

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**17 BETA ESTRADİOLÜN ERKEK SIÇAN KALBI  
ELEKTROFİZYOLOJİK YANITLARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Yusuf KÜÇÜKBAĞRIÇIK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BİYOFİZİK ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Doç. Dr. Murat AYZAZ**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 10202017 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2011**

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Yusuf KÜÇÜKBAĞRIÇIK tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Biyofizik Anabilim Dalında Yüksek Lisans oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. İlhami DEMİREL  
Selçuk Üniversitesi

Danışman: Doç. Dr. Murat AYAZ  
Selçuk Üniversitesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Haluk KULAKSIZOĞLU  
Selçuk Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ömer ÇETİN  
S.Ü.  
Sağlık Bilimleri  
Enstitüsü Müdürü

## ii. ÖNSÖZ

Bu yüksek lisans tezinin, danışmanlığını üstlenen ve tezin her aşamasında hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan bilgi ve yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Murat AYZA'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince çeşitli aşamalarda ve çeşitli şekillerde yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Ender ERDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Haluk KULAKSIZOĞLU Uzm. Onur ÖZTÜRK, Uzm. Dr. Duygu DURSUNOĞLU, Arş. Gör. Zeliha FAZLIOĞULLARI, Elif AYZA ve Elif ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez süresince hiçbir maddi ve manevi desteğini esirgemeyen KÜÇÜKBAĞRIÇIK ailesinin her ferdine ve dedem Mahmut KÜÇÜKBAĞRIÇIK' a teşekkür ederim. Yaşamım boyunca desteğini esirgemeyen tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan ve özverisini esirgemeyen nişanlım Gülşen KÖK'e teşekkür ederim.

'17 Beta Estradiolün erkek sıçan kalbi elektrofizyolojik yanıtları üzerine etkilerinin araştırılması' adlı tez projesi Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 10202017).

### iii. İÇİNDEKİLER

|  | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| <b>i. ONAY SAYFASI</b>   | ii              |
| <b>ii. ÖNSÖZ</b>   | iii             |
| <b>iii. İÇİNDEKİLER</b>  | iv              |
| <b>iv. SİMGELER VE KISALTMALAR</b>                                       | v               |
| <br>   |                 |
| <b>1. GİRİŞ</b>  | 1               |
| 1.1. Kalp Anatomisi  | 1               |
| 1.1.1. Kalp Kası   | 2               |
| 1.2. Kalp Kasındaki Elektriksel Olaylar                                  | 4               |
| 1.2.1. Kardiyak Aksiyon Potansiyeli                                      | 4               |
| 1.2.2. Aksiyon Potansiyelinde Rol Alan İyonik Akımlar                    | 6               |
| 1.2.3. Uyarılma-Kasılma Çiftlenimi                                       | 8               |
| 1.3. Kalp Kasının Mekanik Aktivitesi                                     | 9               |
| 1.3.1. Kasılma-Gevşeme Çevrimi   | 10              |
| 1.3.2. Starling Yasası, Pasif ve Aktif Gerim                             | 12              |
| 1.4. Östrojen  | 13              |
| 1.4.1. Biyosentezi   | 13              |
| 1.4.2. Vücutta Östrojenin Taşınımı                                       | 14              |
| 1.4.3. Östrojenin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri                | 15              |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>  | 18              |
| 2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması                                     | 18              |
| 2.2. Papiller Kas Kasılması ve Aksiyon Potansiyelinin Kaydedilmesi       | 19              |
| 2.3. İstatistiksel Analizler   | 21              |
| <b>3. BULGULAR</b>   | 23              |
| 3.1. Genel Bulgular  | 23              |
| 3.2. Kalbin Mekanik ve Elektriksel Parametreleri ile İlgili Parametreler | 24              |
| 3.2.1. Hücre İçi Aksiyon Potansiyeli Parametrelerinin İncelenmesi        | 24              |
| 3.2.2. Kasılma Parametrelerinin İncelenmesi                              | 28              |
| <b>4. TARTIŞMA</b>   | 34              |
| <b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>  | 38              |
| <b>6. ÖZET</b>   | 39              |
| <b>7. SUMMARY</b>  | 40              |
| <b>8. KAYNAKLAR</b>  | 41              |
| <b>9. EKLER</b>  | 45              |
| EK: Deney Hayvanları Etik Kurulu Kararı                                  | 45              |
| <b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>  | 46              |

#### iv. SİMGELER VE KISALTMALAR

[Ca<sup>+2</sup>]<sub>i</sub>; Hücre içi serbest kalsiyum iyon konsantrasyonu

AP; Aksiyon potansiyeli

APS<sub>25</sub>; AP repolarizasyon fazının % 25'ine inmesi için gerekli süre

APS<sub>50</sub>; AP repolarizasyon fazının % 50'ine inmesi için gerekli süre

APS<sub>75</sub>; AP repolarizasyon fazının % 75'ine inmesi için gerekli süre

APS<sub>90</sub>; AP repolarizasyon fazının % 90'ine inmesi için gerekli süre

DZP; Dinlenme zar potansiyelinin

CICR; Ca<sup>+2</sup> tetikli Ca<sup>+2</sup> salınımı

E-; Kastrasyon yapılmış grup

EÇ; Kastrasyonu takiben 17 beta estradiol uygulanan grup

ET; Kastrasyonu takiben 17 beta estradiol taşıyıcısı susam yağı uygulanan grup

GS<sub>50</sub>; Gevşeme süresinin %50'si için geçen süre

GS<sub>90</sub>; Gevşeme süresinin %90'nı için geçen süre

I<sub>Ca</sub>; Kalsiyum akımı

I<sub>CaL</sub>; L tipi kalsiyum kanal akımı

I<sub>K1</sub>; İçeri doğrultucu akımın

I<sub>Kr</sub>; Hızlı geçikmiş doğrultucu potasyum akımı

I<sub>Ks</sub>; Yavaş geçikmiş doğrultucu potasyum akımı

I<sub>Kur</sub>; Çok hızlı geçikmiş doğrultucu potasyum akımı

I<sub>Na</sub>; Sodyum kanal akımı

I<sub>to</sub>; Geçici dışarı doğru potasyum iyon kanal akımı

Kon; Kontrol grubu

KS<sub>50</sub>; Kasılma süresinin %50'si için geçen süre

L<sub>0</sub>; Aktif gerimin maksimum olduğu sarkomer uzunluğu

MDN; Maksimum depolarizasyon noktası

MG; Maksimum gerim

NCX; Sodyum kalsiyum değiş-tokuşcusu

RyRs; Riyanodin reseptörleri

SERCA; Sarkoplazmik kalsiyum pompası

SR; Sarkoplazmik retikulumun

TDUS; Kasılmanın tepe değerine ulaşma süresi

## 1. GİRİŞ

Kalp ve damar hastalıkları yaşam kalitesini düşüren ve ölümcül olması nedeniyle toplum sağlığını tehdit eden en önemli hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) raporuna göre, kardiyovasküler hastalıklar dünyada en yaygın görülen ölüm nedenidir ve yıllık 17.1 milyon kişi kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile hayatını kaybetmektedir (World Health Organization 2010).

Tüm dünyada yıllık ölümlerin yüzde 29'una, ABD'de yıllık ölümlerin yüzde 40'ına bu hastalıklar yol açmaktadır. Türkiye'de ise koroner kalp hastalığı görülme oranı 1990 yılında yüzde 5,4 iken 2000'de yüzde 8,1 seviyesine kadar artmıştır. Son 10 yıllık dönemdeki nedeni bilinen tüm ölümlerden yüzde 42' si koroner kalp hastalığı kökenlidir ve bu oran giderek artmaktadır (Sanofi-aventis 2008). Alfred Grotjahn'a göre bir toplum için en önemli hastalık en sık görülen ve en fazla öldüren hastalıktır. Bu yaklaşım ölümlerin toplum sağlığı açısından ne derece önemli olduğunu göstermektedir (Dirican ve Bilgel 1993). Ek olarak, kardiyovasküler hastalıklar için cinsiyet faktörü bu tablonun oluşum zorluğunu etkileyen en temel nedenler arasındadır. Dişilerde uygulanan menopoz dönemi sonrası hormon replasman tedavisi ile yaşam kalitesi ve süresi artırılmaktadır. Bu bulgular cinsiyet hormonlarının sistem üzerinde önemli etkiye sahip olduğunun en güzel göstergesidir (Scheuer ve ark 1987).

### 1.1. Kalbin Anatomisi

XIX. yüzyılın başlarına kadar kalp; hislerin, tutkuların, aşkın, kaynağı olarak değerlendirilmiş olmasına rağmen, bilim adamlarının, bu duyguların kaynağı olarak beyni işaret etmeleri zaman içerisinde kalbin işlevini fizyolojik boyutu ile sınırlanmıştır (Birand 2008).

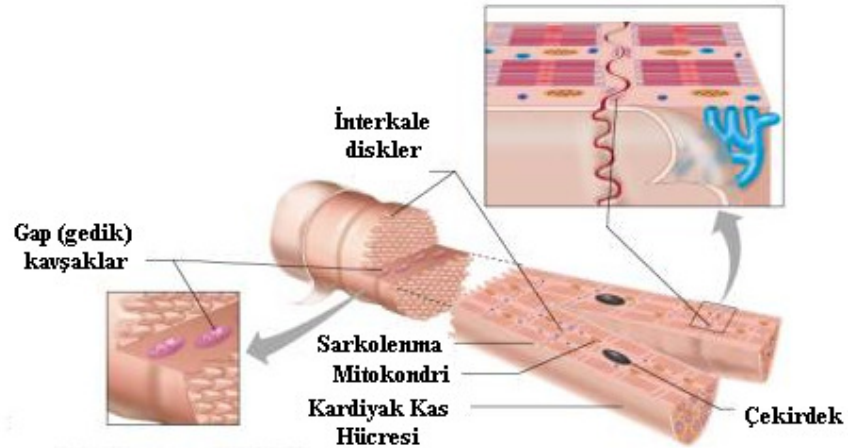
Kardiyovasküler sistem (dolaşım sistemi) vücudumuzda kanın taşınmasından sorumlu olan kalp, kan damarları ve kandan oluşan bir sistemdir. Kalp, oksijeni azalmış olan kanı venler (toplardamar) aracılığıyla alıp oksijenden zengin hale gelmesi için akciğerlere gönderen ve daha sonra tüm vücudumuza taşınması için arterlere (atardamarlara) pompalayan bir pompa olarak tanımlanabilir. Kalp, göğüs

boşluğunda, iki akciğer arasında yer alan ve mediastinum adı verilen boşluğa yerleşmiş ve hacminin 2/3'ü orta hattın solunda yer alır.

Uç noktası (apeks) aşağı, tabanı (base) yukarı bakan koni şeklinde bir organdır. Üst taraftaki iki boşluk atriumlar: Atrium dekster (sağ atrium), atrium sinister (sol atrium), ventrikül dekster (sağ ventrikül) ve ventrikül sinister (sol ventrikül) adı verilmektedir. Kalbin sağ tarafı ile sol tarafını interventriküler septum adı verilen kas bir duvar ayırır ve böylece her iki taraftaki kanın birbirine karışması önlenir.

### 1.1.1. Kalp Kası

Kalp kası tıpkı iskelet kası gibi ışık mikroskopunda çizgili karakter gösterir. Her hücrenin ortasında yer alan sadece tek bir çekirdek içerir. Lif boyları kısa olan kalp kası kendiliğinden uyarılma özelliğine sahip olması ile karakterizedir.

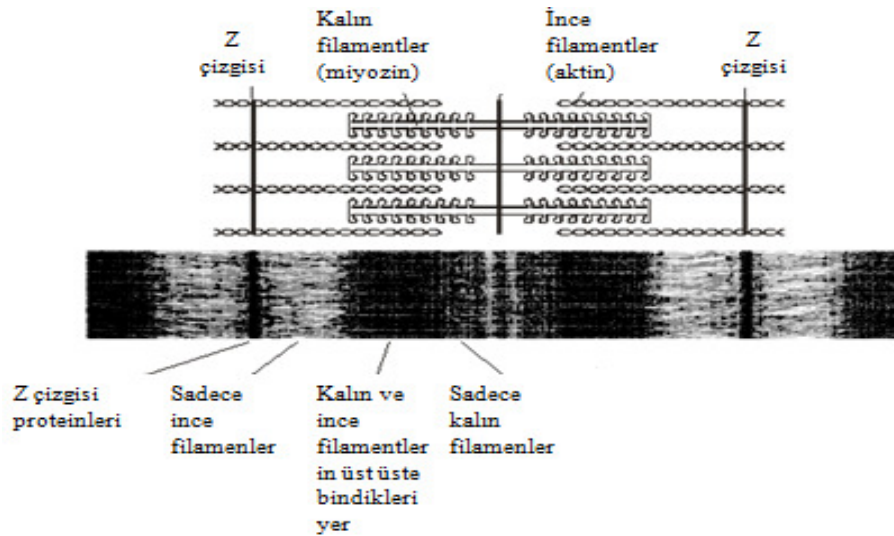


Şekil 1.1. Kalbin bir kesidi alınarak kalp de görev alan mekanizmaların gösterimi (Forsman 2008).

Kalp kasının çizgisel yapısı iskelet kasındakilere benzer ve Z çizgileri bulunur. Kalp kasında kas lifleri ile sıkı temas eden, uzun boylu mitokondriler bol miktarda bulunur. Kas lifleri dallanmış ve birbirlerine iç içe kenetlenmiş ise de bunların her biri bir hücre zarı ile sarılı tam bir birimdir. Kas lifinin bir ucu bir diğerine bağlandığında, her iki lifin zarları çok geniş katlanma dizileri ile birbirlerine paralel yerleşir. Daima Z çizgileri hizasında görülen bu alanlara interkale diskler denir. İnterkale diskler hücre hücre yapışmasını sürdürerek lifler arasında güçlü bir

birlik sağladığından, bir kasılma biriminin çekilmesi ekseni boyunca bir diğer life kolayca aktarılabilir. Komşu liflerin hücre zarları, kas lifinin disklerin her iki yanında kalan yan yüzleri boyunca oldukça uzun bir mesafeye kadar kaynaşarak, gap (gedik) kavşaklar oluşturur. Bu kavşaklar uyarımın bir kas lifinden diğerine yayılması için düşük dirençli köprüler oluşturur. Ayrıca bu kavşaklar, hücreler arasında protoplazmik köprülerin bulunmamasına karşın, kalp kasının tek bir parçasıymış gibi (sinsidyum) işlev görmesini sağlar. Kalp kasında T sistemi, memeli iskelet kasında olduğu gibi A-I kavşağı yerine Z çizgileri hizasına yerleşiktir (Ganong 1999).

Miyozin ve aktin filamentlerinin kısmen iç içe girmesi nedeniyle miyofibriller şekil 1.2.' de görüldüğü gibi birbirini izleyen koyu ve açık bantlar oluşturur. Açık renkli bantlar aktin filamentleri içerir ve I bandı adını alır. Koyu renkli bantlar ise miyozin filamentlerini ve aralarına girmiş aktin filamentlerinin uçlarını içerir ve A bandı adını alır. İki Z çizgisi arasında kalan miyofibril bölümüne sarkomer denir.



Şekil 1.2. Kalp kası kayan filament modelini oluşturan aktin ve miyozin filamentlerinin gösterimi. Açık renkli bantlar I bandını, koyu renkli bantlar ise A bandını temsil etmektedir (TCB Group 2007).

Hücre zarları interkale disklerde birbirleriyle kaynaşarak geçirgen (haberleşen) bağlantıları (gedik bağlantı) oluştururlar ki bu bağlantılar iyonların neredeyse tamamen serbestçe, difüze olmalarına izin verirler. Dolayısıyla, işlevsel



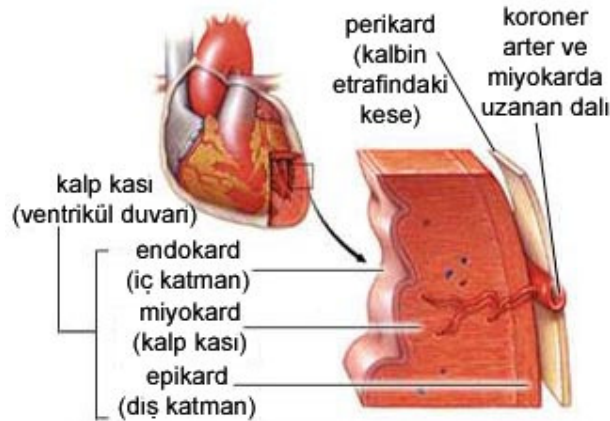
bir bakış açısıyla, iyonlar kalp kası liflerinin uzun eksenine boyunca hücre içi sıvıda kolaylıkla hareket ederler, öyle ki aksiyon potansiyelleri interkale diskleri geçerek bir kalp kası hücresinden bir sonrakine kolaylıkla ilerlerler (Guyton ve Hall 2007).

Kalbin histolojik yapısı incelendiğinde üç tabakadan oluştuğu görülür;

1) Endokardium (iç katman): Tek katlı epitel dokudan meydana gelir, kan damarları bulunmaz.

2) Miyokardium (orta katman): Kalbi besleyen koroner damarlar bulunur, dakikada 72 kez kasıldığı düşünülürse ortalama bir yetişkinde günde 100.000 den fazla kasılır.

3) Epikardium (dış katman): Perikardiyum ya da perikardiyal kese, kalbin etrafını saran çift tabakalı, kapalı, kese biçimindeki bir zar yapısıdır. Katlar arasında sürtünme önleyici perikard sıvısı vardır. Perikard sıvısı, yaklaşık olarak 5-10 ml. düzeylerinde, berrak ve soluk sarı renkte bir sıvıdır. Bu sıvı, kalp perikardiyal kese içerisinde hareket ederken sürtünmenin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Fibröz perikardiyum adı verilen sert, fibröz bağ dokusundan oluşan bir dış tabaka ile seröz perikardiyum olarak adlandırılan ince, basit skuamöz epitelden oluşmuş geçirgen (saydam) bir iç tabakadan oluşmaktadır.



Şekil 1.3. Kalbin histolojik yapısı (GATA 2006).

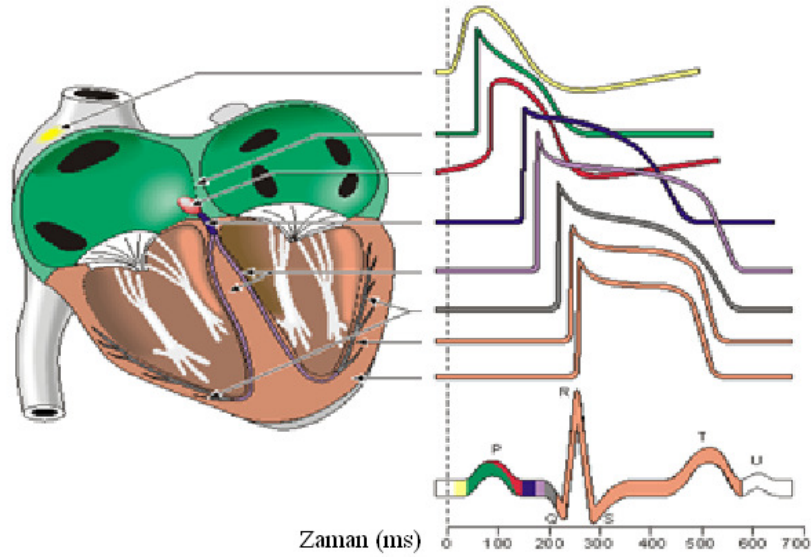
## 1.2. Kalp Kasındaki Elektriksel Olaylar

### 1.2.1. Kardiyak Aksiyon Potansiyeli

Uyarılabilen dokular, bir uyarı ile hücre zarlarının elektriksel özelliğini değiştirerek aksiyon potansiyeli oluşturan ve bu potansiyel değişiklik ile ortaya çıkan

elektriksel aktiviteyi diğer hücelere aktarırlar. Sinir hücelerinde oluşan bu elektriksel aktivitenin yalnızca iletim işi yaparken, kas hücelerindeki elektriksel aktivite mekanik bir olay olan kasılmayı başlatır. Kalp kası hücelerinde aksiyon potansiyeli kasılmayı tetiklemekle kalmayıp kasılma boyunca varlığını devam ettirerek kasılmayı garanti altına alır. Kalp aksiyon potansiyeli 200-300 ms dir ve bu süre sinir veya iskelet kasında ise yaklaşık olarak 1 ms kadardır (Cranefield 1977). Kalbin farklı bölgelerinden alınan aksiyon potansiyellerinin zamana göre bileşmelerinin alınması ile kalbin elektriksel değişimini temsil eden Elektrokardiyogram (EKG) grafiği elde edilir (Şekil 1.4).

Ventrikül kasından kaydedilmiş aksiyon potansiyelinin potansiyel fark değişim değeri yaklaşık 105 mVdur. Yani hücre içinin dışına göre potansiyel farkı her atım sırasında ve atımlar arasında yaklaşık -85 mV olan oldukça negatif değerinin üzerine çıkarak, düşük bir pozitif değer olan yaklaşık +20 mV ulaşır (Guyton ve Hall 2007).

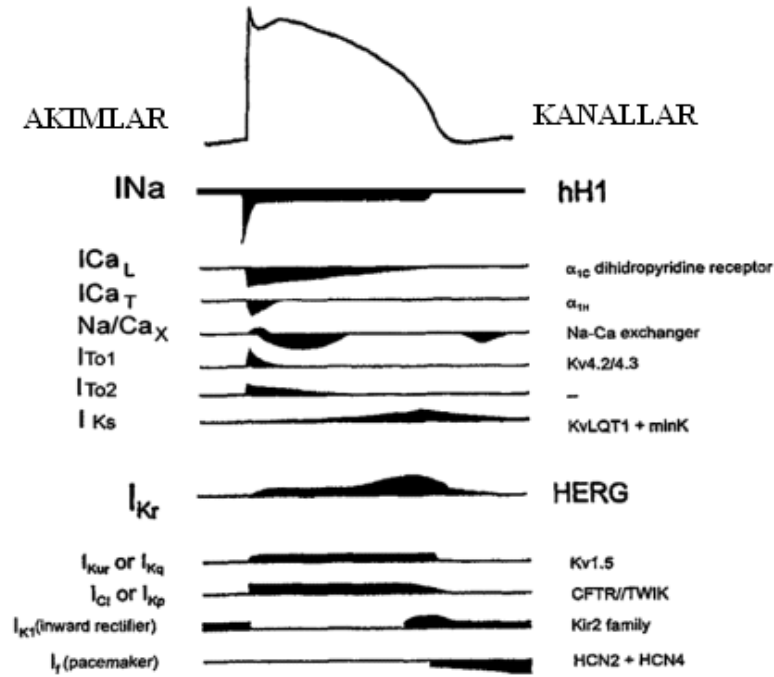


Şekil 1.4. Kalbin farklı bölgelerinden kaydedilen aksiyon potansiyellerinin karşılaştırmalı gösterimi ve EKG sinyalinin de karşılık gelen aksiyon potansiyellerinin gösterimi (Katz 1992).

Otoritmi öncelikli olarak kalbin sağ atriumunda bulunan sinoatriyal düğüm adı verilen kalpteki özel doku alanları sağlar. Kalpte iletim yolağı: sinoatriyal düğümünden başlayan atrio-ventriküler düğüm, his demeti, sağ-sol demet dallanması ile süren ve purkinje liflerinde sonlanan bir sistemdir.

## 1.2.2. Aksiyon Potansiyelinde Rol Alan İyonik Akımlar

Tek bir kalp hücrelerinin dinlenim zar potansiyeli yaklaşık olarak -85 ile -90 mV arasında değişir. İskelet kası ve sinir hücrelerinde olduğu gibi, kalp kasında da depolarizasyon hızla gelişir ve bir tepe yapar, zar potansiyeli tekrar başlangıç değerine inmeden önce ise bir plato dönemi görülür. Başlangıç hızlı depolarizasyonu (faz 0) iskelet kası ve sinir hücrelerinde olduğu gibi voltaj kapılı  $\text{Na}^+$  kanallarının açılışına bağlıdır. Hızlı depolarizasyonu takiben gözlenen kısa ama hızlı repolarizasyon fazından bir çeşit voltaj duyarlı potasyum kanalı sorumludur ( $I_{\text{to}}$ ). Daha sonraki uzun plato (faz 2) yavaş açılan fakat göreceli uzun süre açık kalan voltaj bağımlı  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarına bağlıdır (L tipi  $I_{\text{Ca}}$ ). Dinlenim zar potansiyeline iniş (faz 3) olan son repolarizasyon (faz 4)  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarının kapanıp  $\text{K}^+$  un çeşitli tip  $\text{K}^+$  kanallarından hücre dışına akışı sonucu meydana gelir ( $I_{\text{K1}}$ ,  $I_{\text{Kur}}$ ,  $I_{\text{Kr}}$ ,  $I_{\text{Ks}}$ ) (Şekil 1.5) (Ganong 1999).



Şekil 1.5. Aksiyon potansiyelinin evreleri ve bu evrelerden sorumlu olan akımlar (Gintant ve ark 2006).

Aksiyon potansiyelin (AP) yükselme fazı olarak değerlendirilen faz 0  $\text{Na}^+$  kanallarının hızlı bir şekilde aktive olması ve  $\text{Na}^+$  iyonlarının hücre içine girmesi sonucu Hodgkin çevrimi ile açıklanan “hep ya da hiç” yasasına göre aksiyon

potansiyelinin depolarizasyon fazı oluşur. Zar üzerinde yer alan hızlı  $\text{Na}^+$  kanallarının aktivasyonu ile oluşan hızlı  $\text{Na}^+$  akımları ( $I_{\text{Na}}$ ) (Şekil 1.5), AP'nin başlangıcındaki hızlı depolarizasyon fazından sorumludur böylece zar potansiyelinin elektronegatif değerlerden elektropozitif değerlere ulaşmasına sebep olmaktadır.

Aksiyon potansiyelinin (AP) depolarizasyon evresini takip eden erken repolarizasyon evresi olarak adlandırılan (faz 1) kısa süreli ve hızlı bir repolarizasyon evresidir. Sodyum geçirgenliğinin azalması ile birlikte dışarı doğru geçici  $\text{K}^+$  akımları (transient outward  $\text{K}^+$  current;  $I_{\text{to}}$ ) bu evrede rol alan nerdeyse tek akımdır (Şekil 1.5). Adıyla eşlenik bir şekilde oldukça hızlı aktive olan ve sonrasında inaktive olan  $I_{\text{to}}$ 'nun başlıca iki alt bileşeni olduğu ileri sürülmektedir; birincisi  $\text{K}^+$  seçici, hızlı aktivasyon gösteren ve voltaj bağımlı inaktive olan 4-aminopridin (4-AP)-duyarlı  $I_{\text{to1}}$ , ikincisi ise 4-AP-duyarsız olmakla birlikte etkinliğinin  $[\text{Ca}^{+2}]_i$  değişikliklere bağlılık gösterdiği tespit edilmiştir ( $I_{\text{to2}}$ ) (Snyders 1999, Marbán 2002).

Aksiyon potansiyelinin plato evresi olarak adlandırılan faz 2, miyosit aksiyon potansiyelini diğer uyarılabilir hücrelerin aksiyon potansiyellerinden ayıran evresidir. Bu fazda zar potansiyeli yaklaşık olarak 100 ms kadar sıfır veya sıfıra yakın olan voltaj değerlerinde sabit kalır. Aksiyon potansiyelinin plato fazında etkin olan akımlar; içeriye doğru L-tipi  $\text{Ca}^{+2}$  kanalları tarafından taşınan kalsiyum akımı ( $I_{\text{CaL}}$ ) ve dışarıya doğru olan  $\text{K}^+$  kanalları tarafından taşınan gecikmiş doğrultucu akımdır ( $I_{\text{K}}$ ). Dışarıya doğru olan  $I_{\text{K}}$  akımını 3 farklı bileşene ayırabiliriz; çok hızlı ( $I_{\text{Kur}}$ ), hızlı ( $I_{\text{Kr}}$ ) ve yavaş ( $I_{\text{Ks}}$ ) gecikmiş doğrultucu akımlar. Bu akımların ayırımında farklı kinetiklere sahip olmasının yanı sıra farmakolojik ajanlara karşı sergilenen farklı davranış özellikleri değerlendirilmektedir (Şekil 1.5) (Tamargo ve ark 2004).

Plato fazının sonlarına doğru kalsiyum kanallarının inaktivasyonundan dolayı  $I_{\text{Ca}}$  zamanla azalır. Buna karşılık plato fazının sonunda dışarı doğru olan gecikmiş doğrultucu akım yani  $I_{\text{K}}$  maksimum değerine ulaşır. Sarkolemma dinlenim zar potansiyeline hızlı bir şekilde geri dönmeye başlar (Şekil 1.5).

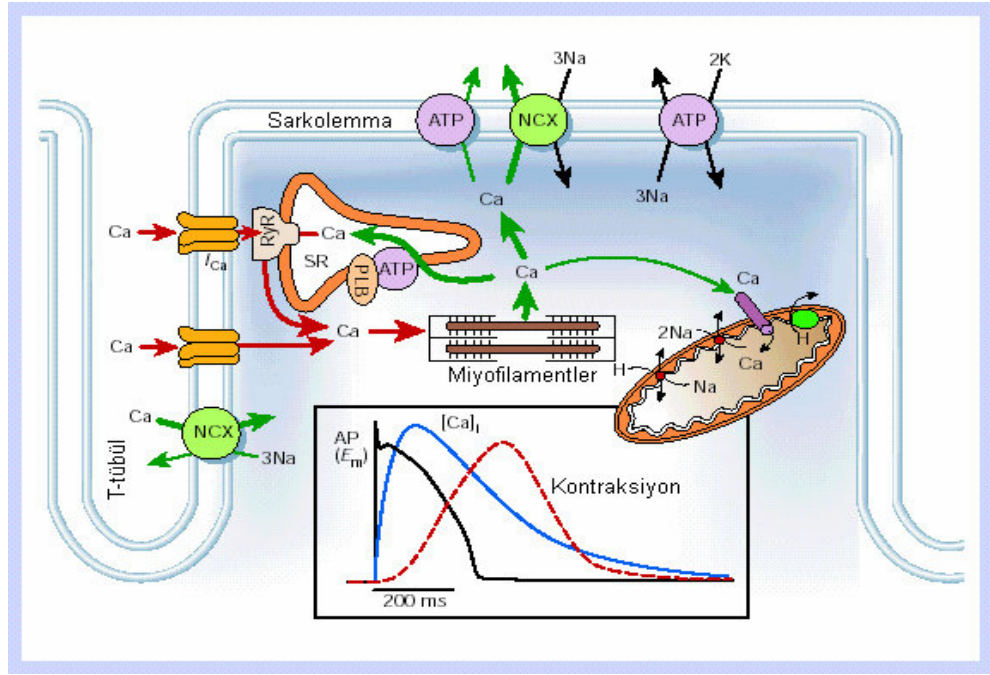
Aksiyon potansiyelinin son everesi faz 4 olarak adlandırılır. Sarkolemma'nın dinlenim durumuna döndüğü evredir. Dinlenim durumunda zar  $\text{K}^+$  iyonlarına yüksek geçirgenlik gösterir böylece dinlenim zar potansiyeli potasyumun denge

potansiyeline yakın değerlerde olur. Dinlenim zar potansiyelinin ve aksiyon potansiyelinin oluşumuna katkıda bulunan çeşitli pompalar ve değiş tokuş mekanizmaları da bulunmaktadır. Bu pompalar ve değiş tokuş mekanizmaları dinlenim durumundaki iyon dengesinin devamlılığını sağlamaktadır.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pompası üç  $\text{Na}^+$  iyonunun hücre dışına atarken, iki  $\text{K}^+$  iyonunun da hücre içine hareketini sağlar.  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$  değiş-tokuşçusu (NCX), bir  $\text{Ca}^{+2}$  iyonunu hücre dışına taşırken, buna karşılık üç  $\text{Na}^+$  iyonunu hücre içine taşırmaktadır. Bu işlemde  $\text{Na}^+$  kimyasal gradyentini kullanarak  $\text{Ca}^{+2}$  hücre dışına atılımını sağlamaktadır ve ters yönlü olarakta çalışabilmektedir. Sarkolemmal  $\text{Ca}^{+2}$  pompası ise ATP kullanarak hücre dışına  $\text{Ca}^{+2}$  iyonu taşırmaktadır (şekil 1.5).

### 1.2.3. Uyarılma-Kasılma iftlenimi

İyonlar hiç şüpesizki kalbin çalışmasında önemli roller alırlar. Bunların içerisinde en önemli olanı kalsiyum iyonudur. Sarkolemmanın elektriksel olarak uyarılmasıyla başlayıp kalbin kasılması ile son bulan olaylar zincirine uyarılma-kasılma çiftlenimi (UK) denir.

Kalsiyumun kalbin odacıklarının kasılıp gevşemesinde hayati rol üstlenir. Miyositinlerde voltaja duyarlı iki tip  $\text{Ca}^{+2}$  kanalı (L ve T tipi) vardır. Kalsiyum akımı ( $\text{I}_{\text{Ca}}$ ) depolarizasyon ile aktive olur, fakat kalsiyuma bağlı inaktivasyon aksiyon potansiyeli esnasındaki sitozola mevcut olan kalsiyum miktarına bağlıdır. T tipi kanal akımları genellikle patolojik durumlar altında gözlemlenmesi nedeni ile kalpteki en önemli kalsiyum kanalı L-tipi kalsiyum kanallarıdır. Bu kanallar aracılığı ile hücre içine bir miktar  $\text{Ca}^{+2}$  girmesi ile sarkoplazmik retikulumun (SR) yüzeyindeki ryanodin reseptörleri (RyRs) aracılığı ile sitozole çok daha büyük miktarda  $\text{Ca}^{+2}$  salınmasına neden olur. Böylece sitozolik serbest  $\text{Ca}^{+2}$  konsantrasyonu ( $[\text{Ca}^{+2}]_i$ ) artar. Kalsiyumun SR'dan salınımının temel mekanizması “ $\text{Ca}^{+2}$  tetikli  $\text{Ca}^{+2}$  salınımı” (CICR) olarak adlandırılmaktadır (Bers 2002).



Şekil 1.6. Ventriküler miyositlerdeki hücre içi kalsiyum mekanizması. Grafikte aksiyon potansiyeli, zamanla  $[Ca^{+2}]_i$  seviyesinin değişimi ve kasılmanın zamansal değişimlerini göstermektedir (Bers 2002).

Sitozoldeki  $[Ca^{+2}]_i$  artması ile  $Ca^{+2}$ 'un troponin C miyofilamentine bağlanmasıyla kontraktıl makine adı verilen aktin-miyozin kompleksini harekete geçirmesiyle kasılma başlar. Kasılma sonrası gevşeme süreci için  $[Ca^{+2}]_i$  düşmesi gerekmektedir.  $Ca^{+2}$ 'un SR  $Ca^{+2}$ -ATPaz pompası (SERCA) ile SR içine geri alınması,  $Ca^{+2}$ -ATPaz pompası, Sarkolemmal  $Na^+/Ca^{+2}$  değiş tokuşçusu (NCX) ve mitokondriyal tekyönlü  $Ca^{+2}$  taşınımı ile hücre dışına atılmasıyla hücrede  $[Ca^{+2}]_i$  dinlenme seviyesine düşer. Bu aşamada  $Ca^{+2}$  troponinden ayrılır ve böylece kas başlangıçtaki dinlenme durumuna geri döner (Bers 2002).

### 1.3. Kalp Kasının Mekanik Aktivitesi

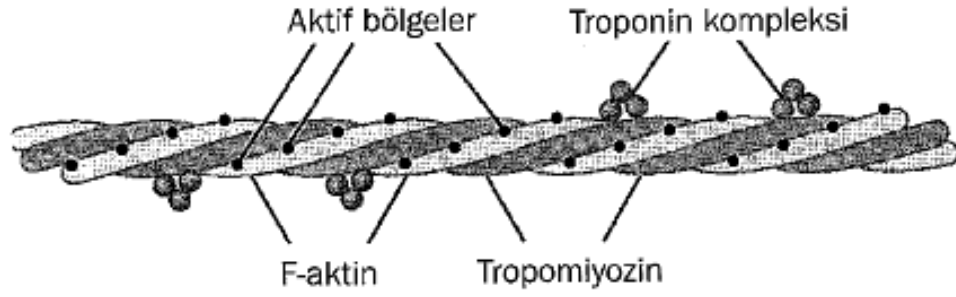
Bir kalp devri, kalbin kan ile dolduğu, diyastol adı verilen bir gevşeme döneminden ve bunu izleyen, sistol adı verilen bir kasılma döneminden meydana gelir. Diastolün geç evresinde atriyumlar ve ventriküller arasındaki mitral ve triküspit kapaklar açık, aortik ve pulmoner kapaklar kapalıdır. Kan, diastol boyunca kalbe akarak atriyumları ve ventrikülleri doldurur. Doluş hızı, ventriküller gerildikçe azalır ve özellikle kalp hızı yavaş olduğu zaman atrioventriküler kapakların yaprakları kapalı konuma doğru itilir. Atriyumların kasılması ventriküllere bir miktar ek kan

gönderir, fakat ventrikül dolununun yaklaşık %70'i diastol esnasında meydana gelmektedir. Ventrikül sistolünün başlangıcında ise mitral ve triküspit kapanır. Başlangıçta, ventrikül kası göreceli olarak az kısılır, fakat ventrikül içindeki kana kasılan kalp kasının baskı yapmasıyla ventrikül içi basınç hızla yükselir. Bu izovolümetrik ventriküler kasılma devresi yaklaşık 0,05 saniye sürer ve sol ventrikülde yükselen basınç aortadaki basıncı (80 mmHg; 10,6 kPa), sağ ventriküldeki basınç pulmoner arterdeki basıncı (10 mmHg) aştığı zaman aorta ve pulmoner arter kapakları açılır, bu evre sonlanarak ventrikül fırlatma fazı başlar. Ventrikül kası tamamıyla kasılınca daha önceden zaten düşmeye başlamış olan ventrikül basıncı hızla azalır, aort ve pulmoner kapaklar kapandığında ise ventriküllerin izovolümetrik gevşeme devresi başlar. Ventriküllerin izovolümetrik gevşeme devresinde ventrikül kası tamamıyla kasılınca daha önceden zaten düşmeye başlamış olan ventrikül basıncı hızla azalır. Ventrikül basıncı atriyum basıncının altına düştüğü zaman izovolümetrik gevşeme sonlanır ve mitral, triküspit kapaklar açılarak ventrikülün dolumu başlar (Ganong 1999).

Kalbin gelen kanın hacminde meydana gelen değişikliklere karşı gösterdiği iç kaynaklı uyum sağlama yeteneğine, kalbin Frank-Starling yasası adı verilir. Bu yasa temel olarak, kalp kası dolma sırasında ne kadar çok gerilirse, kasılma kuvvetinin ve aorta pompalanan kanın miktarının da o kadar büyük olacağı anlamına gelir (Guyton ve Hall 2007).

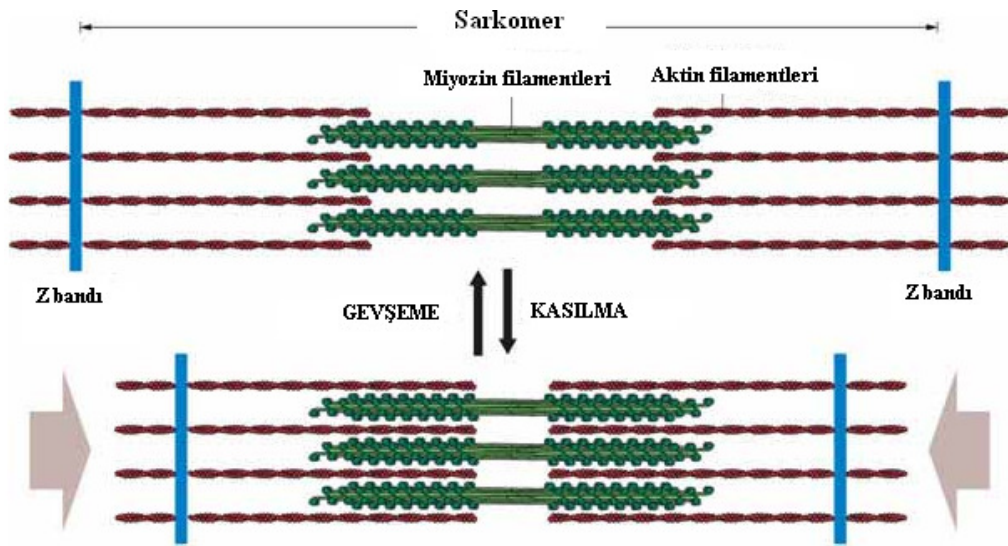
### **1.3.1. Kasılma-Gevşeme Çevrimi**

Aktin ve miyozin filamentleri arasındaki ilişkiyi titin adı verilen çok sayıda filamentöz molekül sağlar. Vücutta tanımlanmış en büyük protein moleküllerinden biridir. Filamentöz olduğu için oldukça esnektir. Bu esnek titin molekülleri, miyozin ve aktin filamentlerini yerinde tutan bir iskelet görevi yapar. Aktin filamentleri tropomiyozin denen farklı bir protein de içerir. Tropomiyozin F-aktin sarmalının kenarları etrafına spiral olarak sarılmıştır. Dinlenim durumunda tropomiyozin molekülleri aktin ipliklerinin aktif bölgelerini kapatır, böylece aktin ve miyozin arasında kasılmaya neden olacak çekimi engeller (Guyton ve Hall 2007).



Şekil 1.7. Tropomyozin molekülleri. Her bir tropomyozin molekülünün bir ucuna kasılmayı başlatan troponin kompleksi tutunmuştur (Guyton ve Hall 2007).

Sitozoldeki  $[Ca^{+2}]_i$  artması ile miyoflamentlerin mekanik kasılma sürecini başlatır, aktine sıkıca bağlı olan troponin I miyozin başlarının aktine bağlanma noktalarını örmüştür  $Ca^{+2}$ 'un troponin C ile bağlanmasıyla troponin I'nın aktinle olan bağımlı zayıflatarak aktin üzerinden ayrılmasını sağlar. Troponin zayıf bağlı üç protein alt biriminden; troponin I, troponin T ve troponin C den oluşmuş bir komplekstir ve tropomyozin de aktin filament üzerinde kayarak bağlanma noktalarının ortaya çıkmasına neden olur. ATP' nin hidrolizi daha sonra miyozin başının konformasyonu değiştirir ve aktin filament üzerindeki bağlanma noktasına bağlanmasını sağlar ve kasılma gerçekleşir.



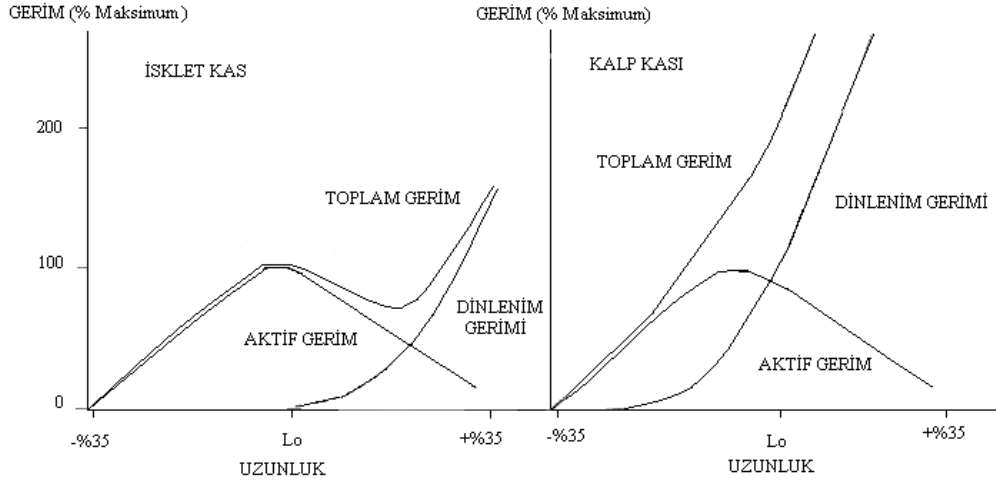
Şekil 1.8. Kasılma mekanizması (Carol 2009).



### 1.3.2. Starling Yasası, Pasif ve Aktif Gerim

Doğrudan uyarılan kalp kası, bağlı olduğu bölgeler üzerinde, gelişen gerilmeye eşit bir kuvvet uygular. Kasılma sırasında kasın boyu sabit tutulursa (izometrik kasılma), kas zamanla değişen bir kuvvet oluşturur. Kasa uygulanan kuvvet sabit tutulursa, kas boyunda zamansal bir değişim (izotonik kasılma) gözlenir.

Kasın dinlenim halinde oluşturduğu gerginliğe pasif gerim ve dinlenim gerimi denir. Aktivasyonla birlikte kasılmaya, yani kısalmaya çalışan kasın izometrik koşullarda oluşturduğu gerime ise toplam gerim denir. Oluşan toplam gerim ile pasif gerim arasındaki farka ise aktif gerim (developed force) adı verilir. Kasılma sırasında ölçülen toplam gerim, aktif ve pasif bileşenlerden oluşmaktadır. Aktif gerimin maksimum olduğu sarkomer uzunluğu ( $L_0$ ) ve onun altındaki uzunluklarda, aktif gerim kasın uzunluğu ile oldukça doğrusal (linear) bir değişim gösterirken, pasif gerim doğrusal olmayan bir değişim göstermektedir (Grafik 1.1) diyastol sırasında ventrikül ne kadar kan dolmuş ise, kalp çapı artmakta (yani kas boyu uzamakta) doğan aktif gerim de o ölçüde artmaktadır (Starling yasası). Pasif gerim kalp kasının kararlı durumda (steady-state) sahip olduğu gerim olup, diyastolik gevşekliliği, yani kalbin kan ile dolabilirliğini gösterir (Grafik 1.1) (Katz ve Tada 1972).



Grafik 1.1. İskelet (sol) ve kalp (sağ) kaslarının aktif-pasif gerim ilişkisinin karşılaştırılması şeklinde gösterilmiştir (Katz 1992).

Kısaca, kalp kasında kasılma mekanizması iskelet kasına benzerlik göstermesine rağmen, kalp aksiyon potansiyelinin süresinin iskelet kasına göre daha

uzun olmasından ve kasılmayı kontrol altında tutmasından dolayı, kalp kasında iskelet kasından farklı bazı sonuçlar ortaya çıkar (Katz 1992). Örneğin, AP süresi uzun olan kalp kasında, uyarı frekansının artması ile mekanik toplama ve tetanik kasılma gözlenemez. Ayrıca, sarkomer boyu, büyük ölçüde ön yükleme (preload) tarafından, yani diyastol sırasında kalbe dönen kan bir önceki sistol sırasında ventrikülden kalan kan hacmi ile belirlenir. Bunlara ek olarak, kalp kasında, hücre dışı ortamın kollajenden zengin olması ve hücre içi organellerin iskelet kası hücrelerine göre farklı yapı ve dağılımda olması, kalp kasını iskelet kasına göre daha sert yapar. Bu sertlik sonucu, kalp kası uzamaya karşı büyük bir pasif gerilme ile direnir (Grafik 1.1) Aynı şekilden görüldüğü gibi, aktif gerimin maksimum olduğu referans uzunluğunun ( $L_0$ ) her iki yanında, aktif gerim azalırken, pasif gerim iskelet kasından farklı olarak  $L_0$  dan çok küçük uzunluklarda da kendini göstermektedir.

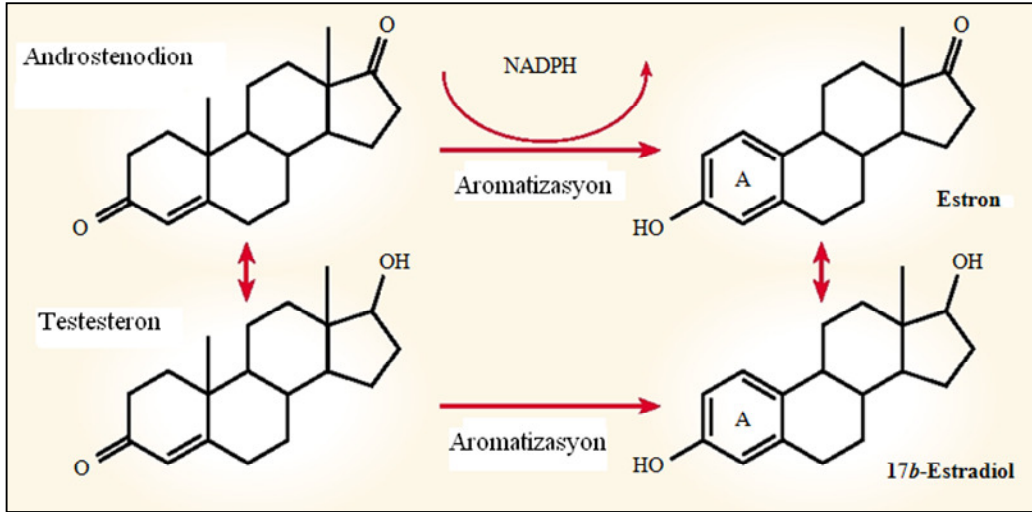
#### **1.4. Östrojen**

Endokrin bezler, kan dolaşımı içine salgıladıkları hormon adı verilen endojen aktif maddelerle, genellikle kendilerinden uzaktaki belirli hücrelerin çalışmasını düzenleyen yapılardır. Hormonların fizyolojik fonksiyonları genelde dört olayın düzenlenmesine yöneliktir: (i) iç ortamın değişen dış koşullara uygun şekilde optimal düzeyde sürdürülmesinde (su ve elektrolit dengesi, asid-baz dengesi, kan basıncı, vücut sıcaklığı, kas, yağ dokusu ve kemik kitlesi gibi ), (ii) enerji tüketimi, kullanımı ve depolanması, (iii) üreme ve (iv) büyüme ve gelişme (Kayaalp 2009).

##### **1.4.1. Biyosentezi**

Doğal östrojenler 17  $\beta$  Estradiol, estron ve estriol kolesterolden türemiş  $C_{18}$  steroidlerdir. 3 numaralı karbondan bir  $-OH$  grubu ve 17 numaralı karbondan  $\beta-OH$  grubu içerir. Kolesterol, lipoprotein reseptörlerine bağlandıktan sonra steroidojenik hücreler tarafından tutulur, depolanır ve steroid sentez bölgelerine hareket eder. Bu intrasellüler hareket sitoskeleton ve sterol taşıyıcı protein-2 gibi intrasellüler taşıyıcı proteinler ile kolaylaştırılır. Karbon atomlarının 27 den 18 e düşürülmesi ile farklı steroidler meydana gelir. Östrojen yapımının son basamak aromatisasyondur. Bu reaksiyon P450 aromotaz monooksijenaz enzim kompleksi ile katalize edilir. Birbirini izleyen 3 hidroksilasyon reaksiyonlarıyla öncül testosteron ve

androstenediondan estron ve estradiol oluşmaktadır. Hidroksilasyonun son basamağı aromatisasyonur enzimatik etkiye gerek yoktur (Gruber ve ark 2002).



Şekil 1.9. Östrojen yapımı (Gruber ve ark 2002).

Tüm steroid hormonlarda, yapıda A-D olarak işaretlenmiş 4 adet halkanın yer aldığı siklopentanoperhidropentren halkası müşterektir. İlave karbonlar C10, C13 konumuna veya bir yan zincir şeklinde C17 konumuna eklenebilirler. Steroid hormonlar prekürsörleri ve metabolitleri, substitüe grupların sayı ve tipleri, çifte bağlarının sayı ve konumu ve stereokimyasal konfigürasyonlarına göre farklılık gösterir. 10 ve 13' cü konumlardaki açılmal metil grupları halka sisteminin önünde çıkıntı yapar ve referans noktaları olarak hizmet verirler. Bu gruplar ile aynı düzlemdeki nükleer substitüsyonlar  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak tayin edilirler ve çizimlerde solit çizgiler ile temsil edilirler. Halka sistemine ait düzlemin arkasında çıkıntı yapan takılar trans veya  $\alpha$  olarak isimlendirilirler ve kesintili bir çizgi ile temsil edilirler. Steroid hormonlar, bir adet açılmal metil grubu (18 karbonlu östron), 2 adet açılmal metil grubu (19 karbonlu androstan) veya 2 adet açılmal grup, artı 17. konumda 2 karbonlu yan zincir (21 pregnan) içermelerine göre isimlendirilirler (Granner ve ark 1993).

#### 1.4.2. Vücutta Östrojenin Taşınımı

Gen ekspresyonunu uyararak steroid yapıdaki hormonlar yağda çözünebilir yapıdadırlar. Genellikle yağda çözünür moleküller hedef hücrede oluşturduğu değişiklikler yavaş ve uzun süren yanıtlara yol açarlar. Bu tip uzun süreli etkileşimler

hücre büyümesi ve farklılaşma süresince önem taşımaktadırlar. Hormonlar kan dolaşımı yolu ile kendilerinden oldukça uzakta bulunan hücreleri etkiler. Ancak, yağda çözünen moleküller ancak özel taşıyıcı proteinlere bağlanmak suretiyle kan içinde taşınırlar.

Tüm steroidlerin yapı taşı kolesterol olup benzer kimyasal yapıya sahiplerdir. Hidrofobik karakterleri nedeniyle hedef hücreye kadar taşıyıcı bir protein yardımıyla taşınırlar. Hedef hücrede taşıyıcı proteinden ayrılır, yağda çözünen karakterde olduğu için hedef hücrelerin zarların kolayca geçer. Hücre içinde yerleşmiş olan Östrojen reseptörleri, inaktif durumda iken DNA bağlanma bölgesini bloke edecek şekilde bir inhibitör proteine bağlanmıştır. Bu inhibitör protein ile reseptörün oluşturduğu yapıya hormonun bağlanması, inhibitör proteinin buradan ayrılmasına neden olur. Böylece yeni oluşan hormon reseptör kompleksi aktifleşir ve DNA' da yer alan özel bir düzenleyici gen bölgesine bağlanarak belirli genlerin transkripsiyonunu sağlar. Östrojen hormona verilen cevap iki basamakta gerçekleşir, özel genlerin transkripsiyonunun direkt olarak tetiklenmesi birinci cevap daha sonra bu genlerin ürünlerinin diğer genleri aktive etmesiyle gecikmiş ikinci cevap oluşur (Güneş 2003).

#### **1.4.3. Östrojenin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hemen hemen tüm fizyolojik sistem parametreleri üzerinde cinsiyetin sistem davranışını belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. Ek olarak stres koşulları altında kalan dişi ve erkek denekler için sistem üzerinde gözlenen yanıt ve hasar miktarları da farklılık gözlenmektedir (Ayaz ve ark 2007). Klinik ve epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre erkek ve dişilerin çeşitli kalp tranvalarına karşı farklı miyokardiyal adaptasyon sergilemektedirler. Kalp yetersizliği tanısı koyulduktan sonra dişilerin erkeklerden daha uzun yaşadığı, miyokardiyal enfarktüs sonrası kadınlar erkeklere oranla daha fazla klinik kalp yetmezliği sergilemektedir. (Kimmelstiel ve Konstam 1995). Aynı yaştaki erkek sıçanların kalp ağırlıkları ve vücut ağırlıkları dişi sıçanlarla karıştırıldığında daha fazladır. Kardiyak uyarılma-kasılma çiftleniminde gözlenen farklılıkların ergenlik dönemimden sonra ortaya çıkması ise, bu farklılıklarda muhtemelen seks hormonlarının rolü olduğunu işaret etmektedir (Leblanc ve ark 1998).

Androjen reseptörler oldukça geniş bir alana yayılmışlardır aortada, periferel damarlarda, atrial ve ventriküler memeli hücrelerinde bulunur (McGill ve Sheridan 1981) ve son zamanlarda normal erkek ve dişilerin ventriküllerinde bulunduğu tespit edilmiştir (Marsh ve ark 1998). Menopaza girmiş dişiler de östrojen salınımının azalması ile kroner kalp hastalıklarına yakalanma riski artmaktadır. Bu da gösteriyor ki östrojen kroner kalp hastalıklarına yakalanma riskini azaltmaktadır (Enserink 2002, Ho ve Mosca 2002, Subbiah 2002, Ren ve ark 2003). Tüm bu bulgulara ek olarak erkeklerin ise atriyal fibrilasyona girme ve ani kalp ölümleri riskleri de kadınlardan daha yüksek olmaktadır (Wolbrette ve ark 2002). Östrojenler için kalp kası hedef organ olabilir (Jiang ve ark 1992a, Eckstein ve ark 1994, Sitzler ve ark 1996). Dişilerin sahip oldukları uzun QT aralığı ve T dalgası genliğinin düşüklüğü erkekler ile karşılaştırıldığında daha uzun repolarizasyon süresine sahip olmalarını açıklamaktadır (Bidoggia ve ark 2000). Gonadal steroidlerin etkilerini araştırmayı hedefleyen çalışmalar, kalp kası üzerindeki etkilerini çoğunlukla aksiyon potansiyeli repolarizasyon fazı ve aritmi oluşumları üzerinde yoğunlaşmaktadır. Klinik bulgular ışığında kadınların erkeklerle karşılaştığında daha uzun QT aralığına sahip olmakla kalmayıp aynı zamanda Torsades de Pointes (TdP) geliştirme riskinin de özellikle ilaç kullanımları sırasında daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte kadınlarda gözlenen ilaç bağımlı TdP oranları % 65-75 arasında gerçekleşmektedir (Pham ve ark 2002, Abi ve ark 2004).

Klinik ve deneysel araştırmalara göre overian hormonların özellikle 17 beta estradiolün insanda kroner kalp hastalıkları riskini azalttığını göstermiştir (Bush ve ark 1987, Colditz ve ark 1987, Godsland ve ark 1987, Henderson ve ark 1988). Bu kardiyoprotektif etki, gelişmiş bir lipid profili ile ilişkilendirilmektedir (Gruchow ve ark 1988, Matthews ve ark 1989). Ovaryen hormonlar vasoaktiftir. Hayvanlarda in vitro çalışmalarda kroner ve periferel damarlarda 17 beta estradiol vazodilasyon etki göstermiştir (Raddino ve ark 1986, Magness ve Rosenfeld 1989, Jiang ve ark 1992b, White ve ark 1995, Ogata ve ark 1996). Östrojenin nitrik oksit üretimini ve insülin direncini arttırdığı gözlenmiş ki bunu dolaylı olarak kardiyak fonksiyonları etkileyerek yapmış olabilir (Muck ve ark 1994, Tchernof ve ark 1998). Kadınlardaki kroner genişleme ile 17 beta estradiolün anti iskemik etkisi de olabilir (Rosano ve ark 1993). Kastrasyon yapılmış erkek sıçanların ventriküler miyositlerinde

dihydropyridine reseptörünün ekspresyon seviyesi %50 azalmış, kasılma tepe değerine çıkış süresi %16 artmış ve  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$  değiş-tokuşusunun gen ekspresyonu %80 azalmıştır. Testosteron tedavisi ile bu değerler kontrol seviyelerine geri dönmüştür. Bu kayıtlara göre androjenler izole sıçan miyositlerinde L tipi kalsiyum kanalları ve  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$  değiş-tokuşusunun ekspresyonunda düzenleyici bir rol üstlenmiştir (Golden ve ark 2003).

Bu tezde dişilik hormonu olan 17-beta Estradiol'ün erkek sıçan kalp kası dokusunda uyarılma-kasılma çiftleniminin parçalarını oluşturan aksiyon potansiyeli ve kasılma yetisi üzerine etkilerinin sol ventrikül papiller kas demeti üzerinden alınan kayıtlar aracılığı ile araştırılması amaçlanmaktadır. Dişilerde ki ovaryen hormonlar vazoaktif ve kronik kalp hastalıklarına yakalanma riskini azaltmaktadır. Bir ovaryen hormon olan 17 beta estradiolün erkek sıçan kalbi üzerine olan etkileri elektrofizyolojik yollar ile incelenerek cevapları kaydedilecektir. Böylece literatürde halen tartışmalı olan seks steroidlerinin erkek sıçan kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri araştırılacak olup bulgular sadece klinik uygulamalar için yararlı sonuçlar elde edilmesini sağlamakla kalmayıp aynı zamanda da uygulanacak tedavilerin geliştirilmesine de katkıda bulunacaktır.

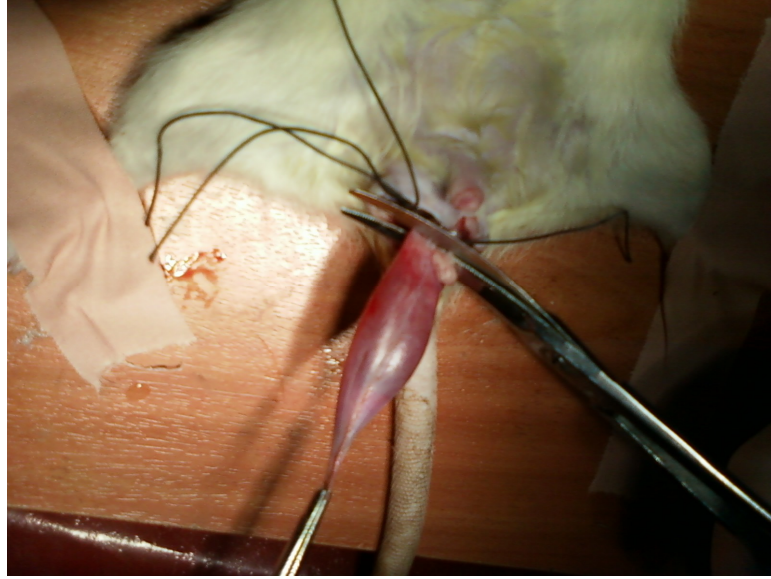
## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi etik kurulu (26.01.2010 tarih ve 2010/005 sayılı karar) izniyle Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Ağırlıkları 300-400 gr arasında olan yetişkin (3 aylık) toplam 27 adet erkek Wistar-Albino türü sıçanlar rastgele seçilerek kullanıldı. Rastgele seçilen sıçanlar deney sürecinde (4 hafta) kafes başı beş hayvan olacak şekilde, sabit sıcaklık ( $22\pm 2$ ), nem (% 51) ve 12 saat aydınlık/karanlık döngüsüne sahip bir ortamda takip edildi. Deney süresince yem ve su kısıtlaması yapılmadı. Aksi belirtilmedikçe deneyde kullanılan tüm kimyasallar Sigma-Aldrich (Germany) den temin edilmiştir.

### 2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması

Toplam 27 adet erkek deney hayvanından 4 adet deney grubu oluşturuldu. Kontrol grubunu herhangi bir müdahale yapılmaksızın bir aylık deney süresince bekletilen 4 aylık 5 adet erkek (Kon) sıçandan oluşturuldu. İkinci grup ise kastrasyon grubu (E-) olarak değerlendirilmiş 3 aylık 8 adet erkek sıçandan kuruldu. 17 beta estradiolün erkek kalp dokusu üzerindeki etkilerinin araştırılması için kastrasyonu takiben 3 aylık 8 adet erkek den (EÇ) kurulan gruba 17 beta estradiol i.p. enjeksiyonu 30 gün boyunca her gün ağırlıkları tartılarak  $5\mu\text{g}/100\text{g}/\text{gün}$  dozunda uygulandı. Son grup, 17 beta estradiolün taşıyıcısı olan susam yağının ölçüm yapılan sistem üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak için 3 aylık 6 adet erkek sıçandan (ET) kurulmuş olup susam yağı i.p. enjeksiyon ile 30 gün boyunca her gün tartılarak  $0.1\text{ ml}/100\text{g}/\text{gün}$  dozunda uygulandı. Deney süresince (30 gün) sıçanların vücut ağırlıkları ve kan şekeri değerleri kayıt altına alındı. Seks steroidleri üretimini engellemek amacı ile cerrahi olarak gonadların çıkarılması ile kastrasyon (bilateral orşiektomi) işlemi gerçekleştirildi. Wistar-Albino sıçanlara ronpun ( $0,07\text{ ml}/100\text{g}$ ) ve ketamin ( $0,15\text{ ml}/100\text{g}$ ) anestezi kombine bir şekilde intraperitoneal (i.p.) uygulandı. Skrotum bölgesi tıraş edilerek neşter ile skrotumda testislere ulaşılacak kadar bir kesit açıldı cilt altı doku kesildikten sonra testislere ulaşıldı. Daha sonra Funiculus spermaticusu oluşturan A. testicularis, plexus testicularis, plexus pampiniformis (v. testicularis), ductus deferens, a. ductus deferentis, plexus ductus deferentis, n. genitofemoralis'in r. genitalis'i ve lenf damarları ve bu oluşumların tümünü dıştan

saran fascia spermatica interna ipele bağlanarak testisler makasla kesildi. Bu işlem her iki testis içinde gerçekleştirildi. Her iki testiste cerrahi müdahale ile kesip çıkarıldıktan sonra skrotum dikildi (Resim 2.1). E-, EÇ ve ET grubuna cerrahi müdahale uygulandığı için sıçanların yaraları iyileşene kadar kafes başı ikişerli hayvan olacak şekilde bakımı yapıldı ve dikişli bölgede bakterilerin sebep olduğu cilt enfeksiyonlara karşı Fucidin marka (% 2 20 gr pomad) antibiyotik krem sürüldü.



Resim 2.1. Kastrasyon işleminden bir görüntü.

## 2.2. Papiller Kas Kasılması ve Aksiyon Potansiyelinin Kaydedilmesi

Sıçanlar ekipental ile (0.6 ml/100g) anestezi edildikten sonra kalpler hızlı bir şekilde çıkarılarak önceden gazlanmış (%95 O<sub>2</sub> ve % 5 CO<sub>2</sub> ile), soğuk ve düşük 1,0 mM Ca<sup>+2</sup> içeren içeriği mM: 119 NaCl, 4,8 KCl, 1,0 CaCl<sub>2</sub>, 1,2 MgSO<sub>4</sub>, 1,2 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 20 NaHCO<sub>3</sub>, 10 glikoz, 10 hepes ve pH 7,4 olan modifiye Krebs çözeltisi içerisine alındı. Yine aynı çözeltiyi bulunduran tabanı parafin kaplı petri üzerine konan kalpler aort tabana gelecek şekilde iğne yardımıyla hem aorttan hem de kalbin apeksinden parafin tabana sabitlendi. Stereo mikroskop yardımıyla sol atriyum kesilerek, sol ventrikül duvarı hilal şeklinde açıldı ve parafin tabana iğne yardımı ile sabitlendi. Papiller kas belirgin bir şekilde görüldükten sonra kalbin base kısmından başlayarak kasa bağlı tendomlar kesilerek kasa hareket serbestliği sağlandıktan sonra kalbin base kısmından az miktar kesilerek ilk önce 6/0 ipek iplikle bağlandı ve papiller kas sol ventrikül duvarından makas ile kesilerek ayrıldı. Herhangi bir fiziksel hasar



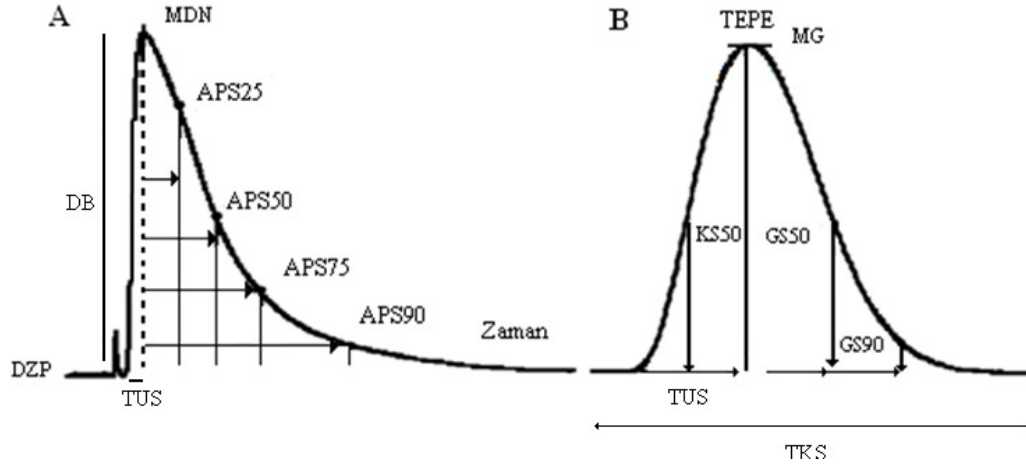
verilmeden tek ucundan 6/0 ipek iplikle bağlanan papiller kas özel yapılan organ banyosu içine yerleştirildi (Şekil 2.1). Papiller kasın apex tarafına bakan ucundan iğne elektrotla banyo tabanındaki silikona sabitlenirken ip bağlı olan uç kuvvet çevirecine (MAY FDT 05) bağlandı ve organ banyosu içinde sürekli dolanan (%95 O<sub>2</sub> ve % 5 CO<sub>2</sub>) gazlanmış ve 37<sup>0</sup>C'de 1.8 mM Ca<sup>+2</sup> içeren modifiye Krebs solüsyonu (mM: 119 NaCl, 4,8 KCl, 1,8 CaCl<sub>2</sub>, 1,2 MgSO<sub>4</sub>, 1,2 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 20 NaHCO<sub>3</sub>, 10 glikoz, 10 hepes ve pH 7,4) ile sürekli perfüze edildi. Kas örneklerinin dengeye gelmesi için 30 dakika beklendi. Daha sonra maksimum gerilme (kasılma) elde edilinceye kadar gerilen papiller kasa batırılan iğne elektrot aracılığıyla stimülatörün (MAY ISO 150-C) oluşturduğu kare biçimli eşik uyarının 2 katı genlikli, 3 ms süreli ve 0,2 Hz frekansa sahip kare biçimli elektriksel uyarılarla kayıtların alınması sağlandı.

Mikroelektrotlar cam kapiller tüpler (Clark Electromedical Instruments) pipet çekiciye (PT 30, Sutter Instrument Co.) yerleştirildi pipeti çekim işleminden sonra elde edilen mikroelektrot pipeti (15-20 MW dirence sahip) 3M KCl ile dolduruldu. 3M KCl ile doldurulan pipetler hava kabarcıklarından bir vidayı pipete sürtmek suretiyle arındırıldı daha sonra pipetimizin ucuna yakın bir bölgeden elmas uçlu kalem yardım ile kesildi. Sol ventrikül papiller kasından bir önceki paragrafta açıklanan şekilde kasılmalar kaydedilirken, saf gümüşten yapılmış bir telin ucuna yerleştirilen cam mikroelektrot bir mikromanipülatör aracılığı ile hücre içine sokulmuş ve aksiyon potansiyelleri eş zamanlı kaydedilmiştir.

Kasılma yanıtları bir ön amplifikatör (IE-251A, Warner Instrument Co.) aracılığı ile 1000 kat, AP ise 10 kat büyütüldükten sonra MP 35 sistemimizin ekranında takip edebildiğimiz osiloskop yardımı ile sürekli gözlemiştir. Analog sinyaller gene MP 35 sistemimizde entegre olan analog-dijital çevirici aracılığı ile dijital ortama kaydedilirken eş zamanlı olarak monitörize edilmiştir.

Ardı ardına alınan bu kayıtlar Microsoft Excel çalışma sayfası olarak açılabilir şekilde çevrilmiştir. Doku içine her bir dalış neticesinde ard arda elde edilen AP kayıtları arasında önemli bir farklılık göstermediğinden, bu kayıtların ortalamaları kullanılmıştır. Her bir dalış için elde edilen ortalama AP kayıtları, hazırlanan bir Excel sayfası aracılığıyla analiz edilerek, maksimum depolarizasyon

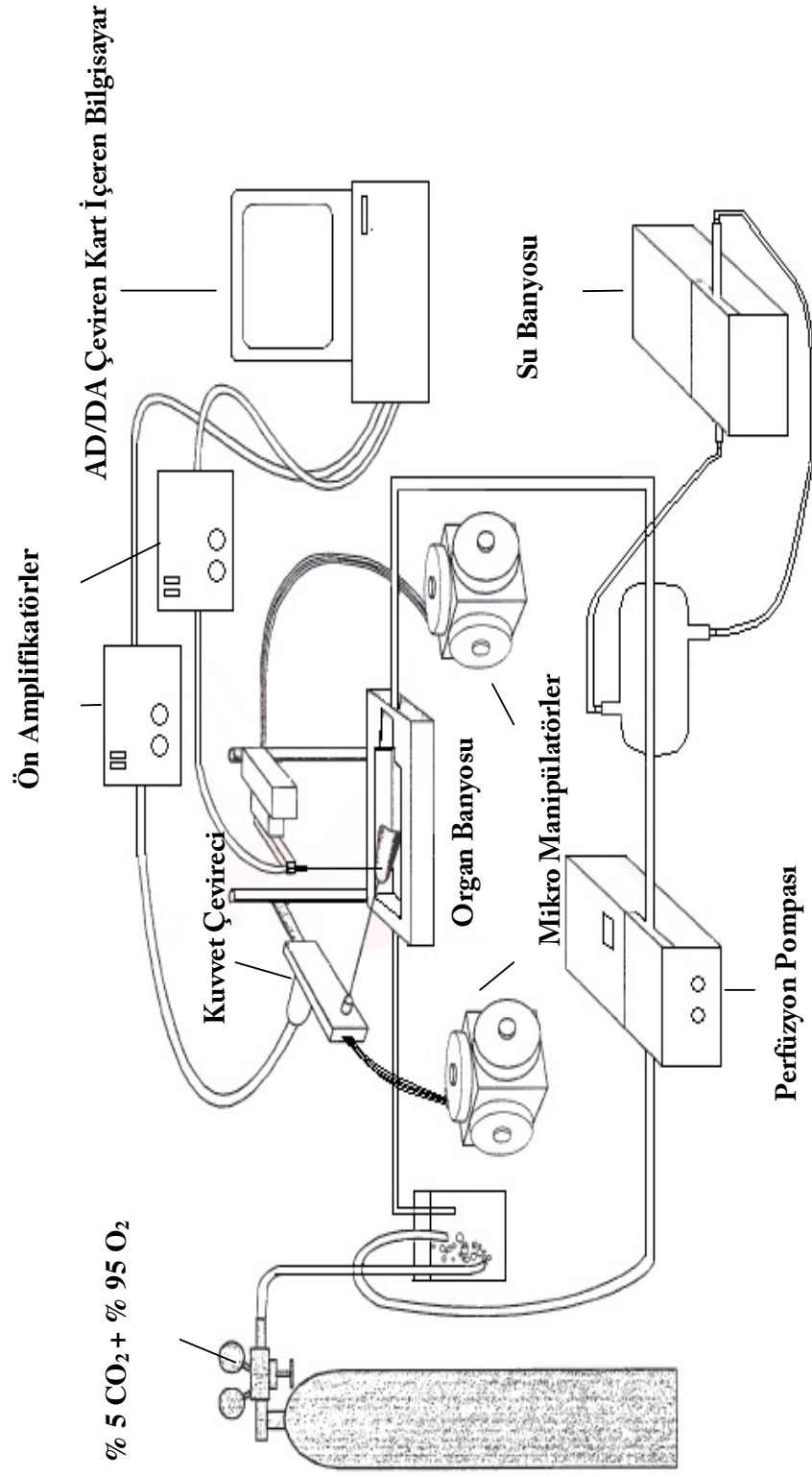
noktası (MDN) değeri, dinlenme zar potansiyelinin (DZP) değeri ve AP repolarizasyon fazının %25 (APS25), %50 (APS50), %75 (APS75) ve %90 (APS90)'nına düşmesi için geçen süre gibi AP ile ilgili parametreler hesaplandı (Grafik 2.1.A). Kasılma eğrilerinin ise, başka bir Excel sayfası kullanılarak maksimum gerim (MG), kasılmanın tepe değerine ulaşma süresi (TDUS), kasılma süresinin %50'si (KS50) için geçen süre, tepe değerinden başlayarak gevşeme süresinin %50'si (GS50) için geçen süre ve gevşeme süresinin %90'ını (GS90) için geçen süre gibi parametreler ölçülmüştür (Grafik 2.1.B).



Grafik 2.1. Aksiyon potansiyeli ve kasılmalar için ölçülen değerlerin gösterilmesi. A) Sol ventrikül papiller kasından kaydedilen bir aksiyon potansiyeli eğrisi üzerinde ölçülen parametrelerin gösterimi. Kesikli çizginin eğriyi kestiği nokta tepe değeri (MDN) ve dinlenme zar potansiyeli (DZP) olmak üzere, aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazının %25 (APS<sub>25</sub>), 50 (APS<sub>50</sub>), 75 (APS<sub>75</sub>) ve 90 (APS<sub>90</sub>)'na düşmesi için geçen süreleri gösterilmektedir. B) Sol ventrikül papiller kasından kaydedilen bir kasılma eğrisi üzerinde ölçülen parametrelerin gösterimi. Kasılma eğrisinin en yüksek değeri maksimum gerimi (MG), bazal seviyeden tepe değerine ulaşma süresi (TDUS), tepe geriminin % 50'sine ulaşmak için gerekli süre (KS50), gevşeme süresinin %50'sine ulaşması için geçen süre (GS50), gevşeme süresinin % 90'ına ulaşması için geçen süre (GS90) gösterilmektedir.

### 2.3. İstatistiksel Analizler

Grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizini (ANOVA) takiben Tukey testi çoklu karşılaştırmalar için kullanıldı. Tekli karşılaştırmalar için ortalamalar arasındaki farkı belirlemek için çiftli (paired) t-testi kullanıldı. İstatistikler GraphPad Prism 5.0 Demo programı ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin p < 0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Tüm deney sonuçları ortalama  $\pm$  SEM (standart error of mean) olarak verilmiştir.



Şekil 2.1. Eş zamanlı olarak aksiyon potansiyeli ve kasılma kayıtları için kullanılan deney düzenneği şeması.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Genel Bulgular

Deney gruplarını oluşturan hayvanların I. ve IV. haftalardaki, vücut ağırlıkları ve kan şekerleri ile papiller kas ağırlıkları ölçülerek her gruba ait aritmetik ortalama ve standart hata ortalamaları Çizelge 3.1’ de özetlenmiştir. Deney süreci sonunda kontrol grubunun vücut ağırlığında bir değişim gözlenmezken E-, ET ve EÇ grupları ise kilo kaybına uğramıştır (Çizelge 3.1).

Papiller kas ağırlıklarına bakıldığında Kon, E- ve ET grupları arasında istatistiksel bir anlamlılık görünmez iken EÇ grubunun papiller kas ağırlıklarında azalma meydana gelmiştir. Kan şekeri değerlerinde ise tıpkı vücut ağırlığı bulgularındaki gibi tüm kastrasyon gruplarında (E-, ET ve EÇ) bir değişim meydana gelmiştir (Çizelge 3.1).

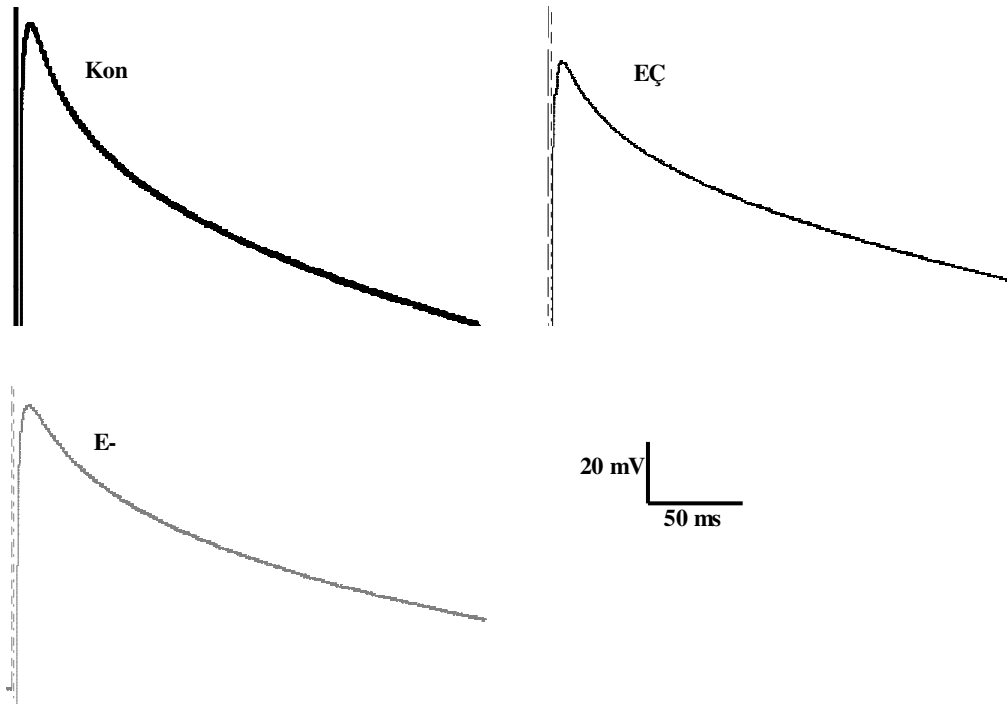
Çizelge 3.1. Deney gruplarının genel özellikleri

Çizelgede Kontrol (Kon), kastrasyon yapılmış (E-), kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol uygulanan (EÇ) ve kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol taşıyıcısı susam yağı uygulanan (ET) gruplara ilişkin vücut ağırlığı, kan şekeri ve papiller kas ağırlık değerleri. Değerler her bir grup için aritmetik ortalama  $\pm$  standart hatanın ortalaması olarak hesaplanmıştır. \* Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık değerini temsil etmektedir ( $p < 0,05$ ). N grupta kullanılan deney hayvanının sayısını belirtmektedir.

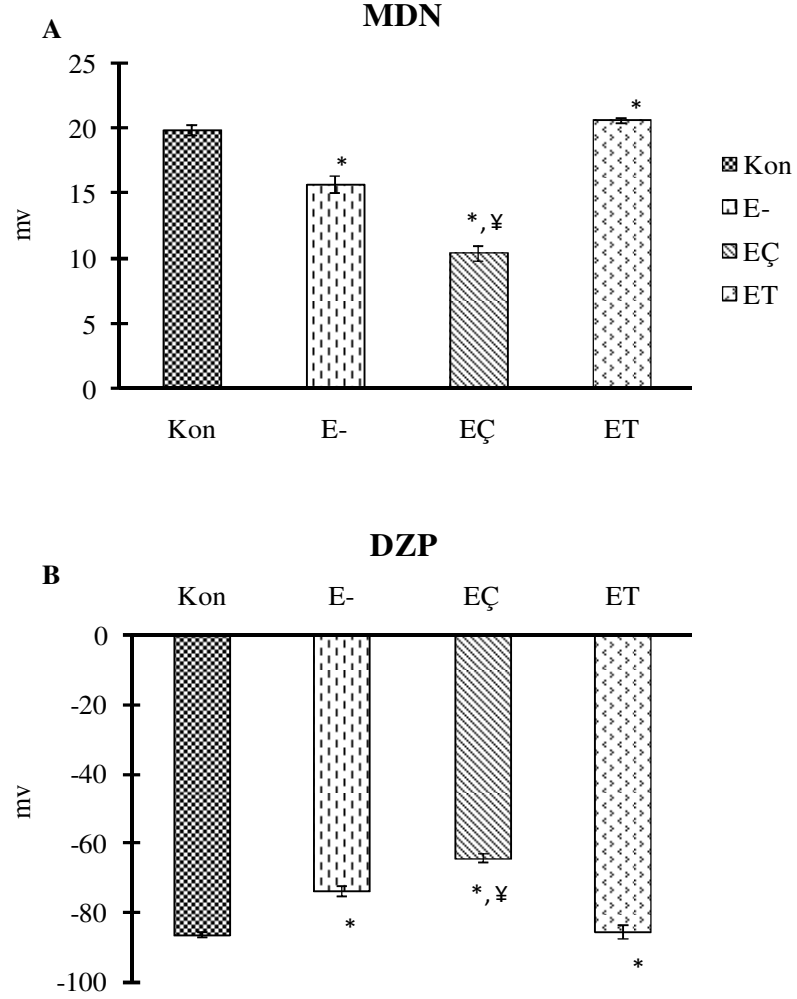
## 3.2. Kalbin Mekanik ve Elektriksel Parametreleri ile İlgili Parametreler

### 3.2.1. Hücre İçi Aksiyon Potansiyeli Parametrelerinin İncelenmesi

Kalp kası dokusunun uyarılma-kasılma çiftleniminin uyarılmadan kasılmaya geçiş basamağı olarak nitelendirilen papiller kası çalışmaları genellikle ileri elektrofizyolojik çalışmalardan önce sıklıkla tercih edilen çalışmalardır. Bu doğrultuda sıçan kalbi papiller kasından kare biçimli elektriksel uyarı ile elde edilen kasılmalar ve mikro elektrot yöntemi ile kaydedilen aksiyon potansiyelleri daha ileri seviye analizler için bilgisayara kaydedilmiştir.

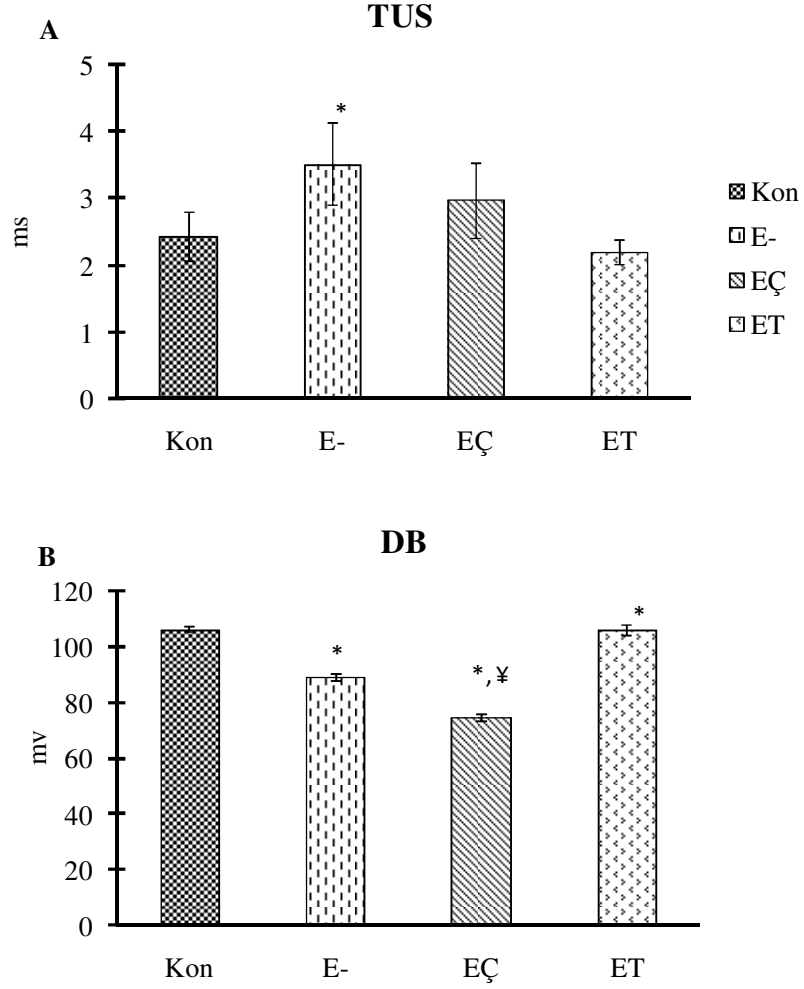


Grafik 3.2. Kontrol (Kon), kastrasyon yapılmış (E-) ve kastrasyonu takiben 17 β estradiol uygulanan (EÇ) deney gruplarına ilişkin kaydedilmiş birer aksiyon potansiyeli örneği.



Grafik 3.3. Kontrol (Kon), kastrasyon yapılmış (E-), kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol uygulanan (EÇ) ve kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol taşıyıcısı susam yağı uygulanan (ET) grupları temsil etmektedir. A) Papiller kasdan kaydedilen aksiyon potansiyellerin maksimum depolarizasyon noktası (MDN). B) Papiller kasdan kaydedilen aksiyon potansiyellerinin dinlenme zar potansiyeli (DZP) değerleri. Değerler her bir grup için aritmetik ortalama  $\pm$  standart hatanın ortalaması olarak hesaplanmıştır. \* Kontrol grubuna göre, ¥ ise E- grubuna göre istatistiksel anlamlılık değerini temsil etmektedir ( $p < 0,05$ ).

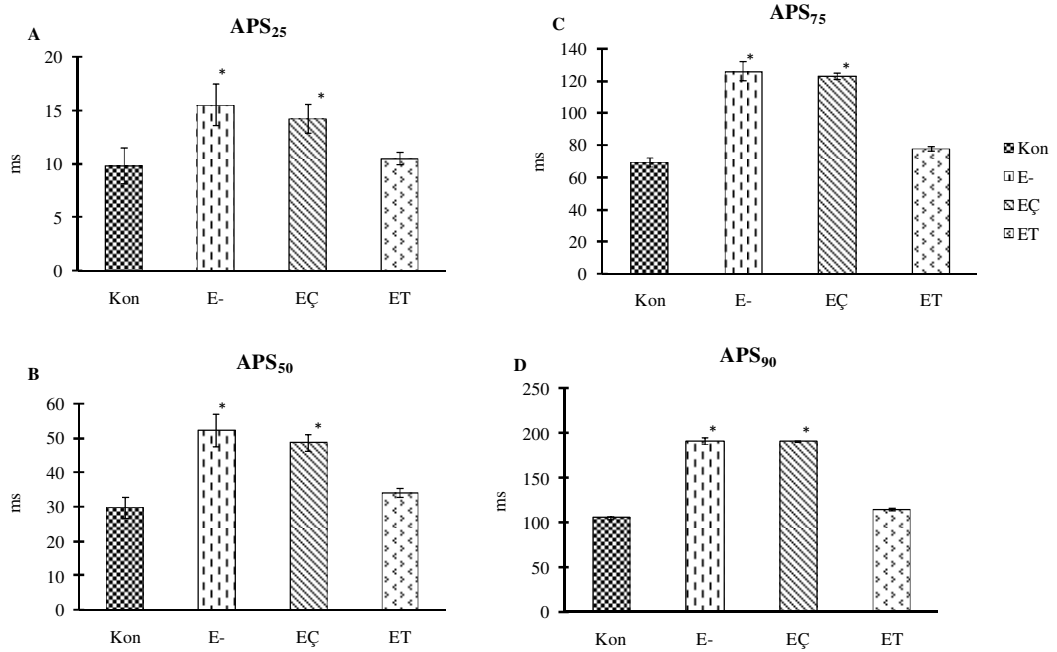
Deney sürecinin sonunda gruplar içinde sadece kastrasyon yapılmış (E-) ve karşı cins hormonu verilmiş (EÇ) grupların maksimum depolarizasyon noktası ve dinlenme zar potansiyeli değerinde azalma gözlemlenmiştir. Kalp kası üzerinde koruyucu etkisi olduğu ileri sürülen estradiol uygulaması kastrasyonla gerçekleşen değişimi daha da kötü koşullara ulaşmasına neden olmuştur. EÇ ile gözlenen değişimin taşıyıcı aracılı bir değişim olmadığıda açık bir şekilde görülmektedir (Grafik 3.3).



Grafik 3.4. Kontrol (Kon), kastrasyon yapılmış (E-), kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol uygulanan (EÇ) ve kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol taşıyıcısı susam yağı uygulanan (ET) grupları temsil etmektedir. A) Papiller kasdan kaydedilen aksiyon potansiyellerin tepeye ulaşma süresi (TUS). B) Papiller kasdan kaydedilen aksiyon potansiyellerinin depolarizasyon büyüklüğü (DB) değerleri. Değerler her bir grup için aritmetik ortalama  $\pm$  standart hatanın ortalaması olarak hesaplanmıştır. \* Kontrol grubuna göre, ¥ ise E- grubuna göre istatistiksel anlamlılık değerini temsil etmektedir ( $p < 0,05$ ).

Denekler kendi cinsiyet hormonlarından mahrum bırakılması (E-) ile tepeye ulaşma süresinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Karşı cins hormonun verilmesi ile tepeye ulaşma süresinde bir gerileme gözlenirse de bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir (Grafik 3.4.A). ET grubunda ise bir istatistiksel bir anlamlılığa rastlanmamıştır. Depolarizasyon büyüklüğüne bakıldığında E- ve EÇ gruplarının anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir (Grafik 3.4.B). EÇ grubu için ise durum

daha dramatik bir hal alarak daha da azalma gözlemlenmiştir. ET grubunda taşıyıcının herhangi bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.



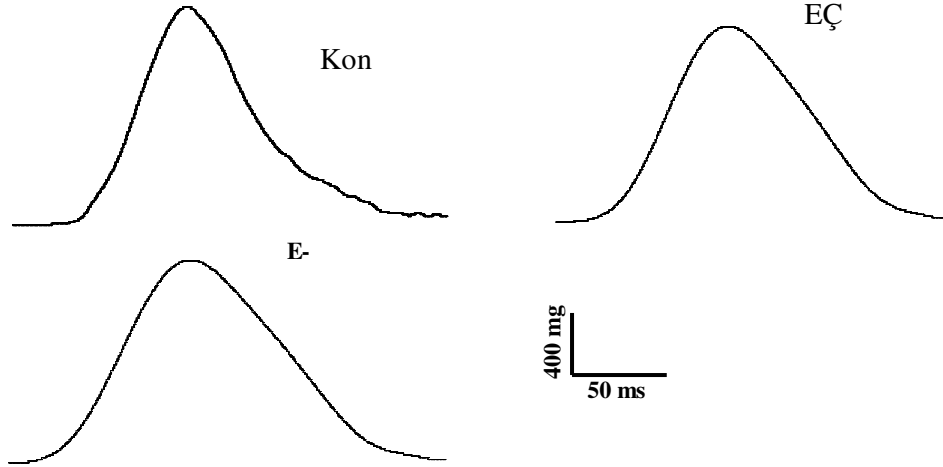
Grafik 3.5. Kontrol (Kon), kastrasyon yapılmış (E-), kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol uygulanan (EÇ) ve kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol taşıyıcısı susam yağı uygulanan (ET) grupları temsil etmektedir. Papiller kasdan kaydedilen aksiyon potansiyellerin repolarizasyonlarının maksimum değerinin A) %25 (APS<sub>25</sub>), B) %50 (APS<sub>50</sub>), C) %75 (APS<sub>75</sub>) ve D) %90 (APS<sub>90</sub>)'na tamamlaması için geçen süreler gösterilmektedir. Değerler her bir grup için aritmetik ortalama  $\pm$  standart hatanın ortalaması olarak hesaplanmıştır. \* Kontrol grubuna göre, § ise E- grubuna göre istatistiksel anlamlılık değerini temsil etmektedir ( $p < 0,05$ ).

Aksiyon potansiyelinin maksimum tepe değerinden %25, 50, 75, 90' nına düşüş sürelerini tanımlayan APS<sub>25</sub>, APS<sub>50</sub>, APS<sub>75</sub> ve APS<sub>90</sub> değerlerine ilişkin sonuçlar grafik 3.4'de özetlenmiştir. Ölçüm yapılan değerler arasında E- ve EÇ gruplar için tüm değerlerde istatistiksel anlamlılıkta bir uzama olduğu gözlemlenmiştir. Kon grubuna göre bulunan bu anlamlı uzama E- ve EÇ arasında bir farklılığa neden olmamıştır. Yani ölçüm yapılan bu parametrelere ilişkin ne estradiolun olumlu ne de taşıyıcının olumsuz herhangi bir etkisine rastlanmamıştır (Grafik 3.5).

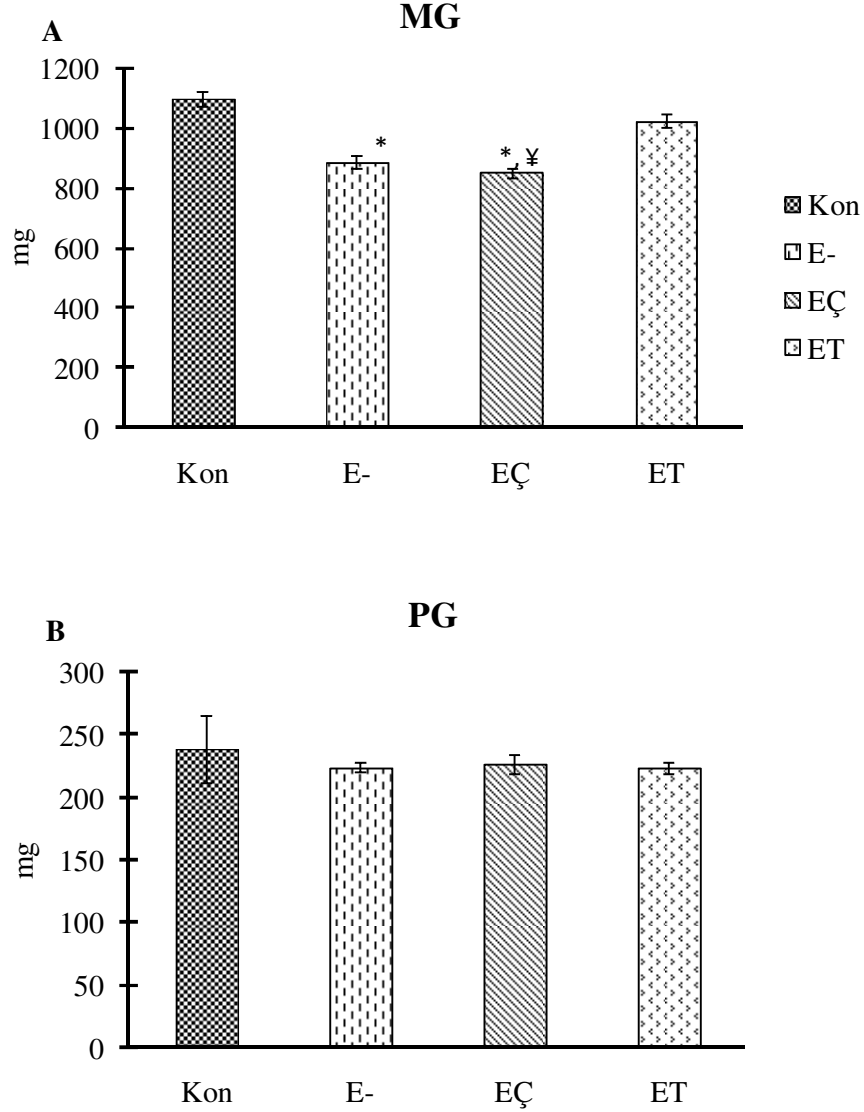


### 3.2.2. Kasılma Parametrelerinin İncelenmesi

İzole edilen papiller kaslar 3 ms süreli 0.2 Hz frekanslı ve supramaksimal uyaran altındayken kasılma kayıtların alınması sağlanmıştır. Bu kasılma kayıtlarından elde edilen verilere göre deney gruplarına ilişkin birer örnek verilmiştir (Grafik 3.6).



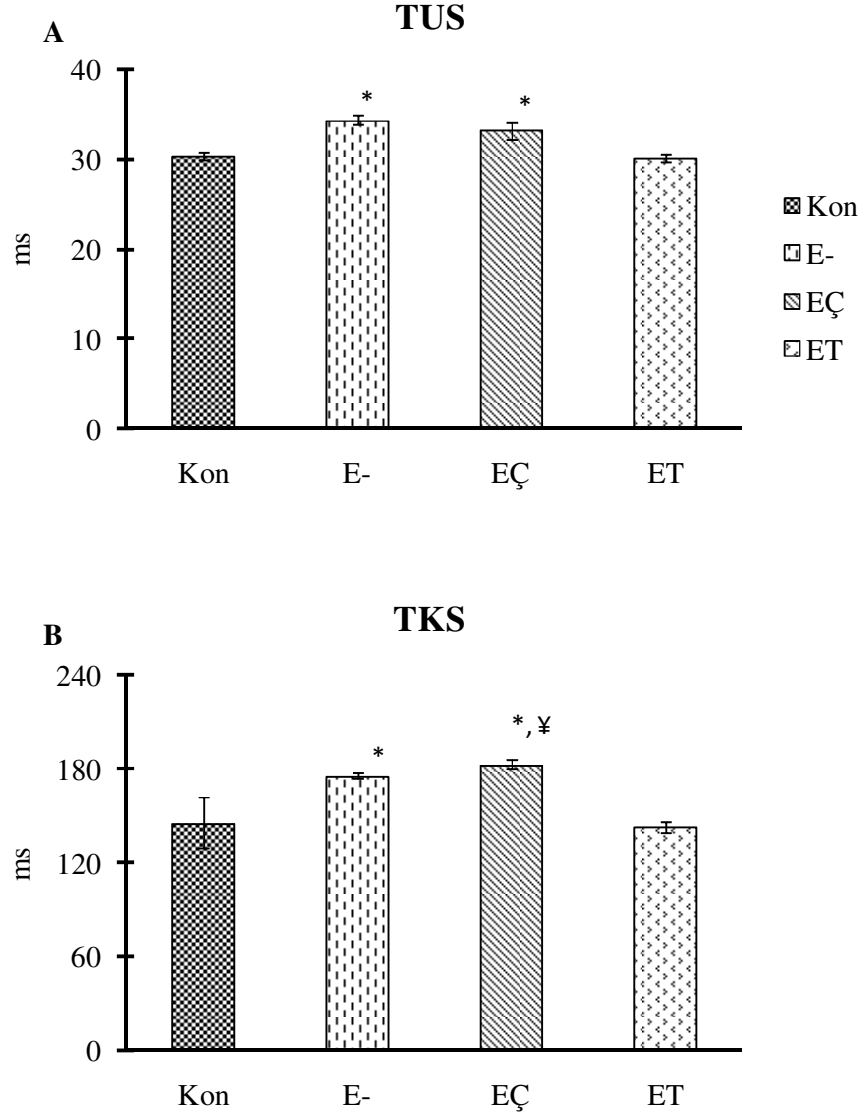
Grafik 3.6. Kontrol (Kon), kastasyon yapılmış (E-) ve kastasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol uygulanan (EÇ) deney gruplarına ilişkin kaydedilmiş birer sarsı eğrileri örneği.



Grafik 3.7. Kontrol (Kon), kastrasyon yapılmış (E-), kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol uygulanan (EÇ) ve kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol taşıyıcısı susam yağı uygulanan (ET) grupları temsil etmektedir. A) Papiller kasdan kaydedilen maksimum gerim değerleri (MG). B) Papiller kasdan kaydedilen pasif gerim değerleri (PG).

Değerler her bir grup için aritmetik ortalama  $\pm$  standart hatanın ortalaması olarak hesaplanmıştır. \* Kontrol grubuna göre, ¥ ise E- grubuna göre istatistiksel anlamlılık değerini temsil etmektedir ( $p < 0,05$ ).

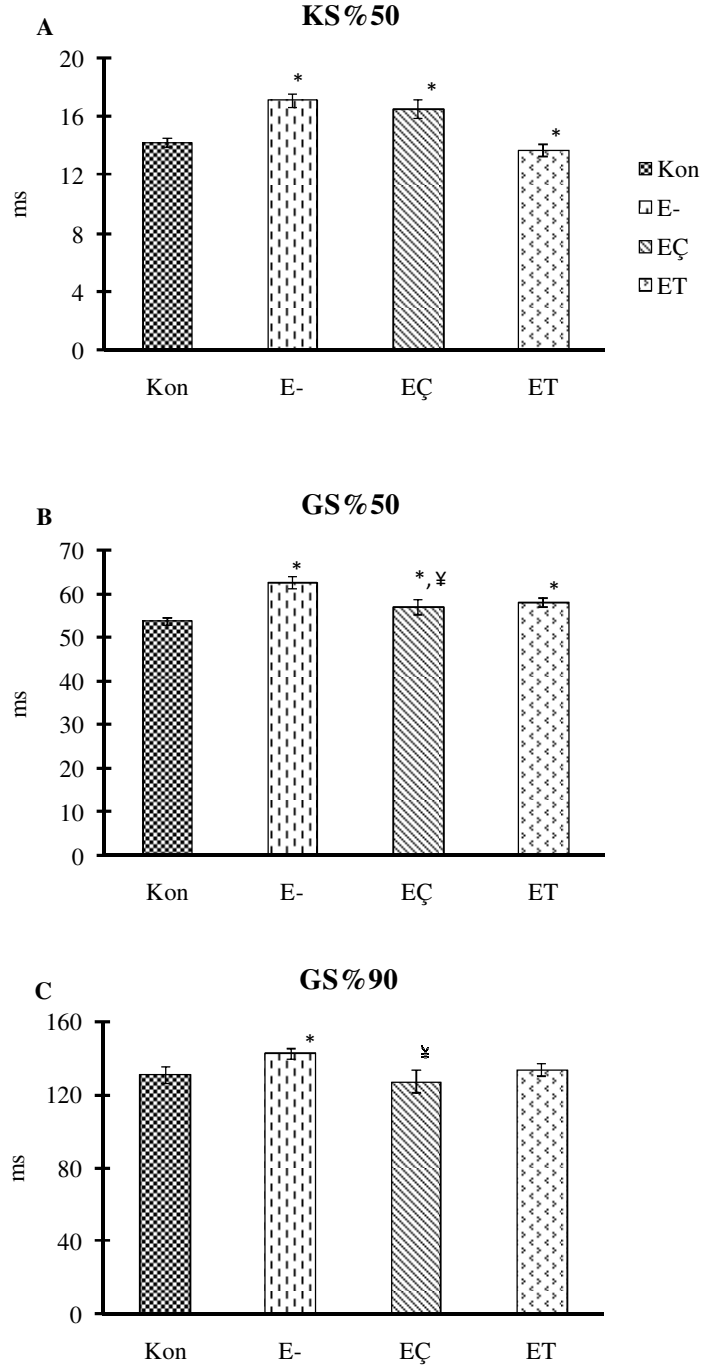
Tüm deney gruplarının verileri karşılaştırıldığında pasif gerim kuvvetleri arasında istatistiksel bir anlamlılığa rastlanmamıştır (Grafik 3.6). Maksimum kasılma kuvvetleri (MG) karşılaştırıldığında erkeklik hormonunun ölçüm yapılan bu değer üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu açık bir şekilde görülmektedir. Diğer bir steroid hormon olan estrodiolün ölçüm yapılan bu değer üzerinde her hangi bir olumlu etkisine rastlanmamıştır (Grafik 3.7).



Grafik 3.8. Kontrol (Kon), kastrasyon yapılmış (E-), kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol uygulanan (EÇ) ve kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol taşıyıcısı susam yağı uygulanan (ET) grupları temsil etmektedir. A) Kasılmanın tepe değere ulaşma süresi (TUS). B) Papiller kasdan kaydedilen toplam kasılma süresi (TKS). Değerler her bir grup için aritmetik ortalama  $\pm$  standart hatanın ortalaması olarak hesaplanmıştır. \* Kontrol grubuna göre, ¥ ise E- grubuna göre istatistiksel anlamlılık değerini temsil etmektedir ( $p < 0,05$ ).

Deney sürecinin sonunda E- ve EÇ gruplarının tepe değere ulaşma sürelerinde anlamlı bir uzama gözlemlenmiştir (Grafik 3.8.A). Toplam kasılma süresine değerlendirildiğinde E- ve EÇ grupları için tepeye çıkma süresi bulgusuyla uyumlu bir şekilde anlamlı bir uzama olduğu tespit edilmiştir. Hatta kastrasyon

sonrası estradiol uygulanan grup için bu uzama E- grubu için gözlenenden daha uzun bir durum arz ettiğide gözlemlenmiştir (Grafik 3.8.B). ET grubunda için ne tepeye ulaşma süresinde ne de toplam kasılma süresinde anlamlı bir farka rastlanmamıştır (Grafik 3.8.A ve B) anlamlılığa rastlanmamıştır.



Grafik 3.9. Kontrol (Kon), kastrasyon yapılmış (E-), kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol uygulanan (EÇ) ve kastrasyonu takiben 17  $\beta$  estradiol taşıyıcısı susam yağı uygulanan (ET) grupları temsil etmektedir. A) Tepe geriminin % 50'sine ulaşmak için gerekli süre (KS50). B) Gevşeme süresinin %50 sine ulaşması için geçen süre (GS50). C) Gevşeme süresinin % 90'ına ulaşması için geçen süre (GS90). Değerler her bir grup için aritmetik ortalama  $\pm$  standart hatanın ortalaması olarak hesaplanmıştır. \* Kontrol grubuna göre, ¥ ise E- grubuna göre istatistiksel anlamlılık değerini temsil etmektedir ( $p < 0,05$ ).

Kasılma kinetiklerine ilişkin sonuçlar grafik 3.9' de özetlenmiştir. Kasılma yetisi hakkında bilgi veren kasılma süresinin %50' sine ulaşılması için geçen süre değerleri karşılaştırıldığında E- ve EÇ gruplarında anlamlı bir uzama gözlemlenmiştir. Gevşeme sürecinin %50' sine ulaşılması için geçen sürede E-, EÇ grupları için anlamlı bir uzama tespit edilmiştir (Grafik 3.9.B). Diğer yandan gevşeme sürecinin %90' nına ulaşmak için geçen süreler karşılaştırıldığında sadece E- grubunda anlamlı bir uzamaya rastlanmış EÇ ve ET gruplarında herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır (Grafik 3.9.C). Bu ölçümlerde de yine belirgin bir taşıyıcı etkisine rastlanmamıştır (Grafik 3.9.A, B ve C).

#### 4. TARTIŞMA

Cinsiyetler arası morfolojik farklılıklar insanlık tarihi boyunca merak uyandırmış ve pek çok araştırmanın konusu haline getirilmiştir. Her iki cinsiyet arasındaki ortalama yaşam süresinde gözlenen bariz farklılık konuyu araştırmalar için cazip kılan en temel öğelerdendir. Ortalama yaşam süresinde dişiler lehine gözlenen bu farklılık günümüzde 4,2 yıl iken 2050 yılında bu farkın 4,8 yıl olması beklenmektedir (Eskes ve Haanen 2007).

Günümüzde seks hormonları sadece cinsiyet belirlemede rol almasının yanı sıra tedavi amacı ile de kullanılmaktadır. Bu amaçla karşı cins genital organlarda yapacağı gerileme düşüncesiyle prostat kanseri tedavisinde östrojen kullanılmış ve prostat kanserinde tümör büyümesini engelleyici özelliği olduğu gösterilmiştir (Montgomery ve ark 2010). Yetişkin dişilerin yetişkin erkekler ile karşılaştırıldığında ölçüm yapılan EKG değerlerindeki QT aralıkları daha uzundur. Bu farklılık ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarında gerçekleşen yeniden elektriksel modellenmeden kaynaklanmaktadır (Sammy ve Kenneth 2009). QT sürecindeki bu uzama genelde aksiyon potansiyelinin faz 0, 1, 2 ve 3 olarak değerlendirilen bölgelerinde gözlemlenen değişimler sonucu gerçekleşmektedir (Philp ve ark 2007). Östrojenin, kalp kası üzerindeki olumlu ve koruyucu etkileri olduğunu savunan çalışmalar bu hormonun sol ventrikül hipertropisi ve kalp yetmezliğine karşı önleyici etkileri olduğu sonucuna varmıştır (Li ve ark 2008).

17 beta estradiolün erkek kalp kası preparatları üzerinde olumlu etkisi olup olmadığını araştırmayı hedefleyen bu tez çalışmasında kastrasyonun, takip eden dört haftalık süreci sonunda canlı hayvan ağırlığı üzerinde anlamlı bir azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Dört haftalık 17 beta estradiol uygulaması ölçüm yapılan bu parametre değeri üzerine ekstra herhangi bir değişime neden olmamıştır. Elektrofizyolojik kayıtlar için kullanılan papiller kas ağırlık ölçümlerimiz bu doku ağırlığında dört haftalık süreçte ciddi bir azalma olduğunu göstermektedir. Bu azalma estradiolün etkisi ile daha dramatik bir hal almıştır. Papiller kas ağırlık ölçüm sonuçları ve vücut ağırlıkları birlikte yorumlandığında tüm vücut kas kitlesinde genel bir azalma olabileceğini düşündürmektedir. Bir anlamda, yapılan uygulamanın sağlaması olarak da değerlendirebileceğimiz kan şekeri ölçüm sonuçlarında

kastrasyonun kan şekerini anlamlı derecede arttırdığı ve estradiol uygulamasının ise ölçüm yapılan bu değer üzerinde daha farklı bir sonuca neden olmadığı belirlenmiştir.

Cinsiyet hormonlarının kalp kası preparatları üzerindeki etkilerinin daha net ortaya konulması ve elektrofizyolojik özelliklerinin belirlenmesi için kasılma ve intrasellüler aksiyon potansiyeli kayıtları alınmıştır.

Literatür bulgusu çerçevesinde kastrasyon yapılmış erkek ve dişi sıçanların kalp performanslarında düşüş olgu belirlenmiş ve bu düşüşün replasman tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, seks hormonları kardiyak performansın düzenlenmesinde aktif bir rol üstlenmektedir (Scheuer ve ark 1987).

Normal bir kalp döngüsü içinde kalbin kendisine ait işlevi yerine getirmesinde öncelikle uyarılma, takibinde ise kasılma sürecinde gözlenen olaylar zinciri son derece önem arz etmektedir. Bu olayların kontrolü aşamasında uyarılmaya ilişkin aksiyon potansiyeli, kasılma sürecine ilişkin ise hücre içi serbest kalsiyum hemostazının direk göstergesi olan kasılma kayıtları kullanılmaktadır. Seks steroidlerinin bu anlamdaki etkilerini araştırmaya yönelik çalışmalarda elde edilen bulgulara göre, kastrasyon yapılan erkek sıçan miyokard dokusu için L tipi kalsiyum kanalı,  $Na^+/Ca^{+2}$  değiş-tokuşucusu ve  $\beta 1$ -adrenerjik reseptörünün gen ekspresyonlarının azaldığı belirlenmiştir (Golden ve ark 2003). Her iki cinsin seks hormonlarının akut ve kronik etkileri incelenmiş ve seks hormonlarıyla kardiyak iyon kanallarının gen kaynaklı olmayan (non-genomic) modülasyonu altında yatan mekanizmaların araştırılması sonucu kastrasyon yapılmış her iki cinsin de birçok potasyum ve L-tipi kalsiyum kanal akımlarında değişikliğe yol açtığı belirlenmiştir. Konuyu aydınlatmaya yönelik yapılan pek çok çalışma çalışmada 17 beta estradiol  $I_{CaL}$ ,  $I_{K1}$ ,  $I_{to}$ ,  $I_{Ks}$  ve  $I_{Kr}$  akımlarını engelleyebilmektedir (Coker 2008). Mevcut literatür bulgusuyla uyumlu bir şekilde dört haftalık kastrasyon sürecinin sonunda ölçüm yaptığımız aksiyon potansiyellerinin tepe değerlerinde anlamlı bir azalma bu duruma eşlenik tepeye ulaşma süresinde anlamlı bir uzama bulunmuştur. Bu sonuç bizi dört haftalık testosteron hormonu yokluğu  $Na$  kanal akımları üzerinde anlamlı bir depresyona sebep olmuştur. Bu depresyon zar üzerinde eksprese olan kanal sayısının azlığı olarak nitelendirilebileceği gibi akım büyüklerinde ve/veya kinetiklerinde



gerçekleşen bir modifikasyon olarak da açıklanabilir. Literatur bulgusu ile uyumlu bir şekilde, kaydedilen aksiyon potansiyelleri üzerinde yaptığımız analizler kastrasyonun, aksiyon potansiyeli repolarizasyon evresinin neredeyse her fazında anlamlı bir uzamaya neden olduğunu göstermiştir (Berger ve ark 1997). Repolarizasyon fazında sorumlu olan akımlar değerlendirildiğinde L tipi kalsiyum kanal akımlarının artmış olabileceği ve/veya repolarizan tüm potasyum kanal akımlarının ise azalmış olabileceği düşünülmektedir. Kastrasyon sonrası dört haftalık östrojen uygulaması, aksiyon potansiyelinde gözlenen değişimler üzerine olumlu bir etkide bulunmamıştır.

Kasılma kayıtlarımız değerlendirildiğinde dört haftalık testosteron yokluğunun maksimum kasılma kuvvetinde anlamlı derecede azalmaya neden olmasının yanı sıra hücre içi depolardan salınan kalsiyum kinetiklerinin de yavaşlamasına neden olmaktadır. Gevşeme sürecine ilişkin ise, ölçüm yapılan değerler hücre içi serbest kalsiyum regülasyonunda rol alan yolakların (sarkolemmadan hücre dışına atılımı sağlayan Ca pompası, Sarkoplazmik retikulum ve mitokondri üzerinde yerleşik Ca pompaları) da etkilenmiş olabileceğini göstermektedir.

Literatürde yapılan klinik çalışmalar testosteronun kalp koruyucu özelliğini kanıtlamıştır. Bununla birlikte prostat kanseri nedeni ile total androjen blokajı yapılan hasta gruplarında normal popülasyona göre endotel disfonksiyon ve buna bağlı olarak gelişen kardiyak sorun gelişme riskinin arttığı yöndedir (Corona 2010). Ek olarak hipogonadizm olan yani testosteronun yetersiz olduğu durumlar da endotel kaynaklı nitrikoksit salınımı azalmakta ve vasküler yapıların gevşeme ve kasılma mekanizmaları bozulmaktadır (Phillips ve ark 1994). Yine epidemiyolojik çalışmalarda hipogonadizm olan bireylerin kardiyovasküler risk oranı artmış olarak bulunmuştur. Dahası testosteron replasman tedavisi yapılan bu bireylerde normal popülasyon için var olan kardiyovasküler risk oranına ulaşılmaktadır (Malkin ve ark 2010).

Sonuçlarımız hormonal aktivite kaynaklı değişimler pek çok farklı faktörün bir arada rol aldığı kompleks bir olgudur. Bulgularımız estradiolün kalp kası

koruyucu etkisi olmadığını ve testosteronun ise en azından erkek kalp kası preparatları için gerekliliğini vurgular niteliktedir.

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kardiyovasküler hastalıklar uzun yıllardan beri tanınan ve günümüzde de görülme sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Pek çok nedenden ötürü meydana gelen kardiyovasküler hastalıkları tedavi etmeye yönelik birçok çalışma yapılmış, bu çalışmalar halen de devam etmektedir.

Bu çalışmada, seks hormonlarının literatürde var olduğu iddia edilen kalp koruyucu etkisi elektrofizyolojik yöntemler aracılığı ile test edilmiştir. Çalışmamızda erişkin erkek sıçanlar kullanılmış, erkeklik hormonunun sistem üzerine olan etkileri kastrasyon ile araştırılırken dişilik hormonunun etkisi ise kastrasyonu takiben 17 beta estradiol uygulaması ile araştırılmıştır. Testosteron hormonun yokluğu koşul bağımsız kilo kaybına neden olmuştur. Kastrasyon ile papiller kasın elektriksel uyarılar ile elde edilen kasılma gücünün azaldığı, tepeye ulaşma süresi, %50 kasılma süresi, %50 gevşeme süresi, %90 gevşeme süresi kontrole göre anlamlı derecede uzadığı belirlenmiştir. Testosteron yokluğunda ölçülen bu parametreler östrojen uygulaması ile değişim göstermemiştir. Kasılmalarla eş zamanlı olarak kaydedilen aksiyon potansiyellerinde, testosteron yokluğuna bağılı olarak depolarizasyon büyüklüğünde azalma ve repolarizasyon fazında belirgin bir uzama olduğu belirlenmiştir. Yine östrojen uygulaması sonrasında ölçüm yapılan bu iki değer üzerinde herhangi bir değişim belirlenmemiştir.

Çalışmamız erkeklik hormonunun erkek kalp kası preparatlarında son derece önemli ve koruyucu bir rol üstlendiğini göstermektedir. Testosteron bu etkisini kalp kası uyarılma-kasılma çiftleniminde bazı kilit noktaların modülasyonu ile göstermiş olabileceği öngörülmektedir. Testosteronun sistem üzerindeki etkilerinin moleküler mekanizması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### 17 Beta Estradiolün Erkek Sıçan Kalbi Elektrofizyolojik Yanıtları Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Yusuf KÜÇÜKBAĞRIÇIK

Biyofizik Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2011

Bu araştırmanın amacı 17 Beta Estradiolün erkek sıçan kalbi elektrofizyolojik yanıtları üzerine etkilerini sol ventrikül papiller kasından alınan intrasellüler aksiyon potansiyeli ve kasılma kayıtları ile araştırılmasıdır. Çalışmada Wistar-Albina türü 3 aylık 27 adet erkek sıçan kullanılmıştır. Çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi etik kurulu (26.01.2010 tarih ve 2010/005 sayılı karar) izniyle gerçekleştirilmiştir.

Bu amaç doğrultusunda deneyler dört hafta sürmüş ve dört adet deney grubu oluşturulmuştur; kontrol (Kon), sadece kastrasyon yapılmış (E-), kastrasyon yapıp 17 beta estradiol verilmiş (EÇ) ve 17 beta estradiolün taşıyıcısı olan susam yağı verilmiş (ET) grup. Uygulamalardan 17 beta estradiol 5 µg/100g/gün dozunda ve taşıyıcı uygulaması ise 0.1 ml/100g/gün (susam yağı) şeklinde yapılmıştır.

Deney gruplarının ilk ve son vücut ağırlıklarına bakıldığında E-, EÇ ve ET gruplarının ağırlıklarında kontrole göre azalma görülmüş yine aynı gruplar için kan şekeri değerlerinde bir artış olduğu tespit edilmiştir. Kaydedilen aksiyon potansiyellerine ilişkin, E- ve EÇ gruplarının maksimum depolarizasyon, dinlenim zar potansiyeli ve depolarizasyon miktarlarının azaldığını gösterilmiştir. Tepeye ulaşma süreleri değerlendirildiğinde ise tek fark E- grubu için uzama olduğu yönünde olmuştur. Repolarizasyon fazı hakkında bilgi veren aksiyon potansiyelinin maksimum tepe değerinden %25, 50, 75, 90' nına düşüş sürelerini tanımlayan APS<sub>25</sub>, APS<sub>50</sub>, APS<sub>75</sub> ve APS<sub>90</sub> değerleri E- ve EÇ grupları için bu süre uzamış olarak bulunmuştur. Taşıyıcı grubunda ise herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır. Eş zamanlı olarak alınan kasılma kayıtlarında maksimum gerim değeri E-, EÇ ve ET gruplarında azalırken EÇ grubunun değeri E- grubuna göre daha da azalmıştır. Pasif gerimde gruplar arası farklılığa rastlanmamıştır. Kasılma tepe değerine ulaşma süresi ET ve EÇ gruplarında uzamıştır. Kasılma toplam süresine bakıldığında EÇ grubu E- grubuna göre süresi kısalmıştır. Kasılmanın %50 sine ulaşma süresi ve gevşemenin %50 sine ulaşma süreleri E- ve EÇ grubunda uzamıştır. Gevşemenin %90' ına ulaşması süresinde E- grubunda anlamlı olarak uzama görülmüştür. Taşıyıcı grubunda herhangi bir farklılığa rastlanmamıştır.

Sonuç olarak 17 beta estradiolün erkek sıçan kalbinde intrasellüler aksiyon potansiyeli ve kasılma kayıtları açısından herhangi olumlu bir etkisine rastlanmamıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Elektrofizyoloji; kalp; kastrasyon; sıçan; 17 beta estradiol.

## 7. SUMMARY

### **Examination of the effects of 17 beta estradiol on the male rat heart electrophysiological parameters**

The aim of this research was the effects of 17 beta estradiol on the male rat left ventricular papillary muscle of the heart. The effect was tested by means of the electrophysiological responses through the intracellular recordings of action potential and the contraction. 3 months old and 27 male rats of Wistar-Albina type were used in this study. This research approved by the Experimental Medicine Research and Application Center of Selcuk University ethics committee (decision no:2010/005 dated: 01.26.2010).

For this object, the experiments carried out for four weeks and four experimental groups were performed; control (Kon), it has been castrated (E-), 17 beta-estradiol given to whether castration (EÇ) and 17 beta estradiol given sesame oil carrier (ET) group.

Implementation of an execution, the carrier at a dose of 17 beta estradiol in 5 µg/100g/day and 0.1 ml/100g/day (sesame oil) were made in the form.

The first and final body weights of the experimental groups, E-, EÇ and ET compared to control groups, weight decreased with an increase in blood sugar values for the same groups that have been identified. The recorded action potentials of the E- and EÇ groups shown to decrease maximum depolarization, resting membrane potential and amount of depolarization. Appraising the difference in arrival times of the hill only to the E- group has been prolonged. Repolarization phase of action potential provides information about the maximum peak value of 25%, 50, 75, 90 defining periods of decline APS<sub>25</sub>, APS<sub>50</sub>, APS<sub>75</sub> and APS<sub>90</sub> values EÇ and E- for groups of this period was prolonged. In the group found no difference in the carrier. Stretch the value of the maximum contraction recorded simultaneously from the E-, EÇ and ET groups decreased and EÇ group has decreased in value than the E- group. Passive stretch difference was found between the groups. Contraction time to reach peak value ET and EÇ groups prolonged. Looking at the total duration of contraction time EÇ group has decreased in value than the E- group. Time to reach 50% of contraction and relaxation times to reach 50% of groups E- and EÇ extended. Reach 90% relaxation time was prolonged significantly in the E-group. In the group found no difference in the carrier.

As a result, for the intracellular action potential and contraction records in male rat hearts 17 beta estradiol had no positive effect.

**Key Words:** Electrophysiology; heart; castration, rat, 17 beta estradiol.

## 8. KAYNAKLAR

1. Abi GN, Small BG, Lawrence CL, Hammond TG, Valentin JP, Pollard CE. Evidence for gender differences in electrophysiological properties of canine purkinje fibres. *Br J Pharmacol.* 2004;142(8):1255-64.
2. Ayaz M, Kiziltan E, Tuncer S, Dalkilic N, Demirel I, Bariskaner H, Pehlivan F. Sexual dependency of rat sciatic nerve fiber conduction velocity distributions. *Int J Neurosci.* 2007;117(11):1537-49.
3. Berger FU, Borchard D, Hafner IP. Effects of 17 beta-oestradiol on action potentials and ionic currents in mal erat ventricular myocytes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1997;356:788-96.
4. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature.* 2002;415(6868):198-205.
5. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, Mosca S, Blaksley EJ, Valverde E, Bertran G, Arini P, Biagetti MO, Quinteiro RA. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: Possible role of testosterone. *Am Heart J.* 2000;140:678-83.
6. Birand A. Kalbin irek gangliyonlanmış n6ral pleksusu. *Anadolu Kardiyololji Dergisi.* 2008;8:451-54.
7. Bush TL, Barrett CE, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the lipid research clinics program follow-up study. *Circulation.* 1987;75(6):1102-09.
8. Carol DG. General Biology Lecture. Tissues, Organs, and Organ Systems. [cited 2009 Jun 4]. Available from: <http://www.carolguze.com/text/102-19-tissuesorgansystems.shtml>
9. Cranefield PF. Action potentials, afterpotentials, and arrhythmias. *Circulation.* 1977;41;415-23.
10. Corona G. Low testosterone is associated with an increased risk of MACE lethality in subjects with erectile dysfunction. *ECE, Abstract Book: p149, 22-27 August 2010, HUNGARY.*
11. Coker SJ. Drugs for men and women How important is gender as a risk factor for TdP? *Pharmacology & Therapeutics.* 2008;119:186–94.
12. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1987;316(18):1105-10.
13. Dirican R, Bilgel N. D6nyanın Genel Sağlık Sorunu. 2. Baskı, Bursa, Uludağ 6niversitesi Basimevi 1993.
14. Eckstein N, Nadler E, Barnea O, Shavit G, Ayalon D. Acute effects of 17 beta-estradiol on the rat heart. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(3):844-48.
15. Enserink M. Women's health. The vanishing promises of hormone replacement. *Science.* 2002;297(5580):325-26.
16. Eskes T, Haanen C. Why do women live longer than men? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2007;133:126–33.
17. Forsman A. Human Anatomy Page and Research Interests. Histology of muscle. [cited 2008 May 7]. Available from: <http://faculty.etsu.edu//forsman/Histologyofmuscleforweb.htm>
18. Ganong FW. Ganong Tıbbi Fizyoloji. 5. Baskı, İstanbul, Bariş Kitapevi, 1999; 80-82.

19. Ganong FW. Ganong Tıbbi Fizyoloji. 5. Baskı, İstanbul, Barış Kitapevi, 1999; 595-96.
20. Gintant SA, Su Z, Martin RL, Cox BF. Utility of hERG Assays as Surrogate Markers of Delayed Cardiac Repolarization and QT. *Toxicol Pathol.* 2006;34(1):81-90.
21. Godsland IF, Wynn V, Crook D, Miller NE. Sex, plasma lipoproteins, and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions. *Am Heart J.* 1987;114(6):1467-503.
22. Golden KL, Marsh JD, Jiang Y, Brown T, Moulden J. Gonadectomy of adult male rats reduces contractility of isolated cardiac myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(3):449-53.
23. Granner DK Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Adrenal Korteks Hormonları In: Menteş G, Ersöz B, editors. Harper'ın Biyokimyası. 22. Baskı. İstanbul: Barış Kitapevi; 1993;627-28.
24. GraphPad Software, Inc. GraphPad Prism 5.0 Demo USA.
25. Gruchow HW, Anderson AJ, Barboriak JJ, Sobocinski KA. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J.* 1988;115(5):954-63.
26. Gruber CJ, Tschuggel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *New Eng. J Med.* 2002;346(5):340-52.
27. Guyton AC, Hall JE. İskelet kasının kasılması In: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ, editors. Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı, İstanbul, Nobel yay, 2007; 74-75.
28. Guyton AC, Hall JE. Kalp kası; Bir pompa olarak kalp ve kalp kapaklarının görevleri. In: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ, editors. Tıbbi Fizyoloji. 11. Baskı, İstanbul, Nobel yay, 2007; 104-12.
29. Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı. Kalp ve Damar Sistemi Kalbin Katmanları. [cited 2006 September 03]. Available from: <http://www.gata.edu.tr/cerrahibilimler/kalpdamar/kalpdamarsistemi3.html>
30. Güneş VH. Moleküler Hücre Biyolojisi. 1. Baskı, Eskişehir, Kaan Kitapevi, 2003; 290-300.
31. Henderson BE, Paganini HA, Ross RK. Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159(2):312-17.
32. Ho JE, Mosca L. Postmenopausal hormone replacement therapy and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4(5):387-95.
33. Jiang C, Poole WPA, Sarrel PM, Mochizuki S, Collins P, MacLeod KT. Effect of 17 beta-estradiol on contraction, Ca<sup>2+</sup> current and intracellular free Ca<sup>2+</sup> in guinea-pig isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol.* 1992;106(3):739-45.
34. Jiang C, Sarrel PM, Poole WPA, Collins P. Acute effect of 17 beta-estradiol on rabbit coronary artery contractile responses to endothelin-1. *Am J Physiol.* 1992;263(1):271-75.
35. Katz AM. Physiology of the Heart. 2. Baskı, New York, Raven Press,1992; 1-73.
36. Katz AM, Tada NL. The “ Stone Heart”: A challenge to biochemistry. *Am. J. Cardiol.* 1972;29:578-80.
37. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2009;1019.

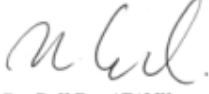

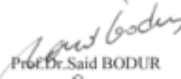
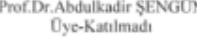






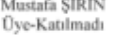
38. Kimmelstiel CD, Konstam MA. Heart failure in women. *Cardiology*. 1995;86(4):304-09.
39. Leblanc N, Chartier D, Gosselin H, Rouleau JL. Age and gender differences in excitation-contraction coupling of the rat ventricle. *J Physiol*. 1998;511(2):533-48.
40. Li J, Wua M, Quea L, Wanga Y, Xua X, Hu Y, Hab T, Li C, Chena Q, Li Y. 17 $\beta$ -Estradiol attenuates cardiac dysfunction and decreases NF- $\kappa$ B binding activity in mechanically stretched rat hearts. *Steroids*. 2008;73:720–26.
41. Magness RR, Rosenfeld CR. Local and systemic estradiol-17 beta: effects on uterine and systemic vasodilation. *Am J Physiol*. 1989;256(4):536-42.
42. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart*. 2010;96(22):1821-825.
43. Marbán E. Cardiac channelopathies. *Nature*. 2002;415(6868):213-18.
44. Marsh JD, Lehmann MH, Ritchie RH. Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation*. 1998;98(3):256–61.
45. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1989;321(10):641-46.
46. McGill HC, Sheridan PJ. Nuclear uptake of sex steroid hormones in the cardiovascular system of the baboon. *Circ Res*. 1981;48:238– 44.
47. Montgomery B, Nelson PS, Vessella R, Kalthorn T, Hess D, Corey E. Estradiol suppresses tissue androgens and prostate cancer growth in castration resistant prostate cancer. *BMC Cancer*. 2010;28(10):244.
48. Muck AO, Seeger H, Korte K, Lippert TH. Cardiovascular protection by postmenopausal estrogen replacement therapy: possible mechanisms of the estrogen action. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1994;21:143-49.
49. Ogata R, Inoue Y, Nakano H, Ito Y, Kitamura K. Oestradiol-induced relaxation of rabbit basilar artery by inhibition of voltage-dependent Ca channels through GTP-binding protein. *Br J Pharmacol*. 1996;117(2):351-59.
50. Pham TV, Robinson RB, Danilo PJ, Rosen MR. Effects of gonadal steroids on gender-related differences in transmural dispersion of L-type calcium current. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):752-62.
51. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *American Heart Association*. 1994;14:701-06.
52. Philp KL, Hart G, Coker SJ. A gender-independent proarrhythmic action of 17 $\beta$ -estradiol in anaesthetized rabbits. *European Journal of Pharmacology*. 2007;575:113–21.
53. Raddino R, Manca C, Poli E, Bolognesi R, Visioli O. Effects of 17 beta-estradiol on the isolated rabbit heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1986;281(1):57-65.
54. Ren J, Hintz KK, Roughead ZK, Duan J, Colligan PB, Ren BH, Lee KJ, Zeng H. Impact of estrogen replacement on ventricular myocyte contractile function and protein kinase B/Akt activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284(5):1800-07.
55. Rosano GM, Sarrel PM, Poole WPA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet*. 1993;342(8864):133-36.



56. Sammy AM, Kenneth TM. Cardiac action potential duration and calcium regulation in males and females. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;388:565-70.
57. Sanofi-aventis. Kardiyovasküler Hastalıklar (Kalp – Damar Hastalıkları). [cited 01 Mayıs 2008]. Available from: <http://www.sanofi-aventis.com.tr/l/tr/tr/layout.jsp?scat=ABE4B218-ACF1-4D93-AB2F-C6D2C91A47DD>
58. Scheuer J, Malhotra A, Schaible TF, Capasso J. Effects of gonadectomy and hormonal replacement on rat hearts. *Circ Res*. 1987;61(1):12-19.
59. Sitzler G, Lenz O, Kilter H, La RK, Böhm M. Investigation of the negative inotropic effects of 17 beta-oestradiol in human isolated myocardial tissues. *Br J Pharmacol*. 1996;119(1):43-8.
60. Snyders DJ. Structure and function of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res*. 1999;42(2):377-90.
61. Subbiah MT. Estrogen replacement therapy and cardioprotection: mechanisms and controversies. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(3):271-76.
62. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res*. 2004;62(1):9-33.
63. Tchernof A, Calles EJ, Sites CK, Poehlman ET. Menopause, central body fatness, and insulin resistance: effects of hormone-replacement therapy. *Coron Artery Dis*. 1998;9(8):503-11.
64. Theoretical and Computational Biophysics Groups (TCB Group). The Titin/Telethonin Complex. [cited 2007] Available from: <http://www.ks.uiuc.edu/Research/telthonin/>
65. White RE, Darkow DJ, Lang JL. Estrogen relaxes coronary arteries by opening BKCa channels through a cGMP-dependent mechanism. *Circ Res*. 1995;77(5):936-42.
66. Wolbrette D, Naccarelli G, Curtis A, Lehmann M, Kadish A. Gender differences in arrhythmias. *Clin Cardiol*. 2002;25(2):49-56.
67. World Health Organization. Cardiovascular diseases World Heart Day 2010 [cited 2010 December 06]. Available from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/index.html](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/index.html)

## 9. EK

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ**  
**DENEY HAYVANLARI ETİK KURUL KARARLARI**

| Karar Sayısı: 2010-005   | Karar Tarihi: 26/01/2010   |   |  |
|--|--|---|--|
| <p>Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalından Doç.Dr.Murat AYAZ ve Yusuf KÜÇÜKBAGRIÇIK tarafından sunulan "17 Beta Estradiolün erkek sıçan kalbi elektrofizyolojik yanıtları üzerine etkilerinin araştırılması" başlıklı tez projesi dokuz üyenin katılımı ile değerlendirildi.</p> <p>Projede dört grupta toplam 30 sıçanın kullanılacağı belirtilmiştir. Projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlerinin Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurul Yönergesinin 6ncı maddesinde belirtilen "etik kurallara uygunluk esası" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.</p> <p>Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurul Yönergesinde "Başvuru Sahibinin Sorumlulukları" başlığı altında yer alan kurallar ve madde 6da belirtilen "Hayvan Deneyleri ile İlgili Etik İlkeler" saklı kalmak ve <b>hayvan sayısının toplam 27 olması koşulu ile</b> projenin hazırlanmasında "Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna", çalışmanın deneysel kısmını yapacak çalışmacının "Deneysel Hayvanları Kullanım Sertifikasına" sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından "<b>uygun</b>" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.</p> |  |   |  |
| <br>Doç.Dr.K.Esra ATALIK<br>Başkan  | <br>Prof.Dr.Leyla TAVLI<br>Üye    | <br>Prof.Dr.Said BODUR<br>Üye            | <br>Prof.Dr.Abdulkadir ŞENGÜN<br>Üye-Katılmadı |
| <br>Prof.Dr.A.Saide ŞAHİN<br>Üye  | <br>Doç.Dr.Nilsel OKUDAN<br>Üye | <br>Doç.Dr.H.Serdar GERGERLİOĞLU<br>Üye | <br>Doç.Dr.Mehmet ÖZ<br>Üye                   |
| <br>Dr.M.Metih ŞENER<br>Üye   | <br>Mehmet ÖZ<br>Üye            | <br>Mustafa ŞİRİN<br>Üye-Katılmadı       |  |

## 10. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Konya'da doğdu. İlk öğrenimini 1992-1997 yılları arasında Konya Mahmut Şevket Paşa İlkokulu'nda yaptı. Orta öğrenimini 1997-2000 yılları arasında Konya Meram Ortaokulu ve 2000-2003 yılları arasında Meram Konya Lisesi'nde tamamladı. Üniversite öğrenimini 2004-2008 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümünde tamamladı. 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı.