



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÖSTROJEN RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN VE
OKSİTOSİNİN DIŞI SIÇANLARDA KORONER ARTER
LİGASYONUyla OLUŞAN MİYOKARD HASARINA
ETKİSİ: EGZERSİZ VE OVER HORMONLARININ ROLÜ**

Erman Caner BULUT
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Berrak YEĞEN

İSTANBUL-2013



REPUBLIC OF TURKEY
MARMARA UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

**THE EFFECT OF ESTROGEN RECEPTOR AGONISTS AND
OXYTOCIN ON CORONARYARTERY LIGATION-INDUCED
MYOCARDIAL DAMAGE IN FEMALE RATS WITH
MENOPAUSE: THE ROLE OF EXERCISE AND OVARIAN
HORMONES**

ERMAN CANER BULUT
MASTER THESIS

DEPARTMENT of PHYSIOLOGY

SUPERVISOR
Prof. Dr. Berrak YEĞEN

ISTANBUL-2013

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Fizyoloji
Tez Sahibi : Erman Caner BULUT
Tez Başlığı : **ÖSTROJEN RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN VE OKSİTOSİNİN DIŞI SIÇANLARDA KORONER ARTER LİGASYONUyla OLUŞAN MİYOKARD HASARINA ETKİSİ: EGZERSİZ VE OVER HORMONLARININ ROLÜ**
Sınav Yeri : Fizyoloji Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 09.09.2013

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr. Berrak YEĞEN

Kurumu

MÜ Tıp Fak.

İmza



Sınav Jür Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. İnci ALİCAN

MÜ Tıp Fak.



Prof. Dr. Mehmet ÜNAL

Yeniüzyıl Üniv. Tıp Fak.



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 20./09/2013 tarih ve 120 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütun bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütun bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Erman Caner Bulut

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmam ve yüksek lisans eğitimim sırasında desteğini, güvenini ve bilgilerini esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Berrak Yeğen'e Fiziyojji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın; Prof. Dr. İnci Alican, Prof. Dr. Hızır Kurtel ve Yrd. Doç. Dr. Özgür Kasımay'a;

Tez çalışmam sırasında desteklerini aldığım Sayın: Prof. Dr. Feriha Ercan, Prof. Dr. Mehmet Ağırbaşı ve Doç. Dr. Selami Süleymanoğlu'na;

Yine tez çalışmamda emeğini ve zamanını eksik etmeyen çalışma arkadaşım Leyla Abueid'e ve bu süreçte yanımda yer alan tüm dostlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı Tarafından

SAG-C-YLP-130612-0207 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEZ ONAYI	I
BEYAN	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
RESİMLER LİSTESİ	VII
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
1.ÖZET	1
2.SUMMARY	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	
4.1. Kalbin anatomisi	4
4.2. Koroner dolaşım anatomisi	5
4.2.1. Sağ koroner arter	5
4.2.2. Sol ana koroner arter	5
4.3. Koroner arterlerin yapısı	6
4.4. Koroner dolaşım fizyolojisi	7
4.5. Koroner arter hastalığı	8
4.5.1. Endotel disfonksiyonu	9
4.5.1.1. Plazmojen aktivatör inhibitörü-1	9
4.5.2.Miyokardiyal iskemi	10
4.5.2.1. Miyokardiyal iskeminin tanısı	11
4.5.2.1.A. Kardiyak hasar belirteçleri	11

4.5.2.1.B. Miyogloblin	12
4.5.2.1.C. Kreatin kinaz	12
4.5.2.1.D. Kardiyak troponinler	12
4.6. Koroner arter hastalığı insidansı	13
4.7. Koroner arter hastalığı için risk faktörleri	14
4.7.1. Menopoz	14
4.7.2. Fiziksel aktivite azlığı	16
4.7.3. Stres	16
4.8. Risk faktörlerinin düzeltilmesi	17
4.8.1. Östrojen agonist tedavisi	17
4.8.2. Egzersiz	18
4.8.3. Oksitosin tedavisi	19
5. GEREÇ VE YÖNTEM	21
5.1. Kullanılan hayvanlar ve gereçler	21
5.1.1. Hayvanlar	21
5.1.2. Delikli kutu ile anksiyete	21
5.1.3. Ekokardiyografik değerlendirme	22
5.1.4. Overektomi uygulaması	23
5.1.5. Egzersiz uygulaması	23
5.1.6. Deney gruplarının oluşturulması	24
5.1.7. Deney protokolü	24
5.1.8. İskemi/reperfüzyon uygulaması	26
5.1.9. Elektrokardiyografik değerlendirme	27
5.1.10. Biyokimyasal ölçümler	27
5.1.10.1. ELISA test protokolü	28
5.1.11. Işık mikroskopik hazırlık ve semikantitatif değerlendirme	29
5.1.12. İstatistiksel analiz	29
6. BULGULAR	30
6.1. Ağırlık ölçümleri	30
6.2. Anksiyetenin değerlendirilmesi	31

6.3. Biyokimyasal değerlendirme	
6.3.1.Serum Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α) Düzeyi	34
6.3.2.Serum İnterkkin-6 (IL-6) seviyesi	35
6.3.3.Serum İnterlökin-8 (IL-8) seviyesi	36
6.3.4.Serum Kreatin Kinaz-MB (CK-MB) seviyesi	37
6.3.5. Serum Troponin-I seviyesi	38
6.3.6. Serum Plazminojen Aktivitr İnhibitörü (PAI-1)	39
6.4. Ekokardiyografi değerlendirmesi	40
6.5. ST rezolüsyon indeksinin karşılaştırılması	42
6.6. Histolojik değerlendirme	42
7. TARTIşMALAR VE SONUÇ	45
8. KAYNAKLAR	52
EK 1. ETİK KURUL ONAYI	72
EK 2. ZGEÇMİş	73

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Ekokardiyografi değerlerindeki değişim	41
Tablo 2. ST rezolüsyon indeksindeki değişim	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kalbin anatomisi	4
Şekil 2. Koroner arterlerin anatomisi	6
Şekil 3. Koroner arterlerin yapısı	7
Şekil 4. Aterosklerozun gelişimi	8
Şekil 5. Kardiyak belirteçlerin süreye göre değişimi	13
Şekil 6. Stres ve anksiyetenin miyokard iskemisine etkisi	17
Şekil 7. Deney protokolünün şematik gösterilmesi	24
Şekil 8. Sedanter gruplarda ağırlıktaki değişim	30
Şekil 9. Egzersiz uygulanan gruplarda ağırlık değişimi	31
Şekil 10. Sedanter gruplarda motilite sayısında ve donma süreleri	32
Şekil 11. Egzersiz gruplarda motilite sayısındaki ve donma süreleri	33
Şekil 12. Serum Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α) düzeyi	34
Şekil 13. Serum İnterkökin-6 (IL-6) düzeyi	35
Şekil 14. Serum İnterlökin-8 (IL-8) düzeyi	36
Şekil 15. Serum Kreatin Kinaz-MB (CK-MB) düzeyi	37
Şekil 16. Serum Troponin-I düzeyi	38
Şekil 17. Serum Plazminojen Aktivitör İnhibitörü (PAI-1) düzeyi	39

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Delikli kutu	22
Resim 2. Ekokardiyografi görüntüsü	23
Resim 3. Yüzme egzersizi	24
Resim 4. Elektrokardiyografi (EKG) elektrotlarının yerleştirilmesi ve trakeostomi	26
Resim 5. Torakotomi ve miyokardiyal iskemi uygulaması	26
Resim 6. İskemi-reperfüzyon öncesi ve sırasında takip edilen elektro kardiyografi (EKG) kayıtlarına bir örnek	27
Resim 7-8. Histolojik görüntüler	43-44

SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ

CK	Kreatin kinaz
CRF	Kortikotropin serbestleyici hormon
cTn	Kardiyak troponinler
CX	Sirkümfleks koroner arter
DPN	Diarilpropiyol nitril
EDHF	Endotel kaynaklı hiperpolarizan
EDRF	Endotel kaynaklı gevşeme faktörü
EF%	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ER	Östrojen reseptörü
ET-1	Endotelin
FS %	Fraksiyonel kısalma
HPA	Hipotalamus-hipofiz-adrenal bez
HRT	Hormon replasman tedavisi
IL	İnterlökin
IP	İntra peritoneal
IVS	İntraventriküler septal kalınlık
KAH	Koroner arter hastalığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LAD	Sol ön inen koroner arter
LMCA	Sol ana koroner arter
LVDd	Diastolde sol ventrikül çapı
LVDs	Sistolde sol ventrikül çapı
LVPW	Sol ventriküler arka duvar kalınlığı
MI	Miyokard enfarktüsü
NO	Nitrik oksit
OT	Oksitosin
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PDA	Posteriyor desenden arter
PET	Pozitron emisyon tomografi

PPT	Pirazol triyol
RCA	Sağ koroner arter
TNF	Tümör nekroz faktörü
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü

1.ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar menopoza sonrası dramatik şekilde artış göstermektedir. Menopoz sonrası dönemde egzersizin, östrojen reseptör agonistlerinin ve oksitosin hormonunun miyokard hasarına karşı olası koruyucu etkilerininin gösterilmesi planlanan çalışmamızda 16-20 haftalık dişi Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Sedanter kalan ve egzersiz uygulanan gruplar olmak üzere 2 ana gruba ayrılan sıçanlara overektomi veya taklit cerrahi işlem uygulandı. Egzersiz uygulanan gruplara 4 hafta boyunca 5 gün 30 dakika/gün yüzme egzersizi yaptırıldı ve bu egzersiz ve sedanter dönemin son 2 haftasında gruplara östrojen reseptör (ER) agonistleri diaril-propio-nitril (DPN-1 mg/kg) veya propil-pirazol-triol (PPT-1 mg/kg) veya oksitosin (OT-1 mg/kg) enjeksiyonu ile tedavi uygulandı. Daha sonra bütün sıçanlara 30 dakika miyokardiyal iskemi ve 60 dakika reperfüzyon uygulandı. İşlem sonrası tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) düzeyi overektomili gruplarda taklit cerrahi grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olarak artmıştır. PPT, DPN veya OT uygulaması anlamlı ($p<0.05$ - $p<0.01$) ölçüde azaltmıştır. Egzersiz uygulaması da benzer bir etki göstermiştir ($p<0.01$). Sedanter overektomili sıçanlara PPT, OT veya DPN uygulaması ile CK-MB seviyesi anlamlı ($p<0.001$ - $p<0.05$) azalmıştır. Sedanter overektomi gruplarda PAI-1 seviyesi arttı. Östrojen reseptör agonisti (PPT ve DPN), OT veya egzersiz uygulaması anlamlı ($p<0.01$ - $p<0.05$) oranda PAI-1 seviyesini azalttı. Overektomili sedanter kalan ve egzersiz yapan taşıyıcı gruplar karşılaştırıldığında egzersiz ST rezolüsyon indeksini anlamlı ($p<0.05$) olarak arttırdı. Ayrıca egzersiz uygulanan ER- β agonisti (DPN) veya oksitosin tedavili gruplar sedanterlerle karşılaştırıldığında ST rezolüsyon indeksi anlamlı ($p<0.05$) olarak arttı. Histolojik incelemelerde enfarkt alanının ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun tüm egzersiz gruplarda azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). Sonuç olarak menopozun miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarını artırdığını, buna karşın uygulanan egzersizin, östrojen reseptör agonisti veya oksitosinin bu hasarı azalttığını ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Menopoz, Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon, Oksitosin, Östrojen reseptör agonistleri.

2.SUMMARY

Effect of estrogen receptor agonists and oxytocin on coronary artery ligation induced myocardial damage in female rats: the role of exercise and over hormones.

Cardiovascular diseases during postmenopausal period of women have dramatically increased. 16-20 week-old female Sprague-Dawley rats have been used in the research on the effects of exercises made during postmenopausal period and the treatment with estrogen receptor agonists and/or oxytocin hormone against myocardial injury. Ovariectomy or sham opera was applied on the rats divided into sedentary groups and exercising groups. The groups were subjected to swimming exercise for 30 minutes per day for 5 days during 4 week period and the groups were treated with estrogen receptor (ER) agonists diarylpropionitril (DPN-1mg/kg) or propyl-pyrazole-triol (PPT-1mg/kg) or oxytocin (OT-1mg/kg) in the last 2 weeks of the 4 week period. Myocardial ischemia for 30 minutes and reperfusion for 60 minutes were performed on all rats at the end of the treatment protocols. Serum TNF-alpha level in the rats with sedentary ovariectomy considerably ($p < 0,05$) increased when compared to sham operated animals. PPT, DPN, OT or exercises considerably ($p < 0,05$ - $p < 0,01$) decreased. DPN, PPT or OT application considerably decreased the CK-MB level ($p < 0,05$ - $p < 0,001$) in the rats with sedentary ovariectomy. PAI-1 level was found to have increased in the rats with sedentary ovariectomy. PPT, DPN, OT or exercises considerably ($p < 0,01$ - $p < 0,05$) decreased the PAI-1 level. Comparing the sedentary and exercising groups after ovariectomy, it was observed that exercises considerably ($p < 0,05$) increased the ST resolution index. It was also observed that the ST resolution index of the exercising groups with DPN or OT treatment considerably ($p < 0,05$) increased. During the histological examinations, the infarct area and inflammatory cell infiltration in exercising groups were observed to have decreased ($p < 0,05$). The findings proved that menopause increase the myocardial ischemia reperfusion injury; on the other hand, exercise or DPN, PPT or OT treatment decreases the effects of the injury.

Key Words: Estrogen receptor agonists, Exercise, Menopause, Myocardial ischemia-reperfusion, Oxytocin

3.GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) ateroskleroz nedeniyle kalbi besleyen damarların tıkanmasıyla ortaya çıkan ve ani ölümle sonuçlanabilen önemli bir sağlık problemidir. Günümüzde dünya genelinde her yıl yaklaşık 3,8 milyon erkek ve 3,4 milyon kadın KAH' na bağlı olarak ölmektedir (158). Gelişmiş ülkelerde kalp hastalıklarına bağlı 6,2 milyon ölümün 3,5 milyonu KAH' ndan kaynaklanmaktadır. 2020 yılında kalp hastalıklarına bağlı olarak 11,1 milyon ölümün gerçekleşeceği ve bunun 7,8 milyonun KAH sebebi ile olacağı tahmin edilmektedir (95). Ülkemizde de ölüm nedenleri arasında koroner kalp hastalığına bağlı ölüm birinci sırada gelmektedir ve Avrupa'da ölüm oranı en yüksek olan ülkelerden biridir (115).

Günümüzde; koroner arter hastalığı tedavisinde stent ve cerrahi yöntemler uygulanmakta olsa da, bu yöntemler gerek ekonomik, gerekse hasta konforu açısından oldukça elverişsizdir. Koroner arter hastalığını önlemeye yönelik birçok çalışma yapılmış fakat tam bir sonuç alınamamıştır. Koroner arter hastalığının önlenmesine yönelik yapılacak çalışmalar da hastalığın risk faktörlerini bilmek ve risk faktörlerini kontrol altına almak önemlidir.

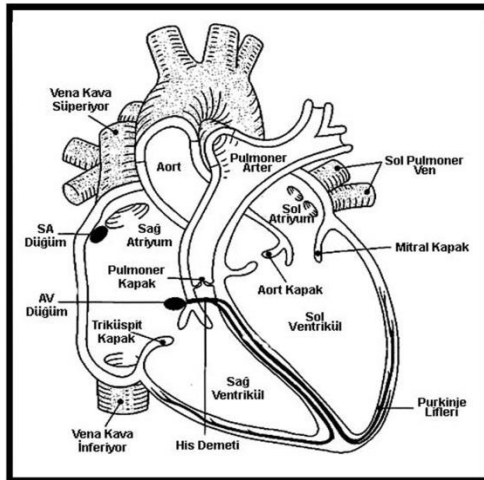
Menopoz menstürasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır. Menopoz sonucu östrojen seviyesi azalır. Daha önce yapılan birçok çalışmada erkeklerde KAH'nın görülme sıklığını menopoz öncesi kadınlarda daha fazladır. Ayrıca kadınlarda menopoz sonrası dönemde koroner arter hastalığı insidansının arttığı gösterilmiştir (89,148). Bu durum östrojenin menopoz öncesi kadınlarda kardiyoprotektif etki göstermesinden kaynaklanmaktadır (96). Menopoza bağlı olarak östrojen miktarındaki azalma kardiyoprotektif etkinin azalmasına ve kadında hastalığın görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır.

Biz çalışmamızda kadında koroner arter hastalığının önemli risk faktörü olan menopozun miyokardiyal hasarı ne ölçüde etkilediğini, östrojen reseptör agonistleri, egzersiz ve antistres etkili oksitosinin miyokardiyal hasarın azaltılıp azaltılamayacağını araştırmayı planladık. Ayrıca menopozla oluşan anksiyetenin egzersiz ve östrojen reseptör agonisti tedavisi ile düzeltilip düzeltilmediğini araştırdık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kalbin anatomisi

Kalp, toraks boşluğu içinde, orta mediastende perikard kesesi içinde yer alan ve kanı vücuda pompalayan, kardiyovasküler sistemin (KVS) merkezi bir yapısıdır (Şekil 1). Timus, akciğer, plevra, sternum ve göğüs duvarı ile komşudur. Kalp endokard, miyokard ve perikard olmak üzere başlıca 3 tabakadan oluşur. Perikard kalbi komşu organlardan ayırarak diğer organların mekanik etkisinden korur. Kalbin orta tabakası olan miyokard kalbin pompa görevini yapmasını sağlayan kas tabakasıdır. Mikroskopik yapısı iskelet kasına benzer fakat işleyiş açısından düz kاستır. Atriyum ve ventrikül birçok yönde seyreden kas liflerinden oluşurlar. Atriyumda kas lifleri dışta dairesel, içte longitudinal yönde ve ventriküllerde ise spiral bir şekilde apekse doğru seyreder ve buradan içeri doğru kıvrılarak papiller kaslarda veya atriyovenriküler bölgede sonlanır. Bu iki kas tabakası arasında koni şeklinde üçüncü bir kas tabakası vardır. Kas liflerinin farklı istikametlerde uzanmaları kalbin kasılmasının her yönde daha az enerji harcanarak gerçekleşmesini sağlar. Endokard ise en içte bulunan, kalbin iç boşluklarını örten ince bir tabakadır. Sürtünmenin fazla olduğu kısımlarda kalınlaşmıştır. En kalın olduğu nokta aort orifisinin bulunduğu yerdir. Endokardın boşluklara bakan yüzeyi tek sıralı yassı endotel hücreleri ve bunun altında yer alan kollajen ve elastik lifleri içerir. Kan damarlarından yoksundur. Beslenmesi miyokarddan kök alan lenfatik yollarla olur (24).



Şekil 1. Kalbin anatomisi (24)

4.2.Koroner dolaşımın anatomisi

Koroner arterler ve venler dolaşım sisteminin kalp içerisindeki bileşenleridir. Görevi miyokarda oksijen ve kasılması için gerekli substratları taşımak ve kasılma sonrası oluşan metabolik artıkları miyokarddan uzaklaştırmaktır. Miyokardın drenajı koroner venöz sistemi ile gerçekleşirken kanın taşınması koroner arterlerle olur. Venöz sistem, koroner sinüs ve dalları, anteryor sağ ventrikül venleri ve thebesian venlerinden oluşur. Koroner arter sistemi ise sağ ve sol koroner arter olmak üzere iki gruba ayrılır. Koroner arterler aortun ilk dalları olarak kabul edilirler (24,46) .

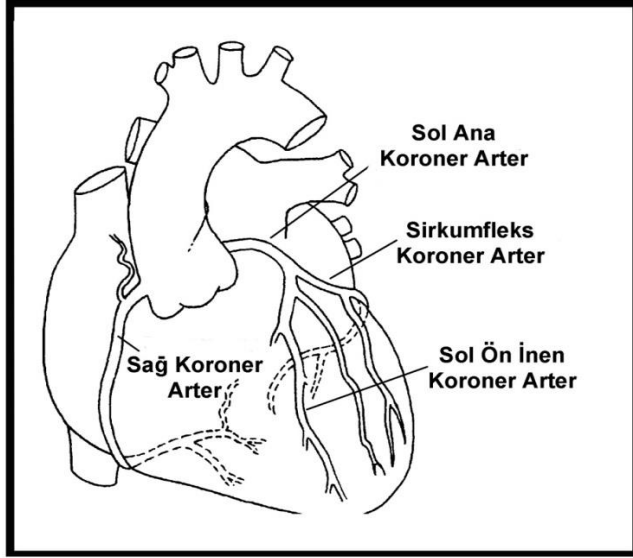
4.2.1.Sağ koroner arter (RCA)

Valsalva sinüsünün sağ ön kısmından çıktıktan sonra atriyoventriküler alan boyunca aşağıya doğru epikardiyal yağ dokusu içerisinde ilerler (Şekil 2). Verdiği dallar aracılığıyla sağ dal ileti sistemini, AV düğümünü, His demetini, sol dal ileti sisteminin posteriyor kısmını, posteromedyal papiller kası ve bazal inferiyor septumu besler (46) .

4.2.2.Sol ana koroner arter (LMCA)

Sol sinüs valsalvadan çıkar. Pulmoner kök ve sol atriyum arasındaki epikardiyum boyunca çok kısa bir mesafe ilerler (Şekil 2). Tipik olarak 10-20 mm, nadiren 40 mm uzunluğunda olabilir. İki adet majör dalı vardır. Bunlar sol ön inen arter (LAD) ve sirkümfleks koroner arter (Cx) olup, bu dallarını pulmoner trunkusun hemen arkasından verir. LAD anteryor interventriküler olukta ve kalbin ön yüzeyinde seyredir. İnferyor interventriküler olukta ilerleyerek kalbin tabanına doğru yönelir. Kalbin apeksini dolaşan LAD buradan 1-2 cm uzaklıkta sonlanır. Seyri boyunca çeşitli dallar verir. İlk dalını sol ana koronerden ayrılır ayrılmaz verir. Bu dalına 1. septal dal denilir. Sol ventrikülü besleyen dallarına ise diyagonal dallar denir. LAD anteryor septumu ve apikal septumu besleyen dallar da verir. Bu dallara “septal perforan dallar” denilir ve en belirginini 1.septal perforatör dal olup His demetini ve proksimal sol ileti sistemini besler. Sirkümfleks koroner arter (Cx) ise sol ana koronerden yaklaşık 90 derece açı ile çıkar. İlk bölümleri sol atriyal apendiksin hemen altından seyredir. Cx sol atriyoventriküler olukta seyredir. Seyri boyunca sol ventriküle çeşitli dallar verir. Sinüs düğümü arteri Cx arterin ilk dalıdır. Sol ventrikül serbest duvarının lateral kısmını ve anterolateral papiller kasın bir

bölümünü besleyen obtusta marjinal arteri verdikten sonra Cx sonlanır. Eğer dominant bir sol koroner dolaşımı varsa, posteriyor desenden koroner arter (PDA) Cx' den köken alır ve sol koroner arter PDA olarak adlandırılır. RCA ya da Cx'den köken alabilir. Müsküler septuma dallar verir Bu dallar LAD'nin septal perforan dalları ile ağ sistemi oluşturur. PDA ventrikül apaksinde sonlanır. Sonlandığı bölgede LAD dallarıyla bir ağ sistemi oluşturur (24,46) .



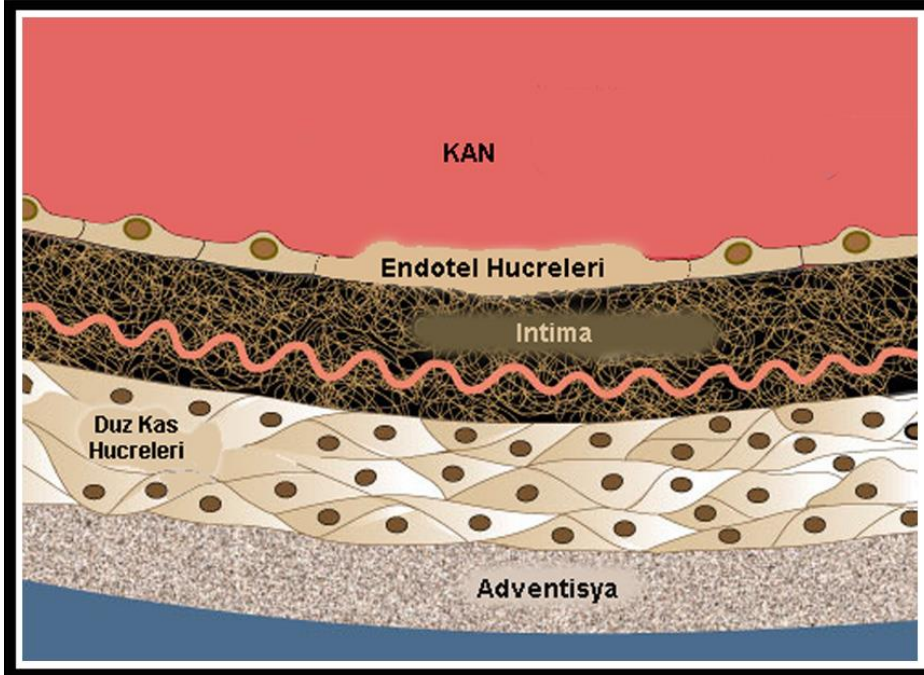
Şekil 2. Koroner arterlerin anatomisi (46)

4.3. Koroner arterlerin yapısı

Arterler elastik ve müsküler arterler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Büyük arterler elastik yapıda olup içerdikleri elastik lifler sayesinde genişleyebilme kapasiteleri yüksektir. Koroner arterler ise müsküler yapıdadır. Az miktarda düz kas hücreleri içerirler ve genişleyebilme kapasiteleri daha azdır (30). Ancak metabolik gereksinimlere göre otonöregülasyonla damar çapını artırıp azaltabilmektedir. Normal bir müsküler yapıdaki koroner arterler üç katmanlı bir yapı gösterirler. İçten dışa doğru endotel ve internal elastik lamina ile sınırlı intima tabakası, internal elastik lamina ile eksternal elastik lamina arasında kalan media tabakası ve eksternal elastik laminanın dışında kalan adventisya tabakasından oluşur (Şekil 3).

En iç tabakayı oluşturan endotel tabakası kan ile arteriyel damarlar arasında bariyer oluşturan özelleşmiş epitel hücreleridir. Endotel damar tonusunun düzenlenmesi, hemostaz ve inflamasyonda görev alır. Endotel hücreleri hemostaz

görevini yüzeyde bulunan von Willebrand faktörü, plazminojen aktivatörleri (doku ve ürokinaz) ve plazminojen aktivatör inhibitörleri ile düzenler. İnflamasyondaki görevini ise lökosit adezyon moleküllerini, kemokinleri ve interlökin-1 gibi immün hücreleri aktive edebilen sitokinleri taşıyarak gerçekleştirir (30).



Şekil 3. Koroner arterlerin yapısı (3)

4.4. Koroner dolaşımın fizyolojisi

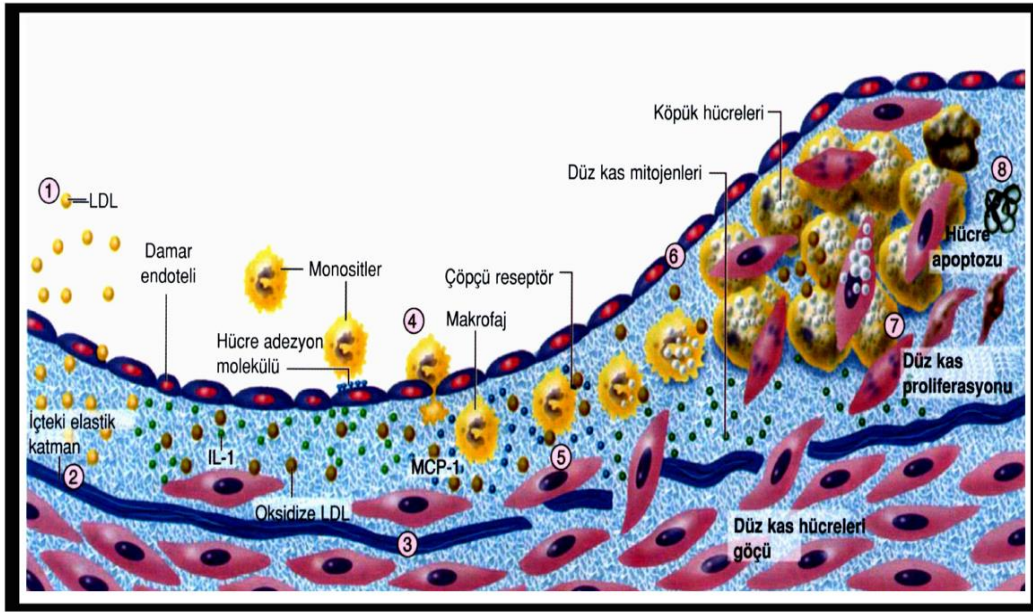
Koroner dolaşım, kardiyak fonksiyonun sağlanması için kalbe gereken oksijen ve besin sunumundan sorumludur. Bu görevi gerçekleştiren koroner arterlerde istirahat sırasında kan akımı yaklaşık 225 ml/dk' dır. Bu değer toplam kalp debisinin %4-5'idir (54).

Koroner kan akımı miyokardın oksijen gereksinimiyle (MVO₂) orantılı olarak düzenlenir. Normal dinlenme koşulları altında koroner arter kanındaki oksijenin yaklaşık %70'i miyokard tarafından kullanılır (30,54). Sistemik metabolik ihtiyaçlardaki artış kalbin fonksiyonundaki artışla paraleldir. Miyokardın anaerobik kapasitesi sınırlıdır. Bu sebeple miyokardın oksijen ihtiyacı arttığında miyokarda yeterli miktarda oksijen taşınması gerekir. Bu koroner kan akımındaki artışla sağlanır. Bu düzenleme vasküler rezistansta değişikliklere neden olan otonöregülasyon sistemi ile sağlanır. Böylece sistemik ihtiyaçlardaki değişiklikler durumunda bile

miyokard perfüzyonu sabit kalır. Otoregülasyon sistemi ile aorttaki kan basıncı 60-130 mmHg basınç aralığında korunarak miyokarda iletilen kan miktarı sabit tutulmaktadır. Sistemik basınç 40mmHg basıncın altına düştüğünde bu otoregülasyon sistemi çalışmamaktadır. Böyle bir durumda koroner kan akımı basınca bağımlı hale gelir. Eğer miyokardın oksijen gereksinimi ve gerçekleşen sunum arasındaki dengesizlik koroner kan akımı ile düzeltilemezse kontraktıl disfonksiyon, aritmiler, infarktüs ve miyokardiyal iskemi oluşur (30,54).

4.5. Koroner arter hastalığı

Koroner arterlerin intima tabakasında ya da iç yüzeyinde meydana gelen dejeneratif değişiklikler olarak tanımlanır. Koroner arterlerde meydana gelen bu değişikliğin sebebi aterosklerozdur. Ateroskleroz oluşumu endotel disfonksiyonu ile başlar (Şekil 4). Bu disfonksiyonu inflamasyon, lipit birikimi ve fibröz plakların oluşumu takip eder. Son aşamada ise plakların çatlaması veya yırtılması sonucu trombüs birikimi ile seyreden yetersiz miyokard perfüzyonu meydana gelir ve iskemi oluşur (79) .



Şekil 4. Aterosklerozun gelişimi (30)

4.5.1. Endotel disfonksiyonu

Endotel damar ile kan arasında bir bariyer oluşturmanın yanında, damar tonusunu ve hemostazını koruyan parakrin, endokrin ve otokrin bir organ olarak tanımlanmaktadır. Endotel, çevresel uyarılara yanıt olarak endotelin-1 (ET1) gibi vazokonstriktör ve endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF), nitrik oksit (NO), prostasiklin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) gibi vazodilatör nitelikte maddeler sentezleyip salgılayabilir ve bu sayede vasküler tonusu ve kan akışkanlığını korur. Çeşitli sistemik, mekanik ve nörohümorale uyarılara karşı endotel vazodilatör maddeler salgılayarak yanıt verir. Eğer bir disfonksiyon söz konusu olursa, vazodilatörlerin biyoyararlanımında bir azalma ve bu azalmaya endotel kaynaklı vazokonstriktör faktörlerin artışı eşlik eder (87,153).

Damar endotelinde meydana gelen yaralanma, fiziksel travma veya daha hafif hücresele zedelenme ile tanımlanmış risk faktörleri disfonksiyona neden olur (130). Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişmesinde önemli bir adımı temsil eder; aterosklerotik plağın gelişmesinde ilerlemeye ve komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açar (76,129). Bu etkisiyle koroner arterlerde kan akımının azalmasına ve dolayısıyla iskeminin oluşumuna neden olur (136). Endotel disfonksiyonu, endotele bağımlı ya da bağımsız vazodilatör maddelerin koroner damar içine infüzyonu sonucu oluşan cevabın incelenmesi ile olur. Yine endotel disfonksiyonunun tespitinde plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'in konsantrasyonunun önemli bir belirteç olabileceği birçok çalışmada bildirilmiştir.

4.5.1.1. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)

Hemostaz, damar spazmı, trombosit tıkaçının oluşumu, kanın koagülasyonu sonucu kan pıhtısının oluşumu ve fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki açıklığın kalıcı olarak kapatılması ile sağlanır. Kanamanın durdurulması sonrası, pıhtıyla bloke edilmiş olan kan akımının yeniden sağlanması pıhtının ortamdaki uzaklaştırılması ile gerçekleşir. Pıhtının içerisinde birçok plazma proteini ile plazminojen de yer alır. Plazminojen damar endotelinden salgılanan doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ile plazmine dönüşür. Plazmin fibrin polimerini parçalayarak azaltır ve pıhtının erimesini sağlar (54). Böylece gerekli kan akımı yeniden sağlanır. Bu durum mevcut mekanizmayı baskılayacak inhibitörlerle kontrol

altında tutulur. Plazminojen aktivator inhibitörü ailesi PAI-1, PAI-2, PAI-3 ve proteaz neksin olmak üzere dört üyeden oluşur (81,139).

PAI-1 molekülü plazma plazminojen aktivasyon inhibitör aktivitesini %60 oranında temsil eder ve kandaki ana plazminojen aktivator inhibitörü olarak kabul edilir. PAI-1 t-PA'yı bağlar ve plazminojenin aktivasyonunu inhibe eder (80). Yani gerek trombus gerekse fibrin oluşumu bu iki faktörün kontrolünde gerçekleşir ve bir denge söz konusudur (161). PAI-1'in bazı durumlarda plazmadaki konsantrasyonu fazlaca artmış olabilir. Bu endotel hasarının bir göstergesi kabul edilir ve konsantrasyonundaki artış kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (151). Endotel disfonksiyonu erken dönemdeki aterosklerotik damar hastalığının tipik bir özelliğidir (25,35), çünkü endotelin hasarı ile oluşan trombus ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde özellikle önemli bir rol oynar (65). Sonuç olarak kanda artmış bulunan PAI-1 konsantrasyonları koroner arter hastalığı riski ile ilişkilidir (151).

4.5.2. Miyokard iskemisi

Miyokard iskemisi, risk faktörlerinin etkisiyle meydana gelen koroner arter hastalığının sonucudur. Miyokardın oksijen ihtiyacı, kalp hızına, miyokardın kontraktilitesine ve duvar gerilimine ya da strese bağlı olarak değişim göstermektedir. Bu faktörlerin yanı sıra aktivasyon, depolarizasyon, katekolaminlerin direkt metabolik etkileri, yağ asidi alımı, aktif durumun sürdürülmesi, bazal durumda hücre canlılığının sağlanması, Fenn etkisi ve koroner arter hastalığı aile öyküsü de miyokardın oksijen tüketimini belirleyen diğer faktörlerdir (30). Tüketilen oksijen ve gerekli besin maddelerinin yeterli miktarda taşınması hemoglobin ve koroner damarların direnci ile sağlanır. Oksijenin koroner arteriyel ve kapiller damarlarla taşınıp miyokard hücrelerine iletilmesi hemoglobin ile olur. Koroner kan akımı miyokardın oksijen ihtiyacı ile doğru orantılıdır ve oksijen ihtiyacındaki artış kan akımındaki artış ile dengelenir. Artmış oksijen tüketimi sonucu yeterli miktarda oksijenin dokulara taşınması koroner vazodilatasyonla düzeltilir. Oksijen konsantrasyonunun azalması sonrası kas hücrelerinden serbestlenen bazı vazodilatör maddeler koroner arter ve prearteriyollerde vazodilatasyona neden olur (54). Böylece yeterli kan akımının miyokarda iletilmesi sağlanır. Eğer miyokardın oksijen

gereksinimi ve mevcut sunum arasında bir dengesizlik oluşursa bu durumda miyokarda iskemi meydana gelir.

Miyokard iskemisi, vasküler tonus artışı (vazospazm) ya da tıkanıklığa (stenoz ya da trombüs oluşumu) bağlı arteryel kan akımında azalma sonucunda oluşabileceği gibi, yeterli kan akımı ve yeterli doku perfüzyonuna rağmen ciddi anemi, hemoglobino patiler, karbonmonoksit zehirlenmesi gibi yetersiz oksijen taşınmasından da kaynaklanabilir (30). Bununla birlikte, miyokard iskemisinin oluşumunda en önemli faktör koroner arter hastalığıdır.

4.5.2.1. Miyokard iskemisinin tanısı

Miyokard iskemisi sonrası gerçekteşen miyosit ölümi miyokard enfarktüsü (MI) olarak tanımlanır. Son yıllarda birkaç milyon hastanın göğüs ağrısı ve diğer semptomlarla acil servise başvurduğu ve başvuruların %10'unun akut miyokard enfarktüsü geçirmekte olduğu bildirilmiştir (30). Yapılan farklı bir çalışmada ise, tanı konulamayarak gönderilen hastaların tanı konularına göre iki kat daha yüksek mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu olumsuz durumu ortadan kaldırmak için Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji'nin raporuna göre üç temel semptom belirlenmiş ve en az iki tanesinin olması ile miyokard iskemisinin ya da enfarktüsünün teşhisinin sağlanacağı bildirilmiştir (16). Bu semptomlar; geleneksel belirtiler (göğüs ağrısı, bası, vb.), kardiyak hasar belirteçleri ve elektrokardiyogram (EKG) değerlendirmesi olarak sıralanır (105).

4.5.2.1.A. Kardiyak hasar belirteçleri

Miyositlerin nekrozu sonucu sarkolemma membranının bütünlüğü bozulduğunda intraselüler makromoleküller kardiyak interstisyuma ve infarkt bölgesindeki mikrovasküler dolaşım ile lenfatiklere sızmaya başlar (7) ve bu makromoleküller ölçülebilen belirteçleri oluşturur. Akut miyokard iskemisi sonucu meydana gelen hasarın belirlenmesinde kullanılan birçok belirteç vardır. Bu belirteçlerin klinikte kullanılabilmesi için, özgül olmaları ve kandaki yükselmelerinin yeterli süre ile tespit edilebilmesi gerekmektedir (Şekil 5). Günümüzde sıklıkla kullanılan belirteçler miyogloblin, kreatin kinaz, kardiyak troponinler olarak tanımlanabilir.

4.5.2.1.B. Miyogloblin

Miyogloblin, kalp ve iskelet kasında yüksek bir konsantrasyonda bulunan oksijen bağlayıcı bir proteindir. Akut miyokard enfarktüsü (AMI) sonrası 1 saat içinde serumda miyogloblin seviyesi yükselir ve en yüksek seviyesine 4-12 saat aralığında ulaşır (Şekil 5). Bir kalp belirteci olarak miyogloblinin en büyük avantajı AMI sonrası erken tespit edilebilmesidir. Diğer kardiyak belirteçlere göre hasarlı hücrelerinden daha önce serbestlenir (9). Ancak, miyogloblinin iskelet kasındaki büyük miktarlarda varlığı onun kardiyak açıdan kötü bir özgüllük (%60-90) göstermesine neden olmaktadır. Bu durum miyogloblini AMI'nin saptanmasında tartışmalı kılmaktadır (164).

4.5.2.1.C. Kreatin kinaz (CK)

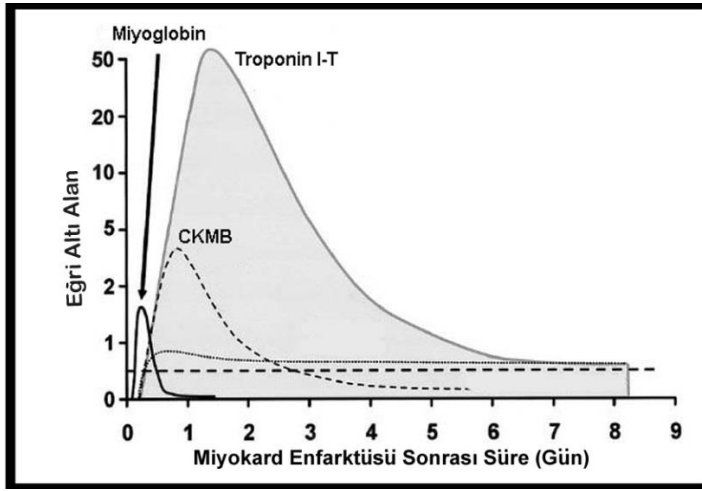
Kreatin kinaz, AMI tespitinde kullanılmış bir belirteç olsa da toplam CK seviyesinin yükselmesinin kardiyak hasara özgü olmadığı ve iskelet kasında meydana gelen ya da farklı dokularda oluşacak hasara bağlı olarak da yükselebileceği gösterilmiştir (8). Bu doğrultuda yapılan araştırmalarda CK'nın miyokard ve iskelet kası da dahil olmak üzere birçok dokuda bulunan bir enzim olduğu belirtilmiştir. CK tanımlanmış olan 3 izoenzim formuna sahiptir. Bunlar; CK-MM, CK-MB ve CK-BB.

CK-BB beyin ve böbrek dokularında ön plana çıkmakta iken, MM ve az miktarda MB (%1-3) iskelet kasında bulunur. Gerek MB gerekse MM formu kardiyak kasta bulunmakta, fakat iskelet kasında az olması nedeniyle özellikle MB formu AMI teşhisinde klinik olarak tercih edilmektedir (8). CK-MB nispeten serumda erken yükselen ve yüksekliğini 36-48 saat koruyan önemli bir belirteçtir (Şekil 5). Seviyesi ile mortalite ve kardiyak hasar şiddeti arasında bir ilişki olduğu tanımlanmıştır (41). Buna karşın, CK-MB bazı durumlarda yanlış pozitif değerler verebilir. Bunların başında özellikle egzersiz gelmektedir (10). Bunu travma, kas içine enjeksiyon, kas hastalığı, hipotiroidi ve pulmoner emboli gibi farklı faktörler takip eder.

4.5.2.1.D. Kardiyak troponinler

Kardiyak troponinler (cTn) aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini düzenleyerek miyokardın kasılmasında görev alan troponin-T (cTn-T), troponin-I

(cT-I) ve troponin-C (cTn-C) olmak üzere üç alt formdan oluşan bir protein kompleksidir. cT-T ve cT-I, kardiyak ve iskelet kasında bulunan ve miyokard hasarının tespitinde önemli olan bir belirteçtir (2,66) . Gerek cT-T, gerekse cT-I AMI sonrası 3. saate serumda yükselir ve 12-24. saat aralığında en yüksek seviyesine gelir (Şekil 5). Nekrotik miyositlerde meydana gelen kontraktıl dejenerasyon nedeniyle cT-I 7-10 günlerde, cT-T ise 10-14 gün arasında serumda yüksek kalır. Bu yükselmeler, troponinleri geç MI tanısında avantajlı hale getirir (13,164) . Ayrıca uygun bir test stratejisi ile 8. ve 16. saatlerde TnT veya TnI tespitinin miyokard nekrozunu tanısında en uygun belirteçler olabileceği ve cTnT ve cTnI'nin miyokard dokusuna özgül ve yüksek duyarlılığa sahip oldukları gösterilmiştir (109-165).



Şekil 5. Kardiyak belirteçlerin süreye göre değişimi (9)

4.6. Koroner arter hastalığının insidansı

Endüstriyel ve teknolojik gelişimlere bağlı olarak kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalite oranlarında sürekli bir artış olmuştur. Yirminci yüzyılın ilk dönemlerinde tüm ölümlerin %10'u kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı olarak gerçekleşirken, 2020 yılında tüm ölümlerin yarısından sorumlu olacağı düşünülmektedir (149). KVH'ye bağlı ölümlerin en önemli nedeni arasında KAH gösterilmiştir. Dünya genelinde 1990 yılında 50 milyon ölüm gerçekleşmiştir ve bunların 14,3 milyonu KVH'ye bağlı olarak meydana gelmiştir. Bu ölümlerin ise 6,2 milyonu KAH olmuştur (158). 2020 yılında ise kalp hastalıklarına bağlı olarak 11,1 milyon ölümün gerçekleşeceği ve bunun 7,8 milyonunun KAH sebebi ile olacağı tahmin edilmektedir (95). Ülkemizde de ölüm nedenleri arasında KAH önemli bir

sağlık problemidir ve Türkiye Avrupa'da ölüm oranı en yüksek olan ülkelerden biridir (115).

İnsidansı sürekli artış gösteren bu hastalığın risk faktörlerini belirlemek önemli bir stratejidir. Risk faktörleri açısından insidans incelendiğinde dünya genelinde her yıl yaklaşık 3,8 milyon erkek ve 3,4 milyon kadın KAH'a bağlı olarak ölmektedir (158). Ölen erkeklerin %37'si, kadınların ise %29'u 55 yaşın altındadır. Kadınlarla erkekler arasındaki bu farkın östrojenin koruyucu etkisinden kaynaklandığı ve menopoz sonrası kadınlarda KAH insidansının arttığı gösterilmiştir (11,27,128). Fiziksel hareketsizliğin de önemli bir risk faktörü olduğu ve KAH insidansını arttırdığı bildirilmiştir (49).

4.7. Koroner arter hastalığı için risk faktörleri

KAH dünya genelinde önemli bir sağlık problemi olup insidansı sürekli artmaktadır. Bu olumsuz durumu önlemede çeşitli stratejiler geliştirilmiş ve günümüzde koruyucu kardiyoloji benimsenmiştir. Bu doğrultuda ilk defa Framingham Kalp Çalışması ile risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, obezite, fiziksel inaktivite, genetik, artan yaş, cinsiyet, menopoz, ekzojen hormon kullanımı, akut ve kronik stres olarak bildirilmiştir (147). Günümüzde amaç, bu risk faktörlerini düzeltmeye yönelik gelişimlerin sağlanmasıdır.

4.7.1. Menopoz

Overlerin fonksiyonunu yitirmesi olarak tanımlanan menopoz, fizyolojik bir süreç olabileceği gibi, cerrahi bir girişim (histerektomi ve ooforektomi), radyoterapi veya kemoterapi ile de gerçekleşebilir. Menopoz sonrası östrojen sekresyonu dramatik olarak azalmaktadır.

Östrojen, overlerden salgılanan ancak periferik dokularda androjenlerin aromatisasyonu ile de sentezlenen önemli bir cinsiyet hormonudur (133). Embriyonik ve fetal gelişimde önemli bir role sahip olan östrojen hormonunun, kadınların sekonder cinsiyet özellikleri, üreme döngüsü, doğurganlık ve gebeliğin devamlılığı üzerinde önemli etkileri vardır. Erkeklerde de üreme sistemini düzenler; sperm olgunlaşmasını sağlar (58). Bunun yanı sıra endometriyumda hücre büyümesinde ve farklılaşmasında düzenleyici göreve sahiptir. Östrojenin bu

etkilerinin yanı sıra, kardiyovasküler sistem gibi birçok sistemin ve zihin sağlığının üzerine yararlı etkileri vardır. Östrojenin kadınlarda depresyona ve strese karşı koruyucu etkisi olduğu da gösterilmiştir (152). Östrojen eksikliği ile birlikte birçok sistem olumsuz yönde etkilenmektedir.

Menopoza girmiş veya bilateral overektomi geçirmiş kadınlarda KAH riski östrojen eksikliğine bağlı olarak artmaktadır (90). Östrojen eksikliği endotel disfonksiyonuna, LDL kolesterol düzeyinin ve total kolesterol/HDL kolesterol oranının artışı ile lipit profilinin bozulmasına ve düz kas proliferasyonunda artışa neden olarak ateroskleroz gelişimine katkı sağlamaktadır (90). Östrojen eksikliği kalbin kontraktıl aktivitesinde azalmaya neden olabilir (122,133). Bu olumsuz duruma, SERCA2A ekspresyonunda azalma, kalsiyum miyofilament afinitesinde azalma ve artan fosfolamban ekspresyonu aracılık etmektedir (17,118,156). Östrojen, genomik etkisinin yanında genomik-olmayan etki de gösterir ve damar endotelinde nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatör maddelerin etkisini arttırarak kan akımını artırır. Menopoza bağlı östrojen eksikliğinde ise bu vazodilatör mekanizma yetersiz kalacaktır. Östrojen eksikliğinin KVH, trigliseritler ve insülin artışı ile ilişkili bulunan android tip yağlanmaya da neden olduğu bilinmektedir.

Ayrıca, yapılan birçok çalışma sonucunda hipotalamus, amigdala, hipokampus, stria terminalis, locus ceruleus'ta over hormonlarına ait birçok reseptör olduğu ve strese cevabın oluşturulmasında merkezi bir rol alan hipotalamus-hipofiz-adrenal bez (HPA) aksının düzenlenmesinin kadında ve erkekte farklılıklar gösterdiği ortaya konmuştur. Bu farklılık, kadınların depresyona daha fazla maruz kalmalarına neden olmaktadır (60). Ayrıca, menopoz sonrası kadınlarda östrojen seviyesindeki azalmanın stres yanıtını arttırıcı etkileri olduğu ve bunun kadında anksiyete bozukluklarını tetiklediği bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda ise östrojenin anksiyeteyi azaltan etkilerinin olduğu gösterilmiştir (143,148). Sıçanlarda deneysel menopoz sonrası ortaya çıkan anksiyete belirtilerini azaltmada östrojen replasmanı tedavisi olumlu sonuçlar vermiştir (91).

4.7.2. Fiziksel aktivite azlığı

Gelişmiş ülkelerde fiziksel aktivite azlığı hızlı yayılan bir sorun olmaktadır. Fiziksel aktivitede azalma KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca obezite, diyabet, hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerinin artışına katkı sağlayarak KAH insidansını daha da arttırmaktadır (147). Birçok epidemiyolojik çalışma fiziksel aktivite azlığı ile artan KAH insidansının egzersiz ile azaltılabileceğine işaret etmektedir.

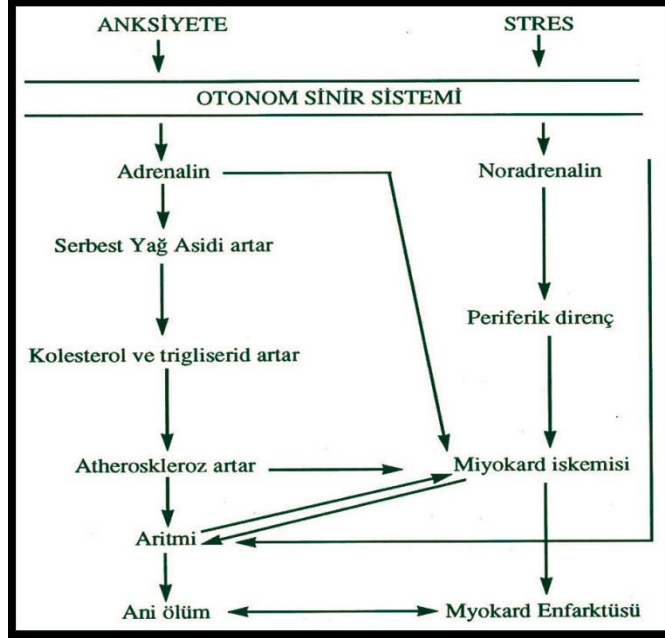
4.7.3. Stres

Stres, vücudun çeşitli uyarılara verdiği adaptasyon yanıtıdır. Stres fiziksel ya da nörojenik kökenli olabilir. Strese yanıt hipotalamus-hipofiz-adrenal bez (HPA) aksının ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile gerçekleşir. Nörojenik strese yanıtın oluşumunda limbik sistem de görev alır. Hem fiziksel hem de nörojenik stres durumunda oluşan uyarı sonrasında kortikotropin serbestleyici hormon (CRH) hipotalamo-hipofizer portal sistemde taşınarak ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını sağlar. Bunun sonunda, strese karşı bir yanıt olarak adrenal korteksin ürünü olan kortizol salgısı artar. Ayrıca kortizolün, CRH ve ACTH üretimlerini azaltmak için hipotalamus ve ön hipofiz bezinde doğrudan negatif geribildirim etkisi vardır (54).

KVH'nin risk faktörleri arasında stres önemli bir noktadadır. KAH olan hastalarda, günlük yaşamın psikolojik stresi ve ortaya çıkan anksiyete miyokard iskemisinin oluşumunda etkilidir (132) (Şekil 6). Elektrokardiyografi (EKG) ile yapılan çalışmalar, anjının fiziksel stresten çok psikolojik stresle ortaya çıkma eğiliminde olduğunu göstermiştir (27,50). Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları da koroner arter hastalarında psikolojik stresin yol açtığı iskemi varlığını göstermiştir (28). Psikolojik stresin yanında fiziksel akut stres de, kalp hızını, kardiyak kontraktileti ve toplam periferik direnci artırarak, kardiyak işi ve oksijen tüketimini belirgin ölçüde artırmakta (54) ve bu durum iskemi oluşumuna neden olabilmektedir. Sonuç olarak, gerek psikolojik gerekse fiziksel stres kalp-damar sistemi için zararlı olabilmektedir.

Bu bilgiler doğrultusunda stresin miyokard iskemisine ve buna bağlı olarak artmış morbidite ve mortaliteye katkı sağladığı anlaşılmıştır. Fakat, uzun süreli

fiziksel strese karşı bir ön koşullanma olarak uygulanan kısa süreli fiziksel stresin koruyucu bir etki gösterdiği yapılan farklı çalışmalarda bildirilmiştir.



Şekil 6. Stres ve anksiyetenin miyokard iskemisine etkisi (<http://www.e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/eczaciodasiyayinlari/hipertansiyon/7.pdf> Erişim tarihi: 1 Ocak 2013)

4.8.Risk faktörlerinin düzeltilmesi

KAH için risk faktörlerinin belirlenmesi ile bu faktörleri ortadan kaldıracak stratejilerin ortaya konulması önem arz etmekte ve koruyucu kardiyoloji açısından temel oluşturmaktadır.

4.8.1.Östrojen agonist tedavisi

Hormon replasman tedavisinin (HRT) kardiyak mortaliteyi, KAH ve inme insidansını azalttığı bildirilmiştir (128). Östrojen replasman tedavisi KAH risk faktörlerini kontrol altına almada önemli bir yöntem olabilir. Bu düşüncüyü doğrulayacak şekilde, KAH menopoz öncesi dönemde daha az görülmekte buna karşın, KVH olduğu bilinen kadınların kombine HRT kullanımında sekonder koruma yönünde pozitif bir etkiye rastlanmamıştır (131). HRT kullanımının, kan trigliserit düzeyinde artış, primer pulmoner hipertansiyon derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskinde, safra kesesi hastalıklarının görülme sıklığında artış (101) ve uzun süre kullanımı sonucunda meme kanseri görülme sıklığında artış gibi önemli yan

etkileri bildirilmiştir (131). Bu yan etkiler östrojen replasmanını sorgulanır hale getirmektedir.

Östrojenin etkisini reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirdiği göz önüne alındığında (32,36) yan etkilerin oluşumuna neden olacak reseptörler etkilenmeden KAH insidansı düzeltebilmek temel bir strateji olabilir. Östrojenin alfa ve beta olmak üzere iki tip östrojen reseptörü (ER) bulunmaktadır (120). ER- α düz kas hücrelerinde, ER- β endotel hücrelerinde ve miyokard hücrelerinde daha fazla bulunur. Reseptör proteinlerinin DNA bağlanma bölgesi oldukça benzer gözüktüğü de amino asit benzerliği oldukça düşüktür (48). Bu durum farklı bağlanma ilgisine neden olur. Bu doğrultuda östrojenin farklı sistemler üzerine hangi reseptörlerle etki ettiğini anlamak için birçok çalışma yapılmıştır. Östrojen reseptör antagonisti ICI 182-780 verilen sıçanlarda, östrojenin vazoprotektif etkilerinin azaldığı, sonuçta bu etkilerin reseptör-bağımlı olduğu bildirilmiştir (11). Ancak bu vazoprotektif etkide östrojen reseptörlerinin iki alt tipi arasında fark bulunmadığı, ER- α ve ER- β 'nın vazoprotektif ve kardiyoprotektif etkilerinin benzerlik gösterdiği belirtilmektedir (64). Östrojen reseptörleri ile yapılan deneysel hayvan modellerinde kullanılan diarilpropiyol nitril (DPN) ER- β agonisti, pirazol triyol (PPT) ise ER- α agonistidir. PPT'nin overektomiye bağlı kilo artışını azalttığı, kemik mineral yoğunluğundaki kaybı önlediği gösterilmiştir. DPN'nin ise PPT-benzeri etkiler gösterdiği ve kalp damar sistemi üzerinde olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir, fakat kalp damar sistemi üzerine etkileri hala tartışmalıdır.

4.8.2. Egzersiz

Egzersizde iskelet kası aktivitesinde artış ve aktivitedeki bu artışa verilen fizyolojik yanıtlar sonucu birçok sistemde değişiklikler meydana gelir (69). Egzersiz birçok sistem üzerine yararlı etkiler gösterir; bunların başında kardiyovasküler sistem gelmektedir. Egzersiz kalp hızını ve kan basıncını azaltıp, miyokardın oksijen alımını ve kan hacmini arttırmaktadır. Bu etkileri sayesinde kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkiler gösterir. Yine, düzenli fiziksel aktivite lipit profilinin düzenlenmesinde oldukça önemlidir. HDL'yi yükseltmekte LDL'yi ise azaltmaktadır. Ayrıca, koroner arterlerin endotel tabakasında olumlu etkileri olduğu ve bunun bir belirteci olan PAI-1 aktivitesini azalttığı, dolayısıyla KAH'dan koruyucu etki

gösterebileceği bildirilmiştir (112). Egzersizin miyokard iskemisi sonrası gelişen enfarkt alanını sınırlayabileceği ve bu etkisini bir iskemik önkoşullanma şeklinde kolleteral arterlerin gelişimini arttırarak sağlayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, egzersiz KAH'a karşı bu koruyucu etkisini endotel disfonksiyonunu düzeltip plak oluşumunu azaltarak, oluşan plakların stabilizasyonu sağlayarak, plakların çatlamasını önleyerek ve miyokard oksijen gereksinimini, trombüs oluşumunu ve inflamatuvar mediyatör serbestlenmesini azaltarak gerçekleştirir (157). Ek olarak, egzersizin glikoz homeostazında ve kilo kontrolünde önemli rolü ve nöroprotektif etkileri vardır (19).

Yine egzersiz menopoz sonrası kadınlarda artan risk faktörlerini düzeltmede de etkilidir. Menopoz sonrası kemik kütlelerinde ortaya çıkabilecek olan azalmanın engellenmesinde ve KVH'nın ilerlemesinde yararlı etkiler gösterdiği bildirilmiştir (14). Menopoz sonrası dönemde oluşan metabolik ve lipit profili değişikliklerinin, kalori kısıtlaması yapmadan sadece egzersizle olumlu yönde düzeldiği, inflamasyon ve hücre adhezyon moleküllerinin azaldığı gösterilmiştir (157). Menopoz sonrası kadınlarda orta yoğunlukta fiziksel egzersiz kan basıncında ve buna bağlı gelişen kardiyovasküler komplikasyonlarda önemli bir düşüş sağlamaktadır (104). Egzersizin bu olumlu etkilerinin yanında stres oluşturucu bir yönü olduğu bildirilmiştir (94).

Kronik egzersiz, HPA aksı aracılığı ile glukokortikoid salınımını arttırarak strese neden olmaktadır (42). Farklı araştırmacılar ise egzersizin bir ön koşullanma etkisi göstererek HPA yanıtını baskıladığını göstermişlerdir (124). Böylece strese bağlı gelişebilecek miyokard iskemisini engellemede egzersizin etkili olabileceği düşünülmektedir.

4.8.3. Oksitosin

Oksitosin (OT) hipotalamustaki paraventricüler ve supraoptik çekirdeklerde üretilir (106, 121) ve nörofizin denen proteinler aracılığı ile arka hipofize taşınarak buradan kana salınır (18, 78, 98). OT reseptörleri, miyometrium, meme bezi, endometriyum, desidua, over, testis, epididim, vas deferens, timus, kalp, böbrek ve beynin çeşitli bölgelerinde bulunur (75). Doğumda uterus düz kas kontraksiyonunu ve doğum sonrası emzirme esnasında memeden süt çıkışını düzenleyici rolünün

(18,75) yanısıra, kardiyovasküler ve natriüretik düzenlemede rol aldığı da gösterilmiştir (120).

OT düşük dozlarda uygulandığında kendine özgü reseptörlerini aktive ederek vazodilatasyon sağlarken, yüksek dozlarda anjiyotensin-vazopressin (AVP) reseptörlerinin uyarılmasıyla vazokonstriksiyona bağlı hipertansiyona neden olur (120). OT'nin dişi ve erkek sıçanlarda antistres etkili olduğu, yara iyileşmesini hızlandırdığı, kilo alımını uyardığı ve endojen opioid etkiyi artırdığı bildirilmiştir (78,150). OT anksiyete ve stres yanıtını düzenleyen önemli bir hormondur. Yapılan çalışmalarda akut strese bağlı olarak OT seviyesinin arttığı ve anti-stres etki gösterdiği bildirilmiştir (5).

Tüm bu bilgilerin ışığında biz çalışmamızda kadınlarda koroner arter hastalığının oluşumunda önemli risk faktörü olan menopozun miyokard hasarını ne ölçüde etkilediğini, egzersiz uygulanmasının ve/veya östrojen reseptör agonistleri veya anti-stres etkili oksitosin ile tedavinin, miyokard hasarı üzerine olan etkilerini ve menopozla indüklenen anksiyetenin egzersiz, östrojen reseptör agonistleri veya oksitosin ile tedaviden nasıl etkilendiğini araştırdık.

5. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı alınarak (32.2012.mar sayılı, 11.04.2012 tarihli onay) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı'nda ve ekokardiyografik ölçümler GATA Çocuk Kardiyolojisi Kliniğinde gerçekleştirildi.

5.1.Kullanılan hayvanlar ve gereçler

5.1.1.Hayvanlar

Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 16-20 haftalık 200-250 g ağırlığında 80 adet dişi Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Sıçanlar sıcaklığı 22 ± 2 °C'de, nemi %65-70 oranında olan 12 saat aydınlık-12 saat karanlık uygulanan barınma ortamında tutuldular. Standart laboratuvar yemiyle beslendiler, su ve yem kısıtlaması yapılmadı. Çalışmada menopoz sonrası dönemdeki koroner arter hastalığının tedavisinin araştırılması sebebiyle dişi sıçanlar kullanıldı.

5.1.2.Delikli kutu ile anksiyetenin değerlendirilmesi

Sıçanların araştırmacı aktivite ölçümünü sağlayan ve anksiyetenin değerlendirilmesinde kullanılan delikli kutu 40x40 cm ölçülerinde ve tabanında 3,8 cm çapında 16 eşit aralıklı delik bulunan tahta bir kutudur (Resim 1). Ayrıca sıçanların bu kutu içerisindeki hareketlerini 5 dakikalık süreler boyunca kaydeden bir kamera sistemi vardır. Deney grupları oluşturulduktan sonra ve son hafta içinde (5. hafta) tüm grupların anksiyete testleri yapıldı. Sıçanlarda araştırmacı aktivitede azalma ve anksiyetede artış delikli kutu kullanılarak test edildi. Delikli kutu testi, her bir sıçan 5 dakika delikli kutuda kalacak şekilde gerçekleştirildi; 5 dakikalık bu süre bir video kamera ile kaydedildi ve kayıt altına alınmış sonuçlar tarafsız gözlemci tarafından izlenerek değerlendirildi. Değerlendirmede sıçanların 5 dakikalık süre içerisinde delikten bakma, şahlanma sayıları ve harekesiz kalma süreleri tespit edildi. Hareketsizlik, sıçanın araştırmacı davranışlarının azalması ve artmış anksiyete olarak değerlendirildi (105).



Resim 1. Delikli kutu

5.1.3.Ekokardiyografik (EKO) değerlendirme

Kalbin anatomik yapısını ve işlevini belirlemek amacıyla bir ultrason cihazı kullanıldı. Deneyde kullanılan cihaz 12 MHZ lineer tansdüser ve 5-8 MHZ sektör trasdüser (Vivid 3, General Electric Medical Systems Ultrasound, Tirat Carmel, Israil) sahiptir. Deney grupları oluşturulduktan sonra ve iskemi/reperfüzyon öncesindeki son hafta içinde tüm gruplarında EKO değerlendirmesi hayvanlar anestezi (ketamin 100 mg/kg ve klorpromazin 0.75 mg/kg) altında iken yapıldı. Değerlendirme Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından bildirilen kurallara göre 12 MHZ lineer tansdüser ve 5-8 MHZ sektör trasdüser kullanılarak yapıldı (Resim 2) ve şu parametreler ölçüldü (134).

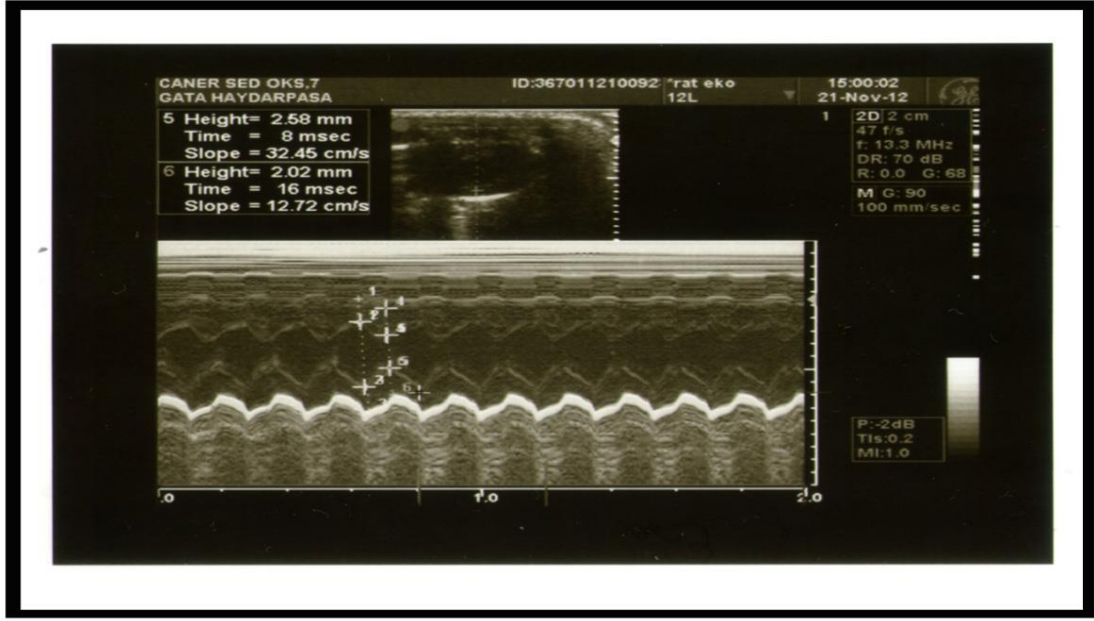
1. İnaventriküler septal (IVS) kalınlık
2. Sol ventriküler arka duvar kalınlığı (LVPW), sistolde (s) ve diyastolde (d)
3. Sistolde sol ventrikül çapı (LVDs)
4. Diyastolde sol ventrikül çapı (LVDd)
5. Elde edilen ölçümler sonrası ejeksiyon fraksiyonu (EF; %), fraksiyonel kısalma (FS; %) ve sol ventrikül kütlesi M-mod görüntülerinden belirtilen formüllerle hesaplandı.

$$\text{Ejeksiyon fraksiyonu; \%EF} = \frac{(\text{LVDd})^3 - (\text{LVDs})^3}{(\text{LVDd})^3} \times 100$$

$$\text{Fraksiyonel kısalma; \%FS} = \frac{\text{LVDd} - \text{LVDs}}{\text{LVDd}} \times 100$$

$$\text{Sol ventrikül kütlesi} = 1,04 \times ((\text{LVDd} + \text{LVPWd} + \text{IVSd})^3 + \text{LVDd}^3) \times 0,8 + 0,14$$

$$\text{Göreceli duvar kalınlığı} = 2 \times (\text{LVWd} / \text{LVDd})$$



Resim 2. Ekokardiyografi görüntüsü

5.1.4.Overektomi uygulaması

Bu işlem uygulanırken sıçanlara intraperitoneal (ip) ketamin (100 mg/kg) ve klorpromazin (0,75 mg/kg) anestezisi uygulandı. Daha sonra sıçanların abdominal kaviteleri açılarak sağ ve sol tubaları bulunup, tubaların proksimal ve distal uçları klemplenip overleri izole edildi. Açıkta kalan tuba uçları bağlandı. İşlem gününden itibaren hayvanlara derlenme için 1 hafta süre verildi. Taklit cerrahi yapılan 2 grupta ise, aynı şekilde anestezisi verilerek, overler izole edildi fakat bağlanmadı. Tüm gruplarda bir haftalık derlenme süresinden sonra egzersiz uygulamalarına ve tedavilere başlandı.

5.1.5. Egzersiz uygulaması

Egzersiz uygulanan gruplar için orta şiddette düzenli yüzme egzersizi uygulandı. Yüzme egzersizine overektomi işlemlerden 1 hafta sonra başlandı ve İskemi/Reperfüzyon işlemine kadar devam edildi. Sıçanlar toplam 4 hafta boyunca haftada 5 gün ve 30 dk/gün yüzdürüldü. Bu amaçla, 50 cm derinliğe sahip oval bir su tankı kullanıldı (Resim 3). Suyun sıcaklığı 25 ± 1 °C 'de sabit tutulup, her yüzme seansından sonra su değiştirildi.

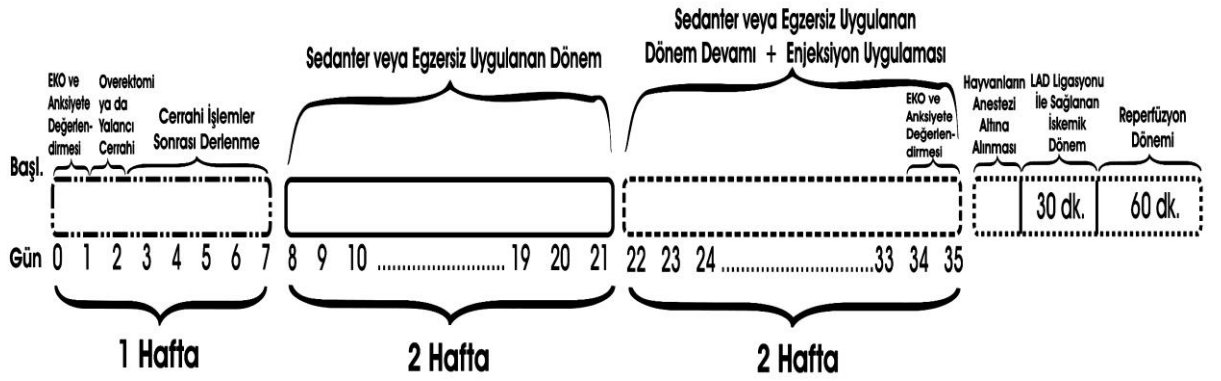


Resim 3. Yüzme egzersizi

5.1.6. Deney Gruplarının Oluşturulması

Tüm sıçanlar rastgele “Sedanter Gruplar” ve “Egzersiz Uygulanan Gruplar” olmak üzere 2 ana gruba ayrıldı (Şekil 7).

5.1.7. Deney Protokolü



Şekil 7. Deney protokolünün şematik gösterilmesi.

5.1.7.1. Sedanter Gruplar:

- a. Taklit cerrahi yapılan taşıyıcı (zeytinyağı; 1ml/kg, ip) tedavili sedanter grup (n=6)
- b. Overektomi yapılan taşıyıcı (zeytinyağı; 1ml/kg, ip) tedavili sedanter grup (n=6)
- c. Overektomi yapılan ER alfa agonisti propyl-pyrazol-triol (zeytinyağı içinde; PPT, 1 mg/kg/gün; ip) tedavisi uygulanan sedanter grup (n=8)
- d. Overektomi yapılan ER beta agonisti diarylpropionitril (zeytinyağı içinde; DPN, 1 mg/kg/gün; ip) tedavisi uygulanan sedanter grup (n=8)
- e. Overektomi yapılan oksitosin (1 mg/kg/gün, ip) tedavisi uygulanan sedanter grup (n=8)

5.1.7.2. Egzersiz Uygulanan Gruplar:

- a. Taklit cerrahi yapılan taşıyıcı (zeytinyağı; 1ml/kg, ip) tedavili egzersiz grubu (n=6)
- b. Overektomi yapılan taşıyıcı (zeytinyağı; 1ml/kg, ip) tedavili egzersiz grubu (n=6)
- c. Overektomi yapılan ER alfa agonisti propyl-pyrazol-triol (zeytinyağı içinde; PPT, 1 mg/kg/gün; ip) tedavisi uygulanan egzersiz grubu (n=8)
- d. Overektomi yapılan ER beta agonisti diarylpropionitril (zeytinyağı içinde; DPN, 1 mg/kg/gün; ip) tedavisi uygulanan egzersiz grubu (n=8)
- e. Overektomi yapılan oksitosin (1 mg/kg/gün, ip) tedavisi uygulanan egzersiz grubu (n=8)

Deney grupları oluşturulduktan sonra tüm grupların anksiyete testleri ve ekokardiyografi (EKO) incelemeleri yapıldı. Testlerin sonunda gruplarda overektomi veya taklit cerrahi işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra sıçanlara 1 hafta derlenme süresi verildi. Süre sonunda Sedanter Gruplar 4 hafta sedanter dönem geçirirken Egzersiz Uygulanan Gruplar ise 4 hafta boyunca 5 gün 30 dk/gün yürütüldü. Egzersiz ve sedanter dönemin son 2 haftasında gruplara intraperitoneal olarak östrojen reseptör (ER) agonisti (DPN veya PPT) veya oksitosin tedavisi uygulandı. Tedavi dozu daha önce yapılan çalışmalarda belirtilen 1mg/kg/gün olarak belirlendi (56,83,99). İlaç enjeksiyon uygulamalarının sonunda (5. hafta içinde) gruplarda bir kez daha anksiyete testleri ve EKO incelemeleri yapıldı. Bu işlemden 1 gün sonra anestezi altındaki sıçanlara LAD ligasyonu ile 30 dakika iskemi ve 60 dakika reperfüzyon uygulaması yapıldı (57) ve bu sırada EKG ile monitorize edildi. 60 dk reperfüzyon süresini takiben kan örnekleri sağ atriyumdan enjektör yardımı ile alındı.

Anestezi altındaki sıçanlar kalbin çıkarılıp kanatılmasıyla öldürüldü ve kalp dokuları ayrıldı. Elde edilen numuneler biyokimyasal ve histolojik olarak değerlendirildi.

Deney boyunca yapılan tüm işlemler aşağıda belirtilen protokollere uygun olarak gerçekleştirildi.

5.1.8. İskemi/Reperfüzyon uygulaması

Dört haftalık deneysel protokolün sonunda sıçanlar işlem öncesi 780 mg/kg doz üretan ile anestezisi altına alındı. Takiben trakeostomi yapılarak trakea kanülü yerleştirildi (Resim 4) ve göğüs boşluğunun açılmasına bağlı olarak gelişecek solunum yetmezliğini deney süresince engellemek için kanül sıçanlara özgü mekanik solunum destek cihazına bağlandı (Ugo Basile Rodent Ventilator-7025, Amerika). Solunum 0,6-2,0 mL tidal hacim ile yaklaşık dakikada 70-110 solunum sayısı olacak şekilde ventilatörle sağlandı. Göğüs sol parasternal göğüs insizyonu ile açılarak kalp açığa çıkarıldı (Resim 5). Hızlı bir şekilde sol anterior inen koroner arter (LAD) tespit edilerek etrafı 6-0 sütür ile dönüldü. Sütürün iki ucu uygun şekilde kesilmiş Teflon şeritten geçirildi. Kalp yeniden konumlandırıldı ve hayvanın stabil hale gelmesi için 10 dk beklendi. Sütür uçları bir siner (polietilen tüp parçası) içinden geçirildi. Sinerin sıkılması ile birlikte iskemi, serbest bırakılması sonucunda reperfüzyon işlemi sağlandı. Otuz dakikalık LAD oklüzyonu ile iskemi sonrasında ise 60 dk reperfüzyon uygulandı (57).



Resim 4. EKG elektrotlarını yerleştirilmesi ve trakeostomi



Resim 5. Torakotomi ve miyokardiyal iskemi uygulaması

5.1.9. Elektrokardiyografik (EKG) değerlendirme

EKG kayıtları için LabChart7 Analizör (ADInstruments, Amerika) cihaz kullanıldı. Cihaz deney boyunca sıçanda 3 derivasyonlu EKG ölçümü yapabilen ve aynı zamanda meydana gelen hemodinamik değişiklikleri gösteren ve bunları arşivleyebilen özelliktedir. EKG kayıtları periferik ekstremitlere subkütan iğne elektrod yerleştirilerek alındı (Resim 4). Deney süresince sürekli olarak EKG, kalp atım hızı takip edildi. Bu sayede iskemi/reperfüzyon öncesi ve sonrasında EKG kayıtları değerlendirilebildi (Resim 6). EKG kayıtlarında özellikle iskemi/reperfüzyon hasarının ölçüsünü gösteren ST rezolüsyon indeksi değerlendirildi. ST rezolüsyon indeksi şu formülle tespit edildi:

ST rezolüsyon indeksi = İskemi sırasında ST yüksekliği (mV) / Reperfüzyon sırasında ST yüksekliği (mV)



Resim 6. İskemi/reperfüzyon öncesi ve sırasında takip edilen EKG kayıtlarına bir örnek

5.1.10. Biyokimyasal ölçümler

Tüm deney gruplarından iskemi/reperfüzyon sonrası sağ atriyumdan kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden serum elde etmek için numuneler 2500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen numuneler daha sonra değerlendirilmek üzere -80 °C' de muhafaza edildi.

Elde edilen serumda

- Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α)
- İnterlökin-6 (IL-6)
- İnterlökin-8 (IL-8)
- Kreatin kinaz-MB (CK-MB)
- Troponin I
- Doku plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1) seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

5.1.10.1.ELISA test protokolü

Ölçümlerde Eastbiopharm ve İnvitrogen marka ELISA kit kullanıldı. TNF- α ve İL-6 ölçümleri invitrogen marka ELISA kiti ile gerçekleştirilirken diğer parametreler için Eastbiopharm ELISA kiti kullanıldı. İki kitte de yöntem sandwich ELISA yöntemidir. Ölçümler çalışılacak parametreye spesifik antikor kaplı 96 kuyucuk kullanılarak gerçekleştirildi. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde bulunan standart dilüsyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklendi.

Standartların ve örneklerin hazırlanması:

Kitte yer alan 10000 pg/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilüsyon tamponuyla dilüe edildi. Dilüsyon sonrası standartlar seri dilüsyonlar yardımıyla 4000 pg/ml, 2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml ve 0 pg/ml konsantrasyona ayarlandı. -80 °C'de saklanan serum örnekleri oda sıcaklığında çözüldü. Çözüldükten sonra her bir serum örneği 1:100 oranında standart dilüent tamponuyla dilüe edildi. Standart ve örnekler uygun şekilde dilüe edildikten sonra 96 kuyucuklu antikor kaplı kuyucuklara 50 ml numune ve 50 ml standartlar konuldu. Daha sonra yine her bir kuyucuğa 50 ml biyotin pipetlendi ve plağın yüzeyi şeffaf kaplayıcı ile kapatıldıktan sonra plak oda ısısında 2 saat inkübe edildi.

İlk ve son yıkama aşaması:

İki saatlik inkübasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçildi. Yıkama işlemi manuel yöntemle gerçekleştirildi. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra her bir kuyucuğa 0,4 ml yıkama solüsyonu ilave edilip aspire edilmesi ile gerçekleşti. İşlem 4 kez tekrarlandı.

Streptavidin-HRP solusyonu ve kromojen ilavesi:

Yıkama aşaması sonrası her bir kuyucuğa 100 µl Streptavidin-HRP solusyonu konuldu. Plağın yüzeyi şeffaf kaplayıcı ile kapatıldı ve 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Yıkama aşamasını takiben plağa 100 µl stabilize edilmiş kromojen ilave edildi. 30 dakika oda ısısında karanlıkta plağın inkübasyonu yapıldı.

Reaksiyonun durdurulması ve plakların okunması:

Plaklara 100 µl 0,5N H₂SO₄ içeren stop solusyonu ilave edilip reaksiyon durduruldu. Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) ölçüldü.

5.1.11. Işık mikroskopik hazırlık ve semikantitatif değerlendirme

Reperfüzyon süresinin sonunda kalpler çıkarılarak sol ventriküller ayrıldı. Kalp dokuları %10'luk formalin ile fikse edildi ve rutin parafine gömme protokolü uygulandı. Mikrotom ile 5 µm kalınlığında kesitler alınarak kesitler hematoksilin ve eosin (H&E) ile boyandı ve fotomikroskopta (Olympus BX51, Japonya) değerlendirildi. Her deney grubunda 6-8 preparat ve her preparatta da rastgele seçilen birbirinin benzeri 5 alan x20 büyütmede değerlendirildi. Semikantitatif skorlama, enfarktüs alanı ve hemoraji için yok (0), hafif (1), orta (2), kuvvetli (3) ve çok kuvvetli (4) olarak ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu için de yok (0), hafif (1), orta (2) ve kuvvetli (3) olarak değerlendirildi. Buna göre, verilebilecek toplam skor 11 idi. Semikantitatif skorlama sistemi Güven Bağla ve ark. (2013)'nın çalışmasından modifiye edildi (53).

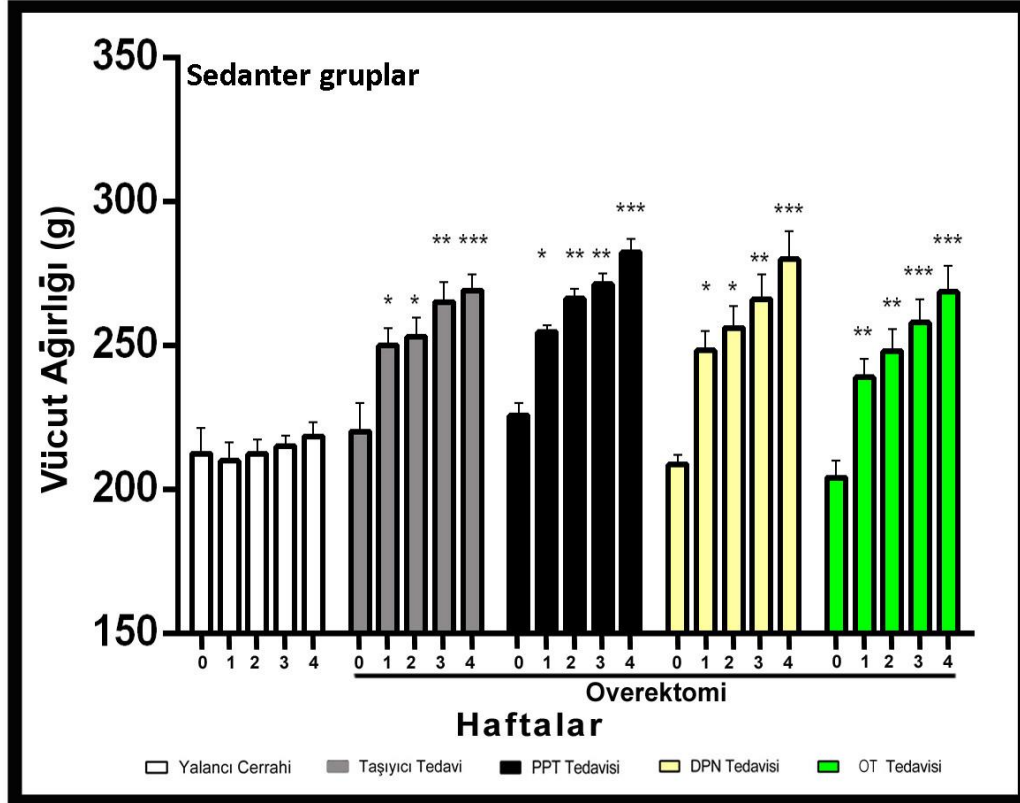
5.1.12. İstatistiksel analiz

Veriler ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. Değerlendirme parametreleri karşılaştırılırken bütün verilerde GraphPad Software (6,0 versiyon, Amerika) istatistik programı kullanıldı. Mikroskopik skorların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U non-parametrik test ve diğer parametrelerin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Student'ın t-testi kullanıldı. $p < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

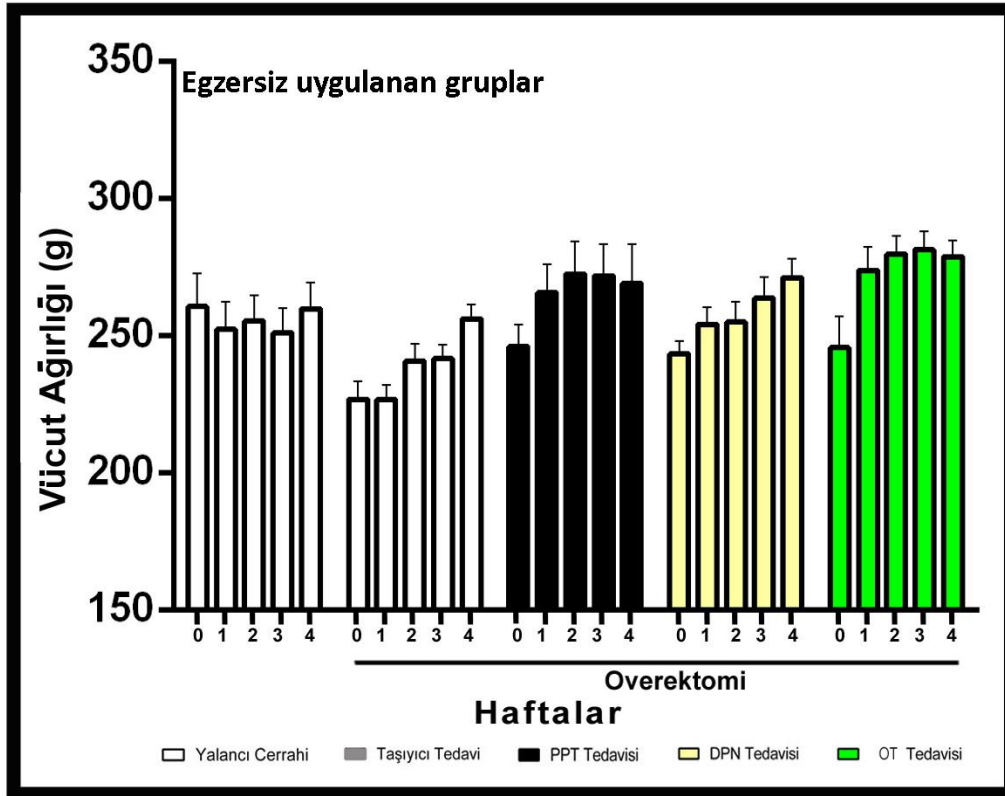
6.BULGULAR

6.1. Ağırlık ölçümleri

Taklit cerrahi uygulanan sedanter grupta takip edilen haftalar boyunca vücut ağırlıkları arasında anlamlı bir fark yoktur. Fakat overektomi işlemi uygulanan sedanterlerde 2. haftadan itibaren kilo değişimi anlamlı ($p<0,001$ - $p<0,05$) olarak artış gösterdi. Vücut ağırlığındaki bu artışlar ER agonisti (PPT veya DPN) veya oksitosin tedavisi alan sedanter overektomili gruplarda da benzer şekilde ($p<0,001$ - $p<0,05$) gözlemlendi (Şekil 8). Egzersiz uygulanan gruplarda haftalara bağlı kilo değişimleri değerlendirildiğinde ise haftalar ya da gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 9).



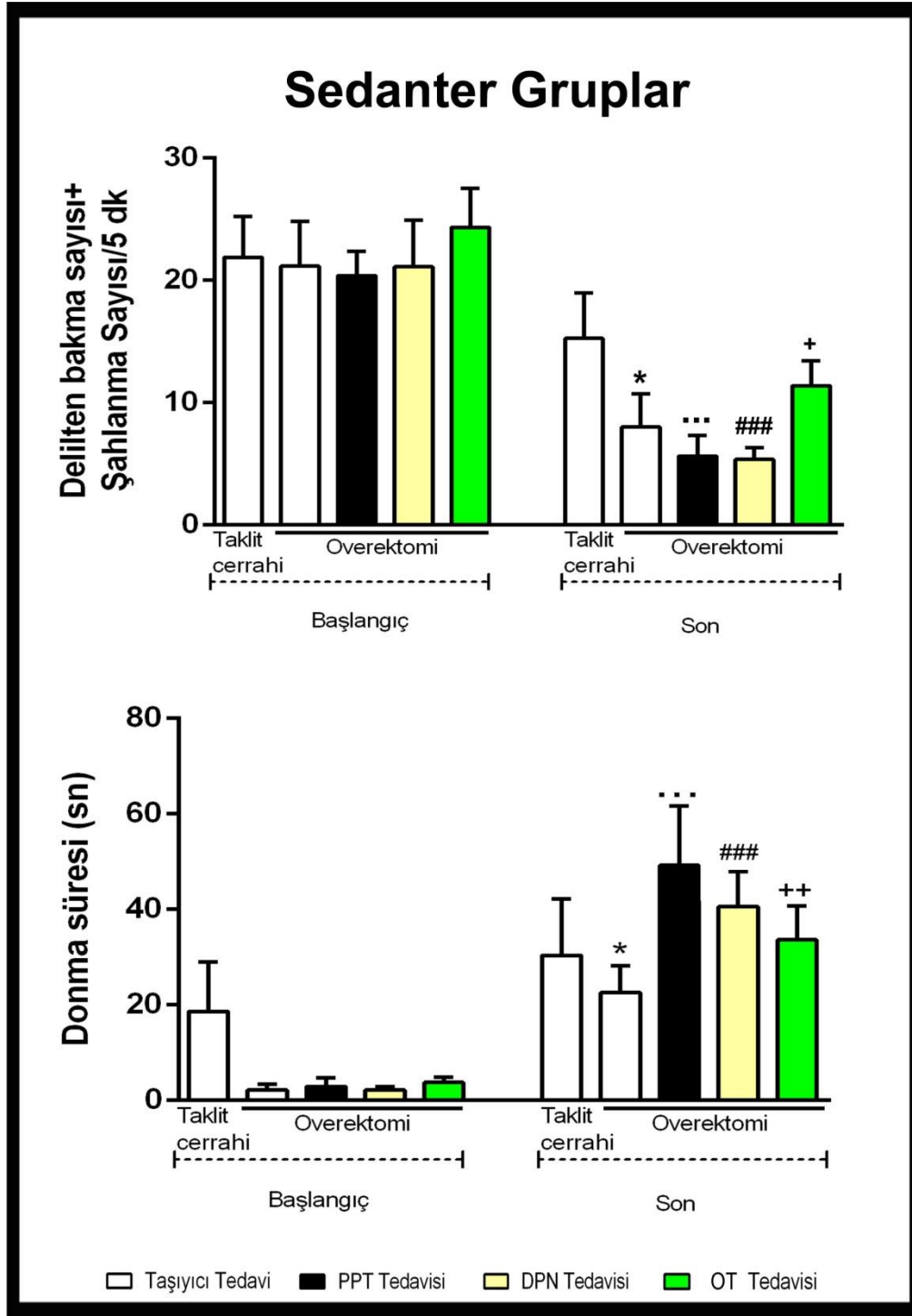
Şekil 8. Sedanter gruplarda ağırlıktaki değişim ; * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ başlangıç ağırlığına göre



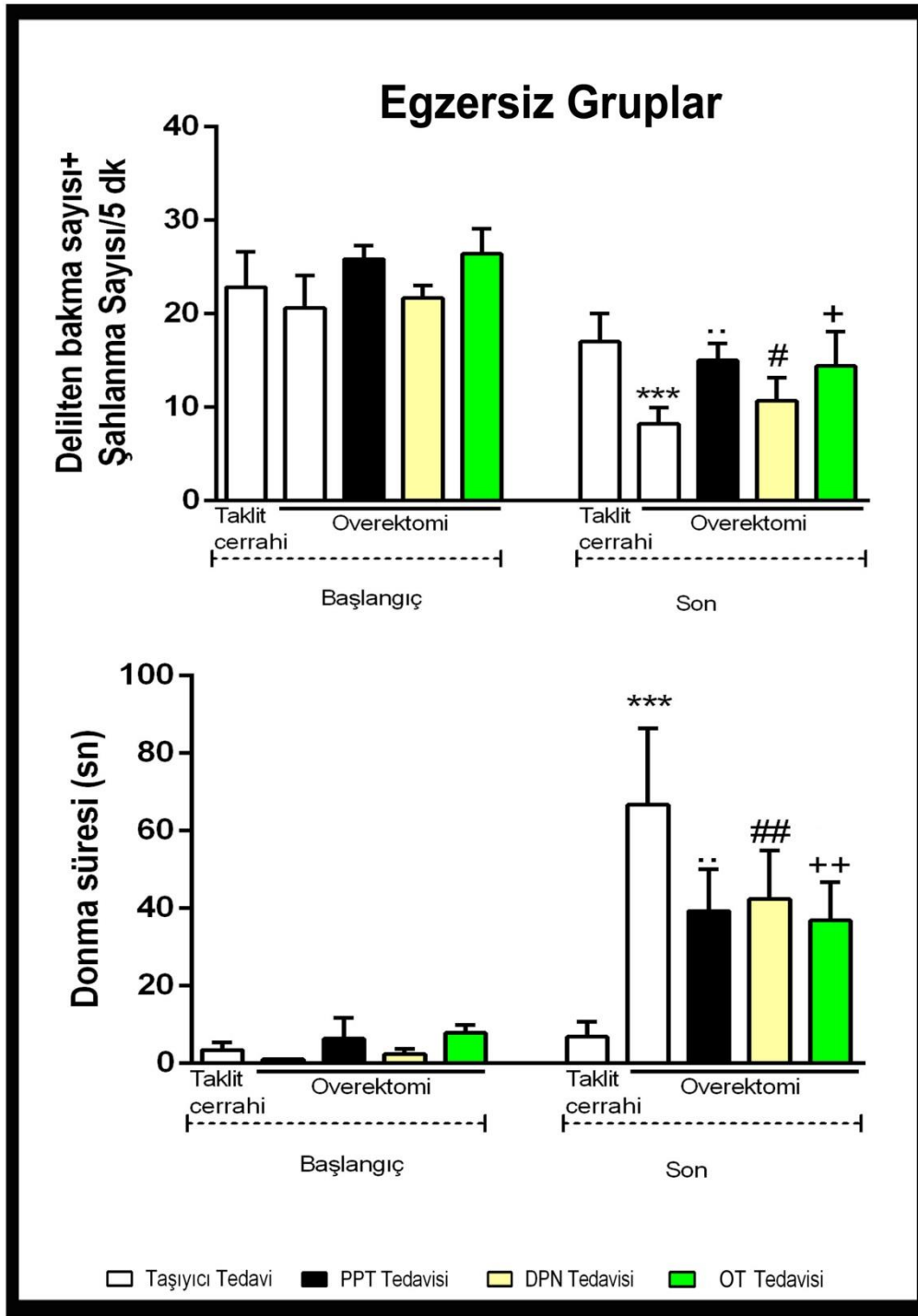
Şekil 9. Egzersiz uygulanmayan gruplarda ağırlık değişimi. Gruplar arası istatistiksel fark bulunmadı.

6.2. Anksiyetenin değerlendirilmesi

Delikli kutu kullanılarak tespit edilen motilite ve immobilizasyon süreleri değerlendirildi. Sedanter ve egzersiz gruplarında overektomi işlemi sonrası delikten bakma ve şaşlanma sayıları azalırken hareketsiz kalma süreleri arttı ($p < 0,01-0,05$); fakat taklit cerrahi grubunda değişiklik olmadı. Egzersiz gruplarında östrojen reseptör agonistleri ve oksitosin tedavisi sonrasında başlangıça göre delikten bakma ve şaşlanma sayısında gözlenen azalma ($p < 0,05$), taklit cerrahi grubundan farklı bulunmadı. Sedanter gruplarda ise tedavilerin etkileri gözlenmedi (Şekil 10 ve 11).



Şekil 10. Sedanter gruplarda delikten bakma + şahlanma sayısındaki ve donma sürelerindeki sayısındaki değişim: * $p < 0,05$ overektomili taşıyıcı tedavili grupta son ölçümün başlangıca göre değişimi, *** $p < 0,001$ overektomili PPT tedavili grupta son ölçümün başlangıca göre değişimi, ### $p < 0,001$ overektomili DPN tedavili grupta son ölçümün başlangıca göre değişimi, + $p < 0,05$ ++ $p < 0,01$ overektomili Oksitosin tedavili grupta son ölçümün başlangıca göre değişimi

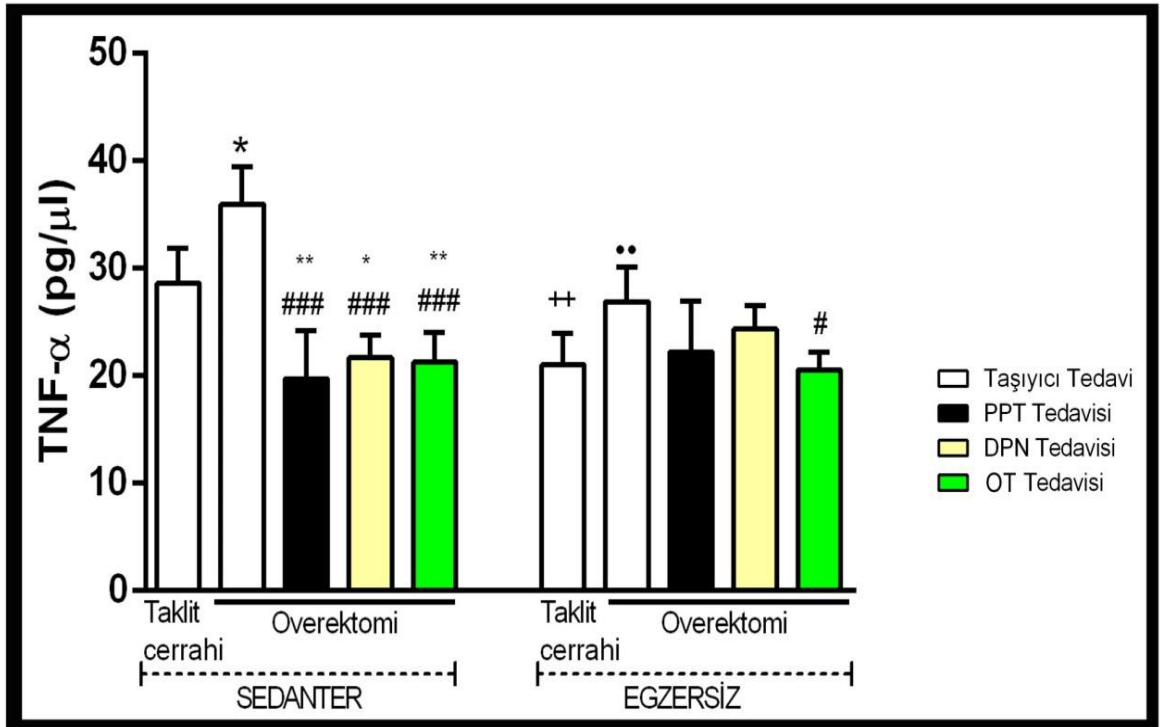


Şekil 11. Egzersiz grupların delikten bakma + şaşlanma sayısındaki ve donma sürelerindeki değişim
*** p<0,01 overektomili taşıyıcı tedavili gurupta son ölçümün başlangıca göre değişimi, ** p<0,01 overektomili PPT tedavili gurupta son ölçümün başlangıca göre değişimi, # p<0,05 ## p<0,01 overektomili DPN tedavili gurupta son ölçümün başlangıca göre değişimi, + p<0,05 ++ p<0,01 overektomili oksitosin tedavili gurupta son ölçümün başlangıca göre değişimi.

6.3.Biyokimyasal değerlendirmeler

6.3.1.Serum TNF- α Düzeyi

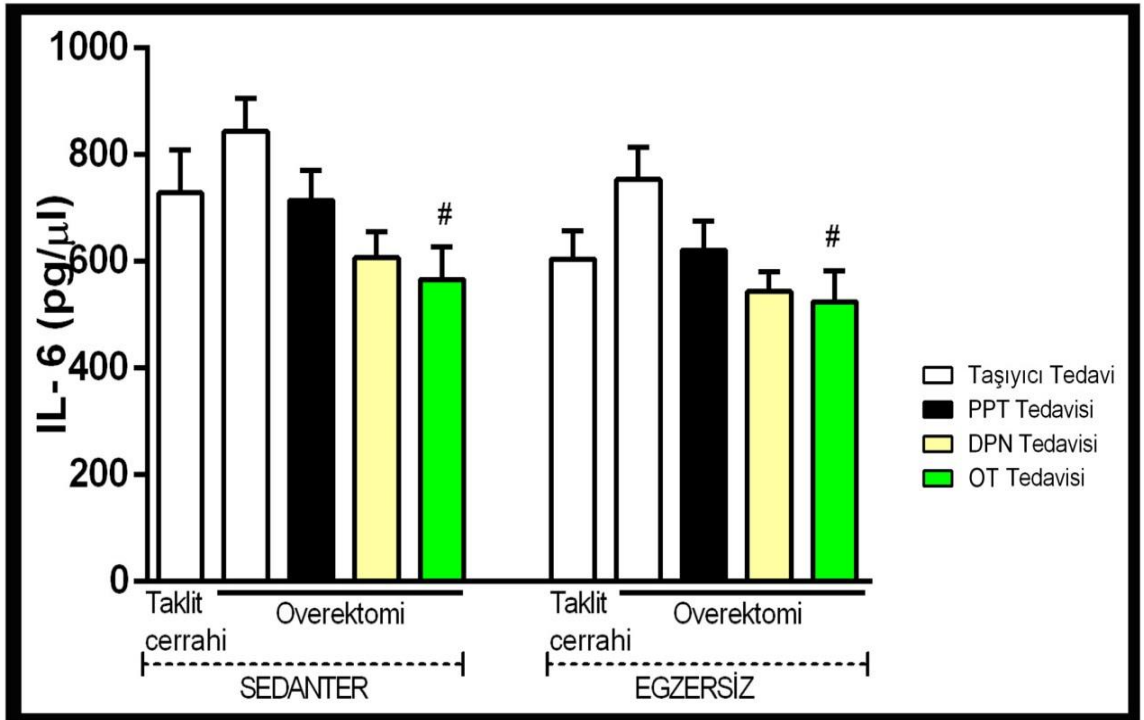
Sedanter gruplarda overektomi uygulaması sonrası serum TNF-alfa düzeyi taklit cerrahi grubuna göre anlamlı ($p<0,05$) olarak artmıştır. Östrojen alfa reseptör agonisti (PPT) veya oksitosin uygulaması TNF alfa düzeyini anlamlı ($p<0,01$) ölçüde azaltmıştır. Östrojen beta reseptör agonisti (DPN) uygulaması ile yine TNF-alfa düzeyinde anlamlı ($p<0,05$) ölçüde azalmıştır. Egzersiz uygulanan gruplar ile sedanter gruplar karşılaştırıldığında gerek taklit cerrahili gerekse overektomili gruplarda TNF-alfa seviyesi sedanter gruba göre anlamlı ($p<0,01$) ölçüde düşük gözlemlendi. Egzersiz uygulanan oksitosin tedavili grupla egzersiz uygulanan overektomi grup karşılaştırıldığında oksitosin tedavisinin TNF-alfa seviyesinde anlamlı ($p<0,05$) azalmaya neden olduğu gösterildi (Şekil 12).



Şekil 12. Serum TNF- α düzeyleri; * $p<0,05$ ** $p<0,01$ grup içinde taklit cerrahi uygulananlara göre, # $p<0,05$ *** $p<0,001$ grup içinde overektomili taşıyıcı tedavilere göre, ++ $p<0,01$ egzersiz uygulanan taklit cerrahi grubu ile sedanter taklit cerrahi uygulanan grup ** $p<0,01$ egzersiz uygulanan overektomili taşıyıcı tedavili grup ile sedanter overektomili taşıyıcı tedavili grup arasındaki fark.

6.3.2.Serum IL-6

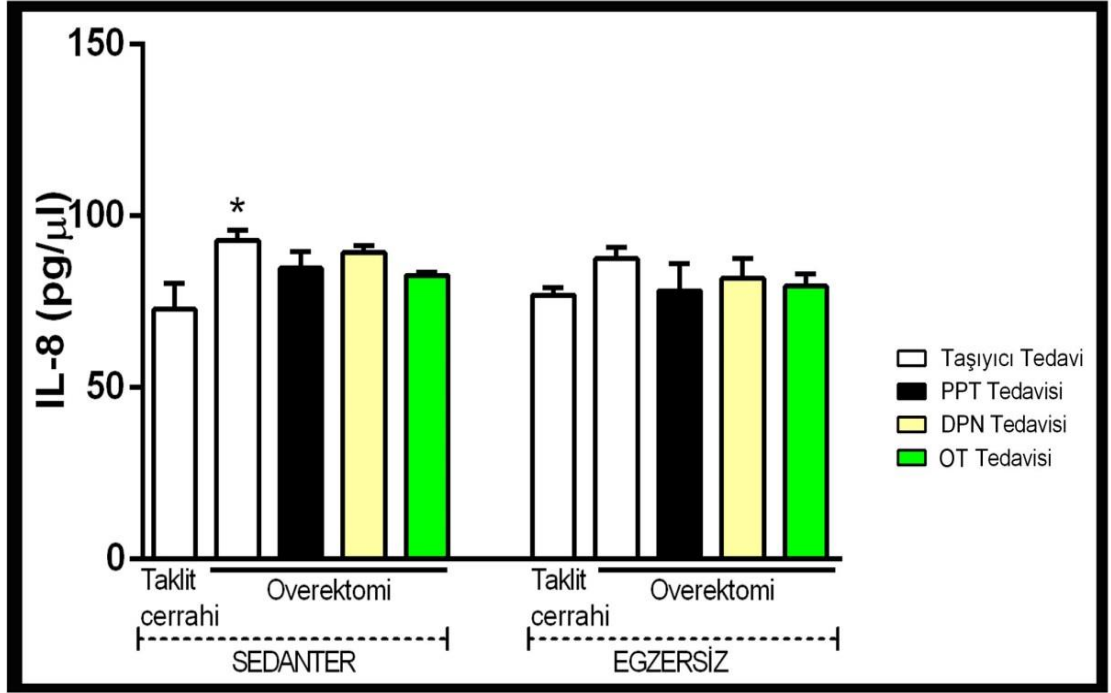
Sedanter ve egzersiz grupların Serum IL-6 seviyeleri açısından overektomi işleminin IL-6 seviyesini arttırma eğiliminde olduğu ve östrojen reseptör agonistleri ile tedavi olan gruplarda bu seviyenin düşüş eğiliminde olduğu görüldü fakat anlamlı bir fark bulunamadı. Oksitosin tedavisi verilen gerek sedanter gerekse egzersiz gruplarındaki overektomili sıçanların IL-6 seviyelerinde anlamlı ($p<0,05$) azalma gözlemlendi (Şekil 13).



Şekil 13. Serum IL-6 düzeyleri; # $p<0,05$ grup içinde overektomili taşıyıcı tedavilere göre değişim.

6.3.3.Serum IL-8

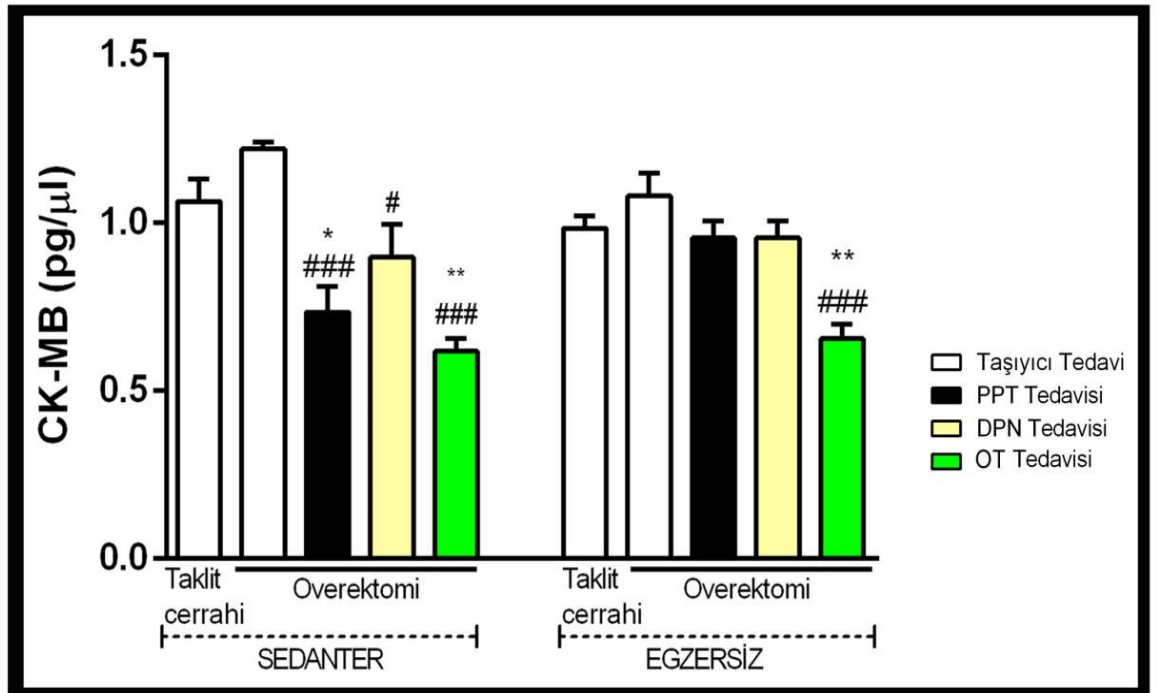
Sedanter overektomili grupta interlökin-8 seviyesi taklit cerrahili guruba göre anlamlı ($p<0,05$) yüksekti, diğer deney grupları arasında fark bulunmamaktadır (Şekil 14).



Şekil 14. Serum IL-8 düzeyleri; # $p<0,05$ grup içinde taklit cerrahi grubuna göre değişim.

6.3.4.Serum CK-MB seviyesi

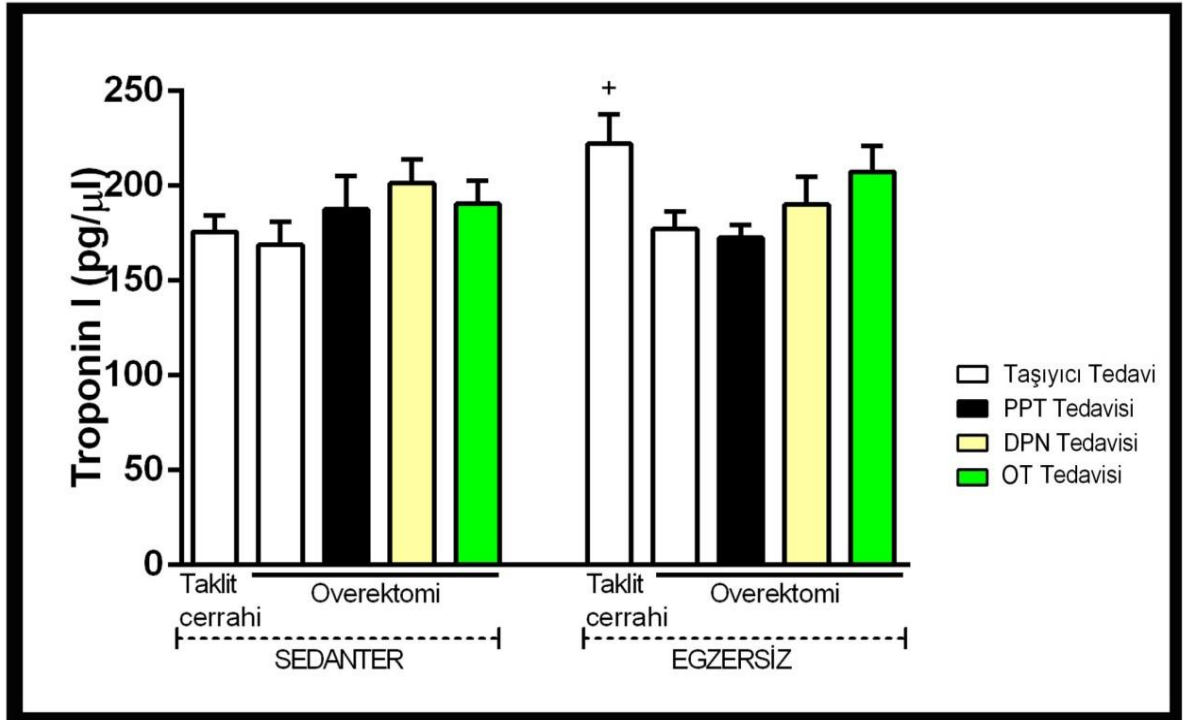
Sedanter grupta overektomi yapılanlarda CK-MB seviyesi yükselme eğiliminde olsa da, fark anlamlı değildir. Fakat overektomi uygulanan gruplara PPT veya oksitosin uygulaması ile CK-MB seviyesi anlamlı ($p<0,001$) azalmıştır. DPN uygulaması da benzer bir etki yarattı ve anlamlı ($p<0,05$) oranda CK-MB seviyesini azalttı. Egzersiz ve overektomi uygulanan oksitosin tedavili grupta ise CK-MB sedanter gruptaki gibi bir yanıt gösterdi ve CK-MB seviyesi anlamlı ($p<0.001$) azaldı (Şekil 15).



Şekil 15. Serum CK-MB düzeyleri; * $p<0,01$ ** $p<0,01$ grup içinde taklit cerrahi uygulananlara göre, # $p<0,05$ ### $p<0,001$ grup içinde overektomili taşıyıcı tedavilere göre değişim.

6.3.5. Serum Troponin-I seviyesi

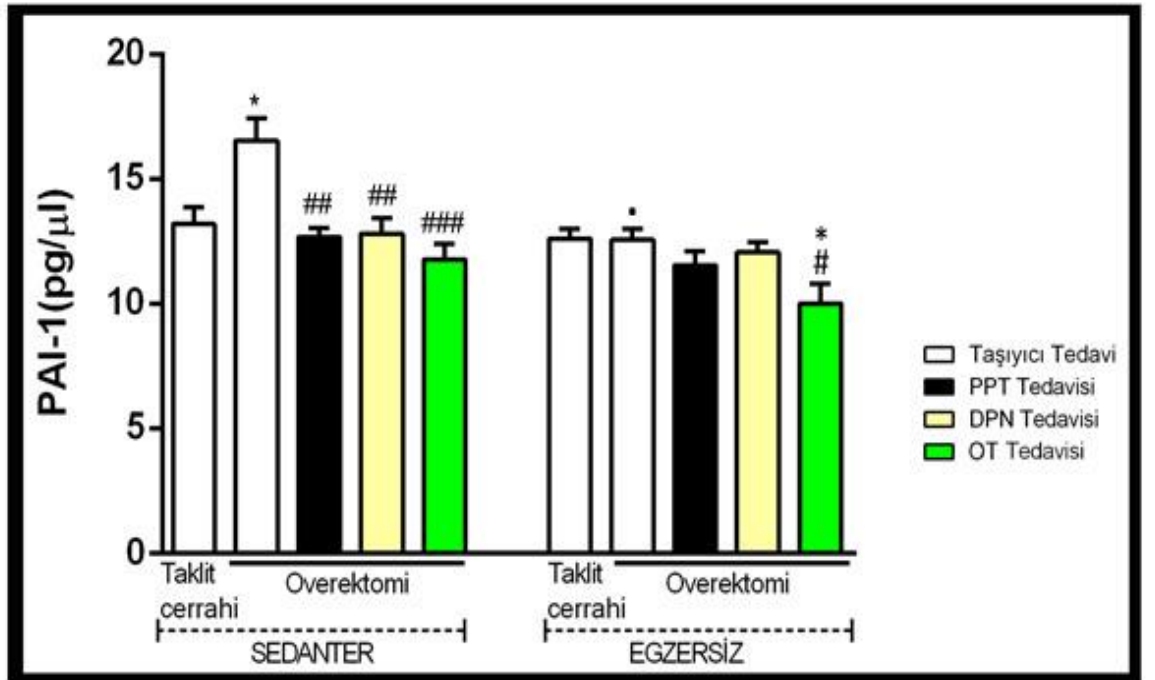
Yapılan analizde serum troponin-I seviyelerinde gerek gruplar arasında gerekse gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında herhangi bir fark görülmedi. Sadece sedanter taklit cerrahi grubu ile egzersiz taklit cerrahi grubu karşılaştırıldığında egzersiz uygulaması ile troponin-I seviyesinin anlamlı ($p<0,05$) arttığı gözlemlendi (Şekil 16).



Şekil 16. Serum Troponin-I düzeyleri; + $p<0,05$ egzersiz uygulanan taklit cerrahi grubu ile sedanter taklit cerrahi uygulanan grup arasındaki fark

6.3.6. Plazma PAI-1 düzeyi

Sedanter gruplar karşılaştırıldığında, overektomi yapılmış taşıyıcı tedavili grupta taklit cerrahi grubuna göre PAI-1 seviyesi arttı. Overektomili gruplara östrojen reseptör agonisti (PPT ve DPN) uygulaması anlamlı ($p<0,01$) oranda PAI-1 seviyesini azalttı. Oksitosin tedavisi de benzer etki ile PAI-1 seviyesini anlamlı ($p<0,001$) azalttı. Egzersiz uygulaması overektomili ve taşıyıcı tedavilerde anlamlı ($p<0,05$) oranda PAI-1 seviyesini azalttı. Yine egzersiz ile birlikte oksitosin uygulaması da PAI-1 seviyesini anlamlı ($p<0,05$) oranda azalttı (Şekil 17).



Şekil 17. Serum PAI-1 düzeyleri; * $p<0,05$ grup içinde taklit cerrahi uygulananlara göre, # $p<0,05$ ## $p<0,01$ grup içinde overektomili taşıyıcı tedavilere göre, • $p<0,05$ egzersiz uygulanan overektomili taşıyıcı tedavili grup ile sedanter overektomili taşıyıcı tedavili grup arasındaki fark

6.4. Ekokardiyografik değerlendirme

Ekokardiyografik değerlendirmede egzersiz uygulanan taşıyıcı tedavili ve oksitosin tedavili gruplarda intraventriküler septal kalınlık (IVS) başlangıç ölçümüne göre anlamlı ($p<0,001$) bir artış gösterdi (Tablo 1). Diyastolde sol ventrikül çapı (LVDD) değerlendirmesinde ise sedanter gruplarda östrojen reseptör agonisti (DPN veya PPT) veya oksitosin tedavili gruplarda anlamlı ($p<0,01-0,05$) bir artış gerçekleşti; egzersiz uygulanan gruplarda ise bu artış DPN ve oksitosin tedavilerde anlamlı ($p<0,01-0,05$) bulundu. Sol ventrikül kütleinde (LV mass) ise gerek sedanter grupta gerekse egzersiz uygulanan grupta ER agonisti veya oksitosin tedavili sıçanlarda başlangıç ölçümlerine göre anlamlı ($p<0,001-0,01$) bir artış gözlemlendi.

Sedanter					
Parametreler	Taklit Cerrahi	Overektomi			
		Taşıyıcı	DPN	PPT	OKS
IVS					
İlk ölçüm	2,413±0,05713	2,394±0,09232	2,186±0,03959	2,193±0,06386	2,073±0,0631
Son ölçüm	2,384±0,09071	2,471±0,1011	2,324±0,0491	2,251±0,0334	2,369±0,1337*
LVDs					
İlk ölçüm	2,928±0,1188	2,849±0,08209	2,921±0,1314	2,733±0,179	2,823±0,2254
Son ölçüm	3,175±0,1739	3,24±0,1507	3,228±0,1326	3,151±0,1576	2,958±0,2026
LVDD					
İlk ölçüm	4,741±0,1153	4,82±0,2085	4,758±0,1037	4,765±0,1151	4,683±0,09948
Son ölçüm	4,931±0,139	5,294±0,1446	5,348±0,1785*	5,257±0,1644*	5,404±0,1554**
EF(%)					
İlk ölçüm	76,06±1,856	78,42±1,753	76,64±1,705	80,75±1,643	77,58±2,504
Son ölçüm	72,12±3,543	73,15±4,581	77,99±1,636	77,93±2,422	83,39±1,315
KF(%)					
İlk ölçüm	38,21±1,65	43,16±0,76	39,21±1,79	42,57±1,56	39,82±2,21
Son ölçüm	35,41±2,58	36,34±1,32**	39,88±1,51	40,1±2,12	45,33±1,53
LV mass					
İlk ölçüm	619,8±31,01	711,4±60,9	648,1±23,04	619,2±28,29	604,7±27,9
Son ölçüm	684,1±46,61	805,2±35,64	762,6±62,79**	780,7±54,39**	769,2±54,56**
Egzersiz					
Parametreler	Taklit Cerrahi	Overektomi			
		Taşıyıcı	DPN	PPT	OKS
IVS					
İlk ölçüm	2,333±0,1349	2,289±0,02659	2,325±0,08047	2,344±0,1052	2,248±0,04131
Son ölçüm	2,482±0,07709	2,566±0,03308* **	2,48±0,06412	2,411±0,05677	2,453±0,0248***
LVDs					
İlk ölçüm	2,91±0,1790	3,109±0,1871	2,983±0,1466	3,22±0,1871	3,061±0,1466
Son ölçüm	2,853±0,1589	3,143±0,1614	3,254±0,236	3,711±0,1614	3,049±0,236
LVDD					
İlk ölçüm	4,922±0,2157	5,031±0,1864	5,054±0,1657	5,393±0,2398	4,824±0,1055
Son ölçüm	4,742±0,1287	5,569±0,1424	5,629±0,1723*	5,926±0,1715	5,379±0,1519**
EF(%)					
İlk ölçüm	79,29±1,639	76,45±3,291	79,36±1,581	75,03±2,024	72,99±4,2
Son ölçüm	77,9±2,373	81,46±2,117	80,52±1,643	78,20±2,515	81,36±2,959
KF(%)					
İlk ölçüm	41,05±1,593	40,72±2,203	41,18±2,251	40,23±1,55	36,42±3,089
Son ölçüm	39,96±2,253	46,48±2,807	42,34±1,867	37,4±1,583	43,79±2,659
LV mass					
İlk ölçüm	689,2±62,29	783±56,63	695,1±53,32	668,5±81,15	631,7±32,04
Son ölçüm	701,9±51,96	850,2±53,31	991,7±67,4**	1032±54,01***	805±50,08**

Tablo 1. EKO değerlerindeki değişim * p<0.05, ** p<0.01, ***p<0.001 tüm gruplarda ikinci ölçüm değerinin ilk ölçüm değerine göre değişimi

6.5. ST rezolüsyon indeksinin karşılaştırılması

Overektomi sonrası sedanter kalan ve egzersiz yapan taşıyıcı tedavili gruplar karşılaştırıldığında, egzersizin ST rezolüsyon indeksini anlamlı ($p<0,05$) olarak arttırdığı gözlemlendi (Tablo 2). Ayrıca egzersiz uygulanan ER- β agonisti (DPN) veya oksitosin tedavili gruplar sedanterlerle karşılaştırıldığında ST rezolüsyon indeksi anlamlı ($p<0,05$) olarak arttı.

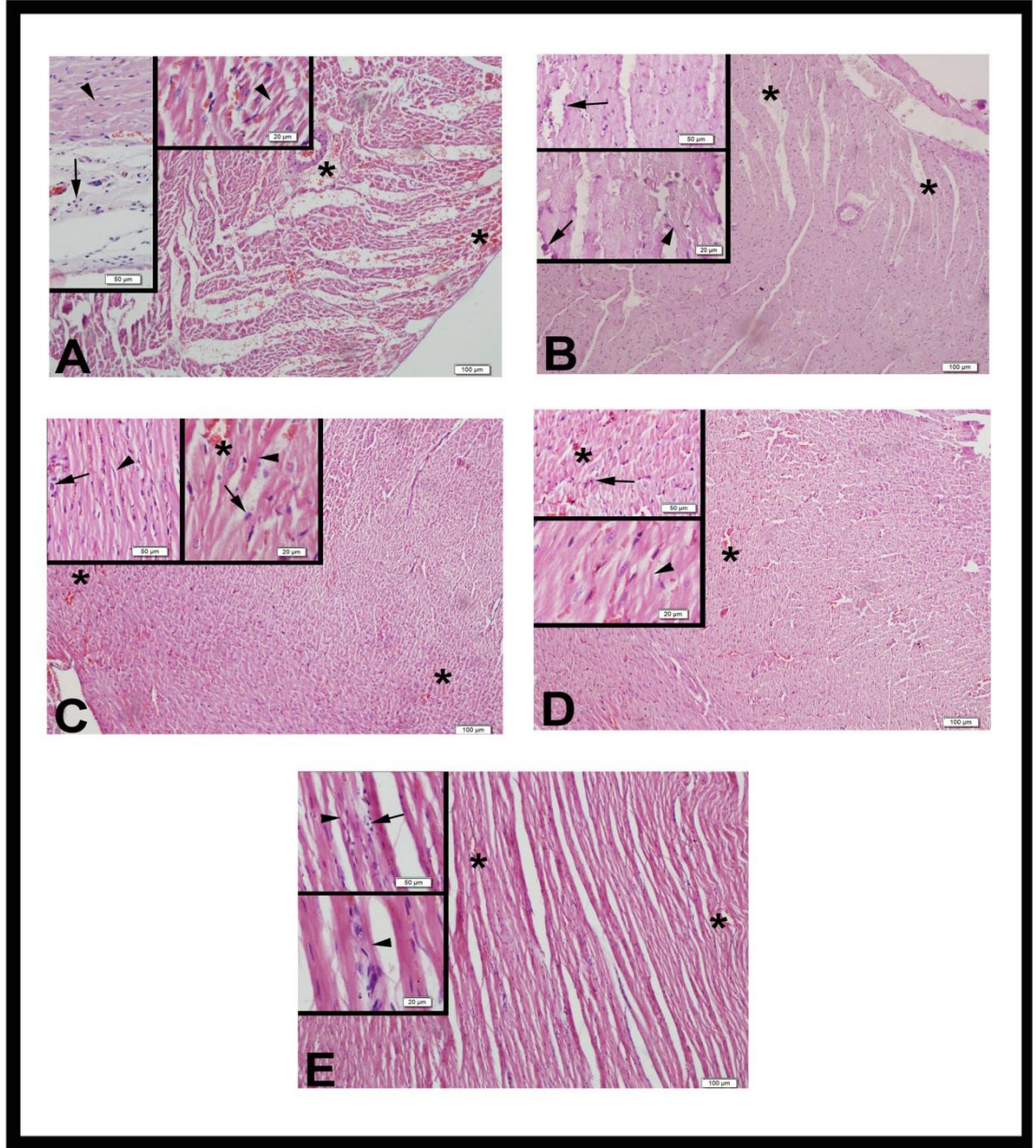
Gruplar		ST rezolüsyon indeksi (Medyan)	
		Sedanter	Egzersiz
Taktit cerrahi		1,4 (2,2)	1,0 (0,34)
Overektomi Uygulanan	Taşıyıcı tedavili	-2,5 (1,,63)	1,3 (8)*
	DPN tedavili	0,7 (0,,3)	1,4 (0,43)*
	PPT tedavili	0,62 (0,17)	1,2 (1,2)
	Oksitosin tedavili	0,7 (0,45)	1,0 (0,84)*

Tablo 2. ST rezolüsyon indeksindeki değişim; * $p<0,05$ sedanter gruplara göre değişim

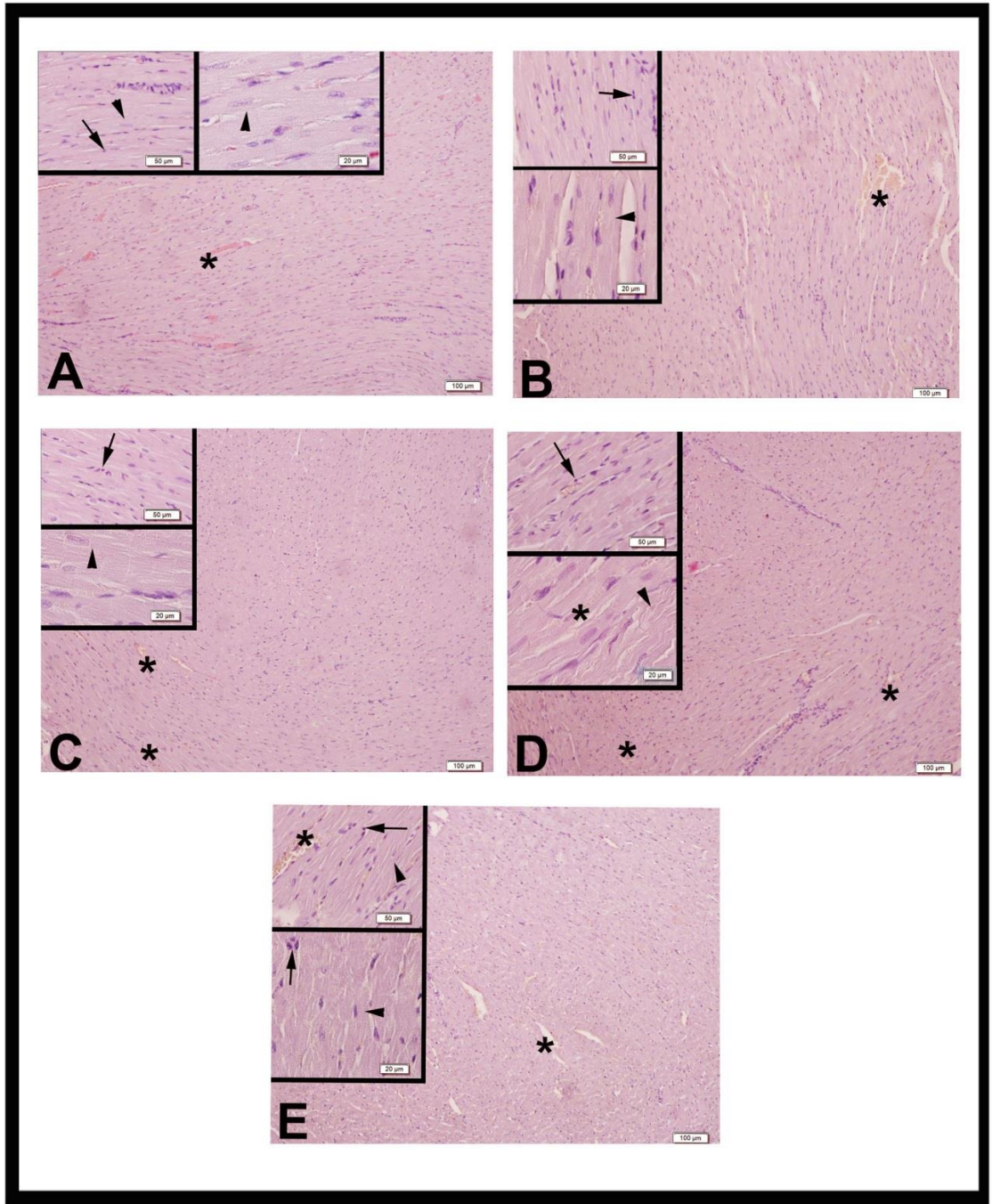
6.6. Histolojik değerlendirme

Sedanter kalan, taktit cerrahi uygulanan ve taşıyıcı tedavi verilen gruplarda kanama odaklarının, enflamatuvar hücre infiltrasyonunun ve kardiyak kas liflerindeki hasarın çok kuvvetli olduğu gözlemlendi (Resim 7). Oksitosin tedavili sedanter grupta kanama odakları, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kardiyak kas liflerindeki hasar morfolojisinin orta düzeyde, ancak DPN ve PPT tedavili sedanter gruplarda hala kuvvetli olduğu gözlemlendi. Egzersiz yapmış taktit cerrahi uygulanan ve taşıyıcı tedavi verilen gruplarda kanama odaklarının kuvvetli, enflamatuvar hücre infiltrasyonunun ve kardiyak kas lifleri organizasyonundaki bozulmanın orta düzeyde olduğu gözlemlendi. Oksitosin tedavili egzersiz grubunda ise kanama odaklarının ve enflamatuvar hücre infiltrasyonunun ve kas lifleri organizasyonundaki bozulmanın

orta düzeyde olduğu gözlemlendi. DPN ve PPT tedavili egzersiz grubunda ise hasar parametrelerinin orta düzeyde olduğu gözlemlendi (Resim 7 ve 8).



Resim 7. Sedanter taklit cerrahi (A), sedanter overektomili taşıyıcı tedavi (B), sedanter overektomili oksitosin tedavi (C), sedanter overektomili DPN tedavi (D), sedanter overektomili PPT tedavi (E) gruplarının temsili fotomikrograflarında kanama odakları (*), enflamatuvar hücreler (ok) ve kas liflerindeki düzensizlikler (ok başı) H&E boyası.



Resim 8. Egzersiz uygulanan taklit cerrahi (A), egzersiz uygulanan overektomili taşıyıcı tedavi grup (B), egzersiz uygulanan overektomili oksitosin tedavi grup (C), egzersiz uygulanan overektomili DPN tedavi (D), egzersiz uygulanan overektomili PPT tedavi (E) gruplarının temsili fotomikrograflarında kanama odakları (*), enflamatuvar hücreler (ok) ve kas liflerindeki düzensizlikler (ok başı) H&E boyası.

7.Tartışma ve Sonuç

Günümüzde koroner arter hastalığı (KAH) insidansı sürekli artış gösteren önemli bir sağlık problemidir. Bu durum koroner arter hastalığına karşı koruyucu yöntemlerin geliştirilmesini önemli bir noktaya taşımıştır. Bu koruyucu yöntemlerin başında KAH'nın risk faktörlerinin düzeltilmesi gelmektedir. Biz bu çalışmamızda KAH'da kadınlar için önemli bir risk faktörü olan olan menopozun miyokard hasarı üzerine etkilerini ve bu olumsuz etkilerin östrojen reseptör agonistleri (DPN, PPT) veya oksitosin tedavisi ile ne ölçüde düzeltildiğini ve yine bu süreçte egzersizin olası koruyucu etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Fizyolojik süreç nedeniyle ya da birçok farklı etmenle (cerrahi işlem, radyoterapi, kemoterapi, stres vb.) oluşan menopoz birçok olumsuz faktörü de beraberinde getirmektedir. Yapılan çalışmalarda bu olumsuzlukların östrojen seviyesindeki dramatik azalmaya bağlı olarak geliştiği ortaya konulmuştur.

Östrojen eksikliği kandaki lipit profilinde ve vücut yağ dağılımında olumsuz yönde değişime neden olmaktadır. Özellikle abdominal yağlanma bu dönemde artmaktadır. Bu olumsuz durumun kardiyovasküler hastalık gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir (43,71,123,142). Daha önce yapılmış çalışmalarda düşük HDL kolesterol ve yüksek LDL kolesterolün aterosklerotik olaylarda önemli bir risk grubu oluşturduğu bildirilmiştir (44, 84). Bu risk faktörlerinin düzeltilmesinde diyet ve egzersiz üzerinde durulmuştur (37). Ayrıca yapılan çalışmalarda östrojen eksikliğine bağlı yağ profilindeki değişimi gösteren bir çalışmada östrojen replasman tedavisi ile LDL'nin düşürüldüğü ve HDL'nin yükseldiği gösterilmiştir (62). Tedavi ile birlikte birincil bir korunmanın sağlanabileceği (131), fakat KAH olan kadınlarda tedavinin ikincil bir koruma sağlamadığı ve risk faktörünü arttırdığı bildirilmiştir (22,23,39,102). Biz elde ettiğimiz bulgularda overektomi sonrası sıçanların vücut ağırlıklarında anlamlı bir değişim meydana geldiğini gözlemledik. Taklit cerrahi uygulanan gruplarda ise vücut ağırlıklarında değişiklik meydana gelmedi. Yine 4 hafta boyunca yapılan haftada 5 günlük orta derecede yüzme egzersizinin ve egzersiz ile uygulanan östrojen reseptör agonisti tedavisinin vücut ağırlığındaki artışı durdurduğu gösterildi. Ayrıca egzersiz ile uygulanan oksitosin tedavisinin de benzer etki yarattığı ortaya konuldu. Bu sonuç daha önce yapılan menopoz sonrası

kadınlarda egzersiz uygulamasının kan lipit ve vücut kompozisyonundaki yağlanma profilini değiştirdiğini gösteren çalışma ile uyumludur (70) .

Menopoz sonrasında kadınlarda bilişsel fonksiyonlarda meydana gelen değişimlerin östrojen düzeyleri ile doğrudan ilgili olduğu ileri sürülmüş ve deneysel çalışmalarda menopoz sonrası östrojen tedavisinin genel olarak bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (137) . Yine menopozdan sonra kognitif süreçler üzerinde hormon tedavisinin yararlı etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda menopoz sonrası kadınlarda östrojen tedavisinin görsel, uzamsal yetenekler ile bellek ve frontal lob fonksiyonunu geliştirdiği gösterilmiştir. (33,74,127,141). Yine bazı çalışmalarda menopoz sonrası kadınlarda östrojen seviyesindeki azalmanın depresyonla ilişkili olduğu (138, 140) ve östrojen tedavisi ile bu durumun düzeltilebileceği bildirilmiştir (135, 159). Deneysel çalışmalarda sıçanlarda overektomi sonrası anksiyetenin geliştiği ve bunun belirtilerini azaltmada östrojen replasmanı tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (92). Farklı çalışmalarda ise OT'nin dişi ve erkek sıçanlarda anti-stres etkili olduğu bildirilmiştir (67, 78).

Egzersizin stres üzerine etkisi ise tartışmalıdır. Egzersizin bir stresör olduğu görüşünün yanında strese karşı yanıt oluşturacak bir ön koşulun olduğu görüşü de mevcuttur. Deneysel bir çalışmada zorunlu egzersizin strese neden olduğu ve immobilizasyon süresini arttırdığı, fakat istemli egzersizin ise tam ters etki yarattığı bulunmuştur (29). Stresin KVH açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bilgisine dayanarak, östrojen yoksunluğu ile ortaya çıkan menopozun stres düzeyini ve KVH riskini arttırdığı söylenebilir. Biz çalışmamızda overektomi öncesinde ve sonrasında hayvanların çeşitli davranışlarını test etmek için kullanılan delikli kutu düzeneğini kullandık (114). Elde edilen verilere göre sedanter ve egzersiz gruplarında overektomi işlemi sonrası anksiyete seviyeleri artmış, fakat taklit cerrahi grubunda artış olmamıştır. Egzersiz gruplarında östrojen reseptör agonistleri ve oksitosin tedavisi sonrası başlangıca göre anksiyete gelişmiş olsa da taşıyıcı tedavilere göre anksiyete daha az seviyede kalmıştır. Yani sonuçlarımız, östrojen eksikliğinin anksiyete düzeyinde artışa neden olduğunu ve egzersiz ile birlikte uygulanan östrojen reseptör agonistleri veya oksitosin tedavisinin anksiyete seviyesini azalttığını göstermektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kronik egzersizin sıçan hipotalamusunda anti-stres etkili OT'nin gen ekspresyonunu ve üretimini arttırdığı

görülmüştür (15,93). Bu nedenle, son zamanlarda egzersizin kardiyak OT üretimi ve OT reseptörü (OTR) üzerine doğrudan bir etkisi olabileceği bildirilmiştir (51, 150). Yine yapılan çalışmalarda hipotalamusta OT sentezi ve salgılanmasının östrojen reseptörü aracılı mekanizmaların kontrolü altında olduğu bildirilmiştir (68). Yani bu bilgiler bizim elde ettiğimiz sonucu açıklamaktadır. Deneysel menopoz ile artmış olan anksiyete egzersiz ve ER agonisti tedavisinin etkisiyle OT'nin sentez ve salgılanmasını artırmış ve anksiyeteyi engellemiş olabilir.

Miyokardın oksijen ihtiyacı ve bu ihtiyaca verilen yanıt arasında dengenin kaybolması ise iskemiye neden olmaktadır. Miyokard iskemisi, artan oksijen ihtiyacı sebebiyle gerçekleşebileceği gibi, miyokarda taşınan oksijenin yetersizliği sebebiyle de olabilir. Miyokardiyal oksijen ihtiyacı kalp hızı, miyokardiyal kontraktilite ve miyokardiyal duvar gerilimi ya da stres ile belirlenirken miyokardın ihtiyaç duyduğu oksijenin taşınmasında ise hemoglobin ve damar direnci belirleyici faktörlerdir. Özellikle koroner damarlarda meydana gelen direnç değişikliği iskeminin önlenmesi açısından önemlidir. Miyokard hücrelerine taşınan oksijen konsantrasyonunda meydana gelen azalma kas hücrelerinden bazı vazodilatör maddelerin serbestlenmesine, böylece koroner arter ve prearteriyollerde vazodilatasyona neden olur. Bu sistem koroner arterlerde meydana gelen stenozun neden olacağı iskeminin şiddetini azaltmaya yönelik bir otoregülasyon sistemidir. Bu sistem üzerine östrojenin direkt etkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (38, 97). Östrojen direkt bir etkiyle vazodilatasyonu artırarak ateroskleroz gelişimi sonucu oluşacak yetersiz kan akımını düzeltebilir. Yine aterosklerozun gelişiminde ilk basamak olan endotel disfonksiyonunun overektomi ile arttığı ve östrojen uygulaması ile engellendiği bildirilmiştir. Ateroskleroz oluşumunda bir diğer etkili faktör olan lipit profilinin düzenlenmesi östrojenin koruyucu etkisini ortaya koymaktadır. Östrojen bu özellikleri sayesinde kardiyoprotektif bir etki gösterir (144). Östrojen eksikliğinde bu etkilerin azalması menopozla birlikte iskemik hasarın daha da yaygın olmasına sebep olabilir. Bu doğrultuda biz bu çalışmamızda overektomili ve taklit cerrahili sıçanlara miyokardiyal iskemi reperfüzyon modeli uyguladık. Gruplarda CK-MB ve troponin-I gibi kardiyak hasar belirteçlerini araştırdık. Özellikle CK-MB seviyeleri, anlamlı olmasa da, overektomi ile birlikte yükselme eğilimi gösterdi. Ayrıca inflamasyon belirteci olan sitokinler açısından durum değerlendirildiğinde

overektomili sıçanlarda TNF- α ve IL-8 seviyelerinde anlamlı olarak bir artış gerçekleşti. IL-6 seviyeleri açısından anlamlı olmasa da bir yükselme eğilimi vardı. Endotel disfonksiyonun iyi bir belirteci olan PAI-1'in düzeyi de overektomi ile artış gösterdi. Bu bilgiler değerlendirildiğinde overektomi ile oluşan östrojen eksikliğinin KAH risk faktörlerini arttırdığı gözlenmiştir. Bu sonuç literatür ile uyumludur (144) . Ayrıca, biz çalışmamızda östrojen tedavisi yerine östrojen reseptör agonistlerini kullanarak östrojenin olası koruyucu etkisinin hangi reseptörler aracılığı ile gerçekleştiğini ortaya koymaya çalıştık. Bu doğrultuda uyguladığımız östrojen reseptör agonistleri alfa ve beta overektomi ile artmış CK-MB seviyelerini anlamlı ölçüde azaltmıştır. İnflamasyon belirteci olan TNF- α seviyesi de tedavilerle azaltılmıştır. Endotel disfonksiyonu değerlendirildiğinde yine tedavilerin PAI-1 seviyesini azaltarak koruyucu etkisini ortaya koymuştur. Fakat çalışmamızda alfa ya da beta spesifikliğine rastlanmamıştır. Bu durum bize östrojen reseptörlerinin kardiyoprotektif etkisinin ortaya çıkmasında spesifik olmadığını göstermiştir. Östrojen etkisini genomik ya da non-genomik olarak göstermektedir. Östrojen uygulaması sonrası 5-20 dakikalık sürelerde vazodilatasyon meydana gelir. Bu değişimler gen ekspresyonunda değişimlere bağımlı değildir. Bu sebeple bu etkileri non-genomik etki olarak adlandırılır. Yine vasküler yaralanma ve ateroskleroza karşı östrojenin önleyici etkisi östrojen tedavisinden saatler ya da günler sonra ortaya çıkar ve vasküler dokuların gen ekspresyonunda değişimlere neden olur. Bu etkisi ise östrojenin genomik etkisi olarak nitelendirilir (100). Bizim çalışmamızda da östrojenin koroner arterler üzerine olan genomik etkileri, dolayısıyla miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarı üzerine olan genomik etkileri ortaya kondu.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde KAH açısından bir diğer önemli risk faktörü de fiziksel aktivite azlığıdır. Bu olumsuz durum beraberinde obezite, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarda artışı da getirir. Birçok epidemiyolojik çalışmada egzersizin kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Genel olarak egzersizin kan basıncını ve kalp hızını düşürdüğü, bu yolla miyokardın oksijen ihtiyacını ve oksijen alımını düzenlediği bilinmektedir. KVH görülme sıklığı menopozla birlikte artar (154). Düzenli egzersizin menopoz sonrası kadınlarda kemik kütleindeki azalmayı ve kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesini engellediği gösterilmiştir (14).

Kardiyovasküler dengenin korunmasında egzersizin yararlı etkileri birçok faktörle ortaya konulur. Kalori kısıtlaması olmasa bile, tek başına egzersiz menopoz sonrası kadınlarda metabolik durumu ve lipid profilini düzeltir, inflamasyonu ve hücre adezyon moleküllerini azaltır (157). Egzersiz endotel kaynaklı nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırıp oksidatif stres kaynaklı yıkımı azaltır ve böylece damar endotelinin sağlığını korur (55, 77). Endotel disfonksiyonunu engeller, fibrinolizisi artırır. Yine bir kardiyovasküler risk faktörü olan stresi azaltmak üzere hipotalamusta oksitosinin sentezini ve serbestlenmesini artırarak olumlu etkiler gösterir (145).

Ayrıca yapılan hayvan (49, 146) ve insan çalışmalarında egzersizin atriyal natriüretik peptit (ANP) serbestlenmesini ve sentezini arttırdığı bildirilmiştir (12, 34, 113). ANP güçlü diüretik, natriüretik, anti-inflamatuvar, antihipertrofik ve antifibrotik özellikleri ile endotel hücrelerinden üretilen vazodilatör bir hormondur (103,111). Bu özellikleri sayesinde, egzersiz sırasında serbestlenen ve sentezi artan ANP iskemik hasarın şiddetinin azaltılmasında etkili olabilir. Biz de çalışmamızda overektomi uygulaması sonrası sıçanlardan bazılarına egzersiz uyguladık. Egzersiz uygulanan taşıyıcı tedavi grubun TNF- α ve PAI-1 seviyeleri sedanter gruba göre daha düşük bulundu. Böylece egzersizin inflamasyonu sınırlandırdığını ve endotel disfonksiyonu engellediğini gösterdik. Ayrıca EKG verileri değerlendirilerek hesaplanan ST rezolüsyon indeksinin egzersiz ile birlikte arttığını tespit ettik. Artmış ST rezolüsyon indeksi reperfüzyonun başarısını gösteren bir parametre olup klinik kullanımı oldukça yaygındır. Böylece egzersizin reperfüzyon başarısını artırarak iskemik alanı sınırladığını hemodinamik bir parametre ile de gösterdik. Histolojik incelemede ise sedanter gruplarda iskemiye bağlı inflamatuvar hücre infiltrasyonunun ve kardiyak kas lifleri organizasyonundaki bozulmanın kuvvetli olduğunu, buna karşın egzersizle birlikte bu bulguların orta düzeye kadar gerilediğini gösterdik. Tüm bu bulgular egzersizin miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarını sınırlayabileceğini göstermektedir.

Egzersiz bu etkilerini çeşitli mekanizmalarla gerçekleştirmekte ve bunların içinde oksitosin de önemli bir yer tutmaktadır. Oksitosin fiziksel egzersiz ve strese karşı kardiyovasküler sistemin verdiği cevapla ilişkili bulunmuştur (93, 162, 163). Oksitosin katekolamin salgılanmasını etkileyen anti-stres etkili bir nörohormondur

(40, 107). Daha yakın zamanlarda ise oksitosin, kardiyovasküler sistem hormonu olarak da kabul edilmiştir (52).

Farklı çalışmalarda oksitosinin doğrudan periferik ve merkezi uygulanmasının kardiyovasküler sistem üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (120). Daha önceki çalışmalar sıçanda miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarında oksitosinin periferik koruyucu etkilerini doğrulamıştır (4, 61). Yüzme egzersizi gibi sıçanda kombine duygusal ve fiziksel strese neden olabilecek eylemler supraoptik çekirdekte (SON) ve paraventriküler çekirdekte (PVN) oksitosin serbestlenmesini tetiklemektedir (108, 162). Periferik kandaki oksitosin seviyesi de buna paralel artış göstermektedir (85,162). Böylece egzersizin ve egzersize bağlı artan stresin oksitosin aracılığı ile kardiyovasküler yararı olabileceği düşünülmüştür. Bizim sonuçlarımız, östrojen eksikliğinin anksiyete oluşumuna neden olabileceğini ve egzersiz ile uygulanan oksitosin tedavisinin anksiyete seviyesini azaltabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda periferik olarak uygulanan oksitosin, overektomi ile artmış bulunan TNF- α ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçlerini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Yine kardiyak hasar belirteci olan CK-MB seviyesi de overektomili sıçanlara göre anlamlı olarak azalmıştır. Ayrıca oksitosinin PAI-1 seviyesini azalttığı ve endotel disfonksiyonu üzerine etki ettiği gözlenmiştir. ST rezolusyon indeksi açısından değerlendirmede ise egzersizle birlikte uygulanan oksitosin tedavisinin , indeksi arttırdığı gözlenmiştir. Histolojik olarak yapılan değerlendirmede ise gerek egzersiz uygulamalı gerekse sedanter gruplarda oksitosinin inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve kardiyak kas liflerindeki hasar morfolojisini orta düzeyde tuttuğu, böylece iskemik hasarı sınırladığı gözlenmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda egzersizin kardiyovasküler korumada etkili olabileceği, yine oksitosin tedavisi ile benzer etkinin ortaya çıktığı, fakat egzersizle birlikte uygulanan oksitosinin koruyucu etkiyi daha fazla arttırmadığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda önemli bir kardiyak hasar belirteci olan troponin-I seviyesinin gruplar arasında farklılık göstermediği bulunmuştur. Troponin-I iskemi sonrası serumda geç yükselen bir parametredir. Biz çalışmamızda 30 dakika iskemi ve 60 dakika reperfüzyon uyguladığımız ve bu sürenin sonunda serum örneklerini topladığımız için serumda henüz yükselmemiş olması beklenebilir. Yapılan ekokardiyografik değerlendirmede overektomi uygulaması öncesinde gruplar

arasında bir farka rastlanmadı. Ancak, overektomi uygulanmış sedanter sıçanlarda tedavi (DPN, PPT veya oksitosin) ile birlikte sol ventrikül kütlesinde bir artış olduğu, yine egzersiz yapan ve tedavi alan sıçanlarda da aynı sonucun olduğu, fakat egzersiz gruplarındaki artışın sedanter gruplara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda tedavi sonrası ekokordiyografik değerlendirmenin iskemi/reperfüzyon uygulamasından önce yapılmış olması sebebiyle kalbin kontraktilitesini gösteren ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma arasındaki değişim ortaya konulamamıştır. Başka bir ifadeyle overektominin kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri ekokardiyografi ile gösterilememiştir.

Sonuç olarak, deneysel olarak oluşturulan menopozun kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini ve miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarını artırdığı, buna karşın uygulanan östrojen reseptör agonisti veya oksitosin ile tedavinin bu hasarı azalttığı, egzersizin ise benzer etki yaratabildiği fakat tedavilerle birlikte uygulanmasının hasarı azaltmada daha da fazla katkı sağlamadığı gösterilmiştir.

8.KAYNAKLAR

1. Alan HB Wu (1998) Analytical and clinical evaluation of new diagnostic tests for myocardial damage 272: 11-21
2. Albert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP (2000) Myocardial infarction redefiend A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 36:959,
3. Aldons J.L. (2000) Review article atherosclerosis Nature 407, 233-241
4. Alizadeh AM, Faghihi M, Sadeghipour HR, Mohammadghasemi F, Imani A, Houshmand F, Khorri V. (2010) Oxytocin protects rat heart against ischemia–reperfusion injury via pathway involving mitochondrial ATP-dependent potassium channel. Peptides 31:1341–5.
5. Altemus M, Arleo EK. (1999) Modulation of Anxiety by Reproductive Hormones. Review of Psychiatry 18:53-90
6. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. (1991) An updated coronary risk profile: A statement for health professionals. Circulation; 83;56.
7. Antman EM (2002) Decision making with cardiac troponin tests N Eng J Med 346:2079
8. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, et al (2003) Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. Clin Chem 49:1331
9. Apple FS (1999) Creatine linase isoforms and myoglobin: Early detection of myocardial infarction and reperfusion. Coron Artery Dis 10:75

10. Apple FS (1999) Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin Chim Acta* 284:151
11. Bakir S., Mori Tatsuhiko M., Durand J., Chen YF., Thompson JA., Oparil S.(2000) Estrogen induced vasoprotection is estrogen dependent balon injured of rat carotid artery model. *Circulation*; 101:2342-2344
12. Barletta G, Stefani L, Del Bene R, Fronzaroli C, Vecchiarino S, Lazzeri C, Fantini F, La Villa G. (1998) Effects of exercise on natriuretic peptides and cardiac function in man. *Int J Cardiol* 65: 217–225
13. Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, et al.(1996) Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischaemic myocardial injury. *Clin Biochem.* 29:587-594.
14. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. (2002) Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD000333
15. Braga DC, Mori E, Higa KT, Morris M, Michelini LC. (2000) Central oxytocin modulates exercise-induced tachycardia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278: R1474–R1482
16. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Alpert JS, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr. (2000) ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 36(3):970-1062.

17. Bupha-Intr T, Wattanapermpool J (2006) Regulatory role of ovarian sex hormones in calcium uptake activity of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H1101–H1108. 00660
18. Cabanac M. Emotion and phylogeny. (1999) *Jpn J Physiol*;49(1);1-10. G-4
19. Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman (2001) Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates the Protective Effects of Physical Exercise against Brain Insults of Different Etiology and Anatomy. *J Neurosci.* 21:5678-5684
20. Castelli WP (1984) Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med*;76:4-12
21. Caulin-Glaser T, Watson CA, Pardi R, Bender JR. Effects of 17βestradiol on cytokine-induced endothelial cell adhesion molecule expression. *J Clin Invest* 1996;98:36-42.
22. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, McNamee R, Elstein M, Kay C, Seif M, Buckley H; ESPRIT team. (2002) Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 28;360(9350)-8.
23. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM.(2003) A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG.* 109(9):1056-62.
24. Clinically oriented anatomy Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M. R. Agur sixth edition 2010
25. Collen D, Juhan-Vague I. (1988) Fibrinolysis and atherosclerosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*;14:180–3.

26. Couse JF, Bunch DO, Lindzey J, Schomberg DW, Korach KS. (1999) Prevention of the polycystic ovarian phenotype and characterization of ovulatory capacity in the estrogen receptor-alpha knockout mouse. *Endocrinology*;140(12):5855-65.
27. Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP, Ribeiro P, Chierchia S, Kriklers (1983) Myocardial ischemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet*; 2:753-758.
28. Deanfield JE, Shea M, Kensett M, Horlock P, Wilson RA, de Landsheere CM. (1984) Silent myocardial ischemia due to mental stress. *Lancet*; 2:1001-1004.
29. Dishman, R. K., Dunn, A. L., Youngstedt, S. D., Davis, J. M., Burgess, M. L., Wilson, S. P., & Wilson, M. A. (1996). Increased open field locomotion and decreased striatal GABAA binding after activity wheel running. *Physiology and Behavior*, 60(3), 699-705.
30. Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, (2008) A Textbook of cardiovascular medicine Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul.
31. Droste SK, Gesing A, Ulbricht S, Müller MB, Linthorst AC, Reul JM. (2003) Effects of long-term voluntary exercise on the Mouse hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocrinology*. 144:3012-23
32. Dubey RK, Jackson EK, Keller PJ, Imthurn B, Rosselli M. (2001) Estradiol metabolites inhibit endothelin synthesis by an estrogen receptor independent mechanism. *Hypertension*;37:640-4
33. Duka T, Tasker R, McGowan JF. (2000) The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females. *Psychopharmacology*;149:129–139.

34. Edwards JG. (2002) Swim training increases ventricular atrial natriuretic factor (ANF) gene expression as an early adaptation to chronic exercise. *Life Sci* 70: 2753–2768.
35. Endelmann DH, Schiffirin El. (2004) Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*;15: 1983-1992.
36. Enmark E, Gustafsson JA. (1999) Oestrogen receptors an overview. *J Intern Med.*; 246(2):133-8.
37. Expert Panel on Detection, Evalutain, and Treatment of High Blood Cholesterol in Aduluts (2001) *JAMA*: 285:2486-2497.
38. Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW. (1996) The vascular protective effects of estrogen. *FASEB J*;10:615-24.
39. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV. (2003) ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 41(1):159-68.
40. Gibbs DM.(1986) Oxytocin inhibits ACTH and peripheral catecholamine secretion in the urethane-anesthetized rat. *Regul Pept*;14:125–32.
41. Gibson CM, Murphy SA, Marble SJ, et al. (2002) Relationship of creatine kinase-myocardial band release to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grade after intracoronary stent placement: An ESPRIT substudy. *Am Heart J* 143:106.

42. Gomez-Cabrera MC, Borrás C, Pallardo FV, Sastre J, Ji LL, Vina J. Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *J Physiol.* 15;567
43. Gordon, T., W.B. Kannel, M.C. Hjortland & P.M. Mcnamara. (1978) Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 89: 157–161.
44. Gotto AM Jr. (2001) Low high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report. *Circulation*;103(17):2213-8.
45. Gray GA, Sharif I, Webb DJ, Seckl JR. (2001) Oestrogen and the cardiovascular system: the good, the bad and the puzzling. *Trends Pharmacol Sci*;22(3):152-6.
46. Garay's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice Susan Standing 39.edition
47. Groh C, Kahlert S, Lippert K, et al. (1997) Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors. *FEBS Lett*;416:107-12.
48. Gruber CJ, Wieser F, Gruber IM, Ferlitsch K, Gruber DM, Huber JC. (2002) Current concepts in aesthetic endocrinology. *Gynecol Endocrinol*;16(6):431-41.
49. Guezennec CY, Fournier E, Galen FX, Lartigues M, Louisy F, Gutkowska J. (1989) Effects of physical exercise and anti-G suit inflation on atrial natriuretic factor plasma level. *Eur J Appl Physiol* 58: 500–507.
50. Gulette E, Blumenthal J, Babyak M (1997) Mental stress triggers myocardial ischemia during daily life. *JAMA*; 277:1521-1526.

51. Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, Mukaddam-Daher S, Zingg HH, McCann SM. (1997) Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 11704–11709.
52. Gutkowska J, Jankowski M, Mukaddam-Daher S, McCann SM. (2000) Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Braz J Med Biol Res* 33:633–725.
53. Guven Bagla A, Ercan E, Asgun HF, Ickin M, Ercan F, Yavuz O, Bagla S, Kaplan A. (2013) Experimental acute myocardial infarction in rats: HIF-1 α , caspase-3, erythropoietin and erythropoietin receptor expression and the cardioprotective effects of two different erythropoietin doses. *Acta Histochem.* 1281(13)00019-6.
54. Guyton AC, Hall JE. (1996). *Textbook of Medical Physiology*. Tıbbi Fizyoloji. 9th ed, Çeviren: Çavuşoğlu H, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul.
55. Hagg U, Andersson I, Naylor AS, Gronros J, Jonsdottir IH, Bergstrom G, Gan LM. Voluntary physical exercise-induced vascular effects in spontaneously hypertensive rats. (2004) *Clin Sci (Lond)* 107: 571–581
56. Halil Tuğtepe, Göksel Şener, Neşe Karaaslan Bıyıklı, Meral Yüksel, Şule Çetinel, Nursal Gedik, Berrak Ç. Yeğen (2007) The protective effect of oxytocin on renal ischemia/reperfusion injury in rats. 140: 101–108
57. Hasan Akkoç, İlker Kelle, Ebru Kale (2008) Sıçan Akciğesinde Oluşturulan İskemik Önkoşullamanın Kalpteki İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkileri *Dicle Tıp Dergisi*, 35: 2, (102-109)
58. Hill RA, Pompolo S, Jones ME, Simpson ER, Boon WC. (2004) Estrogen deficiency leads to apoptosis in dopaminergic neurons in the medial preoptic area and arcuate nucleus of male mice. *Mol Cell Neurosci.* 27(4):466-76.

59. Hillier SG, Smyth CD, Whitelaw PF, Miró F, Howles CM.(1995) Gonadotrophin control of follicular function. *Horm Res* 43(5):216-23.
60. Hoeksama S.N. (2002) Gender Differences in Depression. *Current Directions in Psychological Science*
61. Houshmand F, Faghihi M, Zahediasl S. (2009) Biphasic protective effect of oxytocin on cardiac ischemia/reperfusion injury in anaesthetized rats. *Peptides*;30:2301–8.
62. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA.* 19;280(7):605-13.
63. Hurst BS, Zilberstein M, Chou JY, Litman B, Stephens J, Leslie KK. (1995) Estrogen receptors are present in human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* ;80(1):229-32.
64. Iafrafi MD, Karas RH, Aronovitz M, et al. (1997) Estrogen inhibits the vascular injury response in estrogen receptor α -deficient mice. *Nat Med*; 3:545-8.
65. Ilic M, Majkic-Singh N, Lalic K. (2002) Plasminogen activator inhibitor in patients with acute myocardial infarction and re-infarction in syndrome X. *Clinical Laboratory* ;48:125–8.
66. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. (2000) It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 102:1216.
67. Jankowski M, Hajjar F, Al Kawas S, Mukaddam-Daher S, Hoffman G, McCann SM, Gutkowska J.(1998) Rat heart: a site of oxytocin production and action. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 14558–14563.

68. Jankowski M, Rachelska G, Donghao W, McCann SM, Gutkowska J. (2001) Estrogen receptors activate atrial natriuretic peptide in the rat heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 11765–11770
69. Johnson LR. (2003) *Essential medical physiology, Chapter 63 Exercise*, 3rd edition Elsevier.
70. Jurimae T, Jurimae J, Leppik A, Tafeit E, Kums T. (2010) Relationships between adiponectin, leptin and blood lipids in physically active postmenopausal females. *Am J Hum Biol.* 22(5): 609-12
71. Kannel, W.B. (1987) Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: prospective results from the Framingham Study. *Am. Heart J.* 114: 413–419.
72. Karas RH, Patterson BL, Mendelsohn ME. (1994) Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. *Circulation* 89: 1943-50
73. Kay CR (1984) The Royal Collage of General Practitioners Oral Contraception Study: some recent observations. *Clin Obstet Gynaecol*;11:759-86
74. Kimura D. (1995) Estrogen replacement therapy may protect against intellectual decline in postmenopausal women. *Hormones and Behavior.* 29:312–321.
75. Kimura T, Saji F, Nishimori K, Ogita K, Nakamura H, Koyama M, Murata Y. (2003) Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. *J Mol Endocrinol*; 30(2):109-105.
76. Kinlay S, Ganz P. (1997) Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol*;80:11-I–16-I.

77. Knowles RG, Moncada S. (1994) Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 298: 249–258
78. Kovacs G.L, Sarnyai Z, Szabo G. (1998) Oxytocin and addiction: a review. *Psychoneuroendocrinology*; 23(8); 945-962.
79. Kristensen SD. (1992) The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull. Apr*; 39(2):110-27
80. Kruithof EK, Tran-Thang C, Bachmann F.(1986) The fast-acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator in plasma is also the primary plasma inhibitor of urokinase. *Thrombosis and Haemostasis* ;55:65–9
81. Kruithof EK.(1988) Plasminogen activator inhibitors A review. *Enzyme* ;40: 113–21.
82. Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, et al. (1997) Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors a and b. *Endocrinology*;138:863-70.
83. Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson J. (1996) Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:5925-30.
84. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, Després JP. (1997) Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation*. 7;95(1):69-75.
85. Lang RE, Heil JW, Ganten D, Hermann K, Unger T, Rascher W. (1993) Oxytocin unlike vasopressin is a stress hormone in the rat. *Neuroendocrinology*;37:314–6.

86. Lee TH , Rouan GW , Weisberg MC , et al. (1987) Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 60:219
87. Lerman A, Burnett JC Jr. (1992) Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*.;86(suppl III):III-12–II-19.
88. Lindner V, Kim SK, Karas RH, Kuiper GGJM, Gustafsson J, Mendelsohn ME. (1998) Increased expression of estrogen receptor b mRNA in male blood vessels after vascular injury. *Circ Res*;83:224-9.
89. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G (2010) Heart disease and stroke statistics 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 121:e46-215.
90. Lobo RA. (1993) Hormones, hormonel replacement therapy and heart disease in women. Philadelphia WB Saunders, 153
91. Lu N.Z, Bethea CL. (2002) Ovarian steroid regulation of 5-HT1A receptor binding and G protein activation in female monkeys. *Nuropsychopharmacology*. 27:12-24
92. Markowska AL, Savonenko AV. (2002) Effectiveness of estrogen replacement in restoration of cognitive function after long-term estrogen withdrawal in aging rats. *J Neurosci*;22:10985–95.
93. Martins AS, Crescenzi A, Stern JE, Bordin S, Michelini LC. (2005) Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. *Hypertension*;46:1004–9
94. Mastoraks G, Pavlatou M, Kandarakis E, Chrousos C.P.(2005) Exercise and the stress system. *Hormones*. 4:73-89

95. Mathers CD, Loncar D. (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*;3:e442.
96. Mendelsohn ME, Karas RH. (2005) Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*;308:1583-7.
97. Mendelsohn ME, Karas RH. (1994) Estrogen and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol*;9:619-26.
98. Merighi A. (2002) Costorage and coexistence of neuropeptides in the mammalian CNS. *Progress Neurobiol*; 66:161-190.
99. Meyers, M. J., Sun, J., Carlson, K. E., Marriner, G. A., Katzenellenbogen, B. S., and Katzenellenbogen, J. A. (2001). Estrogen receptor-beta potencieselective ligands: Structure-activity relationship studies of diarylpropionitriles and their acetylene and polar analogues. *J. Med. Chem.* 44, 4230–4251.
100. Michael E. Mendelsohn, Richard H. Karas (1999) The Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System *N Engl J Med*;340:1801-1811
101. Morse JH, Horn EM, Barst RJ. (1999) Hormone replacement therapy a possible risk factor in carriers of familial primary pulmonary hypertension. *Chest*; 116: 847
102. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Smith SC Jr, Taubert KA, Wenger NK (2001) Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*.24;104(4):499-503.
103. Mukaddam-Daher S. (2006) Atrial natriuretic peptides as therapeutic targets. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 10: 239–252.

104. Nalini Mishra, V. N. Mishra, and Devanshi (2011) Exercise beyond menopause: Dos and Don'ts *J Midlife Health*; 2(2): 51–56.
105. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee, 60 Minutes to Treatment Working Group: Emergency department: Rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction *Ann Emerg Med* February 1994;23:311-329.
106. Neumann I, Douglas AJ, Pittman QJ, Russell JA, Landgraf R. (1996) Oxytocin released within the supraoptic nucleus of the rat brain by positive feedback action is involved in parturition related events. *J Neuroendocrinol*; 8(3):227-233.
107. Neumann ID, Wigger A, Torner L, Holsboer F, Landgraf R. (2002) Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol*;12:235–43.
108. Neumann ID. (2007) Stimuli and consequences of dendritic release of oxytocin within the brain. *Biochem Soc Trans*;35:1252–7.
109. Newby K, Christenson R, Ohman M, et al. (1998) Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*;98:1853-1859.
110. Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Anderson G, et al. (2001) Mechanisms of Estrogen Action. *Physiol. Rev*; 81:1535-1565.
111. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. (2006) The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res* 69: 318–328.

112. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr. (1989) An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*; 80: 234-44.
113. Ohba H, Takada H, Musha H, Nagashima J, Mori N, Awaya T, Omiya K, Murayama M. (2001) Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J* 141: 751-758.
114. Ohl F, Sillaber I, Binder E, Keck ME, Holsboer F: Differential analysis of behavior and diazepam-induced alterations in C57BL/6 N and BALB/c mice using the modified hole board test. *J Psychiatry Res.* 35:147-54
115. Onat A, Uğur M, Tuncer M, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdurmaz Z. (2009) Age at death in the Turkish Adult Risk Factor Study: temporal trend and regional distribution at 56,700 person-years' follow-up. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş*;37:155-60.
116. Onat A. (2004) Ulusal Kalp Sağlığı Politikası. *TKD Arşivi*; 32: 596-602.
117. Paech K, Webb P, Kuiper GGJM, et al.(1997) Differential ligand activation of estrogen receptors ERa and ERb at AP1 sites. *Science*;277:1508-10.
118. Paigel AS, Ribeiro RF Jr, Fernandes AA, Targueta GP, Vassallo DV, et al. . (2011) Myocardial contractility is preserved early but reduced late after ovariectomy in young female rats. *Reprod Biol Endocrinol* 9: 54. 1477-7827-9-54
119. Palinkas LA, Barrett-Connor E. (1992) Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*;80(1):30-36.

120. Petersson M, Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K. (1999) Short-term increase and long-term decrease of blood pressure in response to oxytocin-potentiating effect of female steroid hormones. *J Cardiovasc Pharmacol*; 33:102-108.
121. Petersson M, Lundeberg AP, Uvnäs-Moberg TK.(1996) Oxytocin causes a long time decrease of blood pressure in female and male rats. *Physiol Behav*;60:1311–5.
122. Pines A, Fisman EZ, Levo Y, Drory Y, Ben-Ari E, et al. (1993) Menopause-induced changes in left ventricular wall thickness. *Am J Cardiol* 72: 240–241.
123. Poehlman, E.T., M.J. Toth & A.W. Gardner. (1995). Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann. Intern. Med.* 123: 673–675.
124. Pompella a, Visvikis A, Paolicchi; De Tata V, Casini AF. (2003) The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol.* 66(8):1499-53.
125. Pope JH , Aufderheide TP , Ruthazer R , et al. (2002) Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 342:1163.
126. Register TC, Adams MR. (1998) Coronary artery and cultured aortic smooth muscle cells express mRNA for both the classical estrogen receptor and the newly described estrogen receptor b. *J Steroid Biochem Mol Biol*;64: 187-91.
127. Resnick SM, Metter EJ, Zonderman AB. (1997) Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory: a possible protective effect. *Neurology*;49:1491–1497.
128. Roger VL, Jacobsen SJ, Weston SA. (1999) Trends in Heart Disease Deaths in Olmstead County Minnesota. 1979-1994, *Mayo Clin proc* 74:651.

129. Ross R. (1999) Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med*;340:115–126.
130. Ross R. (1993) The pathogenesis of atherosclerosis:a perspective for the 1990s. *Nature*;362:801-9.
131. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, (2002) Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*; 288: 321-33.
132. Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS, Friedman J, Resser KJ, Morell M (1988) Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*; 318:1005-1011.
133. Scheuer J, Malhotra A, Schaible TF, Capasso J (1987) Effects of gonadectomy and hormonal replacement on rat hearts. *Circ Res* 61: 12–19.
134. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. (1989) Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*;2(5):358-67.
135. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. (2000) Estrogen replacement in perimenopause-related depression: A preliminary report. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*;183(2):414– 420.
136. Selwyn AP, Kinlay S, Libby P, Ganz P. (1997) Atherogenic lipids, vascular dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 96:3390-3395

137. Sherwin BB. (2033) Estrogen and Cognitive Functioning in Women. *Endocrine* ;24(2):133–151.
138. Soares CN, Poitras JR, Prouty J.(2003) Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. *Drugs & Aging* ;20(2):85–100.
139. Sprengers ED, Kluft C.(1987) Plasminogen activator inhibitors.*Blood*;69 (2):381-7.
140. Steiner M, Dunn E, Born L. (2003) Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *Journal of Affective Disorders*;74(1):67–83.
141. Stevens Clark (2005) Prestwood Low-dose estradiol alters brain activity. *Psychiatry Research: Neuroimaging*;139(3):199–217
142. Stevenson, J.C., D. Crook, I.F. Godsland, P. Collins & M.I. Whitehead. (1994) Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: nonlipid effects. *Drugs* 47: 35–41.
143. Studd, J. (2000) *The Management of the Menopause, the Millennium Review*, Parthenon Publishing.
144. Sullivan JM, Fowlkes LP (1996) The clinical aspects of estrogens and the cardiovascular system. *Obstet Gynecol* 87: Suppl 2: 36-43.
145. Szczepanska-Sadowska E. (2008) Role of neuropeptides in central control of cardiovascular responses to stress. *J Physiol Pharmacol*;59:61–89.
146. Tanaka H, Shindo M, Gutkowska J, Kinoshita A, Urata H, Ikeda M, Arakawa K. (1986) Effect of acute exercise on plasma immunoreactive atrial natriuretic factor. *Life Sci* 39: 1685–1693

147. Thomas R. Dawber, Gilcin F. Meadors, Felix E. Moore et al. (1951) Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study *Am J Public Health Nations Health*;41(3): 279–286.
148. Tunstall-Pedoe H, Morrison C, Woodward M, Fitzpatrick B, Watt G. (1996) Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1985 to 1991. Presentation, diagnosis, treatment, and 28 day case fatality of 3991 events in men and 1551 events in women. *Circulation*;93:1981-92.
149. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Kalp Sağlığı Politikası (2006). Sy:1-333
150. Uvnas-Moberg K. (1998) Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions. *Psychoneuroendocrinology*; 23(8): 819-835.
151. Vaughan DE. (2004) PAI-1 and atherothrombosis. *Thromb Haemost*;3:1879-1883. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*;15:27-32
152. Vegetti W, Alagna F (2006). "FSH and folliculogenesis: from physiology to ovarian stimulation". *Reproductive biomedicine Online*. Retrieved 2009-05-26.
153. Verman S, Anderson Tj. (2002) Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 105:546-549.
154. Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA.(1988) Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study. *J Hypertens Suppl* 6: S3–S9.
155. Walter P, Green S, Greene G, et al. (1985) Cloning of the human estrogen receptor cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*;82:7889-93.

156. Wattanapermpool J, Reiser PJ (1999) Differential effects of ovariectomy on calcium activation of cardiac and soleus myofilaments. *Am J Physiol* 277: H467–H473.
157. Wegge JK, Roberts CK, Ngo TH, Barnard RJ. (2004) Effect of diet and exercise intervention on inflammatory and adhesion molecules in postmenopausal women on hormone replacement therapy and at risk for coronary artery disease. *Metabolism* 53: 377–381.
158. WHO The global burden of disease: 2004 update. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
159. Whooley MA, Grady D, Cauley JA. (2000) Postmenopausal estrogen therapy and depressive symptoms in older women. *Journal of General Internal Medicine*;15:535–541.
160. Williams JK., Adams MR., Herrington DM., Clarkson TB. (1992) Short-term administration of estrogen and vascular responses of the atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 20:452-457
161. Wiman B. (2000) The fibrinolytic enzyme system. Basic principles and links to venous and arterial thrombosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*;14(7):325–38.
162. Wotjak CT, Ganster J, Kohl G, Holsboer F, Landgraf R, Engelmann M. (1998) Dissociated central and peripheral release of vasopressin, but not oxytocin, in response to repeated swim stress: new insights into the secretory capacities of peptidergic neurons. *Neuroscience*;85:1209–22.
163. Wsol A, Cudnoch-Jedrzejewska A, Szczepanska-Sadowska E, Kowalewski S, Puchalska L. (2008) Oxytocin in the cardiovascular responses to stress. *J Physiol Pharmacol*;59:123–7.

164. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. (1999) National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*;45:1104-1121.
165. Wu AH. (1999) A comparison of cardiac troponin T and cardiac troponin I in patients with acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis*; 10:69-74
166. Wu TC, Wang L, Wan YJ. (1993) Detection of estrogen receptor Messenger ribonucleic acid in human oocytes and cumulus oocyte complexes using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Fertil Steril*;59(1):54-9.

Ek 1.ETİK KURUL ONAYI



MARMARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU PROJE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	38.2012.mar
	PROJE ADI	Ostrojen reseptör agonistlerinin ve oksitosinin dişi sıçanlarda koroner arter ligasyonu ile oluşan miyokard hasarına etkisi: egzersiz ve over hormonlarının rolü
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof.Dr. Berrak YEGEN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	M.Ü Tıp Fak. Fizyoloji ABD
	DESTEKLEYİCİ	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 11.04.2012 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.
------------------------	--

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik ilkeler doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.

ÜYELER						İmza
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyelığı	Onaylanan Proje ile ilişkisi		Toplantıya katılım	
Prof. Dr. Göksel ŞENER	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi ve Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürü	Var	Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. İnci ALIÇAN	Fizyoloji	Yürütücü Sekreteri	Var	Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Ayşen YARAT	Biyokimya	M.Ü Diş Hekimliği Fakültesi	Var	Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Serap ŞİRVANCI	Histoloji Embriyoloji ABD	M.Ü Tıp Fakültesi	Var	Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Hasan Raci YANANLI	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi	Var	Yok	EVET HAYIR	
Vet. Hek. Dilek ÖZBEYLİ	Veteriner Hekim	M.Ü Tıp Fakültesi ve Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Sorumlu Veterineri	Var	Yok	Evet Hayır	
Öğr. Gör. Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi	Var	Yok	Evet Hayır	
Bio. Arif GÜMÜŞ	Biyoloji	İstanbul Hıfzeshiha Enstitüsü Modürüğü, Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var	Yok	Evet Hayır	
Billur AYGÖR	Emekli Memur	Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var	Yok	Evet Hayır	

Ek 2. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Erman Caner	Soyadı	Bulut
Doğum Yeri	Sivas	Doğum Tarihi	12.10.1982
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	15785279060
E-mail	ermancaner.bulut@marun.edu.tr	Tel	05434697795

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2005
Lise	Seydişehir Lisesi	1999

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Biyolog	Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi	2008-Halen
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	Orta

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
50,126								

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	70,200	74,169	77,068
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Excel	Çok iyi
Microsoft Office Word	Çok iyi
Microsoft Office Power Point	Çok iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifikalari/Ödülleri/Diğer

1. Menapoz Oluşturulmuş Dişi Sıçanlarda Egzersizin ve Östrojen Reseptör Agonistlerinin Miyokard Hasarına Etkisi Erman Caner BULUT, Leyla ABUEİD , Feriha ERCAN , Selami SÜLEYMANOĞLU, Mehmet Ali AĞIRBAŞLI, Berrak Ç. YEĞEN 4. Egzersiz Fizyolojisi Sempozyumu İstanbul, Türkiye (2013)
2. Östrojen Reseptör Agonistlerinin Menapoz Sonrası Miyokard Hasarında Koruyucu Etkisi Erman Caner BULUT, Leyla ABUEİD , Feriha ERCAN, Selami SÜLEYMANOĞLU, Mehmet Ali AĞIRBAŞLI, Berrak Ç. YEĞEN 39. Ulusal Fizyolojisi Kongresi Ankara, Türkiye (2013)
3. Menopoz Sonrası Stres Algısına Fiziksel Aktivitenin, Oksitosinin ve Östrojen Reseptör Agonistlerinin Etkisi Erman Caner BULUT, Leyla ABUEİD, Berrak Ç. YEĞEN 39. Ulusal Fizyolojisi Kongresi Ankara, Türkiye (2013)
4. Menapoz Sonrası Egzersizin ve Oksitosinin Miyokard Hasarına Etkisi Erman Caner BULUT, Leyla ABUEİD, Berrak Ç. YEĞEN 39. Ulusal Fizyolojisi Kongresi Ankara, Türkiye (2013)