n	pD ₂
OVX	10	7.91±0.14
OVX+E	10	7.53±0.12
OVX+E+P	10	7.77±0.13
OVX+E+P+A	8	7.66±0.08

4. 4. Kasılma Yanıtlarıyla İlgili Deneyler

4. 4. 1. Hücre İçi Kalsiyumun Kasılma Yanıtlarına Etkisi

4. 4. 1. 1. Kalsiyumsuz ortamda Tek Doz FE ile Oluşan Geçici Kasılma Yanıtları

Krebs Çözeltisi'nden CaCl_2 çıkarılıp yerine 1mmol/L EDTA konularak hazırlanan kalsiyumsuz krebs çözeltisi ile 15 dakikalık inkübasyonun ardından tek doz FE ile geçici kasılma yanıtları elde edilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, OVX grubuna göre OVX+E grubunda kasılma yanıtlarının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($P<0.001$). Bununla birlikte, atorvastatin tedavisinin kasılma boyutları üzerine olumlu bir etki yaratmadığı saptanmıştır. OVX+E+P+A ve OVX+E+P grubunun kasılma yanıtları OVX+E grubunun kasılma yanıtlarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $P<0.01$, $P<0.01$).

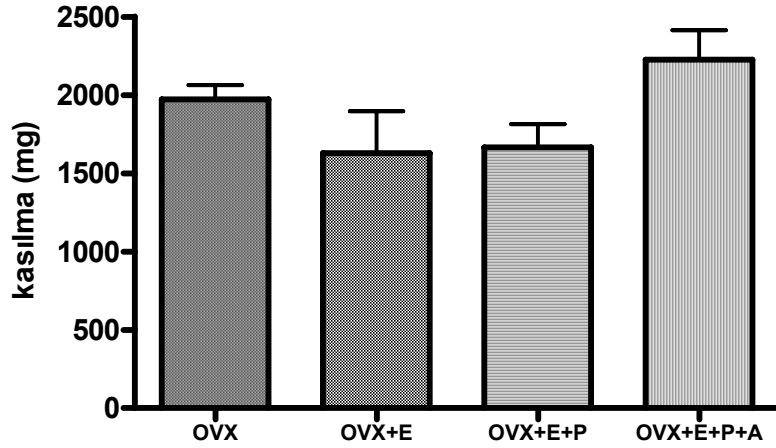


Şekil 4. 14. Kalsiyumsuz ortamda tek doz fenilefrin ile oluşan kasılma yanıtları: Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

$P<0.001$ vs. OVX. b $P<0.01$ vs OVX+E+P+A

4. 4. 1. 2. Kalsiyumsuz Krebs Çözeltisinde CaCl_2 ile Oluşan Geçici Kasılma Yanıtları

Krebs Çözeltisi'nden CaCl_2 çıkarılıp yerine 1mmol/L EDTA konularak hazırlanan kalsiyumsuz krebs çözeltisi ile 15 dakikalık inkübasyonun ardından tek doz FE ile geçici kasılma yanıtları sabitlendikten sonra tek doz ($5 \times 10^{-3} \text{M}$) CaCl_2 ile oluşan kasılma yanıtları gözlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

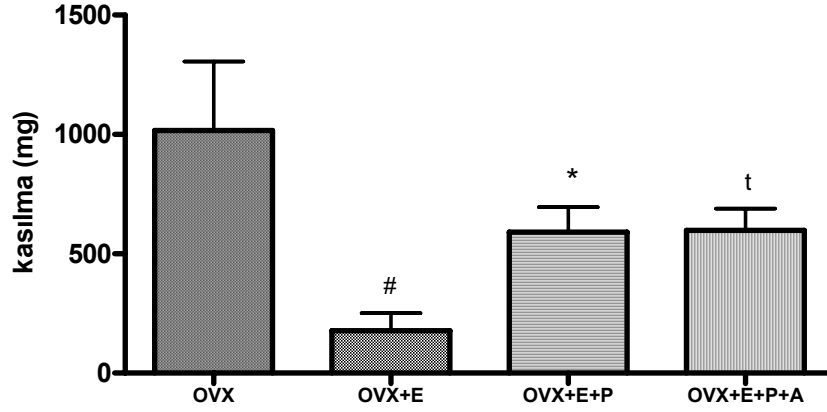


Şekil 4. 15. Kalsiyumsuz ortamda tek doz CaCl_2 ile oluşan kasılma yanıtları
Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

4. 4. 1. 3. Kalsiyumsuz Ortamda Mikrozomal Ca-ATPaz inhibisyonunun Tek Doz FE ile Oluşan Geçici Kasılma Yanıtlarına Etkisi.

Hücre içi kalsiyum depolarının kasılma yanıtlarına etkisinin incelenmesi amacıyla kalsiyum içermeyen krebs çözeltisinin bulunduğu ortama mikrozomal Ca^{++} -ATPaz inhibitörü thapsigargin (TH) konmuştur. FE'nin EC_{80} dozu (10^{-6}M) ile oluşan geçici kasılma yanıtları incelendiğinde, tüm gruplarda kasılma yanıtlarının, ortamda TH olmaksızın elde edilen yanıtlara oranla azaldığı ve OVX grubuna göre OVX+E grubunda kasılma yanıtında anlamlı düşüş olduğu görülmüştür (Şekil 4. 16). OVX+E+P+A grubunun yanıtları ile diğer tedavili gruplar arasında anlamlı fark

bulunmamaktadır.

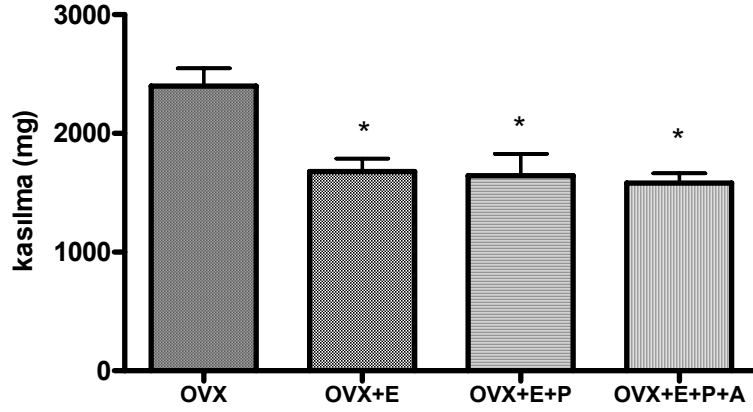


Şekil 4. 16. Thapsigargin bulunan kalsiyumsuz ortamda tek doz fenilefrin ile oluşan geçici kasılma yanıtları Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

P<0.001 t P<0.01 vs. OVX * P<0.05 vs. OVX.

4. 4. 1. 4. Kalsiyumsuz Ortamda Mikrozomal Ca-ATPaz inhibisyonunun Tek Doz CaCl₂ ile Oluşan Kasılma Yanıtlarına Etkisi.

Hücre içi kalsiyumun etkisini ortadan kaldırdıktan sonra hücre dışı kalsiyumun kasılma yanıtlarına etkisinin incelenebilmesi amacıyla Ca-free krebs içeren ortama mikrozomal Ca⁺⁺-ATPaz inhibitörü thapsigargin (TH) konmuştur. FE'nin EC₈₀ dozu (10⁻⁶ M) ile oluşan geçici kasılma yanıtları sabitlendikten sonra tek doz (banyo konsantrasyonu 5x10⁻³M) CaCl₂ ilave edildiğinde oluşan kasılma yanıtları gözlenmiştir. OVX grubu diğer bütün gruplara göre anlamlı olarak yüksek kasılma göstermiştir. OVX+E+P+A grubu diğer tedavi gruplarına göre anlamlı fark göstermemiştir.

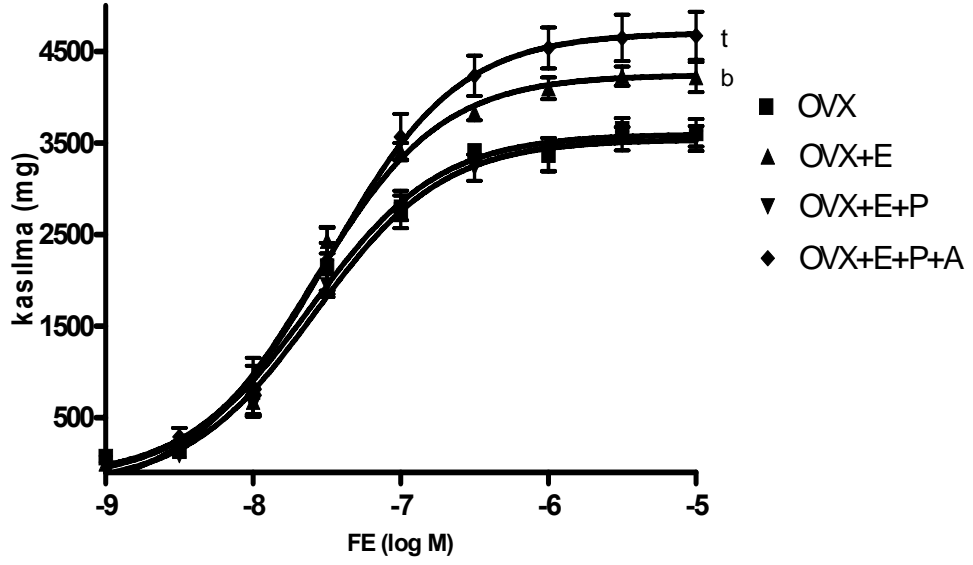


Şekil 4. 17. Thapsigargin bulunan kalsiyumsuz ortamda CaCl₂ ile oluşan geçici kasılma yanıtları: Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

* P<0.05 vs OVX

4. 4. 1. 5. L-NAME'in Kasılma Yanıtlarına Etkisi

NO'nun kasılma yanıtlarına etkisinin incelenmesi amacıyla, 20 dakikalık L-NAME inkübasyonunun ardından FE'nin kümülatif (10^{-9} - 10^{-5} M) konsantrasyon-yanıt eğrileri elde edilmiştir (Şekil 4.18). Tüm gruplarda, FE ile oluşan kasılma yanıtının, inkübasyonsuz duruma göre daha fazla olduğu görülmüştür. OVX+E+P+A grubunda kasılma yanıtları OVX grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur(P<0.01). Ayrıca OVX+E+P+A grubu OVX+E+P grubuna göre anlamlı olarak daha fazla kasılma yanıtı göstermiştir (P<0.01).



Şekil 4.18. L-NAME inkübasyonu sonrası kümülatif fenilefrin konsantrasyonları ile oluşan kasılma yanıtları. Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

t P<0.01 vs. OVX b P<0.01 vs OVX+E+P+A

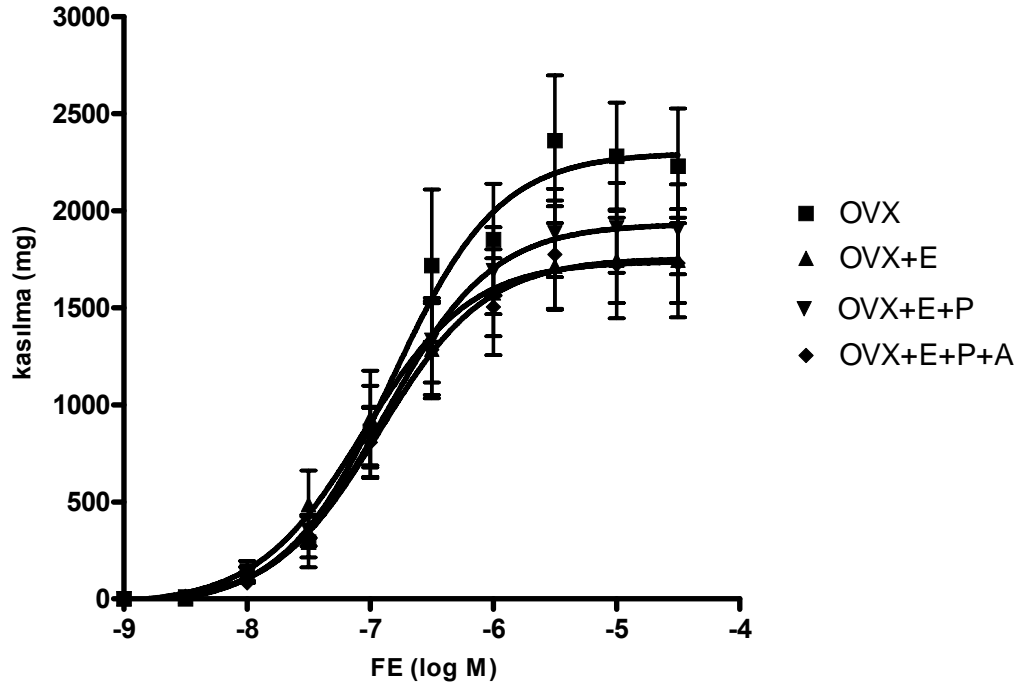
Çizelge 4. 5. L-NAME inkübasyonu yapılan damarlarda FE pD₂ değerleri ve inkübasyonsuz elde edilen yanıtlarla inkübasyon sonrası elde edilen yanıtlarda gözlenen % değişim

	n	pD ₂	% değişim
OVX	6	7.49±0.14	61,49
OVX+E	4	7.60±0.12	151,46
OVX+E+P	5	7.47±0.12	76,31
OVX+E+P+A	7	7.51±0.11	151,1

4. 4. 1. 6. İndometazinin Kasılma Yanıtlarına Etkisi

Prostasiklin yolağının kasılma yanıtlarına etkisinin incelenmesi amacıyla 15 dakikalık indometazin inkübasyonunun ardından, FE'nin EC₈₀ dozu (10⁻⁶ M) ile oluşan kasılma yanıtları incelenmiştir (Şekil 4. 19.). Tüm gruplarda, FE ile oluşan

kasılma yanıtlarının azaldığı gözlenmiştir. Gruplar arasında maksimum kasılma ve pD₂ değerleri bakımından anlamlı fark görülmemiştir.



Şekil 4. 19. İndometazin inkübasyonu sonrası kümülatif fenilefrin konsantrasyonları ile oluşan kasılma yanıtları. Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

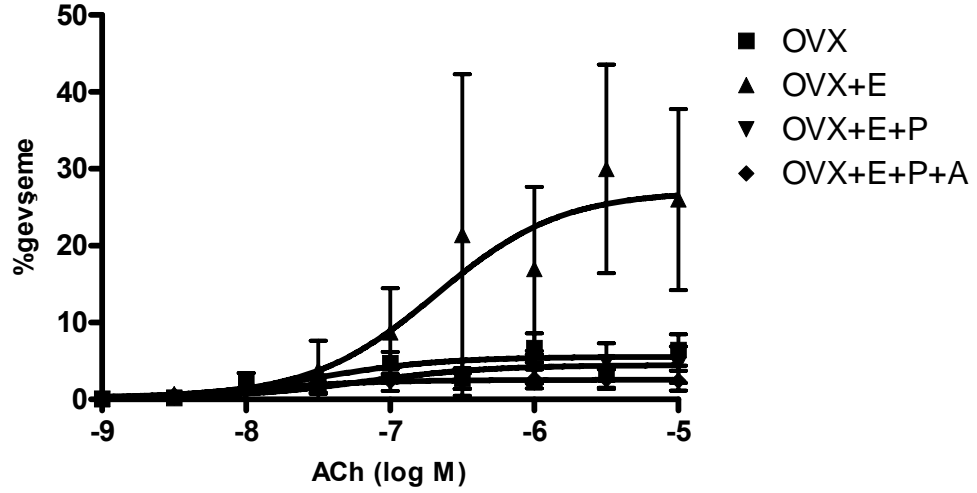
Çizelge 4. 6. İndometazin inkübasyonu yapılan damarlarda FE pD₂ değerleri ve inkübasyonsuz elde edilen yanıtlarla inkübasyon sonrası elde edilen yanıtlarda gözlenen % değişim

	n	pD ₂	% değişim
OVX	5	6.69±0.12	-0.3
OVX+E	5	6.87±0.08	3.8
OVX+E+P	5	6.85±0.05	-4.3
OVX+E+P+A	5	6.81±0.07	-7.0

4. 4. 2. Gevşeme Yanıtlarıyla İlgili Deneyler

4. 4. 2. 1. L-NAME'in Gevşeme Yanıtlarına Etkisi

NO'nun gevşeme yanıtlarına etkisinin incelenmesi amacıyla L-NAME varlığında, FE'nin EC₈₀ dozu (10⁻⁶ M) ile ön kastırılmış damarlardaki ACh (10⁻⁶ M) ile oluşan gevşeme yanıtları incelenmiştir (Şekil 4.16.). Yanıtlar değerlendirildiğinde L-NAME'in gevşeme yanıtlarını azalttığı saptanmıştır; gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.



Şekil 4. 20. L-NAME inkübasyonu sonrası ACh ile oluşan gevşeme yanıtları: Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

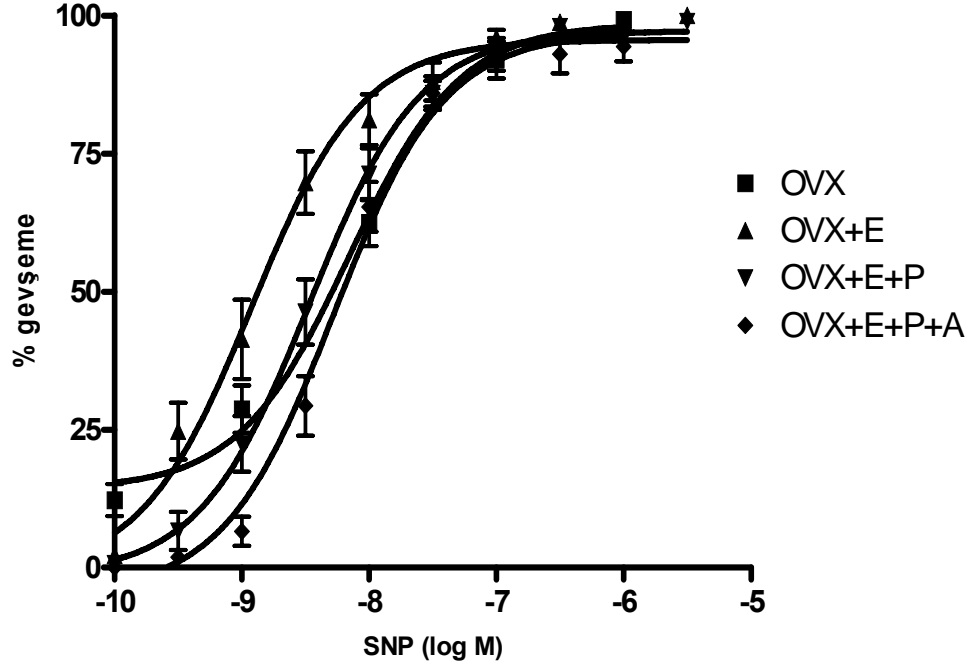
Çizelge 4.7. L-NAME inkübasyonu yapılan damarlarda asetilkolin pD₂ değerleri ve inkübasyonsuz elde edilen yanıtlarla inkübasyon sonrası elde edilen yanıtlarda gözlenen % değişim

	n	pD ₂	% değişim
OVX	7	7.17±0.37	-93,65
OVX+E	7	6.42±0.36	-75,83
OVX+E+P	7	6.90±0.34	-93,48
OVX+E+P+A	6	7.71±0.45	-97,28

4. 3. 6. SNP ile Elde Edilen Kümülatif Konsantrasyon-Yanıt Eğrileri

Deney gruplarından elde edilen izole aortaların FE' nin EC₈₀ dozu (10⁻⁶ M) dozu ile

ön-kastırılmasının ardından, sodyumnitro prussiyadın (SNP) artan dozlarının uygulanmasıyla gevşeme yanıtları elde edilmiştir. Gruplar arası gevşeme yanıtları incelendiğinde, maksimum gevşeme yanıtları ve pD_2 değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 4. 13).



Şekil 4. 22. SNP kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi: Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

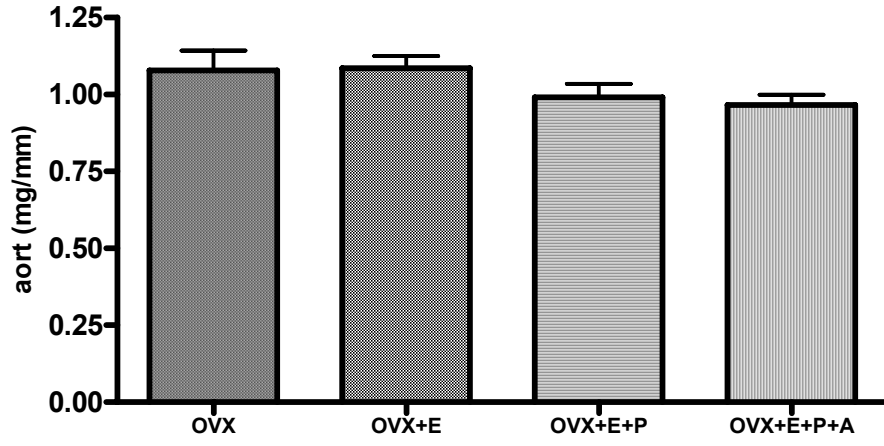
$P < 0.001$ ve t $P < 0.01$ vs. OVX.

Çizelge 4. 8. SNP pD_2 değerleri

	n	pD_2
OVX	10	8.2 ± 0.08
OVX+E	10	8.79 ± 0.22
OVX+E+P	10	8.50 ± 0.13
OVX+E+P+A	8	8.2 ± 0.07

4. 3. 7. Damar ağırlıklarının uzunluklarına oranı

Deney sonunda deneylerde kullanılan damar halkaları organ banyosundan çıkartılıp tartılmış ardından uzunluğu ölçülmüş ve bu değerler aşağıdaki grafikte g/mm olarak oranlanmıştır. Gruplar arasında bu bakımdan anlamlı fark görülmemiştir.



Şekil 4. 23. İzole aort uzunluğunun ağırlığına oranı: Overektomi yapılan (OVX) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen tedavili (OVX+E) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen ve progesteron tedavili (OVX+E+P) grup (n=10), overektomi yapılan östrojen, progesteron ve atorvastatin tedavili (OVX+E+P+A) grup (n=8)

5. TARTIŞMA

Kadınlarda, kardiyovasküler hastalık (KVH) görülme sıklığının menopozdan sonra arttığı uzun zamandır bilinmektedir (Wenger ve ark., 1993). ÖYT'nin epidemiyolojik (Bush 1990, Stampfer ve Colditz 1991) ve anjiyografik çalışmalarda (Gruchov ve ark., 1988; Sullivan ve ark., 1988) kardiyovasküler hastalık riskini %50 düşürdüğü görülmüştür. HYT'nin vasküler reaktivite üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir (Van Buren ve ark., 1992; Wilcox ve ark., 1997). Östrojen, kardiyoprotektif etkisini dolaşımdaki lipid ve lipoprotein konsantrasyonları, koagülasyon ve fibrinolitik sistem, antioksidan sistemler gibi birçok mekanizma aracılığıyla göstermektedir (Nsar ve Breckwoldt, 1998, Samsioe 1994). Buna karşın yakın zamanda gerçekleştirilen geniş çapta randomize klinik çalışmalar östrojenin kardiyoprotektif etkisi hakkında şüphelerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (Hulley ve ark., (HERS) 1998, Os ve ark., 2000). Bununla birlikte böyle bir tedavinin endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser riskini de artırdığı da gösterilmiştir. Bu riski azaltmak için östrojen tedavisine progestinlerin eklenmesi yoluna gidilmiştir; ancak, bazı progestinler YDL-K konsantrasyonlarında azalma gibi lipid profilinde bozulmaya neden olan bir yan etki göstermektedir (O'Brien ve Nguyen 1997, Tikkanen 1996). Bu yüzden östrojen ve progesteronun birlikte kullanıldığı bir tedavi şekli tek başına östrojenle elde edilen kardiyovasküler yararı lipid profilinde yaptığı olumsuz değişiklikler nedeniyle potansiyel olarak azaltabilmektedir.

Kardiyovasküler olayların görülme sıklığı; HDL-K düzeyinde artış ile TK ve DDL-K seviyelerinde düşüş sağlayan statinlerle (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) azaltılabilmektedir (Downs, 1984). Bu etkide statinlerin endotel fonksiyonu, hücre proliferasyonu, oksidan/antioksidan sistemler, enflamasyon göstergeleri gibi mekanizlarda oluşturduğu değişikliklerin rolü bulunmaktadır (Davingon 2004; Wolfrum ve ark., 2003). Yaptığımız çalışmada hem ÖYT ile HYT'nin etkileri hem de HYT'nin HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinden atorvastatin ile kombine tedavisinin Wistar sıçanlarda menopozla ortaya çıkan kardiyovasküler riski azaltma yönündeki etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

5. 1. Deneysel hayvanların genel özellikleri

Deneysel süresince kullanılan hayvanların beden ağırlıkları iki hafta bir ölçülerek 10 hafta boyunca takip edilmiştir. Beden ağırlıkları bakımından gruplar karşılaştırıldığında, OVX grubuna göre yalnızca OVX+E grubunda anlamlı düşüş görülmüştür. OVX grubuna göre diğer tedavi grupları arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer çalışmalarda OVX grubuna ait beden ağırlığı artışının östrojenle geri çevirilebildiği gösterilmiştir (Mohamed ve Abdel-Rahman 2000, Rosenkranz ve ark., 1998). Ayrıca östrojen tedavisiyle fiziksel aktivitelerde de artış olduğu bulunmuştur (Hertrampf ve ark., 2006). OVX yapılan gruplarda beden ağırlığının kontrol gruplarına göre arttığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Momi ve ark., 2003). İnsan çalışmalarında menopozun yağ kütlesini artırdığı, menopozun kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendroma kadar ilerleyen genel durum bozukluklarına sebep olduğu ortaya konmaktadır (Poehlman ve ark., 1995, Spencer ve ark., 1997, Carr, 2003). Premenopozal kadınlar ve postmenopozal kadınlar arasında yapılan bir çalışma sonucunda östrojenin beden kitle indeksi üzerine etkisinin olabileceği de görülmektedir (Chu ve ark., 2006).

Gruplar arasında beden ağırlıklarının yanı sıra kan glukoz değerleri de karşılaştırılmıştır. OVX grubunda ölçülen kan glukoz düzeyleri diğer gruplardan yüksek olsa da anlamlı bir fark bulunmamıştır. Vücut ağırlığı ve kan glukoz düzeyleri beraber değerlendirildiğinde iki parametre bakımından da OVX grubu yüksek değerler göstermektedir. Postmenopozal kadınlarda kilo artışı ile insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada östrojen tedavisinin BMI ve kilo artışı düşürdüğü, insülin duyarlılığını değiştirmediği görülmüştür (Zang ve ark., 2006).

Çalışmamızda tail-cuff yöntemi ile ölçülen kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark görülmüştür. Sıçanlarda östrojen progesteron ve atorvastatin kombine tedavisinin kan basıncı üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışma medline’da yer almamaktadır. Ancak HT ile kan basıncının değerlendirildiği

pek çok yayın bulunmaktadır. Sıçanlarda overektomi oluşturduktan sonra HT yapılan çalışmalarda kan basıncı değerleri bakımından çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bir çalışmada östrojenin barorefleks mekanizması üzerinde iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir (El-Mas ve Abdel-Rahman 1998). Tsang ve arkadaşlarının *tail cuff* yöntemiyle kan basıncı değerlerini ölçtüğü çalışmada östrojen tedavisiyle overektomi yapılan grup arasında anlamlı fark bulunamamasına karşın (2004), Lam ve arkadaşlarının yine aynı yöntemle yaptıkları çalışmada kan basıncı değerlerinin overektomi ile arttığı ve östrojen tedavisiyle azaldığı görülmüştür (Lam ve ark., 2006). İnsanlarda yapılan çalışmalarda genel klinik bulgular değerlendirildiğinde östrojenin kan basıncını değiştirmedeği, buna karşın geniş çaplı çalışmalarda östrojenin diyastolik kan basıncını 2-3 mmHg kadar düşürdüğü görülmektedir (Lobo 1987). Östrojen ve progesteron kombine tedavisinin postmenopozal kadınlarda diastolik kan basıncını düşürdüğünü gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Wong ve ark., 2005). Bu bulgular arasındaki farklılık büyük ölçüde kan basıncı ölçme metodlarının farklı olmasından, hayvan modellerinden (hipertansif veya normotansif modellerden yararlanılmasından) ve kullanılan hormon çeşidinden kaynaklanıyor olabilir.

2. Biyokimyasal Bulgular

Lipid ve lipoprotein metabolizması aterosklerotik plak oluşumu ve tromboz görülme sıklığını arttırabileceğinden kardiyovasküler olaylarla ilgili önemli bir göstergedir. Bu yüzden deney gruplarının lipid profilleri de değerlendirilmiştir. Lipoprotein metabolizması gruplar arasında karşılaştırılırken, ateroskleroz oluşumuna neden olacak bir profilin sağlıklı değerlendirilebilmesi için aterosklerotik indeks I (TK/YDL-K) ve aterosklerotik indeks II (DDL-K/YDL-K) oranlarından elde edilen değerler kullanılmaktadır (El-Swefy ve ark., 2002). Ayrıca son zamanlarda serum YDL-K değerlerinin kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde bağımsız ve önemli bir parametre olduğu savunulmaktadır (Fruchart ve ark., 2002). Bu yüzden çalışmamızda serum aterosklerotik indeks I, II ve YDL-K konsantrasyonu bakımından da gruplar arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. OVX+E+P+A grubunda aterosklerotik

indeks I değeri diğer bütün gruplardan düşük, OVX+E grubunda bu değer en yüksek olarak saptanmıştır. Aterojenik indeks II değeri OVX+E+P+A grubunda en düşük, buna karşın OVX+E+P grubunda diğer bütün gruplardan anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuştur. YDL-K değerinin ise OVX+E+P+A grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz bulgular HYT ile oluşan lipid metabolizmasında görülen aterojenik eğilimi; atorvastatin kombinasyonunun düzeltildiği ve koruyucu etkinliği olan YDL-K düzeylerini de yükselttiğini göstermektedir. Benzer sonuçlar gerek hayvan modellerinde gerekse insan çalışmalarında gösterilmiş (Faludi ve ark., 2004, El-Swefy ve ark., 2002) olsa da lipid göstergelerinin değerlendirildiği çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bazı araştırmacılar östrojen progesteron statin kombinasyonunun serum lipid değerlerini statinlerden daha fazla düzelttiğini (Darling ve ark., 1999) göstermektedir. Lemay ve arkadaşları ise pravastatin ve HRT kombinasyonunun LDL konsantrasyonlarında; pravastatinin tek başına oluşturduğundan daha fazla bir düşüşe neden olduğunu göstermektedir (2001). Özsener ve arkadaşları da pravastatin ve pravastatin+HRT kombine kullanımın lipid değerleri bakımından farklı olmadığını savunmaktadır. (Özsener ve ark., 2001). Sonuçlardaki bu farklılıklar HYT uygulamasında kullanılan hormon çeşitlerine ve kombinasyon yapılan statin türevine ve tedavi süresine bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Deney grupları arasında ovariectomi ve HYT'nin başarısını kontrol etmek amacıyla hayvanlardan alınan plazma örneklerinde östrojen ve progesteron düzeyleri ölçülmüştür. OVX grubunda plazma östrojen düzeylerinde belirgin düşüş gözlenirken, östrojen tedavisi yapılan diğer gruplarda östrojen düzeyleri anlamlı olarak OVX grubundan yüksek bulunmuştur. Benzer sonuçlar daha önce yapılan birçok araştırmada gösterilmiştir. (Moien-Afshari ve ark., 2003; Tsang ve ark., 2004; Verhaeghe ve ark., 1997). Ancak bulunan plazma östrojen düzeyleri yapılan tedavinin şekline, dozuna, uygulama yoluna ve süresine göre değişiklik göstermektedir (Moien-Afshari ve ark., 2003). Ayrıca plazma progesteron düzeyleri de ölçülmüş ve gruplar arasında fark görülmemiştir. HYT yapılan çalışmaların pek çoğunda progesteron düzeyleri ölçülmemiş (El-Swefy ve ark., 2002, Andersen ve ark., 1999) çok az sayıda çalışma HYT sonrasında serum progesteron düzeylerini

değerlendirmiştir. Çalışmalarda HYT yapılan gruplarda kullanılan progesteron tipine göre serum progesteron düzeylerinin arttığı veya değişmediği gösterilmiştir (Minshall ve ark., 1989, McNeill ve ark., 2002). Sonuçlarımızda progesteron düzeylerinin tedavili gruplarda yüksek olduğu halde istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması progesteronun farklı plazma proteinlerine bağlanması, kullanılan progesteron tipinin yarılanma ömrünün az olması ve plazma progesteron miktarının son progesteron verilme zamanından iki hafta sonra ölçülmesi dolayısıyla ortaya çıkmış olabilir (Brunton L.L. ve ark., 2005).

5. 3. Farmakolojik Bulgular

KCl ile kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri çıkarılmış ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. OVX grubunda E_{max} değerinin en yüksek olduğu görülmüştür. Tedavi grupları E_{max} değeri bakımından değerlendirildiğinde OVX grubuna göre en fazla düşüşün OVX+E ($P<0.001$) grubunda olduğu görülmüştür. Diğer iki grupta (OVX+E+P ve OVX+E+P+A) ise kasılma yanıtlarda OVX grubuna göre daha az düşüş ($P<0.01$) bulunmuştur. Ekstraselüler K^+ iyonunun artışına bağlı olarak membran depolarizasyonu, voltaja bağlı Ca^{+2} kanal aktivitesini artırarak kasılma yanıtlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Tsang, 2004). OVX grubunda KCl ile kasılma yanıtlarında görülen bu artış, damarlarda voltaj bağımlı Ca^{+2} kanal aktivitesinin östrojen eksikliği nedeniyle artırmasına bağlı olabilir (Tsang, 2004). Crews J.K. ve Khalil R.A. nın yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir(1999). Östrojen tedavisi ise voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının aktivitesinin azalmasına neden olarak KCl ile elde edilen kasılma yanıtlarının düşük bulunmasına neden olmaktadır (Pedersen ve ark. 2006, Nakajima ve ark 1995, Sudhir ve ark. 1997; Andersen ve ark. 1999). Başka çalışmalarda A7r5 hücre kültürü (Collins ve ark., 1995, 1998) ve sıçan aortik düz kas hücre kültüründe (Johnson ve ark., 1997) östrojenin Ca^{+2} kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir. Kardiyovasküler sistemde L tipi voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının yoğunluğunun ovariectomi ile arttığı, östrojen

tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir (Patterson ve ark., 1998).

Reseptör-aracılı Ca^{+} kanalları (RAKK) ve voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları (VBKK) olmak üzere damar düz kasında iki tip Ca^{+2} kanalı bulunmaktadır. ROCC'ları FE ile ve VDCC ise yüksek konsantrasyonda K^{+} iyonu ile aktive edilebilir (Xiong ve Sperelakis, 1995). RAKK ve VBKK aracılığıyla ekstraselüler sıvıdan intraselüler sıvıya Ca^{+2} girişi ve sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınması sonucu intraselüler sıvıda Ca^{+2} miktarı artmaktadır; bu durum damar düz kasının kasılmasıyla sonuçlanmaktadır (Khalil ve van Breemen 1988). FE gibi agonistlerle α -adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu bu kasılmaya neden olurken; ikinci ulak olarak fosfolipaz-C'nin aktivasyonunu stimüle etmekte ve fosfotidil inositol 4,5 bifsifatın; inositol 1,4,5 trifosfat (IP_3) ve diaçilgliserole (DAG) hidrolizini artırmaktadır (Berridge ve ark., 1984). IP_3 intraselüler depolardan Ca^{+2} salınımını stimüle etmekte, DAG ise proteinkinaz-C'yi stimüle ederek hücre içi Ca^{+2} miktarını artırmaktadır (Nishizuka 1992, Kanashiro ve Khalil 1998). Yaptığımız çalışmada FE'nin kümülatif dozlarını kullanarak bu etkilerin gruplar arasında değişimini inceledik. Deney gruplarında FE ile kasılma boyutları karşılaştırıldığında OVX grubunda en yüksek kasılma yanıtları gözlenirken, en düşük yanıtlar OVX+E grubunda ortaya çıkmıştır ($P<0.001$), OVX grubuna göre karşılaştırıldığında OVX+E+P+A grubunda da kasılmaların anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür ($P<0.05$). Yapılan çalışmalarda östrojen ve progesteronun izole aorta preparatlarına ekzojen olarak verilmesi FE ile stimüle edilen hücre içine Ca^{+2} girişini inhibe etmektedir (Crews ve Khalil 1999). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan farklı olarak Zhang Y. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada östrojen tedavisinin FE ile elde edilen kasılma yanıtlarını değiştirmedeği gözlene de Meyer ve arkadaşları uzun süreli ÖYT'nin FE ile kasılma yanıtlarını azalttığını gözlemlemişlerdir (Zhang ve ark., 1999, Meyer ve ark., 1997). Aynı zamanda norepinefrin ile ÖYT alan grupta overektomi grubuna göre artmış kasılma yanıtı bulan araştırmacılar da bulunmaktadır (Bellosta ve ark., 2000). Yapılan çalışmalar östrojenle α adrenerjik reseptör duyarlılığının östrojen tarafından azaldığını da göstermektedir (Zhang ve ark., 1999) . Bunun dışında östrojen hedef dokulardaki etkilerini, genomik ve non-genomik etkiler aracılığıyla göstermektedir (Crews ve Khalil 1999). Bizim çalışmamızda östrojen ve progesteron

uygulaması organ banyosuna direkt eklenerek değil, deney hayvanlarına tedavi şeklinde verilerek gerçekleştirildiği için büyük olasılıkla steroidlerin hızlı non-genomik etkilerinden çok genomik etkilerinin ortaya çıkması söz konusu olacaktır. OVX+E+P grubunda OVX+E grubundaki kadar kasılma yanıtlarında düşüş gözlenememesi, progesteronun L-tipi voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının ekspresyonunun azalması nedeniyle ortaya çıkıyor olabilir (Pedersen ve ark 2006). Bulgularımızda OVX+E+P+A grubunun da azalmış FE kontraksiyonu göstermiş olması statinlerle yapılan diğer in-vitro çalışmalarda da gösterilmiştir. Simvastatinin FE kasılma boyutlarını düşürdüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Ceylan ve ark 2004; Yada ve ark., 1999, Tesfamariam ve ark., 1999). Statinlerin vasküler yatakta kolesterol düşürücü etkisinden daha güçlü vasküler etkilere sahip olduğuna dair kanıtlar da bulunmaktadır (Hughes 1996). Daha önceki çalışmalarda statinlerin düz kas hücrelerinde Ca^{+2} girişini azalttığı da gösterilmiştir (Ng ve ark., 1994). Bu statinlerin sitozolik serbest Ca^{+2} düzeylerini azaltarak düz kas sinyal transdüksiyonunu azaltığının göstergesi olabilir (Tefamariam ve ark., 1999).

Asetilkolin kümülatif konsantrasyon yanıt eğrileri değerlendirildiğinde en yüksek boyutlu gevşemenin OVX+E grubunda gerçekleştiği ve bunun OVX grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($P < 0.001$). OVX+E+P+A grubuna ait gevşeme değerleri OVX grubuna göre fazla gibi görünse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P > 0.05$). OVX+E+P+A grubuna ait gevşeme değerlerinin OVX+E grubuna ait değerlerden düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Östrojenin akut ve uzun dönemli vazodilatör etkileri; endotelden NO üretimine aracılık ederek ve NO sentezinin inhibiyonu azaltarak ortaya çıkmaktadır. Endotel hücrelerde östrojenin hücre içi serbest Ca^{+2} konsantrasyonunu artırdığı bunun da endotelden salınan NO sentezinin artmasına yol açtığı savunulan çalışmalar da bulunmaktadır (Stefano ve Peter 2001). Fizyolojik konsantrasyonlarda östrojen NO ve siklik guanozin monofosfat yolağına bağlı Ca^{+2} la aktive olan K^{+} kanallarının açılmasını uyarmaktadır (White ve ark., 1995) böylece düz kas hücreleri gevşemekte ve vazodilatasyonu artırmaktadır. Buna ek olarak östrojen damar düz kasında voltaj bağımlı L-tipi Ca^{+2} akımını inhibe etmek, adenilat siklaz aktivitesini uyarmak ve cAMP ve adozin sentezini artırmak gibi başka

mekanizmalar aracılığıyla da vazodilatasyonu artırıyor olabilir (Nakajima ve ark., 1995).

Damar endoteli gevşetici ve kastırıcı ajanlar üreterek damar tonusu üzerinde önemli rol oynamaktadır. Sitolitik Ca^{+2} konsantrasyonu bu ajanların üretiminde önemli rol oynamaktadır (Vanhoutte ve ark., 1988). Endotel hücrelerin çoğunda voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının olmadığı ve endotel hücrelere Ca^{+2} influksunun diğer Ca^{+2} giriş mekanizmaları aracılığıyla gerçekleştiği bilinmektedir (Busse ve ark., 1988). Damar tonusunun düzenlenmesinde de kalsiyum iyonunun $[Ca^{+2}]_i$ önemli rolü bulunmaktadır. Fakat ÖYT ve HYT ile atorvastatin kombinasyonunun Ca^{+2} üzerindeki düzenleyici rolü hakkında bir çalışma bulunmamaktadır. Hücre içi ve hücre dışı Ca^{+2} etkisini karşılaştırmak amacıyla Ca^{+2} suz (*calcium free*) ortamda inkübe edilen aort preparatlarına önce tek doz FE ardından $CaCl_2$ verilerek, oluşan geçici kasılma yanıtları incelenmiştir. Tek doz FE değerleri OVX grubuna göre yalnızca OVX+E grubunda anlamlı olarak azalmış ($P<0.001$), $CaCl_2$ ile oluşan kasılma yanıtları bakımından ise gruplar arasında bir fark bulunamamıştır ($P>0.05$). Kalsiyumsuz ortamda FE ile oluşturulan geçici kasılmalar genellikle IP_3 aracılı hücre içi depolardan Ca^{+2} salınımı ve $CaCl_2$ ile elde edilen kasılmalar ise hem Ca^{+2} ile aktive olan intraselüler Ca^{+2} salınımını (CRAC=Calcium Released Activated Ca^{+2}) hem de ekstraselüler Ca^{+2} girişinin etkisini incelemek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca çalışmamızda hücre içi Ca^{+2} depolarının kasılma yanıtlarına etkisini araştırmak amacıyla kalsiyumsuz ortama TH eklenerek inkübasyon yapılmış ardından tek doz FE ile oluşan geçici kasılma sağlanmıştır. Bu yanıtlar gruplar arasında karşılaştırılmıştır. OVX+E, OVX+E+P ve OVX+E+P+A grubunda OVX grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla $P<0.001$, $P<0.05$, $P<0.01$). TH bir mikrozomal Ca^{+2} -ATPaz inhibitörüdür. TH ve diğer intraselüler Ca^{+2} ATPaz inhibitörleri endotel hücrelerinde boşalmış olan hücre içi Ca^{+2} depolarının yeniden dolmasına engel olur. Endotel hücrelerde TH ile kalsiyumsuz ortam kullanılarak dışardan Ca^{+2} girişi engellenmiş olduğundan, kalsiyumsuz ortam ve TH inkübasyonu ardından FE ile elde edilen kasılma yanıtları hücrenin koruduğu Ca^{+2} un etkisiyle gözlenmektedir bu nedenle oluşan kasılma yanıtlarında geçici kasılma yanıtları olarak nitelendirilmektedir (Huang ve ark.,

2000). Elde ettiğimiz sonuçlar bir araya getirildiğinde 1) overektominin intraselüler Ca^{+2} düzeyini artırdığı, 2) östrojenin Ca^{+2} akımlarını antagonize eden etkisine bağlı olarak hücre içi Ca^{+2} düzeyini azalttığı, hücre dışından Ca^{+2} influksusu üzerine ise belirgin bir etkisinin olmadığı; 3) progesteron ilavesinin ise östrojenin etkisini ortadan kaldıracak şekilde hücre içi Ca^{+2} iyon konsantrasyonunu artırdığı fakat hücre dışından Ca^{+2} influksusu üzerine belirgin etkisinin olmadığı, 4) atorvastatin kombinasyonunun progestinle değişen Ca^{+2} düzeylerini değiştirmedeği; 5) ayrıca overektominin hücre dışından Ca girişini artırdığı bu etkinin HT ile geri çevrilebildiği söylenebilir. Bu konuda domuz aortik endotel hücrelerinde yapılan çalışmalarda TH ve endotelin-1 (ET-1) ile artan Ca^{+2} 'un progesteron ile azaltıldığını bunun esas olarak Ca^{+2} influksunun engellenmesiyle ortaya çıktığı fakat hücre içi Ca^{+2} salımında bir değişikliğin olmadığını gösteren çalışmalar bulunmasına karşın (Toshima ve ark., 2000) sonradan progesteron ilavesinin sıçan torasik aortunda norepinefrinle oluşturulan kasılmalarında oluşturduğu düşüşün voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarından çok diğer Ca^{+2} influksuna ait mekanizmalar aracılığıyla gösterdiği düşünülmektedir (Perusquia M ve ark., 1996). (Collins ve ark., 1993, Han Shu-Zhong ve ark., 1995).

Çalışmamızda kalsiyumsuz ortama TH varlığında FE ile geçici kasılma yanıtları elde edildikten sonra $CaCl_2$ ile kasılma boyutları da incelenmiştir. Bu şekilde hücre içi Ca^{+2} 'un etkisi ortadan kalktıktan sonra ekstraselüler Ca^{+2} un etkisini incelemek amaçlanmıştır. Elde edilen değerler incelendiğinde gruplar arasında fark bulunmadığı görülmüştür. Zakharov S.I. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda damar endotel hücreleri ve dietilstilbesterol (sentetik östrojen analogu) kullanılarak elde edilen bulgulara benzer şekilde, sonuçlarımız kalsiyumsuz ortamda TH varlığında östrojenin TH-le indüklenen *capacitative* Ca^{+2} influksunu azalttığı; CRAC(*Calcium release activated Calcium*) akımını azalttığı söylenebilir(2004) .

Endotelyal NO damar tonusunu azaltarak; damar duvarını spazma, tromboza ve aterosklerotik değişikliklere karşı koruyucu rol oynamaktadır. Endotel fonksiyonunu bozulduğu zaman damar tonusunun, platelet ve lökositlerin adhezyonunun arttığı kabul edilmektedir (Rakıcı ve ark., 2005). Çalışmamızda L-NAME ile inkübasyon

yapılarak gruplar arasında NO üretimi bakımından karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır. OVX+E+P+A grubunda OVX grubuna göre kasılma yanıtlarında anlamlı artış görülmüştür ($P<0.01$). Yine OVX+E+P+A grubuna göre OVX+E grubu da anlamlı olarak düşük kasılma göstermiştir. Bu bulgular overektominin endotel kaynaklı NO üretiminde azalmaya neden olduğu; HYT+atorvastatin kombine tedavisinin NO üretiminde belirgin artış sağladığı şeklinde yorumlanabilir. ÖYT ve HYT’de L-NAME ile inkübasyon sonrasında kasılma yanıtlarında artış gözlene de anlamlı bulunamamıştır. Postmenopozal kadınlarda östrojenin endotelden salınan NO üretimini artırabileceği ve böylece vazomotor aktiviteyi düzeltebileceği ve progesteronun bu yararlı etkiyi bozabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (Jokela ve ark., 2003). Östrojenin kümülatif gevşeme cevabının L-NAME inkübasyonu ile azalması da östrojenin NO üretiminde artışa neden olduğu şeklinde yorumlanabilir (Wynne ve ark., 2004). Atorvastatin ile eNOS sentezinde artış olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Feron ve ark., 2001). L-NAME inkübasyonu yapılan aort preparatları Ach ile kümülatif konsantrasyon yanıt eğrileri bakımından da karşılaştırılmış; gruplara arasında anlamlı fark bulunamamıştır. OVX+E grubunda hafifçe görülen gevşeme yanıtı istatistiksel olarak anlamlı değildir. L-NAME NOs inhibitörü olduğundan NO üretimini enzim düzeyinde bloke etmektedir. Ach ile endotelden NO salınmasına bağlı gevşeme yanıtları oluştuğundan L-NAME inkübasyonu doz bağımlı şekilde bu gevşeme yanıtlarını azaltmaktadır.

Çalışmamızda aortik halkaların bulunduğu organ banyolarına indometazin konarak, siklooksijenaz yolağı değerlendirilmiştir. OVX grubunda bu yanıtlar yüksemiş görüle de istatistiksel olarak gruplar arasında fark bulunamamıştır. Çalışmalar da overektominin indometazin inkübasyonu ile kasılma yanıtlarını anlamlı olarak arttırdığı, dolayısıyla overektomi sonucu vazokonstriktör prostanooidlerin damarlar üzerinde etkisinin arttığı veya HT’nin prostanooidlerin vazokonstriktör etkisini inhibe ettiği; prostasiklin sentaz stimülasyonu azalttığı sonucuna varılan çalışmalar bulunmaktadır . (Bianchi ve ark 2006, Chang ve ark., 1980). Ovaryumdan salınan steroidal hormonların vazokonströkt prostanooidlerin salınmasını değiştirdiği daha önce bildirilmiştir (Paredes-Carbajal ve ark., 1995; Fulton ve Stallone 2002). Buna

karşın vazokonstrüktör prostanoid yolağında östrojenin içeriği açıklığa kavuşmamıştır. Bu mekanizma bakımından HT ve atorvastatin kombinasyonu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Gruplar FE ile ön kasılma sağlandıktan sonra SNP'nin kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri bakımından da birbiriyle karşılaştırılmıştır ve gruplar arasında fark bulunamamıştır. SNP değerlerinin farklı olmaması Ach kümülatif konsantrasyon yanıt eğrilerinden elde edilen sonuçlarla birlikte değerlendirilirse, Ach ile elde edilen sonuçlar üzerinde damar düz kasının etkisinin olmadığı; elde edilen gevşeme cevapların yalnızca endotelden salınan NO'in gruplar arasındaki farkına bağlı değişik cevaplar gösterdiğini düşündürmektedir.

Sonuçlar bir araya getirildiğinde genel özellikler (beden ağırlığı, kan basıncı, kan glukoz düzeyleri) üzerinde; overektominin olumsuz yönde bir eğilim ortaya çıkardığı, biyokimyasal bulguların; HRT+atorvastatin kombinasyonun progesteron ile bozulan lipid değerlerini anlamlı ölçüde düzelttiği ve aterojenik göstergeler üzerinde belirgin iyileşme oluşturduğu. vasküler reaktivite çalışmalarında ise; overektominin damar yanıtlarını NO üretiminde azalma ve gerek Ca^{+2} salımında gerekse Ca^{+2} influksunda artmaya bağlı olarak bozduğu; overektomi sonrasında uygulanan tedavi rejimleri arasında NO sentezini HRT+atorvastatin kombinasyonunun HRT grubuna göre artırdığı ancak Ca^{+2} giriş mekanizmalarını düzeltmediği; ÖYT tedavisinin hem NO üretimini arttırarak hem de Ca^{+2} salınma mekanizmalarını düzelterek vasküler reaktivite yanıtları üzerinde HYT+atorvastatin tedavisinden daha belirgin düzelmeye ortaya koyduğu görülmektedir. HYT'nin ise tek başına vasküler mekanizmaları ÖYT'den belirgin olarak daha az düzelttiği söylenebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde dünyada önde gelen ölüm sebeplerinden birisidir. Kadınlarda özellikle postmenopozal dönemde görülme sıklığının artması östrojen eksikliği ile kardiyovasküler hastalık riski arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Östrojenin kardiyoprotektif rolü plazma lipoproteinleri, oksidatif stres, hemostatik sistem, inflamasyon reaksiyonları ve NO aracılığı ile vasküler sistem üzerindeki etkilerinden kaynaklanmaktadır. Buna karşın ÖYT'nin endometrial hiperplazi ve endometrial karsinoma riskini arttırdığı gösterilmiştir. HYT'nin ise endometriyumda görülen riskleri azaltmasına karşın lipid metabolizmasında trigliserid düzeylerini arttırması, YDL kolesterol düzeylerini azaltması gibi bazı yan etkileri olduğu saptanmıştır. Bu yüzden HRT nin ÖYT'nin oluşturduğu kardiyovasküler yararları azalttığı ileri sürülmektedir.

Atorvastatin, kolesterol sentezinde anahtar enzim olan 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A redüktaz'ı inhibe ederek total kolesterol, trigliserit, DDL düzeylerinde azalmaya yol açan ve dislipidemi tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Çalışmamızda HYT 'de oluşan lipid bozukluklarını düzeltmesi amacıyla HYT ile kombine edilmiştir. Deneylerimizden elde edilen sonuçlar HYT'de kanser gelişimi önlemek için kullanılan progesteronun damar yanıtlarını bozduğu, atorvastatin ile kombine kullanıldığında dahi HRT 'le bozulan yanıtların tamamen geri çevrilemediğini ortaya koymaktadır. Yapılan çalışmaların büyük bir kısmı konjuge östrojen preparatları ve MPA ile yapılmışken bu çalışmada östradiol valeriat ve norgestrel HYT olarak kullanılmıştır. Çalışmamızda ÖYT 'nin uygulanan tedavi rejimleri arasında en etkili tedavi yöntemi olduğu., HYT ile bozulan aterosklerik indeksin atorvastatin ilavesiyle düzelmesine karşın ve vasküler yanıtların tedavisinde HRT atorvastatin kombinasyonunun östrojen kadar etkili olmadığı görülmüştür.

Bulgularımız HYT'de kullanılacak olan progesteron türevinin çok önemli olduğunu göstermiş, androjenik özellik göstermeyen progestin analoglarıyla HYT

oluşturulduktan sonra atovastatin ile kombine edildiğinde yanıtlar incelenmesinin daha uygun olabileceği yaklaşımını doğurmuştur.

Ayrıca östrojenle elde edilen kardiyoprotektif etki spesfik östrojen reseptör modulatörleri (SERM) kullanılarak kanser riski elimine edilerek güvenli bir hale getirilebilir.

ÖZET

Overektomize sıçanlarda hormon yerine koyma tedavisinin atorvastatin ile kombinasyonunun kardiyovasküler sistem üzerinde etkisinin araştırılması.

Post menopozal kadınlarda östrojen yokluğunun neden olduğu bazı metabolik ve vasküler değişikliklere bağlı olarak kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkma sıklığı artmaktadır. Östrojen yerine koyma tedavisi (ÖYT) lipid metabolizmasını ve endotel fonksiyonları düzenleyerek kardiyoprotektif etkiler göstermektedir. Buna karşın endometriyal hiperplaziye neden olarak endometriyal kanser riskini artırmaktadır. ÖYT'ne progestinlerin eklenerek oluşturulan hormon yerine koyma tedavisi (HYT) endometrial kanser riskini düşürmekte fakat lipid metabolizmasında değişiklikler meydana getirerek EYT'nin kardiyoprotektif etkisini azaltmaktadır. Bu yüzden çalışmamızda HRT ve hipolipidemik bir ajan olarak geniş çaplı kullanım yeri olan atorvastatin (3-hidroksi 3-metil glutaryl koenzim-A redüktaz inhibitörü) kombinasyonunu kullandık, HYT ve ÖYT tedavilerini overektomize sıçanların genel özellikleri, vasküler fonksiyonu bakımından karşılaştırarak bu tedavi rejimlerinin kardiyoprotektif etkilerinde bir değişiklik olup olmadığını inceledik. Overektomize Wistar sıçanlar dört gruba ayrılmıştır. 1. Overektomize kontrol grup (OVX) 2. ÖYT'li grup (OVX+E) 3. HYT'li grup (OVX+E+P) ve 4. HYT + atorvastatin tedavili grup (OVX+E+P+A). Tedavi rejimleri hayvanlara overektomi uygulandıktan 10 gün sonra başlatılmış ve 10 hafta boyunca uygulanmıştır. Bu süre sonunda bütün grupların beden ağırlıkları, kan basınçları, kan glukozları, plazma lipid düzeyleri, östrojen ve progesteron seviyeleri ölçülmüştür. Çeşitli agonistlerle inkübe edilen izole torasik aorta preparatlarında vasküler reaktivite cevapları isometrik olarak ölçülmüştür. OVX grubunda beden ağırlığında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Kan basıncı ve glukozu bakımından gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Plazma östrojen düzeyleri bütün gruplarda artmış gözlenirken, progesteron düzeylerinde değişiklik görülmemiştir. KCL ve fenilefrin (FE) ile konsantrasyon yanıt eğrileri değerlendirildiğinde, maksimum cevapların OVX grubunda artmış olduğu görülmüştür. Kasılma yanıtlarında maksimum azalma ERT grubunda gözlenirken, diğer iki tedavili grupta kasılma yanıtları daha az düşüş göstermiştir. Kalsiyumsuz ve TH ile inkübe edilen kalsiyumsuz ortamda FE ile kasılma yanıtlarının ÖYT grubunda anlamlı azaldığı gözlenirken diğer iki grupta anlamlı düşüş olmadığı görülmüştür. Bulgular L-NAME ile preinkübasyon yapılmış aort preparatlarında bütün gruplarda kasılma yanıtlarının arttığını göstermektedir fakat en fazla artış OVX+E+P+A grubunda gözlenmiştir. Ayrıca indometazınle preinkübasyon gruplar arasında anlamlı fark oluşturmamıştır. Fe ile önkastırma sağlanan preparatlarda Ach ile gevşeme yanıtlarında artış sırasıyla OVX+E, OVX+E+P+A, OVX+E+P gruplarında gözlenmiştir. SNP ile ilde edilen gevşeme yanıtları bütün gruplarda benzer bulunmuştur. Sonuçlarımız overektomize sıçanlarda ÖYT'nin diğer tedavi rejimlerinden daha çok vasküler fonksiyonları iyileştirdiğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler; aorta, atorvastatin, overektomi, östrojen, hormon yerine koyma tedavisi.

SUMMARY

The investigation of effects of combination of hormone replacement therapy with atorvastatin on cardiovascular system of ovariectomised rats

The incidence of cardiovascular diseases in postmenopausal women is increased due to some metabolic and vascular changes caused by deficiency of estrogen. Estrogen replacement treatment (ERT) induced cardioprotective effect by regulating lipid metabolism and endothelium functions. However, it increases the risk of endometrial carcinoma by causing endometrial hyperplasia. Addition of progestin to ERT is called hormone replacement treatment (HRT) and this treatment decreases the risk of endometrial carcinoma, but the atherogenic alterations in lipid metabolism decreases the cardioprotective effect of ERT. Because of these factors, in our study we used the combination of HRT with atorvastatin (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor), which is a widely used hypolipidemic drug, HRT and ERT to compare each of these treatments in their effects in general properties and vascular functions of ovariectomized rats to investigate whether this treatment caused any change in cardioprotective effects. Ovariectomized Wistar rats are divided into four groups. 1. Ovariectomized control group (OVX) 2. ERT group (OVX+E) 3. HRT group (OVX+E+P) 4. HRT + atorvastatin group (OVX+E+P+A). Treatment is started 10 days from the ovariectomy and continued for 10 weeks. At the end, all the groups' body weights, blood pressures, glucose, plasma lipid, estrogen and progesterone levels are measured. The vascular reactivity responses determined from isolated thoracic aorta preparations which are induced by various agonists are measured isometrically. A significant increase in body weight of OVX group are observed. Differences in blood pressure and glucose measurements are not observed between groups. Plasma estrogen levels are increased all of group with treatment but plasma progesterone levels are unchanged. When KCl and phenylephrine (Phe) cumulative concentration- response curves are evaluated, it is seen that maximum responses are increased in OVX group. The maximum decrease in contraction responses observed in ERT group, whereas a less decrease in contraction response occurred in two other groups. In Ca-free medium and thapsigargin preincubated Ca-free medium, it is observed that Phe contraction responses are decreased significantly in ERT group and it is also determined that there is not a significant difference between other two groups. It is observed that L-NAME preincubation increased Phe-induced contraction responses in all groups, besides the maximum increase is measured in OVX+E+P+A group. It is observed that indometacin preincubation made no statistical difference between groups is not obtained. In preparations, of aorta with Phe precontracted, increased ACh-induced relaxation responses are observed in OVX+E, OVX+E+P+A ve OVX+E+P treatment groups respectively. Values of relaxation responses obtained by SNP were similar in all of groups. Our results suggested that the ERT is better than other treatments in the improvement of vascular functions in ovariectomized rats.

Key words; aorta, atorvastatin, ovariectomy, estrogen, hormone replacement therapy.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Şafak

Soyadı: Ulusoylar

Doğum yeri ve tarihi: Kayseri 16/09/1980

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi: Önder Cad. 24/5 Mebusevleri/Ankara

tel: 0 312 215 61 74

II- Eğitimi

2005-2006: Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
(Araştırma Görevlisi)

2004-2006: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı
(Tezli Yüksek Lisans)

1999-2003: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Lisans)

1995-1998: Özel Coşkun Kız Lisesi

1992-1995: Merzifon Anadolu Lisesi

1991-1992: Mehmetçik İlkokulu

1987-1991: Fevzi Paşa İlkokulu

Yabancı dili: İngilizce

III- Ünvanları

2003: Eczacı

IV- Mesleki Deneyimi

2003-2004: Eczane Eczacısı

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

EASD

VI- Bilimsel ilgi Alanları

Hormon yerine koyma tedavisi

Statinler

VII- Bilimsel Etkinlikleri

18-22/06/2006: XIV International Symposium on Atherosclerosis. "Effects of chronically low-dose fluvastatin treatment in STZ-induced diabetic rats on vascular reactivity of aorta" Fiera di Roma, ROME/ITALY

03-07/2006: Tübitak Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı (kod: 2210)

KAYNAKLAR

- AMORE M, DI DONATO P, PAPALINI A, BERTI A, PALARETI A, FERRARI G, CHIRICO C, DE ALOYSIO D (2004) Psychological status at the menopausal transition: an Italian epidemiological study. *Maturitas*, **48**:115-124.
- ANDERSEN HL, WEIS JU, FJALLAND B, KORSGAARD N. (1999) Effects of acute and long-term treatment with 17-beta estradiol on the vasomotor responses in the rat aorta. *Br J Pharmacol* **126**:159-168.
- ANDERSON GL, LIMACHER M, ASSAF AR (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* **291**:1701-12.
- AUSTIN, C.E. (2000) Chronic and acute effects of oestrogens on vascular contractility. *J. Hypertens.* **18**: 1365-1378
- AYERS S, ABPLANALP W, LUI JH, SUBBIAH TR. (1998) Mechanism involved the protective effect of estradiol-17h on lipid peroxidation and damage. *Am J Physiol*; **274(E)**:1002- 8.
- BARBACANNE MA, RAMI J, MICHEL JB, SOUCHARD JP, PHILIPPE M, BESOMBES JP, BAYARD F, ARNAL JF. (1999) Estradiol increases rat aorta endothelium-derived relaxing factor (EDRF) activity without changes in endothelial NO synthase gene expression: possible role of decreased endothelium-derived superoxide anion production. *Cardiovasc Res.* **41(3)**:672-81.
- BARR DP, RUSS EM, EDER HA. (1952) Influence of estrogens on lipoproteins in atherosclerosis. *Trans Assoc Am Physicians.* **65**:102-13.
- BARRET-CONNOR E , BUSH TL (1991) Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA.*; **265(14)**:1861-7.
- BARRETT-CONNOR E, GRADY D. (1998) Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health*; **19**:55-72
- BARRETT-CONNOR E. (1997) Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation.*; **95**:252- 264.
- BATH PM, HASSALL DG, GLADWIN AM, PALMER RM, MARTIN JF. (1991) Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscler Thromb.* **11(2)**:254-60.
- BEDNAREK-TUPIKOWASKA G, BOHDANOWICZ-PAWLAK A, BIDZINSKA B, MILEWICZ A, ANTONOWICZ-JUCHNIEWICZ J, ANDRZEJAK R. (2001) Serum lipid peroxide levels and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in premenopausal and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* ;**15**:298-303.
- BEDNAREK-TUPIKOWASKA G, TUPIKOWSKI K, BIDZINKA B,(2004) Serum lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol*; **19**:57-63.
- BELDEKAS JC, SMITH B, GERSTENFELD LC, SONENSHEIN GE, FRANZBLAU C. (1981) Effects of 17 beta-estradiol on the biosynthesis of

- collagen in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Biochemistry*. 14; **20(8)**:2162-7.
- BELLOSTA, S., PAOLETTI, R. VE CORSINI, A. (2004), Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*, **109**: III50-III57.
- BELLOSTA, S., VIA, D., CANAVESI, M. HMG-CoA (1998) reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.*, **18**:1671-1678.
- BERRIDGE MJ, IRVINE R. (1984) Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature*. **312**:315–321.
- BLUM, A., CANNON, R.O., 1998. Effects of oestrogens and selective oestrogen receptor modulators on serum lipoproteins and vascular function. *Curr. Opin. Lipidol.* **9**: 575–586.
- BOGATY P, HACKETT D, DAVIES G, MASERI A. 1994 Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation*; **90(1)**:5-11.
- BOLEGO C., CIGNARELLA A., ZANCAN V., PINNA C., ZANARDO R., AND PUGLISI L. (1999) Diabetes abolishes the vascular protective effects of estrogen in female rats. *Life Sciences*, **64**:741-749
- BONGGWAN S, IKEDA K, EMOTO N, CHOI DJ, HWANG JY, MATSUO M, KIM ET, CHEON IS, (2000) estrogen effects vascular tone differently according to vasoactive substances in ovariectomized Sprague-Dowley rat. *Yonsei Medical Journal*; **1**:49-55.
- BROMBERGER JT, MEYER PM, KRAVITZ HM, SOMMER B, CORDAL A, POWELL L, GANZ PA, SUTTON-TYRRELL K (2001) Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health*, **91**:1435-1442.
- BRUNTON LL, LAZO JS, PARKER KL. (2005) *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. Eleventh edition. 933-967, 1541-1773.
- BUITRAGO C, MASSHEIMER V, DE BOLAND AR. (2000) Acute modulation Ca influx on rat heart by 17 β -estradiol. *Cell Signal* **12**:47– (2002); **295**:505–508. 52.
- BUSH TL, BARRETT-CONNOR E, COWAN LD, CRIQUI MH, WALLACE RB, SUCHINDRAN CM, TYROLER HA, RIFKIND BM. (1987) Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation*. **75(6)**:1102-9.
- BUSSE R., FICHTNER H., LUCKHOFF A., KOHLHARDT M. (1988) Hyperpolarization and increased free calcium in acetylcholinestimulated endothelial cells, *Am. J. Physiol.* **255**: H965-H969.
- BUSTOS, C., HERNANDEZ-PRESA, M.A., ORTEGO, M., (1998) HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **32**: 2057-2064.
- CAINE YG, BAUER KA, BARZEGAR S, TEN CATE H, SACKS FM, WALSH BW. (1992) Coagulation activation following estrogen administration of postmenopausal women. *Thromb Haemost* **68**:392-5.
- CARR MC. (2003) The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* **88(6)**:2404-11.
- CEYLAN A, KARASU C, AKTAN F, OZANSOY G. (2004) simvastatin treatment restores vasoconstriction and the inhibitory effect of LPC on endothelial

- relaxation via oxidizing metabolism in diabetic rats. *Diabetes Nutr. Metab.* **17(4)**:203-210.
- CHANG WC, NAKAO J, ORIMO H, MUROTA SI. (1980) Stimulation of prostaglandin cyclooxygenase and prostacyclin synthetase activities by estradiol in rat aortic smooth muscle cells. *Biochim Biophys Acta.* **620(3)**:472-82.
- CHU MC, COSPER P, ORIO F, CARMINA E, LOBO RA. (2006) Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol.* **194(1)**:100-4.
- CLARKSON TB, APPT SE. (2005) Controversies about HRT– lessons from monkey models. *Maturitas*; **51**:64–74
- COHEN LS, SOARES CN, POITRAS JR, PROUTY J, ALEXANDER AB, SHIFREN JL: (2003) Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report. *Am J Psychiatry*, **160**:1519-1522.
- COLLINS A, LANDGREN BM: (1994) Reproductive health, use of estrogen and experience of symptoms in perimenopausal women: a population-based study. *Maturitas* **20**:101-111.
- COLLINS P, ROSANO GM, SARREL PM, ULRICH L, ADAMOPOULOS S, BEALE CM, MCNEILL JG, POOLE-WILSON PA. (1995) 17b-Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation.* **92**:24–30.
- COLLINS P, ROSANO GMC, JIANG C, LINDSAY D, SARREL PM, POOLE-WILSON PA. (1993) Cardiovascular protection by estrogen—a calcium antagonistic effect? *Lancet* **341**:1264-5.
- CORSINI, A., BELLOSTA, S., BAETTA, R., (1999) New insights into pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol. Ther.*, **84**:413-428.
- CORSINI, A., PAZZUCCONI, F., ARNABOLDI, L. (1998) Direct effects of statins on the vascular wall. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **31**:773-778.
- CORTI, R., FUSTER, V., AND BADIMAN, J.J. (2003) Pathogenetic concepts of acute Coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **41**: 7S-14S.
- COUZINET B, MEDURI G, LEECE MG,. (2001) The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab.*; **86**:5060–5066.
- CREWS JK, KHALIL RA. (1999) Gender specific inhibition of Ca⁺² entry mechanisms of arterial vasoconstriction by sex hormones. *Clinical and experimental pharmacology and physiology* **26**: 707-715.
- CREWS JK, MURPHY JG, KHALIL RA. (1999) Gender differences in Ca(2+) entry mechanisms of vasoconstriction in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* **34**:931-6.
- CROUSE, J.R., KASTELEIN, J., ISAACSOHN, J., (2000) A large, 36 week study of the HDL-C raising effects and safety of simvastatin versus atorvastatin. *Atherosclerosis*, **151**:8-9.
- DARKOW D.J., LU L., WHITE R.E, (1997) Estrogen relaxation of coronary artery smooth muscle is mediated by nitric oxide and cGMP, *Am. J. Physiol.* **272**: H2765-H2773.
- DARLING GM, JOHNS JÁ, MCCLOUD PI, (1999) Concurrent use of simvastatin and

- estrogen-progestin therapy compared with each therapy alone for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *Climateric*; **2**:181–8.
- DE MITRIO V, MARINO R, CICINELLI E, GALANTINO P, DI BARTI L, GIANNOCCARO F, DE PERGOLA G, LAPECORELLA M, SCHONAUER S, SCHIRALDI O. (2000) Beneficial effects of postmenopausalHormone replacement therapy with transdermal estradiol on sensitivity to activated protien C. *Blood Coagul Fibrinolysis* **11**: 175–82
- DENNERSTEIN L, BURGER H, GUTHRIE J. (2005) Sexuality. *Am J Med.* **118**: 59-63.
- DENNERSTEIN L, GUTHRIE JR, CLARK M, LEHERT P, HENDERSON VW: (2004) A population-base study of depressed mood in middle-aged, Australian-born women. *Menopause* **11**:563-568.
- DESIGN OF THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE CLINICAL TRIAL AND OBSERVATIONAL STUDY. (1998) The Women's Health Initiative Study Group. *Control Clin Trials* **19**:61–109.
- DOWNS, J.R., CLEARFIELD, M., WEIS, S. (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholestrol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, **279**:1615-1622.
- EL-MAS MM, ABDEL-RAHMAN AA. (1998) Estrogen enhances baroreflex control of heart rate in conscious ovariectomized rats. *Can J Physiol Pharmacol.* Apr; **76(4)**:381-6.
- EL-SWEFY SE, ASKER ME, ALI SI, MOHAMMED HE. (2002) A novel concept to preserve the beneficial effects of hormone replacement therapy in bilaterally female ovariectomized rats: role of lovastatin therapy. *Pharmacol Res.* **45(3)**:167-73.
- ERNST, E., AND RESCH, K.L. (1993) Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.*, **118**:956- 963.
- ETTINGER B, GRADY D, TOSTESON AN, PRESSMAN A, MACER JL. (2003) Effect of the Women's Health Initiative on women's decisions to discontinue postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol*; **102**:1225–32.
- FAK AS, ERENUS M, TEZCAN H. (2000) Effects of simvastatin only or in combination with cont'nuous combined hormone replacement therapy on serum lipid levels in hypercholesterolaemic post-menopausal women. *Eur Heart J*; **21**:178–80.
- FALK E. (1989) Cardiac causes of death in hypertension. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* **196**:33-41.
- FALK E. (1989) Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.*; **63(10)**:114E-120E.
- FALUDI A.A., ALDRIGDI J.M., BERTOLAMI M.C., SALEH M.H., SILVA R.A, NAKAMURA Y, PEREIRA IRO, ABDALLA DSP, RAMIRES JAF, SOUSA JEMR. (2004) Progesteron abolishes estrogen and/or atorvastatin endotelium dependent vasodilatory effects. *Atherosclerosis* **177**:89-96.
- FENG Z, ZHANG J. (2005) Long-term melatonin or 17h-estradiol supplementation alleviates oxidative stress in ovariectomized adult rats. *Free Radic Biol Med* **39**:195–204.
- FERON O, DESSY C, DESAGER JP, BALLIGAND JL. (2001) Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation

- through a decrease in caveolin abundance. *Circulation*.; **103(1)**:113-8.
- FISCHER GM, SWAIN ML. (1985) Effects of estradiol and progesterone on the increased synthesis of collagen in atherosclerotic rabbit aortas. *Atherosclerosis*. **54(2)**:177-85.
- FISCHER GM.(1972) In vivo effects of estradiol on collagen and elastin dynamics in rat aorta. *Endocrinology*. **91(5)**:1227-32
- FORD, E.S., GILES, W.H., AND DIETZ, W.H. (2002) Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, , **287**:356-359.
- FOTHERBY K. (1996) Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception*. **54(2)**:59-69.
- FREAY AD, CURTIS SW, KORACH KS, RUBANYI GM. (1997) Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by estrogen in depolarized rat and mouse aorta. Role of nuclear estrogen receptor and Ca²⁺ uptake. *Circ Res*. **81(2)**:242-8
- FREEDMAN RR, (2005) Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation with sleep. *Am J Med*. **118**:124 –130.
- FRIDOVICH I. (1978) The biology of oxygen radicals. *Science*; **201**: 875– 80.
- FRUCHART JC, DURIEZ P. (2002) HDLve triglycerides as therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol* **13**:605-16
- FULTON CT, STALLONE JN. (2002) Sexual dimorphism in prostanoid-potentiated vascular contraction: roles of endothelium and ovarian steroids. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **283(5)**:H2062-73
- FURCHGOTT RF. (1993) Introduction to EDRF research. *J Cardiovasc Pharmacol*.; **22**, **7**:S1-2.
- GALLAGHER, P.E., LI, P., LENHART, J.P., CHAPPELL, M.C., BROSNIHAN, K.B., (1999). Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension* **33**: 323– 328.
- GAMBRELL RD, Jr. (2004) The Women's Health Initiative reports in perspective: facts or fallacies? *Climacteric* **7**:225–8
- GARG UC, HASSID A. (1989) Inhibition of rat mesangial cell mitogenesis by nitric oxide-generating vasodilators. *Am J Physiol*. **257**:F60-6.
- GIMBRONE MA JR. (1995) Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. **75(6)**:67B-70B.
- GISCLARD V, MILLER VM, VANHOUTTE PM. (1988) Effect of 17 beta-estradiol on endothelium-dependent responses in the rabbit. *J Pharmacol Exp Ther*. **244(1)**:19-22.
- GISCLARD V, MILLER VM, VANHOUTTE PM. (1988) Effect of 17 beta-estradiol on endothelium-dependent responses in the rabbit. *J Pharmacol Exp Ther*. **244(1)**:19-22
- GOETZ, R.M. (1999) Estradiol induces calcium dependent translocation of endothelial nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. **96**:2788–2793
- GRADY D, RUBIN SM, PETITTI DB. (1992) Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* **117**:1016–37
- GRADY D. (2003) Postmenopausal hormones – therapy for symptoms only. *N Engl J Med* **348**: 1835–7
- GRAY GA, SHARIF I, WEBB DJ, SECKL JR. (2001) Oestrogen and the cardiovascular

- system: the good, the bad and the puzzling. *Trends Pharmacol Sci.* Mar;**22(3)**:152-6.
- GREENDALE GA, REBOUSSIN BA, SIE A, SINGH HR, OLSON LK, GATEWOOD O, BASSETT LW, WASILAUSKAS C, BUSH T, BARRETT-CONNOR E. (1999) Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med.* **130**:262-9.
- GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, COLDITZ GA. (1997) Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*; **336**:1769–75
- GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, MANSON JE, (1996) Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*; **335**:453–61
- GRUCHOV HW, ANDERSON AJ, BARBORIAK JJ, SOBOCINSKI KA. (1988) Postmenopausal estrogen use and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J*; **115**:954–63.
- GURA T. (1995) Estrogen: key player in heart disease among women. *Science* **269**:771–3.
- GURDOL F, ONERYIDOĞAN Y, YALCYN O, GENÇ S, BUYRU F. (1997) Change in enzymatic antioxidant defense system in blood and endometrial tissue of women after menopause. *Res Commun Mol Pathol*; **97**: 38– 46.
- HALIWELL B, GROOTVELD M. (1987) The measurement of free radical reactions in humans. Some thoughts for future experimentation. *FEBS Lett*; **213**:9 – 16.
- HALL JM, COUSE JF, KORACH KS. (2001) The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. *J Biol Chem*; **276**:36869–36872.
- HALL, J.M., MCDONNELL, D.P., AND KORACH, K.S. (2002) Allosteric regulation oestrogen receptor structure, function, and co-activator recruitment by different estrogen response elements. *MOL. Endocrinol.*, **16**:469-486.
- HAMM TE JR, KAPLAN JR, CLARKSON TB, BULLOCK BC. (1983) Effects of gender and social behavior on the development of coronary artery atherosclerosis in cynomolgus macaques. *Atherosclerosis.* **48(3)**:221-33.
- HAN SHU-ZHONG, KARAKI H, OUCHI Y, AKISHITA MA, ORIMO H. (1995) 17 β -estradiol inhibits Ca^{2+} influx and Ca^{2+} release induced by thromboxane A₂ in porcine coronary artery. *Circulation* **91**:2619-26.
- HARDER DR, COULSON PB. (1979) Estrogen receptors and effects of estrogen on membrane electrical properties of coronary vascular smooth muscle. *J Cell Physiol.* **100(2)**:375-82.
- HARMAN SM, BRINTON EA, CLARKSON T. (2004) Is the WHI relevant to HRT started in the perimenopause? *Endocrine* **24**:195–202
- HAYNES, M.P.(2000) Membrane estrogen receptor engagement activates nitric oxide synthase via the PI3-kinase–Akt pathway in human endothelial cells. *Circ. Res.* **87**, 677–682
- HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, **360**:7-22.
- HERTRAMPF T, DEGEN GH, KAID AA, LAUDENBACH-LESCHOWSKY U, SEIBEL J, DI VIRGILIO AL, DIEHL P. (2006) Combined effects of physical activity, dietary isoflavones and 17 β -estradiol on movement drive, body weight and bone mineral

- density in ovariectomized female rats. *Planta Med.* **72(6)**:484-7.
- HILL JS, HAYDEN MR, FROHLICH J, PRITCHARD PH. (1991) Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb.* **11(2)**:290-7
- HO SC, CHAN SG, YIP YB, CHENG A, YI Q, CHAN C. (1999) Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese women. *Maturitas*, **33**:219-227
- HODIS HN, MACK WJ. (2002) Atherosclerosis imaging methods: assessing cardiovascular disease and evaluating the role of estrogen in the prevention of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* **89**:19E-27E.
- HOGAN JC, LEWIS MJ, HENDERSON AH. (1988) In vivo EDRF activity influences platelet function. *Br J Pharmacol.* **94(4)**:1020-2.;
- HONG MK, ROMM PA, REAGAN K, GREEN CE, RACKLEY CE. (1992) Effects of estrogen replacement therapy on serum lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* **15**:**69(3)**:176-8
- HONORE E., MARTIN C., MIRONNEAU C., MIRONNEAU J., (1989) An ATP-sensitive conductance in cultured smooth muscle cells from pregnant rat myometrium, *Am. J. Physiol.* **257**: C297-C305.
- HSIANG, B., ZHU, Y., WANG, Z. (1999) A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). I identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J. Biol. Chem.*, **274**:37161-37168.
- HUANG Y, YAO X, LAU C, CHAN FL, CHAN NW, CHENG Y, CHEN Z. (2000) Role of endothelium in thapsigargin-induced arterial responses in rat aorta. *Eur J Pharmacol.* **24**:**392(1-2)**:51-9.
- HUBER LA, SHEFFLER E, POLL T, ZIEGLER R, DRESEL HA. (1989) 17 β -estradiol inhibits LDL oxidation and cholesteryl macrophages. *Free Radic Res Commun*; **8**:167-73.
- HULLEY S, GRADY D, BUSH T, FURBERG C, HERRINGTON D, RIGGS B, VITTINGHOFF E. (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for Secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) ResearchGroup. *JAMA*; **280**:605-613.
- HULLEY S, GRADY D, BUSH T, FUZBERG C, HERRINGTON D, RIGGS B, (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* **280**:605-13.
- HULLEY SB, GRADY D. (2004) The WHI estrogen-alone trial-do things look any better? *JAMA.* **14**:**291(14)**:1769-71.
- HUSSEIN, O., ROSENBLAT, M., SCHLEZINGER, S., KEIDAR, S., AVIRAM, M. (1997) Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **44**:77-84)
- ISLES CG, HOLE DJ, HAWTHORNE VM, LEVER AF. (1992) Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey:comparison

- with men. *Lancet*.; **339**:702–706.
- JACOBS DM, TANG MX, STERN Y, SANO M, MARDER K, BELL KL, SCHOFIELD P, DOONEIEF G, GURLAND B, MAYEUX R: (1998) Cognitive function in nondemented older women who took estrogen aftermenopause. *Neurology*, **50**:368-373.
- JIANG CW, SARREL PM, LINDSAY DC, POOLE-WILSON PA, COLLINS P. (1991) Endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery by 17 beta-oestradiol in vitro. *Br J Pharmacol*. **104(4)**:1033-7.
- JOHNSON BD, ZHENG W, KORACH KS, SCHEUER T, CATTERALL WA, RUBANYI GM. (1997) Increased expression of the cardiac L-type calcium channel in estrogen receptor-deficient mice. *J Gen Physiol*. **110**:135–140.
- JOKELA H, DASTIDAR P, RONTU R, SALOMAKI A, TEISALA K, LEHTIMAKI T, PUNNONEN R. (2003) Effects of long-term estrogen replacement therapy versus combined hormone replacement therapy on nitric oxide-dependent vasomotor function. *J Clin Endocrinol Metab*. **88(9)**:4348-54.
- JUN, S.S. (1998) Estrogen upregulates cyclooxygenase-1 gene expression in ovine fetal pulmonary artery endothelium. *J. Clin Invest*. **102**: 176–183
- KANASHIRO CA, KHALIL RA. (1998) Signal transduction by protein kinase C in mammalian cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. **25**:974–985.
- KANNEL WB, WOLF PA, CASTELLI WP, D'AGOSTINO RB. (1987) Fibrinogen and the risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*; **258**:1183-6.
- KATO, S. (1992) A far upstream estrogen response element of the ovalbumin gene contains several half-palindromic 5'-TGACC-3' motifs acting synergistically. *Cell* **68**: 731–742
- KAUSER K, RUBANYI GM. (1997) Potential cellular signaling mechanisms mediating upregulation of endothelial nitric oxide production by estrogen. *J Vasc Res*. **34(3)**:229-36.
- KAUSER, K. AND RUBANYI, G.M. (1997) Potential cellular signalling mechanisms mediating upregulation of endothelial nitric oxide production by estrogen. *J. Vasc. Res*. **34**: 229–236
- KE RW, PACE DT, AHPKAS RA. (2003) Effect of hormone therapy on oxidative stress and endothelial function in African American and Caucasian postmenopausal women. *Fertil Steril* **79**:1118– 22.
- KHALIL RA, VAN BREEMEN C. (1988) Sustained contraction of vascular smooth muscle: calcium influx or C-kinase activation? *J Pharmacol Exp Ther*. **244**:537–542.
- KIM HP, LEE JY, JEONG JK . (1999) Nongenomic stimulation of nitric oxide release by estrogen is mediated by estrogen receptor localized in caveolae. *Biochem Biophys Res Commun*; **263**:257–262.
- KNOBIL, E. (1981) Patterns of hypophysiotropic signals and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Biol. Reprod.*, **24**:44-49
- KOH KK, MINCEMOYER R, BUI MN, CSAKO G, PUCINO F, GUETTA V, (1997) Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* **336**:683-90.
- KOSTNER, G.M., GAVISH D., LEOPOLD, B. (1989) HMG CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation*, **80**:1313-1319.

- KRONENBERG F: (1990) Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci*, **592**:52-86.
- LACOSTE, L., LAM, J.Y., HUNG, J. (1995) Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation*, **92**:3172-3177.
- LAFFERTY FW, FISKE ME. (1994) Postmenopausal estrogen replacement: a long-term cohort study. *Am J Med*. **97(1)**:66-77.
- LAM K.K., LEE Y.M., HSIAO G., CHEN SY, YEN MH. (2006) Estron therapy replenishes vascular tetrahydrobiopterin and reduces oxidative stress in ovariectomized rats. *Menopause* **13**:294-302.
- LAUFS, U., LA FATA, V., PLUTZKY, J., AND LIAO, J.K. (1998) Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*, **97**:1129-1135.
- LAW, M.R., WALD, N.J., AND RUDNICKA, A.R. (2003) Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systemic review and meta-analysis. *BMJ* **326**:14-23.
- LEMAY A, DODIN S, TURCOT L. (2001) Estrogen/progesterone replacement versus pravastatin and their sequential association in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Maturitas* **40**:247-57.
- LIAO, J., & LAUFS, U. (2005) Pleiotropic effects of statins. *Annu. Rev. Pharmacol.*, **45**:89-118
- LIBBY P, AIKAWA M. (2003) Effects of statins in reducing thrombotic risk and modulating plaque vulnerability. *Clin Cardiol*. **26**:111-4.
- LIBBY, P. (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, **420**:868-874.
- LIBBY, P. & RIDKER, P.M. (2004) Inflammation and atherosclerosis: Role of C-reactive protein in risk assessment. *Am. J. Med.*, **116**:9S-16S.
- LOBO RA. (1987) Absorption and metabolic effects of different types of estrogens and progestogens. *Obstet Gynecol Clin North Am*. **14(1)**:143-67.
- LUDMER PL, SELWYN AP, SHOOK TL, WAYNE RR, MUDGE GH, ALEXANDER RW, GANZ P. (1986) Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. Oct 23; **315(17)**:1046-51
- MACKENZIE, J., (1884) Irritation of the sexual apparatus as an etiological factor in the production of nasal disease. *Am. J. Med. Sci*. **87**: 360-365.
- MACLENNAN A, STURDEE D. (2005) Towards safer women, safer doses, safer routes and safer timing of administration of safer menopausal therapies. *Climacteric* **8**:1-2
- MACLENNAN A, STURDEE D. (2005) Towards safer women, safer doses, safer routes and safer timing of administration of safer menopausal therapies. *Climacteric* **8(1)**:1-2.
- MACLENNAN AH, TAYLOR AW, WILSON DH. (2004) Hormone therapy use after the Women's Health Initiative. *Climacteric* **7**:138-42
- MANSON JE, HSIA J, JOHNSON KC. (2003) Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* **349**:523-34

- MARGOLIS KL, BONDS DE, RODABOUGH RJ. (2004) Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* **47**:1175–87
- MATTHEWS KA, MEILAHN E, KULLER LH, KELSEY SF, CAGGIULA AW, WING RR. (1989) Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med.* **321(10)**:641-6
- MAXWELL SR. (1998) Women and heart disease. *Basic Res Cardiol.* **93**:79–84.
- MCGILL HC JR, STERN MP. (1979) Sex and atherosclerosis. *Atheroscler Rev* **4**:157–242.
- MCKINLAY S, JEFFREYS M. (1974) The menopausal syndrome. *Br J Prev Soc Med* **28**: 108–15.
- MCKINLAY S., SCHIFF I. (1994) NAMS-Gallup survey on women's knowledge, information sources and attitudes to menopause and hormone replacement therapy. *Menopause* **1**: 39–48.
- MCNEILL A.M., ZHANG C., STANCZYK FZ, DUCKLES SP, KRAUSE DN. (2002) Estrogen increases endothelial nitric oxide synthase via Estrogen receptors in rat cerebral blood vessels. *Stroke.* **33**:1685-1691.
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S GENERAL PRACTICE RESEARCH FRAMEWORK. (1996) Randomized comparison of oestrogen versus oestrogen plus progestogen hormone replacement therapy in hysterectomised women. Report from MRS's General Practice Research Framework. *Br Med J* **312**:473-8.
- MENDELSON ME, KARAS RH. (1999) The protective effects of estrogen on block estrogen-stimulated NO release via a nongenomic the cardiovascular system. *New Engl J Med* **340**:1801–1811.
- MENDELSON, M.E. (2000) Nongenomic, estrogen receptor-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase. How does it work? What does it mean? *Circ. Res.* **87**: 677–682
- MENDOZA S, VELAZQUEZ E, OSONA A, HAMER T, GLUECK CJ. (1994) Postmenopausal cyclic estrogen-progestin therapy lowers lipoprotein[a] *J Lab Clin Med.* **123(6)**:837-41.
- MEREDITH IT, ANDERSON TJ, UEHATA A, YEUNG AC, SELWYN AP, GANZ P. (1993) Sep Role of endothelium in ischemic coronary syndromes. *Am J Cardiol.* **72(8)**:27C-31C.
- MEYER M.C., CUMMING K., OSOL G. (1997) Estrogen replacement attenuates resistance artery adrenergic sensitivity via endothelial vasodilators. *Am J Physiol* **272**:H2264-H2270.
- MINSHALL RD, STANCZYK F.Z, MIYAGAWA K, UCHIDA B, AXTHELM M, NOVY M, HERMSMEYER K. (1989) Ovarian steroid protection against coronary artery hyperreactivity in rhesus monkeys. *J. clin. Endocrinol Metab.* **83**:649-659
- MOHAMED MK, ABDEL-RAHMAN AA. (2000) Effect of long-term ovariectomy and estrogen replacement on the expression of estrogen receptor gene in female rats. *Eur J Endocrinol.* **142(3)**:307-14.
- MOIEN-AFSHARI F, KENYON E, CHOY JC, BATTISTINI B, McMANUS BM, LAHER I. (2003) Long-term effects of ovariectomy and estrogen replacement treatment on endothelial function in mature rats. *Maturitas* **45**:213-223.
- MOLERO L, GARCIA-DURAN M, DIAZ-RECASENS J. (2002) Expression of J. Estrogen

- receptors estrogen receptor subtypes and neuronal nitric oxide synthase in neutrophils from women and men. Regulation by estrogen. *Cardiovasc Res* **56**:43–51.
- MOMOI H, IKOMI F, OHHASHI T. (2003) Estrogen-induced augmentation of endothelium-dependent nitric oxide-mediated vasodilation in isolated rat cerebral small arteries. *Jpn J Physiol.* **53(3)**:193-203.
- MORENO PR, FALK E, PALACIOS IF, NEWELL JB, FUSTER V, FALLON JT. (1994) Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation.* **90(2)**:775-8
- NABULSI AA, FOLSOM AR, WHITE A, PATSCH W, HEISS G, WU KK, (1993) Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* **328**:1069-75.
- NADERLI, E.K. . (1999) Comparable vasorelaxant effects of 17 α - and 17- β -oestradiol on rat mesenteric resistance arteries: an action independent of the oestrogen receptor. *Clin. Sci.* **97**: 649–655
- NAKAJIMA, T.KITAWAZA T.,HAZAMA H.OMATA M.KURACHI Y. (1995) 17- β oestradiol inhibits the voltage-dependent L-type Ca²⁺ currents in aortic smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.* **294(2-3)**: 625–635
- NATHAN, L. AND CHAUDHURI, G. (1998) Antioxidant and pro-oxidant actions of estrogens: potential physiological and clinical implications. *Sem. Reprod. Biol.* **16**: 309–314
- NAZIROĞLU M, SIMSEK M, SIMSEK H, AYDILEK N, O' ZCAN Z, ATILGAN R. (2004) The effects of hormone replacement therapy combined with vitamins C and E on antioxidant levels and lipid profiles in postmenopausal women with Type 2 diabetes. *Clin Chim Acta.* **344(1-2)**:63-71.
- NG LL, DAVIES JE, WOJCIKIEWICZ JH. 3-hydroxy,3-methyl glutaryl coenzym A reductase inhibition modulates vasopressin-stimulated Ca responses in rat A10 vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* **74**:173-181.
- NIH State-of-the-Science Panel. (2005) National Institutes of Health State of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med.* **142**:1003–1013.
- NISHIZUKA Y. (1992) Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science.* **258**:607–614.
- NOHL H. (1993) Involvement of free radicals in aging. *Br Med Bull* **49**:653–67.
- NSAR A, BRECKWOLDT M. (1998) Estrogen replacement therapy and cardiovascular protection: lipid mechanisms are the tip of an iceberg. *Gynecol Endocrinol* **12**: 43–59.
- NUEDLING S, KARAS RH, MENDELSON ME . (2001) Activation of estrogen receptor β is a prerequisite for estrogen-dependent upregulation of [nitric oxide synthases in neonatal rat cardiac myocytes. *FEBS Lett* **502**:103–108.
- O'DRISCOLL, G., GREN, D., AND TAYLOR, R.R. (1997) Simvastatin, an HMG-Coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within one month. *Circulation,* **95**:1126-1131.
- O'BRIEN T, NGUYEN TT. (1997) Lipids and lipoproteins in women. *Mayo Clin Proc.* **72(3)**:235-44.
- OS I, HOFSTAD AE, BREKKE M, ABDELNOOR M, NESHEIM BI, JACOBSEN AF, (2000)The EWA (Estrogen in Women with Atherosclerosis) study: a randomised

- study of the use of hormone replacement therapy in women with angiographically verified coronary artery disease. *Intern Med* **247**:433–41.
- ÖZDEN S, DILDAR K, KADIR YH, GULIZAR K. (2001) The effects of hormone replacement therapy on lipid peroxidation and antioxidant status. *Maturitas* **38**:165–70.
- OZSENER S, SENDAG F, KOC T. (2001) A comparison of continuous combined hormone replacement therapy, HMG-CoA reductase inhibitor and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* **27**:353–8.
- P.M. VANHOUTTE, (1992) Role of calcium and endothelium in hypertension, cardiovascular disease, and subsequent vascular events, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **19**: S6-10.
- P.M. VANHOUTTE, (1988) Vascular endothelium and Ca₂ antagonists, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **12**: S21-28.
- PARE G, KRUST A, KARAS RH. (2002) Estrogen receptor- α mediates the protective effects of estrogen against vascular injury. *Circ Res* **90**:1087–1092.
- PAREDES-CARBAJAL MC, JUAREZ-OROPEZA MA, ORTIZ-MENDOZA CM, MASCHER D. (1995) Effects of acute and chronic estrogenic treatment on vasomotor responses of aortic rings from ovariectomized rats. *Life Sci.* **57(5)**:473-86.
- PATTERSON E, MA L, SZABO B, ROBINSON CP, THADANI U. (1998) Ovariectomy and estrogen-induced alterations in myocardial contractility in female rabbits: role of the L-type calcium channel. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **284**:586-591.
- PEARSON, T.A., MENSAH, G.A., ALEXANDER, R.W. (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease Control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*, **107**:499-511.
- PEDERSEN S.H., NIELSEN L.B., MORTENSEN A., SHEYKHZANDE M., NILAS L., OTTESEN B. (2006) Medroxyprogesterone acetate attenuates long-term effects of 17-beta estradiol in coronary arteries from hyperlipidemic rabbits. *Steroids* (in press)
- PEPI (The Writing Group for The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) Trial. (1995) The effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* **273**:199-208.
- PERUSQUIA M., HERNANDEZ R., MORALES M.A., CAMPOS M.G., VILLALON C.M., (1996) Role of endothelium in the vasodilating effect of progestins and androgens on the rat thoracic aorta, *Gen. Pharmacol.* **27**:181-185.
- PIETRAS, R. AND SZEGO, C. (1977) Specific binding sites for oestrogen at the outer surfaces of isolated endometrial cells. *Nature* **265**: 69–72.
- POEHLMAN ET, TOTH MJ, GARDNER AW. (1995) Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med.* **1**:**123(9)**:673-5.
- PUTNEY JR. J.W., (1990) Capacitative calcium entry revisited, *Cell Calcium* **11**: 611-624.
- RADOMSKI MW, PALMER RM, MONCADA S. (1987) The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol.* **92(3)**:639-46.
- RAKICI O, KIZILTEPE U, COSKUN B, ASLAMACI S, AKAR F. (2005) Effects of

- resveratrol on vascular tone and endothelial function of human saphenous vein and internal mammary artery. *Int J Cardiol.* **105(2)**:209-15
- RAZANDI M, PEDRAM A, GREENE GL, LEVIN ER. (1999) Cell membrane nuclear estrogen receptors (ERs) originate from a single transcript: studies of ER α and ER β expressed in Chinese hamster ovary cells. *Mol Endocrinol* **13**:307–319.
- RICHARDSON SJ, NELSON JF. (1990) Follicular depletion during the menopausal transition. *Ann N Y Acad Sci.* **592**:13–20.
- ROBINSON, L.J.(1994) Isolation and chromosomal localization of the human endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene. *Genomics* **19**:350–357
- ROSANO GM, PANINA G. (1999) Oestrogens and the heart. *Therapie* **54(3)**:381-5.
- ROSEN, C.J., KESSENICH, C.R., (1997) The pathophysiology and treatment of postmenopausal osteoporosis. An evidence-based approach to estrogen replacement therapy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **26**: 295–311.
- ROSENFELD MG, GLASS CK. (2001) Coregulator codes of transcriptional regulation by nuclear receptors. *J Biol Chem* **276**:36865
- ROSENKRANZ K, HINNEY A, ZIEGLER A, HERMANN H, FICHTER M, MAYER H, SIEGFRIED W, YOUNG JK, REMSCHMIDT H, HEBEBRAND J. (1998) Systematic mutation screening of the estrogen receptor beta gene in probands of different weight extremes: identification of several genetic variants. *J Clin Endocrinol Metab.* **83(12)**:4524-7.
- ROSENSON, R.S., AND TANGNEY, C.C. (1998) Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*, **279**:1643-1650.
- ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* **288**: 321–33.
- ROSSOUW JE. (2005) Coronary heart disease in menopausal women: implications of primary and secondary prevention trials of hormones. *Maturitas* **51**:51–63
- RUBANYI G.M, JOHNS A. AND KAUSER K. (2002) Effects of estrogen on endothelial function and angiogenesis. *Vascular pharmacology* **38**:89-98.
- RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D, FYE CL, ANDERSON JW, ELAM MB, FAAS FH, LINARES E, SCHAEFER EJ, SCHECTMAN G, WILT TJ, WITTES J. (1999) Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* **5;341(6)**:410-8.
- RUSSELL, K.S. . (2000) Human vascular endothelial cells contain membrane binding sites for estradiol, which mediate rapid intracellular signalling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97**:5930–5935
- SACKS FM, WALSH BW. (1994) Sex hormones and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol.* **5(3)**:236-40.
- SALOMAA V, RASI V, PEKKANEN J, VAHTERA E, JAUHAINEN M, VARTIAINEN E, (1995) Association of hormone replacement therapy with hemostatic and other cardiovascular risk factors: the FINRISK Hemostasis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15**:1549-55.
- SALPETER SR, WALSH JM, GREYBER E, ORMISTON TM, SALPETER EE. (2004)

- Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* **19**:791–804
- SALPETER SR, WALSH JME, ORMISTON TM. (2005) Meta-analysis: effect of hormone replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obesity Metab* (in press)
- SAMSIOE G. (1994) Cardioprotection by estrogens: mechanisms of action lipids. *Int J Fertil Menopausal Stud*; **39**: 43–9.
- SAVILLE B, WORMKE M, WANG F . (2000) Ligand-, cell-, and estrogen receptor subtype (a/b)-dependent activation at GC-rich (Sp1) promoter elements. *J Biol Chem* **275**:5379–5387.
- SCARABIN PY, ALHEC-GELAS M, PLU-BUREAU G, TAISNE P, AGHER R, AIACH M. (1997) Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **17**:3071-8.
- SCHMIDT PJ, (2005) Mood, depression, and reproductive hormones in the menopause transition. *Am J Med.* **118**:54 –58.
- SCHNECK DW, BIRMINGHAM BK, ZALIKOWSKI JA, MITCHELL PD, WANG Y, MARTIN PD, LASSETER KC, BROWN CD, WINDASS AS, RAZA A. (2004) The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* **75(5)**:455-63.
- SHAUL PW. (2002) Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, stimulates neuronal nitric oxide synthase protein expression in location, location. *Annu Rev Physiol* **64**:749–774.
- SHAW, L.(2000) Mechanisms of 17- β oestradiol induced vasodilatation in isolated pressurized rat small arteries. *Br. J. Pharmacol.* **129**: 555–565
- SHEPHERD JE. (2001) Effects of estrogen on cognition mood, and degenerative brain diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)* **41**:221-228.
- SHEWMON DA, STOCK JL, ROSEN CJ, HEINILUOMA KM, HOGUE MM, MORRISON A, DOYLE EM, UKENA T, WEALE V, BAKER S. (1994) Tamoxifen and estrogen lower circulating lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb.* **14(10)**:1586-93.
- SIGNORELLI S.S., NERI S., SCIACCHITANO S., (2006) Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas* **53**:77 – 82.
- SIMON T, BOUTOUYRIE P, GOMPEL A, CHRISTIN-MAITRE S, LAURENT S, THUILLEZ C, ZANNAD F, BERNAUD C, JAILLON P; (2004) The CASHMERE investigators. Rationale, design and methods of the CASHMERE study. *Fundam Clin Pharmacol.* **18(1)**:131-138.
- SIMONCINI, T. . (2000) Interaction of the oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* **407**: 538–541
- SIMPSON, E.R., CLYNE, C., RUBIN, G.(2002) Aromatase-A brief overview. *Annu. Rev. Physiol.*, **64**:93-127
- SOARES CN, JOFFE H, STEINER M. (2004) Menopause and mood. *Clin Obstet Gynecol*, **47**:576-591.
- SOLERTE, S.B., FIORAVANTI, M., RACCHI, M., TRABUCCHI, M., ZANETTI, O., GOVONI, S., (1999) Menopause and estrogen deficiency as a risk factor in dementing

- illness: hypothesis on the biological basis. *Maturitas* **31**: 95–101.
- SOMA MR, OSNAGO-GADDA I, PAOLETTI R, FUMAGALLI R, MORRISETT JD, MESCHIA M, CROSIGNANI P. (1993) The lowering of lipoprotein[a] induced by estrogen plus progesterone replacement therapy in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* **153(12)**:1462-8.
- SOULES MR, SHERMAN S, PARROTT E. (2001) Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril.* **76**:874–878.
- SOURANDER L, RAJALA T, RAIHA I, MAKINEN J, ERKKOLA R, HELENIUS H. (1998) Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on osetrogen replacement therapy (ERT). *Lancet* **352**: 1965–9.
- SPENCER CP, GODSLAND IF, STEVENSON JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol.* 1997 Oct;11(5):341-55.
- STAMPFER MJ, COLDITZ G. (1991) Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*; **20**:47–63.
- STEFANO GB, PETER D. (2001) Cell surface estrogen receptors coupled to cNOS mediate immune and vascular tissue regulation: therapeutic implications. *Med Sci Monit.* **7(5)**:1066-74.
- STEFANO, G.B.(2000) Cell-surface oestrogen receptors mediate calcium-dependent nitric oxide release in human endothelia. *Circulation* **101**: 1594–1597
- STEINBERG, D. (1997) Low density lipoprotein oxidation and its pathological significance. *J. Biol. Chem.*, **272**:20963-20966.
- STEVENSON JC, CROOK D, GODSLAND IF. (1993) Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis.* **98(1)**:83-90.
- STREHLOW K, ROTTER S, WASSMANN S, (2003) Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. *Circ Res* **93**:170– 7.
- STRONG JP, MALCOM GT, MCMAHAN CA, TRACY RE, NEWMAN WP 3RD, HERDERICK EE, CORNHILL JF. (1999) Prevalance and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA.*
- STUDD J. (2004) Second thoughts on the Women’s Health Initiative study: the effect of age on the safety of HRT. *Climacteric*; **7**:412–14
- SUBBIAH MTR, KESSEL B, AGRAWAL M, RAJAN R, ABPLANALP RYMASZEWSKI Z. (1993) Antioxidant potential of specific estrogens on peroxidation. *J Clin Endocrinol Metab* **77**:1095– 7.
- SUDHIR K, KO E, ZELLNER C, WONG HE, HUTCHISON SJ, CHOU TM, CHATTERJEE K, (1997) Physiological concentrations of estradiol attenuate endothelin-1-induced coronary vasoconstriction in vivo. *Circulation* , **96**; 3626-3632.
- SULLIVAN JM, VANDER ZWAAG R, LEMP GF, HUGHES JP, MADDOCK V, KROETZ FW, (1988) Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* **108**:358–63.
- TAN, Z., WANG, T.H., YANG, D., FU, X.D., PAN, J.Y., (2003) Mechanisms of 17 beta-estradiol on the production of ET-1 in ovariectomized rats. *Life Sciences* **73**: 2665–2674.

- TEJADA C, STRONG JP, MONTENEGRO MR, RESTREPO C, SOLBERG LA. (1968) Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race, and sex. *Lab Invest.* **18**:509–526.
- TESFAMARIM B., FROLICH B, GREGG RE. (1999) Differential effects of pravastatin and atorvastatin on Ca release and vascular reactivity. *J Cardiovasc Pharm* **34**:95-101.
- THE EXPERT PANEL. (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and Treatment of High Bloodcholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation*, **106**:3143-3421.
- THOMPSON, G.R., AND BARTER, P.J. (1999) Clinical lipidology at the end of the millennium. *Curr. Opin. Lipidol.*, **10**:521-526.
- TIKKANEN MJ. (1996) The menopause and hormone replacement therapy: Lipids, lipoproteins, coagulation and fibrinolytic factors. *Maturitas* **23**: 209–16.
- TOSHIMA JY, HIRANO K, NISHIMURA J, NAKANO H, KANAIDE H. (2000) Differential effects of progesterone and 17beta-estradiol on the Ca(2+) entry induced by thapsigargin and endothelin-1 in in situ endothelial cells. *Biochim Biophys Acta.* **1499(1-2)**:109-121.
- TRACY RE. (1966) Sex difference in coronary disease: two opposing views *J Chronic Dis.* **19**:1245–1251.
- TREVISAN M, BROWNE R, RAM M, (2001) Correlates of markers of oxidative status in the general population. *Am J Epidemiol* **154**:348– 56.
- TSANG SY, YAO X, CHAN HY, WONG CM, CHEN ZY, AU CL, HUANG Y. (2003) Contribution of K⁺ channels to relaxation induced by 17beta-estradiol but not by progesterone in isolated rat mesenteric artery rings. *J Cardiovasc Pharmacol.* **41(1)**:4-13.
- TSAO PS, MCEVOY LM, DREXLER H, BUTCHER EC, COOKE JP. (1994) Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine. *Circulation.* **89(5)**:2176-82.
- UNFER TC, CONTERATO GM, DA SILVA JC, DUARTE MM, EMANUELLI T. (2006) Influence of hormone replacement therapy on blood antioxidant enzymes in menopausal women. *Clin Chim Acta.* **369(1)**:73-7.
- USPSTF (THE U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE (2002) Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* **137**:834–9
- VAN BUREN GA, YANG DS, CLARK KE. (1992) Estrogen-induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am J Obst Gynecol* **167**:828–33.
- VENEMA, R.C. (1994) Organization of the bovine gene encoding the endothelial nitric oxide synthase. *Biochim. Biophys. Acta* **1218**: 413–420
- VENKOV CD, RANKIN AB, VAUGHAN DE. (1996) Identification of authentic estrogen receptor in cultured endothelial cells. A potential mechanism for steroid hormone regulation of endothelial function. *Circulation.* **94(4)**:727-33
- VERHAEGHE J, OLOUMI G, VAN HERCK E, VAN BREE R, DEQUEKER J, EINHORN TA, BOUILLON R. (1997) Effects of long-term diabetes and/or high-dose 17 beta-estradiol on bone formation, bone mineral density, and strength in ovariectomized

rats.*Bone*. **20(5)**:421-8

- WEISS G, SKURNICK JH, GOLDSMITH LT, SANTORO NF, PARK SJ. (2004) Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *JAMA*. **292**:2991–2996.
- WENGER NK, SPEROFF L, PACKARD B. (1993) Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* **329**:247–56.
- WHITE, R.E., DARKOW, D.J., LANG, J.L.F., (1995) Estrogen relaxes coronary arteries by opening BK_{Ca} channels through a cCMP-dependent mechanism. *Circulation Research* **77**, 936– 942.
- WILCOX JG, HATCH IE, GENTZSCHEIN E, STANCZYK F, LOBO RA. (1997) Endothelin levels decrease after oral and nonoral estrogen in postmenopausal women with increased cardiovascular risk factors. *Fertil Steril* **67**:273–7
- WILLIAMS JK, ADAMS MR, KLOPFENSTEIN HS. (1990) Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation*. **81(5)**:1680-7.
- WILLIAMS, J.K., SUKHOVA, G.K., HERRINGTON, D.M., AND LIBBY, P. (1998) Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **31**:684-691.
- WONG J, WONG S, HONDA P, ABBOTT C. (2005) hormone replacement use, arterial distensibility, cardiac structure and circadian blood pressure profile in menopausal women. *Blood Press*. **14(1)**:12-20.
- WYNNE FL, PAYNE JA, CAIN AE, RECKELHOFF JF, KHALIL RA. (2004) Age-related reduction in estrogen receptor-mediated mechanisms of vascular relaxation in female spontaneously hypertensive rats.*Hypertension*.**43(2)**:405-12.
- XIONG Z, SPERELAKIS N, NOFFSINGER A, FENOGLIO-PREISER C.(1995) Potassium currents in rat colonic smooth muscle cells and changes during development and aging. *Pflugers Arch*. **430(4)**:563-72.
- YADA T, NAHAT M, SHIRAISHI T, KAKEI M. (1999) Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca Channels in rat islet β-cell. *Br J Pharm*. **126**:1205-1213.
- YOUNG T, FINN L, AUSTIN D, PETERSON A. (2003) Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* **167**:1181-1185.
- ZAKHAROV SI, SMANI T, DOBRYDNEVA Y, MONJE F, FICHANDLER C, BLACKMORE PF, BOLOTINA VM. (2004) Diethylstilbestrol is a potent inhibitor of store-operated channels and capacitative Ca(2+) influx. *Mol Pharmacol*. **66(3)**:702-7.
- ZANG H, CARLSTROM K, ARNER P, HIRSCHBERG AL. (2006) Effects of treatment with testosterone alone or in combination with estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril*. **86(1)**:136-44.
- ZEIHER AM, DREXLER H, SAURBIER B, JUST H. (1993) Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* **92(2)**:652-62.
- ZHANG Y, DAVIDGE ST, (1999) effect of estrogen replacement on vasoconstrictor responses in rat mesenteric arteries. *Hypertension* **37**:1117-1122.
- ZHANG, F. . (1994) 17-βoestradiol attenuates voltage-dependent Ca²⁺ currents in A7r5

vascular smooth muscle cell line. *Am. J. Physiol.* **266**: C975–C980

ZHU Y, BIAN Z, LU P . (2002) Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor β . *Science*; **295**:505–508.

Dosya adı: safakulusoylar5
Dizin: C:\Documents and Settings\SAFAK\Desktop\eskitez4
Şablon: C:\Program Files\Microsoft Office\Templates\tez3temp.dot
Başlık: Bulgular
Konu:
Yazar: Aydın TAY
Anahtar Sözcük: ve sıçanların insülin plazma anlamlı
Açıklamalar:
Oluşturma Tarihi: 10.07.2006 14:30:00
Düzeltilme Sayısı: 4
Son Kayıt: 20.07.2006 12:21:00
Son Kaydeden: SAFAK
Düzenleme Süresi: 3.013 Dakika
Son Yazdırma Tarihi: 24.07.2006 07:54:00
En Son Tüm Yazdırmada
Sayfa Sayısı: 113
Sözcük Sayısı: 26.355(yaklaşık)
Karakter Sayısı: 178.160(yaklaşık)