

# Östrojen Ve Progesteronun Akciğer Ve Solunum Sistemine Etkisi

Gülizar ATMACA<sup>1</sup>

## 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.

#### Kadınlarda Östrojenlerin genel etkileri

17 $\beta$ -östradiol, östron ve östriol doğal östrojenlerdir. Östrojenler F fazda theca hücrelerinden çeşitli androjenik ortak yollar vasıtasıyla ve L fazda granuloza ve lutein hücrelerinden üretilir. Ayrıca dolaşımdaki androstenodionun aromatisasyonu ile periferde oluşur. Aromataz enzimi androstenodionun östrona

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

Reproduktif 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. Büyümeyi sağlar ve uzun kemiklerde epifizlerin kapanmasına neden olur. Kemik kütlelerinin korunmasında yardımcı olur. Östrojenler muhtemelen osteoblastlara direkt etkileri ile osteoporozu önlerler. İnsan osteoblastlarında östrojen reseptörleri vardır ve menopoza sonra kemik kayıplarının başlıca nedeni östrojen yetmezliğidir. Eksojen östrojen tedavisi

<sup>1</sup> 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 bazal 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 çıkmasını kolaylaştırır. Östrojen verilen ovariektomili 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 dolaşıma sürrenalden katılır. Kadında menstruel siklusun F fazında theca hücreleri tarafından granüloza hücrelerine sağlanan pregnenolon burada progesterona dönüştürülür. F faz sonunda progesteron miktarı artmaya başlar ve L fazda korpus luteumdan salgılanan 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 bazal 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 kontraktıl 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 değişimi 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 sıçanlar aynı türün aynı yaştaki erkeklerinden % 23 daha fazla, dişi fareler ise aynı türün aynı yaştaki erkeklerinden % 28 daha fazla vücut kitlesine özgü yüzey alanına sahiptir. Ayrıca, aynı türün aynı yaştaki dişi ve erkeklerinde dokuya özgü  $O_2$  tüketimi aynı olmasına rağmen, alveoller aynı türün erkeklerindeki dişi sıçanlarda % 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 ovariektomi uygulanan sıçanlarla ovariektomi+östrojen tedavisi uygulanan sıçanların bulguları karşılaştırılmıştır. Östrojen tedavisiz ovariektomize sıçanların, östrojen tedavili ovariektomize sıçanlardan 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 ovariektominin bu etkilerini önlemiştir. Östrojenin 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  $17\beta$ -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 sitidilil transferaz (choline phosphate cytidyl 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 FEV<sub>1</sub> değerindeki maksimum azalma, östrojen tedavisi esnasında tedavi öncesi periyoda kıyasla daha düşük bulunmuştur. Östrojen tedavisi öncesinde FEV<sub>1</sub> ortalama %  $5.21 \pm 4.47$  iken, östrojen tedavisi

sırasında % 2.63±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 dolaşımdaki östrojenin artmasıyla ilişkili bir zamanda, menstruel siklusun ilk günlerinde oluşur. PMA sadece bazı astmatik kadınlarda görülmektedir. Burada östrojen miktarının artması veya progesteron miktarının azalmasının etkili olabileceği düşünülmektedir. Östrojen tarafından oluşturulan PGF<sub>2α</sub> yapımının artması sonucu bronkospazmın 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 siklusun L fazında görülen hiperventilasyon hem aktif bir ajan hem de yaygın bir faktör olan yüksek progesteron düzeylerine bağlanmaktadır (4,5,10-13). Menstruel siklusun L fazında istirahat pulmoner ventilasyonu (V<sub>E</sub>) % 9.4 artarken P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> (alveolar CO<sub>2</sub> parsiyel basıncı) azalır. Ayrıca V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> oranı da % 8.7 azalır ve bu azalma V<sub>D</sub>'deki azalmaya bağlanır (4,5,10,11). Denekler arasında ve hatta araştırmacılar arasında bile L faz sırasında V<sub>E</sub>'deki artışın boyutu, F faz

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

Normal denekler ve obes-hipovantilyasyonlu hastalar yanısıra, progesteronun KOAH'lı bazı hastalarda da solunumu uyardığı bildirilmiştir. Ayrıca medroksiprogesteron tedavisi ile KOAH ve hiperkapnili bazı hastaların arteriel kan gazlarında düzelme olduğu gösterilmiştir. Morisson ve ark. orta ve şiddetli KOAH'lı iki grup hastaya progesteron tedavisinden sonra istemli hiperventilasyon yaptırmış, PaO<sub>2</sub> ve PaCO<sub>2</sub> değerlerini incelemiştir. Şiddetli KOAH'lılarda bir değişme olmazken, orta şiddette KOAH'lılarda arteriel kan gazlarının normale döndüğünü bildirmişlerdir (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 saati süresince solunumlarını gözlemlemişlerdir. Akciğer progesteron seviyelerinin oldukça yüksek olduğunu ve histoloji ile de doğrulanan solunum distress sendromu görüldüğünü bildirmişlerdir (14).

#### KAYNAKLAR

1. Diddle AW: Athletic activity and menstruation. Southern Medical Journal 1983; 76: 619-624.
2. Doğan A: Ganong Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Barış kitabevi, 1995: 400-495.
3. Atasü T, Şahmay S: Jinekoloji ( Kadın Hastalıkları ). İstanbul: Universal Dil Hizmetleri ve Yayıncılık, 1996: 105-165.
4. Takano N, Sakai A, Iida Y: Analysis of alveolar PCO<sub>2</sub> control during the menstrual cycle. Pflügers Arch. 1981; 390: 56-62.
5. Takano N: Resting pulmonary ventilation and dead space ventilation during the menstrual cycle. Jpn. Physiol. 1982; 32: 469-73.
6. 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.
7. Chu AJ, Rooney SA: Estrogen stimulation of surfactant synthesis. Pediatr. Pulmonol. 1985; 1: S110-4.
8. Lieberman D, Kopernic G, Porath A, Levitas E, Lazer S: Influence of estrogen replacement therapy on airway reactivity. Respiration 1995; 62: 205-8.
9. Collins LC, Peiris A: Bronchospasm secondary to replacement estrogen therapy. Chest. 1993; 104: 1300-02.
10. Stahl ML, Orr WC, and Males JL: Progesterone levels and sleep-related breathing during menstrual cycle of normal women. Sleep 1985; 8:227-230.
11. Takano N: Changes of ventilation and ventilatory response to hypoxia during the menstrual cycle. Pflügers Arch. 1984; 402:312-316.
12. Morisson DA, Goldman AL: Oral progesterone treatment in chronic obstructive lung disease. Torax 1986; 41: 616-619.
13. Bayliss DA, Millhorn DE: Central neural mechanisms of progesterone action. J.Appl.Physiol. 1992; 73:393-404.
14. Pulkkinen MO, Kero P: Effect of progesterone on the initiation of respiration of the newborn. Biol. Neonate. 1977; 32:218-21.