



## Östrojen hormonu ve menopoz

### Estrogen hormone and menopause

B. Zuhâl Altunkaynak<sup>a</sup>, Deniz Ünal<sup>\*b</sup>, Selina Aksak<sup>b</sup>, Bünyami Ünal<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>b</sup> Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

#### MAKALE BİLGİLERİ

##### Makale geçmişi

Geliş tarihi : 25 / 11 / 2010

Kabul tarihi : 10 / 06 / 2011

##### \* Yazışma Adresi:

Deniz Ünal  
Atatürk Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,  
Erzurum  
e-posta: deniz2071@gmail.com

##### Anahtar Kelimeler:

Menopoz  
Over yaşlanması  
Östrojenin etkileri

##### Keywords:

Menopause  
Ovarian aging  
The Effects of estrogen

#### ÖZET

İnsanoğlunun en önemli sağlık problemleri arasında olan over yaşlanması ve menopozla birlikte dişi hormon sisteminde düzensizlikler baş göstermektedir. Östrojen hormonu azalmakta ve buna bağlı olarak osteoporoz, kardiyovasküler rahatsızlıklar, Alzheimer hastalığı, artrit, katarakt, over ve kolon kanserleri, diyabet, diş ve çene bozuklukları gibi patolojilerin görülme sıklığında artış saptanmaktadır. Bu derlemede östrojen hormonunun temel etki mekanizmaları, hücresel düzeydeki yansımaları ve organizma üzerindeki etkileri hakkında detaylı bilgiye ulaşılmıştır. *J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:252-256*

#### ABSTRACT

Overian aging and menopause, the most important health problems for human being, cause with these problems a lot of irregularities in female hormone system. The estrogen is decreased and parallel with this situation, some pathologies such as osteoporosis, cardiovascular diseases, Alzheimer's disease, arthritis, cataract, ovarian and colon cancers, diabetes, teeth and jaw disorders may be seen. This review paper presents detailed information about estrogen's basic effect mechanisms, its reflection on cellular level and effects on organisms. *J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:252-256*

#### Östrojen hormonu ve temel etki mekanizmaları

Östrojen, gebe olmayan kadında çok miktarda ovaryumdan daha az miktarda ise adrenal bezden; gebe kadınlarda ise plasentadan salgılanmaktadır. Üç önemli östrojen;  $\beta$ -östradiol, östron ve östrioldür. Bunların içinde önemli miktarda salgılanan  $\beta$ -östradiol'dur. Östron ise daha az salgılanır; periferel dokularda adrenal androjenlerden ve granüloza hücrelerinde tekal androjenlerden üretilir ve zayıf etkilidir. Östriol, diğerlerinin özellikle karaciğerdeki oksidasyon ürünü olarak ortaya çıkar.  $\beta$ -östradiol; östronun 12, östriolün ise 80 katı östrojenik etkiye sahiptir.

Östrojenler, steroid yapıda hormonlardır. Büyük ölçüde kolesterolden olmak üzere, asetil CoA'dan da sentezlenirler. Önce progesteron ve testosteron sentezlenir. Daha sonra granüloza hücrelerinde testosteronun tümü ve progesteronun

çoğu östrojenlere dönüştürülür. Östrojenler, kanda çoğunlukla albumin ve özgül östrojen ve progesteron bağlayıcı globulinlere zayıf şekilde bağlı olarak taşınırlar ve 30 dakika içinde dokulara geçerler. Karaciğer, östrojenleri glukoronidler ve sülfatlara bağlayarak safra içine verir. Kalan kısım ise idrarla atılır. Karaciğer güçlü etkili östrojenler olan östradiol ve östron etkisi az olan östriole çevirir. Östrojen memeli dokuların çoğunda; hücrelerin büyümesi, embriyolojik gelişimi ve yaşamın devamlılığı açısından önemli rollere sahiptir (Parborell ve ark., 2005; Kumar ve ark., 2008; Fadini ve ark., 2009; Tomikawa ve ark., 2009).

Çalışmalarda; östrojenin hücresel düzeydeki fizyolojik etkilerini temel olarak üç mekanizma ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Isgor ve Watson, 2005; Galea ve ark., 2006; Prange-Kiel ve Rune, 2006; Galea, 2008; Kelly ve Ronnekle-

iv, 2009). Bu mekanizmalardan ilki direkt genomik mekanizmalar yoluyla etki, ikincisi indirekt genomik mekanizmaların kullanıldığı etki ve sonuncusu da nongenomik etki olarak sınıflandırılmaktadır (Kuiper ve ark., 1998; Katzenellenbogen ve ark., 2000; Matthews ve Gustafsson, 2003; Zhao ve ark., 2008).

Konuya biraz daha yakından bakacak olursak; östrojen moleküllerinin genomik etkilerini östrojen reseptörleri (ERs) aracılığıyla gerçekleştirdiği görülecektir (Kuiper ve ark., 1998; Katzenellenbogen ve ark., 2000; Matthews ve Gustafsson, 2003; Zhao ve ark., 2008). Son yıllardaki çalışmalarda ERs'nin ER $\alpha$  ve ER $\beta$  adı verilen iki alt gruba ayrıldıkları görülmektedir. (Kuiper ve ark., 1998; Katzenellenbogen ve ark., 2000; Cheung ve ark., 2003; Lindberg ve ark., 2003; Matthews ve Gustafsson, 2003; Monreo ve ark., 2003; Chang ve ark., 2008; Zhao ve ark., 2008). Sözü edilen bu iki ayrı reseptör alttipinin farklı doku veya organlarda farklı dağılım sıklığında buldukları (Knapczyk-Stwora ve ark., 2009; Meyer ve ark., 2009; Sica ve ark., 2009), örneğin; uterus ve meme bezlerinde ER $\alpha$  yoğunluğu fazlayken (He ve ark., 2002; Vasudevan ve Pfaff, 2008); merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, immün sistem, ürogenital yollar, kemik, böbrek ve akciğerlerde ER $\beta$ 'nin baskın olarak bulunduğu gösterilmiştir (He ve ark., 2002; Vasudevan ve Pfaff, 2008). Konuyla ilişkili olarak yapılan araştırmalarda; ER $\alpha$  ve ER $\beta$ 'nin hem sitoplazmik hem de nükleer formlarının bulunduğu ve bu formların reseptörlerin yaklaşık %98'ini oluşturduğu gösterilmiştir. Bir başka ifadeyle toplam reseptörlerin yaklaşık %2'sinin hücre membranında lokalize olduğu bildirilmektedir (Boulware ve Mermelstein, 2009; Hirahara ve ark., 2009; Mermelstein, 2009).

Sonuç itibariyle; nerede bulunursa bulunsun, östrojen reseptörlerinin büyük kısmı steroid reseptörü üst ailesinin üyeleri olup esas olarak hormonal uyarı ile kendilerine ait olan DNA bağlanma bölgeleri boyunca, bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapmaktadırlar (Favaro ve Cagnon, 2008; Lizotte ve ark., 2009). Östrojenin etki mekanizması moleküler düzeyde irdelendiğinde, 17 $\alpha$ -östradiolün hücre membranından geçerek, ER $\alpha$  ve ER $\beta$ 'nin nükleer formuna bağlandığı, bu reaksiyonun; ya DNA üzerinde yerleşik östrojen duyarlı bölge (estrogen response element-ERE) olarak bilinen (Sieck, 2001) alana veya DNA üzerindeki AF1 (activation function-1/NH2-terminal transcriptional AF1) Fos/jun heterodimerlerine bağlanarak, sözü edilen transkripsiyon etkisini göstermekte ve bu etkileme biçimi literatürde direkt genomik mekanizma olarak adlandırılmaktadır (Choudhry ve McEwan, 2004; Lavery ve McEwan, 2005; Choudhry ve ark., 2006; Lavery ve McEwan, 2006; Teng ve ark., 2008).

İndirekt genomik mekanizmada; 17 $\alpha$ -östradiolün, hücre membranında yerleşik bulunan ER $\alpha$  ve ER $\beta$  reseptörleriyle etkileşmesi sonucunda gerçekleşir (Teng ve ark., 2008). Bu etkileşimde, yani indirekt genomik mekanizma, hücre içi ikincil yolaklar vasıtasıyla direkt genomik mekanizma yoluyla birleşerek hücrenin transkripsiyon etkisini ortaya çıkarır. 17 $\alpha$ -östradiol hormonunun, sözü edilen indirekt genomik etki mekanizmasında kullandığı bilinen başlıca ikincil yolaklar etkilidir. Bunlara kısaca göz atılacak olunursa;

- Protein kinaz C (PKC),
- c AMP,
- Protein kinaz A (PKA),
- Mitojenin aktifleştirdiği protein kinaz (MAPK) ve

- Hücre dışı sinyalin düzenlediği kinaz yolağı (ERK) olduğu görülecektir (Toran-Allerand, 2004; Toran-Allerand, 2005; Toran-Allerand ve ark., 2005; McMillan ve ark., 2006). Hücre içinde gerçekleşen yüksek konsantrasyonlardaki oksidatif olaylarda, östriol, 17 $\alpha$ -östradiol, 17 $\beta$ -östradiolün hücre membranlarında yerleşik bulunan steroid veya nonsteroid hormon reseptörleriyle ilişkiye girerek, spesifik genlerin transkripsiyonunu düzenleyen kinazları aktive ettiği belirlenmiştir (Chen ve ark., 1998; Plamondon ve ark., 2006).

### Östrojen etkisinin hücresel düzeydeki yansımaları

Konunun gelinen bu aşamasında, dört ayrı konunun aydınlatılması, östrojenin etki mekanizmalarının daha kolay anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bunlardan ilki; östrojen etkisiyle hangi gen ekspresyonlarının düzenlendiği, ikincisi; sözü edilen gen ekspresyonları sonucunda hangi proteinlerin üretildiği, üçüncüsü; bu proteinlerin hücre içinde veya hücre dışında ne gibi fonsiyonlar icra ettiği, sonuncusu; bu mekanizma her hangi bir nedenle çalışmadığı zaman metabolizmanın hangi tür problemlerle karşılaştığıdır. Bir önceki paragrafta sıraladığımız sorulara sırasıyla cevap aranacak olunursa, östrojenin etkisiyle;

-Epidermal büyüme faktörü (EGF) yapımı ve salınımının kontrolü (Henic ve ark., 2009; Salvatori ve ark., 2009; Sobolewska ve ark., 2009),

-İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) yapımı ve salınımının düzenlenmesi (Ewton ve ark., 1998; Inoue ve ark., 2005; Nar ve ark., 2009; Seidlova-Wuttke ve ark., 2009),

-Anti-apoptotik protein Bcl-xL proteinlerinin (anti-apoptotik protein Bcl-xL) yapımı (Belcredito ve ark., 2001; Lim ve ark., 2001; Florian and Magder, 2008),

-NMDA reseptörlerinin oluşturulması ve aktivasyonu (Brann ve ark., 2007; d'Anglemon de Tassigny ve ark., 2009; Valdes ve Weeks, 2009),

-Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) yapımının düzenlenmesi ve salınımı (Arreguin-Arevalo ve Nett, 2005),

-CD4<sup>+</sup> T, Th1, Th2 ve CD8<sup>+</sup> T hücre maturasyon ve aktivasyonu (Matsuzaki ve ark., 2005; Offner ve Polanczyk, 2006; Wang ve ark., 2008; Yu ve ark., 2009),

-Damar endotel büyüme faktörü (VEGF) oluşturulması ve aktivasyonu (Ahmed ve ark., 1999; Wen ve ark., 2009) ve

-Doğal öldürücü hücre (NK) familyasındaki sitokin ve hücre membran yüzey antijenlerinin (CD34 antijen, defensin 1, IL-13 reseptör 2, IL-8, fosfolipaz A2, selenoprotein P1 ve sialomucin/CD164) maturasyon ve aktivasyonu (Chen ve ark., 2009) gibi yüzlerce fonksiyonu gerçekleştirdiği kaynaklara geçmiştir.

Yukarıda sıraladığımız fonksiyonlardan hangisi irdelenecek olursa olsun, östrojen hormonunun metabolizmada gerçekleştirdiği etkinin önemi daha iyi anlaşılacaktır. Örneğin; bir mitokondriyal transmembran molekülü olan anti-apoptotik protein Bcl-xL'nin yapmış olduğu işlevlere yakından bakalım. Bilindiği üzere apoptozis çok sayıda mediatör tarafından düzenlenen bir süreçle gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda; kalsiyum iyonunun (Ulukaya, 2003; Brinton, 2008a; Borrás ve ark., 2009; Hill ve ark., 2009), seramid ve benzeri moleküllerin, bir takım genlerin, p53 gibi bazı proteinlerin (Borrás ve ark., 2009; Hill ve ark., 2009) ve bazı organel metabolitlerinin (Hill ve ark., 2009) süreçte önemli işlevler üstlendikleri belirlenmiştir. Konunun dışına çıkmamak adına, apoptotik süreçte görev üstlenen Bcl genlerine ve üstlendikleri görevlere bakı-

lacak olunursa (Borrás ve ark., 2009; Hill ve ark., 2009), aynı ailenin bir kısım üyelerinin (Bcl-2, Bcl-xL ve Bcl-W vb.), apoptozu baskıladığı, diğer bazı üyelerinin (Bcl-xs gibi) ise, apoptozu indüklediği bilinmektedir (Brinton, 2008b).

Bcl-xL'nin mitokondri dış membranında iyon transportunu düzenlediği, bunun yanında antioksidan bir etkiye sahip olması sebebiyle, oksidatif stresin neden olduğu apoptozu baskıladığı belirlenmiştir (Brinton, 2008a). Apoptotik sürecin en önemli merkezini mitokondri olduğu, mitokondri faaliyetlerinin arttığı durumlarda bir mitokondrial matriks proteini olan sitokrom C'nin hücre sitoplazmasına geçmesiyle, apoptotik sürecin başladığı (Brinton, 2008a; Simpkins ve ark., 2008), hatta bu durumun, geri dönüşmezliğin habercisi olduğu bilgisi literatürlerde mevcuttur (Harms ve ark., 2001; Jover ve ark., 2002; Klinge, 2008). Sonuç itibarıyla gerek pro-apoptotik gerekse anti-apoptotik düzenleyicilerin en önemli görevi sitokrom C'nin sitoplazmaya çıkışının düzenlenmesidir. Daha açık ifadeyle anti-apoptotik Bcl-2 gen ailesinden biri olan Bcl-XL'nin apoptozu sitokrom C üzerinden baskıladığına dair yüzlerce kanıt bulunmaktadır (Harms ve ark., 2001; Jover ve ark., 2002; Klinge, 2008).

#### Seçilmiş “örnek etkiler” üzerinden östrojen

Burada ifade edilmesi gereken bir diğer ayrıntıysa östrojenin anti-apoptotik etkisini gösteren çalışmalardan birkaç tanesini irdelemek olacaktır. Jover ve ark., 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında global iskele modeli uygulamasının ardından östrojen preparatlarıyla tedavi edilen erkek gerbillerin hipokampus CA1 bölgesi nöronlarında, apoptotik sinyal kaskadının kontrollerine oranla oldukça düşük seviyede olduğunu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada ise 17  $\beta$ -östradiolün, rat hipokampus primer nöron kültürlerinde oksidatif stresle ilişkili apoptotik süreci durdurduğu gösterilmiştir (Panay ve Studd, 1997; Seyisoğlu, 1999).

Östrojenin bir başka etkisi de ilgili hücrelerde TGF  $\beta$  ve IGF-1'in lokal sentezini artırarak, kemik formasyonuna yaptığı etkidir. Postmenopozal süreçte östrojen azalmasının;

paratiroid hormon (PTH) sekresyonunu düşürmek suretiyle 1-alfa hidroksilasyonu seviyesini azaltarak kalsiyumun absorpsiyonu engelleyerek kemik rezorpsiyonuna yol açtığı kanıtlanmıştır (Pernow ve ark., 2009). Östrojen kemik doku üzerine hem direk, hem de dolaylı yollardan etkilemektedir. 1-alfa hidroksilasyon aşamasında östrojenin katkısı vitamin D sentezini artırmakta, ortaya çıkan bu durum sadece barsak epitelindeki villus sayısını artırmakla kalmayıp kalsiyum transportunda kullanılan proteinlerin de artmasıyla neticelenmektedir. Yukarıda sözü edilen iki koşul yerine geldiğinde barsaklardan emilen kalsiyum miktarı artarak, kemik yapımındaki unsurlardan birisinin temini sağlanacaktır. Östrojenin sıralanan bu özellikleri yanında kemik dokusunda PTH hormonuna karşı bir duyarsızlık oluşturarak, indirekt olarak PTH seviyesinin yükselmesine katkı sağladığı da bilinmektedir. Sıralanan bu süreci doğrulayan bir diğer kanıt ise östrojen uygulanan bireylerde PTH aktivitesinin bir göstergesi olan idrardaki kalsiyum seviyesinin düşmesi hipotezi doğrulayıcı veri olarak literatürde yerini almıştır. Yukarıda sıralanan özellikler dışında, östrojenin kemik formasyonu üzerinde, prostaglandin sentezinin durdurulması, sitokinlerin sentezinde azalma ve büyüme faktörlerinin sentezinde aktivasyon artışı yoluyla da dolaylı etkiler gösterdiği belirlenmiştir (Hansen ve ark., 2008).

Yaptığımız literatür taramasında; hemen ilk göze çarpan çalışmalarda, Pernow ve ark. (2009) östrojenin ve östrojen etkisiyle ortaya çıkan IGF'nin kemik döngüsünde önemli katkıları olduğunu belirtmektedirler. Bu çalışma; bağ dokusu ve onunla ilişkili yapıların devamlılığının sağlanmasında östradiolün vazgeçilemez olduğunu veya östrojenin kemik oluşumunun devamlılığı için gerekli olduğunu gösteren yüzlerce çalışma örneğinden sadece birkaç tanesidir (Alfinito ve ark., 2009). Yapmış olduğumuz araştırma doğrultusunda östrojen hormonunun memeli dokularında hangi işlevleri hangi mekanizmalarla gerçekleştirdiği açıklanmaya çalışılarak yokluğunda ortaya çıkaracağı sorunların anlaşılmasına yardımcı olacağına inanılmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Ahmed, S.A., Hissong, B.D., Verthelyi, D., Donner, K., Becker, K., Karpuzoglu-Sahin, E., 1999. Gender and risk of autoimmune diseases: Possible role of estrogenic compounds. *Environ Health Perspect.* 107, 681-686.
- Alfinito, P.D., Chen, X., Mastroeni, R., Pawlyk, A.C., Deecher, D.C., 2009. Estradiol increases catecholamine levels in the hypothalamus of ovariectomized rats during the dark-phase. *Eur. J. Pharmacol.* 616, 334-339.
- Arreguin-Arevalo, J.A., Nett, T.M., 2005. A nongenomic action of 17 $\beta$ -estradiol as the mechanism underlying the acute suppression of secretion of luteinizing hormone. *Biol. Reprod.* 73, 115-122.
- Belcredito, S., Vegeto, E., Brusadelli, A., Ghisletti, S., Mussi, P., Ciana, P., Maggi, A., 2001. Estrogen neuroprotection: The involvement of the Bcl-2 binding protein BNIP2. *Brain Res.* 37, 335-342.
- Boulware, M.I., Mermelstein, P.G., 2009. Membrane estrogen receptors activate metabotropic glutamate receptors to influence nervous system physiology. *Steroids.* 74, 608-613.
- Borrás, C., Gambini, J., López-Gruoso, R., Pallardó, F.V., Viña, J., 2010. Direct antioxidant and protective effect of estradiol on isolated mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta.* 1802, 205-211.
- Brann, D.W., Dhandapani, K., Wakade, C., Mahesh, V.B., Khan, M.M., 2007. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: Basic mechanisms and clinical implications. *Steroids.* 72, 381-405.
- Brinton, R.D., 2008a. The healthy cell bias of estrogen action: Mitochondrial bioenergetics and neurological implications. *Trends Neurosci.* 31, 529-537.
- Brinton, R.D., 2008b. Estrogen regulation of glucose metabolism and mitochondrial function: Therapeutic implications for prevention of Alzheimer's disease. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 1504-1511.
- Chang, E.C., Charn, T.H., Park, S.H., Helferich, W.G., Komm, B., Katzenellenbogen, J.A., Katzenellenbogen, B.S., 2008. Estrogen receptors alpha and beta as determinants of gene expression: Influence of ligand, dose, and chromatin binding. *Mol. Endocrinol.* 22, 1032-1043.
- Cheung, E., Schwabish, M.A., Kraus, W.L., 2003. Chromatin exposes intrinsic differences in the transcriptional activities of estrogen receptors alpha and beta. *E.M.B.O. J.* 22, 600-611.
- Chen, J., Adachi, N., Liu, K., Arai, T., 1998. The effects of 17 beta-estradiol on ischemia-induced neuronal damage in the gerbil hippocampus. *Neuroscience.* 87, 817-822.

- Chen, J.Q., Cammarata, P.R., Baines, C.P., Yager, J.D., 2009. Regulation of mitochondrial respiratory chain biogenesis by estrogens/estrogen receptors and physiological, pathological and pharmacological implications. *Biochim. Biophys. Acta.* 1793, 1540-1570.
- Choudhry, M.A., Ball, A., McEwan, I.J., 2006. The role of the general transcription factor IIF in androgen receptor-dependent transcription. *Mol. Endocrinol.* 20, 2052-2061.
- Choudhry, M.A., McEwan, I.J., 2004. In vitro regulation of reporter gene transcription by the androgen receptor AF1 domain. *Biochem. Soc. Trans.* 32, 1103-1106.
- d'Anglemont de Tassigny, X., Campagne, C., Steculorum, S., Prevot, V., 2009. Estradiol induces physical association of neuronal nitric oxide synthase with NMDA receptor and promotes nitric oxide formation via estrogen receptor activation in primary neuronal cultures. *Neurochem.* 109, 214-224.
- Ewton, D.Z., Coolican, S.A., Mohan, S., Chernausk, S.D., Florini, J.R., 1998. Modulation of insulin-like growth factor actions in L6A1 myoblasts by insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5: A dual role for IGFBP-5. *J Cell Physiol.* 177, 47-57.
- Fadini, G.P., Albiero, M., Cignarella, A., Bolego, C., Pinna, C., Boscaro, E., Pagnin, E., De Toni, R., de Kreutzenberg, S., Agostini, C., Avogaro, A., 2009. Effects of androgens on endothelial progenitor cells in vitro and in vivo. *Clin. Sci. (Lond).* 117, 355-364.
- Fávaro, W.J., Cagnon, V.H., 2008. Immunolocalization of androgen and oestrogen receptors in the ventral lobe of rat (*Rattus norvegicus*) prostate after long-term treatment with ethanol and nicotine. *Int. J. Androl.* 31, 609-618.
- Florian, M., Magder, S., Estrogen decreases TNF-alpha and oxidized LDL induced apoptosis in endothelial cells. *Steroids.* 73, 47-58.
- Galea, L.A., 2008. Gonadal hormone modulation of neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rodents. *Brain Res. Rev.* 57, 332-341.
- Galea, L.A., Spritzer, M.D., Barker, J.M., Pawluski, J.L., 2006. Gonadal hormone modulation of hippocampal neurogenesis in the adult. *Hippocampus.* 16, 225-232.
- Harms, C., Lautenschlager, M., Bergk, A., Katchanov, J., Freyer, D., Kapinya, K., Herwig, U., Megow, D., Dirnagl, U., Weber, J.R., Hörtnagl, H., 2001. Differential mechanisms of neuroprotection by 17 beta-estradiol in apoptotic versus necrotic neurodegeneration. *J. Neurosci.* 21, 2600-2609.
- Hansen, M., Koskinen, S.O., Petersen, S.G., Doessing, S., Frystyk, J., Flyvbjerg, A., Westh, E., Magnusson, S.P., Kjaer, M., Langberg, H., 2008. Ethinyl oestradiol administration in women suppresses synthesis of collagen in tendon in response to exercise. *J. Physiol.* 586, 3005-3016.
- He, Z., He, Y.J., Day, A.L., Simpkins, J.W., 2002. Proestrus levels of estradiol during transient global cerebral ischemia improves the histological outcome of the hippocampal CA1 region: Perfusion-dependent and-independent mechanisms. *J. Neurol. Sci.* 193, 79-87.
- Henic, E., Noskova, V., Høyer-Hansen, G., Hansson, S., Casslén, B., 2009. Estradiol attenuates EGF-induced rapid uPAR mobilization and cell migration via the G-protein-coupled receptor 30 in ovarian cancer cells. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 19, 214-222.
- Hirahara, Y., Matsuda, K., Gao, W., Arvanitis, D.N., Kawata, M., Boggs, J.M., 2009. The localization and non-genomic function of the membrane-associated estrogen receptor in oligodendrocytes. *Glia.* 57, 153-165.
- Hill, R.A., Chua, H.K., Jones, M.E., Simpson, E.R., Boon, W.C., 2009. Estrogen deficiency results in apoptosis in the frontal cortex of adult female aromatase knockout mice. *Mol. Cell Neurosci.* 41, 1-7.
- Inoue, A., Takeuchi, S., Takahashi, S., 2005. Insulin-like growth factor-I stimulated DNA replication in mouse endometrial stromal cells. *J. Reprod. Dev.* 51, 305-313.
- Isgor, C., Watson, S.J., 2005. Estrogen receptor alpha and beta mRNA expressions by proliferating and differentiating cells in the adult rat dentate gyrus and subventricular zone. *Neuroscience.* 134, 847-856.
- Jover, T., Tanaka, H., Calderone, A., Oguro, K., Bennett, M.V., Etgen, A.M., Zukin, R.S., 2002. Estrogen protects against global ischemia-induced neuronal death and prevents activation of apoptotic signaling cascades in the hippocampal CA1. *J. Neurosci.* 22, 2115-2124.
- Katzenellenbogen, B.S., Choi, I., Delage-Mourroux, R., Ediger, T.R., Martini, P.G., Montano, M., Sun, J., Weis, K., Katzenellenbogen, J.A., 2000. Molecular mechanisms of estrogen action: selective ligands and receptor pharmacology. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 74, 279-285.
- Kelly, M.J., Rønnekleiv, O.K., 2009. Control of CNS neuronal excitability by estrogens via membrane-initiated signaling. *Mol. Cell Endocrinol.* 308, 17-25.
- Klinge, C.M., 2008. Estrogenic control of mitochondrial function and biogenesis. *J. Cell Biochem.* 105, 1342-1351.
- Knapczyk-Stwora, K., Durlej, M., Duda, M., Czernichowska-Ferreira, K., Tabecka-Lonczynska, A., Slomczynska, M., 2009. Expression of oestrogen receptor alpha and oestrogen receptor beta in the uterus of the pregnant swine. *Reprod. Domest. Anim.*, in press.
- Kumar, D.M., Simpkins, J.W., Agarwal, N., 2008. Estrogens and neuroprotection in retinal diseases. *Mol. Vis.* 14, 1480-1486.
- Kuiper, G.G., Shughrue, P.J., Merchantalier, I., Gustafsson, J.A., 1998. The estrogen receptor beta subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. *Front. Neuroendocrinol.* 19, 253-286.
- Lavery, D.N., McEwan, I.J., 2006. The human androgen receptor AF1 transactivation domain: interactions with transcription factor IIF and molten-globule-like structural characteristics. *Biochem. Soc. Trans.* 34, 1054-1457.
- Lavery, D.N., McEwan, I.J., 2005. Structure and function of steroid receptor AF1 transactivation domains: Induction of active conformations. *Biochem. J.* 391, 449-464.
- Lim, K.B., Ng, C.Y., Ong, C.K., Ong, C.S., Tran, E., Nguyen, T.T., Chan, G.M., Huynh, H., 2001. Induction of apoptosis in mammary gland by a pure anti-estrogen ICI 182780. *Breast Cancer Res. Treat.* 68, 127-138.
- Lindberg, M.K., Movérare, S., Skrtic, S., Gao, H., Dahlman-Wright, K., Gustafsson, J.A., Ohlsson, C., 2003. Estrogen receptor (ER)-beta reduces ERalpha-regulated gene transcription, supporting a "ying yang" relationship between ERalpha and ERbeta in mice. *Mol. Endocrinol.* 17, 203-208.
- Lizotte, E., Grandy, S.A., 2009. Tremblay A, Allen B.G, Fiset C. Expression, distribution and regulation of sex steroid hormone receptors in Mouse heart. *Cell Physiol. Biochem.* 23, 75-86.
- Matthews, J., Gustafsson, J.A., 2003. Estrogen signaling: A subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv.* 3, 281-292.
- Matsuzaki, J., Tsuji, T., Imazeki, I., Ikeda, H., Nishimura, T., 2005. Immunosteroid as a regulator for Th1/Th2 balance: Its possible role in autoimmune diseases. *Autoimmunity.* 38, 369-375.
- McMillan, J., Fatehi-Sedeh, S., Sylvia, V.L., Bingham, V., Zhong, M., Boyan, B.D., Schwartz, Z., 2006. Sex-specific regulation of growth plate chondrocytes by estrogen is via multiple MAP kinase signaling pathways. *Biochim. Biophys. Acta.* 1763, 381-392.
- Meyer, M.R., Haas, E., Prossnitz, E.R., Barton, M., 2009. Non-genomic regulation of vascular cell function and growth by estrogen. *Mol. Cell Endocrinol.* 308, 9-16.

- Mermelstein, P.G., 2009. Membrane-localised oestrogen receptor alpha and beta influence neuronal activity through activation of metabotropic glutamate receptors. *J. Neuroendocrinol.* 21, 257-262.
- Monroe, D.G., Getz, B.J., Johnsen, S.A., Riggs, B.L., Khosla, S., Spelsberg, T.C., 2003. Estrogen receptor isoform-specific regulation of endogenous gene expression in human osteoblastic cell lines expressing either ERalpha or ERbeta. *J. Cell Biochem.* 90, 315-326.
- Nar, A., Demirtas, E., Ayhan, A., Gurlek, A., 2009. Effects of bilateral ovariectomy and estrogen replacement therapy on serum leptin, sex hormone binding globulin and insulin like growth factor-I levels. *Gynecol. Endocrinol.* 24, 1-6.
- Offner, H., Polanczyk, M., 2006. A potential role for estrogen in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1089, 343-372.
- Parborell, F., Irueta, G., Vitale, A., Gonzalez, O., Pecci, A., Tesone, M., 2005. Gonadotropin-releasing hormone antagonist antide inhibits apoptosis of preovulatory follicle cells in rat ovary. *Biol. Reprod.* 72, 659-666.
- Panay, N., Studd, J., 1997. Progesterone intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum. Reprod. Update.* 3, 159-171.
- Pernow, Y., Hauge, E.M., Linder, K., Dahl, E., Sääf, M., 2009. Bone histomorphometry in male idiopathic osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.* 84, 430-438.
- Plamondon, H., Morin, A., Charron, C., 2006. Chronic 17beta-estradiol pretreatment and ischemia-induced hippocampal degeneration and memory impairments: A 6-month survival study. *Horm. Behav.* 50, 361-369.
- Prange-Kiel, J., Rune, G.M., 2006. Direct and indirect effects of estrogen on rat hippocampus. *Neuroscience.* 138, 765-772.
- Salvatori, L., Caporuscio, F., Coroniti, G., Starace, G., Frati, L., Russo, M.A., Petrangeli, E., 2009. Down-regulation of epidermal growth factor receptor induced by estrogens and phytoestrogens promotes the differentiation of U2OS human osteosarcoma cells. *J. Cell Physiol.* 220, 35-44.
- Seidlova-Wuttke, D., Jarry, H., Wuttke, W., 2009. Effects of estradiol benzoate, raloxifen and an ethanolic extract of *Cimicifuga racemosa* in nonclassical estrogen regulated organs of ovariectomized rats. *Planta Med.* 75, 1279-1285.
- Seyisoğlu, H., Postmenopozal osteoporoz ve östrojen replasman tedavisi. I.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Osteoporoz Sempozyumu 26 Şubat 1999, İstanbul, 73-81.
- Sica, M., Martini, M., Viglietti-Panzica, C., Panzica, G., 2009. Estrous cycle influences the expression of neuronal nitric oxide synthase in the hypothalamus and limbic system of female mice. *B.M.C. Neurosci.* 10.78.
- Sieck, G.C., 2001. Genome and hormones: An integrated approach to gender differences in physiology. *J. Appl Physiol.* 91, 1485-1486.
- Simpkins, J.W., Yang, S.H., Sarkar, S.N., Pearce, V., 2008. Estrogen actions on mitochondria-physiological and pathological implications. *Mol. Cell Endocrinol.* 290, 51-59.
- Sobolewska, A., Gajewska, M., Zarzyńska, J., Gajkowska, B., Motyl, T., 2009. IGF-I, EGF, and sex steroids regulate autophagy in bovine mammary epithelial cells via the mTOR pathway. *Eur. J. Cell Biol.* 88, 117-130.
- Teng, J., Wang, Z.Y., Jarrard, D.F., Bjorling, D.E., 2008. Roles of estrogen receptor alpha and beta in modulating urothelial cell proliferation. *Endocr. Relat. Cancer.* 15, 351-364.
- Tomikawa, J., Homma, T., Tajima, S., Shibata, T., Inamoto, Y., Takase, K., Inoue, N., Ohkura, S., Uenoyama, Y., Maeda, K.I., Tsukamura, H., 2009. Molecular Characterization and Estrogen Regulation of Hypothalamic KISS1 Gene in the Pig. *Biol. Reprod.*
- Toran-Allerand, C.D., 2005. Estrogen and the brain: Beyond ER-alpha, ER-beta, and 17beta-estradiol. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1052, 136-144.
- Toran-Allerand, C.D., Tinnikov, A.A., Singh, R.J., Nethrapalli, I.S., 2005. 17alpha-estradiol: A brain-active estrogen? *Endocrinology.* 146, 3843-3850.
- Toran-Allerand, C.D., 2004. Estrogen and the brain: Beyond ER-alpha and ER-beta. *Exp. Gerontol.* 39, 1579-1586.
- Ulukaya, E., 2003. Apoptozis ders notları. Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı
- Vasudevan, N., Pfaff, D.W., 2008. Non-genomic actions of estrogens and their interaction with genomic actions in the brain. *Front Neuroendocrinol.* 29, 238-257.
- Valdés, J.J., Weeks, O.I., 2009. Estradiol and lithium chloride specifically alter NMDA receptor subunit NR1 mRNA and excitotoxicity in primary cultures. *Brain Res.* 1268, 1-12.
- Yu, Y., Shen, Z., Zhou, X., Chen, S., 2009. Effects of steroid hormones on morphology and vascular endothelial growth factor expression in female bladder. *Urology.* 73, 1210-1217.
- Wang, F., Sobel, E.S., Butfiloski, E.J., Roberts, S.M., 2008. Comparison of chlordecone and estradiol effects on splenic T-cells in (NZBxNZW) F(1) mice. *Toxicol. Lett.* 183, 1-9.
- Wen, L., Chen, L.H., Li, H.Y., Chang, S.P., Liao, C.Y., Tsui, K.H., Sung, Y.J., Chao, K.C., 2009. Roles of estrogen and progesterone in endometrial hemodynamics and vascular endothelial growth factor production. *J. Chin. Med. Assoc.* 72, 188-193.
- Zhao, C., Dahlman-Wright, K., Gustafsson, J.A., 2008. Estrogen receptor beta: An overview and update. *Nucl. Recept. Signal.* 6:e003.