

Wistar Tipi Eriskin Sıçanlarda Estrojenin Damar Endoteli Üzerine Etkilerinin Ultrastrüktürel Yonden İncelenmesi

M. UYGUN^a, T. ERBENGT^b, İ. DÖKMECI^c, G. YILMAZER^d

^a T. Ü. Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi (Yard. Doç.) Dr.) EDİRNE

^b T. Ü. Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi (Prof. Dr.) İST.

^c T. Ü. Tıp Fakültesi, Farmakoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi (Prof. Dr.) EDİRNE

^d T. Ü. Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı (Araştırma Gör.) EDİRNE

ÖZET :

Çalışmamızın amacı, östrojen verilmiş Wistar tipi dişi sıçanlarda arteriel endotelde ultrastrüktürel yönden oluşan değişiklikleri incelemektir.

Deneysel için, aynı soydan, aynı fizyolojik ve biyolojik ortam koşullarında tutulmuş, Wistar tipi beyaz 15 dişi sıçan kullandık.

Sıçanların her birine, intraperitoneal olarak 0.02 mg estradiol injeksiyonunu haftada iki kez olmak üzere, iki ay süreyle uyguladık. Daha sonra her sıçanın arteria renalis'inden biyopsi parçası olarak elektron mikroskopi incelemesi için işlendirdik.

Yapılan gözlemler sonucunda, belirli bir dozda estradiol almış sıçanlarda; endotel hücre nükleüslerinin girintili çıkışlı olduğunu ve sitoplazmasında, özellikle bazal membran tarafında, birçok pinositoz vezikülü ve birkaç vakuole sahip endotel hücresinin damar lumenine doğru kabarmalar yaptığı saptadık.

RESUME :

"ETUDE DES EFFETS DE L'OESTROGENE SUR L'ULTRASTRUCTURE DE L'ENDOTHELIUM ARTÉRIEL CHEZ LES SOURIS FEMELLES DE TYPE WISTAR"

Le but de notre travail est d'observer les changements ultrastructuraux de l'endothélium artériel chez les souris femelles de type Wistar traitées par l'oestrogène.

Pour les expériences, nous avons utilisé 15 souris blanches, femelles de type Wistar, toutes de même race, gardées dans les mêmes conditions physiologiques et biologiques.

Nous avons fait l'injection de 0.02 mg d'estradiol - ip - à chacune de ces souris deux fois par semaine pendant deux mois. Après avoir fait la biopsie de la paroi de l'artère rénale à chaque souris nous en avons préparées afin d'en observer en microscopie électronique. D'après les observations, chez les souris qui avaient reçu une certaine dose d'estradiol nous avons constaté que les noyaux des cellules endothéliales prenaient la forme dentelée et que les cellules se penchaient vers la lumière de l'artère en ayant plusieurs vésicules de pinocytose et quelques vacuoles dans son cytoplasme surtout vers la membrane basale.

ERİSKİN SİĞANLARDA ESTROJENİN DAMAR ENDOTELİ ÜZERİNE ETKİLERİ

GİRİŞ VE AMAC :

Kırk yaşından sonra koronaropati şikayetleri olan erkek ve kadın gruplarının yüzdelerinin birbirlerinden çok farklı olduğu eskiden beri bilinmektedir. Kırk yaşından genç olantlarda miyokard enfarktüsü sıklığı, erkeklerde kadınlarda olduğundan 10 ila 20 defa daha fazladır. Kırk yaşından sonra bu oran hızla azalarak, yetmiş yaşında 1/1 olacak şekilde değişir. Bu durum uzun zamanдан beri, ovariyumların işleyışı ile ateroskleroz arasında ilişki olduğunun düşünülmeye nedenlerinden biridir. 1959'da Oliver ve Boyd'un yapmış olduğu, "elli yaşından genç kadınlarda ortaya çıkan koronaropatinin, aynı yaştaki bilateral ovariotomi geçirmiş kadınlardakine oranla çok daha sık gözleendiği, halbuki yalnız bir ovariumu alınmış kadınlarda bu oranın, her iki grupta gözlenenin ortasında olduğu" görüşüne vardıkları çalışmanın yayınlanması, bu düşünceyi daha da kuvvetlendirmiştir¹⁵.

Yine deneyel çalışmalar, overlerin işleyışı ve plazmadaki lipid - kolesterol seviyeleri arasında bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. O yüzden, post - menopozal dönemdeki kadınlarda gözlenen aterosklerozun belki de tümüyle menopozdan kaynaklandığı düşünülmektedir^{6, 17}.

Arter basıncının düzenlenme mekanizması da menopozdan sonra değişir; sistolik ve diastolik tansiyon ani olarak yükselir. Elli yaşından önce; hipertansiyon, erkeklerde kadınlarda olduğundan daha siktir; fakat sonraları kadınlarda, erkeklerde olduğundan daha sık gözlenir⁶.

Kadınların kısa süreli affektif veya mental streslere de erkeklerden farklı davranışları tesbit edilmiştir; kadında nabız sayısı, respirasyon düzeni, kas tonusu artar; erkekte, bunların dışında ayrıca sistolik tansiyon artışı da gözlenir. Bu ayrıcalık, arteriel sistolik basıncın düzenlenmesine etki eden estrojen hormonlarının koruyucu etkisinden dolayıdır; menopozdan sonra bu etki kaybolur (Von Eiff, 1975)¹⁶.

Gerek serum lipid - kolesterol seviyelerinin, gerekse arteriyel tansiyonun artması ateroskleroz olgusunun hızlanması sağlar. Menopoz sonrası çögulkla görülen bedensel ağırlık artışı da bu hızlanmaya katkıda bulunur^{6, 17}.

İlk bakışta bu düşünceye ters düşen diğer bir bakış açısıyla yapılmış araştırmaların ön bulgularında ise, kalbinden rahatsız erkek hastaların, kanlarındaki östrojen seviyelerinin anormal derecede yüksek oluşuna rastlanır. New York St. Luke Roosevelt Hastanesi Merkezi'nden Gerald Phillips, son iki yıldır yapmakta olduğu incelemeler sonucu kanda yüksek konsantrasyonda bulunan estrojen miktarının, kalp hastalıkları için bir risk faktörü olabileceğine dikkati çekmiştir^{18, 20}. Aslında Phillips, kalp hastlığı riski ile estrojen konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi tesadüfen görmüştür. Kandaki lipidler üzerine yaptığı 12 yıl-

lk çalışma sonucunda, kendiniコレsterol hipotezi hakkında gittikçe artan bir şüphe içinde bulmuştur. "Biz seks hormanlarının miktarını ölçüyorduk; fakat ölçümdeki zorluk bir yılımızı aldı; elde edilen sonuçlarda ilk çalıştığımız 15 hastanın kanında testosteron miktarının normal, ancak estradiol miktarının çok fazla olduğunu gördük"¹⁶ diyen Phillips'in araştırmalarını Cleveland Tıp Fakültesi de destekledi. Onların yaptığı çalışmanın raporunda ise; "gerek kronik angina pectorisli kişilerin, gerekse kalp krizi geçirmiş kişilerin kanlarında, normal kontrol grublarının kanlarındaki seviyeden daha yüksek seviyede estradiole rastlanır; fakat burada stres hormonu olan norepinefrinin, kandaki testosteronun, estradiole değişim hızını arttırmasıyla estradiol seviyesini yükselttiği" görüşü yer alır²⁰.

Yapılan çeşitli araştırmalardan akla gelen soru "eğer östrojen erkeklerde kalp krizi riskini arttıryorsa, bunu nasıl yapar?" oluyor. Böyle bir soruya: Phillips "aterosklerotik gelişmeyi artırrarak", Castelli "kan pihtilaşmasını artırrarak", Klaiber¹⁷ "kalp atım gücünü ve çalışmasını artırrarak", Luria ise "koroner spazmların sebebi olduğu, fakat daha neticeye varamadığı" cevabını verirler²⁰.

İşte bu şekilde henüz tam bir açıklığa kavuşmamış bu güncel konuya kendi çapımızda katkıda bulunmak amacıyla, "kronik estrojen verilmiş Wistar tipi dişi sincanlarda damar endoteliniince yapı yönünden incelemeye" çalıştık. Konunun daha rahatlıkla izlenebilmesi için de estrojenin vücutta ortaya çıkış yollarını, gerek vücutta yapılan gerekse dışarıdan verilen estrojenin vücutta dağılış ve metabolizmasını hatırlatmayı uygun gördük.

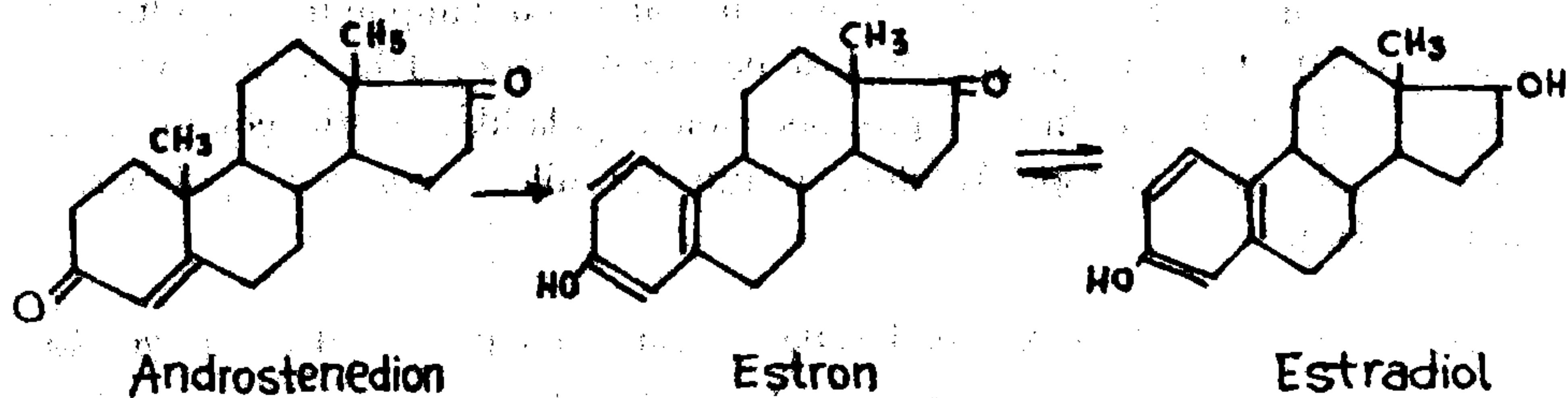
Estrojen'in Vücutta Yapımı, Dağılımı ve Metabolizması :

Bir kadının ergenlik döneminde, vücudundaki estrojen konsantrasyonu, menstrüel siklusu ile ilgili olup, ovariumları tarafından yapılan estradiol miktarına bağlıdır^{17, 19}. Menopozdan birkaç yıl önce, ovaryumlardaki bu yapım, giderek azalmak suretiyle sona erer. Halbuki estron yapımı, menstrüel siklus sırasında çok daha az değiştiği gibi gerek menopoza yakın, gerekse menopoz sonrası dönemde oldukça sabittir¹⁹. Menopozdan sonra ve hatta belirli bir ölçüde menopoz öncesi estron ovariumlar tarafından yapılmaz; başlangıç noktası androstenedion olmak üzere periferik doku tarafından yapılır. Post-menopoz döneminde bu prekürsör esas olarak glandula suprarenales'lerde hazırlanarak belirli bir kısmı (% 2-12) estrona çevrilir¹⁷. Salgılanan estron miktarı çok az olmakla birlikte vaginal frottî proliferasyonu için yeterlidir. Günlük yapılan estron miktarı 35-180 µg arasında değişir¹⁷. Bu büyük farklılık, estrona çevrilmek üzere yapılan günlük androstenedion miktarının hafif dalgalanması ve yine estrona çevrilen androstenedion yüzdesindeki değişiklikler ile açıklanabilir¹⁷.

ERİŞKİN SİÇANLARDA ESTROJENİN DAMAR ENDOTELİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Androstenediondan hareket edilerek hazırlanan günlük estron miktarı yaş ile artar; 20 yaş dolaylarında yaklaşık %1 (ovariumların yaptığı estradiol yanında önemsiz) olan bu oran, 70 yaş dolaylarında % 2.5-3'e ulaşır¹⁷.

Bu dönüşüm üzerine bedensel ağırlık etkisinin çok fazla olduğu görülür; ağırlık arttıkça androstenediondan dönüşen estron miktarı da artar⁸. Bu da bize belki de dönüşümün yağ dokusunda gerçekleştiğini belirtmektedir^{17, 19}.



Estrojenin ancak belirli hücrelerde bulunan reseptörlerine bağlanabildiği Jensen, E.V ve Gorski, J. tarafından radyoaktif estradiol kullanılarak gösterilmiştir¹⁴. Serbest estrojenlerin protein reseptörleri, 4S proteinleri ile sedimente olacak şekilde sitozolde bulunurlar ve izole halde iken daima dimer bir molekül oluşturmaya çalışırlar. Estrojenle bağlandıktan sonra 4S reseptörü, kendisini 5S seviyesinde sedimentasyona uğratacak bir modifikasyon geçirir ve 5S reseptörestrojen kompleksi hücre nükleusuna yönlerek kromatine bağlanır¹⁴. DNA kontrolü altında yapılan mRNA sentezini etkileyerek ribozomlarda protein ve etki ile ilgili enzimlerin yapımını hızlandırır^{10, 14}.

Estrojenler plazmada seks hormonu bağlayan globuline (SHBG) bağlanırlar. Bu proteinin yapımı karaciğerde olur ve sentezi estrojenler tarafından artırılır. Etkinlik gösteren sadece serbest estrojen fraksiyonudur.

Estradiol ve estron hepatositlerde interkonversiyon ile birbirlerine dönüşürler. Bunlar da estriole dönüştürülebilir.

Estradiol, estron ve estriol karaciğerde sülfürik asit ve glükuronik asitle konjuge edilerek inaktif duruma getirilir. Bu konjugatların büyük bir kısmı safra içinde itrah edilir. Fakat safraдан barsaklara geçen konjugatlar enterohepatik siklus'a girerler. Konjugatların bir kısmı böbreklerden idrar içinde atılır^{7, 10, 13}.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Deneylerimizde aynı soydan, her biri 170 - 220 g ağırlığında, 4 aylık Wistar tipi 15 adet dişi beyaz sıçan kullandık.

M. UYGUN ve ARKADAŞLARI

Üç tanesini kontrol grubu olarak ayırdık, diğer 12 hayvana haftada iki defa olmak üzere i.p. olarak 0.02 mg'lık estradiol verdik. Bu uygulamamızda iki ay süreyle aynı koşullarda devam etti.

Aynı fizyolojik ve biyolojik koşullarda iki ay süreyle kalınış olan bu hayvanların arteria renalis duvarından, özellikle intima tabakası gelecek şekilde, biyopsi materyeli aldık ve elektron mikroskopi düzeyinde gözlem yapabilecek şekilde işlemelendirdik; aldığımız 1 mm^3 lük doku parçalarını pH'sı 7.3 olan taze fosfat tamponunda 1-2 san. yıkadıktan sonra, bu tamponun % 3'lük glutaraldehit (BDH Ltd., England) çözeltisi ile prefiksasyon, daha sonra aynı tamponun % 1'lik OsO₄ çözeltisi ile postfiksasyon uyguladık⁹. Rutin gömme işlemleri ile parçalarımızı vestopal-W dolu jelatin kapsüllere gömerek polimerizasyonunu sağladık.

Ultramikrotomda 500 Å° lük kesitler alarak, bunlara uranil asetat ve Raynold'un kurşun sitrat boyalarını uygulamak suretiyle kontrasti artttirmaya çalıştık⁹.

İncelemelerimizi İ. Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoji Bilim Dalındaki JEOL elektron mikroskopunda yaptık.

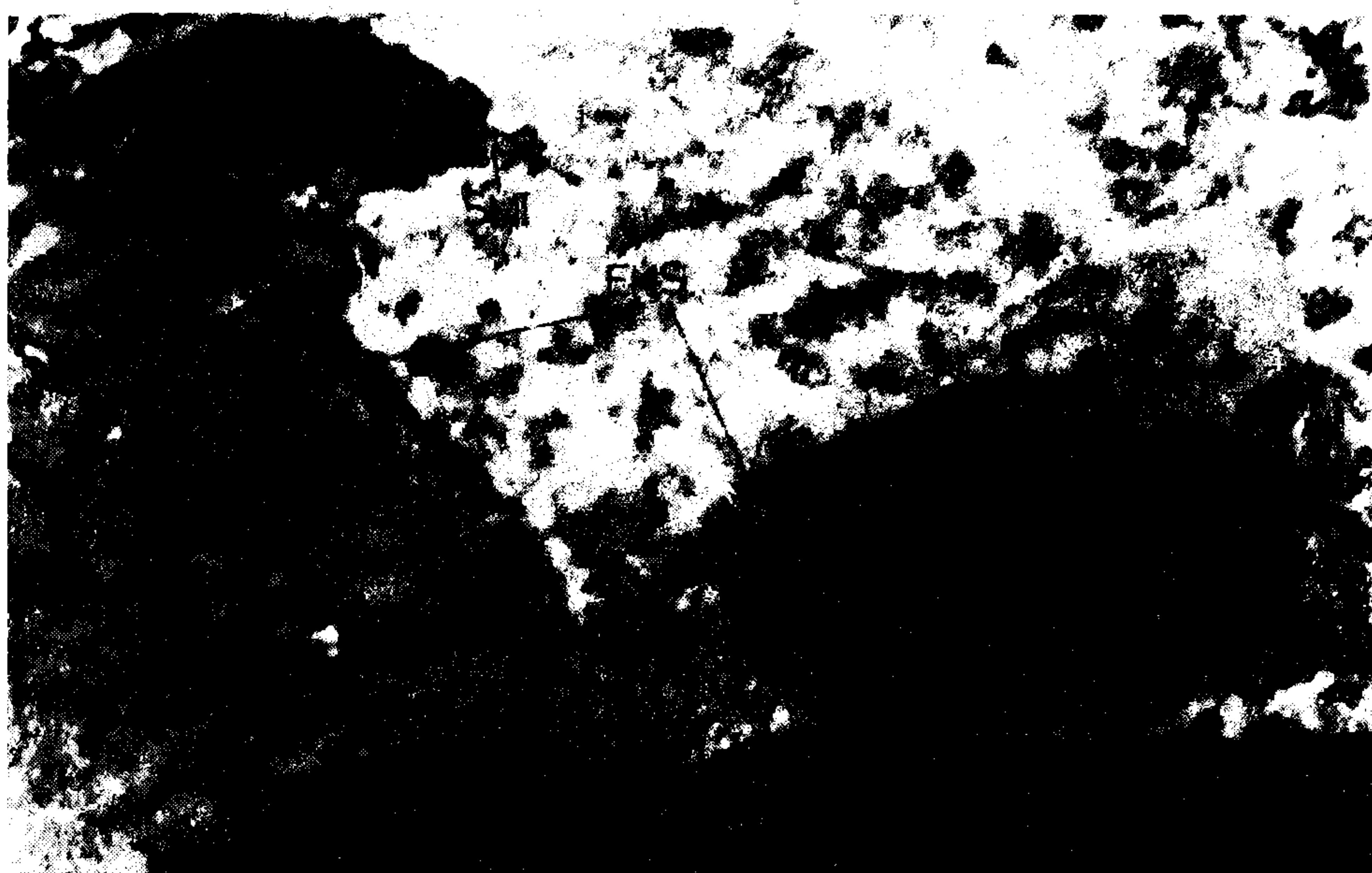
BULGULAR :

Araştırmamızın sonunda, östrojen verdigimiz deney hayvanlarımıza aynı soydan, aynı biyolojik ve fizyolojik ortam koşullarında tutulmuş kontrol hayvanlarımızın damar kesitlerinde endotel hücrelerini elektron mikroskopik olarak inceledigimizde; hücre nükleüslerinin oldukça düzenli oval şekilde, yer yer hafif girinti çıkıştılar yaptığını izledik (resim 1). Damarın kontraksiyonu uğradığı bölgelerde, endotel hücresinin kontraksiyonuna bağlı olarak, nükleüsünün de kontrakte olduğunu ve girintili çıkışlı bir durum aldığı görüldü (Resim 3). Kromatin daha çok nükleüs zarına bitişik bölgede yoğun, diğer kısımlarda oldukça homojen olarak dağılmış bulunuyordu (Resim : 1, 2, 3).

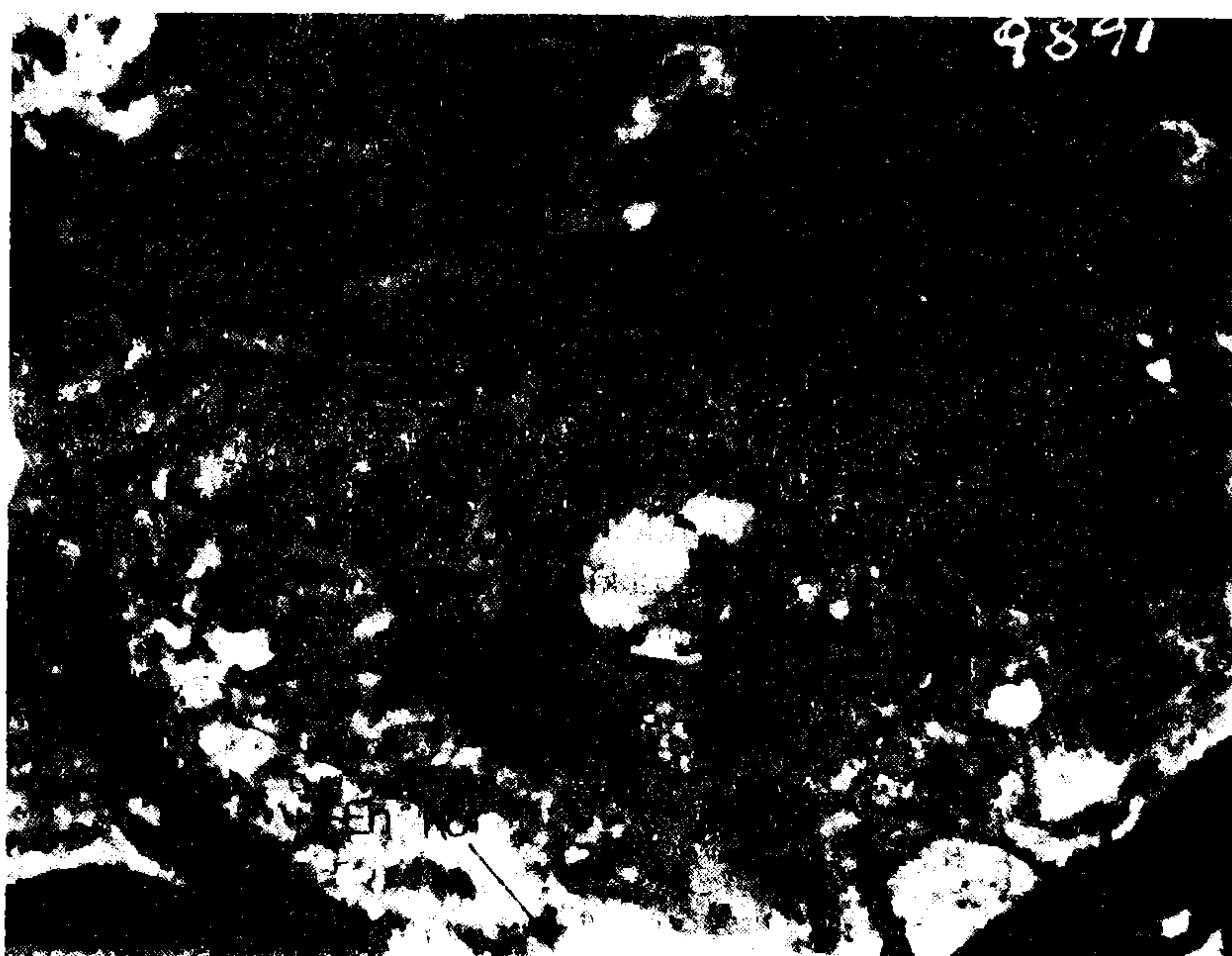
Hücre sitoplazması nükleüs çevresinde daha bol miktarda yer alırken, nükleüsün iki yanından uzaklaşılıdıkça giderek incelip, yassılaşan bir görünüm alıyordu. Komşu hücre sitoplazmaları birbiri ile sürekli bir devamlılık gösteriyordu (Resim : 1, 2, 3). Bazı hücrelerin sitoplazmalarının bir kısmını lamina subendothelial'e doğru uzattığı gözleniyordu (Resim : 2, 3).

Sitoplazmanın gerek apikal, gerekse bazal kısmında, 50-70 nm çapında, normal pinositoz olayının gerçekleşmekte olduğu pinositoz veziküllerine rastladık (Resim : 1, 2, 3).

*ERİŞKİN SİÇANLARDA ESTROJENİN
DAMAR ENDOTELİ ÜZERİNE ETKİLERİ*



Resim. 1



Resim. 2



Resim. 3

Resim : 1 — Kontrol hayvanlarından birinin damar kesidinde komşu iki endotel hücresi gözleniyor; hücre nükleüsleri lümene doğru çıkıştı oluşturmuş, oval, pek fazla girinti çıkıştıya sahip değil. Sitoplazma, nukleüsten uzaklaşıkça incelmiş olup, apikal ve basal kısımlarında pinositoz vezikülleri içeriyor. (L) lumen, (N) nükleüs, (En HSi) Endotel hücre sitoplazması, (S Mi) Sitoplazmik membran ivaginasyonu, (L . SEn) Lamina subendotheliale, (LEI) Lamina elastica interna, (PV) Pinositoz vezikülleri, Uranil Asetat - Kurşun sitrat ($\times 10000$).

Resim : 2 — Bir başka kontrol kesitte komşu endotel hücreleri izleniyor. Oldukça geniş gözlenen lamina subendotheliale'ye, endotel hücreinden sarkan sitoplazmik uzantı fark ediliyor. Hücredeki kontraksiyona bağlı olarak nukleüsün de kontrakte olarak girinti çıkıştılar oluşturduğu gözleniyor. (L) lumen, (N) Nukleüs, (En HUz) Endotel hücre uzantısı, (LSEn) Lamina subendotheliale, (Koll) Kollagen lifler, (M) Mitokondri, (Er) Eritrosit. Uranil Asetat - Kurşun Sitrat ($\times 10000$).

Resim : 3 — Bir diğer kontrol hayvanının damar kesidinde, endotel hücresinin kontraksiyona uyma sonucu nukleüsünün de girinti çıkıştı yapmasını izliyoruz. Hücre sitoplazması, oldukça geniş gözlenen lamina subendotheliale

*ERİŞKİN SİÇANLARDA ESTROJENİN
DAMAR ENDOTELİ ÜZERİNE ETKİLERİ*

İçerisine sitoplazmik uzantısını gönderiyor. (L) Lümen, (Er) Eritrosit, (N) Nukleüs, (En HSi) Endotel hücre sitoplazması, (M) Mitokondri, (R) Serbest Ribozomlar, (Koll) Kollagen lifler, (LEI) Lamina elastica interna. Uranil Asetat - Kurşun Sitrat ($\times 10000$).

Haftada iki kez, iki ay süre ile seferde 0.02 mg estradiolu -ip- verdiğimiz hayvanların damar kesitlerini elektron mikroskopik olarak incelediğimizde; endotel hücrelerinin hepsinde lümene doğru aşırı kabarmalar izledik. Hücre nukleüsleri çok girintili çıkışlı görünüme sahip olup, açık renkte idi; kromatin daha çok nukleüs çeperine yığılı olarak gözleniyordu (Resim : 4, 5).



Resim. 4

Hücre sitoplazmaları serbest ribozom sayısının artmasına bağlı olarak oldukça koyu bir görünüm kazanmıştı (Resim : 4) ve çok miktarda pinositoz vezikülleri içeriyordu (Resim : 4, 5, 6). Bu veziküller kontrol hayvanlarından farklı olarak, özellikle lamina subendotheliale tabakasına doğru aşırı genişleme yaparak normal pinositoz vezikülü çapını (50 - 70 nm) aşıkın olarak gözleniyordu. Ayrıca gerek endotel hücresinde (özellikle bazal kısmında), gerekse lamina subendotheliale'de bazı vakuol oluşumları dikkati çekiyordu (Resim : 4, 5, 6). Bu vakuollerinbazısı boş, bazısı içinde yoğun taneciksi yapı, bazıları ise kristaloid yapıda madde içeren görünüme sahipti (Resim : 4, 5, 6).

M. UYGUN ve ARKADAŞLARI



Resim. 5



Resim. 6

ERİŞKİN SİÇANLARDA ESTROJENİN DAMAR ENDOTELİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Resim : 4 — Komşu üç endotel hücreinden, sağdan ikisi arasında lateral hücre membranı gözleniyor. Çok girintili çıkışlı nükleüslere sahip hücreler lümene doğru aşırı kabarmış durumda. Hücrelerin özellikle bazal kısımlarında oldukça genişlemiş pinositoz veziküllerine ve bazı vakuollere rastlanıyor. (L) Lümen, (N) Nükleüs, (LSEn) Lamina subendotheliale, (LEI) Lamina elastica interna, (Va) Vakuol, ($\rightarrow \leftarrow$) oklar ise lateral hücre membranını gösteriyor. Uranil Asetat - Kurşun Sitrat ($\times 10000$).

Resim : 5 — Lamina elastica interna'sı oldukça kontrakte olarak derin bir kıvrım oluşturmuş intima'da lümene doğru aşırı sarkan endotel hücrelerinin derin girinti çıkışlılara sahip nükleüslerini ve çok sayıda genişlemiş veziküllerini görüyoruz. (L) Lümen, (N) Nükleüs, (M) Mitokondri, (PV) pinositoz vezikülli, (LEI) Lamina elastica interna. Uranil Asetat - Kurşun Sitrat ($\times 10000$).

Resim : 6 — Bu kesidimizde de lümene doğru kabarmış endotel hücrelerini, bol miktarda genişlemiş pinositoz veziküllerini ve vakuollerini görüyoruz. Nükleüsler derin kıvrımlı ve açık renkte görülüyor. (L) Nükleüsler, (PV) Pinositoz vezikülli, (Va) Vakuol, (M) Mitokondri. Uranil Asetat - Kurşun Sitrat ($\times 10000$).

İRDELEME VE SONUÇ :

Plazmada suda erimeyen lipidlerin bulunabilmesi, bunların ancak α , β gibi globulinlere bağlanması sayesinde olur. Bu yolla ortaya çıkan lipoproteinlerin en büyük moleküllü olanını β - lipoproteinleri teşkil eder ve kolesterinin büyük bir kısmı bu molekül içerisinde taşınır². Triglyceridler ise bir miktar fosfolipid ve kolesterin ile beraber protein bir kılıfla örtülü kompleksler (şilomikronlar) şeklinde taşınırlar; konsantrasyonlarının artması sonucu bulanan serum, lipoprotein - lipaz enziminin bu kompleksi parçalaması ve yağ asitlerinin açığa çıkması ile saydamlaşır^{1, 14}. Ateroskleroz oluşmasının nedeni, β - lipoproteinlerin, şilomikronların, kolesterinin damar duvarına çökmesidir^{1, 2}.

Ceşitli sebepler yüzünden damar duvarında mükopolisakkard (özellikle kondroitin sülfat gibi lipid bağlayıcıların) biriminin artması, lipid bağlanmasıı artıracak, özellikle yaşlılıkta akım da yavaşlamış olacağından lipid mobilizasyonu da zorlaşacak ve damar duvarında bazı birikimlere neden olacaktır^{1, 2}.

Araştırmamızda kullandığımız maddenin farmakolojik özelliklerinden biri de plazma lipoprotein düzeyini etkilemektedir; bunu da α - lipoprotein düzeyini artırmak, β - lipoprotein düzeyini azaltmak suretiyle, plazma kolesterol seviyesini indirici yönde etki ederler. Böylece plazma β/α - lipoprotein oranı azalmış olur¹⁰. Bu yüzden de östrojenlerin kadınlarda menopozi öncesi ateroskleroz oluşmasını belli bir ölçüde engellediği söylenebilir^{1, 2, 10}.

Diger taraftan hepatositlerde koagülasyon faktörlerinden, II, VII, IX, X'un sentezini arturdiklarindan ve trombosit-adezivitesini yükselttiklerinden kanam pihtlaşmasını kolaylaştırlar¹⁰.

Kanın hücrelere belirli bir zamanda gerekli miktarda besin ve oksijen getirebilmesi için, damar içinde uygun hızda, uygun basıncı akması gereklidir; bunu etkileyen faktörler arasında da; kanın yapışkanlığı, damar duvarının histolojik özelliği, damar kontraksiyonu önemli yer tutar^{1, 18}.

Endotel ve kan hücrelerinin yüzeylerinin negatif elektrik yüküyle yüklü olmaları birbirlerini itmeye neden olur. Ayrıca yüzeylerinin parlak oluşu üzerlerine tutunmayı öner^{1, 81}. Ayrıca damar duvarı ana hücresi embriyolojik gelişim sırasında mezenkim hücreinden farklılığı için pek çok fonksiyonu gerçekleştirebilir, örneğin; düz kas hücresi olabilir veya elastik, kollagen, retiküler lifleri, hücreler arası maddeyi salgılayabilir¹¹. Hücre membranına pek çok pinositoz vezikülünün asılı olduğu endotel hücresinin, "cell coat" denilen vasküler yüzeyi ince bir film şeklinde olup, hücrede taşıma işlemini kolaylaştırdıktan başka, trombosit adhezyonunu da engeller^{4, 13}. Endotelyal hücre tabakasının aralıksız bütün bir tabaka olmasının damar fonksiyonlarının gerçekleşmesinde büyük önemi vardır. Örneğin ani damar yanıkları veya histamin; endotel hücrelerinin bağlantı komplekslerinde açılmalara, buradan büyük moleküllerin geçişlerine olanak sağlarlar^{1, 4, 13, 18}. Bu hücrelerdeki hasar veya kayıp ise damar içinde pihtlaşma ve tromboz olayın başlamasına neden olur^{1, 2, 4, 11, 13, 18}. Endotel hücresi gerek kendini, gerekse damar duvarını korumak amacıyla bazı salgı fonksiyonlarını gerçekleştirir: fibrinolizin proaktivatör maddesini¹, temizleyici bir faktör olan lipazi¹, bazı vazoaktif maddelerin yapımını^{1, 8}, yukarıda da söylediğimiz bazal membran için gerekli lifleri ve ara maddeyi^{1, 4, 11} endotel hücrelerinin sağladığı, ayrıca kanda bulunan doymuş yağ asitlerini de içerisine alarak kullandığı ileri sürürlür^{4, 11, 13}.

Östrojenler, böbreklerden su ve sodyum retasyonu sonucu ödem eğilimi ortaya çıkardıkları gibi, böbreklerden renin sentezini arttıracak hipertansiyona da neden olabilirler^{1, 2, 7, 10, 12, 18}. Bu da "juxta glomerüler apparat"ın uyarılması sonucu plazmadaki renin substratinin parçalanarak, angiotensin-I, onun da akciğerlerde angiotensin-II şecline geçip, arteriollerin kasılması ve surrenal kortekstinden aldesteron salgılanması şeklinde gerçekleşir.

Bulduğumuz kaynaklardan biri, "östrojen tedavisinin direkt etkisinin, elastik tip arterlerde kollagen biriminin azaltarak ve ayrıca damar reaktivitesini artıran proteinlerden kollagen olmayanların biyosentezini gerçekleştirecek" olduğunu ileri sürmektedir⁶.

ERİSKİN SIGANLARDA ESTROJENİN DAMAR ENDOTELİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Bir diğer kaynak ise, "deneysel olguturulmuş hipertansiyonun endotel hücre aktivasyonunu artırdığı; bu aktivasyonun ise endotel hücrelerinde replikasyon ve endotel hücre densitosinde artış şeklinde görüldüğü" tezini ileri sürmektedir⁵.

Bizim deney hayvanlarımızın elektron mikroskopik kesitlerinde bu şekilde bir hücre replikasyonuna rastlamadık. Ancak bu hücrelerde aktivitenin çok artmış olduğu belirgin bir şekilde gözleniyordu; hücreler kanda bulunan çeşitli partikülleri alarak kanı mümkün olduğu ölçüde normal durumuna getirmek amacıyla sitoplasmalarında (özellikle apikal ve bazal taraflarında) pek çok pinositoz vezikülü içeriyordu. Bu işlemin mümkün olduğunda artışını sağlamak içinse, temas yüzeyini artırmak amacıyla lümene doğru aşırı kabarmalar oluşturmuşlardı. Hücrenin aşırı aktivitesini, yine, nükleüslerin çok girintili çıkışlı şeklinde sahip olup, kromatinin az gözlenmesi, nükleüsün açık renkte olması gösterebilir.

Lamina elastica interna'nın çok kıvrımlı olması arterlerin kontrakte olduğunu gösteriyordu. Bitişik lateral duvarlarda herhangi bir genişleme olmayıp, hücreler sıkı bir şekilde dizilerek damar duvarında sürekli bir tabaka oluşturuyordu ki bu da büyük moleküllerin bazı bağlantı komplekslerinden geçebilmeye olanagını ortadan kaldırıyordu.

Lamina subendotheliale'de yeni ortaya çıkan herhangi bir madde birikimine rastlamadık. Ancak endotel hücrelerinin lamina subendotheliale'ye bakan kısımlarında genişlemiş pinositoz veziküllerine, yer yer de vakuollere rastladık ki bu şekildeki vakuollerin bazı damarların "lamina subendotheliale'lerinde gözlenmesi", damar duvarında bir dejenerasyon olayının başlama belirtisi olabilir.

KAYNAKLAR :

1. Anderson W A D., Kissane John M.: Pathology - The C. V. Mosby Company Saint Louis 1977 p : 879 — 911
2. Aykan, Taşla Bali.: Özel Patoloji Dersleri - "Kardiyovasküler Sistem" 1981 P : 72 — 85
3. Boyd, G.S.: Oestrogen, cholesterol metabolism and atherosclerosis. in Ageing and estrogens. Frontiers of hormone research, Vol 2 (Keep, P. A. van et Lauritzen, C eds); P : 74 Bale, Karger
4. Coujard R., Poirier J., Racadot J.: Précis d' Histologie Humaine, Masson Paris 1980, P : 364 — 380
5. Daniel Ralph E, Boitnott John K. and all.: Endothelial Cell Activity in Experimental Hypertension, Laboratory Investigation 1983 Jun, 48 (6) 690 — 697.

M. UYGUN ve ARNADASLARI
—
—
—

6. v. Eiff, A. W., Lutz H. M and all.: The Protective Mechanism of estrogen on high blood pressure, *Basic Res Cardiol*, 78, 191 — 201 (1983).
7. Goodman Louis S. and Gilman Alfred.: *The Pharmacological Basis of therapeutics*, The MacMillan Company 1958, New York P: 1589 — 1602.
8. Griffith, T. M. and all.: The Nature of Endothelium - derived vascular relaxant factor, *Nature*, 1984.
9. Hayat, M. A.: *Principles and Techniques of Electron Microscopy Biological Applications*, Vol I, Van Nostrand Reinhold Company 1970.
10. Kayalp, Oğuz.: "Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji" Nüve Matbaası A.Ş. Ankara 1983. P: 2132 — 2150.
11. Kessel Richard G., Kardon Randy H.: *Tissues and Organs : A text - atlas of scanning Electron Microscopy*, W. F. Freeman and Company, San Francisco 1979 P: 42 — 45.
12. Laurence, D. R.: *Clinical Pharmacology*. J. A Churchill Ltd, 1966 London P: 506 — 509.
13. Leeson T. S., Leeson C. R.: *Histology*, Masson, Paris 1980 P: 229 — 240.
14. Lehninger Albert L. *Biochimie*, Flammarion Médecine - Sciences 1973, 1977 Flammarion, France, P: 812 - 814.
15. Oliver, M. F. et Boyd, G. S.: Effect of bilateral ovariectomy on coronary artery disease and serum - lipid levels, *Lancet*, 2, 690, 1959.
16. Phillips Gerald, B. and all.: Association of Hyperestrogenemia and Coronary Heart Disease in Men in the Framingham Cohort, *The Am. Jour. of Medicine* Vol. 74, May 1983.
17. Sitteri, P. K.: Post - menopausal estrogen production, in : *Estrogens in the post - menopause*. Frontiers of hormone research, Vol. 3 (Keep, P. A. van et Lauritzen, C., eds.) P. 40 Bale, Karger (1975).
18. Tahsinoglu Melih: "Genel Patoloji Dersleri", Kan Akım ve Doku Sivilariyla İlgili Bozukluklar — 1980.
19. Thissen, J. H. H., Poortman J. and all.: Post - menopausal estrogen production With special reference to patients with mammary carcinoma, in : *Estrogens in the post - menopause*. Frontiers of Hormone Research. Vol. 3 (Keep, P. A. van et Lauritzen, C., eds), P: 45 Bale, Karger (1975).
20. Research News.: New Puzzles over Estrogen and Heart Disease, *Science*, 4602, Vol 220, 1137 — 1138 (1983).