

Östrojen Ve Progesteronun Akciğer Ve Solunum Sistemine Etkisi

Gülgiz ATMACA¹

ÖZET

Uzun süreden beri belirli hormonların solunumu uyarıcı etkisi bilinmektedir. Bu etkisi en iyi bilinen hormonlardan biri progesterondur. Progesteron menstrual siklusun luteal fazında ve gebelikte hiperventilasyon ve hipokapniye neden olan bir ajan olarak kabul edilmektedir. Ayrıca östrojenin akciğerin gaz değişim alanı seksüel farklılaşmasından sorumlu olduğu ifade edilmektedir.

Bu makalede, üreme sistemi hariç, östrojen ve progesteronun genel etkilerinden bahsedilmiştir. Ayrıca, östrojen ve progesteronun akciğer ve solunum sistemine etkisi gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Östrojen, Progesteron, Solunum sistemi

SUMMARY

EFFECTS OF ESTROGEN AND PROGESTERONE ON THE LUNG AND THE RESPIRATORY SYSTEM

The respiratory stimulant effect of certain hormones has been known for many years. One hormone for which this action has best been demonstrated is progesterone. Progesterone has been implicated as the agent causing hyperventilation and hypocapnia during the luteal phase of the menstrual cycle and in pregnancy. In addition, that estrogen is responsible for the sexual dimorphism of the lung's gas-exchange region has been expressed.

In this review, except to the reproductive system, the general effects of estrogen and progesterone have been mentioned. In addition, effects of estrogen and progesterone on the lung and the respiratory system have been reviewed.

Keywords: Estrogen, Progesterone, The respiratory system

Östrojen ve progesteron menstrual siklusun F (foliküler) ve L (luteal) fazının temel iki hormonudur. Östrojen ve progesteron reproduktif sistem haricinde vücuttaki birçok sistem üzerinde farklı etkiler oluşturur. Bu yazıda östrojen ve progesteronun genel etkileri ile birlikte, akciğer ve solunum sistemi üzerine olan etkilerine değinilmiştir.

Kadında östrojenlerin genel etkileri

17 β -Östradiol, östron ve östriol doğal östrojenlerdir. Östrojenler F fazda theca hücrelerinden çeşitli androjenik ortak yollar vasitasiyla ve L fazda granulosa ve lutein hücrelerinden üretilir. Ayrıca dolaşımındaki androstenodionun aromatizasyonu ile periferde oluşur. Aromataz enzimi androstenodionun östrona

ve testosteronun östradiole dönüşümünü katalize eder (1,2).

Reprodüktif sistem haricinde östrojen için başlıca hedef dokular; beyin, yağ dokusu, karaciğer, böbrek, akciğer ve kemik dokusudur. Östrojenler dolaşım ve hücre permeabilitesini artırır. Hücrede aminoasit, karbonhidrat ve lipid birikimini, RNA ve protein sentezini sağlar, hücrede oksidasyonu ve ATP sentezini artırır. Sodyum ve su retansiyonuna yol açar. Büyümeyeği sağlar ve uzun kemiklerde epifizlerin kapanmasına neden olur. Kemik kütlesinin korunmasında yardımcı olur. Östrojenler muhtemelen osteoblastlara direkt etkileri ile osteoporozu önlerler. İnsan osteoblastlarında östrojen reseptörleri vardır ve menopozdan sonra kemik kayıplarının başlıca nedeni östrojen yetmezliğidir. Eksojen östrojen tedavisi

¹ Uzm. Dr. Trakya Ü. Tıp Fak. Fizyoloji ABD.

osteoporozun gelişimini durdurur, ama osteoporozu tedavi etmez. Östrojen koagülasyon faktörleri, plazminojen ve HDL yapımını artırır, antitrombin-III ve LDL yapımını azaltır. Glikoz toleransını ve basal vücut sıcaklığını azaltır. Yağ salgı bezi sekresyonlarını akışkan hale getirip komedon ve akne oluşumunu azaltır. Östrojenler anjiotensinojen sekresyonunu artırdığı için, eksojen östrojen tedavisi hipertansiyona eğilimli kadınlarda hipertansiyonun açığa çıkışmasını kolaylaştırır. Östrojen verilen ovariectomili hayvanlarda uterusun uyarılabilirliği, spontan kasılmalar ve tonusun arttığı, ayrıca östrojenin zar potansiyelini azaltmaktan çok artırdığı bilinmektedir (2,3).

Kadında progesteronun genel etkileri

Progesteron korpus luteumdan ve az miktarda da folikülden salgılanır. Az miktar progesteron ise dolaşma sütrenalden katılır. Kadında menstruel siklusun F fazında theca hücreleri tarafından granülosa hücrelerine sağlanan pregnenolon burada progesterona dönüştürülür. F faz sonunda progesteron miktarı artmaya başlar ve L fazda korpus luteumdan sağlanan büyük miktarda progesteronla ovaryum kaynaklı sekresyon yaklaşık 20 kat artar (2,3).

Progesteronun başlıca hedef organları uterus, memeler ve beyindir. Progesteron ATPaz aktivasyonu sonucu enerji açığa çıkarır. Sodyum ve su atılımını geçici olarak artırır. Yüksek dozdaki progesteronun neden olduğu natriürezis muhtemelen aldosteronun böbrekteki işlevini engellemesine bağlıdır. Progesteron basal vücut ısısını artırır, glikoz toleransını ve libidoyu azaltır. HDL'yi azaltır ve LDL'yi artırır. Progesteron zar potansiyelini östrojenden daha fazla artırmakta, uterus düz kasının elektriksel ve kontraktif aktivitesini inhibe etmektedir. Progesteron solunumu uyarıp, P_{ACO_2} 'yi azaltır (2-5).

Östrojen ve progesteronun akciğer ve solunum sistemine etkisi

Akciğerin bilinen kesin vital fonksiyonu yeterli gaz değişim yüzey alanı sağlamaktır. O_2 tüketimi ve gaz değişim yüzey alanı arasındaki karşılaştırmanın önemi, O_2 tüketimi ile gaz değişim yüzey alanı arasındaki direkt lineer ilişkinin karşı cinslerde kuvvetle korunmasıdır. Bireysel gaz değişim ünitelerinin boyutu türe özgü O_2 tüketimi ile tersine orantılıdır. Bu ilişki yüksek doku O_2 tüketimi olan organizmaların kendi vücut kitlesine göre orantısız bir genişlikte akciğer volümüne sahip olmadan kendi metabolik ihtiyaçlarını karşıladıklarını gösterir. Seksüel olgunluğun başlangıcında (puberte dönemi) dişiler ve erkeklerde tür içinde dokuya özgü O_2

tüketimi aynı olsa bile, dişi sicanlar aynı türün aynı yaşındaki erkeklerinden % 23 daha fazla, dişi fareler ise aynı türün aynı yaşındaki erkeklerinden % 28 daha fazla vücut kitlesine özgü yüzey alanına sahiptir. Ayrıca, aynı türün aynı yaşındaki dişi ve erkeklerinde dokuya özgü O_2 tüketimi aynı olmasına rağmen, alveoller aynı türün erkeklerindekiinden dişi sicanlarda % 30 daha küçük, dişi farelerde ise % 50 daha küçüktür (6).

Massano ve ark. östrojenin akciğer gaz değişim alanı seksüel farklılaşmasından sorumlu olduğunu göstermiştir. Puberte öncesi ovariectomi uygulanan sicanlarla ovariectomi+östrojen tedavisi uygulanan sicanların bulguları karşılaştırılmıştır. Östrojen tedavisiz ovariectomize sicanların, östrojen tedavili ovariectomize sicanlardan daha fazla vücut ağırlığına, akciğer volümüne, daha geniş alveollere, daha az akciğer volümü/vücut ağırlığı oranına, daha az alveol sayısına sahip olduğu görülmüştür. Östrojen tedavisi ise ovariectominin bu etkilerini önlemiştir. Östrojenenin dişilerde erkeklerden daha büyük dokuya özgü yüzey alanına ve daha küçük alveoller bulunmasına aracılık ettiği gösterilmiştir. Östrojenin akciğer gaz değişim alanı seksüel farklılığından sorumlu olup, daha fazla sayıda alveolün daha küçük olmasına neden olduğu bildirilmiştir (6).

Hamile tavşanlara 17β -östradiol verilmesi fetal akciğer maturasyonunu hızlandırır ve surfaktan oluşumunu uyarır. Hormon fetal akciğer lavajında surfaktan miktarını ve fosfotidilkolin sentez hızını artırır, fetal akciğer glikojenini azaltır, fetal akciğerin morfolojik maturasyonunu hızlandırır. Hem östrojenler hem de glukokortikoidler, *in vivo* ve *in vitro* sistemlerde fetal akciğer kolinfosfat sitidilik transferaz (choline phosphate cytidylyl transferase) enzimini uyarır. Bu enzim fosfotidilkolin sentezinin düzenlenmesinde önemlidir. Östrojen bu enzimin miktarından daha çok katalitik aktivitesini artırır. Östrojenin bu etkisi fosfolipidler aracılığı ile olur (7).

Çeşitli organlarda östrojenin düz kas üzerindeki etkisi belli değildir. Özellikle insanlarda solunum yolu düz kası üzerine östrojenin etkisi az bilinmektedir. Lieberman ve ark. solunum hastalığı olmayan postmenopozal kadınlarda histamin provakasyon testinden sonra verilen östrojenin hava yolu reaktivitesi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Histamin inhalasyonunun maksimum konsantrasyonuna cevap olarak FEV₁, üzerindeki maksimum azalma, östrojen tedavisi esnasında tedavi öncesi periyoda kıyasla daha düşük bulunmuştur. Östrojen tedavisi öncesinde FEV₁ ortalama % 5.21±4.47 iken, östrojen tedavisi

sırasında $\% 2.63 \pm 2.72$ olarak bildirilmiştir. Östrojen tedavisinin hava yolu düz kas reaktivitesi üzerine inhibitör bir etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (8).

Premenstruel asthma (PMA) L faz esnasında ve dolaşımındaki östrojenin artmasıyla ilişkili bir zamanda, menstruel sıklusun ilk günlerinde oluşur. PMA sadece bazı astmatik kadınlarda görülmektedir. Burada östrojen miktarının artması veya progesteron miktarının azalmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Östrojen tarafından oluşturulan PGF_{2α} yapısının artması sonucu bronkospazmin artması, progesteronun dolaşım düzeyinin düşmesine bağlı düz kas tonusu artması yanısıra allerjik faktörler ve hava yolu mukozasında hidrasyon artışının da PMA etyolojisinde rol alabileceği bildirilmektedir (9).

Solunumu uyarıcı etkisi en iyi bilinen hormonlardan biri progesterondur. Gebelikte ve menstruel sıklusun L fazında görülen hiperventilasyon hem aktif bir ajan hem de yaygın bir faktör olan yüksek progesteron düzeylerine bağlanmaktadır (4,5,10-13). Menstruel sıklusun L fazında istirahat pulmoner vantilasyonu (V_E) % 9.4 artarken $P_{A}CO_2$ (alveolar CO_2 parsiyel basıncı) azalır. Ayrıca V_D/V_T oranı da % 8.7 azalır ve bu azalma V_D 'deki azalmaya bağlanır (4,5,10,11). Denekler arasında ve hatta araştırmacılar arasında bile L faz sırasında V_E 'deki artışın boyutu, F faz

değerleriyle ilişkili olarak, %2 artış, %5 artış, % 30 artış gibi değişmektedir (11).

Normal denekler ve obes-hipovantilasyonlu hastalar yanısıra, progesteronun KOAH'lı bazı hastalarda da solunumu uyardığı bildirilmiştir. Ayrıca medroksiprogesteron tedavisi ile KOAH ve hiperkapnili bazı hastaların arteriel kan gazlarında düzelleme olduğu gösterilmiştir. Morisson ve ark. orta ve şiddetli KOAH'lı iki grup hastaya progesteron tedavisinden sonra istemli hiperventilasyon yaptırmış, PaO_2 ve $PaCO_2$ değerlerini incelemiştir. Şiddetli KOAH'larda bir değişme olmazken, orta şiddette KOAH'larda arteriel kan gazlarının normale döndüğünü bildirmiştir (12).

Progesteronun feedback etkileri kompleks olup hem hipotalamus hem de hipofiz düzeyinde gerçekleşir. Yüksek dozdaki progesteron LH sekresyonunu inhibe eder ve östrojenlerin inhibitör etkinini güçlendirir (2). Pulkkinen ve ark. gebe tavşanlara intraperitoneal olarak progesteron enjekte etmiş ve daha sonra fetüslerin akciğer dokusundaki progesteron miktarını ölçüp, postnatal hayatın ilk iki saat süresince solunumlarını gözlemlemişlerdir. Akciğer progesteron seviyelerinin oldukça yüksek olduğunu ve histoloji ile de doğrulanmış solunum distress sendromu görüldüğünü bildirmiştir (14).

KAYNAKLAR

- Diddle AW: Athletic activity and menstruation. Southern Medical Journal 1983; 76: 619-624.
- Doğan A: Ganong Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Barış kitabı, 1995: 400-495.
- Atasü T, Şahmay S: Jinekoloji (Kadın Hastalıkları). İstanbul: Universal Dil Hizmetleri ve Yayıncılık, 1996: 105-165.
- Takano N, Sakai A, Iida Y: Analysis of alveolar PCO_2 control during the menstrual cycle. Pflügers Arch. 1981; 390: 56-62.
- Takano N: Resting pulmonary ventilation and dead space ventilation during the menstrual cycle. Jpn. Physiol. 1982; 32: 469-73.
- Mossano GD, Mortola JP, and Massano D: Estrogen modulates the dimensions of the lung's gas exchange surface area and alveoli in female rats. Am.J.Physiol 1996; 270 (Lung cell. mol. physiol. 14): L110-L114.
- Chu AJ, Rooney SA: Estrogen stimulation of surfactant synthesis. Pediatr. Pulmonol. 1985; 1: S110-4.
- Lieberman D, Kopemic G, Porath A, Levitas E, Lazer S: Influence of estrogen replacement therapy on airway reactivity. Respiration 1995; 62: 205-8.
- Collins LC, Peiris A: Bronchospasm secondary to replacement estrogen therapy. Chest. 1993; 104: 1300-02.
- Stahl ML, Orr WC, and Males JL: Progesterone levels and sleep-related breathing during menstrual cycle of normal women. Sleep 1985; 8:227-230.
- Takano N: Changes of ventilation and ventilatory response to hypoxia during the menstrual cycle. Pflügers Arch. 1984; 402:312-316.
- Morrison DA, Goldman AL: Oral progesterone treatment in chronic obstructive lung disease. Thorax 1986; 41: 616-619.
- Bayliss DA, Millhorn DE: Central neural mechanisms of progesterone action. J.Appl.Physiol. 1992; 73:393-404.
- Pulkkinen MO, Kero P: Effect of progesterone on the initiation of respiration of the newborn. Biol. Neonate. 1977; 32:218-21.