

OOFEREKTOMİZE SIÇANLARDA ÖSTROJEN YERİNE KOYMA TEDAVİSİNİN KLİTORAL KAVERNOZAL DOKU ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ: NO, VEGE, ENDOTELİN DÜZEYLERİ

THE EFFECTS OF ESTROGEN REPLACEMENT TREATMENT ON CLITORAL CAVERNOSAL TISSUE IN OOPHERECTOMIZED RATS: NO, VEGF AND ENDOTHELIN LEVELS

Nahit BEDER*, Mehmet DÜNDAR*, Çiğdem YENİSEY**, İzzet KOÇAK*, Nil ÇULHACI***

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, AYDIN

** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, AYDIN

*** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, AYDIN

ABSTRACT

Introduction: Given to the well defined roles of endothelin (ET), Nitric oxide (NO), and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), we investigated the estrogen mediated pathway of female sexual function and effective mediators, determining their serum and rat clitoral cavernous tissue levels and changes with estrogen replacement.

Materials and Methods: A total of 36 rats were included in the study in 4 groups. Subcutaneous estrogen replacement for three months was performed in the first group without oophorectomy (n=6) and second group with oophorectomy (n=10). Rats in group 3 (n=10) had only oophorectomy, group 4 (n=10) had sham operation. At the end of the third month, all rats were sacrificed in estrous cycle. Sera and clitoral cavernous tissue of rats were sampled and stored. ET-1 and NO levels in serum and clitoral cavernous tissue and VEGF staining in clitoral cavernous tissue were compared between groups.

Results: In groups 1 and 2, received estrogen replacement, while serum ET levels increased clitoral cavernous tissue ET-1 levels decreased ($p<0.0125$). In estrogen replaced groups, while serum NO levels increased ($p<0.0125$), tissue NO levels were higher than oophorectomy group, but not statistically significant ($p>0.0125$). Estrogen replacement and clitoral cavernous tissue VEGF staining showed no difference between groups ($p>0.05$).

Conclusion: Our results suggest that estrogen replacement provides a balance between serum and tissue levels of ET-1 and NO and causes a protective effect against atherosclerosis, thereby, plays a role in pathogenesis of sexual function.

Key words: Female sexual function, Estrogen replacement, Nitric oxide, Endothelin, Vascular endothelial growth factor

ÖZET

Ateroskleroz patogenezinde önemli rolleri olduğunu bildiğimiz, Endotelin (ET), Nitrik oksit (NO) ve Vasküler Endotelial Büyüme etkeni (VEGE)'nin sıçan klitoral kavernoza dokusu, serum düzeylerini ve östrojen yerine koyma tedavisi ile değişimlerini ortaya koyarak, kadın cinsel işlevi üzerine östrojenin etki yollarını ve etki eden mediatörleri araştırmayı planladık.

Toplam 36 sıçan 4 grupta çalışmaya alındı. Ooferektomi yapılmayan 1. gruptaki sıçanlara (n=6) ve ooferektomi yapılan 2. gruptaki (n=10) sıçanlara 3 ay boyunca subkütan östrojen yerine koyma tedavisi yapıldı. Grup 3'teki (n=10) sıçanlara sadece ooferektomi, grup 4'teki (n=10) sıçanlara sham ameliyatı uygulandı. 3. ay sonunda tüm sıçanlar östrojen siklusunda sakrifiye edildi. Sıçanların serumu ve klitoral-kavernoza dokuları alınarak saklandı. Serum ve klitoral-kavernoza dokuda ET-1 ve NO düzeyleri ile klitoral-kavernoza dokusu VEGE boyanması gruplar arasında karşılaştırıldı.

Östrojen replasmanı yapılan grup 1 ve 2'de serum ET-1 artarken klitoral-kavernoza dokusu ET-1 düzeylerinde azalma görüldü ($p<0.0125$). Östrojen yerine koyma tedavisi yapılan gruplarda serum NO düzeyleri artarken ($p<0.0125$), dokusu NO düzeyleri ooferektomi grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.0125$). Östrojen yerine koyma tedavisi ile klitoral-kavernoza dokusu VEGE boyanması gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0.05$).

Cerrahi olarak oluşturulmuş menapozda; östrojen replasmanının ET-1, NO'nun serum ve dokusu düzeyleri arasında denge sağlayıp, aterosklerozdan koruyucu etki oluşturarak cinsel işlev patogenezinde rol aldığını düşünmekteyiz.

Dergiye Geliş Tarihi: 09.03.2007

Yayına Kabul Tarihi: 26.07.2007 (Düzeltilmiş hali ile)

Anahtar kelimeler: Kadın cinsel işlevi, Östrojen yerine koyma, Nitrik Oksit, Endotelin, Vasküler endotelial büyüme etkeni

GİRİŞ

Epidemiyolojik ve temel bilimsel çalışmalar erkek erektil disfonksiyonunda damarsal etkenlerin önemini ortaya çıkarmışlar ve yaşa bağlı ereksiyon işlev bozukluğu etiolojisinde birincil sebebin aterosklerotik damar hastalığı olduğunu göstermişlerdir^{1,2}. Benzer şekilde arteriyel yetmezliğin, vajinal engorjman ve klitoral ereksiyon disfonksiyonuna yol açtığı aterosklerotik hayvan modellerinde gösterilmiştir. Yine *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda klitoral ereksiyon, vajinal lubrikasyon ve engorjmanın penil ereksiyonda olduğu gibi nörotransmitter kontrollü düz kas gevşemesine bağlı vazokonjestif olaylar olduğu ispatlanmıştır³.

Östrojen, vazoprotektif ve vazodilatatör etki ile genital kan akımını artırır. Ayrıca vajinal ve klitoral nitrik oksit sentetaz (NOS) salınımı ve vajinal duvar apoptozisini düzenler ve vajinal mukozal dokunun bütünlüğünü sağlar. Östrojen eksikliği cinsel istek, uyarılma, aktivite sıklığı ve genital duyarlılıkta azalma, dispareni ve orgazm bozukluğu şeklinde karşımıza çıkar⁴.

Nitrik oksit (NO), özellikle nöronlar ve damar düz kas hücre membranında bulunan guanilat siklazı aktive ederek, siklik GMP (cGMP) oluşumunu artırır. cGMP kendisine uyan (kas gevşemesi, sinapstan uyarı geçişi gibi) hücre içi işlevleri düzenler⁵. Klitoriste, NO üzerine hormonların etki ve işlevleri henüz açığa kavuşturulmamakla birlikte, vajina ve klitoriste NO varlığı gösterilmiştir⁶.

Endothelin-1 (ET-1); koroner ve sistemik damarlarda vazokonstriksiyon yapar, monosit adhezyonunu artırır, makrofaj aktivasyonuna neden olur, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu uyarak ateroskleroz patogenezinde rol almaktadır⁷.

Östrojenin proanjiojenik etkileri muhtemelen birden çok etkenli olarak ortaya çıkmaktadır. Vasküler endotelial büyüme etkenin (VEGE) ve reseptörlerinin üretiminin artırılması, NO sentezinin çoğaltılması, vasküler adhezyon moleküllerinin ve integrinlerin üretiminin indüklenmesi, endotel hücre apoptozisinin inhibe edilmesi olası etkenler olarak karşımıza çıkmaktadır⁸.

Bu çalışmada, cerrahi olarak oluşturulan menopozda östrojenin endotel korunmasını sağlayıp

sağlamadığı tespit edilmeye çalışılarak kadın cinsel işlevi üzerine etkileri olan ve sağlam endotelinden salgılanan NO, endotelin ve VEGE salınımı değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma yerel etik komite onayı alınarak Adnan Menderes Üniversitesi'nin Veteriner Fakültesi, Biyokimya ve Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda yürütüldü. Çalışmada 4 aylık 36 adet Wistar cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, Grup 1: Ooferektomi yapmadan östrojen yerine koyma yapılan (No: 1-6 Sıçanlar; n: 6), Grup 2: Ooferektomi yapılarak östrojen yerine koyma yapılan (No: 7-16 Sıçanlar; n: 10), Grup 3: Sadece ooferektomi yapılan (No: 17- 26 Sıçanlar; n:10), Grup 4: Sham ameliyatı yapılan (No: 27-36 Sıçanlar; n: 10) olarak ayrıldı.

Ooferektomi ve sham ameliyatlarında anestetik olarak Xylazine Hydrochloride (5mg/kg) ve ketamin (25 mg/kg) karışımı intraperitoneal olarak uygulandı. İki taraflı ooferektomi, daha önceden tanımlanmış olan dorsal flank insizyon yolu kullanılarak yapıldı⁹. Sham ameliyatı aynı gün gerçekleştirildi.

Östrojen yerine koyma tedavisi (ERT) için 17- β estradiol Benzoate (Beta estradiol 3-benzoate, Sigma Cat: E8515) kullanıldı. Ülkemizde parenteral kullanım için preparat olmadığından, toz haldeki östrojen 37°C'deki (Membert Etüv) susam yağı içerisinde eritilerek, 0,2 mg/ml olacak şekilde (Libror AEG- 220 Shimadzu) hazırlandı. Işıktan korunarak, oda sıcaklığında saklandı. Enjeksiyonlar insülin enjektörü kullanılarak yapıldı. Östrojen 10 mikrogram/kg/gün subkutan olacak şekilde, her gün aynı saatte uygulandı¹⁰. Östrojen yerine koyma tedavisi ameliyattan 1 gün sonra başlanarak 3 ay devam edildi.

Sıçanların öldürülmeden önce vajinal smearleri alınarak tüm sıçanların östroz siklusunda olması sağlandı. Sıçanların klitoral-kavernozal dokuları çıkartılarak sağ ve sol olmak üzere 2 parçaya ayrıldı. Sağ klitoral-kavernozal doku ve sıçanın intrakardiyak olarak alınan kanı NO ve ET-1 bakılmak üzere soğuk zincirle taşınarak -85°C' de (Nuair -85°C Ultralow Freezer) saklandı. Sol klitoral-ka-

vernozal doku %10 formalin içine alınarak VEGE değerlendirilmesi için ayrıldı.

Klitoral-kavernozal Dokularda VEGE Bakılması: Tüm doku örnekleri %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda fikse edildi. Alınan dokular rutin doku takibi sonrasında parafine gömüldü. Hazırlanan bloklardan 4 mikronluk kesitler alınıp genel histopatolojik değerlendirme için hemotoksilen-eozin boyası ile boyandı. Ayrıca birer kesit immünohistokimyasal inceleme için lizinli lama alındı ve bu kesitler anti-vasküler endotelial büyüme etkeni (VEGE Ab-1, Neomarkers, USA) ile boyandı. VEGE varlığı ve yüzdesi aşağıdaki şekilde değerlendirilip skorlandı:

Boyanma yoğunluğu; 0: 0 (yok) 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli; Pozitif hücre: 0: 0%, 1: %25 altı, 2: %26-50, 3: %50 üzerinde pozitif hücre olarak değerlendirildi. Toplam skor ise 0-2: negatif, 3-4: zayıf pozitif, 5-6: güçlü pozitif olarak göz önüne alındı. Boyanma yoğunluğu ve pozitif hücre yüzdesi skorları toplanarak toplam skor elde edildi¹¹.

Klitoral-kavernozal Doku ve Serumda Nitrik Oksit Düzeyleri Bakılması: Bioxytech (Kat. No. 2216) kit işlemi yöntemi modifiye edilerek manüel yöntemle saptandı. Kadmiyum (FLUKA, Kat. No. 20890) granülleri kullanıldı. Örneklerdeki nitrit ve nitrat konsantrasyonları Griess reaksiyonu sonucunda ölçüldü. Örnekler ve standartlar, ELISA mikropate reader'de 540nm'de okutuldu. Konsantrasyon hesapları otomatik olarak cihaz tarafından hesaplanmış olup, serumda NO düzeyleri mikro mol/L, doku düzeyleri ise mikro mol/mg yaş doku olarak verildi.

Klitoral-kavernozal Doku ve Serumda Endothelin Düzeyleri Bakılması: Doku ve serumda sıçan Big Endothelin-1 düzeyleri Titerzyme EIA ticari kiti kullanılarak (Kat. No. 900-073,) enzim immünometrik yöntem yoluyla saptanmıştır. Örneklerdeki sıçan big ET-1 düzeyleri absorban olarak

ELISA mikropate reader okuyucuda 450 nm'de saptanmış, daha sonra kitin içindeki standart örneklerden elde edilen absorban değerleri yoluyla çizilen grafikten serum örneklerindeki sıçan big ET-1 düzeyleri ise, pg/ml, dokudaki sıçan big ET-1 düzeyleri ise, pg/g yaş doku olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel analiz için her grup birbiri ile karşılaştırıldı ve Kruskal-Wallis kullanıldı. Bu test sonucunda istatistiksel anlamlı sonuç çıkanlar için gruplar kendi aralarında Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ($p < 0.05/4$: 0.0125).

BULGULAR

Serum ET-1 düzeyleri yerine koyma tedavisi yapılan grup 1 ve 2'de, yerine koyma tedavisi yapılmayan grup 3 ve 4'e göre yüksekti, farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Her grup birbirleriyle karşılaştırıldığında, östrojen yerine koyma tedavisi yapılan grup 1 ve 2 ile yerine koyma tedavisi yapılmayan grup 3 ve 4 arasında serum ET-1 düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlılık yoktu ($p > 0.0125$). Diğer grupların kendi aralarında karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p < 0.0125$).

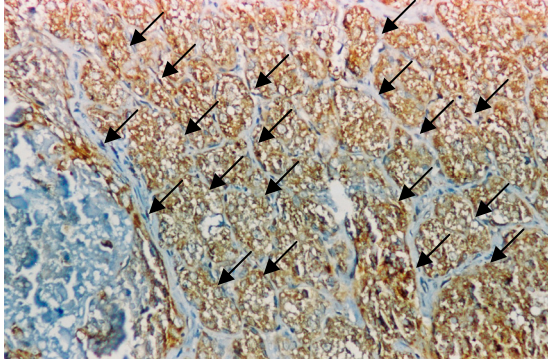
Sıçan klitoral doku ET-1 düzeyleri yerine koyma tedavisi yapılan gruplarda düşük olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Grup 1 ve 2, grup 3 ve 4, grup 2 ve 4 arasında istatistiksel anlamlılık yoktu ($p > 0.0125$). Diğer grupların kendi aralarında karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p < 0.0125$).

Sıçan serum NO düzeyleri yerine koyma tedavisi yapılan gruplarda yüksekti, farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Grup 1 ve 3 ile grup 2 ve 3 arasında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur ($p < 0.0125$). Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p > 0.0125$).

Tablo 1. Serum, doku ET-1 and serum, doku NO düzeyleri

Gruplar	Serum ET-1 (pgr/ml±SD)	Doku ET-1 (pgr/gr ıslakdoku)	Serum NO (µmol/ L±SD)	Doku NO (µmol/ g ıslak doku)± SD
1	61.47±6.01	203.93±24.82	14.45±3.76	0.015±0.0035
2	58.61±10.01	233.14±45.33	14.05±3.60	0.014±0.0042
3	43.96±3.41	294.66±11.35	9.58±1.68	0.011±0.0032
4	45.40±3.48	281.90±23.45	12.56±3.27	0.017±0.0056

Klitoral doku NO düzeyleri östrojen yerine koyma tedavisi yapılan gruplarda yüksekti, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.051$). Doku NO düzeyleri bakımından gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.0125$) (Tablo 1).



Resim 1. Klitoral-kavernosal dokuda VEGE boyanması (x100). İşaretili alanlar VEGE'nin non-spesifik boyanmasını göstermektedir.

Klitoral Doku VEGE boyanan hücre yüzdesi, boyanma yoğunluğu, toplam skor bakımından gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Resim 1).

TARTIŞMA

Kadın üreme organları östrojenin klasik hedefidir ve damar duvarı gibi çeşitli dokularda da östrojen reseptörleri bulunmaktadır. Kadınlarda aterosklerotik koroner arterlerde östrojen reseptörleri sağlıklı olanlara göre daha az bulunmuştur. Östrojen etkilerini, dokularda bulunan α ve β reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir¹².

ET-1, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinden salgılanan endojen vazokonstriktör bir maddedir. Endotelyal hücreler, ET-1'i doğrudan luminal yoldan alttaki düz kas hücrelerine doğru sekrete ederler. ET-1'in lümeniden taşınan kısmının yarı ömrü kısadır ve dolaşımdan hızlı bir şekilde akciğerler yoluyla çıkartılır. ET-1 vasküler düz kas hücreleri için mitojen olup endotele bağlı büyümeye katılarak aterogenez ve tromboz gelişiminde rol alır¹².

Polderman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, seks hormonlarının plazma endotelin düzeylerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda ET-1 düzeyleri erkeklerde kadınlara göre yüksek, hamile kadınlarda hamile olmayanlara göre daha

düşük seviyelerde tespit ederek seks hormonlarının plazma ET-1 düzeyleri üzerine etkisini göstermişlerdir. Aterosklerozda, endotel hasarı intimal düz kas hücrelerinde proliferasyon oluşmakta ve damar duvarından büyüme etkenlerinin salınımı olmaktadır. Ateroskleroz ile ET-1 arasında korelasyon tanımlanmıştır, aterogeneze katkıda bulunabileceği düşünülmektedir¹³.

Jhund ve arkadaşları yaptıkları çalışmada östrojen yerine koyma tedavisinin süresi ile ET-1 yanıtı arasındaki etkileşimi değerlendirmişler; sonuçta koroner kalp hastalığı olan postmenapozal kadınlarda östrojen yerine koyma tedavisi ile ET-1'in meydana getirdiği kasıcı yanıtın inhibisyonunun 1 ay devam ettiği, tedavinin 3 aya uzatıldığı durumda, bu etkinin kaybolduğu gösterilmiştir. Kronik östrojen tedavisi sırasında, bu yararlı etkinin kaybolması taşiflaksi ile açıklanmıştır¹⁴.

Östrojen yerine koyma tedavisi yapılan postmenapozal kadınlarda, serum ET-1 düzeyleri bakıldığında serum ET-1 düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir. Tan ve ark. sıçan modelinde yaptığı çalışmada, oofektomi sonrası östrojen yerine koyma tedavisinin aterogenez üzerine koruyucu etkisi değerlendirilmiştir¹⁵. Dişi Sprague-Dawley sıçanları sham ameliyat grubu, oofektomize grup, oofektomi+östrojen yerine koyma tedavisi yapılan grup olmak üzere 3 gruba ayırdılar. 4 haftalık östrojen yerine koyma tedavisi sonrası; plazma ET-1 konsantrasyonu, ET-1 klirensi, fonksiyonel endotelin dönüştürücü enzim (ECE) aktivitesi ve preproET-1 mRNA üretimi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, plazma ET-1 konsantrasyonu oofektomi grubunda, sham ve oofektomi+östrojen yerine koyma tedavisi gruplarına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. İşlevsel ECE aktivitesi oofektomi grubunda sham grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış. Çalışmanın sonucunda, ERT'nin preproET-1 mRNA üretimini ve işlevsel ECE aktivitesini önleyerek, plazma ET-1 seviyelerinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Çalışmada östrojenin, kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkisi bu yeni mekanizma ile açıklanmıştır¹⁵.

Çalışmamızda östrojen yerine koyma tedavisi yaptığımız gruplarda (grup1: oofektomi yapmadan östrojen yerine koyma tedavisi ve grup 2: oofektomi yapılarak östrojen yerine koyma tedavisi) serum ET-1 düzeylerini sadece oofektomi ve sham gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bul-

duk ($p<0.0125$). Bu sonuç tedavi sonrası beklentilerimizle çelişmektedir. Jhund ve arkadaşlarının öne sürdüğü kronik östrojen yerine koyma tedavisinin neden olduğu taşiflaksi ile açıklanabilir¹⁴. Bizim çalışmamızda da ERT 3 ay süreyle uygulandı, serum ET-1 düzeylerindeki bu yükseklik benzer şekilde açıklanabilir. Bu durum sıçanların yaşam süresi göz önüne alınarak, yerine koyma tedavisi konusunda yeterli sürenin saptanması gerekliliğini ortaya koyabilir.

ET-1 etkilerini parakrin olarak göstermektedir¹². Klitoral-kavernozal doku ET-1 düzeylerini incelediğimizde östrojen yerine koymayı yaptığımız grup 1 ve 2 de sham ve oofektomi gruplarına göre klitoral-kavernozal doku ET-1 seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğunu gördük ($p<0.0125$). Östrojen klitoral-kavernozal doku ET-1 seviyelerini düşürerek antiaterojenik etki göstermektedir. Östrojenin tüm vasküler ve endotel dokularda olduğu gibi klitoral-kavernozal dokuda da aterogenez üzerine önleyici etkisi olabilir. Burada önemli bir mediatör olan ET-1, östrojen tarafından baskılanmaktadır. Klitoral-kavernozal doku aterosklerozunun, östrojen tarafından engellenmesi kadın cinsel işlevi üzerine östrojenin olumlu etkisini göstermektedir. Ayrıca kadın cinsel işlev bozukluğu (KCFB) tedavisi için klitoral-kavernozal doku ET-1 düzeylerinde düşme sağlayacak tedavilerin araştırılması ve geliştirilmesinde yol gösterici olabilir. Ateroskleroz gelişiminde karşımıza çıkan ET, kadın cinsel işlev bozukluklarının patogenezinde de önemli bir mediatör olarak karşımıza çıkmaktadır.

NO, hem erkek hem de kadın cinsel işlevleri için önemli bir nörotransmitterdir. NO; klitoriste düz kasın gevşemesini ve cinsel uyarı sırasında kanla dolmasını sağlar. Östrojen, NOS düzenlemesini sağlayarak NO artışını gerçekleştirmektedir. Östrojen yerine koyma tedavisi ile NO düzeyleri artmakta ve klitoral-kavernozal düz kas gevşemesi sağlanmaktadır^{6,16,17}. Östrojen NO üzerinden etki ederek endotel işlevlerini korumaktadır. NO vazodilatasyon, trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve düz kas hücre büyümesinin inhibisyonunu sağlayarak antiaterojenik işlev gösterir^{18,19}. Postmenopozal dönemde östrojen eksikliği ile NO seviyeleri düşmekte ve klitoral-kavernozal doku aterosklerozunda hızlanma meydana gelmektedir. Ayrıca azalan NO düzeyleri de klitoral-kavernozal doku gevşemesini olumsuz etkilemektedir⁶.

Östrojen yerine koyma tedavisi yaptığımız grup 1 ve grup 2'deki serum NO düzeylerini oofektomi grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk ($p<0.0125$). Serum NO düzeyleri ile ilgili olarak bulduğumuz sonuçlar insan çalışmaları ile uyumluydu^{16,17}. Klitoral-kavernozal dokuda NO varlığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁶. Çalışmamızda östrojen yerine koyma tedavisi yapılan grup 1 ve grup 2'de klitoral-kavernozal doku NO düzeyleri oofektomi grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.0125$). NO kadın cinsel işlevi için önemli mediatörlerden biridir ve östrojen yerine koyma tedavisi ile serum ve klitoral-kavernozal doku NO düzeyleri artmaktadır.

VEGE'nin uterus ve vasküler dokularda östrojen etkisiyle üretiminin arttığı gösterilmiştir. Östrojen etkisiyle ortaya çıkan tümörlerde de VEGE ve reseptörlerinde artış olduğu gösterilmiştir. Östrojen tedavisi ile endotel iyileşmenin hızlanması sağlanmakta ve vasküler düz kas hücrelerinden VEGE üretiminin artışı olmaktadır. Östrodiolün insan aort endotel hücrelerinde NOS artışını sağladığı ve östrojen reseptörlerindeki bozulmanın da endotel disfonksiyonu ile beraber olduğu gösterilmiştir. Östrodiol, uterin NOS üretimini düzenler ve kısa dönem östrodiol tedavisi arteriyel yataklarda NO'ye bağlı vazodilatasyonu artırır. NO; VEGE'nin anjiyogenik özelliği için kritik rol üstlenmektedir^{8,20}.

Menopoz ile birlikte kadın genital sisteminde atrofi meydana gelmekte östrojenin koruyucu etkileri ortadan kalkmaktadır. Östrojenin kadın genital sistemindeki koruyucu etkilerinde VEGE'nin mediatör olarak rol alıp almadığı net olarak bilinmemektedir. Fizyolojik durumlarda ortaya çıkan anjiyogenez, sadece kadın genital sisteminde olmakta ve bunu sağlayan muhtemel mediatörün VEGE olduğu bildirilmektedir¹⁷. Çalışmamızda oofektomize sıçan klitoral-kavernozal dokularında östrojen yerine koyma tedavisi yapılan ve yapılmayan gruplarda VEGE boyanmasını karşılaştırdık. Sonuçta östrojen yerine koyma yapılan gruplar ile oofektomi ve sham grupları arasında klitoral-kavernozal doku VEGE boyanması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sıçanlarda klitoral kavernozal dokuda ET-1 varlığı ve östrojen yerine koyma tedavisi ile serum ET-1 düzeylerinde yükselme olurken, klitoral-ka-

vernozal doku ET-1 düzeylerinin düştüğü saptandı. Sadece ooferektomi grubu ile karşılaştırıldığında östrojen yerine koyma tedavisi uygulanan grup 1 (ooferektomi yapmadan östrojen yerine koyma tedavisi) ve grup 2'de (ooferektomi yapılarak östrojen yerine koyma tedavisi) serum NO düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Klitoral-kavernozal doku NO düzeyleri de ooferektomi grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. Östrojen yerine koyma tedavisi ile klitoral kavernozal dokunun VEGE düzeyi üzerine farklılık bulunamadı.

Bu çalışma ile ateroskleroz gelişiminde etkileri gösterilen ET-1 ve NO'nun KCFB oluşumunda önemli mediatörler olabileceği düşünülmektedir. Östrojenin aterosklerozdan koruyucu etkisinde ET ve NO salınımında denge oluşturması olası etki mekanizmalarından biri olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, Mc Kinlay JB:** Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*; 151: 54-61, 1994.
- 2- **Azadzoi KM, Park K, Andry C, Goldstein I, Siroky MB:** Relationship between cavernosal ischemia and corporal venoocclusive dysfunction in an animal model. *J Urol*; 157: 1011-7, 1997.
- 3- **Park K, Goldstein I, Andry C, Siroky MB, Krane RJ, Azadzoi KM:** Vasculogenic female sexual dysfunction: The hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency. *Int J Impot Res*; 9: 27-37, 1997.
- 4- **Berman JR, Goldstein I:** Female sexual dysfunction. *Urol Clin North Am*; 28: 405-416, 2001.
- 5- **Snyder SH:** Nitric oxide: First in a new class of neurotransmitters. *Science*; 257: 494-6, 1992.
- 6- **Yoon HN, Chung WS, Park YY:** Effects of estrogen on nitric oxide synthase and histological composition in the rabbit clitoris and vagina. *Int J Impot Res*; 13: 205-211, 2001.
- 7- **Best PJM, Berger PB, Miller VM, Lerman A:** The effect of Estrogen Replacement Therapy on Plasma Nitric Oxide and Endothelin-1 Levels in Postmenopausal Women. *Ann Intern Med*; 128: 285-288, 1998.
- 8- **Rubanyi GM, Johns A, Kauser K:** Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis. *Vascul Pharmacol*; 38: 89-98, 2002.
- 9- **Waynforth HB and Flecknell PA:** Experimental and surgical technique in the rat. 2nd ed. Academic, London, 276, 1994.
- 10- **Ochoa AL, Mitchner NA, Paynter CD, Morris RE, Ben-Jonathan N:** Vascular endothelial growth factor in the rat pituitary: Differential distribution and regulation by estrogen. *J Endocrinol*; 165: 483-492, 2002.
- 11- **Yokoyama Y, Sato S, Futagami M, Fukushi Y, Sakamoto T, Umamoto M, Saito Y:** Prognostic significance of vascular endothelial growth factor and its receptors in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*; 77: 413-418, 2000.
- 12- **Cortas NK and Wakid NW:** Determination of inorganic nitrate in serum and urine by kinetic Cadmium-reduction method. *Clin Chem*; 36: 1440-1443, 1990.
- 13- **Mikkola T, Viinikka L, Ylikorkala O:** Estrogen and postmenopausal estrogen/progestin therapy: Effect on endothelium-dependent prostacyclin, nitric oxide and endothelin-1 production. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 79: 75-82, 1998.
- 14- **Polderman KH, Stehouwer CDA, van Kamp GJ, Dekker GA, Verheugt FWA, Gooren LJG:** Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med*; 118: 429-432, 1993.
- 15- **Jhund PS, Dawson N, Davie AP, Sattar N, Norrie J, O'Kane KPJ, et al:** Attenuation of Endothelin-1 Induced Vasoconstriction by 17- β Estradiol Is Not Sustained During Long-Term Therapy in Postmenopausal Women With Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*; 37: 1367-73, 2001.
- 16- **Tan Z, Wang T, Fu X, Pan J:** Mechanisms of 17- β estradiol on the production of ET-1 in ovariectomized rats. *Life Sci*; 73: 2665-2674, 2003.
- 17- **Burnett AL, Tillman SL and Chang TS:** Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J Urol*; 150: 73-8, 1993.
- 18- **Vemulapalli S, Kurowski S:** Sildenafil relaxes rabbit clitoral corpus cavernosum. *Life Sci*; 67: 23-29, 2000.
- 19- **Radomski MW, Palmer RM, Moncada S:** Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet*; 2: 1057-8, 1987.
- 20- **Radomski MW, Palmer RM, Moncada S:** Characterization of the L-arginine: Nitric oxide pathway in human platelets. *Br J Pharmacol*; 101: 325-8, 1990.
- 21- **Losordo DW, Isner MJ:** Estrogen and Angiogenesis. A Review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 21: 6-12, 2001.