

Cerrahi Menopoz Oluşturulmuş Sıçanların Karaciğer ve Böbrek Dokularında Oksidan/Antioksidan Dengenin Korunmasında Egzersizin ve Östrojenin Yararlı Etkileri

Beneficial Effects of Exercise and Estrogen in Maintaining Oxidant/Antioxidant Balance in the Liver and Kidney Tissues of Rats with Ovariectomy

^{1,2}Sevil ARABACI TAMER, ³Nişva LEVENT, ⁴Meral YÜKSEL, ³Feriha ERCAN,
¹Alper YILDIRIM, ¹Berrak YEĞEN

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Marmara Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

Sevil Arabacı Tamer: <https://orcid.org/0000-0002-8701-6894>

Nişva Levent: <https://orcid.org/0000-0003-0525-2162>

Meral Yüksel: <https://orcid.org/0000-0002-4760-3306>

Feriha Ercan: <https://orcid.org/0000-0003-2339-5669>

Alper Yıldırım: <https://orcid.org/0000-0002-3328-1692>

Berrak Yeğen: <https://orcid.org/0000-0003-0791-0165>

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı cerrahi olarak menopoz oluşturulan sıçanların böbrek ve karaciğerlerinde gözlenen histopatolojik ve fonksiyonel değişiklikleri ve östrojen veya egzersizin ya da östrojen-egzersiz kombinasyonunun oksidan hasar üzerine etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Anestezi altında Sprague Dawley dişi sıçanlara (n=32) bilateral overiektomi uygulandı ve tüm sıçanlar rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Sıçanların yarısına normal içme suyu, diğer yarısının içme sularına östrojen (1mg/kg/gün) eklendi. İki hafta sonra gruplar kendi içlerinde sedanter ve egzersiz (5 gün/hafta, 30 dakika, 8 hafta) gruplarına ayrıldı. Deney protokolünün sonunda serum, karaciğer ve böbrek örnekleri biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler için alındı. Femurda da histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Cerrahi olarak menopoz oluşturulan sıçanlarda östrojenin böbrek dokusunda nötrofil infiltrasyonunu ve reaktif oksijen türlerinin üretimini baskılayarak koruyucu etki gösterdiği, kemik kütlelerinde hafif düzeyde artışa neden olduğu, ancak karaciğerin antioksidan glutatyon düzeyinde azalmaya yol açtığı belirlenmiştir. Buna karşın, östrojen uygulaması menopozda yapılan egzersiz nedeniyle karaciğerde oluşan oksidan stresi engellemiştir. Egzersizle veya egzersize östrojen tedavisinin eklenmesiyle böbrek fonksiyonları önemli ölçüde etkilenmezken, kemik yapısında tek başına östrojene kıyasla daha olumlu değişiklikler gözlenmiştir.

Sonuç: Östrojen replasmanı kemik dokusundaki olumlu etkilerinin yanı sıra karaciğer ve böbrekte oksidan stresi azaltmakta ve özellikle karaciğerde egzersize bağlı gelişen oksidan stresi baskılayarak koruyucu etki göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, menopoz, oksidan hasar, östrojen

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of estrogen or exercise or estrogen-exercise combination on oxidant damage and histopathological and functional changes observed in kidney and liver of rats with surgical menopause.

Materials and Methods: Bilateral ovariectomy was performed on female Sprague Dawley rats (n=32) under anesthesia and all rats were randomly divided into two groups. Half of the rats were given normal drinking water, and the other half had estrogen (1mg/kg/day) added to their drinking water. Two weeks later, the groups were divided into sedentary and exercise (5 days/week, 30 minutes, 8 weeks) groups. At the end of the experimental protocol, serum, liver and kidney samples were taken for biochemical and histopathological examinations. Femur was also examined histopathologically.

Results: In ovariectomized rats, estrogen showed a protective effect by suppressing neutrophil infiltration and production of reactive oxygen species in kidney tissue, causing a slight increase in bone mass, with a decrease in hepatic antioxidant glutathione level. On the other hand, estrogen application prevented the oxidant stress in the liver due to the exercise performed in menopause. While kidney functions were not significantly affected by exercise or the addition of estrogen therapy to exercise, more favorable changes were observed in bone structure compared to estrogen alone.

Conclusion: In addition to the positive effects of estrogen replacement on bone tissue, estrogen reduces oxidant stress in the liver and kidney and shows a protective effect by suppressing the oxidant stress that develops especially in the liver due to exercise.

Keywords: Estrogen, exercise, menopause, oxidant damage

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Sevil Arabacı Tamer
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye.
Tel: +902642953140
E-mail: sarabaci@sakarya.edu.tr

Yayın Bilgisi / Article Info:

Gönderi Tarihi/ Received: 01/03/2022
Kabul Tarihi/ Accepted: 15/06/2022
Online Yayın Tarihi/ Published: 01/09/2022

GİRİŞ

Overlerin fonksiyon kaybına bağlı olarak kadınlarda üreme işlevinin sonlandığı bir dönem olan menopozda, cinsiyet hormonlarındaki azalmayla birlikte osteoporoz gelişme riskinde ve karaciğer, böbrek ve kalp-damar hastalıklarının insidansında artış gözlenmektedir.¹ Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda postmenopozal dönemde oksidatif stresin artmasının ve antioksidan kapasitenin azalmasının bu hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynadığı² ve bununla ilişkili olarak sıcak basması gibi vazomotor semptomlar, vajinal atrofi, bilişsel ve uyku bozuklukları gibi menopoz semptomlarının geliştiği rapor edilmiştir.³ Menopozla bağlı gelişen ve kişilerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bu semptomları iyileştirmede östrojen uygulamasının etkili olduğu bilinmektedir.⁴ Her ne kadar östrojen replasmanının toplam kolesterolü azalttığı ve HDL kolesterolü artırarak lipit profilinde düzelme sağladığı belirtilmişse de,⁵ Kadın Sağlığı Girişimi'nin yaptığı büyük bir randomize çalışmada östrojen tedavisinin meme kanseri ve kalp hastalığı riskini artırdığı bildirilmiştir.⁶ Östrojenin olumsuz etkilerinin görülmesi nedeniyle alternatif tedavi seçeneklerine yönelme gereksinimi doğmuş ve fito-östrojenler, seçici östrojen reseptör modölatörleri (SERM'ler), klonidin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, akupunktur, davranışsal terapi ve egzersiz gibi östrojenin risklerini taşımayan yöntemler ile menopoz semptomlarının düzeltilebileceği öne sürülmüştür.⁷

Postmenopozal semptomların giderilmesinde farmakolojik olmayan bir tedavi seçeneği olarak önerilen egzersizin, psikolojik, vazomotor, somatik ve seksual semptomları hafiflettiği, karaciğer, kemik, böbrek ve kalp damar sisteminde menopozla bağlı gelişebilecek hasarların önlenmesinde de etkili olduğu literatürde yer almaktadır.⁸ Sıçanlarda düzenli egzersizin karaciğerde yaşa bağlı reaktif oksijen türlerinin konsantrasyonundaki artışı azalttığı, anti-oksidan savunma sistemlerini güçlendirdiği ve oksidatif stresle ilişkili hastalıklara karşı koruma sağladığı belirlenmiştir.⁹ Cerrahi olarak menopoz oluşturulmuş diyabetik sıçanlarda ise aerobik egzersiz oksidan hasarı baskılayarak böbrek tübül yapısında koruma sağlamıştır.¹⁰ Benzer şekilde, menopoz oluşturulmuş sıçanlarda kemik kaybının önlenmesinde direnç egzersizinin fitoöstrojen ile kombine edilmesinin, tek başına egzersiz ya da tek başına fitoöstrojenden çok daha faydalı olduğu gözlenmiştir.¹¹

Bu çalışmanın amacı, cerrahi olarak menopoz oluşturulmuş sıçanlarda böbrek ve karaciğerde gözlenen histopatolojik ve fonksiyonel değişiklikler ile oksidan doku hasarı üzerine östrojenin veya egzersizin ya da östrojen ile egzersiz kombinasyonunun etkilerini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOT

Etik Komite Onayı: Deneyler, New York Academy of Sciences ve ARRIVE rehberleri dikkate alınarak, laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımına dair ulusal mevzuata uygun olarak planlandı. Etik onam Marmara Üniversitesi Deney Hayvanı Araştırma Etik Kurulu'ndan alındı (Tarih: 05/11/2018, karar no: 100.2018.mar).

Cerrahi işlem ve Deneysel Tasarım: Bu çalışmada kullanılan dişi Sprague Dawley sıçanlar (220-260 gr) Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (DEHAMER) temin edilerek uygun laboratuvar koşullarında (22±2 °C, % 65-70 nem, 12/12 saat karanlık döngüsü) barındırıldı. Sıçanların beslenmesinde standart hayvan yemi kullanıldı. Anestezi altında (100 mg/kg ketamin; 0,75 mg/kg klorpromazin, intraperitoneal) tüm sıçanların (n=32) alt karınlarında transvers bir kesi yapılarak bilateral olarak overleri çıkarıldı.¹² Kas ve cilt dokuları sütürlerle kapatılan sıçanlar kafeslerine geri alındı ve derlenme döneminin ilk üç gününde analjezi için asetaminofen enjeksiyonu (Perfalgan; Bristol Myers Squibb; 0,1 mg/kg/gün, cilt altına) uygulandı. Cerrahi işlemlerin tamamlanmasından hemen sonra başlayarak, tüm sıçanlar rastgele olarak iki gruba ayrıldı ve sıçanların yarısına normal içme suyu verilirken, diğer yarısının içme sularına östrojen (17 beta östradiol; 1 mg/kg/gün, Bayer Türk) eklendi.¹² İki hafta sonra her iki grup da kendi içlerinde sedanter ve egzersiz grupları olmak üzere ayrılarak 4 grup oluşturuldu: sedanter, sedanter olup östrojen alan, egzersiz yapan, egzersiz yapıp östrojen alan.

Egzersiz gruplarında yüzme egzersizi 35 cm derinliğinde su (28±4 °C) doldurulan camdan yapılmış silindirik kaplarda (100 x 50 x 50 cm) gerçekleştirildi. Yüzme seansları 8 hafta süresince haftada beş gün olacak şekilde ve sabah 12:00-13:00 saat diliminde 30 dakika süreyle kesintisiz olarak yapıldı. Sedanter sıçanlar ise, içerisinde ayakları üzerinde durabilecekleri kadar sığ (5 cm) su bulunan kaplarda haftada beş gün 30 dakika süreyle bekletildiler. İkinci haftada başlayan yüzme ve suda bekletilme seansları süresince östrojen ya da normal su alımları devam etti. Deneyin 10. haftasında anestezi altında kalpten kan alınmasını takiben ötenazi uygulandı. Karaciğer ve böbrek örnekleri biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirmeler için, femur örnekleri de histopatolojik inceleme için alındı.

Serum Örneklerinde Biyokimyasal Ölçümler: Toplanan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dak süreyle santrifüje edildi ve -80 °C'de saklandı. Elde edilen serum örneklerinde karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek üzere alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), böbrek fonksiyonunu değerlendirmek üzere kan üre azotu (BUN) ve

kreatinin düzeyleri kolorimetrik yöntemle (Clinical System 700, Beckman Instruments) belirlendi.

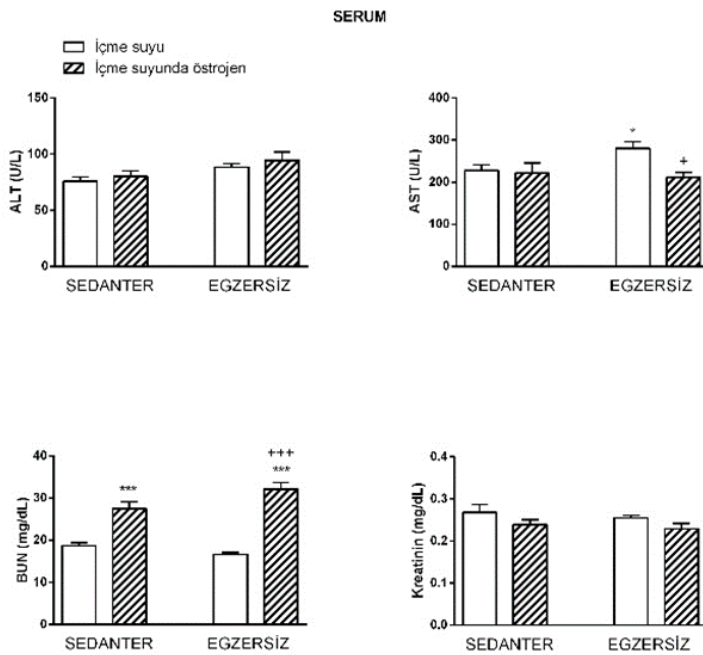
Karaciğer ve Böbrek Dokularında Malondihaldehit ve Glutasyon Düzeyleri ile Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesinin Ölçümü: Her hayvandan alınan karaciğer ve böbrek örneklerinde lipid peroksidasyonu ürünlerinin düzeyinin belirlenmesi için malondihaldehit (MDA) seviyeleri tiyobarbitürik asit reaktif madde oluşumu gözlemlenerek ölçüldü. Sonuçlar nmol MDA/gram doku cinsinden ifade edildi. Antioksidan glutasyon (GSH) düzeyleri modifiye Ellman prosedürü kullanılarak belirlendi ve sonuçlar µmol/gram doku şeklinde belirtildi. Dokudaki miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi, H₂O₂'ye bağlı o-dianizidin 2HCl oksidasyonu ölçümüyle değerlendirildi ve miktarı U/gram doku olarak ifade edildi. Polimorf nüveli lökositlerin azürofilik granüllerinde bulunan bir enzim olan MPO dokudaki nötrofil birikimini göstermek amacıyla kullanılmaktadır.¹³

Karaciğer ve Böbrek Dokularında Reaktif Oksijen Türlerinin Ölçümü: Reaktif oksijen türlerinin (ROT) düzeyi, güçlendirici luminol ve lusigenin problemlerinin kullanıldığı kemilüminesans (KL) yöntemi ile belirlendi. Luminol KL'si, hidrojen peroksit, hidroksil ve hipoklorit radikallerine özgüdür; buna karşın, lusigenin seçici olarak süperoksit radikallerinin varlığını göstermektedir. Örnekler luminol (0,2 mM) veya lusigenin (0,2 mM) eklenerek luminometre (Mini Lumat LB 9509; EG&G Berthold) ile ölçüm alındı. Sonuçlar mg doku başına nispi ışık birimleri (relative light units, rlu) olarak ifade edildi.¹³

Histopatolojik İncelemeler: Işık mikroskopunda değerlendirmek amacıyla karaciğer, böbrek ve femurdan alınan örnekler %10 nötral formalin ile fikse edildi. Kemik örnekleri ticari dekalsifiye solüsyonunda 7-10 gün bekletildi (Osteomoll Merck, Massachusetts, USA). Tüm dokular yükselen alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi, tolüen ile şeffaflandırıldı ve parafine gömüldü. Hazırlanmış 5 µm kalınlığındaki kemik doku parafin kesitlerine Gomori One step boyası uygulandı. Aynı şekilde 5 µm kalınlığındaki diğer doku örnekleri hematoksilin ve eosin (H&E) boyası ile boyandı. Tüm örnekler dijital kamera eklentili (Olympus C-5060) fotomikroskop (Olympus BX51, Tokyo, Japan) ile incelendi.

BULGULAR

Karaciğer fonksiyonunu belirlemek üzere ölçülen serum ALT ve AST düzeyleri cerrahi olarak menepoz yapılmış sedanter sıçanlarda östrojen alımı ile değişmedi (Şekil 1). Buna karşın, egzersiz yapan grupta sedanter gruba kıyasla artmış bulunan AST düzeyi (p<0,05), östrojen uygulaması ile düşerek kontrol değerine döndü (p<0,05). Böbrek fonksiyonunun göstergesi kreatinin seviyesi açısından östrojen veya normal su verilen, sedanter kalan veya egzersiz yapan gruplar arasında fark bulunmadı. BUN düzeylerinin ise, normal su alan sedanter gruba göre östrojen alımı ile hem sedanter hem de egzersiz gruplarında anlamlı derecede yükseldiği görüldü (p<0,001). Hatta östrojen verilen egzersiz grubunun BUN düzeyleri içme suyu alan egzersiz grubuna kıyasla yüksek bulundu (p<0,001).

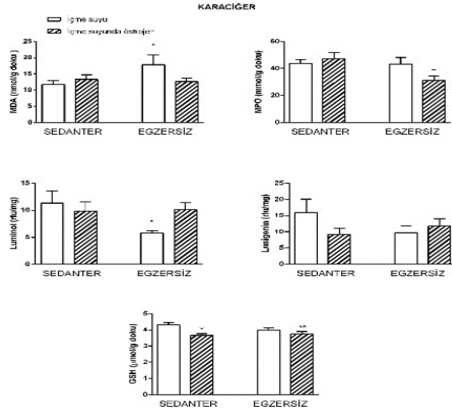


Şekil 1. Egzersiz ve östrojenin serumda karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine etkisi.

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BUN: Kan üre azotu; *: <0,05; ***; p <0,001 içme suyu alan sedanter gruba kıyasla; +: p<0,05, +++p<0,001, içme suyu alan ve egzersiz yapan gruba kıyasla.

Menopoz indüklenmiş sedanter gruplarda, karaciğerde lipit peroksidasyonu (MDA) ve nötrofil infiltrasyonu (MPO aktivitesi) düzeyleri ile luminol ve lusiğenin ile ölçülen reaktif oksijen türlerinin (ROT) seviyeleri açısından normal su alanlar ile östrojen verilenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 2). Buna karşın, sedanter grupta östrojen verilmesi içme suyu alan sedanter gruba göre karaciğerin GSH düzeyinde anlamlı dü-

şüşe neden oldu ($p<0,05$). Benzer şekilde, östrojen verilmesi egzersiz yapan grupta da karaciğer GSH düzeyinde azalmaya yol açtı ($p<0,01$). Tedavi almadan egzersiz yapılması ile menopozdaki sıçanlarda karaciğerde lipit peroksidasyonu artışı gözlendi ($p<0,05$), ancak egzersize östrojen eklendiğinde oksidan hasarın azaldığını gösterecek şekilde bu değerler normal su almış sedanter grubunkinden farklı bulunmadı.

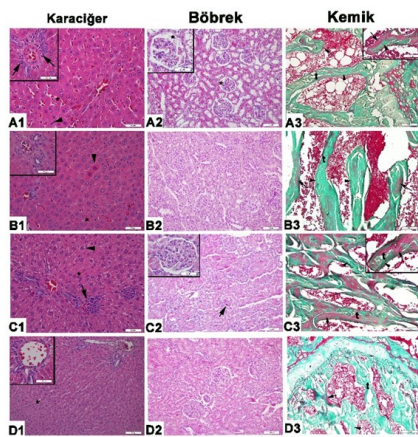


Şekil 2. Karaciğer dokusu örneklerinde egzersiz ve östrojenin oksidan parametrelere etkisi.

MDA: Malondialdehit; MPO: Miyeloperoksidaz; GSH: Glutasyon; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$, içme suyu alan sedanter gruba kıyasla; +: $p < 0,05$, içme suyu alan ve egzersiz yapan gruba kıyasla.

Ayrıca, östrojenin egzersize eklenmesiyle, karaciğere nötrofil göçünün anlamlı şekilde azaldığı gözlendi ($p<0,05$). Bununla birlikte, tek başına egzersiz hidrojen peroksit, hidroksil ve hipoklorit radikallerinin (luminol KL) üretiminde azalmaya neden oldu ($p<0,05$). Karaciğer örneklerinin mikroskopik olarak değerlendirilmesi sonucunda, sedanter grupta orta düzeyde sinüzoidal konjesyon, hafif düzeyde Kupf-

fer hücre aktivasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hepatosit hasarı olduğu gözlendi. Buna karşın, östrojen alan ya da egzersiz yapan tüm gruplarda ise sinüzoidal konjesyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun hafif düzeyde olduğu ve az sayıda hasarlı hepatosit bulunduğu belirlendi (Şekil 3. A1-D1).



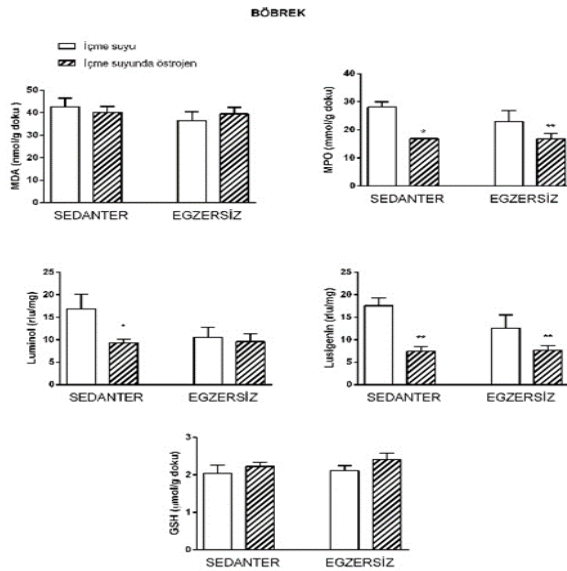
Şekil 3. Deney gruplarına ait karaciğer (A1-D1), böbrek (A2-D2) ve kemik (A3-D3) örneklerinin temsili ışık mikroyrafları.

Sedanter grubunun karaciğerinde (A1) sinüzoidal konjesyon (*), hasarlı hepatositler (okbaşı) ve portal triad alanında inflamatuvar hücre infiltrasyonu (ok); böbreğinde (A2) interstisyel ve glomerüler konjesyon, Bowman boşluğunda döküntü hücreler (*); kemik dokusunda (A3) trabeküler kemik (t) kalınlığının ve kalsifiye kemik (ok) alanlarının azaldığı, dekalsifiye kemik (okbaşı) alanlarının arttığı görülmektedir. Sedanter+östrojen (B1), egzersiz (C1) ve egzersiz +östrojen (D1) gruplarının karaciğerinde hafif düzeyde sinüzoidal konjesyon (ok) ve çok az sayıda hasarlı hepatositler (ok) görülmektedir. Sedanter+östrojen (B2), egzersiz (C2), egzersiz +östrojen (D2) gruplarının böbreğinde hafif düzeyde vasküler (ok) ve glomerüler konjesyon görülmektedir. Sedanter+ östrojen (B3) grubunda trabeküler (t) kemik kalınlığının ve kalsifiye kemik (ok) alanlarının hafif düzeyde arttığı, dekalsifiye kemik (okbaşı) alanlarının hafif düzeyde azaldığı, egzersiz (C3) ve egzersiz +östrojen (D3) gruplarında ise trabeküler kemik (t) kalınlığının ve kalsifiye kemik (ok) alanlarının orta düzeyde arttığı, dekalsifiye kemik (okbaşı) alanlarının ise hafif düzeyde azaldığı görülmektedir. A1-D2: H&E boyası. A3-D3: Gomori One Step boyası.

Menopoz döneminde sedanter kalan ya da egzersiz yapan, normal su veya östrojen alan sıçanların böbrek dokusunda lipit peroksidasyonunun belirteci olan MDA ve antioksidan GSH seviyeleri arasında fark bulunmadı (Şekil 4). Östrojenin böbrekte oksidan hasara karşı koruyucu etkisini gösterecek şekilde, hem sedanter hem de egzersiz gruplarında östrojen alımı ile nötrofil birikimini gösteren MPO aktivitesi ($p < 0,05-0,01$) ile süperoksit radikaline işaret eden lusigenin KL seviyeleri içme suyu alan kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı ($p < 0,01$). Benzer şekilde, hidrojen peroksit, hidroksil ve hipoklorit radikallerine özgül olan luminol KL seviyeleri östrojen uygulanan sedanter grupta düşük bulundu ($p < 0,05$). Egzersiz yapılması ya da egzersizle beraber östrojen alınması da luminol KL düzeyini düşürdü; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Böbrek örneklerinin histopatolojik değerlendir-

melerinde normal su alan sedanter grupta orta düzeyde interstisyel ve glomerüler konjesyon, Bowman boşluğunda genişleme ve hücre döküntüleri ve yer yer atrofik glomerüller gözlenirken, diğer tüm gruplarda glomerüler konjesyon ve Bowman boşluğunda genişlemenin hafif düzeyde olduğu gözlemlendi (Şekil 3. A2-D2).

Sedanter grubun kemik dokusu ile karşılaştırıldığında, östrojen uygulanan sedanter grupta trabeküler kemik kalınlığı ile kalsifiye kemik alanlarının hafif düzeyde artmış ve dekalsifiye kemik alanının ise azalmış olduğu gözlemlendi (Şekil 3. A3-D3). Egzersiz yapan ve egzersizle beraber östrojen verilen grupların kemik dokularında ise trabeküler kemik kalınlığı ve kalsifiye kemik alanlarının orta düzeyde artmış bulunduğu ve dekalsifiye kemik alanının ise hafif düzeyde azaldığı görüldü.



Şekil 4. Böbrek dokusu örneklerinde egzersiz ve östrojenin oksidan parametrelere etkisi.

MDA: Malondialdehit, MPO: Miyeloperoksidaz, GSH: Glutasyon. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, içme suyu alan sedanter gruba kıyasla; + $p < 0,05$, içme suyu alan ve egzersiz yapan gruba kıyasla.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda cerrahi olarak menopoz oluşturulan sıçanlarda hormon replasman tedavisinin böbrek dokusunda nötrofil infiltrasyonunu ve reaktif oksijen türlerinin üretimini baskılayarak koruyucu etki gösterdiği, kemik kütlelerinde hafif düzeyde artışa neden olduğu, buna karşın karaciğer dokusunda antioksidan GSH seviyesinde azalmaya yol açtığı belirlenmiştir. Diğer taraftan menopoz sonrası dönemde egzersiz uygulaması ile karaciğer dokusunda lipit peroksidasyonu ve serum AST düzeyleri artarken, östrojen tedavisinin egzersize eklenmesi bu etkileri tersine çevirmiş ve dokuya nötrofil infiltrasyonunu da azaltarak egzersizle oluşan oksidan stresi hafifletmiştir. Her ne kadar menopoz döneminde östrojen uygulanması, hem sedanter hem de egzersiz yapmış

sıçanlarda BUN düzeyinde artışa neden olmuşsa da kreatinin düzeylerinin değişmemesi böbrek fonksiyonunun önemli ölçüde etkilenmediğini göstermektedir. Östrojen alımı ile birlikte egzersiz yapılması böbrek dokusuna nötrofil infiltrasyonunu ve reaktif oksijen radikali üretimini baskılamıştır. Sonuçlarımız, östrojenin kemik dokusundaki olumlu etkilerinin yanı sıra karaciğer ve böbrekte oksidan stresi azalttığını ve özellikle egzersize bağlı karaciğerde gelişen oksidan stresi baskılayarak koruduğunu göstermektedir.

Menopozla birlikte kemik kaybının arttığı ve kadınlarda önemli bir sağlık sorunu olan osteoporoz geliştiği bilinmektedir.¹⁴ Deneysel menopoz modeli olarak sıçanlarda overektomi yapıldığında, trabeküler kemik kalınlığının azaldığı ve osteoporoz meydana

geldiği belirlenmiştir.¹⁵ Egzersiz uygulanmasının overektomili farelerde kemik yoğunluğu ve kütle-
sindeki azalışı önlediği belirlenmiştir.¹⁶ Menopoz
sonrası dönemde yapılan egzersizin kemik ve kas
kütlesini korumada ve hatta arttırmada etkili olduğu
ve hormon replasmanı ve egzersizin tek başına öst-
rojene kıyasla daha fazla fayda sağladığı belirlen-
miştir.¹⁷ Çalışmamızda da benzer şekilde tek başına
östrojen verilmesi trabeküler kemik kalınlığında ve
kalsifiye kemik alanlarında hafif düzeyde artışa ne-
den olurken, egzersiz ile birlikte östrojen uygulan-
ması kemik kütlelerinin artışında daha etkili olmuştur.
Her ne kadar östrojen tedavisinin ve egzersizin kemik
dokusu üzerine tek başlarına ve birlikte olumlu
etkileri olduğu bilinse de menopozda östrojen kulla-
nımına egzersizin eşlik ettiği durumlarda karaciğer
ve böbrek dokularındaki oksidan/antioksidan nasıl
etkilendiği daha önce araştırılmamıştır. Önemli bir
fizyolojik süreç olan menopozda, östrojen eksikliği-
ne bağlı olarak oksidatif stres meydana gelmektedir.
Östrojen eksikliği nedeniyle reaktif oksijen türleri-
nin oluşumundaki artış karaciğer, böbrek gibi çeşitli
dokularda oksidatif strese yol açmakta ve menopozu
karakterize eden çeşitli semptomların ve patolojile-
rin gelişmesine neden olmaktadır.³ Sıçanlarda ove-
rektominin karaciğer dokusunda lipit peroksidasyo-
nu sürecinin son ürünlerinden biri olan MDA sevi-
yelerinde artışa ve antioksidan enzimlerin seviyele-
rinde (süperoksit dizmutaz vb.) azalışa neden olduğu
bildirilmiştir.¹⁸ Antioksidan özellik taşıyan östrojen
uygulamalarının ise, çeşitli deneysel modellerde
oksidatif hasara karşı koruma sağladığı,^{19,20} overek-
tomiye bağlı gelişen oksidatif stresi baskıladığı be-
lirlenmiştir.²¹ Çalışmamızda östrojen replasman te-
davisini osteoporozu hafifletici etkisinin yanı sıra,
böbrek dokusuna nötrofil göçünü ve oksijen radikal-
lerinin oluşumunu baskılamış, karaciğerde egzersize
bağlı artan lipit peroksidasyonunu ve nötrofil göçü-
nü azaltmıştır. El-Gendy ve ark. yapmış oldukları
çalışmalarında, overektomi yapılan sıçanlara östro-
jen verilmesiyle böbrek dokusunda MDA seviyesi-
nin azaldığını, antioksidan enzimlerin düzeylerinin
yükseldiğini, serumda kreatinin ve BUN düzeyleri-
nin baskılandığını bildirmiştir.²¹ Bulgularımıza göre
östrojen, serum BUN düzeylerinde artışa neden ol-
muş ve bu durum egzersiz ile birlikte uygulandığın-
da da devam etmiştir; ancak kreatinin düzeyleri etki-
lenmemiştir. Yeni bir deneysel çalışmada da östroje-
nin overektomili sıçanlarda böbrek iskemi-
reperfüzyon hasarına karşı böbrek dokusunu ve böb-
rek fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir.²² Klinik
bir çalışmanın sonuçları, benzer şekilde, östrojen
kullanımının menopozdaki kadınlarda karaciğer ve
böbrek fonksiyonlarını olumlu şekilde etkilediğini
göstermiştir.²³ BUN'daki artışa rağmen, bizim so-
nuçlarımız da böbrek dokusundaki oksidan stresi
azaltıcı etkisi ile birlikte ele alındığında, östrojenin

egzersiz yapılıp ya da yapılmaması böbrek fonksi-
yonlarını olumlu etkilediğine işaret etmektedir.

Menopoz semptomlarını iyileştirmede alternatif bir
tedavi olan egzersizin, terleme, anksiyete, depres-
yon, sıcak basması gibi menopoz semptomlarını ve
kardiyovasküler hastalık riskini hafiflettiği ve bu
etkilerinde oksidan hasarı baskılamasının rol aldığı
düşünülmektedir.⁸ Menopoz sonrası dönemde egzer-
siz programına katılan kadınlarda, menopoz semp-
tomlarının azaldığı ve genel yaşam kalitesinin önem-
li ölçüde iyileştiği belirtilmiştir.²⁴ Bulgularımıza
göre, cerrahi olarak menopoz oluşturulmuş sıçanlar-
da 2 ay boyunca yüzme egzersizi yapılması böbrek
dokusunda oksidan ya da antioksidan parametrelerde
değişiklik oluşturmamıştır; fakat karaciğer dokusun-
da lipit peroksidasyonunu arttırmış ve serum AST
düzeyini yükseltmiştir. Bu bulguyu destekleyecek
şekilde, egzersizin karaciğer dokusunda MDA düze-
yinde ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunda artışa
ve antioksidan kapasitede azalışa neden olduğu daha
önce de gösterilmiştir.²⁵ Fiziksel egzersiz, yoğunluğa
ve süreye bağlı olarak ROT oluşumunu ve antioksi-
dan/onarım sistemlerinin aktivitesini artırabilir.⁹
Bizim çalışmamızda da tek başına egzersiz oksidan
hasara neden olan hidrojen peroksit, hidroksil ve
hipoklorit radikallerinin karaciğerde üretimini baskı-
layarak oksidatif stresi hafifletici bir etki göstermiş-
tir. Egzersize östrojen tedavisini eklendiğinde ise, böb-
rek dokusunda östrojenin tek başına sergilediği
olumlu etkileri devam etmiş ve beraberinde egzer-
sizle karaciğerde gelişen oksidan hasar hafifleyerek
AST düzeyleri normale döndürülmüştür. Bu sonu-
çlar, egzersiz yapan veya yapmayan overektomili
sıçanlarda östrojenin böbrekte olumlu etki gösterdi-
ğini, buna karşın karaciğerde egzersiz ile oluşan
oksidan hasarın da östrojen tedavisini ile engellendiği-
ni göstermektedir.

Çalışmamızda sıçanlarda cerrahi olarak menopoz
geliştirildikten iki hafta sonra egzersize ve/veya öst-
rojen tedavisine başlanarak sekiz hafta sonrasında
karaciğer ve böbrekteki etkileri incelenmiştir. An-
cak, egzersize menopoz öncesi başlanması duru-
munda karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında ve ok-
sidan/antioksidan dengesinde farklılık olup olmay-
cağının araştırılmamış olması çalışmamızın bir kısıt-
lılığını oluşturmaktadır. Ayrıca, orta derecede yüz-
me egzersizine alternatif olarak başka egzersiz mo-
dellerine ve daha uzun süreli egzersiz uygulamaları-
na yer verilmesi de bu çalışmada gerçekleştirileme-
diği için başka çalışmalarla ortaya konmasına ihtiyaç
vardır.

Sonuç olarak, çalışmamızda cerrahi menopoz oluşt-
rulmuş sıçanlarda östrojen uygulanmasının karaciğ-
erin antioksidan glutatyon düzeyindeki azalma dışın-
da oksidan strese neden olmadığı, ama böbrek doku-
sunda reaktif oksijen türlerinin üretimini ve dokuya
nötrofil göçünü baskılayarak yararlı etki gösterdiği

ortaya konmuştur. Ayrıca, östrojen uygulanması menopozda yapılan egzersize bağlı olarak karaciğerde ortaya çıkan oksidan stresi de engellemiştir. Bunları destekleyecek şekilde, egzersizle veya egzersize östrojen tedavisinin eklenmesi durumunda kemik yapısında tek başına östrojene kıyasla daha olumlu değişiklikler gözlenmiştir. Dolayısıyla bulgularımız, kemik dokusunda yararlı etkileri bilinen egzersizin neden olabileceği oksidan karaciğer hasarının önlenmesi ve böbrekte oksidan/antioksidan dengenin korunması için egzersiz programına östrojen replasmanının eklenmesinin hem kemik dokuyu hem de hepatorenal fonksiyonları desteklemek için önemli olduğunu düşündürmektedir.

Etik Komite Onayı: Çalışmamız Marmara Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 05/11/2018, karar no: 100.2018.mar).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları: Fikir –BY, AY, SAT; Denetleme –BY, AY, SAT; Malzemeler – BY, AY, SAT; Veri toplanması ve/veya işlenmesi – SAT, HNL, MY, FE; Analiz ve/veya yorum – BY, AY, SAT, HNL, MY, FE; Yazıyı yazan – BY, AY, SAT.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Teşekkür: Deneyler sırasındaki destekler için Tülin Altınoluk, Miray Emran, Seda Korkmaz, Rozerin Göze Yüksel, Zeynep Baykal, Zehra Sena Dur'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Kuller LH, Meilahn EN, Cauley JA, Gutai JP, Matthews KA. Epidemiologic studies of menopause: changes in risk factors and disease. *Exp Gerontol.* 1994;29(3-4):495-509.
- Santo Signorelli S, Neri S, Sciacchitano S, ve ark. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas.* 2006;53(1):77-82.
- Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arrote-Rosales A, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause.* 2012;19(3):361-367.
- Şen E, Saruhan A. Menopoz ve hormon replasman tedavisi ile ilgili kanıta dayalı çalışmalar. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi.* 2010;20(20):45-52.
- Miller VT, LaRosa J, Barnabei V, ve ark. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *Jama.* 1995;273(3):199-208.
- Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, ve ark. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *Jama.* 2002;288(8):980-987.
- Siddiqui N, Rahman S, Mia A, Shamsuzzaman A. Evaluation of hormone replacement therapy. *Myensingh Med J.* 2005;14(2):212-218.
- Orri JC, Hughes EM, Mistry DG, Scala AH. Is Vigorous Exercise Training Superior to Moderate for CVD Risk after Menopause? *Sports Med Int Open.* 2017;1(5):E166-E171.
- Radák Z, Young Chung H, Naito H, ve ark. Age-associated increases in oxidative stress and nuclear transcription factor κ B activation are attenuated in rat liver by regular exercise. *FASEB J.* 2004;18(6):749-750.
- Souza CS, de Sousa Oliveira BS, Viana GN, ve ark. Preventive effect of exercise training on diabetic kidney disease in ovariectomized rats with type 1 diabetes. *Exp Biol Med.* 2019;244(9):758-769.
- Nakajima D, Kim C-S, Oh T-W, ve ark. Suppressive effects of genistein dosage and resistance exercise on bone loss in ovariectomized rats. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2001;20(5):285-291.
- Babayev H, Arabacı-Tamer S, Yildirim A, ve ark. Sleeve gastrectomy-induced endocrine changes in the remnant stomachs of premenopausal and postmenopausal rats: role of the estrogen receptors. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(1):193-207.
- Arabacı Tamer S, Koyuncuoğlu T, Karagöz Köroğlu A, Akakın D, Yüksel M, Yeğen BÇ. Nesfatin-1 ameliorates oxidative brain damage and memory impairment in rats induced with a single acute epileptic seizure. *Life Sci.* 2022;294:120376.
- Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;123:14-21.
- Gürler EB, Çilingir-Kaya ÖT, Peker Eyüboğlu I, ve ark. Melatonin supports alendronate in preserving bone matrix and prevents gastric inflammation in ovariectomized rats. *Cell Biochem Funct.* 2019;37(2):102-112.
- Zhao R, Zhou Y, Li J, ve ark. Irisin Regulating Skeletal Response to Endurance Exercise in Ovariectomized Mice by Promoting Akt/ β -Catenin Pathway. *Front Physiol.* 2021;12:639066.
- Going S, Lohman T, Houtkooper L, ve ark. Effects of exercise on bone mineral density in calcium-replete postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Osteoporos Int.* 2003;14(8):637-643.
- Chong CLG, Hussan F, Othman F. Hepatoprotective Effects of Morinda citrifolia Leaf Extract on Ovariectomized Rats Fed with Thermoxidized

- Palm Oil Diet: Evidence at Histological and Ultrastructural Level. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:9714302.
19. Koyuncuoğlu T, Arabacı Tamer S, Erzik C, ve ark. Oestrogen receptor ER α and ER β agonists ameliorate oxidative brain injury and improve memory dysfunction in rats with an epileptic seizure. *Exp Physiol.* 2019;104(12):1911-1928.
 20. Tamer SA, Yıldırım A, Arabacı Ş, ve ark. Treatment with estrogen receptor agonist ER β improves torsion-induced oxidative testis injury in rats. *Life Sci.* 2019;222:203-211.
 21. Ribon-Demars A, Pialoux V, Boreau A, ve ark. Protective roles of estradiol against vascular oxidative stress in ovariectomized female rats exposed to normoxia or intermittent hypoxia. *Acta Physiol (Oxf).* 2019;225(2):e13159.
 22. El-Gendy AA, Elsaed WM, Abdallah HI. Potential role of estradiol in ovariectomy-induced derangement of renal endocrine functions. *Ren fail.* 2019;41(1):507-520.
 23. Nahavandi S, Ahmadi S, Sobhani SA, Abbasi T, Dehghani A. A high dose of estrogen can improve renal ischemia-reperfusion-induced pulmonary injury in ovariectomized female rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2021;99(12):1241-1252.
 24. Aapkes SE, Bernts LHP, Barten TRM, van den Berg M, Gansevoort RT, Drenth JPH. Estrogens in polycystic liver disease: A target for future therapies? *Liver Int.* 2021 Sep;41(9):2009-2019.
 25. El Hajj A, Wardy N, Haidar S, ve ark. Menopausal symptoms, physical activity level and quality of life of women living in the Mediterranean region. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230515.
 26. Sun Y, Liang C, Zheng L, ve ark. Anti-fatigue effect of hypericin in a chronic forced exercise mouse model. *J Ethnopharmacol.* 2022;284:114767.