

**SIÇANLARDA ADÖLESAN ÖNCESİ DÖNEMDE SİGARA
KULLANIMININ CİNSİYET HORMON DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

ZÜLAL OZAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ŞERİF DEMİR**

DÜZCE, 2023

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA ADÖLESAN ÖNCESİ DÖNEMDE SİGARA KULLANIMININ
CİNSİYET HORMON DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Zülal OZAN tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Şerif DEMİR

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Ayhan ÇETİNKAYA

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇİÇEK

Düzce Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 08/08/2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

08 Ağustos 2023

Zülal OZAN

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Şerif DEMİR' e; deney süresince yardımlarıyla beni destekleyen ve ELISA aşamasında bana katkı sağlayan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇIÇEK ve Dr. Öğr. Üyesi Özge BEYAZÇIÇEK' e en içten dileklerle teşekkürlerimi sunuyorum.

Deney sürecimde benden yardımlarını esirgemeyen ve her aşamasında destek olana değerli hocam Öğr. Gör. Ali GÖK'e çok teşekkür ederim. Tez çalışmam boyunca bana her konuda yardımlarıyla destek olan değerli Arş. Gör. Melis GÜLTEKİN' e teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans sürecim boyunca her zaman bana destek olan, beni hiç yalnız bırakmayan ve tez yazım aşamasında fikirlerini esirgemeyen sevgili arkadaşım Mehlika SARI' ya çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın boyunca bana her türlü desteği sağlayarak bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan ve emekleri olan, her ne olursa olsun hep yanımda olan, hayatım boyunca sevgi ve hoşgörülerini esirgemeyen sevgili ailem Fatma OZAN, Levent OZAN ve Nil OZAN' a sonsuz teşekkür ederim.

08 Ağustos 2023

Zülal OZAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÇİZELGE LİSTESİ	vii
KISALTMALAR.....	viii
SİMGELER.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. GENEL BİLGİLER	2
1.1.1. Sigaranın İçeriği.....	2
1.1.2. Nikotin	5
1.1.3. Sigara Kullanımının Etkileri.....	7
1.1.4. Östrojen Hormonu.....	9
1.1.5. Estron	11
1.1.6. Estradiol.....	13
1.1.7. Estriol.....	18
1.1.8. Östrojen ve Sigara	20
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	22
2.1. DENEY HAYVANLARININ BAKIM KOŞULLARI.....	22
2.2. DENEY GRUPLARI MADDELER VE DOZLARI.....	23
2.3. SİGARA DUMAN ODASI TASARIMI	23
2.4. DENEY PROSEDÜRÜ	25
2.4.1. Kontrol Grubu (KG)	25
2.4.2. Sigara Grubu (SG).....	25
2.5. CERRAHİ İŞLEMLER	25
2.6. ELİSA İŞLEMLERİ	26
2.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	32
3.1. BULGULAR	32
3.2. TARTIŞMA	33
4. SONUÇ.....	36
5. KAYNAKLAR	37
ÖZGEÇMİŞ	45

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. Aril hidrokarbon reseptörü (AHR) yolu	5
Şekil 1.2. Başlıca endojen östrojenlerin yapısı	14
Şekil 2.1. Sigara ve duman odası tasarımı	24
Şekil 2.2. Biotek epoch marka ELISA okumasında kullanılan cihaz.	26
Şekil 2.3. Kuyucuklar yıkandıktan sonraki hali.....	29
Şekil 2.4. Substrat A ve B solüsyonu eklendikten sonraki hali	30
Şekil 2.5. Stop solüsyonu ile sarı renk oluşumu.	30
Şekil 3.1. Sigara kullanımının E2 seviyesi üzerine etkisi.....	32



ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 2.1. Deney grupları maddeler ve dozları.	23
Çizelge 3.1. Sigara kullanımının E2 düzeyi üzerine etkisi	32
Çizelge 3.2. Grupların homojenik ve iki bağımsız grup t-testi.....	33



KISALTMALAR

AhR	Aril Hidrokarbon Reseptörü
A4	Androstenedion
A5	Andrestenediol
CO	Karbon Monoksit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DHEA	Dehidroepiandrosteron
ER	Östrojen Reseptörleri
ERE	Östrojen Yanıt Elemanı
Er α	Östrojen Reseptörü Alfa
Er β	Östrojen Reseptörü Beta
E1	Estron
E2	Estradiol
E3	Estriol
E4	Esterol
GPER	G proteinine bağlı östrojen reseptörü 1
GPR30	G proteinine bağlı östrojen reseptör 30
HSD	Hidroksisteroid Dehisrojenaz
HSP90	İmmunofilin içeren ısı şoku proteini 90
KO	Kontrol grubu
KS	Sigara dumanına maruz kalan grup
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KVH	Kalp damar hastalığı
KYTA	Küresel Yetişkin Türün Araştırması
mER	Membran östrojen reseptörleri
NO	Azot monoksit
nAChR	Nikotinic asetilkolin reseptörü
PAH	Polikistik aromatik hidrokarbon
RBA	Bağıl bağlanma afinitesi
SHS	İkinci el duman
SHBG	Seks hormon bağlayıcı globülin

SİMGELER

Dk	Dakika
Kg	Kilogram
Mg	Miligram
Mm	Milimetre
ml	Mililitre
Ng	Nanogram
Nm	Nanometre
P	Anlamlılık
\pm	Artı eksi



ÖZET

SIÇANLARDA ADÖLESAN ÖNCESİ DÖNEMDE SİGARA KULLANIMININ CİNSİYET HORMON DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Zülal OZAN

Düzce Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Şerif DEMİR

Ağustos 2023, 44 sayfa

Sigara kullanımı insan vücudundaki tüm sistemleri etkileyen zararlı bir alışkanlıktır. Aktif sigara kullanan ve pasif olarak sigara dumanına maruz kalan kişilerde, koroner kalp hastalığı, felç, ateroskleroz, solunum sistemi hastalıkları ve çeşitli kanser türlerine yakalanma riski daha yüksektir. Sigara dumanına maruz kalmak seksüel hormonların salınımı üzerinde olumsuz etkiler yapmaktadır. Sigara dumanının östrojen düzeyini düşürdüğüne dair erişkin insanlarda yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Erken dönemde, sigara dumanının seks hormonları salınımını üzerine etkisi konusunda çok çalışma yapılmamıştır. Sunulan çalışmanın amacı sigara dumanına maruz kalan adölesan çağ öncesi dönemdeki dişi sıçanlarda seks hormonları düzeyinin nasıl etkilendiğini araştırmaktır. Bu çalışmada 3-4 haftalık ve ortalama 100 ± 20 gr ağırlığında 14 adet *Wistar albino* cinsi dişi sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar; kontrol grubu ve sigara dumanına maruz bırakılan deney grubu olmak üzere rastgele iki gruba ayrılmıştır. Sigara dumanı grubunda günde 2 defa her bir hayvan için 1 sigara yakılmıştır ve 14 gün boyunca bu işlem devam ettirilmiştir. Deney sonlandırıldıktan sonra anestezi altında kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örneklerindeki östrojen seviyesi ELISA metodu ile ölçülmüştür. Varyansların homojenliği için Levene Testi, örneklem sayısı için Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında “İki Bağımsız Grup ‘t’ Testi” yöntemi kullanılarak sonuca ulaşılmıştır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda sigara dumanı maruziyetinin östrojen hormon düzeyini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir ($t=5,341$; $p=0.0002$). Sonuç olarak, sigara dumanına maruz kalan grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında; sigara dumanının östrojen düzeyini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Cinsiyet hormone, östrojen, ratlarda sigara dumanı etkileri

ABSTRACT

THE EFFECT OF SMOKING DURING PRE-ADOLESCENT PERIOD ON SEX HORMONE LEVELS IN RATS

Zülal OZAN

Düzce University

Graduate School, Department of Physiology

Master Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Şerif DEMİR

August 2023, 44 pages

Cigarette smoking is a harmful habit that affects all systems in the human body. Both active smokers and individuals exposed to secondhand smoke have a higher risk of developing coronary heart disease, stroke, atherosclerosis, respiratory system diseases, and various types of cancer. Exposure to cigarette smoke also has negative effects on the release of sexual hormones. Studies in adult humans have shown that cigarette smoke reduces estrogen levels. However, there have been limited studies on the early effects of cigarette smoke on sex hormone secretion. The aim of the presented study is to investigate how exposure to cigarette smoke affects sex hormone levels in preadolescent female rats. In this study, 14 Wistar albino female rats, aged 3-4 weeks and weighing an average of 230 ± 30 grams, were used. The rats were randomly divided into two groups: a control group and an experimental group exposed to cigarette smoke. In the experimental group, one cigarette was burned twice a day and this procedure continued for 14 days. After the experiment was concluded, blood and tissue samples were collected under anesthesia. The estrogen level in the blood samples was measured using the ELISA method. The Levene Test was used to assess the homogeneity of variances, and the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used for the sample size. The "Independent Two-Sample 't' Test" method was employed to compare the measurement values and reach a conclusion. Based on the evaluations, it was demonstrated that exposure to cigarette smoke significantly reduced estrogen hormone levels ($t=5.341$; $p=0.0002$). In conclusion, when comparing the group exposed to cigarette smoke with the control group, it was shown that cigarette smoke significantly decreased estrogen levels.

Keywords: Effects of cigarette smoke in rats, estrogen hormone, sex hormone

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün kayıtlarına göre sigara kullanımı, dünyadaki önlenebilir hastalıkların ve ölümlerin en büyük sebeplerinden biridir. Sigara kullanımına bağlı hastalıklar her yıl yaklaşık 4.5 milyon insanın yaşamını yitirmesine neden olur. Yaklaşık olarak 1.15 milyar insan dünyageneralinde sigara kullanmaktadır [1]. Ülkemizde de sigara kullanımı önemli bir halk sağlığı sorunudur ve sigara içme oranı oldukça yüksektir. Türkiye' de, Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) tarafından yapılan çalışmaya göre, yaklaşık 15 yaş üzeri 16 milyon kişi düzenli olarak sigara içmektedir [2]. Sigara içme alışkanlığı, özellikle gençlikdöneminde özentisi, gösteriş, taklit veya özgürlük ihtiyacıyla başlar ve kısa sürede bağımlılık geliştirebilir [3]. 2015 yılı OECD raporlarına göre Türkiye dünyada en fazla sigara içen 11. ülkedir. Sigara kullanımı cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Türkiye' de 3,9 milyon kadın, 10,6 milyon erkek, toplam da her gün sigara içmektedir [4].

Sigara kullanımının bu kadar yaygın olması, birçok sağlık sorununu beraberinde getirmektedir. Sigara içmek, akciğer kanseri, kalp hastalıkları, KOAH, inme, solunum yolu enfeksiyonları gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açar [5]. Ayrıca felç, ateroskleroz ve birçokkanser türü ile arasında ilişki bulunmuştur. Tütün ürünlerinin temel bağımlılık yapan maddesi nikotindir. Aktif ve pasif içicilik yoluyla alınabilen suda çözünen bir alkolit olannikotin, solunum yolu, gastrointestinal sistem, deri ve mukoz membranlar yoluyla hızla emilir ve esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Nikotinin tüm organ ve dokularda ROS üretimini arttırdığı, antioksidan sistem enzimlerini baskılayarak oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir. Metabolizması yüksek dokularda bu durum daha çok kendinigöstermektedir. Sigara dumanı maruziyeti ile ilgili yapılan çalışmalarda, nikotinle indüklenen oksidatif stresin erkek infertilitesi üzerine etkisi gösterilmiştir [6,7].

Nikotinin asetilkolin reseptörleri, nöral gelişimin kritik yönlerini düzenlediğinden, gelişim döneminde nikotinin zararlı etkileri daha fazla görülebilir. Beyin, gonadal hormon aracılığıyla cinsel farklılaşma sürecini yönetir. Nikotin, bu süreç üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Gonadal hormonlar beyin gelişiminin erken dönemlerinde erkek ve dişi olarak ayırımını sağlarken östrojen, progesteron ve androjenlerin aktivitesi ergenlikten

sonra üreme işlevinde yer alan nöral devreleri etkinleştirir. Perinatal dönemde başlayan ve ergenliğe kadar devam eden cinsel farklılaşmanın, kadınların nikotine karşı duyarlılığının altında yatan beyin yapısı ve işlevindeki cinsiyet farklılıklarının önemli bir belirleyicisi olduğu savunulur [8]. Özellikle sigara kullanan kadınlarda sigara kullanmayanlara göre daha düşük seviye östrojen seviyesine sahip olduğu görülmüştür. Bu durumun, östrojen hormon salınımı düzensizlikleriyle ilişkili hastalıkları tetikleyebileceği görülmüştür. Çalışmalar yetişkinlerde sigara kullanımının hormonal sistem üzerinde olumsuz etkilerini göstermiştir. Ergenlik çağ öncesi sigara dumanına maruz kalma ve eşey hormonlarındaki değişim ile ilgili veriler ise tam olarak yeterli değildir.

Sunulan çalışmanın amacı, sigara dumanının adölesan çağ öncesi dişi sıçanlarda östrojen hormon düzeyini nasıl etkilediğini ve cinsiyet değişimi üzerinde rolü olup olmadığını araştırmaktır.

1.1. GENEL BİLGİLER

1.1.1. Sigara ve İçeriği

Sigara üretimi günümüzde oldukça yaygındır ve sigara üretimi için ana hammadde olarak tütün yaprağı kullanılır. Tütün yaprağı, tütün ürünlerinin temel bileşenidir. Tütün yaprağının kullanımı çok eski zamanlara dayanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tütün yaprağı kullanımı binlerce yıl öncesine kadar uzanır ve en az sekiz bin yıl önce ekilmeye başlanmıştır. Tütün yaprağının ekimiyle birlikte tütün içimi de başlamıştır. 15. yüzyılda Amerika'dan getirilen tütün yaprağı, Avrupa'ya tanıtılarak bu endüstrinin büyümesine katkıda bulunmuştur. Tütün endüstrisi hızla gelişmiş ve dünya geneline yayılmıştır. Sigara endüstrisi, tütünün işlenmesi, paketlenmesi ve sigara üretimi gibi bir dizi süreci içerir. Tütün yaprağı, içeriğinde nikotin, katran, karbon monoksit gibi zararlı maddelerin yanı sıra birçok diğer kimyasal bileşeni barındırır [13].

Ticari bir sigaranın ucunda bir filtre bulunur ve tütün karışımıyla sarılmış bir kâğıttan oluşmaktadır. Filtre, sigara dumanının içerdiği zararlı maddelerin bir kısmını tutmayı amaçlar. Filtre, genellikle kâğıt veya başka bir malzemeden yapılır. Dumanın içeriğini azaltır. Sigaranın yapısı, kullanılan sigara kâğıdının türü, havalandırma derecesi ve içindeki tütün karışımı gibi faktörlere bağlıdır. Bu faktörler sigaranın kalitesini ve karakteristik özelliklerini belirler. Sigaranın kâğıt kısmı, tütün karışımını sararak içeriğini

korur. Kullanılan sigara kâğıdının kalınlığı ve malzemesi, yanma hızını ve sigara dumanının tadını etkiler. Sigara kâğıdının havalandırma derecesi ise, sigaranın yanarken hava çekmesine olanak sağlayan deliklerin sayısı ve boyutunu belirler. Havalandırma, sigara dumanının içerdiği zararlı maddeleri azaltmaya yönelik bir amaç taşır [14].

Pasif içicilik, sigara dumanına maruz kalan bireylerin yanısıra, sigara içmeyen kişilerin de zararlı etkilerine maruz kalması durumudur. İkinci el sigara dumanı, sigara içen kişinin çevresine nefesiyle yaydığı 'ana akım dumanı' ve sigaranın kendisi yandığında ortaya çıkan 'yan akım dumanı' olmak üzere iki farklı bileşenden oluşur. Ana akım dumanı, sigara içen kişinin nefes verirken ortaya çıkardığı dumandır. Bu duman, sigara filtresi tarafından bir miktar süzülse de birçok zararlı gaz ve katran partikülleri içerir. Sigara içen kişinin ciğerlerine giren ve ardından nefes verirken dışarıya çıkan bu duman, içerdiği toksinler ve kanserojen maddeler nedeniyle sigara içicisine zarar verirken, etrafındaki insanları da pasif olarak etkiler. Yan akım dumanı ise sigara kendisi yanarken ortaya çıkan dumanı ifade eder. Sigara dumanı, sigaranın kâğıdından ve filtresinden çıkar. Bu duman da ana akım dumanı gibi birçok zararlı bileşeni içerir. Sigara dumanında bulunan zararlı bileşikler arasında karbonmonoksit, amonyak, hidrojen siyanür, formaldehit, benzen ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi maddeler bulunur [15]. Bu maddeler, solunum yollarına girerek akciğerlere ulaşır ve çeşitli sağlık sorunlarına sebep olur [16, 17].

Tütün, içerdiği birçok ölümcül madde nedeniyle her yıl milyonlarca insanın ölümünden sorumludur. Sigara, tütün ürünleri arasında en bilinen ve yaygın kullanılanıdır. Bir sigaranın bileşiminde yoğunlukla nikotin, oksidan birçok madde, karbonmonoksit ve akrolein gibi 4000' den fazla kimyasal bulunur. Bu kimyasalların 70' ten fazlası kanserojen olarak sınıflandırılmıştır [18]. Sigaranın tehlikeli hale gelmesinin nedeni, içerdiği maddelerin birleşmesiyle ortaya çıkan etkileşimlerdir. Bir sigaranın ağırlığı ortalama olarak 1 gr olarak ölçülür. Ticari bir sigarada, yaklaşık 350 ml sigara dumanı ve 20 mg ıslak katran bulunur. Radikallerin etkisi ise duman fazlarında farklılık gösterir. Örneğin, katran radikalleri kararlı ve kalıcıdır, yani uzun süreli etkiye sahiptir. Gaz fazında bulunan radikaller ise daha kısa süreli etki gösterir [19].

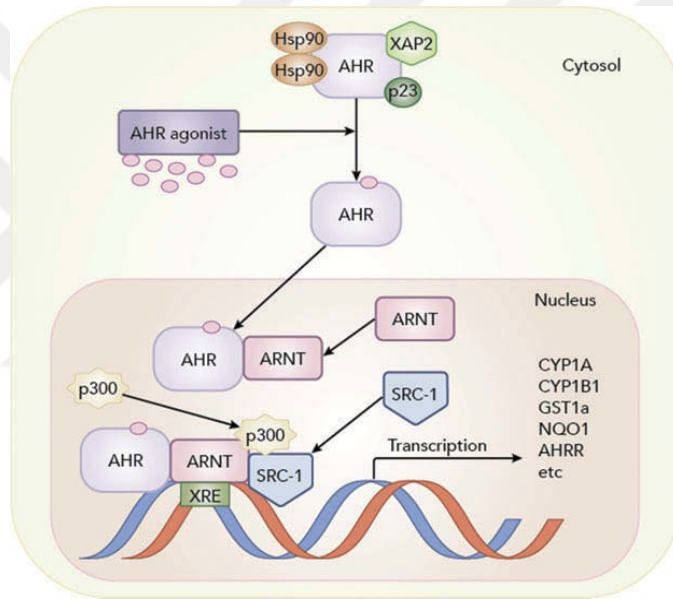
Piyasada bulunan ve kullanıcılara satılan bütün ticari sigaralar, çeşitli tütün ve işlenmiş tütünün karıştırılmasıyla üretilir. 1950' lerden sonra üretilen modern sigaralar, esas olarak kıyılmış tütün yaprağından oluşmasına rağmen, karışımda önemli miktarda tütün işleme yan ürünü kullanır. Ticari sigara üretimi tütün harmanı ile başlar. Her sigaranın tütün

harmanı, esas olarak bacayla sertleştirilmiş parlak yaprak, burley tütününü ve doğu tütününün yapraklarından yapılır. Bu yapraklar harmanlama ve doldurma işleminden önce seçilir, işlenir ve yaşlandırılır [19]. Tütünün yaprakları, tütünün sapları, tütün tozu ve tütün yaprağı parçaları gibi farklı bileşenlere ayrılır. İlk olarak, tütün yaprakları ayrıştırılır ve sınıflandırılır. Daha sonra, tütün yaprakları harmanlanır ve tütün yapraklarına nemlendiriciler eklenir. Harmanlama işleminden sonra, tütün karışımını sertleştirme işlemi gerçekleştirilir [20].

Tütün yaprağının işlenmesi sırasında yan ürünler elde edilir ve sigara üretiminde kullanılır. Bu yan ürünler, sigara kalitesinde büyük bir değişiklik yapmazlar ve daha sonra sigara karışımına geri eklenebilecekleri şekiller halinde ayrı ayrı işlenir [20]. Tütün ürünlerinde kullanılan aroma bileşikleri, dumanın tat ve koku özelliklerini tamamlamak için kullanılır. Bu aroma bileşikleri, tütünden damıtılarak veya piroliz yoluyla elde edilir. Aroma bileşikleri, tütün yapraklarından doğal olarak elde edilebileceği gibi, sentetik olarak da üretilir. Örneğin, vanilin, mentol, çikolata veya meyve aromaları gibi çeşitli aroma bileşikleri kullanılır. İçim sırasında, aroma bileşikleri tütünden damıtılarak dumanın içine karıştırılır veya piroliz süreciyle tütün dumanının bir parçası haline gelir. Piroliz, tütün veya diğer organik maddelerin yüksek sıcaklıkta yanması veya termal bozunması sonucu oluşan kimyasal reaksiyonlardır. Tütün bileşenlerinin duman kimyası üzerindeki etkisini değerlendirirken, bu piroliz süreçlerinin olup olmadığını ve hangi piroliz ürünlerinin oluştuğunu bilmek önemlidir. Piroliz ürünleri, tütün dumanındaki kimyasal bileşimin önemli bir kısmını oluşturur. Ayrıca, sağlık üzerinde olumsuz etkileri bulunur. Sigara dumanının zararlı etkileri, hem tütünün doğal bileşenlerinden kaynaklanan faktörlerle hem de piroliz ürünlerinden kaynaklanan faktörlerle ilişkilidir [21].

Sigara dumanı, nikotin haricinde tütüne özgü nitrozaminler ve 500' den fazla polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) gibi birçok zararlı bileşiği içerir. PAH' lar, organik bileşiklerin yanması veya piroliz süreciyle oluşan halkalı yapıli hidrokarbonlardır. PAH' lar, aril hidrokarbon reseptörü (AhR) olarak bilinen bir proteinle etkileşime girerek çeşitli biyolojik etkilere neden olur. AhR, hücrelerde birçok genin ifadesini düzenleyen bir reseptördür. Sigara dumanında bulunan PAH' lar, AhR' ye bağlanarak AhR' nin etkinleşmesine yol açar. Aktive olan AhR, hücresele yanıtları tetikleyen çeşitli enzimlerin ve proteinlerin ifadesini değiştirir. Bu yanıtlar arasında DNA onarımı, iltihaplanma, oksidatif stres ve hücre büyümesi gibi süreçler yer alır. PAH' lar ve AhR etkileşimi, hücresele düzeyde birçok biyolojik etkiye yol açar. Örneğin, PAH' lar DNA hasarı ve

mutasyonlara neden olur ve bu da kanser gelişimine sebep olur. Ayrıca, AhR aktivasyonu, bağışıklık sistemi fonksiyonları üzerinde etkili olarak inflamasyon süreçlerini tetikler. AHR' nin dioksin- içeren ligandlara bağlanmasıyla aktive edilir. Kimyasallar (DLC' ler) ve bazı polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH' lar) gibi, AHR nükleer taşıyıcı ile dimerizasyona izin verir (ARNT), ksenobiyotik yanıt elemanlarına (XRE) bağlanan ve böylece baskılayıcının yanı sıra burada belirtilen biyotransformasyona dahil olan enzimler dahil bir dizi proteinin transkripsiyonu (AHRR), yolun negatif geri bildirimini sağlar. Hsp90, XAP2 ve p23, şaperon proteinleridir; SRC-1 ve p300 örnek tirtranskripsiyonda yer alan yardımcı düzenleyici proteinleridir. Bu yol aşağıdaki şekil 1.1.' de gösterilmiştir [22].



Şekil 1.1. Aril hidrokarbon reseptörü (AHR) yolu [22].

1.1.2. Nikotin

Nikotin, *Nicotiana tabacum* ve *Nicotiana rustica* gibi tütün bitkilerinin yapraklarından elde edilen bir alkaloiddir. Tütün ürünlerinde bulunan en önemli bağımlılık yapıcı maddedir. Farklı kullanım yolları bulunmaktadır. Tütün çiğnemek veya tütünün emilmesi bu yollardandır. Nikotin, çoğu nikotinic asetilkolin reseptöründe (nAChR' ler) bir reseptör agonisti olarak hareket eder. Tütün bitkilerinde, nikotin tütün yapraklarının kuru ağırlığının yaklaşık %0,6 ila %3,0' ını oluşturur. Sadece tütün ürünlerinde değil, aynı zamanda bazı yenilebilir bitkilerde de doğal olarak bulunur. Patates (*Solanum tuberosum*), domates (*Solanum lycopersicum*), patlıcan (*Solanum melongena*) ve biber

gibi *Solanaceae* familyasındaki bitkilerde nikotin mevcuttur. Ancak, bu bitkilerdeki nikotin miktarı tütün bitkilerine kıyasla genellikle çok daha düşüktür [23, 24].

Sigara içimi sırasında nikotinin maksimum plazma konsantrasyonu 25-50 ng/ml' ye çıkar ve %5' i proteine bağlanır. Yarı ömrü 2 saattir. Nikotinin yaklaşık %17' si değişime uğramadan idrarla atılır. Nikotinin yaklaşık %80-90' ı akciğer, karaciğer ve böbrek tarafından metabolize edilir. Kalan kısmı metaboliti olan "kötinin" e dönüşür ve bu şekilde idrarla dışarı atılır. İdrar atılım oranı pH' a bağlıdır, alkali idrarda atılımı azalır. Kötinin plazma konsantrasyonu nikotinin plazma konsantrasyonundan 10 kat fazladır. Kötinin, yarılanma ömrü 15-20 saattir. Aynı dozda nikotin almalarına karşın kişiler arasındaki kan nikotin ve kötinin düzeyleri farklı bulunmuştur. Bazı insanlardaki nikotini metabolize eden sitokrom-p450 2A6 enziminin aktivitesinde azalma görülür ve buna bağlı olarak nikotin düzeyleri yüksek, kötinin değerleri düşük bulunmuştur. CYP2D6 enzimini kodlayan genlerdeki bozukluğun nikotin metabolizmasını azalttığı düşünülmektedir [25].

Nikotin bağımlılık yapma potansiyeli yüksek olan bir maddedir. Beyindeki nikotink asetikolin reseptörlerine bağlanarak bağımlılık yapıcı etkilerini gösterir. Bağımlılık potansiyeli, nikotinin hızlı bir şekilde beyne ulaşması ve hızlı etki göstermesi nedeniyle yüksektir. Satılan bir sigara genellikle yaklaşık 2 mg emilmiş nikotin içerir. Ancak, nikotin alımının bireyden bireye farklılık gösterebileceğini ve her bireyin farklı bir toleransa sahip olduğunu belirtmek önemlidir. Yüksek miktarlarda alınan nikotin ölümcül olabilir ve nikotin zehirlenmesi belirtilerine neden olur. Tahmini alt doz sınırı, bir yetişkin için 500-1,000 mg alınan nikotindir (6.5-13 mg/kg). Bu miktarlarda nikotin, bağımlılık yapma riskini yüksek kılar ve ciddi sağlık sorunlarına yol açar [26].

Nikotin, çeşitli ilaçlarla etkileşime girer. Örneğin, teofilin gibi ilaçlarla nikotin etkileşimi gözlemlenmiştir. Teofilin, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi solunum problemlerinin tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Nikotin, teofilinin vücutta daha hızlı metabolize olmasına neden olur. Karaciğerdeki enzimlerin aktivitesini artırarak teofilinin metabolik klirensini artırır. Bu nedenle, sigara içen bireylerde teofilin için idame dozu, sigara içmeyenlere göre daha yüksek olur. Nikotinin başka bir etkisi, enzim indüksiyonu yoluyla morfin ve petidin gibi ilaçların metabolizmasını etkilemesidir. Morfin ve petidinin metabolizmasını hızlandırır. Bu durum, bu ilaçların vücutta daha hızlı bir şekilde metabolize edilerek etkilerinin azalmasına veya süresinin kısalmasına neden olur [27]. Yapılan araştırmalarda, nikotinin sadece yetişkinlerde olumsuz etkilere sahip

olmadığı, özellikle ergenlikte bilişsel gelişimi olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. Bağımlılık oranının ise en çok ergenlik döneminde geliştiği bildirilmiştir [28].

1.1.3 Sigara Kullanımının Etkileri

Sigara ile ilgili ortaya koyulan tüm araştırmalar, tütün kullanımının çocukluktan yetişkinlik dönemine kadar her insanı olumsuz yönde etkileyen ve bağımlılık oluşturan bir alışkanlık olduğunu göstermiştir. Sigara kullanımının olumsuz etkileri çok fazladır, bunlardan başlıca olanları; kanser, kalp damar ve solunum yolları hastalıkları ve hatta ölümdür [29]. Kalp ve damar hastalıkları sigara kullanımının en yaygın ölümcül etkilerindedir. Sigara içen kişilerde kalp krizi, koronerarter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı gibi kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları riski artar. Sigara dumanındaki zararlı maddeler, damarları daraltır, kan pıhtılaşmasını artırır ve damar duvarlarında hasara yol açar. Bu durum, kalp ve dolaşım sisteminin sağlığını ciddi şekilde etkiler ve kalp krizi gibi hayati tehlikeleri beraberinde getirir. Akciğerler üzerinde de ciddi zararlar yaratır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), amfizem ve kronik bronşit gibi akciğer hastalıklarının gelişme riskini artırır. Sigara dumanındaki zararlı kimyasallar, akciğerlerde iltihaplanmaya, hava yollarının daralmasına ve hasarlanmasına yol açar. Bu da solunum fonksiyonlarının bozulmasına, nefes darlığına ve öksürük gibi semptomlara neden olur. Sigara içmek ayrıca akciğer kanseri riskini de büyük ölçüde artırır. Akciğer kanseri, sigara ile ilişkilendirilen en ölümcül kanser türlerinden biridir. Sigara kullanımı ayrıca ağız, gırtlak ve pankreas kanserleri gibi diğer kanser türlerinin gelişme riskini artırır. Sigara dumanındaki kanserojen maddeler, hücrelerde DNA hasarına neden olur ve kanser oluşumunu tetikler [30]. Hipertansiyon (yüksek kan basıncı) da sigara içmekle ilişkilendirilen bir sağlık sorunudur. Sigaranın zararları yalnızca yukarıda belirtilen hastalıklarla sınırlı değildir. Sindirim sistemi problemleri, böbrek hastalıkları, diş ve diş eti sorunları, göz hastalıkları, cilt hastalıkları, kısırlık ve osteoporoz gibi bir dizi başka sağlık sorununa da yol açar [31].

Dünyada bilinen en yaygın hastalık ve erken ölüm nedenlerinden biri kalp damar hastalığıdır (KVH). KVH kaynaklı ölümlerin %30' u tütün kullanımı nedeniyle meydana gelmektedir. Büyük bir çoğunluğu ise felçten kaynaklanan ölümlerdir. Aktif sigara kullananların yanında, ikinci el dumana maruz kalan kişilerde, KVH ölümlerinin ikincil nedenidir. İnsanların sigara tüketimi kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Günde

içilen toplam sigara sayısı, sigara içme süresi ve sigarayı bırakma yaşı, sigara içmenin neden olduğu morbidite ve mortaliteyi artırır veya azaltır. Ayda içilen sigara sayısına göre günlük sigara içimi de KVH mortalitesini önemli ölçüde değiştirmekte ve doz fazlasında olumsuz yönde artırmaktadır. İstatistik olarak bakıldığında, kalp krizi geçiren 50 yaş altı kişilerin %50' si sigara kullanmaktadır. Aynı zamanda 65 yaş üzeri sigara tüketen yaşlı bireylerde de sigara kullanmayanlara göre daha yüksek KVH oranları görülmektedir [32].

Sigara kullanan kişilerde hem akut hem de kronik hastalık riski belirgin olarak artmaktadır. Akut olarak miyokard enfarktüsü, inme ve ani kardiyak ölümler buna örnektir. Ek olarak, sigara kullanan kişilerde akut miyokard enfarktüsü, sigara içmeyenlere göre daha fazla trombotik yük ve koroner ateroskleroz riski bulundurmaktadır. Sağ koroner arter tıkanıklığı da daha sık görülmektedir [31]. Nikotin kullanımıyla koroner arterler, serebral arterler, karotid arterler ve özellikle aort ve periferik arterlerin ateroskleroz olma süreci kesin olarak hızlanmaktadır. Ayrıca, ventriküler hipertrofi ve kalp yetmezliği ile de ilişkilidir. Hipertansif kalp ve böbrek hastalığının ise, koroner arterhastalığından bağımsız olarak sigara içmekle şiddetlendiği görülmüştür. Hatta, ani ölümle ilişkili atriyal fibrilasyon ve ventriküler aritmilerde sigara kullanan kişilerde artış olmuştur ve kardiyak aritmilere neden olduğu saptanmıştır [31, 32]. Sigaranın özellikle kardiovasküler sistem üzerine etkili olduğu çok uzun yıllardan beri bilinmekte ve çalışmalar yoğunluklu olarak bu alanda yapılmaktadır. Ek olarak, sigara içen bireylerde insülin direnci artar. Bu durumun tip 2 diyabet riskini arttırdığı görülmüştür. Ayrıca, sigara kullanımı, vücuttaki bazal metabolizma hızını düşürür, böylece enerji harcamasını azaltır ve kilo alımını hızlandırır. Sigara dumanına maruz kalan çocuklarda da ani bebek ölümü sendromu, kulak enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve astım atakları görüldüğü kaydedilmiştir [33].

Hormon salgılanma mekanizmaları da sigara kullanımından etkilenmektedir. Sigara içmek, adrenal bezlerin kortizol adı verilen stres hormonunu salgılamasını artırır. Sürekli yüksek kortizol seviyelerine maruz kalmak, bağışıklık sistemini zayıflatır ve stresle ilişkili sağlık sorunlarına yol açar. Yapılan araştırmalarda, sigara içen erkeklerde, ortalama testosteron seviyeleri, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenler arasında önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Uzun süre sigara kullananlarda ise en düşük oranlar ölçülmüştür. Sigara içmenin ayrıca aşırı reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu nedeniyle spermatozoada oksidatif strese (OS) neden olduğu görülmüştür. Buna ek olarak, spermatozoanın sitoplazmasındaki temizleyici enzim konsantrasyonunun

azalması, düşük antioksidan kapasiteye neden olur. Dolayısıyla, bu aşırı ROS ve sınırlı antioksidan savunma mekanizmaları nedeniyle OS yakındır. Ayrıca sigara kullanan kadınlarda da özellikle östrojenle ilişkilendirilen hormonal hastalık riskinin sigara kullanmayan kadınlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur [34].

1.1.4. Östrojen Hormonu

Kadın üreme organları (genital organlar), kadınlardaki cinsel organlardır. İç genital organlar (vajina, üretra, fallop tüpleri, rahimağzı, rahim, endometrium, rahim kanalları ve yumurtalıklar) kadın iskeletinde bacakların hemen üzerinde yer alan leğen kemikleri ve bel kemiği tarafından oluşturulan kemik çatının (pelvis) içinde koruma altına alınmışlardır. Yumurtalığın çalışması iki yönlüdür. Yumurtalık bir yandan De Graff folikülünün olgunlaşip çatlamasıyla zaman zaman bir yumurta bırakır (yumurtlama), diğer yandan folikülün ve lütein denilen iki hormon salgılar (dişilik hormonu). Folikülün doğrudan doğruya folikül tarafından salgılanır. Folikülün çatlamasıyla birlikte hormon miktarı birden çoğalır ve yumurtlama meydana gelir. Lütein (progesteron) yumurtalığın "sarı cisim" denen De Graff folikülünün nedbesi tarafından salgılanır. Östrojenler, kadınların adet döngüsünde ve diğer memeli hayvanların dişilerinde estrus döngüsünde önemli rol oynayan bir grup steroid hormondur. Folikül uyarıcı hormon (follicle stimulating hormone, FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH), yumurtalayan kadınlarda östrojen üretimini düzenlerler. Progesteron, östrojen ile birlikte çalışarak menstrüel döngüyü ve gebeliği düzenler. Yumurtlama sonrasında progesteron salgısı artar ve rahim iç tabakasının gebelik için uygun hale gelmesini sağlar. Progesteron ayrıca gebelik sırasında rahim kaslarını gevşetir, böylece düşük riskini azaltır ve gebelik sürecinin devamını destekler.

Östrojen, kadın üreme sisteminin en önemli hormonlarından biridir. Özellikle ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesi ve düzenlenmesinden sorumlu bir seks hormonudur. Östrojenik hormonal özellikli aktivite gösteren üç önemli endojen östrojen bulunur. Bunlar; estron (E1), estradiol (E2) ve estriol (E3) olarak adlandırılır. Bir estron olan estradiol en yaygın ve güçlü olan östrojendir. E4 yani esterol adı verilen diğer bir östrojen sadece hamilelik sırasında üretilir ve etkisi diğerlerine göre azdır [35].

Östrojenin keşfi ise 1923 yılına dayanmaktadır. Amerikalı bilim adamları Edgar Allen ve Edward Doisy domuz yumurtalık foliküllerinden sıvı enjeksiyonu kullanarak, cinsel olarak olgunlaşmamış, ovariektomize sıçanlarda pubertal ve östrus tipi değişiklikler

(vajinal, uterin ve meme bezi olgunlaşması gibi) sağladığını gözlemlemiştir. Devamında, Allen ve Doisy hormonun adını vermediler, sadece basit bir şekilde "yumurtalık hormonu" veya "foliküler hormon" olarak söylemeye başladılar. Üç ana estrogenin en güçlüsü olan estradiol, tanımlanan üçünün sonuncusudur [36].

Sentetik ve doğal östrojenler çevrede bulunmuştur. Bunlara ksenoöstrojenler adı verilmektedir. Estradiol (E2), hem mutlak serum seviyeleri hem de östrojenik aktivite açısından diğer östrojen türlerine göre üreme yıllarında baskın olan temel östrojendir [37].

Menopoz sırasında ise estron, dolaşımında baskın olarak görülen östrojendir ve gebelik sırasında estriol, serum seviyeleri açısından daha baskın olan östrojendir [38]. Östradiol, özellikle gebe olmayan kadınlarda en önemli östrojendir. Temel olarak yaşamın menarş ve menopoz evrelerinde önemli görevleri vardır. Hamilelik sırasında bu görevler daha ziyade estriole doğru kayar ve menopoz sonrası estron, vücutta östrojenin birincil formu haline geldiği görülür [39]. Östrojenin farklı formları olsada hepsinin ortak noktası, aromataz enzimi tarafından androjenlerden, özellikle testosteron ve androstenediondan sentezlenmesidir [40, 41].

Minör östrojenler, ana endojen östrojenler olan estradiol, estron ve estriol dışında bulunan östrojen bileşikleridir. Bu bileşiklerin biyosentezi, aromataz enzimi tarafından katalizlenmez ve farklı metabolik yollarla oluşur. 27-hidroksikolesterol, kolesterol metabolizması sırasında oluşan bir minör östrojendir. Karaciğerde üretilir ve östrojenik aktiviteye sahiptir. Aynı zamanda immünolojik ve inflamatuvar süreçlerde de rol oynar. Dehidroepiandrosteron (DHEA), adrenal bezler tarafından salgılanan bir hormondur ve androjen prekürsörü olarak bilinir. Androstenedion (A4), cinsel bezlerde ve adrenal bezlerde üretilen bir steroid hormondur. A4, aromataz enzimi tarafından östrojenlere dönüştürülür. Katekol östrojenler, ksenoöstrojen olarak bilinen çevresel kimyasalların metabolik ürünleridir. Östrojen metabolitler, östrojenlerin metabolizması sırasında oluşan bileşiklerdir. Örneğin, 2-hidroksiestradiol, 2-hidroksiestron ve 4-hidroksiestradiol gibi metabolitler östrojenik etki gösterebilmektedir. Bunun yanı sıra, bazı metabolitlerin kanser gelişiminde rol oynayan genotoksik etkilere sahip olduğu da belirlenmiştir [42].

Tüm steroid hormonlarının ortak özelliği hücre zarı boyunca kolayca yayılmalarıdır. Östrojende bu özelliği gösterir. Hücre içine girdikten sonra östrojen reseptörlerine (ER'ler) bağlanır ve aktive eder. ER'ler birçok genin ekspresyonunu modüle etmekle görevlidir. Ek olarak, GPER (GPR30) gibi hızla sinyal veren membran östrojen reseptörlerine de bağlanır. Onları aktive eder [43].

Östrojen ve ER kompleksi, hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Bunun için hormon yanıt elemanı adı verilen spesifik DNA dizilerine bağlanması gerekir (model olarak östrojene bağımlı bir meme kanseri hücre dizisine bağlı çalışmalarda, bulunan sonuçta, bu türden 89 gen tanımlanmıştır). Östrojen tüm hücrelere girdikten sonra o hücredeki etkileri ER'nin varlığına bağlıdır. ER varlığı vücutta yumurtalık, rahim ve meme dokusu dahil olmak üzere belirli dokularda ifade edilir. Özellikle, postmenopozal dönemdeki kadınlarda östrojenin metabolik etkileri, ER'nin genetik polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştur [44, 45].

Östrojen hormonu sadece insanlarda bulunmaz. Tüm omurgalılarda sentezlenir ve bazı böceklerde de bulunur. Hem omurgalılarda hem de böceklerde bulunması, östrojenik seks hormonunun evrimsel eski bir geçmişe dayandığı düşünülmektedir. Kadın seks hormonu olarak düşünülse de erkeklerde de önemli fizyolojik rollere sahiptir. Fakat, erkekte bulunan östrojen seviyeleri kadınlara oranla önemli ölçüde düşüktür [48, 49]. Genellikle, üreme çağındaki kadınlarda östrojen seviyeleri önemli ölçüde daha yüksek bulunduğu bilinmektedir. Erişkinlik çağında, göğüsler gibi kadın ikincil cinsel özelliklerinin gelişimini sağlar. Ayrıca endometriyumun kalınlaşmasında ve adet döngüsünün düzenlenmesinde görev alır. Erkeklerde ise östrojen, spermin olgunlaşması için önemli olan üreme sisteminin belirli fonksiyonlarını düzenler [46].

Östrojenler, ilaç olarak yaygın olarak kullanılır. Özellikle menopozal hormon terapisinde ve hormonal doğum kontrolünde etkili rollere sahiptir. Ayrıca, trans kadınlarda, interseks kişiler ve nonbinary kişiler için kadınlaştırıcı ek hormon tedavisinde ilaç olarak kullanılır [47].

1.1.5.Estron

İlk steroid hormonu olan estronun keşfi ve isimlendirilmesi önemli bir dönüm noktasıdır. Estron, kadınların hamilelik döneminde idrarında keşfedilmiş ve steroid hormonlarının varlığını ve etkilerini anlamak için yapılan çalışmalarda büyük bir ilerleme kaydedilmesini sağlamıştır. 1929 yılında Amerikalı bilim adamları Edward Doisy ve Edgar Allen, hamile kadınların idrarından estronu izole etmeyi başarmıştır. Bu durum, estronun kristal formda elde edilebileceğini ve saflaştırılabileceğini göstermiştir. Doisy ve Allen, elde ettikleri maddeye "theelin" adını vermiştir. Bu araştırmalardan sadece birkaç ay sonra, Alman kimyager Adolf Butenandt da estronu bağımsız olarak izole etmiştir. Butenandt, estronun keşfiyle ilgili olarak "progynon" adını verdiği bu maddeyi

safılaştırılmıştır. Estronun yapısı, ketohidroksiestrin veya oksohidroksiestrin olarak da bilinen bir keton grubu ve C17 pozisyonunda bulunan bir keton grubu temelidir. 1932' de Londra' da düzenlenen Uluslararası Seks Hormonlarının Standardizasyonu Konferansı' nda, estron resmi olarak isimlendirildi ve estron adıyla tanınmaya başlanmıştır. Daha sonra diğer steroid hormonları, özellikle östrojenler ve progesteron gibi diğer kadın cinsiyet hormonları keşfedilmiştir [48].

Estron (E1), stron olarak da yazılır. Diğerlerine göre zayıf bir östrojen türüdür. Minör bir kadın seks hormonu olarak görev yapar. Tüm östrojenler gibi estron da kolesterolden sentezlenir. Esas olarak ise gonadlardan salgılanır fakat adipoz dokudaki adrenal androjenlerden de oluşmaktadır. Özellikle estradiole göre hem estriol hem de estron çok daha zayıf aktiviteye sahiptir. Estron esas olarak estradiole dönüşür ve ana bir öncüsü veya metabolik ara ürünü olarak da hizmet eder [49].

Estra-1,3,5(10)-trien-3-ol-17-one olarak adlandırılan estron, C1, C3 ve C5 pozisyonlarında çift bağlara sahiptir. C3 pozisyonu ve C17 pozisyonunda bir keton grubudur ve kimyasal formülü C₁₈H₂₂O₂' dir. Molekül ağrılığı 270.366 g/mol' dür. Erime noktası 254,5 °C (490 °F) ve özgül ağrılığı 1,23 olan renksiz, kokusuz, katı kristal bir toza benzemektedir. Ayrıca, karbonmonoksit (CO) ve karbondioksit (CO₂) rnleriyle yüksek sıcaklıklarda yanıcıdır [50].

Estronun estradiolün inert bir öncüsü olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle oral estradiol uygulamasında, estradiolün estron seviyesi oranına bakıldığında, parenteral (oral olmayan) ve premenopozal dönemdeki kadınlarda yaklaşık 5 kat daha yüksek olduğu grlmştir. Ayrıca, Luteinize edici hormon ve folikül uyarıcı hormon seviyelerinin baskılanması, kemik erimesinin inhibisyonu ve sıcak basması gibi menopozal semptomların estradiol seviyesinin azalmasıyla doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur. Fakat bulgularda estron düzeylerinin korelasyon göstermediği kanıtlanmıştır. Bu durumda estronun çok düşük östrojenik aktiviteye sahip olduğunu doğrulamaktadır. Ek olarak, estronun estradiolün östrojenik aktivitesini azaltmadığını göstermektedir [51,52].

Androstenedion ve androstenedion, aromataz enzimi tarafından estrona dönüştürülür. Bu reaksiyon hem gonadlarda hem de diğer bazı dokularda, özellikle yağ dokusunda meydana gelmektedir. Devamında, bu dokulardan estron salgılanır. Androstenedionun aromatazasyonuna ek olarak, estron ayrıca 17β-hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi tarafından estradiolden geri dönüşümlü olarak oluşturulur. Karaciğer (17β-HSD), rahim ve meme bezi dahil olmak üzere çeşitli dokularda bulunur [53].

Dolaşımında ise yaklaşık %16 seks hormonu bağlayıcı globüline (SHBG) ve %80 albümine bağlanır. Geri kalan kısmı ise (%2.0 ila %4.0) serbestçe veya bağlanmadan dolaşımında kalmaya devam eder. Östradiolün SHBG' ye bağlanma afinitesinin yaklaşık %24' üne sahiptir. Bu nedenle estron, östradiolle karşılaştırıldığında SHBG' ye zayıf bir şekilde bağlanır [53]. Sülfotransferazlar ve glukuronidazlar tarafından estron sülfat ve estron glukuronid gibi estrojen konjugatlarına konjuge edilir. Ayrıca, sitokrom P450 enzimleri tarafından 2- hidroksiestron ve 4-hidroksiestron gibi katekol estrojenlere veya estriole hidroksile edilir. Bu dönüşümlerin ikisi beraber olarak çoğunlukla karaciğerde gerçekleşir. Estronun 17 β - HSD tarafından geri dönüşümlü olarak östradiole dönüştürüldüğü kanıtlanmıştır. Dolaşımında yarı ömrü yaklaşık 10 ila 70 dakikadır. Bu östradiolünkine yakın bir süredir [54].

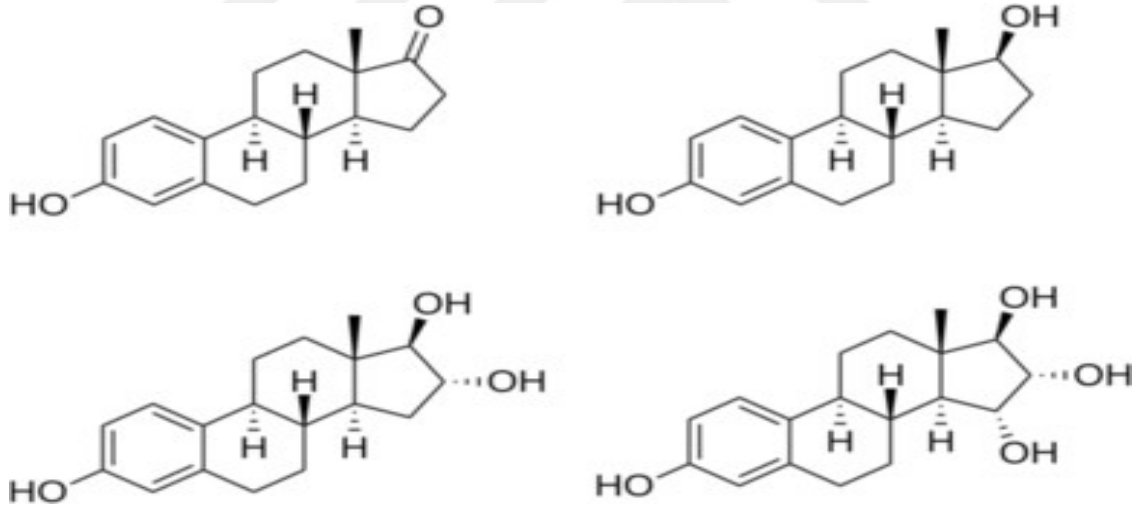
Yapılan deneylerde sonuçlar bize estradiolün, estron'dan yaklaşık 10 kat daha güçlü olduğunu göstermiştir. Reseptör bağlanma afiniteleri de buna bağlı olarak değişmektedir. İnsan ER α ve ER β için nispi bağlanma afiniteleri, estradiolün sırasıyla %4.0 ve estronun %3.5' i dir. ER α ve ER β 'daki göreceli işlemsel kapasiteleri ise, estronun %2.6, estradiolün %4.3' ü dür. Bu verilere bakıldığında, estronun östrojenik aktivitesinin estradiolünkinin yaklaşık %4' ü olduğu tahmin edilmektedir. Östradiol ve östriolden farklı olarak estron, östrojen hedef dokularında birikmez. Estron estradiole dönüştürülebildiğinden, estronun, östrojenik etkisinin çoğu aslında estradiole dönüşümünden kaynaklanmaktadır [55]. Bu nedenle, estron, estradiolün bir öncüsü ya da prohormonu olarak kabul edilir. Aynı zamanda, estradiol ve estriolün tersine, G proteinine bağlı östrojen reseptörünün bir ligandı değildir [69]. Estronun boşaltımı, sülfat gibi östrojen konjugatları halinde idrarla atılır. Özellikle, kadınlarda işaretli estronun intravenöz enjeksiyonunu devamında, ortalama %90' ı 4-5 gün içinde idrar ve dışkıyla atıldığı saptanmıştır [56].

1.1.6. Estradiol

Estradiol östrojen terimi, 1935 yılında, Milletler Cemiyeti Sağlık Örgütü'nün Cinsiyet Hormonu Komitesi tarafından resmen kullanılmıştır. Estradiol (E2), aynı zamanda östradiol olarak da söylenmektedir. Başlıca en güçlü ve bilinen kadın seks hormonudur. Birçok farklı görevi bulunmaktadır. Temel olarak, östrus ve adet dışı üreme döngülerinin düzenlenmesinde yer aldığı gibi, vücuttaki yağ dağılımı modeli ile ilgili durumlarda (göğüslerin, kalçaların genişlemesi gibi) ve cinsel özelliklerinin gelişmesinde sorumludur. Özellikle, dışı üreme dokularının gelişimi ve olgunlaşmasında da önemlidir.

Ergenlik dönemi, yetişkinlik ve hamilelik döneminde meme bezleri, rahim ve vajinanın doku gelişiminden sorumludur. Ayrıca yağ, kemik, deri, beyin ve karaciğer gibi diğer birçok dokuda da önemli etkileri vardır. Hatta yağ hücreleri estradiol için aktif öncüller üretir. Menopozdan sonra bile bu görevini yapmaktadır [57,58]. Üretimine baktığımızda özellikle yumurtalıkların folikül hücrelerinde üretilir. Fakat adrenal bezlerde, yağ dokusu, testisler, karaciğer, göğüs ve beyin gibi dokularda da üretilmektedir. Ayrıca, vücutta birçok reaksiyon ve ara ürün yoluyla kolesterolden üretilir. Daha sonra aromataz tarafından androstenedion estrona dönüştürülür ve devamında estradiol oluşur. Yumurtalıkların östrojen üretimi durması kadınlarda menapoz dönemine denk gelir. Böylelikle östradiol seviyeleri çok düşük seviyelere iner [59, 60].

Yapısını incelediğimizde estradiolün, estran steroidi olduğu bilinmektedir. Biri C3 pozisyonunda ve diğeri 17 β pozisyonunda olmak üzere iki hidroksil grubuna sahiptir. 2 hidroksil grubu nedeniyle östradiol ismi E2 olarak kısaltılmıştır. Yapısal yönden benzeyen diğeri östrojenler, estron (E1), estriol (E3) ve estetrol (E4) dür. Sırasıyla bir, üç ve dört hidroksil grubuna sahiptir. Aşağıda verilen şekil 2.1.' de gösterilmiştir [61].



Şekil 1.2. Başlıca endojen östrojenlerin yapıları [61]

Androstenedionun bir kısmı da testosterona dönüştürülür. Sonra aromataz tarafından estradiole dönüştürülür. Alternatif bir yolda bulunmaktadır, androstenedion, 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (17 β -HSD) aracılığıyla estron, estradiole dönüştürülür ve aromatize edilir [62, 63]. Çok daha az miktarda da olsa erkeklerde testisler ve adrenal korteks tarafından da üretimi sağlanır. Erkeklerde bulunan estradiolün ise, ortalama %15 ile %25' i testislerde üretilmektedir. Diğeri kısmı, testosteronun periferik aromatazasyonu yoluyla estradiole sonrasında, androstenedion'un estrona (periferik 17 β -HSD aracılığıyla

estradiole dönüştürülür) sentezlenir. Periferik aromatisasyon çoğunlukla adipoz dokuda oluşur. Yaklaşık olarak, erkeklerde günde 40 ila 50 µg estradiol üretilir [64, 65].

Estradiol vücutta atılımı ise, idrarla beraber glukuronid ve sülfat estrojen konjugatları şeklinde olmaktadır. Kadınlarda işaretli östradiolün intravenöz enjeksiyonu takibe alınır, ortalama olarak %90' ı 5 gün içinde idrar ve dışkıyla vücuttan atılır [66, 67]. Plazmada bulunan estradiol, büyük ölçüde SHBG' ye ve ayrıca albümine bağlanır. Sadece %2,21' lik bir kısım (\pm %0, 04) serbest ve biyolojik olarak aktif özellik gösterir. Bu oranlar adet döngüsü boyunca sabit kalmaktadır [68]. Premenopozal kadınlarda estradiol seviyeleri incelendiğinde, adet döngüsü boyunca çok geniş ölçüde farklılık göstermektedir. Yumurtlama öncesi sürede, estradiol, ortalama 1-2 günlük bir zamanda, kısa bir süre içinde olsa yükselir ve adet döngüsü sırasında belirli olmayan bir zamanda en yüksek konsantrasyonlarına ulaşır [69]. Kadınlarda adet döngüsünün erken foliküler fazı haricinde, estradiol seviyeleri estron seviyesinden biraz daha yüksek seyreder. Bu sebeple, mutlak serum seviyeleri ve östrojenik aktivite açısından kadınlarda baskın östrojen olarak sayılmaktadır. Hamilelik sırasında estradiol seviyesine bakıldığında, dolaşımdaki en yoğun ve baskın östrojen haline gelir. Çok fazla görülmeyen estetrolün (E4) vücutta meydana geldiği tek zaman dilimidir, menopoz sırasında ise estron daha baskındır. Erkeklerde gördüğümüz, estradiol testesteron tarafından üretilir. Yaklaşık olarak menopoz sonrası ile benzer serum seviyelerinde bulunur. Ayrıca, 70 yaşındaki bir erkekteki estradiol konsantrasyonları ölçüldüğünde, 70 yaşındaki menapoza yıllar önce girmiş bir kadınıkiyle karşılaştırıldığında, seviyelerin yaklaşık 2 ila 4 kat daha yüksek olduğu görülmüştür [70, 71].

Östrojenlerin, baskın östrojen estradiol tarafından yönlendirildiğini söyleyebiliriz. Kadınların ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişiminden de sorumludur. Meme gelişimini, kadınsı yağ dağılımını ve kalçaların genişlemesini etkiler. Bu değişiklikler ergenlik döneminde başlar. Birçoğu üreme yıllarında artar ve menopoz döneminde azalan estradiol seviyesi ile beraber daha az belirgin hale gelirler. Ayrıca, estradiol vajina ve vulvanın olgunlaşmasını sağlarken, epifiz kapanmasına (böylece nihai sınırlayıcı olarak görev yapar) da aracılık eder [72]. Üreme organlarının dokusu üzerinde bir büyüme hormonu görevi görür. Vulvanın, vajinanın, servikal bezlerin, endometriyumun ve fallop tüplerinin iç yüzeylerini destekler. Miyometriyumun büyümesini hızlandırır. Aynı zamanda, yumurtalıktaki oositleri koyucu özellik gösterir. Adet döngüsü döneminde ise, büyüyen foliküllerden üretilen estradiol, pozitif bir geri bildirim sistemi yolu sayesinde,

yumurtlamayı başlatan lüteinizan hormon artışına yol açan hipotalamik-hipofiz olaylarını tetikler. Östradiol ve progesteron, luteal fazda endometriyumu implantasyon için hazırlar. Plasenta, hamilelik sırasında estradiol üretimini artırır. Gebelikte estron ve estriole oranla bakıldığında, estradiolün etkisi daha az belirgindir. Fakat birlikte, miyometrial büyümeyi, meme büyümesini ve termde servikal yumuşamayı ve miyometrial oksitosin reseptörlerinin ekspresyonunu ve rahim kan akışını da teşvik ederler. Araştırmalar, östrojenlerin doğumun başlangıcında daha baskın rol oynadığını göstermektedir. Östradiol aktivitesi luteal fazda progesterona maruz kalmadan önce mutlaka gereklidir [73].

Östrojenlerin özellikle estradiolün erkek üremesi üzerine etkisine baktığımızda durum biraz daha karmaşıktır. Erkeklerde esas olarak memeli testislerinin Leydig hücrelerinde aromatazın etkisiyle üretilir. Fakat bununla beraber, olgunlaşmamış memelilerin belirli germ hücreleri ve sertoli hücrelerinde de üretimi bulunmaktadır. Özellikle erkek sperm hücrelerinin apoptozunu önlemek üzere işlev gösterirler. Yapılan çalışmalara göre, küresel olarak azalan sperm sayısı ile östrojen arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir [74, 75].

Estradiol'ün kas iskelet sistemi üzerine de önemli etkileri bulunur. Estradiol seviyesinin azalması durumunsa epifiz kapanması gecikir veya hiç gerçekleşmemektedir. Böyle bir kişi eunukoid hale gelir. Buna ek olarak, kemik yoğunluğunda olumsuz bir şekilde etkilenir. Erken osteopeni ve osteoporoz riski doğar [76]. Eğer düşük estradiol seviyesi devam ederse, kırıklarda normalden fazla derecede görülmeye başlar. Düşük estradiole sahip olunan menopoz sonrası dönemde de kadınlarda yüksek kemik kırığı insidansı görülür. Östrojen eksikliği yaşayan menopoza girmiş kadınlar hızlanmış bir kemik kütle kaybı süreci yaşarlar [77, 78].

Östrojen ve progesteron reseptörü, fibroblastlar ve keratinositler dahil olmak üzere cilt üzerinde de bulunduğu kanıtlanmıştır. Menopoz döneminde ve sonrasında kadın seks hormonlarının azalması ile cilt üzerinde değişimler başlar. Bu eksiklik, cildin atrofisine, incelmeye ve buruşmasına neden olur. Aynı zamanda cilt elastikiyetini, sıkılığını ve gücünü kaybetmeye başlar. Bu cilt değişiklikleri, kolajen eksikliğinin bir yansıması olarak karşımıza çıkar ve cilt yaşlanır. Menopoz sırasında cilt hidrasyonunun ve yüzey lipidlerinin (sebum üretiminin) azalması nedeniyle daha kuru hale gelir. Menopozdaki östrojen eksikliği, kronolojik yaşlanma ile birlikte, cilt yaşlanmasını en çok etkileyen ana faktörden biridir. Hormon replasman tedavisi, tek başına veya bir progesteron ile birlikte

sistemik olarak uygulandığında, menopoz sonrası kadınların cildi üzerinde faydalı etkileri bulunmuştur [79, 80].

Östrojenler beyinde steroid öncüllerinden de üretildiği bilinmektedir. Özellikle beyinde, antioksidan olarak, nöroprotektif işleve sahip oldukları bulunmuştur [81]. Hormon seviyesi değişimi, ruh hali ve esenlik arasında kadınların ruh sağlığında çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Östrojen seviyelerinde ani düşüşler veya dalgalanmalar görüldüğünde mental sağlık olumsuz etkilenir. Özellikle, uzun süreli sürekli düşük östrojen seviyeleri, ruh halini önemli ölçüde düşürme ile ilişkilendirilmiştir. Doğum sonrası, perimenopoz ve menopoz sonrası depresyon oluşması sık görülen bir durumdur. Klinik tablolarda ise iyileşme sürecinde, östrojen seviyeleri stabilize edildikten sonra etkili sonuçlar alındığı gözlenmiştir [82, 83]. Estradiol ve oksitosin hormonunda ilişkili bulunmuştur. Östrojenin oksitosin salgısını arttırdığı ve beyindeki oksitosin reseptörü olan reseptörünün ekspresyonunu arttırdığı yapılan çalışmalarda bulunmuştur. Kadınlarda, dolaşımdaki oksitosin konsantrasyonlarını artırmak için estradiol verilmiştir ve tek doz estradiolün yeterli olduğu bulunmuştur [84]. Estradiol eksikliği durumunda ise birçok hastalık ve kanser türüyle eşleşmiştir. Meme kanseri, yumurtalık kanseri ve endometriyal kanser gibi kanserlerin gelişimi ve ilerlemesiyle ilgisi bulunmuştur [85]. Jinekolojik olarak sorun yaşanan hastalıklarda endometriozis, leiomyomata uteri ve uterus kanaması gibi durumlarda östrojene bağımlı durumlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Estradiol, esas olarak östrojen iki nükleer reseptör olan α ($ER\alpha$) ve östrojen reseptörü β ($ER\beta$) ile etkileşerek hedef dokuları bulur. Bu östrojen reseptörlerinin işlevi aynı zamanda gen ekspresyonunun modülasyonu sağlamaktadır. Estradiol ER' lere bağlanır. Devamında, reseptör kompleksleri belirli DNA dizilerine bağlanarak muhtemelen DNA' da hasara, hücre bölünmesinde ve DNA replikasyonunda artışa sebebiyet verir. Bu durumda, ökaryotik hücreler DNA onarımını başlatırlar. Hücre döngüsünün G1, S veya G2 fazlarını uyararak veya bozarak hasarlı olan DNA' ya cevap verirler. Sonuç olarak, kanser hücresi çoğalması ve hücrel transformasyon meydana gelir [86, 87].

Kardiovasküler sistem üzerine etkilerini inceleyecek olursak, estradiolün koroner arterlerde arteriyel kan akışındaki iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüştür. Belirgin olarak 17-beta-estradiol (E2), kardiyak iskemi, apoptozu, vasküler fonksiyonu ve reperfüzyon sırasında oluşan hasarı azalttığı bulunmuştur. Ayrıca, kalbi ve bireysel kardiyak miyositleri iskemiye bağlı yaralanmalardan korur. Yine uzun süreli hipertansiyon ve kalp krizinden sonra, kalbin patolojik şekillenmesinin etkilerini engeller. Buna rağmen, hamilelik

dönemi boyunca yüksek östrojen seviyeleri, yani estradiol, pıhtılaşmayı ve venöz tromboembolizm riskini artırır [88]. Estradiol karaciğer üzerinde ise karmaşık etkilere sahiptir. Lipoproteinler, bağlayıcı proteinler ve kanın pıhtılaşmasından sorumlu olan proteinler dahil farklı birçok proteinin üretimini etkilemektedir. Aşırı miktarlarda estradiol, gebelik kolestazı gibi kolestazlara yol açtığı görülmüştür [89, 90].

Estradiolün vücuttaki biyolojik etkilerine aracılık ettiği en önemli mekanizmanın bir sonucu olan ER aktivasyonu, ER eksprese eden hücrelerde gen transkripsiyonunun ve ekspresyonunun modilasyonunun göstergesidir. GPER gibi membran estrojen reseptörlerinin (mER' ler) bir agonisti olarak da etkinlik gösteren estradiol da vardır. Estradiol için yeni keşfedilen nükleer olmayan bir reseptör olan (GPR30), hızlı, genomik olmayan etkilere yardımcı olduğu bilinir. GPER, estron ve estriol gibi diğer endojen östrojenler için çok az afinite gösterir. Fakat ER durumundan farklı olarak estradiol için daha seçici görünmektedir. ER α /ER β , p23 proteini ve immünofilin içeren ısı şoku proteini 90 (HSP90) tarafından düzenlenen hapsolmuş inaktif multimoleküler şaperon komplekslerinde bulunur. Bu kompleksler çoğunlukla sitoplazmada ve kısmen çekirdekte bulunmaktadır. E2 klasik yoluyla veya östrojen klasik yoluyla ER' lerle etkileşimde olduğu sitoplazmaya giriş yaparlar. E2' ye bağlandıktan sonra, ER' ler moleküler şaperon komplekslerinden ayrılır. Bu durumda, ER' lerin dimerize olma, çekirdeğe göç etme ve belirli DNA dizilerine (östrojen cevap elemanı) bağlanma yeteneğine sahip olmasını sağlar. Böylelikle, gen transkripsiyonunun saatler ve günler boyunca sürmesini sağlar [91].

Cinsiyet değiştime ameliyatı geçiren kadınlarda, transgender kişilerde cinsel olarak dimorfik beyin yapıları incelendiğinde, aylar boyunca androjen eksikliğinden sonra, östrojene maruz kaldığında tipik kadın beyin yapılarına yaklaştığı görülmüştür. Bu sonuçlar, östrojen veya androjenlerin transgender kadınların beyin yapılarındaki önemli bir rol oynadığını öne sürülmektedir. Ayrıca, birçok omurgalıda yetişkin erkek cinsel davranışının programlanmasının büyük ölçüde doğum öncesi yaşamda ve erken bebeklik döneminde üretilen estradiole bağlandığına dair kanıtlar vardır. Diğer memelilerden elde edilen bulgular bir bağlantıya işaret etse de bu sürecin insan cinsel davranışlarında önemli bir rol oynayıp oynamadığı henüz tam olarak bilinmemektedir [92, 93].

1.1.7. Estriol

Estriol (E3), östriol olarak da yazımı kullanılmaktadır. Zayıf bir östrojen ve minör bir kadın seks hormonu olarak bilinmektedir [94]. Ancak gebelik döneminde etkin olan

östrojendir. Hamile olmayan kadınlarda estriol seviyeleri neredeyse yok denilecek kadar azdır. Bununla birlikte, hamilelik döneminde, estriol plasenta tarafından çok yüksek miktarlarda sentezlenir ve vücutta açık ara en çok üretilen östrojen duruma gelmektedir [95]. Estriol, bu rollerine ek olarak, menopozal hormon tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır [96].

Estriol 1930' da bulunmuştur. Marrian ve arkadaşları, hamile kadınların idrarını kullanarak çalışmalara başlamışlardır. Yumurtalıklarda sentezi görülmemektedir. Bunun yerine, sitokrom P450 enzimleri tarafından karaciğerde 16 α -hidroksilasyon yoluyla üretilir. Gebe olmayan kadınlarda estriol dolaşımdan hızla temizlenir ve bu nedenle çok düşük seviyelerde bulunur. Estriol, sadece hamilelik döneminde dikkate değer miktarlarda üretilmeye başlanır. Hamilelikte estriol seviyeleri 1000 kat artarken, östradiol ve estron seviyeleri 100 kat artar ve hamile kadınların idrarındaki östrojenlerin %90' ını estriol oluşturur. Bu dönemde, plasentanın günlük estriol üretimi 35 ila 45 mg' dır. Dolaşımdaki seviyeleri ise 8 ila 13 ng/dL' dir. Dolaşımdaki estriol seviyeleri gebelik dışında çok düşüktür. Böyle olmasına rağmen, doğum yapmış kadınların estriol düzeylerinin hiç doğum yapmamış kadınlara göre bir dereceye kadar daha yüksek olduğu bulunmuştur [97, 98].

Estriol özellikle östrojen reseptörleri ER α ve ER β ' nin bir agonistidir. Elde edilen verilere göre, estriolün insan ER α ve ER β için bağıl bağlanma afinitesi (RBA), östradiolün sırasıyla %11.3 ve %17.6' sı ve göreceli işlemsel ER α ve ER β ' daki estriol kapasitesi estradiolün sırasıyla %10.6' sı ve %16.6' sıdır. Bu da estradiol ve estron'dan farklı olarak estriolün ER β için tercihli afiniteye sahip olabileceğini düşündürür. ER'nin güçlü bir agonisti olmasına rağmen, estriol, ER' de karışık agonist-antagonist (kısmi agonist) aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Kendi başına zayıf östrojeniktir, ancak estradiol antiöstrojenik etkinin varlığında güçlüdür [99, 100]. Estradiol, GPER'nin (ER) aktivasyonu yoluyla meme kanseri hücrelerinin büyümesini artırır. Ek olarak, estriol, üçlü negatif meme kanseri hücrelerinin estradiol nedeniyle büyümesini engellediğini göstermiştir [101].

Dolaşımdaki kolesterol, plasenta tarafından pregnenolon ve progesteron olarak üretilir. Fetal adrenal bezler pregnenolonu alır ve steroid sülfotransferaz tarafından dehidroepiandrosteron sülfata (DHEA-S) sülfatlanır. Fetal karaciğerde yüksek CYP3A7 ekspresyonu ve aktivitesi nedeniyle DHEA-S, 16 α -hidroksi-DHEA-S' ye (16 α -OH-DHEA-S) hidroksile edilir. Bununla birlikte, fetal adrenal bezlerde çok az miktarda

hidroksilenir. 16α -OH-DHEA-S, plasentadaki steroid sülfataz ekspresyonu nedeniyle hızla 16α -OH-DHEA'ya bölünür. 3β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip I (3β -HSD1) daha sonra 16α -OH-DHEA'yı 16α -hidroksiandrostenediona (16α -OH-A4) dönüştürür. Devamında, 16α -OH-A4, aromataz tarafından 16α -hidroksiestrone (16α -OH-E1) dönüştürülür ve ardından 17β -hidroksisteroid dehidrogenaz tarafından estriole dönüştürülür. Sonuç olarak, 16α -OH-DHEA genellikle anne dolaşımında salgılanır. Ayrıca fetüs, estriol oluşumundaki öncü maddelerin yaklaşık %90'ını oluşturur. Gebelik döneminde, maternal dolaşımdaki estriolün %90 ila %95'i, estriol glukuronid ve estriol sülfat formunda konjuge edilir ve konjuge olmayan estriol seviyeleri, konjuge olmayan estradiolünkinden biraz daha azdır [102].

1.1.8. Sigara ve Östrojen

Sigara içmenin, "östrojenle ilişkili" dört malignite riskiyle ilgisi bulunmuştur. Endometriyal kanser, endometrioid, berrak hücreli yumurtalık kanserleri ve tiroid kanseri riskini arttırdığı kanıtlanmıştır [103, 104]. Bu durumun düşük östrojen seviyeleriyle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalar, meme kanseri ile sigara içme arasındaki ilişkiyi de incelemiştir. Meme kanseri, östrojen hormonu ile ilişkili bir malignitedir. Östrojen, meme dokusunda hücre büyümesini ve bölünmesini etkileyen bir hormondur. Sigara içen kadınlar arasında meme kanseri riskinin arttığı gözlemlenmiştir ve bu riskin bir kısmı östrojenik faktörlerle ilişkilidir. Hormon reseptörü pozitif meme kanseri, meme dokusundaki hücrelere bağlanan östrojen hormonunun büyüme sinyallerini tetiklemesi sonucunda gelişir. Sigara içme ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi anlamak için birkaç faktör incelenmiştir. Öncelikle, erken menarş (adet görme yaşının erken başlaması), geç menopoz (menopozun geç yaşta gerçekleşmesi), düşük doğum sayısı ve yüksek menopoz sonrası dönem gibi östrojenik risk faktörleri ile sigara içme arasında bir ilişki tespit edilmiştir. Bu faktörler sigara içen kadınlarda meme kanseri riskini artırmaktadır. Bununla birlikte, sigara içimi ile meme yoğunluğu arasında da bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Meme yoğunluğu, mamografi görüntülerindeki beyazlık oranı olarak tanımlanır. Sigara içen kadınların radyografik meme yoğunluğu, daha önce sigara içmiş veya hiç sigara içmemiş olanlara göre daha düşüktür. Daha düşük meme yoğunluğu, meme kanseri riskini azaltabileceği düşünülen bir faktördür [105].

Yapılan çalışmalar, sigara içen kadınlarda östrojen düzeylerinin sigara içmeyenlere göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu düşük östrojen seviyeleri, özellikle luteal faz adı verilen menstrüel döngünün ikinci yarısında, üriner östrojen seviyelerinin azalmasıyla

ilişkilendirilmiştir. Gebelik sırasında sigara içen annelerde de östrojen düzeyleri, sigara içmeyen annelere göre daha düşük miktarda ölçülmüştür. Bunun yanı sıra, sigara kullanımı erken menopoz riskini arttırdığı kanıtlanmıştır. Epidemiyolojik araştırmalar, sigara içen kadınların sigara içmeyenlere göre daha yüksek bir erken menopoz riskine sahip olduğunu göstermiştir [106]. Ayrıca nikotinin, serum progesteron ve estradiol seviyelerini çeşitli mekanizmalarla etkilediği düşünülmektedir. Elde edilen verilere göre sigara içmeyen kadınlarda progesteron ve estradiol düzeylerinin sigara içenlere oranla çok daha yüksek olduğu görülmüştür [107].



2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. DENEY HAYVANLARININ BAKIM KOŞULLARI

Tez çalışmamız için deney düzeneklerinin hazırlanması, gerekli malzemelerin temini, deney hayvanlarımızın (dişi ratlar) yetiştirilmesi, beslenmesi ve bakımı, uygulamanın deneyin yapılması ve sonlandırılması aşamasına kadar gelen bütün basamaklar Nisan-Haziran 2023 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DÜDAM) gerçekleştirilmiştir.

Deney hayvanları olarak 3-4 haftalık, 100 ± 20 gr gram ağırlığında 14 adet wistar albino cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Bu sıçanlar, Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Deney öncesinde sıçanlar özel odalarda, ısıyı sabit tutmak için $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' lik kontrollü bir ortamda tutulmuştur. Ayrıca, ışık döngüsü 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık şeklinde düzenlenmiştir. Nem seviyesi ise yaklaşık olarak $\%60\pm 5$ olarak ayarlanmıştır. Bu optimal koşullar, sıçanların sağlıklı bir şekilde yetiştirmelerini ve deney boyunca stabilize bir çevrede bulunmalarını sağlamak amacıyla uygulanmıştır.

Deney süresince sıçanların beslenmesi ve su alımları, deneyin uygulandığı 14 gün boyunca serbest bırakılmıştır. Sıçanlara, standart bir laboratuvar diyeti ve temiz su sürekli olarak sağlanmıştır. Ayrıca, sıçanların genel sağlıklarını ve refahlarını izlemek için düzenli olarak gözlem yapılmış ve gerekli bakım önlemleri alınmıştır. Deneyin gerçekleştirildiği süre boyunca, etik kurallara uyulması büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, tez çalışmamız ve deneyimiz için gerekli etik kurul izni, 19.10.2023 tarihli Düzce Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2022/10/03 karar no'lu belgesiyle alınmıştır. Etik kurul izni, deneyin hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmesiyle ilgili etik standartların ve kuralların takip edildiğini göstermektedir. Bu aşamaların tamamı, titizlikle gerçekleştirilmiştir ve deneyin doğru ve güvenilir sonuçlar üretmesini sağlamak için gereken özen gösterilmiştir.

2.2. DENEY GRUPLARI MADDELER VE DOZLARI

Çizelge 2.1. Deney grupları maddeler ve dozları

Grup No	Grup Adı	Verilen Maddeler	Veriliş Şekli	Verilen Miktar	Uygulama Süresi	Hayvan Sayısı
1	Kontrol Grubu(KG)	OrtamHavası	İnhalasyon	-	14 Gün 2 kez/gün + 120dk/gün	7
2	Sigara Grubu(SG)	Sigara Dumanı	İnhalasyon	7 Adet Yanan Sigaranın Dumanı	14 Gün 2 kez/gün + 120dk/gün	7

Madde uygulamalarından sonra her bir hayvan, ketamin/ksilazin 90/10 mg/kg oranında dozları hesaplanarak intraperitoneal olarak uygulanmıştır ve kardiyak punktur yöntemi kullanılarak 5 ml kan örnekleri alındı. Bu işlem, hayvanların deney süresince minimum stres altında olmalarını sağlamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Kardiyak punktur, hayvanın göğsünün sol ön kısmına steril bir iğne ile girilerek kalp bölgesine ulaşılmasını ve oradan kan örneği alınmasını sağlayan bir işlemdir. Bu yöntem, hayvanlardan minimal bir kan hacmi elde etmek ve serum örneklerini analiz için kullanılmak üzere toplamak amacıyla tercih edilmiştir. Kardiyak punktur işlemi sonrasında alınan kan örnekleri, santrifüj edilerek serumlar ayrıştırıldı. Daha sonra elde edilen serumlar, dondurucu bir ortam olan -80°C' de saklandı. Bu düşük sıcaklık, serumların uzun süre boyunca stabil kalmasını sağlar ve östrojen düzeylerinin analiz için korunmasını sağlamaktadır. Uygulama grupları detaylı olarak yukarıdaki çizelgede gösterilmiştir.

2.3. SİGARA DUMANI ODASI TASARIMI

Yaptığımız tez çalışmasında, deney hayvanlarını sigara dumanına etkili bir şekilde maruz bırakmak için özenle tasarlanmış bir deney düzeneği kullanılmıştır.

Bu deney düzenekleri toplamda iki bölümden oluşmuştur. Bu bölümler, sigaranın yakıldığı küçük oda ve sıçanların kafesleriyle birlikte konulduğu büyük kabin odadır.

Sigara dumanına maruz bırakma işlemi, küçük odada gerçekleştirilir. Sigara, önceden belirlenmiş olan kısma teker teker yerleştirilerek yakıldı. Yanan sigara, hava pompasının devreye girmesiyle birlikte sürekli olarak yanmaya devam etti. Hava pompası, sigara dumanını çekerek çift yönlü hava akımını oluşturur.

Sigara dumanı, çift yönlü hava pompası aracılığıyla aspire edilerek hortum vasıtasıyla sıçanların bulunduğu bölüme taşındı. Hortum, sigara dumanını sıçanların kafeslerine yönlendirdi ve dumanın sıçanların solunum sistemine girmesini sağladı. Dumanın sıçanların bulunduğu bölüme geçiş süresi önceden hesaplanır ve her gün aynı sürede uygulama yapıldı. Deney düzeneklerinde kullanılan çift yönlü hava pompası, sigara dumanının sıçanlara etkili bir şekilde ulaşmasını sağladı. Pompadan kaynaklanan hava akımı, sigara dumanının sıçanların solunum sistemine aktarılmasını kolaylaştırır. Bu şekilde, sigara dumanına maruz bırakma işlemi etkili ve kontrollü bir şekilde gerçekleştirilir.



Şekil 2.1. Sigara ve duman odası tasarımı.

2.4. DENEY PROSEDÜRÜ

2.4.1. Kontrol Grubu (KG)

Kontrol grubundaki sıçanlar, deney sürecinde ortam havasına maruz bırakılmıştır. Bu grup, sigara dumanına maruz kalan grupla aynı koşullarda, aynı sürede ve aynı pompa kullanılarak duman odasında uygulama yapılan grupla karşılaştırma amacıyla kullanılmıştır. Uygulamaya başlamadan önce, duman odası sigara etkisinden arındırılmıştır. Daha sonra, sigara dumanı pompasının hortumları temizlenip değiştirilmiştir. Sigara odasında bulunan hortum açık durumda tutularak, ortam havasının pompaya aktarılması sağlanmıştır. Bu prosedür, her gün 120 dakika boyunca sürekli olarak devam ettirilmiştir.

Deney uygulaması tamamlandıktan sonra hayvanlara, anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak ötenazi uygulanmıştır.

2.4.2. Sigara Grubu (SG)

Sigara dumanına maruz bırakılan hayvanlar, kontrol grubundaki sıçanlarla aynı deney koşullarında duman odasına yerleştirildi. Her bir hayvan için, sigara pompaya takıldıktan sonra yakıldı ve kabin pompaya bağlandı. Bu işlem, her gün sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez gerçekleştirildi ve her bir uygulama süresi iki saat olarak belirlendi. İki uygulama süresi arasında sekiz saatlik bir ara verildi. Toplamda on dört gün boyunca, hafta sonları da dahil olmak üzere aynı uygulama gerçekleştirildi. Deney süresi boyunca, toplamda 196 sigara yakıldı. Her bir sigara dumanı üretildikten sonra, hava pompası sigara odasına yerleşen ana akım ve yan akım dumanını çekerek bu dumanı duman odasındaki sıçanların bulunduğu alana dağıttı. Deney süresinin sonunda, 15. günde hayvanlara anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle ötenazi uygulandı.

2.5. CERRAHİ İŞLEMLER

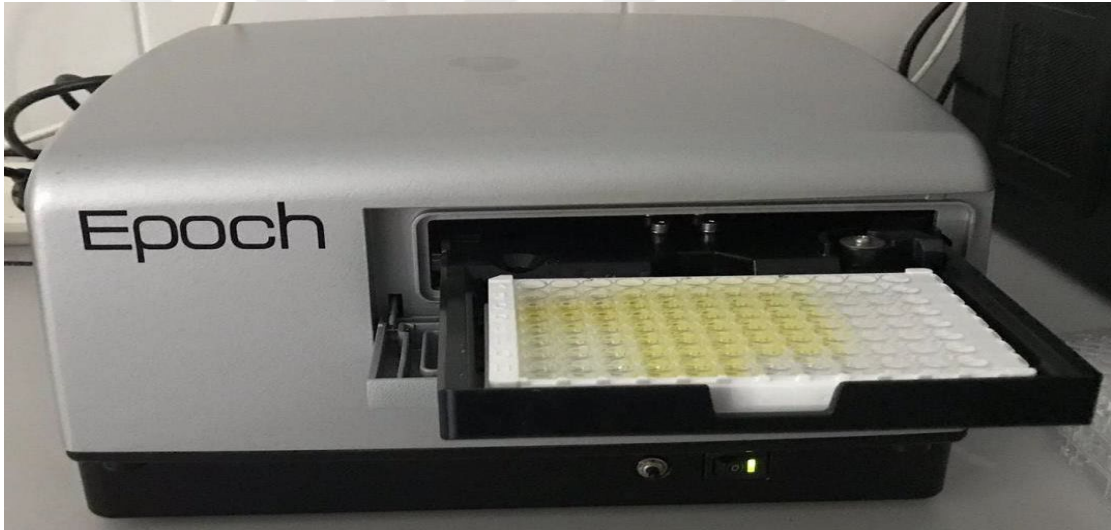
Hayvanların kanları alınmadan önce gerekli dozlar hesaplandı ve anestezi için ketamin/ksilazin anestezikleri 90/10 mg/kg olarak kullanıldı. Bu anesteziklerin belirli bir oranda intraperitoneal olarak uygulanması sağlandı. Her bir sıçanın tam anestezi etkisi gösterdiğine emin olunduktan sonra, kardiyak punktur yöntemiyle 5 ml oranında kan örnekleri alındı. Daha sonra sıçanlar, servikal dislokasyon yöntemiyle kurban edildi.

Kan örnekleri, özel bir santrifüj cihazında 4000 rpm hızında ortalama 14 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonucunda elde edilen serumlar, özel olarak tasarlanmış bir dondurucuda (-80°C) saklandı.

2.6. ELİSA İŞLEMLERİ

Çalışmamızda, sigara dumanına maruz bırakılan sıçanların kan serumlarındaki Estradiol (E2) seviyelerini belirlemek için Farmasina, Bioassay Technology Laboratory, Shanghai Korain Biotech tarafından üretilen Estradiol (E2) kitini kullandık.

Çalışmamızın işlem basamaklarında, öncelikle sıçanlardan alınan kanlar kullanılarak serumlar ayrıştırıldı. Daha sonra, Estradiol (E2) kitinin talimatlarına göre gerekli reaktifler ve çözeltiler hazırlandı. Mikroplaklar Biotek Epoch makinasına yerleştirildi ve kit okuması gerçekleştirildi.



Şekil 2.2. Biotek Epoch marka Elisa okumasında kullanılan cihaz.

Kit İçeriği :

- Standart (960pg/ml) 0.5 ml
- Standart diluent 3 ml
- Mikroelisa
- 96 kuyucuklu ELISA mikroplate
- Str-HRP 6 ml
- 30 X yıkama solüsyonu 20 ml

- Biotin E2 Antibody 1 ml
- Substrat Solüsyon A 6 ml
- Substrat Solüsyon B 6 ml
- Durdurma solüsyon

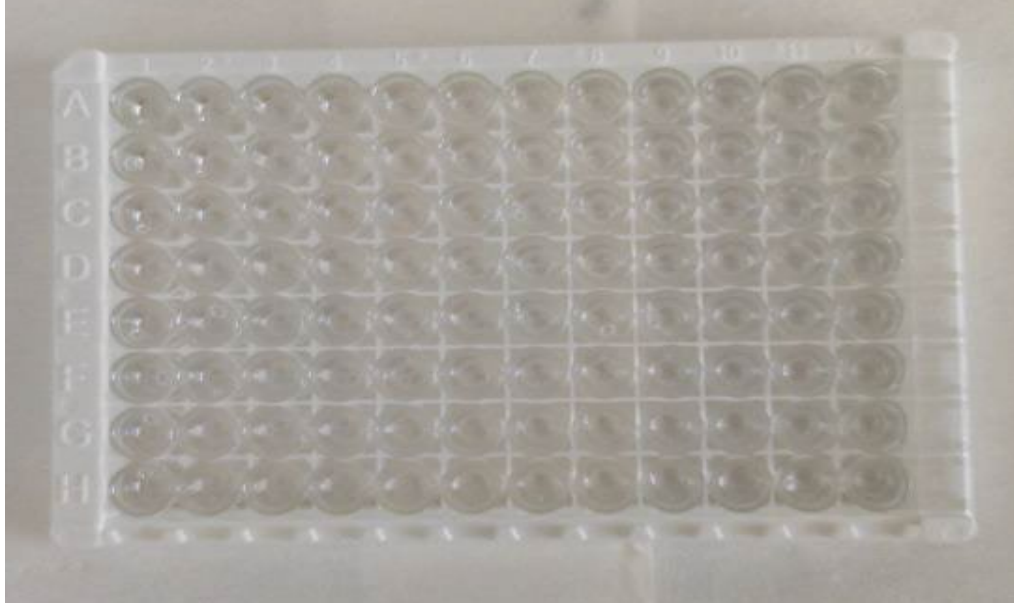
ELISA testi hazırlık aşaması

- ELISA test aşamaları standartların hazırlanması ile başlar ve dilüsyon işlemleriyle ilgili bir laboratuvar protokolü izlenir. Başlangıçta, 6 adet ependorf tüpü numaralandırılmış ve hazırlanmıştır. Her bir tüpe 120µL standart dilüent eklenmiştir.
- Protokol, 6400 ng/L konsantrasyona sahip standartın hazırlanmasıyla devam eder. Bu standart, 120µL alınarak 1/2 dilüsyon yapılarak 3200 ng/L konsantrasyonunda birinci standart oluşturulmuştur. Bu dilüsyon işlemi, başlangıç standartının yarı konsantrasyonuna düşürmek için standart dilüentinin yarı hacmi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.
- Daha sonra, oluşturulan birinci standarttan 120µL alınarak 1/2 dilüsyon yapılarak 1600 ng/L konsantrasyonunda ikinci bir standart oluşturulmuştur.
- Ardından, her bir aşamada standartlar yeniden 120µL alınarak 1/2 dilüsyon yapılarak üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı standartlar hazırlanmıştır. Sırasıyla, üçüncü standart 800 ng/L, dördüncü standart 400 ng/L, beşinci standart 200 ng/L ve altıncı standart 100 ng/L konsantrasyonları oluşturulmuştur.
- Her bir aşamada, standartlar pipetle alındıktan sonra vortekslenerek homojen bir dağılım sağlanmıştır. Son olarak, altı standart kit için hazırlanmıştır.
- -80°C' de saklanan kanlar çalışmadan önce çeşitli adımlardan geçirilmiştir. Kan örnekleri, -80°C' den çıkarılarak -20°C' ye getirilmiştir. Daha sonra, kan örnekleri 4 saat boyunca +4°C' de tutulmuştur. Son olarak, çalışmadan 1 saat önce kan örnekleri oda sıcaklığında bekletilmiştir.

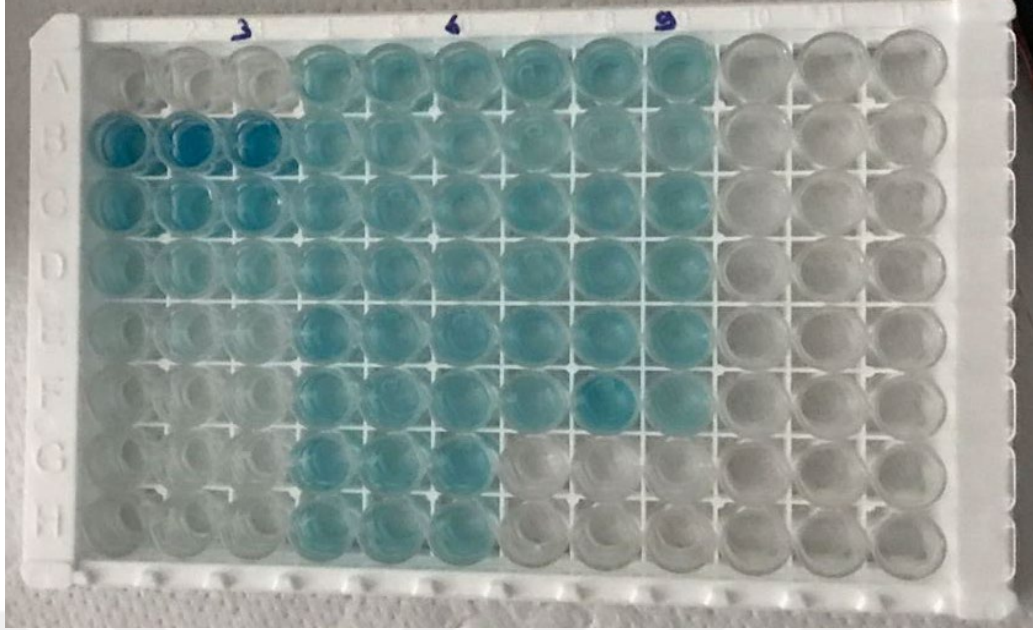
ELISA testi basamaklarının uygulanması aşaması

- Deneyde kullanılan 96' lık plaka, biyolojik numunelerin ve standartların analiz edildiği bir sistemdir. Plakanın ilk iki kuyucuğu boş bırakılarak, bu kuyucuklar bir referans olarak kullanılır. Plakanın diğer kuyucukları ise numune ve standartlar için ayrılmıştır.
- Deneyin başlangıcında, blank kuyucuğun hemen altından başlayarak belirli bir miktar numune alınır. Numuneler, belirli bir hacimdeki kuyucuklara yerleştirilir. Aynı şekilde, belirli miktarlarda biotin antikorü de ilgili kuyucuklara eklenir. Bu numuneler ve antikorler, örneklerde hedef moleküllerin varlığını tespit etmek ve belirlemek için özgül bir reaksiyon başlatır.
- Her bir kuyucuğa, streptavidin-HRP adı verilen bir enzim eklenir. Streptavidin-HRP, numunelerde veya standartlarda bulunan hedef moleküllerle özgül bir etkileşim kurar ve bunun sonucunda spesifik bir reaksiyon meydana gelir. Bu reaksiyon, genellikle renk değişimi veya optik sinyal olarak gözlemlenir ve hedefmoleküllerin varlığını veya konsantrasyonunu belirlemek için kullanılır.
- Plakanın üzeri, buharlaşmayı önlemek amacıyla şeffaf jelatinle kaplanır. Bu önlem, deney süresince numunelerin ve reaktiflerin stabilitesini koruyarak sonuçların güvenilirliğini artırır. Jelatin kaplama aynı zamanda kontaminasyon riskini de azaltır.
- Deneyin devamında, plaka kontrollü bir sıcaklıkta inkübasyona bırakılır. Genellikle 37°C' de bir etüv kullanılır ve plaka bu sıcaklıkta belirli bir süre tutulur. Bu süre genellikle 60 dakikadır ve hedef moleküllerin numuneler veya standartlarla etkileşime girmesi ve reaksiyonun tamamlanması için yeterlidir.
- 60 dakika sonra, plaka ters çevrilerek içindeki sıvılar boşaltılır. Ardından, yıkama adımına geçilir. Her bir kuyucuk, en az 300 µL hacminde yıkama solüsyonuyla en az 5 kez yıkanır.
- Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra, plakadaki kuyucuklara ışık maruziyetinden kaçınılarak substrat solüsyonları eklenir. Bu substrat solüsyonları, streptavidin- HRP enzimiyle etkileşime girerek bir enzimatik reaksiyonu tetikler. Bu reaksiyon sonucunda bir renk değişimi oluşur.

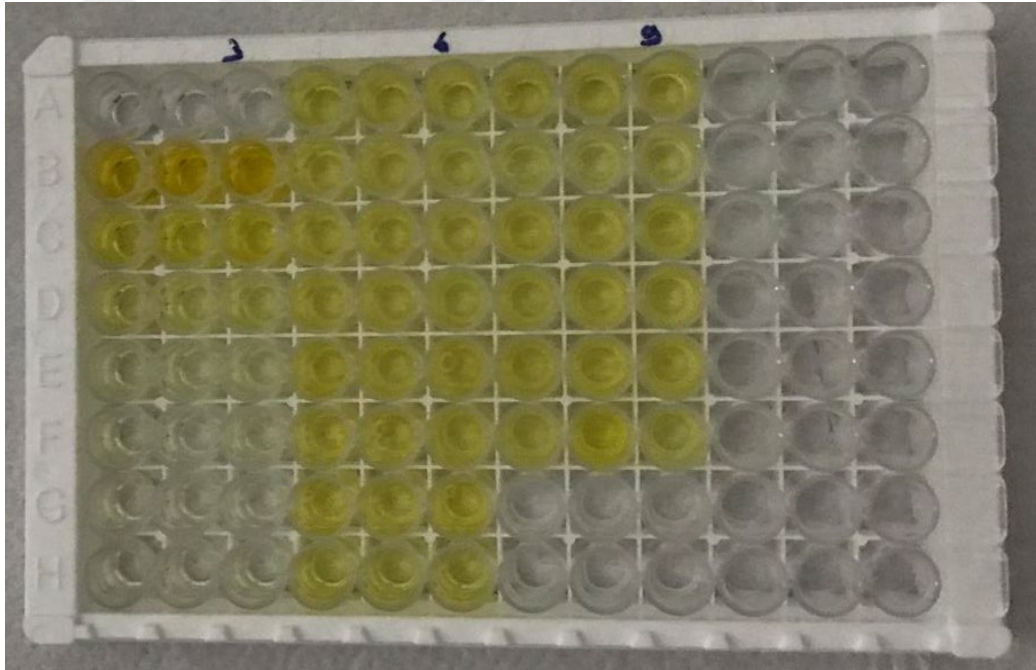
- Plaka, yine belirli bir sıcaklıkta (genellikle 37°C) ve belirli bir süre (genellikle 10 dakika) inkübasyona bırakılır. Bu süre, substratın enzimatik reaksiyonunun tamamlanması için gereklidir. İnkübasyon sonucunda oluşan renk veya optik sinyal, hedef moleküllerin varlığını veya konsantrasyonunu belirlemek için bir gösterge olarak kullanılır.
- Son inkübasyon süresinin ardından, her bir kuyucuğa stop solüsyonu eklenir. Stop solüsyonu, enzimatik reaksiyonu durdurur ve renk değişimi sabitlenir. Bu aşamadan sonra, plakadaki kuyucuklardaki renk değişimi veya optik yoğunluk, bir spektrofotometre veya özel bir okuyucu kullanılarak belirlenir.
- Deney sonucunda elde edilen optik yoğunluk değerleri ve standartların yoğunluk değerleri kullanılarak bir standart eğrisi oluşturulur. Bu standart eğrisi, optik yoğunluk değerlerine dayalı olarak örneklerin yoğunluklarının hesaplanmasını sağlayan bir formülün oluşturulmasını mümkün kılar. Bu formül, deneyde kullanılan numunelerin veya standartların hedef moleküllerin varlığını veya konsantrasyonunu belirlemek için kullanılmasını sağlar.



Şekil 2.3. Kuyucuklar yıkandıktan sonraki hali.



Şekil 2.4. Substrat A ve B solüsyonu eklenmiş hali.



Şekil 2.5. Stop solüsyonu eklenmiş hali.

2.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Grupların varyansların homojenliği için Levene Testi kullanıldı. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunluğu örneklem sayısına göre Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk istatistikleri kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygun olan ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanıldı. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, bağımsız iki grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında “İki Bağımsız Grup ‘t’ Testi” yöntemi kullanıldı.



3.BULGULAR VE TARTIŞMA

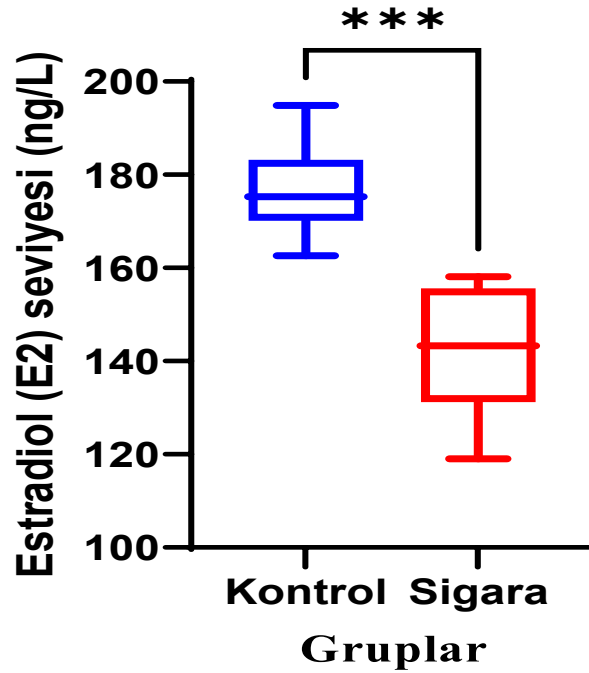
3.1. BULGULAR

Kontrol ve Sigara gruplarının ortalama östrojen seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan İki Bağımsız Grup ‘t’ testi sonucunda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($t=5,341;p=0.0002$). Elde edilen istatistiki değerlerde p anlamlılık düzeyi $p\leq 0.05$ olacak şekilde kabul edilmiştir. Gruplar daha ayrıntılı incelendiğinde Sigara grubunun ortalama östrojen seviyesinin Kontrol grubuna göre daha düşük olduğu belirlendi. (Çizelge 4.1, Çizelge 4.2 ve Şekil 4.1).

Çizelge 3.1. Sigara kullanımının E2 seviyesi üzerine etkisi.

Parametre	Gruplar	N	Ort (ng/L)	SD	Min (ng/L)	Maks ()	P
Estradiol	Kontrol	7	176,4	10,26	162,6	194,9	0,0002
	Sigara	7	141,6*	13,82	119	158,1	

*Kontrol grubuna göre anlamlı



Şekil 3.1. Sigara kullanımının E2 seviyesi üzerine etkisi.

Çizelge 3.2. Grupların homojenlik ve iki bağımsız grup t-testi

Varyansların Eşitliği için Levene testi		Ortalama Eşitliği için t-testi						
F	Sig. (P)	T	df	P(2-tailed)	Ortalama Fark	SD Fark	%95 Farkın güven aralığı	
							Min	Maks
1,814	0,487	5,341	12	0,0002	-34,8	6,51	-48,94	-20,58

3.2. TARTIŞMA

Sigara kullanan ve pasif olarak sigara dumanına maruz kalan kişilerin, vücut metabolizmasında olumsuz etkiler görülmüştür. Sigara kullanımı, dünya üzerinde morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biri olarak görülmektedir. Kardiovasküler hastalığa yakalanma riski sigara içenlerde içmeyenlere oranla çok daha yüksektir. Bunun yanında, birçok hormonal sisteme etkisi belirgindir. Yapılan çalışmalarda sigaranın uzun süre kullanımının östrojen hormon salınımını etkilediği görülmüştür [108].

Sigara içmenin östrojen üzerindeki etkisi kadınlar üzerinde menopoza öncesi ve sonrası dönemde farklar oluşturmaktadır. Premenopozal kadınlar üzerinde sigara içme ve seks hormonu seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara baktığımızda, 2010 yılında yapılan bir çalışmada, premenopozal kadınlarda sigara içen ve içmeyen gruplar karşılaştırılmıştır. Sigara kullanan kadınlarda, sigara kullanmayanlara göre östrojen seviyesi daha düşük bulunmuştur [112, 113]. Premenopozal kadınlarda yapılan çalışma sonunda östrojen seviyesi bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir. Fakat ergenlik dönemi öncesi sigara kullanımıyla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Danimarka’da 2012 yılında yapılan bir araştırmada, östrojen tedavisi alan postmenopozal kadınlarda sigara içenlerle içmeyenler arasında östrojen konsantrasyonları incelenmiştir. Sigara kullanımının, yumurtalık fonksiyonu ve östrojen metabolizması üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Serum estron ve estradiol konsantrasyonları sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak östrojen tedavisi alan postmenopozal kadınlarda sigara içmenin serum östrojenlerini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır [114]. Yaptığımız çalışmaya yakın sonuçlar elde edilen bu

çalışmada, östrojen seviyesinin fizyolojik olarak azaldığı menopoz döneminde sigara kullanımının bu seviyeyi daha da azalttığı bulunmuştur.

Nikotin, cinsel hormonların sentezinde değişikliklere neden olur ve sigara içen kadın veya erkekte doğurganlığı azaltır. Ayrıca, nikotin, hipotalamus ve hipofiz bezleri arasındaki hormonal düzenlemeyi etkiler. Sigara dumanına maruz bırakılan erkek sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, östrojenin salınımını düzenleyen GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) üretimini üzerinde baskılayıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Nikotinin, androjenlerin östrojenlere dönüşümünü katalize eden aromataz enzim aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir. Sonuç olarak, nikotin dolaşımdaki östrojen seviyelerini azaltır ve kadınlarda erken menopoz başlangıcına yol açar. Dişi sıçanlar üzerinde yapılan laboratuvar çalışmalarında, kronik nikotin maruziyetinin endojen 17 β -estradiol (E2; güçlü bir östrojen) düzeylerini azalttığı gösterilmiştir [115]. Bulgularımıza benzer sonuçlar elde edilen bu çalışmada östrojen seviyesi nikotin uygulaması sonucunda azalmıştır. Nikotinin bu etkisinin, aromataz enzim aktivitesi ve östrojen reseptörlerinin inhibisyonuyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu etkinin daha iyi anlaşılması için geniş kapsamlı ek çalışmalar gerekmektedir.

Adeyemi ve ark. yapmış olduğu çalışmada, nikotin verilen grupta hem östrojen hem de progesteron seviyelerinde gözlenen azalma, nikotinin üreme organları üzerindeki doğrudan etkisinin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir [116].

Çoğu çalışma yetişkin dönemde sigara kullanımının zararlarına odaklanmıştır. Ergenlik dönemi ise, sigaraya başlamaya karşı belirgin bir hassasiyetle ilişkili, hormonal değişim dönemidir. Özellikle kız ergenler, ilk kullanımdan sonra yetişkinlere göre nikotin bağımlılığı daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir. Sigara kullanımı genellikle ergenlik döneminde başlamasına rağmen, deney hayvanları kullanılarak yapılan çoğu araştırma yetişkinlere odaklanmıştır. Sıçanlarda ergenlik, doğum sonrası 28. günden 42. güne kadar olduğu dönemi ifade eder. Doğum sonrası yaklaşık 28. günde gonadal hormonlardaki bir artışla başlar [117]. Çalışmamızda bu araştırmalar göz önünde bulundurularak iki grup oluşturuldu. Kronik sigara grubundaki sıçanlar 14 gün boyunca günde 2 kere toplamda 2 saat olmak üzere sigara dumanına maruz bırakıldı. Kontrol grubuna ise temiz ortam havası solutuldu ve alınan kanlar ELISA yöntemi kullanılarak okundu. Sigarada bulunan nikotinin bize bu çalışmada östrojen hormon seviyesini normal derecenin altına indirdiğini gösterdi.

Soldina ve ark. Sunduğu araştırmada, genel topluluktan sağlıklı kadınlar (18-45 yaş), adet d6ng6lerinin folik6ler aşamasında 6l6me alınmıştır. Serum estradiol seviyeleri karşılaştırılmıştır. Pasif sigara i6icilerde serum estradiol seviyesi i6meyen kişilere g6re y6ksek bulunmuştur [118]. Bunun sebebi akut sigara dumanı maruziyeti olabilir. Aynı 6alışmada bizimle uyumlu olarak kronik sigara dumanı maruziyetinin yine 6strojen seviyesini azalttığı bulunmuştur. Sigara dumanı maruziyetinin erken ad6lesan d6nemde seks hormonları 6zerine etkisini anlamak i6in ileri 6alışmalar yapılmasının yararı olacağı d6ř6n6lmektedir.



4. SONUÇ

Son zamanlarda yetişkinlerde sigara kullanımının östrojen hormon salınımı ile ilgili hastalıklar için risk faktörü oluşturduğu üzerine durulmuştur. Erken dönemde sigara kullanımının oluşturabileceği risk faktörleri ise tam olarak açıklanamamıştır. Çalışmamızda, sıçanların serum örneklerindeki estradiol (E2) düzeyleri analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, sigara dumanına maruz kalan grupta, kontrol gurubuna göre estradiol seviyesinin anlamlı olarak düşük bulunduğu gösterilmiştir. Sigara grubunda bulunansıçanlarda, estradiol seviyesinin belirgin şekilde düşük ölçülmesi östrojen salınım mekanizmasının bozulması ile oluşan hastalıkların sigara kullanımı ile birlikte gelişebileceğini göstermektedir. Sigaranın temel maddesi nikotinin, östrojenlere dönüşümünü katalize eden aromataz enzim aktivitesini inhibe ettiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalara ilave olarak nikotin ve östrojen hormonu arasındaki ilişkiyi tam olarak anlamak için ileri seviye çalışmalar düzenlenebilir.

5. KAYNAKLAR

- [1] T. Demir, B. Tutluoğlu, N. Koç & L. Bilgin, “Sigara bırakma polikliniğimizin bir yıllık izlem sonuçları,” *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, sayı. 52, ss. 63-68, 2004.
- [2] H. Boyacı, A. Çorapçioğlu, A. Ilgazlı, İ. Başığit & F. Yıldız, “Kocaeli Üniversitesi öğrencilerinin sigara içme alışkanlıklarının değerlendirilmesi,” *Solunum Hastalıkları*, sayı. 14, ss. 169-75, 2003.
- [3] D. G. Doğan & B. Ulukol, “Ergenlerin sigara içmesini etkileyen faktörler ve sigara karşıtı iki eğitim modelinin etkinliği,” *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, sayı. 17, ss. 179-185, 2010.
- [4] H. Özcebe, “Birinci basamakta adolesan sorunlarına yaklaşım,” *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, sayı. 1110, ss. 374-377, 2002.
- [5] J. Drope, “The Tobacco Atlas,” *Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies*. ss. 52, 2018.
- [6] M. Borgerding ve H. Klus, “Karmaşık karışımların analizi – sigara dumanı,” *DeneySEL ve Toksikolojik Patoloji*, sayı. 57, ss. 43-73, 2005.
- [7] J. A. Dye, K. B. Adler ve J. A. Dye, “Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract,” *Thorax*, c. 49, sayı 8, ss. 825–834, 1994.
- [8] W. A. Pyrrol, “Sigara dumanı, odun dumanı ve plastikten çıkan dumanın biyolojik etkileri: elektron spin rezonansının kullanımı,” *Serbest Radikal Biyoloji ve Tıp*, sayı. 13, ss. 659-676, 1992.
- [9] L. Alexander, S. Shin & JH Hwang, “Geleneksel sigara dumanının neden olduğu akciğerin enflamatuar hastalıkları,” *Sandık*, sayı. 148, ss. 1307-1322, 2015.
- [10] C. Wright, “Standardized methods for the regulation of cigarette-smoke constituents,” *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, sayı. 66, ss. 118-127, 2015.
- [11] D. K. Bhalla, F. Hirata, A. K. Rishi, ve C. G. Gairola, “Cigarette smoke, inflammation, and lung injury: A mechanistic perspective”, *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*, c. 12, sayı 1, ss. 45–64, 2009.
- [12] R. Talhout, A. Opperhuizen & J. G. Van Amsterdam, “Sugars as tobacco ingredient: Effects on mainstream smoke composition,” *Food and Chemical Toxicology*, sayı. 44, ss. 1789-1798, 2006.
- [13] “Nicotine and health,” *Drug and Therapeutics Bulletin*, sayı. 52, ss. 78–81, 2014.
- [14] A. Gürbay, “Tütün Kontrolünde Proaktif Bilimsel Araştırma Gereksinimleri: Toksikoloji Bakış Açışıyla,” *31 Mayıs Tütünsüz Bir Dünya Günü* Nedeniyle Özel Sayı, ss. 17, 2019.
- [15] L. Ramström & T. Wikmans, “Mortality attributable to tobacco among men in Sweden and other European countries: an analysis of data in a WHO report,” *Tobacco Induced Diseases*, sayı. 12, ss. 1-4, 2014.
- [16] P. Jha, C. Ramasundarahettige, V. Landsman, B. Rostron, M. Thun, R. Anderson & R. Peto, “21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States,” *New England Journal of Medicine*, sayı. 368, ss. 341-350 (2013).

- [17] S. Yusuf, S. Hawken, A. Ôunpuu, T. Dans, A. Avezum, F. Lanus & L. Lisheng, "Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study," *The Lancet*, sayı. 364, ss. 937-952, 2004.
- [18] M. Inoue-Choi, C. H. Christensen, B. L. Rostron, C. M. Cosgrove, C. Reyes-Guzman, B. Apelberg & N. D. Freedman, "Dose-response association of low-intensity and nondaily smoking with mortality in the United States," *JAMA network open*, 2020.
- [19] M. R. Law & N. J. Wald, "Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease," *Progress in cardiovascular diseases*, sayı. 46, ss. 31-38, 2003.
- [20] N. S. Godtfredsen, M. Osler, J. Vestbo, I. Andersen & E. Prescott, "Smoking reduction, smoking cessation, and incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in Denmark 1976–1998: a pooled cohort study," *Journal of Epidemiology & Community Health*, sayı. 57, ss. 412-416, 2003.
- [21] M. David, "Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease," *Progress in cardiovascular diseases*, sayı. 46, ss. 11-29, 2003.
- [22] L. Rosenberg, J. R. Palmer & S. Shapiro, "Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking," *New England Journal of Medicine*, sayı. 322, ss. 213-217, 1990.
- [23] M. S. Duncan, M. S. Freiberg, R. A. Greevy, S. Kundu, R. S. Vasan & Tindle H. A. Association of smoking cessation with subsequent risk of cardiovascular disease. *Jama*, sayı. 322, ss. 642-650, 2019.
- [24] R. K. Dubey, S. P. Tofovic ve EK. Jackson, "Estradiol metabolitlerinin kardiyovasküler farmakolojisi," *Farmakoloji ve Deneysel Terapötikler Dergisi*, sayı. 308, ss. 403-409, 2004.
- [25] US Department of Health and Human Services, "The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General," 2006.
- [26] R. K. Dubey ve E. K. Jackson, "Davetli inceleme: 17β-estradiol metabolitlerinin kardiyovasküler koruyucu etkileri," *Uygulamalı fizyoloji dergisi*, sayı. 91, ss. 1868-1883, 2001.
- [27] W. S. Aronow, J. Cassidy, J. S. Vangrow, H. March, J. C. Kern, J. R. Goldsmith & M Vawter, "Effect of cigarette smoking and breathing carbon monoxide on cardiovascular hemodynamics in anginal patients," *Circulation*, sayı. 50, ss. 340-347, 1974.
- [28] AÖ Mück, "Menopoz sonrası hormon replasman tedavisi ve kardiyovasküler hastalık: transdermal estradiol ve mikronize progesteronun değeri," *Klimakterik*, sayı. 15, ss. 11-17, 2012.
- [29] D. Kamimura, L. R. Cain, R. J. Mentz, W. B. White, M. J. Blaha, & M. E. Hall "Cigarette smoking and incident heart failure: insights from the Jackson Heart Study," *Circulation*, sayı. 137, ss. 2572-2582, 2018.
- [30] B. D. Carter, C. C. Abnet, D. Feskanich, N. D. Freedman, P. Hartge, C. E. Lewis & E. J. Jacobs, "Smoking and mortality—beyond established causes," *New England journal of medicine*, sayı. 372, ss. 631-640, 2015.
- [31] I. Goldenberg, A. J. Moss, S. McNitt, W. Zareba, J. P. Daubert, W. J. Hall & Case,

- “İskemik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda sigara içimi ve supraventriküler ve ventriküler taşiaritmi riski,” *Kalp Ritmi*, sayı. 3, ss. 159-160 2006.
- [32] On Smoking & Centers for Disease Control and Prevention, “How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General,” 2010.
- [33] S. J. Anderson, P. M. McCandless, K. Klausner, R. Taketa & V. B. Yerger, “Tobacco documents research methodology,” *Tobacco Control*, sayı. 20, ss. 8-11, 2011.
- [34] R. Doll, R. Peto, J. Boreham & I. Sutherland, “Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors,” *Bmj*, sayı. 328, ss. 1519, 2004.
- [35] V. G. Ulep, M. P. Lavares & A. Francisco, “Measuring the capacity to combat illicit tobacco trade in 160 countries,” *Globalization and Health*, sayı. 17, ss.1-8, 2021.
- [36] N. L. Benowitz, “Nicotine addiction,” *New England Journal of Medicine*, sayı. 362, 2295-2303, 2010.
- [37] J. Jeon, T. R. Holford, D. T. Levy, E. J. Feuer, P. Cao, J. Tam & R. Meza, “Smoking and lung cancer mortality in the United States from 2015 to 2065: a comparative modeling approach,” *Annals of internal medicine*, sayı. 169, ss. 684-693, 2018.
- [38] L. M. Siqueira, S. A. Ryan, P. K. Gonzalez, S. W. Patrick, J. Quigley & L. R. Walker, “Nicotine and tobacco as substances of abuse in children and adolescents,” *Pediatrics*, sayı. 139, ss. 1-18, 2017.
- [39] J. F. Etter, “Addiction to the nicotine gum in never smokers,” *BMC Public Health*, sayı. 7, ss. 1-6, 2007.
- [40] P. Olausson, J. D. Jentsch & J. R. Taylor, “Nicotine enhances responding with conditioned reinforcement,” *Psychopharmacology*, sayı. 171, ss. 173-178, 2004.
- [41] B. Mayer, “How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century,” *Archives of toxicology*, sayı. 88, ss. 5-7, 2014.
- [42] M. Kitamura & A. Kasai, “Cigarette smoke as a trigger for the dioxin receptor-mediated signaling pathway,” *Cancer letters*, sayı. 252, ss.184-194, 2007.
- [43] H. Ma, L. Bernstein & M. Pike, “Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies,” *Breast Cancer Res*, sayı. 8, ss. 43, 2006.
- [44] “Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence,” *The Lancet*, sayı. 394, ss. 1159-1168, 2019.
- [45] R. T. Chlebowski, G. L. Anderson, A. K. Aragaki, J. E. Manson, M. L. Stefanick, K. Pan & R. L. Prentice, “Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women’s health initiative randomized clinical trials,” *Jama*, sayı. 324, ss. 369-380, 2020.
- [46] K. L. Ryan, “Biochemistry of aromatase: significance to female reproductive

- physiology,” *Cancer research*, sayı. 42, ss. 3342s–3344s, 1982.
- [47] R. Mechoulam, R. W. Brueggemeier & D. L. Denlinger, “Estrogens in insects,” *Experientia*, sayı. 40, ss. 942-944, 1984.
- [48] S. Yılmaz, “Meme epiteli ve meme kanseri hücrelerinde caytaxın protein ekspresyonunun belirlenmesi,” (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- [49] P. E. Micevych & M. J. Kelly, “Membrane estrogen receptor regulation of hypothalamic function,” *Neuroendocrinology*, sayı. 96, ss. 103-110, 2012.
- [50] A. H. Kurt, “Sıçan böbrek perfüzyon basıncının kontrolünde g-proteini ile ilişkili estrogen reseptörünün (GPER) rolü,”
- [51] S. Wang, W. Huang, G. Fang, Y. Zhang & H. Qiao, “Analysis of steroidal estrogen residues in food and environmental samples,” *International Journal of Environmental and Analytical Chemistry*, sayı. 88, ss. 1-25, 2008.
- [52] W. S. Baldwin, S. W. Curtis, C. A. Cauthen, J. I. Risinger, K. S. Korach & J. C. Barrett, “BG-1 ovarian cell line: an alternative model for examining estrogen-dependent growth in vitro. In vitro cellular & developmental biology,” *Animal*, ss. 649-654, 1998.
- [53] K. K. Miller, N. Al-Rayyan, M. M. Ivanova, K. A. Mattingly, S. L. Ripp, C. M. Klinge & R. A. Prough, “DHEA metabolites activate estrogen receptors alpha and beta,” *Steroids*, sayı. 78, ss. 15-25, 2013.
- [54] B. R. Bhavnani, J. A. Nisker, J. Martin, F. Aletobi, L. Watson & J. K. Milne, “Comparison of pharmacokinetics of a conjugated equine estrogen preparation (premarin) and a synthetic mixture of estrogens (CES) in postmenopausal women,” *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, sayı. 7, ss.175-183, 2000.
- [55] M Haggstrom, “Medical gallery of mikael haggstrom,” *Wiki Journal of Medicine*, sayı. 1, ss. 1-53, 2014.
- [56] C. Y. Lin, A. Ström, V. B. Vega, S. Li Kong, A. Li Yeo, J. S. Thomsen & E. T. Liu, “Discovery of estrogen receptor α target genes and response elements in breast tumor cells,” *Genome biology*, sayı. 5, ss. 1-18, 2004.
- [57] M. Darabi, M. Ani, M. Panjehpour, M. Rabbani, A. Movahedian & E. Zarean, “Effect of estrogen receptor β A1730G polymorphism on ABCA1 gene expression response to postmenopausal hormone replacement therapy,” *Genetic testing and molecular biomarkers*, sayı. 15, sayı. 11-15, 2011.
- [58] J. Raloff, “EMF's biological influences,” *Science News*, sayı. 153, ss. 29-31, 1998.
- [59] R. A. Hess, D. Bunick & K. H. Lee, “A role for oestrogens in the male reproductive system,” *Nature*, sayı. 390, ss. 509-512, 1997.
- [60] A. Rätz, “Proliferation und Apoptose bei der autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung: eine immunhistochemische Untersuchung an Nieren und Lebern”.
- [61] P. A. Van Keep, W. H. Utian ve A. Vermeulen, “Tartışmalı İklim: Haziran 1981'de Uluslararası Menopoz Derneği'nin himayesinde Belçika'nın Oostende kentinde düzenlenen Üçüncü Uluslararası Menopoz Kongresi'nde sunulan atölye moderatörlerinin raporları,” *Springer Bilim ve İş Medyası*, 2012.

- [62] A. Escande, A. Pillon, N. Servant, J. P. Cravedi, F. Larrea, P. Muhn & P. Balaguer, "Evaluation of ligand selectivity using reporter cell lines stably expressing estrogen receptor alpha or beta," *Biochemical pharmacology*, sayı. 71, ss. 1459-1469, 2006.
- [63] F. Uzun Liken, "Sklerozda östrojen ve androjen reseptör ekspresyonu ile klinik şiddet ve otoimmünite ilişkisinin değerlendirilmesi".
- [64] J. W. Yoo & C. H. Lee, "Drug delivery systems for hormone therapy," *Journal of controlled release*, sayı. 112, ss. 1-14, 2006.
- [65] M. S. Powers, L. Schenkel, P. E. Darley, W. R. Good, J. C. Balestra & V. A. Place, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 β -estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement," *American journal of obstetrics and gynecology*, sayı. 152, ss. 1099-1106, 1985.
- [66] Y. Türk, "Over kistektomi ameliyatı sonrası anti müllerian hormon-folikül stimüle edici hormon-lüteinizan hormon ve estradiol yansımaları," 2016.
- [67] P. N. Friel, C. Hinchcliffe & J. V. Wright, "Hormone replacement with estradiol: conventional oral doses result in excessive exposure to estrone," *Alternative medicine review*, 2005.
- [68] B. D. Ligniers, A. Basdevant, G. Thomas, J. C. Thalabard, J. Conard & Sitruk-Ware, "Biological effects of estradiol-17 β in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, sayı. 62, ss. 536-541, 1986.
- [69] M. Lupien, "Molecular mechanisms of estrogen receptor alpha inactivation by antiestrogens," 2005.
- [70] K. J. Ryan, "Biochemistry of aromatase: significance to female reproductive physiology," *Cancer research*, sayı. 42, ss. 3342s-3344s, 1982.
- [71] R. Mechoulam, R. W. Brueggemeier & D. Denlinger, "Estrogens in insects," *Experientia*, sayı. 40, ss. 942-944, 1984.
- [72] R. Ozon "Androgens in fishes, amphibians, reptiles and birds. In Steroids in nonmammalian vertebrates," ss. 328-389. *Academic Press New York*, 1972.
- [73] C. J. Saldanha, L. Remage-Healey & B. A. Schlinger, "Synaptocrine signaling: steroid synthesis and action at the synapse," *Endocrine reviews*, sayı. 32, ss. 532-549, 2011.
- [74] J. A. McMillan, R. D. Feigin, C. DeAngelis & M. D. Jones, "Oski's pediatrics: principles & practice," Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [75] C. R. Craig & R. E. Stitzel, "Modern pharmacology with clinical applications," Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- [76] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer & Schäfer-Korting, M. Mutschler *Arzneimittelwirkungen*, "Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie," 2001.
- [77] K. Güleç, "Osteoporoz ve bronşektazi tanılı hastalarda reseptör aktivator nükleer kappab ligand (RANKL) ve osteoprotegerin (OPG) düzeylerinin değerlendirilmesi," 2017.
- [78] R. I. Dorfman, "Steroid hormone metabolism. Radioactive Isotopes in Physiology

Diagnostics and Therapy Künstliche Radioaktive Isotope in Physiologie Diagnostik und Therapie: Erster Band,” 1961.

- [79] W. R. Slaunwhite & A. A. Sandberg, “Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma,” *The Journal of clinical investigation*, say1. 38, ss. 384-391, 1959.
- [80] J. B. Becker, A. P. Arnold, K. J. Berkley, J. D. Blaustein, L. A. Eckel, E. Hampson & E. Young, “Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior,” *Endocrinology*, say1. 146, ss.1650-1673, 2005.
- [81] J. F. Strauss & R. L. Barbieri, Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology E-Book, “Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management,” *Elsevier Health Sciences*, 2017.
- [82] J. A. Van Heerden, I. D. Hay, J. R. Goellner, D. Salomao, J. R. Ebersold, E. J. Bergstralh & C. S. Grant, “Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy,” *Surgery*, say1. 112, ss.1130-1138, 1992.
- [83] D. Vanderschueren, M. R. Laurent, F. Claessens, E. Gielen, M. K. Lagerquist, L. Vandendput & C. Ohlsson, “Sex steroid actions in male bone,” *Endocrine reviews*, say1. 35, ss. 906-960, 2014.
- [84] C. Carani, K. Qin, M. Simoni, M. Faustini-Fustini, S. Serpente, J. Boyd & E. R. Simpson, “Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency,” *New England Journal of Medicine*, say1. 337, ss. 91-95, 1997.
- [85] C. Bergh, D. Wennergren, M. Möller & H. Brisby, “Fracture incidence in adults in relation to age and gender: a study of 27,169 fractures in the Swedish Fracture Register in a well-defined catchment area,” *Plos one*, say1. 15, ss. 244-291, 2020.
- [86] N. J. Raine-Fenning, M. P. Brincat & Muscat-Baron, Y. Skin, “Aging and menopause: implications for treatment,” *American journal of clinical dermatology*, say1. 4, ss. 371-378, 2003.
- [87] G. Holzer, E. Riegler, H. Hönigsmann, S. Farokhnia & B. Schmidt, “Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of peri-and postmenopausal women: results from a double-blind, vehicle-controlled, randomized study,” *British Journal of Dermatology*, say1. 153, ss. 626-634, 2005.
- [88] R. L. Bowen, G. Perry, C. Xiong, M. A. Smith & C. S. A. Atwood, “Clinical study of lupron depot in the treatment of women with Alzheimer's disease: preservation of cognitive function in patients taking an acetylcholinesterase inhibitor and treated with high dose lupron over 48 weeks,” *Journal of Alzheimer's disease*, say1. 44, ss. 549-560, 2015.
- [89] A. Feder, D. Charney & K. Abe, “Neurobiology of resilience. Resilience and mental health: Challenges across the lifespan,” 2011.
- [90] G. C. Lasiuk & K. M. Hegadoren, “The effects of estradiol on central serotonergic systems and its relationship to mood in women,” *Biological research for nursing*, say1. 9, ss. 147-160, 2007.
- [91] H. E. Pol, P. T. Cohen-Kettenis, N. E. Van Haren, J. S. Peper, R. G. Brans, W. Cahn & R. S. Kahn, “Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure,” *European Journal of Endocrinology*, say1. 155, ss. 107-114, 2006.

- [92] C. F. Harding, "Social modulation of circulating hormone levels in the male," *American Zoologist*, sayı. 21, ss. 223-231, 1981.
- [93] P. Bulzomi, P. Galluzzo, A. Bolli, S. Leone, F. Acconcia & M. Marino, "The pro-apoptotic effect of quercetin in cancer cell lines requires ER β -dependent signals," *Journal of cellular physiology*, sayı. 227, ss. 1891-1898, 2012.
- [94] S. Sreeja, T. R. S. Kumar, B. S. Lakshmi & S. Sreeja, "Pomegranate extract demonstrate a selective estrogen receptor modulator profile in human tumor cell lines and in vivo models of estrogen deprivation," *The Journal of nutritional biochemistry*, sayı. 23, ss. 725-732, 2012.
- [95] C. G. Thomas, A. Strom, K. Lindberg & J. A. Gustafsson, "Estrogen receptor beta decreases survival of p53-defective cancer cells after DNA damage by impairing G 2/M checkpoint signaling," *Breast cancer research and treatment*, sayı. 127, ss. 417-427, 2011.
- [96] P. Collins, G.M. Rosano, P. M. Sarrel, L. Ulrich, S. Adamopoulos, C. M. Beale & P. A. Poole-Wilson, "17 β -Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease," *Circulation*, sayı. 92, ss. 24-30, 1995.
- [97] A. A. Sultan, J. West, O. Stephansson, M. J. Grainge, L. J. Tata, K. Fleming, "Defining venous thromboembolism and measuring its incidence using Swedish health registries: a nationwide pregnancy cohort study," *BMJ open*, sayı. 5, ss. 88-64, 2015.
- [98] H. P. G. Schneider, A. O. Mueck & H. Kuhl, "Monographs program on carcinogenicity of combined hormonal contraceptives and menopausal therapy," *Climacteric*, sayı. 8, ss. 311-316, 2005.
- [99] R. El-Hage, A. El-Hellani, C. Haddad, R. Salman, S. Talih, A. Shihadeh & N. Aoun Saliba, "Toxic emissions resulting from sucralose added to electronic cigarette liquids," *Aerosol Science and Technology*, sayı. 53, ss. 1197-1203, 2019.
- [100] A. Escande, A. Pillon, N. Servant, J. P. Cravedi, F. Larrea, P. Muhn & P. Balaguer, "Evaluation of ligand selectivity using reporter cell lines stably expressing estrogen receptor alpha or beta," *Biochemical pharmacology*, sayı. 71, ss. 1459-1469, 2006.
- [101] R. Lappano, C. Rosano, P. De Marco, E. M. De Francesco, V. Pezzi & M. Maggiolini, "Estradiol acts as a GPR30 antagonist in estrogen receptor-negative breast cancer cells," *Molecular and cellular endocrinology*, sayı. 320, ss. 162-170, 2010.
- [102] B. E. Henderson, B. Ponder & R. K. Ross, "Hormones, genes, and cancer," *Oxford University Press*, 2003.
- [103] V. E. Murphy, R. Smith, W. B. Giles & V. L. Clifton, "Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus," *Endocrine reviews*, sayı. 27, ss. 141-169, 2006.
- [104] A. Mandal, S. Mishra & P. Mandal, "Chronic cigarette smoking alters circulating sex hormones and neuroactive steroids in premenopausal women," *Physiol Res*, sayı. 61, ss. 97-111, 2013.
- [105] N. H. Bjarnason, H. L. Jørgensen & C. Christiansen, "Acute and long-term estradiol kinetics in smoking postmenopausal women," *Climacteric*, sayı. 15, ss.

449-454, 2012.

- [106] A. M. Allen, C. Oncken, & D. Hatsukami, "Women and smoking: the effect of gender on the epidemiology, health effects, and cessation of smoking," *Current addiction reports*, sayı. 1, ss. 53-60, 2014.
- [107] W. J. Lynch, "Sex and ovarian hormones influence vulnerability and motivation for nicotine during adolescence in rats," *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, sayı. 94, ss. 43-50, 2009.
- [108] N. D. D'Adesky, de J. P. Rivero Vaccari, P. Bhattacharya, M. Schatz, M. A. Perez-Pinzon, H. M. Bramlett & A. P. Raval, "Nicotine alters estrogen receptor-beta-regulated inflammasome activity and exacerbates ischemic brain damage in female rats," *International journal of molecular sciences*, sayı. 19, ss. 1330, 2018.
- [109] C. C. Paccola & S. M. Miraglia, "Prenatal and lactation nicotine exposure affects Sertoli cell and gonadotropin levels in rats," *Reproduction*, sayı. 151, ss. 117-133, 2016.
- [110] S. J. Cross, K. E. Linker & F. M. Leslie, "Sex-dependent effects of nicotine on the developing brain," *Journal of neuroscience research*, sayı. 95, ss. 422-436, 2017.
- [111] G. Coşkun, "Nikotin ile oksidatif strese maruz bırakılan farelerde curcuminin testis üzerine etkileri," (Master's thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- [112] H. Toklu, Ö. Şehirli, H. Şahin, Ş. Çetinel, B. Yeğen & G. Şener, "Resveratrol supplementation protects against chronic nicotine-induced oxidative damage and organ dysfunction in the rat urogenital system," *Marmara Pharmaceutical Journal*, sayı. 14, ss. 29-40, 2010.
- [113] O. P. Soldin, K. H. Makambi, S. J. Soldin & D. M. O'Mara, "Steroid hormone levels associated with passive and active smoking," *Steroids*, sayı. 76, ss. 653-659, 2011.
- [114] H. Çakır, "Uzun süreli sigara kullanımının sistemik ve renal vasküler fonksiyonlara etkisi," 2011.
- [115] A. Dönder, R. Balahoroğlu, H. Dülger, & M. R. Sekeroğlu, "Sigara ve böbrek fonksiyonları," *Eur J Basic Med Sci*, sayı. 4, ss. 16-21, 2014.
- [116] R. Rehman, N. Zahid, S. Amjad, M. Baig & Z. J. Gazzaz, "Relationship between smoking habit and sperm parameters among patients attending an infertility clinic," *Frontiers in Physiology*, sayı. 10, ss. 13-56, 2019.
- [117] D.H. Adeyemi, I. P. Oyeyipo, K. A. Akanbi, T. Oluwole, "Nicotine alters progesterone and estradiol levels during the first trimester of pregnancy in Wistar rats," *JBRA Assist Reprod*, sayı. 22, ss.78-81, 2018.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Zülal OZAN

Yabancı Dili : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi	2023
Lisans	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	Yeditepe Üniversitesi	2020
Lise	Sayısal	Doğa Koleji	2015

YAYINLAR