

T.C.

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**



**TUZ YÜKLEMESİ VE EGZERSİZİN SIÇANLARDA SU-TUZ
DENGESİ VE KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BUKET GÜNGÖR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. COŞKUN SILAN

Çanakkale 2014

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI

**TUZ YÜKLEMESİ VE EGZERSİZİN SIÇANLARDA SU-TUZ DENGESİ VE
KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BUKET GÜNGÖR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. COŞKUN SILAN

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Fonu tarafından 2012/32 Proje No ile desteklenmiştir.

Çanakkale/2014

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Farmakoloji uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:/...../.....

TEZ KONU BAŞLIĞI

Tuz yüklemesi ve egzersizin sıçanlarda su-tuz dengesi
ve kan basıncı üzerine etkileri

Tez Danışmanı: DOÇ. DR. COŞKUN SILAN

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı	İmzası
Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU	
Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR	
Doç. Dr. Coşkun SILAN	

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun...../...../..... tarih ve /...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR

Dekan

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında, tecrübeleri ve bilgi birikimleriyle bana yol gösteren değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU ve danışmanım Doç. Dr. Coşkun SILAN' a, yardımlarından dolayı sevgili çalışma arkadaşım Dr. Seçil AKDUR' a ve her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: İnsanın hayatında karşılaşabileceği ve esansiyel hipertansiyon patolojisinde yer alabilen faktörler temel alınarak hazırlanan bu çalışmada; şiddetli egzersiz, yüksek tuz ve kısmi NOS inhibisyonu uygulamalarının birbirleriyle etkileşimlerini, su- tuz dengesi ve kan basıncı üzerine etkilerini, önemli natriüretik sistem olan intrarenal dopaminerjik sistem değişimlerini ve oksidatif stresin katılımını araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Sıçanlara koşu bandında 25 m/dk hızda %5 eğimde günde 30 dakika süreyle şiddetli egzersiz, 50 mg/L konsantrasyonda LNNA ve %4 oranında yüksek tuzlu diyet 7 gün süreyle ayrı ayrı veya birlikte uygulandı. Deneyin ilk ve son günlerinde sıçanların kan basınçları ölçüldü, sıçanlar metabolik kafeslere alındı; 24 saatlik alınan su ve çıkarılan idrar miktarları ölçüldü. İdrar ve deney sonunda alınan kan örneklerinden sodyum, üre ve kreatinin değerleri ölçüldü, GFR, %FENa ve CNa gibi renal parametreler hesaplandı. İntrarenal dopamin sentezinin tespiti için 24 saatlik idrarlarında dopamin düzeyleri ölçüldü. Ayrıca sıçanların serumlarında oksidatif stres parametreleri; TAS, TOS ve OSİ düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Şiddetli egzersizin, LNNA veya yüksek tuzlu diyet ile birlikte uygulandığı gruplarda kan basıncı yüksek bulundu. Şiddetli egzersiz uygulaması kan basıncı artışını agrave etmiştir. Üçlü uygulamada kan basıncı artışı daha da yükseldi. Bu grubun su dengelerinde değişim olmazken, 24 saatlik idrarlarında sodyum atılımlarının ve dopamin düzeylerinin arttığı tespit edildi. Ayrıca bu grupta total oksidan durumun arttığı, antioksidan sistemin yetersiz kalması sonucu oksidatif stres geliştiği tespit edildi.

Sonuç: Kan basıncını etkilemeyen tuz yüklemesi veya kısmi NOS-inhibisyonunda, şiddetli egzersiz kan basıncının artışına neden olmuştur. Kan basıncı artışında, gelişen oksidatif stresin katılımı söz konusudur. Bulgular, oksidatif stresin, kan basıncını artırıcı etkisinin, su-tuz retansiyonundan ziyade vasküler rezistansı artırıcı etkisinden kaynaklanabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hipertansiyon, İntrarenal dopamin, Oksidatif stres, Şiddetli egzersiz

ABSTRACT

In this study, it was aimed to investigate the effects of intensive exercise, high salt and partial NOS inhibition applications on water-salt balance, blood pressure, changes in intrarenal dopamine synthesis which is an important natriuretic system and oxidative stress generation and its interactions of each other on these parameters.

Intensive exercise applied on the treadmill by 25 m/min speed and %5 slope for 30 minutes in a day, LNNA by 50 mg/L concentration and %4 high salt diet to rats through 7 days, separately and together. The blood pressure of rats were measured at the first and the last days of the study and they were taken to the metabolic cages. Their water intakes and urine outputs were measured in a day. Sodium, urea and creatinine levels in urines and blood samples taken from rats at the end of the study were measured. The renal parameters such as GFR, %FeNa and CNa were calculated. Dopamine levels of urines in 24 hours were measured to determine the intrarenal dopamine synthesis. Besides, oxidative stress parameters in blood samples; TAS, TOS and OSI levels were measured and calculated.

The blood pressure of the group to which intensive exercise was applied with LNNA or high salt diet was found significantly high. Intensive exercise aggravated the increase of blood pressure of the high salt and LNNA applied groups. Blood pressures were increased more significantly with triple applications. Sodium excretions and dopamine levels in urine of this group were found increased but water balance didn't change. It was found that oxidative stress was developed due to the insufficiency of antioxidant systems and total oxidant status was increased.

Intensive exercise caused to increase of the blood pressure when combined with high salt diet and partial NOS inhibition which did not affect alone the blood pressure. The results indicate that the generated oxidative stress participates in the development of the hypertension. The findings suggest that the increasing effect on blood pressure of oxidative stress may be derived from its effect on vascular resistance increase rather than water-salt retention.

Key Words: Hypertension, Intensive Exercise, Intrarenal Dopamine, Oxidative Stress.

İÇİNDEKİLER

İç kapak.....	i
Kabul-onay sayfası.....	ii
Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	v
İçindekiler.....	vi
Tablolar Dizini.....	x
Şekiller Dizini.....	Xi
Kısaltmalar ve Semboller Dizini.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Hipertansiyon.....	4
2.1.1. Hipertansiyonun Etiyopatogenezi.....	5
2.2. Esansiyel Hipertansiyon Patogenezi.....	6
2.2.1. Hemodinamik Değişiklikler.....	6
2.2.2. Genetik.....	7
2.2.3. Yüksek Tuzlu Diyet.....	7
2.2.4. Renal Sodyum Retansiyonu.....	9
2.2.4.1. Basınç-Natriürezis İlişkisi	9
2.2.4.2. Nefron Heterojenitesi ve Kitlesi.....	9
2.2.4.3. Atrial Natriüretik Peptid.....	10
2.2.5. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi.....	10
2.2.6. Sempatik Sinir Sistem Aktivasyonu.....	12

2.2.6.1. Baroreseptör Disfonksiyonu.....	13
2.2.7. Hücre Membranındaki Anormallikler	13
2.2.8. Lokal Vasküler Faktörlerin Rolü	14
2.2.8.1. Nitrik Oksit.....	14
2.2.8.2. Endotelin	16
2.2.9. Oksidatif Stres.....	17
2.3. İntrarenal Dopaminerjik Sistem.....	18
2.3.1. Renal Dopamin Reseptörleri.....	19
2.3.2. Renal Dopaminerjik Sistem ve Hipertansiyon.....	20
2.4. Deneysel Hipertansiyon Modelleri.....	21
2.4.1. Genetik İndüklü Hipertansiyon Modelleri.....	21
2.4.2. DOCA-Tuz Modeli.....	23
2.4.3. Renal İndüklü Hipertansiyon.....	23
2.4.4. NOS İnhibisyonu Aracılı Hipertansiyon.....	23
2.5. Egzersiz.....	25
2.5.1. Egzersizde Kas Kan Akımı Düzenlenmesi.....	26
2.5.1.1. Merkezi Vasküler Kontrol Mekanizmaları.....	26
2.5.1.2. Lokal Kontrol Mekanizmaları.....	26
2.5.1.2.1. Metabolik Kontrol.....	26
2.5.1.2.2. Endotel Aracılı Vasküler Kontrol.....	27
2.5.1.2.3. Akım Aracılı Gevşeme.....	27
2.5.1.2.4. Miyojenik Vasküler Kontrol.....	27
2.5.1.2.5. Kas Pompası.....	27
2.5.2. Egzersiz Hiperemisinde Rolü Olan Güçlü Vazodilatörler.....	28
2.5.2.1. NO ve Egzersiz Hiperemisi.....	30

2.5.3. Düzenli Egzersiz Uygulamasının Kan Basıncı Üzerine Etkisi.....	30
2.5.4. Şiddetli Egzersiz Uygulaması ve Oksidatif Stres.....	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
3.1. Denekler.....	35
3.2. Tuz Uygulama.....	35
3.3. LNNA Uygulamaları.....	35
3.4. Egzersiz Uygulamaları	35
3.5. Deney Protokolü.....	36
3.5.1. Gruplar.....	36
3.5.2. Kan Basıncı Ölçümleri.....	37
3.5.3. İdrar Örneklerinin Toplanması.....	38
3.5.4. Kan Örneklerinin Toplanması	38
3.5.5. Cerrahi Uygulamalar	38
3.6. Biyokimyasal Analizler.....	38
3.6.1. Serum ve İdrarda Na ⁺ , Kreatinin ve Üre Ölçümler.....	38
3.6.2. Su Dengesinin Hesaplanması.....	39
3.6.3. İdrar Dopamin Düzeyleri Ölçümü.....	39
3.6.4. Serum TAS, TOS ve OSİ Ölçümleri.....	40
3.6.4.1. TAS Ölçümü.....	40
3.6.4.2. TOS Ölçümü.....	40
3.6.4.3. OSİ Hesaplanması.....	41
3.7. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Deneklerin Gelişimleri.....	42
4.2. Kan Basınçları.....	43

4.3. Su Alımı, İdrar Miktarı ve Su Dengeleri Üzerine Etkiler.....	46
4.3.1. Günlük Su Alımı.....	46
4.3.2. Günlük İdrar Miktarı.....	47
4.3.3. Su Dengesi.....	48
4.4. Serum Kreatinin ve Üre, İdrar Kreatinin ve Üre Değerleri.....	50
4.4.1. Serum Kreatinin Değerleri.....	51
4.4.2. İdrar Kreatinin Değerleri.....	52
4.4.3. Serum Üre Değerleri.....	52
4.4.4. İdrar Üre Değerleri.....	53
4.5. Serum Sodyum ve İdrar Sodyum Değerleri.....	54
4.5.1. Serum Sodyum Değerleri.....	55
4.5.2. İdrar Sodyum Değerleri.....	56
4.6. Renal Parametreler.....	57
4.6.1. Sodyum Klirensi (CNa)	58
4.6.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH)	59
4.6.3. Fraksiyonel Sodyum Atılımı (%FENa)	61
4.7. İdrar Dopamin Konsantrasyonu.....	62
4.8. Serum Total Oksidan Durum (TOS), Total Antioksidan Durum (TAS) ve Oksidatif Stres İndeks (OSI) Değerleri.....	64
4.8.1. Serum Total Oksidan Durum (TOS) Değerleri.....	65
4.8.2. Total Antioksidan Durum (TAS) Değerleri.....	66
4.8.3. Oksidatif Stres İndeks (OSI) Değerleri.....	67
5. TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	76
7. KAYNAKLAR.....	78

TABLolar DiZiNi

- Tablo 4.1. Grupların ilk ağırlık ve son ağırlık değerleri karşılaştırılması.
- Tablo 4.2. Grupların deney başlarken olđülen ve deney sonlanırken olđülen kan basıncı değerleri karşılaştırılması.
- Tablo 4.3. Grupların 24 saatlik su alımı, idrar miktarı ve su dengesi verileri karşılaştırılması.
- Tablo 4.4. Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden olđülen mililitredeki kreatinin ve üre konsantrasyonu ile deneklerden alınan kan örneklerinden olđülen serum üre kreatinin değerleri karşılaştırılması.
- Tablo 4.5. Deneklerin serum sodyum değerleri ve deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden olđülen mililitredeki sodyum değerleri karşılaştırılması.
- Tablo 4.6. Deneklerin serumda ve idrarda olđülen biyokimyasal markırları kullanılarak hesaplanan CNa: Sodyum Klirensi, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, FENa: Fraksiyonel Sodyum Atılımı değerleri karşılaştırılması.
- Tablo 4.7. Deneklerin idrarda olđülen dopamin konsantrasyon değerleri karşılaştırılması.
- Tablo 4.8. Grupların serum TOS= Total Oksidatif Stres, TAS= Total Antioksidan Durum, OSI=Oksidatif Stres İndeksi Değerleri karşılaştırılması.

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 4.1. Grupların ilk ağırlık ve son ağırlık değerleri karşılaştırılması.
- Şekil 4.2. Grupların deney başlarken ölçülen ve deney sonlanırken ölçülen kan basıncı değerleri karşılaştırılması.
- Şekil 4.3. Grupların 24 saatlik su alımı grafiği karşılaştırılması.
- Şekil 4.4. Grupların 24 saatlik idrar miktarı grafiği karşılaştırılması.
- Şekil 4.5. Grupların 24 saatlik su dengesi grafiği karşılaştırılması.
- Şekil 4.6. Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen mililitredeki kreatinin ve serum üre kreatinin değerleri karşılaştırılması.
- Şekil 4.7. Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen mililitredeki üre ve serum üre kreatinin değerleri karşılaştırılması.
- Şekil 4.8. Deneklerin serum sodyum değerleri karşılaştırılması.
- Şekil 4.9. Deneklerin idrar sodyum değerleri karşılaştırılması.
- Şekil 4.10. Deneklerin Sodyum Klirensi (CNa) değerleri karşılaştırılması.
- Şekil 4.11. Deneklerin Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) değerleri karşılaştırılması.
- Şekil 4.12. Deneklerin Fraksiyonel Sodyum Atılımı (FENa) değerleri karşılaştırılması.
- Şekil 4.13. Deneklerin idrarda ölçülen dopamin değerleri karşılaştırılması.
- Şekil 4.14. Grupların serum Total Oksidatif Stres değerleri karşılaştırılması.
- Şekil 4.15. Grupların serum Total Antioksidan Durum değerleri karşılaştırılması.

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

ABTS:	Etilbenzotiazolin Sulfonik Asit
ACE:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADMA:	Asimetrik dimetil arjinin
Ang:	Anjiotensin
ANP :	Atrial natriüretik peptid
Ca ⁺⁺ :	Kalsiyum
CAT:	Katalaz
CNa:	Sodyum klirensi
ÇOMÜDAM :	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi
CrCl:	Kreatin klirensi
DASH:	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DKB:	Diastolik kan basıncı
DNA :	Deoksiribonükleik asit
DOCA:	Deoksikortikosteron asetat
DTT :	Dithiothreitol
eNOS:	Endotelial nitrik oksit sentaz
FENa:	Fraksiyonel Sodyum Atılımı
GFH:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
gr :	Gram
GSH-Px(GPx):	Glutasyon Peroksidaz

GSSG-Rd :	Glutasyon Redüktaz
H ₂ O ₂ :	Hidrojen peroksit
HCL:	Hipoklorik asit
HOCl:	Hipokloroz asit
HPLC:	Ultra yüksek basınçlı likid kromatografi
HPLC:	Yüksek basınçlı likid kromatografi cihazı
HT:	Hipertansiyon
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
JG:	Jukstaglomerüler hücreler
K:	Potasyum
LDL :	lipoproteinler
L-NAA:	N-amino-L-arginin
L-NAME:	N-nitroL-arginin-metil ester
L-NIO :	N-iminoetil-l-ornitin
L-NMMA :	N-monometil-L-arginin
L-NNA :	N-nitroL-arginin
LNNA:	N-nitro-L-arginin
MAO:	Monoamino oksidaz
MDA :	Malondialdehit
MI:	myokard infarktüsü
mmHg:	milimetre cıva
Mmol:	Milimol

Na:	Sodyum
NADPH:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
nNOS:	Nöronal nitrik oksit sentaz
NO :	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentaz
O ₂ ⁻ :	Süperoksit anyonu
OH ⁻ :	Hidroksil radikali
ONOO ⁻ :	Peroksinitrit
OSİ :	Oksidatif stres indexi
PGE2:	Prostaglandin-E2
PRA :	Plazma renin aktivitesi
RAAS:	Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
RAP :	Renal arter basıncı
RIHP :	Renal intersitisyel hidrostatik basınç
ROS :	Reaktif oksijen radikalleri
SH :	Standart hata
SHR :	Spontan hipertansif sıçanlar
SKB :	Sistolik kan basıncı
SKB :	Sistolik kan basıncı
SNA :	Sempatik sinir aktivasyonundaki
SOD :	Süperoksit Dismutaz
SSS :	Sempatik sinir sistemi

TAS : Total Antioksidan Durum
TNF α : Tümör nekroz faktör α
TOS : Total oksidan durum
UFR : İdrar akım hızı
8-OHdG : 8-hidroksi-2'- deoksiguanozin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Esansiyel hipertansiyon sistemik arteriyel kan basıncının sürekli yüksek olması ile kendini gösteren, etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, kronik nitelikte progressif kalp-damar-böbrek hastalığıdır. Esansiyel hipertansiyon oluşumunda rolü olan patofizyolojik faktörler; sodyum tutan hormonların ve vazokonstriktör ajanların aşırı etkinliği, vazodilatör ve natriüretik ajanların yetersizliği, artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, renin üretimindeki dengesizlikler, yüksek tuzlu diyet ve oksidatif stres sayılabilir (1-5).

Nitrik oksit (NO), damar endotelinden salıverilen ve damar tonusunun lokal regülasyonunda rol oynayan endojen vazodilatör ajandır (6). Ayrıca böbreklerde de tonik olarak sentezlenen NO, renal hemodinamiği ve sodyum atılımını düzenleyerek kan basıncının kontrolünde önemli rol oynamaktadır (7,8). NO sentezinin kısmi ya da total inhibisyonu veya NO' nun biyoyararlanımının azalması kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır (9). L-nitro-N-arginin (LNNA) gibi nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörleri ile oluşturulan hipertansiyon modellerinde; uzun süreli düşük doz NOS inhibitörü uygulanmasıyla su ve tuz tutulumu, daha yüksek inhibitör dozlarıyla yapılan total NOS inhibisyonunda ise vasküler direncin artışı ön plana çıkmakta, sempatik sistem aktivasyonu ve oksidatif stres gibi faktörler de gelişen hipertansiyona katılımcı olabilmektedir (9-11). Esansiyel hipertansiyon hastalarının %50-70' inin tuza duyarlı olduğu göz önüne alındığında, NO yetersizliğinin su ve tuz tutulumu üzerine olumsuz etkileri ön plana çıkmaktadır (12). Tuza duyarlılığın mekanizmaları henüz tam olarak çözümlenmiş değildir.

Yüksek tuzlu diyet organizmada her zaman kan basıncı artışına neden olmamakta, organizmanın kan basıncı artışına karşı natriüretik koruyucu sistemleri ile kompanse edilmektedir (12). Ancak yüksek tuzlu diyet ile birlikte intrarenal dopaminerjik, nitrik oksit gibi natriüretik sistemlerde yetersizlik ve renal hasar olursa izleyen otheregülatör mekanizmalar böbrek dışı periferik

vasküler direnç ve vasküler reaktivite artışına sebep olarak hipertansiyona yol açar (13-16). Özellikle oksidatif stress olmak üzere renin anjiyotensin aldosteron sistemi, lokal büyüme faktörleri, nörohumoral mediatörlerin salınımı, vazokonstriktör veya antinatriüretik sistemlerin devreye girmesi hipertansiyon oluşumuna katılımcıdır (17,18). Tuzun kan basıncı arttırıcı etkisi karışık mekanizmaları içermektedir ve bu mekanizmalar tam olarak açıklanamamaktadır. Aşırı tuz tüketiminin oksidatif strese yol açtığı ileri sürülmektedir (19,20).

Düzenli, ılımlı egzersiz uygulamasıyla vücutta antioksidan sistemin uyarılması oksidatif stresin oluşumunun engellenmesi, NO sentezinin ve biyoaktivitesinin artması, periferel damar direncininin düşmesine böylece kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (21,22). Ancak şiddetli, tüketici egzersiz uygulanması sırasında oksijen tüketiminin ve metabolik hızın artması; mitokondriyal elektron taşıma zincirinin etkilenmesine, katekolamin ve laktik asit düzeylerinde artışa, hipertermiye, bazı dokularda geçici hipoksi ve reoksijenizasyon meydana gelmesine tüm bunların sonucunda serbest radikallerin oluşumunun artmasına, antioksidan–oksidan dengenin bozulmasına ve oksidatif strese neden olmaktadır (23,24).

Araştırmalarda deneklere oksidan ajan uygulanması sonucu oksidatif stres geliştiği, nitrik oksit biyoyararlanımının azaldığı ve hipertansiyon meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca hipertansiyon oluşturulan bu deneklere antioksidan vitamin uygulanmasının NO biyoyararlanımını arttırdığı ve kan basıncını normal seviyeye getirdiği tespit edilmiştir (16,25). Renal ve vasküler O_2^- artışı; NO biyoyararlanımının azalmasına, NO aracılı vazodilatasyon bozulmasına, renal sodyum reabsorpsiyonunun azalmasına ve tuz duyarlı hipertansiyon gelişmesine neden olmaktadır (5,26).

Tuz tüketimi arttığında endojen natriüretik sistemlerin devreye girmesi ile alınan fazla tuz atılır, kan basıncı normal seviyelerinde seyreder. Bu durumda, intrarenal dopamin proksimal tübül hücrelerinde yerleşmiş D_1 benzeri reseptör aktivasyonu yoluyla Na^+/H^+ değiş-tokuşu ve $Na^+ K^+$ ATPaz pompa inhibisyonu yapar ve üriner sodyum atılımını artırır (27). Ancak oksidatif stres varlığında

renal proksimal tübül hücrelerinde D₁ benzeri reseptör –G protein kenetlenmesi bozulur. Oksidatif stres D₁ reseptör disfonksiyonuna neden olur; üretilen dopaminin Na⁺ K⁺ ATPaz pompa inhibisyon yeteneği bozulur, natriürezis gerekleŒemez ve kan basıncı yükselir (16, 28). Oksidatif stres natriüretik ve vazodilatatör sistemlerin etkinliklerini bozarak kan basıncı artıŒına sebep olmaktadır.

Bu alıŒmada; tek baŒlarına, kan basıncı artıŒına neden olmayacak doz ve sürede Œiddetli egzersiz, LNNA ve yüksek tuz diyeti uygulamalarının, ayrı ayrı ve birlikte uygulanmalarının su-tuz dengesi ve kan basıncı üzerine etkilerini incelemek amalanmıŒtır. İnrarenal dopamin sentezi ve oksidatif stres ile ilgili parametreler ölçülerek, bu sistemlerin su-tuz dengesi ve hipertansiyon geliŒimine katılımlarının araŒtırılması hedeflenmiŒtir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

Sistemik arteriyel kan basıncının sürekli normal sayılan değerler üzerinde seyretmesidir. Hipertansiyon, ortalama sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya ortalama diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olarak tanımlanmıştır. Ayrıca daha önce hipertansiyon tanısı alan ve/veya antihipertansif ilaç kullananlar, kan basıncı ölçümleri farketmeksizin hipertansiyon hastası olarak kabul edilmektedir (29, 30).

Kalp debisi ile periferik arteriyel direncin çarpımları kan basıncını belirleyen hemodinamik parametrelerdir. Hipertansiyon durumunda doğal olarak bu iki değişkenden birisinde veya her ikisinde artış beklenilebilir. Kalp debisini, atım hacmi (stroke volum) ile dakikada kalp atım sayısının çarpımı belirler. Atım hacmi kalbin mekanik işlevinin bir ölçümüdür, ön yük, art yük ve kasılmadan etkilenir (31). Kan basıncı regülasyonu bozukluğu olan hipertansiyonun; sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle sorumlu tek bir etiyolojisi veya patofizyolojik mekanizması yoktur. Kalp, böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki karmaşık etkileşimle kan basıncının kontrolü sağlanır (32).

Hipertansiyon, zamanla kalpte ve arterlerde irreversible değişiklikler yaparak ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açması (akut myokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği dissekan aort anevrizması gibi), retinopati, inme ve progresif böbrek yetmezliği gibi hastalıkların sık görülmesi nedeniyle önemli bir klinik sorun olduğundan hipertansiyonun tanısının konulması, patogenezinin anlaşılması ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır (33,34).

2.1.2. Hipertansiyonun Etiyopatogenezi

Hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık %95'inde kan basıncının düzenlenmesinden sorumlu sistemlerde meydana gelen değişimler tam olarak değerlendirilemediğinden, kan basıncı yükselmesinden sorumlu etiyolojik nedenler tespit edilememektedir. Nedeni tespit edilemeyen hipertansiyona primer, birincil veya esansiyel hipertansiyon ismi verilmektedir (33). Esansiyel hipertansiyonun patogenezi günümüzde tam olarak bilinmemekle birlikte katkıda bulunan mekanizmalar hakkında çeşitli görüşler mevcuttur. Artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, sodyum tutan hormonların ve vazokonstriktör maddelerin aşırı üretimi, diyetle sodyumun uzun süre fazla alımı, potasyum ve kalsiyumun yetersiz olması, renin anjiyotensin aldosteron sistem bozuklukları, vazodilatör maddelerin (prostosiklin, nitrik oksit) ve natriüretik peptidlerin yetersiz üretimi esansiyel hipertansiyon oluşumunda rolü olan patofizyolojik faktörler arasındadır (35).

Sekonder hipertansiyonda ise kan basıncı yüksekliği bir hastalığın çeşitli bulgularından birini oluşturmakta, etyopatogenezi bilinmektedir. Prevalansları toplam hipertansiyon vakalarının %5-10 kadarıdır (33).

Esansiyel hipertansiyonda rol oynayan başlıca faktörler

1. Hemodinamik Değişiklikler
 - Kardiyak değişiklikler (hiperkinetik dolaşım, sıvı volümü artışı, kardiyak hipertrofi)
 - Periferik arter değişiklikleri (vazokonstriksiyon, damar duvarı/lümen oranında artış, vasküler reaktivasyon, vasküler remodelling)
2. Genetik Etkenler
3. Yüksek tuzlu diyet
4. Renal Sodyum Retansiyonu
 - Basınç-natriürezis ilişkisi (Guyton hipotezi)
 - Edinsel natriüretik hormon
 - Nefron heterojenitesi ve kitlesi
5. Renin-anjiyotensin- aldosteron sistem değişiklikleri

6. Sempatik sinir sistem aktivasyonu
 - Baroreseptör disfonksiyonu
7. Hücre membranı değişiklikleri
 - İyon transportundaki değişiklikler
 - Hücre membranındaki anormallikler
8. Endotel disfonksiyonu
 - Nitrik oksit
 - Prostoglandinler
 - Endotelin
9. Oksidatif stres

2.2. Esansiyel Hipertansiyon Patogenezi

2.2.1. Hemodinamik Değişiklikler

Kan akımını sağlamak için gerekli olan basınç, kalp debisi (kalbin pompalama işlevi) ve periferik direnç (arterlerin tonusu) ile doğru orantılıdır. Bu denklemin bileşenlerini düzenleyen nöronal, hümorale ve metabolik etkenler belirli bir dengede kaldığı takdirde, kan basıncı normal düzeyde seyretmektedir. Hipertansiyonun başlangıç evresinde kalp debisinde artış gözlenebilir ancak yerleşmiş hipertansif durumda kardiyak output normal olduğu için vasküler rezistans belirgin artmıştır (36). Normotensif kişilerin katıldığı Framingham çalışmasında 4 yıllık takip sonrasında kardiyak indekste ve sistol sonu duvar gerginliğinde artma ile birlikte hipertansiyon gelişimi arasında ilişki bulunduğu saptanmıştır (37). Ancak hipertansif hastalarda daha çok görülen hemodinamik durum ise normal kalp debisine eşlik eden artmış periferik dirençtir (38). Periferik direnci etkileyen en önemli faktörlerden birisi damar lümen çapıdır. Lümen çapında ki küçük düşüşler damar direncini belirgin olarak artırmaktadır (35). Bununla birlikte esansiyel hipertansiyonun erken dönemlerinde daha büyük arterlerde de hipertrofi gözlenmektedir. Damar duvarındaki yapısal kalınlaşma şeklindeki bu yeniden yapılanma (remodelling) ve gelişen işlevsel

vazokonstriksiyon hem periferik direnç artışına yol açan bir sebep hem de hipertansiyon ile birlikte ortaya çıkan bir sonuç olarak görülebilir (31) .

Spontan hipertansif sıçanların direnç arterleri incelendiğinde fonksiyonel anormallikler bulunmuş Normotensif Wistar Kyoto sıçanlar (WKY) ile karşılaştırıldığında kan basıncının, total periferik direncin, kalp hızının ve pulsatil hemodinamiklerin anlamlı şekilde artmış olduğunu ancak arteriyel kompiyansın azalmış olduğu gösterilmiş benzer değişikliklerin insan hipertansiyonunda da bulunduğunu işaret etmişlerdir (39). Bu vasküler değişiklikler başlangıçta adaptasyon olabilir ancak sonraları hipertansiyonun kardiyovasküler komplikasyonlarına neden olmaktadır. Bu yüzden damarsal değişiklikleri oluşturan mekanizmaların daha iyi anlaşılması kan basıncının düzenlenmesinde ve hipertansiyon komplikasyonlarının önlenmesinde çok önemlidir.

2.2.2. Genetik

Hipertansiyona yatkınlığı artıran genler, ikiz ve aile çalışmaları sonucu saptanmıştır. Kan basıncındaki değişiklikler gen – çevre etkileşimini yansıtmakta, yaşam biçimi ve beslenme şekli hipertansiyon gelişiminde önemli yer tutmaktadır (40). Esansiyel hipertansiyon gelişiminde RAAS ait, epitelyal sodyum kanallarına ait (ENaC) ve adrenarjik reseptör sistemine ait genlerin mutasyonlarının katılımcı olduğu ile ilgili çalışmalar vardır (41). Moleküler genetik çalışmalar hipertansiyondan sorumlu sadece bir gen olmadığını çok sayıda gendeki mutasyonların ortak noktasının renal iyon transportu ile ilişkili proteinleri kodladıklarını ve böbrekteki su-tuz reabsorbsiyonunu etkileyerek kan basıncı değişimine neden olduklarını göstermiştir (42). Moleküler genetik çalışmalar, yüksek kan basıncı ile ilişkilendirilen bazı aday genleri ortaya çıkarmaktadır.

2.2.3. Yüksek Tuzlu Diyet

Epidemiyolojik, genetik ve hayvan çalışmalarında sodyumun kan basıncının düzenlenmesinde önemli görevi olduğu gösterilmiştir (43,44)

Milyonlarca yıl önce insanların diyetleri <1g/gün tuz içeriyorken, tarımın başlamasıyla yiyeceklerin tuz içeriği yaklaşık 10 g/gün' e yükselmiştir. Bu bize insanların bu miktarda tuz alımına genetik olarak programlandığını göstermektedir (45, 46). Yaşam şekli diyetdeki sodyum içeriğini değiştirerek kan basıncı etkilemektedir. Örneğin Yi insanları küçük etnik gruptur, tarım yaparak geçinmekte sodyumdan fakir beslenmektedirler. Bu insanlarda kan basınçları yaşla birlikte artış gözlenmemektedir. Ancak Yi insanları Han insanların (sodyumdan zengin beslenen) yanına taşındıklarında Yi insanları da Han insanları gibi artan sodyum tüketimine paralel olarak artan yaşla birlikte kan basınçlarında artış gözlenmiştir (47).

Normalde kan basıncı yükseldiğinde böbreklerden sodyum ve su atılması artar, sıvı hacmi azalır ve basınç normale döner (basınç natriüresi). Yüksek tuzlu diyet renal anormalliklerin varlığında kan volumü ve kardiyak debide artışa yol açmaktadır. İzleyen otopregülatör mekanizmalar böbrek dışı periferik vasküler direnç ve vasküler reaktivite artışına sebep olarak hipertansiyona yol açar (17,18). Renin anjiyotensin aldosteron sistemi, lokal büyüme faktörleri, nörohumoral mediatörlerin salınımı, oksidatif stress, renal inflamasyon gibi mekanizmalar da tuz alımına bağlı HT gelişmesindeki sodyum atılımını kısıtlayan renal hasardan sorumludur (17). Diyetle alınan günlük sodyum miktarı primer hipertansiyon patogenezi ile yakından ilişkilidir, ancak tek başına yüksek kan basıncı oluşumu açısından yeterli bir faktör değildir.

Dünya çapında yapılan, 52 merkezli 20-59 yaş arasındaki 10.079 kişinin katıldığı "INTERSALT" çalışmasında; 24 saatlik idrarda sodyum atılımı ile kan basıncı arasında pozitif ilişki olduğu, 24 saatlik idrar sodyum atılımındaki her 100 mmol (yaklaşık 2.3 gr) artışın SKB'yi 5-7 mmHg, DKB'yi 2-4 mmHg arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, idrarla sodyum atılımı ile kan basıncı arasındaki ilişkinin ilerleyen yaşlarda daha kuvvetli olduğu saptanmıştır (48).

Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) çalışmasında, diyetle alınan sodyumun kısıtlanması ile hipertansif hastalarda anlamlı kan basıncı düşüşü olduğu bildirilmiştir (49). Ayrıca yüksek tuzlu diyetin kan basıncını

artırıcı etkisinden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisi, nabız basıncı ve damar duvar sertliği üzerinde etkisi olduğunu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (50,51). Sonuç olarak tuz, damar duvarında artan gerginlik sonucunda damar endotelini bir çok yönden etkileyerek hedef organ hasarına sebep olabilir (52). Bu konu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Tuz kısıtlaması kan basıncı kontrolünün yanı sıra hedef organ hasarının engellenmesi açısından önem taşımaktadır.

2.2.4. Renal Sodyum Retansiyonu

Yapılan araştırmalar renal sodyum atma yeteneğindeki kayıp ile esansiyel hipertansiyonu ilişkili olduğunu göstermiştir.

2.2.4.1. Basınç-natriürezis ilişkisi (Guyton hipotezi)

Normalde kan basıncı yükseldiğinde renal sodyum ekskresyonu artar, intravasküler volüm normale getirilmeye çalışılır. Guyton ve arkadaşları kan basıncının düzenlenmesinde böbreklerin basınç-natriürez fenomeninde önemli rolü bulunduğunu belirtmiştir (53). Arteriyel kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde feedback sistemin ana komponenti basınç-natriürez mekanizmasıdır. Böylece renal perfüzyon basıncındaki küçük artışlar sodyum reabsorpsiyununun azalmasına sebep olur, sodyumun atılımını artırır. Renal perfüzyon basıncının artışı renal intersitisyel hidrostatik basınç (RIHP), nitrik oksit, prostoglandin E₂ ve kininlerin anlamlı artışı; anjiyotensinojen 2'nin azalması ile ilişkilidir (54,55). Primer hipertansiflerde bu sistemde anormalliklerin geliştiği düşünülür.

2.2.4.2. Nefron Heterojenitesi ve Kitlesi

Renin ve nefron heterojenliği, nefron sayısının azlığına bağlı basınç natriürezisinin yeniden ayarlanmasının veya filtrasyon yüzey alanındaki doğumsal eksikliğin hipertansiyon gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.

Edinsel veya konjenital nefron sayısı ve glomerül filtrasyon yüzey alanı azaldıkça renal sodyumu atma yeteneği sınırlanır kan basıncı artışı gerçekleşir. Nefron heterojenitesinde; iskemik nefronlarda fazla renin salınımı, hiperfiltrate nefronlarda düşük renin salınımı gözlenir ve bozulmuş natriürezle sonuçlanır. Hipertansiyon ve nefron yapısal bozukluğu birlikte çok sık görülür, bu birlikteliğin varlığı böbrek işlevlerinin kaybını hızlandırmaktadır (18).

2.2.4.3. Atrial Natriüretik Peptid

Atrial natriüretik peptid gerilmeye yanıt olarak kardiyak atrial miyositler tarafından sentezlenir ve salınır (56). ANP'nin natriürez, diürez, vazodilatasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sisteminin inhibisyonuna etkileri vardır. ANP ve onun reseptörlerinin genlerindeki kronik değişikliklerin renal basınç-natriürezisi ve bu hormonun tonik vazodilatatör etkisinin uzun süreli kan basıncı regülasyonuna katkısı gösterilmiştir (57). Yüksek tuz alımında renin anjiyotensin sistemine antagonist çalışarak kan basıncının artışı engeller. Tuz tutulumu ile seyreden hastalıklarda ANP aktivitesinde eksiklik düşünülmelidir (56).

2.2.5. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi ekstraselüler sıvı hacmi değişikliklerinde kan basıncı düzeyinin stabil kalmasında önemli rolü vardır. Yaklaşık %10-20'si sistemik olan RAS'ın, büyük çoğunluğu dokularda bulunmaktadır. Renin, prorenin olarak böbreklerin jukstaglomerüler hücrelerinde (JG hücreler glomerüllerin proksimalindeki afferent arteriollerin farklılaşmış düz kas hücreleridir) sentez edilir ve depolanır (58). Renal kan akımı ve perfüzyon basıncı değişikliği, beta adrenerjik aktivite artışı, vücut sıvı – elektrolit denge bozukluğu, macula densa'ya ulaşan sıvı ve Na azalması renin salınımını etkilemektedir. Arter basıncı düştüğünde böbrek içinde JG hücrelerden prorenin molekülünün parçalanıp renin serbestlemesine neden olurlar (58, 59). Renin vazoaktif bir madde olmayıp, enzimatik etki ile anjiyotensinojeni anjiyotensin'e

(Ang I) dönüştürür. Ang I'in, yaklaşık %90'ı akciğerlerin vasküler endotelindeki ACE (kininaz II, dönüştürücü enzim) ile Ang II'ye dönüşür. Ang II, oldukça güçlü vazokonstriktör ajandır ve böbreklerden sodyum su atımını azaltarak arter basıncını artırıcı etkisini gösterir. Etkisini, hücre membranı üzerinde bulunan ve özgünlüğü oldukça yüksek olan AT 1 reseptörlere bağlanarak gösterir (60). Ayrıca aldosteron salınımını uyararak böbrek tübüllerinden su tuz geri emilimini artırır. Anjiyotensinin böbrekler üzerindeki hem doğrudan etkisi hem de aldosteron aracılığıyla dolaylı etkileri uzun süreli arter basıncının kontrolünde önemlidir (60).

Tuz alımının artması ekstrasellüler sıvı hacmini, bu da arter basıncını artırır. Arter basıncında ki artış böbrek kan akımının artmasına neden olarak renin salınımını alt seviyelere düşürür ve tuzun böbreklerde tutulmasını azaltarak arter basıncının normale dönmesini sağlar (17). Hall ve ark yüksek tuzlu diyet verilen köpeklere bir gruba sabit dozda Ang II infüzyonu, diğer gruba ise endojen Ang II üretimini engelleyen ACE inhibitörü (ACE-I) uygulaması yapmışlar. Normal köpeklerde tuz alımıyla kan basınçlarında anlamlı değişiklik gözlenmezken, Ang II verilen grupta tuz alımıyla birlikte kan basınçları anlamlı şekilde artmış, ACE inhibitörü verilen grupta ise tuz verilmesiyle kan basıncı oynamaları gözlenmiş, kan basıncı sodyum ve su dengesine bağımlı hale gelmiştir. Bu çalışma RAS' ın kan basıncı stabilizasyonunda önemli rolünü kanıtlamaktadır (43,61).

Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin esansiyel hipertansiyondaki rolü komplekstir. Primer HT'da, yüksek veya normal kan hacmi ve yüksek kan basıncının etkilerine uygun olarak renin salıverilmesinde baskılanma ve dolayısıyla düşük plazma renin düzeyleri beklenir. Ancak plazma renin aktivitesi (PRA) hipertansif hastaların %16'sinde yüksek, %27'unda düşük, %57'sinde normal bulunmuştur. Buna karşın pekçok hastada PRA seviyelerinin normal yada yüksek bulunması; nefron heterojenitesi sonucu iskemik nefronların renin salınımının artışı ile, artmış sempatik uyarı ile veya nonmodülasyon ile açıklamaya çalışan üç önemli hipotez vardır (62). RAS hipertansiyon gelişimin patogenezinde önemli rolü vardır. Tuz tüketiminin arttığı durumlarda tuza

duyarlılık gelişmesinde etkilidir. RAS çok güçlü vazokonstriksiyon yapar, böbreklerden sodyum-su atımını azaltır ve beyin RAS, sempatik sinir sistemini uyarır ayrıca beraber çalıştığı prohipertansif mekanizmaları da harekete geçirir. Sonuçta RAS hedef organlarda kardiyak hipertrofi ve fibrozis gibi hasara sebep olur. Özellikle tuza duyarlı hipertansiyonda RAS' ın aktivitesinin azaltılması gerek kan basıncının düzenlenmesi gerekse hedef organ hasarının engellenmesi bakımından çok önemlidir (43,63).

2.2.6. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik aktivite kardiyovasküler homeostazın önemli bir düzenleyicisidir. Sempatik sinir sistemindeki aktivite artışı kalp, böbrekler ve periferik damarları uyararak, kalp debisini, damar direncini ve sıvı retansiyonunu artırır; kan basıncı artışına neden olarak hipertansiyonun gelişimine ve sürdürülmesine katkıda bulunur (64,65). Sempatik sinir sisteminin uyarılması ile kalp hızında artış, periferik vazokonstriksiyon, adrenallerden norepinefrin salınımı ve kan basıncında artış gerçekleşir. Ayrıca kronik sempatik sistem aktivasyonu norepinefrin salınımı ile damar düz kas hücresinde hipertrofi ve buna bağlı kompliyans azalması, sol ventrikül hipertrofisine sebep olur. Böylece sempatik mekanizmalar hedef organ hasarı meydana getirir. Dolaşımdaki noradrenalin düzeyleri, normotansiflere göre hipertansiflerde daha yüksektir özellikle genç hipertansif hastalarda bu durum daha belirgindir (64).

Renal sempatik uyarı hipertansif hastalarda normotensif kişilere göre artmış bulunmuştur. Renal efferent sempatik liflerin uyarılması ile renal kan akımı düşer, renal vasküler direnç, renin salınımı ve renal tübüler sodyum-su reabsorpsiyonu artarken üriner sodyum su atılımı azalır, intravasküler volüm artar ve yine kan basıncı artışı gerçekleşir (18,65).

Ancak zamanla SSS aktivasyonu giderek azalmakta ve hipertansiyonun uzun süreli düzenlenmesindeki rolü zayıflamaktadır. Sempatik sinir sistemindeki aktivite artışı özellikle yeni tanı konulmuş genç hipertansif kişilerde tanımlanmıştır (66).

2.2.6.1. Baroreseptör Disfonksiyonu

Baroreseptörler, sempatik aktiviteyi temel alarak, belirgin şekilde sempatik akımı inhibe eden, kardiyopulmoner ve karotid damar duvarlarında lokalize olan baroreseptörler tarafından regüle edilmektedir. Bu gerilim aktivasyonlu mekanoreseptörler sadece kısa süreli kan basıncı değişikliklerini ayarlamakla kalmayıp, aynı zamanda duyarlılığı daha düşük seviyeye ayarlayarak kronik kan basıncı yükselmesine de tepki oluştururlar (67). Kan basıncı arttığında baroreseptörler aktive olur vagal uyarı ve sempatik inhibisyon ile kalp hızını azaltır, kan basıncını düşürürler. Hipertansiyon sürekli hale geldiğinde bu refleksler yapısal ve fonksiyonel değişime uğrayarak artan kan basıncını ve kalp hızını düşürmede yetersiz kalır (68).

2.2.7. Hücre Membranındaki Anormallikler ve İyon Transportundaki Değişiklikler

Membranın fiziksel özelliklerinin ve çeşitli transport sistemlerinin özellikle Na^+ iyonunun geçişini düzenleyen sistemlerin anormallikleri hipertansiyonun patogenezinde gösterilebilir (70,71). Na^+ K^+ ATPaz pompa sistemi sodyum ve potasyumun hareketini kontrol eden transport sistemidir, elektrokimyasal gradyentin ihtiyacına göre iyonlar hareket eder. Bu pompa sodyumun hücre içine ve potasyumun hücre dışına transferi eğilimine karşı çalışır. Yüksek tuzlu diyetle, özellikle proksimal tübül olmak üzere renal tübüller boyunca dopamin, Na^+/H^+ değiş-tokuş (apikal) pompasının ve Na^+K^+ ATPaz pompasının (bazolateral) inhibisyonunu yaparak, tübüller sodyum reabsorpsiyonu azaltır ve üriner sodyum atılımını artırmaktadır (70). Yüksek tuzlu diyetle, endojen kardiyotonik steroidler (ECTS) aktive olur, ECTS, Na^+K^+ ATPaz pompasını inhibe ederek hücre içi Na^+ miktarını artırır. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ değiş-tokuş pompası, hücre içindeki fazla sodyumu hücre dışına atmaya çalışır. Buna bağlı olarak Ca^{+2} hücre içerisine alınır. Hücre içi Ca^{+2} düzeylerinin artması, vasküler düz kas hücrelerinde kasılma oluşmasına neden olur. Sonuçta ECTS, natriürezisi aktive ederek vücudu artan tuz yükünden kurtarmak amacıyla salınırken, vasküler düz kas hücreleri üzerine olan etkileri sebebiyle vasküler rezistans artışına sebep

olur (71). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda Na^+/H^+ değiş tokuş pompasının uyarılmış olduğu görülmüştür. Bu pompa hem damar tonusunu ve hücre büyümesini uyarır hem de böbrek proksimal tbls hücrelerinde sodyum geri emilmesini artırarak hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynayabilir (72).

2.2.8. Lokal Vasküler Faktörlerin Rolü

Vasküler tonusun sürdürülmesinde vasküler endotelyum kritik role sahiptir (73). Vasküler endotelde endotelin, renin, anjiyotensin, serotonin gibi vazokonstriktör ve nitrik oksit (NO), prostosiklin, PGE2 (Prostaglandin-E2), kallikrein gibi vazodilatatör etkisi olan vazoaktif madde yapılmaktadır. Vazokonstriktör ve vazodilatatör etkili bu maddelerin arasındaki dengenin değişmesi, endotel bağımlı vasküler gevşemenin bozulması esansiyel hipertansiyon patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (74) .

2.2.8.1. Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit (NO), L-arginin'den endotelial NOS enzimi aracılığı ile üretilen, gaz yapısında, membranları kolayca geçebilen, kısa ömürlü küçük bir molekdr ayrıca eşleşmemiş elektron içeriği nedeniyle zayıf bir oksidandır (75). Önceleri "Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü" (Endothelial derived relaxing factor- EDRF) olarak tanımlanan NO'nun, vazodilatör, nörotransmitter, antimikrobiyal efektör molekül ve immnomodulatr olarak pek çok fizyolojik ve patofizyolojik rolleri bulunmaktadır (75). Sağlam damar endotelinden bazal bir hızda üretilen düşük düzeylerde salınan NO damar tonusunun ve arteriyel kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (9). Endotel hücrelerinden kan basıncı değişiklikleri, kalsiyumu mobilize eden ajanlar ve shear stres gibi çeşitli uyarılara yanıt olarak salınan NO güçlü vazodilatasyon yapan, trombosit adezyon ve agregasyonu ile damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu baskılayıcı ajandır (76). NO, endotelden salındıktan sonra damar düz kas hücre içi cGMP 'yi uyarır, Ca^{++} bağımlı K^+ kanallarını aktive

ederek hücre zarında hiperpolarizasyona yol açar. Sonuç olarak düz kas hücrelerinde gevşeme ve damarlarda dilatasyon meydana gelir (77).

Memeli hücrelerinde NO sentezi NOS enzim ailesi tarafından düzenlenmektedir. Üç farklı tip NOS izoformu bulunur; iNOS (İndüklenebilir nitrik oksit sentaz) (NOS-II), eNOS (endotelial nitrik oksit sentaz) (NOS-III) ve nNOS (Nöronal nitrik oksit sentaz) (NOS-I). eNOS, endotel hücrelerinde, kardiyak miyositlerde ve trombositlerde yer alır, düşük miktarlarda üretilir ve damar tonusunu ayarlar. nNOS, santral ve periferik nöronlarda eksprese edilir, sinaptik şekillenme ve sinirsel iletişimi düzenler (78). Sitokin ve diğer bileşikler tarafından uyarılabilen form olan iNOS çeşitli inflamatuvar mediyatörlere yanıt olarak endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kardiyak miyositlerde ve makrofajlarda yüksek miktarlarda eksprese edilir inflamatuvar olaylarda rol alır ve hücre aracılı immun cevapta etkilidir (78,79). eNOS ve nNOS enzimlerinin, aktif hale gelebilmeleri için kalsiyuma ihtiyaçları vardır. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun azalmasıyla yapısal enzimler inaktive olurlar (77). iNOS aktivasyonu için kalsiyum ihtiyaç yoktur örneğin septik şokta aşırı iNOS aktivasyonu ile hücrelerden aşırı miktarda NO salınımı ile ağır hipotansiyona yol açtığı görülmüştür (80). Sonuçta NO, vasküler tonusun düzenlenmesinde, nöronal iletişimde ve vücut savunması gibi birçok fizyolojik süreçte anahtar sinyal moleküldür (76).

Ayrıca böbreklerde tonik olarak sentezlenen NO, glomerüler filtrasyon hızını, total renal ve medüller kan akımını, basınç natriürezini, epitelial Na^+ transportunu ve renin gibi vazoaktif ajanların sentezini düzenlemekte, sodyum atılımında önemli rol oynamaktadır (54). Nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin renal hemodinamikler üzerindeki etkileri, anjiyotensin 2 ve nörepinefrin gibi endojen vazokonstriktörleri potansiyelize edici yöndedir (81).

Yapılan genetik çalışmalarda esansiyel hipertansiyonlu bireylerde tanımlanan eNOS geni ile ilişkili mutasyonlar, hipertansiyon patogenezinde "bozulmuş NO ilişkili vazodilatasyon" un varlığı yönünde önemli bir kanıttır (82). Hipertansiyonda endotel disfonksiyonu nedeniyle, hemodinamik strese cevap

olarak üretilen ve vazodilatasyona neden olan NO'nun salınımı azalır, vazokonstriktör maddelerin salınımı artar; vasküler hasar ve vasküler dirençte artış meydana gelir. Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu sonucunda artan serbest oksijen radikalleri, NO'nun biyoyaralanımı azaltır damar duvarı üzerindeki yararlı ve koruyucu etkilerini ortadan kaldırır (83, 84). Disfonksiyonel endotel, normal endotele kıyasla daha fazla miktarda süperoksit üretir NO ve süperoksit tepkimeye girerek oldukça toksik peroksinitröz aside dönüşür, meydana gelen oksidatif stres, kardiyovasküler sistemde NO'nun biyoyaralanımını azaltır, vazokonstriksiyona yol açarak kan basıncının yükselmesine neden olur. Süperoksit dismutaz (antioksidan enzim) uygulamasının kan basıncını azalttığı ve NO biyoyaralanımını artırdığı gözlenmiştir. Oksidatif stresin NO inaktivasyonu yoluyla endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon gelişimine katılımcı olduğunun göstergesidir (84,85). Sodyum dengesinin düzenlenmesinde ve tuza duyarlı hipertansiyon patogeneğinde nitrik oksitin önemli rol vardır. Tuz tüketimi arttığında; renal NO üretim ve salımının, idrarda NO metabolitlerinin artması, normal kan basıncının sürdürülmesi için gereklidir. Bu NO üretimindeki artışın engellenmesi tuza duyarlı hipertansiyon gelişimi ile sonuçlanır (86). İnsanda esansiyel hipertansiyonda bazı vasküler yataklarda invitro olarak nitrik oksit sentezinin bozulduğu ve hipertansiflerde NO uyaranlarına (asetilkolin) karşı bozulmuş endotelyum bağımlı gevşeme gösterilmiştir (87).

2.2.8.2. Endotelin

Endotelin, endotel hücrelerinde sentez edilir ve düz kas hücrelerinde bulunan ETA reseptörleri hücresel büyümeden ve vazokonstriksiyondan sorumludur (88). İnsan hipertansiyon patofizyolojisindeki endotelinin rolü araştırılmaktadır. Kombine ETA/B reseptör blokleri olan bosentanın esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını düşürdüğünün gösterilmesi, endotelinin hipertansiyon gelişiminde rolü olduğunu gösteren önemli bir kanıttır (89,90).

2.2.9. Oksidatif stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen radikallerinin (ROS) aşırı üretimi ve bu radikallerin antioksidan koruyucu sistemler tarafından etkisiz hale getirilememesi sonucu meydana gelmekte; hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve diyabet gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojik süreçlerine katılımcı olmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri (ROS); süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (OH^-), nitrik oksit ve lipid radikallerini içerir. Hidrojen peroksit (H_2O_2), peroksinitrit ($ONOO^-$) ve hipokloroz asit ($HOCl$) ise serbest radikal değildir ancak ROS' un diğer üyeleri gibi DNA, protein, karbonhidrat ve lipitleri oksitleme yetenekleri vardır (91,92). ROS ayrıca nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, ksantin oksidaz, araşidonik asit monooksijenaz ve mitokondriyal solunum zinciri tarafından üretilir (92).

Hipertansiyon gelişiminde, ROS oluşumunun rolünü gösteren birçok çalışma yapılmıştır (93-98). Kan basınçları normal olan 4 haftalık spontan hipertansif sıçanlarda (SHR) renal NADPH oksidaz gen ekspresyonunun ve plazma lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı gösterilmiş bunun sonucunda oksidatif stresin hipertansiyon gelişimine öncülük edebileceği kanısına varılmıştır (93). Deneysel hipertansiyon modellerinde ROS üretimini engelleyen apocynin (NADPH oksidaz inhibitörü) uygulamaları kan basıncı artışını engellemiştir (94, 95). Hipertansif sıçan modellerinde (süperoksit dismutaz) SOD mimetik olan tempolün uygulanması hem kan basıncını ve renal vasküler direnci düşürmüştür hem de oksidatif stresin meydana getirdiği renal hasarı düzeltmiştir (96). Ekstrasellüler SOD gen delesyonu yapılan sıçanlarda lipid peroksidasyonu ve NADPH oksidaz enzim aktivitesinin arttığı oksidatif stres geliştiği, kan basıncının ve renal vasküler direncin arttığı gözlenmiştir (97). Ayrıca spontan hipertansif sıçanlara EC-SOD gen transferi yapılması kan basıncını düşürmüştür (98).

Deneylerde glutatyon sentezini inhibe eden oksidan ajan olan buthionin sülfoksimin uygulanması sonucu oksidatif stres geliştiği, nitrik oksit biyoyararlanımının azaldığı, böbrekte nitrotirosin birikimleri ve hipertansiyon meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca hipertansiyon oluşturulan bu deneklere

antioksidan vitamin uygulanmasının NO biyoyararlanımını arttırdığı ve kan basıncını normal seviyeye getirdiği tespit edilmiştir (25). Reaktif oksijen radikallerinin hipertansiyon geliştirme mekanizmalarından birisi de artan O_2^- radikallerinin NO ile etkileşime girerek peroksinitrit oluşturması ve NO biyoyararlanımının azalmasıdır. Böylece NO aracılı vazodilatasyon bozularak, sistemik vasküler direnç artmakta ve hipertansiyon gelişmektedir. Ancak tempol gibi antioksidan uygulanması O_2^- radikallerinin NO ile etkileşimini engelleyerek kan basıncını restore etmektedir (96,99). Renal tübüller O_2^- artışı ve NO biyoyararlanımının azalması, renal sodyum reabsorpsiyonunun azalmasına ve tuz duyarlı hipertansiyon gelişmesine neden olmaktadır (100). Yüksek tuzlu diyet uygulamasında, renal NADPH oksidaz gen ekspresyonunun arttığı ve SOD gen ekspresyonunun azaldığı 8-isoproston ve MDA atılımının arttığı; yüksek tuzlu diyetin, oksidatif stres gelişimine katılımcı olduğu gösterilmiştir (20). Oksidatif stresin, renal ve vasküler hasar meydana getirmesi sonucu özellikle natriüretik ve vazodilatatör sistemlerin disfonksiyonuna sebep olarak hipertansiyon oluşum patogenezinde önemli rolü vardır (100).

2.3. İntrarenal Dopaminerjik Sistem

Dopamin kardiyovasküler ve renal düzenlemelerden sorumludur. Örneğin kalp hızını değiştirmeden miyokardiyal kontraktileti ve kardiyak outputu artırır ayrıca vazodilatasyon, diürez ve natriüzeze neden olmaktadır (101). Dopamin, epitelyal sodyum transportunu, renal sodyum atılımını ve vasküler düz kas kasılmasını etkileyerek kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde, hipertansiyonun patogenezinde önemli yeri vardır (102).

Dopamin biyosentezi nöronlarda olur hem kendisi önemli bir nörotransmitter hem de nörepinefrin, epinefrin gibi önemli nörotransmitterlerin prekürsörüdür. Ancak dopamin nöron aktivitesinden bağımsız olarak böbreklerde de sentezlenir ve intrarenal üretilen dopamin idrarla atılır (3). Renal dokularda dopamin, dolaşan ya da fitre L-DOPA' nın özellikle proksimal toplayıcı tübüllerin epitelyal hücrelerinde L-amino asitdekarboksilaz enzimi tarafından dekarboksilasyona uğraması ile sentezlenir (3). L-DOPA, apikal

membrandaki Na pompası tarafından proksimal tübül hücresi içine alınır, dekarboksilasyona (AADC) uğrar ve bazolateral membrandaki $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPaz pompasını inhibe eder. İntrarenal dopamin sentezi, L-DOPA miktarı ve sodyum alımından etkilenir, sodyum yüklemesi L-DOPA alımını artırır ancak renal sempatik sinir aktivitesinden etkilenmemektedir (3).

Natriüretik bir hormon olan dopamin özellikle proksimal tübülde reabsorpsiyonu azaltarak sodyum atılımını artırır. Dopamin $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPaz pompasını proksimal tübül, Henle'nin inen ince kulbu, distal tübül ve kortikal toplayıcı kanal boyunca inhibe eder. Dopamin ayrıca tübül hücrelerinin apikal membranında Na^+/H^+ değiş tokuş pompasını ve Na^+/Pi kotransportör pompasını inhibe ederek hücre içi Na^+ miktarını azaltıp $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPaz aktivitesini düzenler (104-106).

2.3.1. Renal Dopamin Reseptörleri

Dopaminin böbrekte tanımlanmış 5 adet reseptör alt tipi vardır ancak bu reseptörler farmakolojik ve moleküler çalışmalar sonucunda D1 ve D2 benzeri reseptörler olmak üzere ikiye ayrılmıştır. D1 benzeri reseptörler (D1 ve D5) adenilat siklazı uyarırken, D2 benzeri reseptörler (D2, D3 ve D4) adenilat siklazı inhibe etmektedir (107). D1 benzeri reseptörler, kan damarları, böbrek ve gastrointestinal trakta ekprese edilir. D1 reseptör proteinleri böbrekte; jukstaglomerüler hücreler, makula densa, proksimal tübül, Henle'nin inen ince kulbu, distal tübül ve kortikal toplayıcı kanalın apikal membranda sodyum hidrojen değiş tokuş pompasını (NHE3), sodyum-fosfat kotransporterı ve $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, bazolateral membranda ise $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ ve $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPaz pompasını inhibe eder (28, 108). D1 benzeri reseptörler G protein (Gs ve Gq) kenetli olarak görev yaparlar.

D1 benzeri reseptörler, renal kan akımından bağımsız şekilde natriürez ve diürezi indükler, direnç arterlerde vazodilatasyon sağlar. Sodyum denge halindeyken (yüksek/düşük tuz alımı yoksa) böbrekteki sodyum atılımının %50'sinden fazlası D1 benzeri reseptörler tarafından düzenlenir (102, 108). D1

reseptörlerinin natriüretik ve diüretik etkileri sodyum dengesine bağlıdır. Normal veya yüksek tuzlu diyet alınımında D1 reseptörlerinin selektif inhibisyonu sodyum atılımı azalmaktadır (19). Yüksek tuzlu diyet uygulamasında dopaminin D1 reseptörleri aktivasyonu yoluyla, proksimal tübüllerde Na^+ K^+ ATPaz pompasını inhibe ederek sodyum dengesi ve kan basıncı üzerine etkileri araştırılmıştır. Sodyum alımındaki artış renal dopamin oluşumunu artırmakta renal proksimal tübüllerdeki Na^+ K^+ ATPaz pompa inhibisyonu artmakta böylece sodyum atılımı ve intrarenal dopamin göstergesi olan dopamin atılımı artmaktadır. Sonuçta artan tuz atılımı ile beraber kan basıncı değerlerinde değişim olmamaktadır. Aynı şekilde D1 reseptör agonisti uygulaması da Na^+ K^+ ATPaz pompa inhibisyonu ile sodyum atılımını artırmaktadır (16).

D2 reseptörler ekspresyonu D1 reseptörlerinin aksine tam olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan çalışmalarda D2 gen delesyonunun hipertansiyona neden olduğu görülmüştür (110). D2 reseptörleri renal lokal dopamin sentezinde görevli olduğu ve D2 -/- gen delesyonda renal dopamin üretiminin, idrar miktarının ve sodyum atılımının azaldığı gösterilmiştir (111). D2 reseptörlerinin sodyum reabsorpsiyonuna düzenleyici etkisi bilinmemektedir ancak yapılan çalışmalarda renal proksimal tübüllerde D2 reseptörlerinin D1 reseptörleri ile birlikte Na^+ K^+ ATPaz pompa inhibisyonu yaparak sodyum atılımını arttırdığı gösterilmiştir (112,113).

2.3.2. Renal Dopaminerjik Sistem ve Hipertansiyon

Renal dopaminin sentezinin azalması sonucu renal sodyum retansiyonu hipertansiyon patogenezinin katılımcısıdır (114). Ancak renal dopamin sentezinin azalması esansiyel hipertansiyonda endojen renal dopaminerjik sistem fonksiyonundaki bozulmayı açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Ayrıca çoğu genç esansiyel hipertansiyonlu hastalarda intrarenal dopaminin göstergesi olan üriner dopamin ve dopamin metabolitlerinin atılımı artmıştır (115). Çeşitli çalışmalar intrarenal dopaminin natriüretik etkinliğini çoğunlukla D1 reseptörlerinin uyarılması sonucu, renal kan akımının ve sodyum transportunun inhibisyonu yoluyla gösterdiğini bildirmiştir (113, 116,117). D1 benzeri reseptörlerin renal

proksimal sodyum reabsorbsiyonunu inhibe etme yeteneğinin bozulmuş olduğu, D1 benzeri reseptör agonisti uygulamasının natriüresi düzenlediği esansiyel hipertansiyon bireylerde ve deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir (118, 119). D1 benzeri reseptörlerin epitelyal sodyum transportunu inhibe etme yeteneğinin bozulması D1 benzeri reseptör-G protein kenetlenmesinin bozulmasından kaynaklanmaktadır (28).

Sodyum alımındaki artış renal dopamin oluşumunu artırmakta renal proksimal tübüllerdeki Na⁺ K⁺ ATPaz pompa inhibisyonu artmakta böylece sodyum atılımı ve intrarenal dopamin göstergesi olan dopamin atılımı artmaktadır. Sonuçta artan tuz atılımı ile beraber kan basıncı değerlerinde değişim olmamaktadır (107). Ancak yüksek tuz uygulamasıyla birlikte oksidatif stres oluşturulduğunda üriner dopamin miktarı yükselmesine rağmen kan basıncı artışı gözlenmektedir. Yüksek tuz uygulamasıyla intrarenal dopamin sentezi artmıştır ancak oluşturulan oksidatif stres üretilen dopaminin Na⁺ K⁺ ATPaz pompa inhibisyon yeteneğini bozmuştur. D1 reseptör agonisti uygulaması da Na⁺ K⁺ ATPaz pompa inhibisyonu ile sodyum atılımını artırmaktadır. Sonuç olarak dopamin sentezi ve atılımı artmasına rağmen oksidatif stres; D1 benzeri reseptörlerin disfonksiyonu sonucu, natriüretik ve vazodilatör etkinliği bozarak kan basıncı artışına sebep olmuştur (107).

2.4. Deneysel Hipertansiyon Modelleri

Yapılan araştırmalarda hipertansiyonun mekanizmasını ve tedavisini aydınlatmak için çok farklı yaklaşımlar uygulanmakta daha detaylı girişimsel araştırma gereksinimi yüzünden hipertansiyon araştırmalarında hayvan modelleri kullanılmaktadır.

2.4.1. Genetik indüklü Hipertansiyon Modelleri

Spontan hipertansif sıçanlar (SHR) kökeni, hipertansif Wistar cinsi sıçan olan, hep yakın akraba içinde çiftleştirme yaptırılan herhangi bir farmakolojik ya da cerrahi müdahaleye gereksinim duymaksızın hipertansiyonun geliştiği bir

modeldir. 6-8 hafta içinde sistolik kan basınçları 100-120 mmHg düzeylerine çıkan sıçanlar pre-hipertansif duruma gelmekte ve 12-14 hafta sonunda ise hipertansiyon gelişmektedir (120). İn vivo çalışmalarda SHRs prehipertansif evrede normal total periferik direnç, artmış kardiyak output varlığı; hipertansiyonun ilerleyen evrelerinde ise kardiyak outputun normal düzeye döndüğü ancak hipertrofik kan damarlarının total periferik direnç artışına sebep olduğu gösterilmiştir (121). İnsandaki esansiyel hipertansiyonun araştırılmasında en sık kullanılan modeldir ve kontrol grubu olarak Wistar Kyoto sıçanlar (WKY) tercih edilmektedir.

Spontan Hipertansif İnme - Eğilimli Sıçanlar (SHR-SP); Spontan hipertansif sıçanların serebrovasküler hastalıkları geçirme insidansının daha yüksek olduğu bir alt türüdür. 5 hafta içinde hipertansiyon gelişmektedir ve süre sonunda sistolik kan basıncı en az 250 mmHg düzeyine ulaşmaktadır. Artan serebral lezyonlar ve kan basıncı ile paralel seyretmekte tuz-alımı hipertansiyon gelişimi ve inme oluşumunu hızlandırmaktadır (120).

Dahl cinsi tuza duyarlı sıçanlar ise; Sprague-Dawley cinsi sıçanlardan, tuz diyetine verdikleri kan basıncı cevabına göre küçük yaşta hipertansif ve non-hipertansif olarak ayrılan sıçanların kendi içinde çiftleştirilmesiyle üreyen yeni sıçanlardan, tuz diyetine en yüksek kan basıncı cevabını verenlerin seçilmesiyle elde edilirler. Bu modelde artan sodyum ve su tutulumu, renal parenkimal lezyonlar ve artan sempatik sinir sistem aktivitesi; kalp ve böbrek yetmezliği gelişimi daha sık görülmektedir (122).

Obezite ilişkili Hipertansiyon modeli; Wistar Kyoto ve obez Zucker sıçanların çiftleştirilmesi ile sürekli hiperinsülinemi ve hipertansiyonun görüldüğü bir model oluşturulmuş ve obezite ile hipertansiyon arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmış ancak mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (123).

2.4.2. DOCA-Tuz Modeli

Bu modelde tek böbreği alınmış sıçanlara bir mineralokortikoid olan deoksikortikosteron asetat (DOCA)'nın haftalık olarak subkütan enjeksiyonu ve beraberinde içme suyuna %1'lik sodyum klorür çözeltisi uygulanması sonucunda hipertansiyonun oluştuğu gözlenmiştir (124). Nefrektomize sıçanlara DOCA ya da tuzun tek başına verilmesi durumunda kan basıncında belirgin bir artış gözlenmezken, kombine halde verilmesi durumunda kardiak ve renal hipertrofi ile birlikte kan basıncında artış görülmüştür. Bu model tuza bağımlı olmakla birlikte renin anjiyotensin sistemini hızla baskıladığından anjiyotensin bağımsız hipertansiyon modelidir (120, 124).

2.4.3. Renal İndüklü Hipertansiyon

Renovasküler hipertansiyon renal iskemiye cevaben gelişmektedir bu modellerde takılan klemplerle renal arterlerde kan akımının azaltılması amaçlanmıştır. Her iki böbrek sağlamken bir renal arter klemple daraltılırsa "iki böbrek bir klemple" (2K1C) modeli ayrıca böbreklerden birinin alınması ve kalan böbreğin arterine klemple yerleştirilmesiyle "bir böbrek bir klemple" (1K1C) modelinde hipertansif sıçanlar elde edilir. Renal arterde meydana gelen daralma renal perfüzyon basıncında azalmaya, böbreğin aşırı renin üretmesine ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin sürekli aktivasyonuna yol açmaktadır. 2K1C hipertansiyon modeli insanda oluşan bu duruma benzemektedir. Her iki renal arterin daraltılması sonucu oluşturulan "iki böbrek iki klemple" (2K2C) bu modelde, insandaki bilateral renal arter stenozu taklit edilmektedir (120).

2.4.4. NOS İnhibisyonu Aracılı Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyonun endotelyum kaynaklı vazodilatör sistemlerin yetersizliği ile ilişkisinin saptanması, çeşitli hipertansif modeller üzerinde nitrik oksit sentezinin araştırılmasına sevk etmiştir. NO konsantrasyonlarında

düşmenin hipertansiyon meydana gelmesinde rolünü aydınlatmak için çeşitli araştırmalar yapılmıştır. L-arginin amino asidinin yapısına çeşitli gruplar dahil edilerek değişik N-nitroL-arginin (L-NNA) ve N-nitroL-arginin-metil ester (L-NAME) gibi L-arginin analogları oluşturulmuş ve bunların da farklı dozlarda, sürelerde ve uygulama yollarıyla NOS inhibitörleri kullanılarak araştırmalar yapılmıştır (125).

Örneğin, L-NMMA'nın oral verilmesi durumunda, uygulama süresi boyunca deneğin sürekli hipertansif durumda kaldığı (126), L-NMMA'nın, brakial artere verilmesi ile vazokonstrüksiyon gözlenmiş ön kolda dolaşımı azalttığı bulunmuştur (127). Oysaki bu ajan, adrenalin veya angiotensin gibi vazokonstriktör aktivitesi olan bir madde değildir, ancak L-arginin analoglarının; sistemik verildiğinde kan basıncını yükseltmesi, lokal verildiğinde ise damar tonusunu artırmasını, bu maddenin damar endotelinden salınan NO'nun gevşetici etkisini inhibe ederek etkinliğini gerçekleştirdiğini kanıtladığına işaret etmektedir.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda, bu hastalarda plazma NO düzeylerinin ve NO metabolitleri (NOx)'nin üriner atılımının sağlıklı deneklere göre azaldığı gösterilmiştir (128). NO düzeylerindeki bu azalmanın hipertansiyonda endotel aracılı gevşemenin bozulmasının sebebi olarak düşünebiliriz ayrıca deneysel NOS inhibisyonunda da benzer durum karşımıza çıkmaktadır. NOS inhibitörlerinin, brakial artere verilmesi ile hipertansif kişilerin, normotansif kişilere göre daha hafif kan akımı azalmasıyla cevap vermesi, normotansiflerin daha güçlü vazokonstrüksiyon yapması; hipertansiflerde bozulmuş damar endotelinde yetersiz NO sentezi sonucu gerçekleşmektedir (125,128). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada sistemik verildiğinde kan basıncını artırmayan dozlarda L-NMMA'nın intraserebroventriküler injeksiyonunun sempatik aktiviteyi artırarak kan basıncını yükselttiği, yüksek tuzlu diyet verildiğinde kan basıncında ki artışın daha hızlı ve fazla olduğu gösterilmiştir (129).

Kronik NOS inhibisyonunda L-NAME 8 hafta boyunca içme suyu ile verilmiş arteriyel kan basıncında sürekli yükselme gözlenmiş, hipertansiyon gelişmiş, sodyum atılım hızı ve idrar akım hızı değişmemiştir. Kronik L-NAME uygulamasında NO ve metabolitlerinin idrarla atılımı azalmış, ilk haftada adrenalin ve noradrenalin idrarla atılımı artmıştır, deneklere yüksek tuz uygulanması bu tabloyu şiddetlendirmiştir. Ayrıca L-arjinin uygulaması arteriyel kan basıncını normal düzeyine döndürmüştür (15). Yine 8 hafta boyunca L-NAME uygulanan başka bir çalışmada, deneklerde kalıcı sistemik hipertansiyon ve glomerüloskleroz geliştiği gözlenmiştir (130).

Deneysel çalışmaların sonucunda, uzun süreli NOS inhibisyonu ile renal medüller kan akımında azalma, sodyum ve su tutulumu gibi renal hemodinamik fonksiyonlarda görülen bozukluklar sonucu hipertansiyonun geliştiği gözlenmiştir (130-133). NO düzeyindeki azalma, direkt olarak bazal renal vasküler rezistanstaki artış, renal plazma akışındaki azalma ve glomerüler filtrasyon hızındaki azalma dolaylı olarak renin-anjiyotensin aktivasyonu ve vazokonstriktör faktörlere karşı renal vasküler yanıtın artışı ile renal sodyum atılım fonksiyonlarında azalmaya yol açabilmektedir (132, 133).

2.5. EGZERSİZ

2.5.1. Egzersizde Kas Kan Akımı Düzenlenmesi

Kas kan akımı daha çok bu dokunun metabolik gereksinimlerine yanıt olarak, damar direncinin lokal kontrolü tarafından düzenlenmektedir. Ağır egzersiz normal dolaşım sisteminin karşılaştığı en stresli durumlardan biridir ve egzersiz sırasında kalp debisi normal değerinin dört ila yedi katına kadar çıkabilmektedir (134). Egzersiz sırasında; kardiyak output artar, kardiyak aktivite ve venöz dönüş artmakta; iç organlar, deri ve inaktif dokularda vasküler rezistansın artması ve aktif iskelet kaslarında vasküler direncin azalması sonucu iskelet kaslarının kan akımı sağlanmaktadır (135). Fiziksel aktivite

sirasında artan besin ve oksijen ihtiyacını karşılamak üzere kas kapillerinin açılarak kan akımının artması egzersiz hiperemisi olarak tanımlanır. Bu artış, merkezi kontrol mekanizmaları, direnç damarlarının lokal vazodilatasyonu ve kas kasılmasının mekanik etkileri gibi faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (135-136).

2.5.1. Merkezi Vasküler Kontrol Mekanizmaları

Egzersiz sırasında sistemik kan basıncının homeostazisini sağlamak için bu mekanizma humoral ve nöronal kontrol sistemleri içerir. Özellikle sempatik sinir sistemi egzersiz sırasında vasküler rezistansın kontrolünde önemli rol almaktadır (135).

2.5.1.2. Lokal Kontrol Mekanizmaları

Egzersiz hiperemisine (kan akımı artışı) katkıda bulunan faktörleri bazen birbirinden kesin sınırlarla ayırmak mümkün olmamakta ve mekanizmaların birbiri içine geçtiği görülmektedir. Yine de egzersiz hiperemisine katkıda bulunan lokal kontrol faktörleri: Metabolik kontrol, endotel-aracılı kontrol, miyojenik kontrol, kas pompası ve akım aracılı gevşeme olarak beş grupta incelenebilir (136).

2.5.1.2.1. Metabolik Kontrol

Aktif kastedeki kan akımının belirlenmesinde başlıca rolü olan etken kas dokusunun metabolik hızıdır. Egzersiz sırasında kasta oksijenin azalması kas kan akımını büyük ölçüde artırmakta, artan kimyasal etkenler doğrudan kas arteriyelleri üzerine etki ederek vazodilatatör maddelerin salgılanmasına neden olmaktadır (137).

2.5.1.2.2. Endotel Aracılı Vasküler Kontrol

Endotel dokusu dolaşımdaki kimyasal bileşikleri, sürtünme stresi ve damar gerimi gibi damar duvarına etki eden fiziksel ve kimyasal kuvvetleri algılar, sinyallere cevap olarak vasküler tonusu veya damar yapısını düzenleyen bileşikler salgılar. Damar endotelinin pek çok uyarıya cevap olarak salgıladığı vazodilatör bileşiklerin başında prostasiklin (PG-I2), NO, bradikinin ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gelir (135). Bu mediyatörlerin salınımı için hücre içi serbest kalsiyum düzeyinin artması gerekmektedir. Kan akımı ve sürtünme stresinin artması endotelial hücre zarındaki Ca^{++} kanallarının açılmasına ve hücre içi kalsiyum artışı aracılığıyla NO salınımına yol açar. Buna ek olarak lokal sempatik kolinerjik mekanizma ile endotel hücrelerinden ACh salınması da NO salınımını uyarmaktadır. Düzenli egzersiz uygulaması NO biyoaktivitesini de artırmaktadır (138).

2.5.1.2.3. Akım Aracılı Gevşeme

Metabolik ihtiyacın arttığı egzersiz sırasında damarların dilatasyonunun uyumlu şekilde gerçekleşmesi gerekmektedir. Akım hızındaki artış endotel üzerindeki sürtünme stresini arttırarak NO biyoaktivitesini uyarır ve besleyici arterde vazodilatasyona neden olur (136).

2.5.1.2.4. Miyojenik Vasküler Kontrol

Egzersiz uygulaması sırasında kasılan iskelet kasındaki hiperemik cevapta bu mekanizmanın muhtemel rolünden bahsedilmektedir (135).

2.5.1.2.5. Kas Pompası

Kas dokusunun lokal kan akımının düzenlenmesindeki katkısı kasılma sırasında damarlara dıştan baskı yapmasıdır. Bu mekanizmanın çalışabilmesi için ritmik kas kasılması gereklidir ve her kasılma sırasında ritmik olarak kan

akımı artıp azalır. Ritmik kas kasılmasının pompa etkisi ve venöz kapakçıkların yönü nedeniyle kan kalbe doğru yönlendirilebilir (135-137).

2.5.2. Egzersiz Hiperemisinde Rolü Olan Güçlü Vazodilatörler

İskelet kasındaki vasküler yatakta fiziksel aktivite sırasında meydana gelen vazodilatasyon farklı mediyatörlerin eşzamanlı etkisi ve etkileşimiyle gerçekleşmektedir.

Laktat.

Kas kasılması sırasında gerekli olan enerjiyi karşılamak için egzersiz şiddetine bağlı olarak anaerobik glikoliz hızı artar, kasta laktat birikimi olur. Hücreler arası sıvıda laktat konsantrasyonu değişmeden kan akımının arttığı gösterilmesi, laktatın egzersiz sırasında kan akımının düzenlenmesinde yardımcı faktör olduğunu düşündürmektedir (136).

Potasyum iyonları.

Kas kasılması sırasında voltaj bağımlı K^+ kanallarından kas lifinin dışına doğru hızlı potasyum difüzyonu olur sonuçta damarları çevreleyen hücreler arası sıvıda kasılmanın süresi ve şiddetine bağlı olarak potasyum konsantrasyonu artmaktadır. Hücreler arası sıvıda hızlı potasyum artışı bu iyonun, kas lifinden kaynaklanan ve kasılma sonrası kan akımı cevabını etkileyecek, potansiyel bir vazodilatör olarak öne çıkmasını sağlamıştır (136).

Adenozin.

İskelet kasında üretildiği bilinen, güçlü bir vazodilatör ajandır. Mikrodiyaliz yöntemiyle bacak egzersizi sırasında adenozin konsantrasyonu ile kan akımı arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. İnsanlarda adenozin reseptör antagonisti infüzyonu egzersizle uyarılan kan akımında ~%20 azalmaya neden olmuştur (139).

ATP.

Egzersiz sırasında artan ATP'nin kaynağı sadece iskelet kası hücreleri değildir. Potansiyel kaynaklar endotel hücreleri, sempatik sinir sonlanmaları, mekanik deformasyona uğrayan eritrositler ve oksihemoglobin deoksijenasyonu olarak sayılabilir. ATP damar endotelindeki reseptörlerinin aktivasyonu ile vazodilatasyona ve NO, PG, EDHF gibi vazodilatörlerin salınmasına neden olur (136).

Prostaglandinler.

Damar endotel hücreleri ve iskelet kası hücreleri vazoaktif prostaglandinler için potansiyel kaynaklardır. Prostaglandinlerin oluşumunu sağlayan temel süreç, hücre içinde kalsiyum konsantrasyonunun artmasıdır ayrıca NO ve peroksinitrit molekülleri de prostaglandin oluşumuna katkıda bulunurlar (136). Ortama salınan prostaglandin ve prostasiklin molekülleri, hedef hücrelerinden biri olan düz kas hücrelerinde reseptörleri aracılığıyla adenilat siklaz aktivasyonuna ve hücre içi kalsiyum düzeylerinde düşmeye yol açarak vazodilatasyona neden olurlar (140). PGE₂ ve PGI₂ moleküllerinin egzersiz sırasında hücreler arası sıvıda konsantrasyonları egzersiz şiddetiyle ilişkili olarak artmaktadır (141). Prostaglandinlerin egzersiz hiperemisine katkısını inceleyen çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir bulgular prostanoitlerin egzersiz hiperemisi için esansiyel olmadığını düşündürmektedir.

Endotel Kaynaklı Hiperpolarize edici Faktör (H₂O₂).

COX ve NOS inhibisyonu sırasında bradikinin ve ACh moleküllerinin düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona ve arteriyel vazodilatasyona neden olması hiperpolarize edici bir faktörün varlığını düşündürmüştür. Bu etkinin altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır ancak hücre içi kalsiyum artışının, kalsiyum bağımlı potasyum kanallarının aktivasyonunun endotel hücrelerinde hiperpolarizasyona neden olduğuna inanılmaktadır (136). Güçlü bir vazodilatör olan bradikininin egzersize cevaben iskelet kasındaki hücreler arası sıvıda arttığı gösterilmesi EDHF'nin egzersiz hiperemisinde bradikinin aracılığıyla etki gösterdiği ihtimalini düşündürmektedir (142)

2.5.2.1. NO ve Egzersiz Hiperemisi

Akut egzersize cevaben kan akımı yaklaşık 50-100 kat artmaktadır (143). Kas kasılmasının, sürtünme stresinin, hücre içinde artan Ca^{++} konsantrasyonunun, bradikinin, asetilkolin ve ATP gibi mediyatörlerin artışının iskelet kası hücrelerinden NO salınımını tetiklediği ve NO biyoaktivitesini arttırdığı kabul edilmektedir. Ancak NO biyoaktivitesinin artması için egzersiz uygulamasının tekrarlayan periyotlar halinde ve uzun süreli olmalıdır. Hayvan çalışmaları endotelyum bağımlı vazodilatasyonun düzenlenmesi için egzersiz uygulamasının en az 7 gün olması gerektiğini göstermiştir (138). NO biyoaktivitesinin egzersiz sırasında değişimini ve NO'nun egzersiz hiperemisine katılımını araştırmak amaçlı NOS inhibisyonu çalışmaları yapılmıştır. Egzersiz uygulamasının yanı sıra NOS inhibisyonu yapılan sıçanlarda istirahat halindeki kan basıncı artmış ve asetilkolin uygulamasına vazodilatasyon yanıtının azalmış olduğu gözlenmiş NO 'nun azalmış fonksiyonunu göstermektedir. NOS inhibisyonu sonrasında egzersiz sırasında çeşitli kaslara, böbrek ve diğer organlara kan akımının azalmış olduğu tespit edilmiştir (144). Ayrıca egzersiz sonrasında plazma nitrit ve üriner nitrat düzeylerinin artmış olması egzersiz hiperemisinde NO' nun rolünü kanıtlar niteliktedir (145). Yapılan çalışmalar NO' nun bazal kas kan akımı kadar egzersizden sonraki süreçte de kan akımın düzenlenmesinde düzenleyici rol oynadığını göstermiştir. Örneğin insanlarda NOS inhibitörlerinin infüzyonunun bazal kan akımını %30-50, egzersizden sonraki süreçte ise kan akımı %30-40 düzeyinde azalttığı; kas kasılmasının neden olduğu kan akımı artışını ise %30 kadar azaldığı yine insan çalışmalarıyla ortaya konmuştur (136). NO bağımlı vazodilatasyonun kas gruplarına göre yüksek-oksidatif kapasiteye sahip kas gruplarında baskın olduğu gösterilmiştir (146).

2.5.3. Düzenli Egzersiz Uygulamasının Kan Basıncı Üzerine Etkisi

Epidemiyolojik çalışmalar sedanter hayat tarzının esansiyel hipertansiyon patogenezinde yer alabileceğine işaret etmektedir, düzenli egzersiz uygulamasının artmış kan basıncını düzenlemekte önemli rolü olduğunu

göstermektedir (147,148). Düzenli, ılımlı egzersiz uygulamasının hipertansiyonda kan basıncını düşürmesi, NO biyoaktivitesini artırması ve antioksidan etkinliği bilinmektedir ancak mekanizması halen tam olarak açıklamamıştır. Egzersizin; periferel damar direncini düşürerek, kan basıncını azalttığı düşünülmektedir (21,138). Egzersizin kan basıncı üzerine etkisini; sempatik aktiviteyi değiştirmesi, adrenarjik hormon seviyelerini azaltması, baroreflaks cevabı düzenlemesi, insülin direncini iyileştirmesi ve renin anjiyotensin aktivitesinin değişimi açıklamaya çalışan diğer mekanizmalardır (21, 149, 150). Ayrıca düzenli, ılımlı egzersiz uygulamasıyla vücutta antioksidan sistemin uyarılarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimler ve diğer süper oksit radikal süpürücü antioksidanların plazmada yükselmesi oksidatif stresin oluşumunun engellenmesi, NO sentezinin ve biyoaktivitesinin artması kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (22).

Esansiyel hipertansiyon hastalarında yapılan çalışmada; hastalar 2 gruba ayrılmış ve grubun birine 10 hafta süreyle 3 gün/ haftada düzenli ılımlı egzersiz uygulanmıştır. Egzersiz uygulanan hipertansiyon hastalarında 10 haftanın sonunda kan basınçlarında ve plazma norepinefrin konsantrasyonlarında anlamlı düşme gözlenmiştir (151). Laterza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 adet tedavi almamış hipertansiyon hastası; kontrol ve oksijen < %70 tüketimli düzenli egzersiz uygulanan gruplara ayrılmıştır. 4 haftanın sonunda düzenli egzersiz uygulanan hipertansiyon grubunda sempatik sinir sistemi baroreflaks aktivitesinin iyileştiği ve kan basıncının diğer egzersiz uygulanmayan hipertansiyon grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir (152). Yapılan çalışmalar, uygulanan fiziksel aktivite şiddetinin maksimal aerobik kapasitenin (VO_2 max) %40'ı ile %70'i arasında değişen ağırlıktaki aerobik egzersiz uygulamalarını ılımlı düzenli egzersiz uygulamasını önermektedir (153).

2.5.4. Şiddetli Egzersiz Uygulaması ve Oksidatif Stres

Şiddetli egzersiz uygulaması oksijen tüketiminin $VO_2max > \%75$ 'ten yüksek olması durumudur tüketici egzersiz uygulaması da denilmektedir (154). Şiddetli egzersiz uygulaması sırasında meydana gelen bir takım fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin altta yatan nedeni reaktif oksijen radikallerinin (ROS) belirgin derecede artışı ve koruyucu sistemlerin yetersiz kalması, prooksidan-antioksidan dengenin bozulması sonucu oksidatif stres gelişmesidir (155,156).

Maksimal egzersiz uygulaması esnasında tüm vücudun oksijen tüketimi dinlenme esnasındakine göre yaklaşık 15-20 kat, çalışan kaslardaki oksijen tüketimi ise 100 kat daha fazladır. Artmış oksijen tüketimi ise ROS' un üretimini arttırmaktadır (157,158). Egzersizle ilişkili oksidatif stres gelişimi için birkaç potansiyel yol vardır;

1. Oksijen tüketimi egzersiz uygulaması ile artmaktadır. Mitokondriyal elektron transfer zincirinden elektron sızıntısı süperoksit anyonu ve ROS üretimiyle sonuçlanır, endojen antioksidanlar tarafından süpürülür, antioksidan aktivitenin yetersiz kalması sonucu oksidatif stres meydana gelmektedir (158,159).
2. Ksantin dehidrogenaz, hipoksantini ksantine, ksantini ürik asite oksitlerken elektron alıcısı olarak NAD'yi kullanarak NADH oluşumunu sağlar. "iskemi esnasında aktif kaslarda ksantin, ATP'nin anaerobik metabolizması yoluyla oluşturulur ve ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüştürülür. Reperfüzyon esnasında, oksijen yüklenmesindeki artış sonucu ksantin oksidaz ürik asiti hipoksantine dönüştürmeye devam eder fakat oksijenden elektron alıcısı olarak faydalanıp süperoksit oluşturur (160). Egzersizin sebep olduğu stres ATP'nin hipoksantine yıkımını artırır. Ksantin oksidaz enzimi tarafından ürik asite dönüşümü sağlanır. Bu işlemde toksik süperoksit ve hidroksil radikalleri içeren serbest radikaller üretilir ve kas hücre hasarına sebep olur (160).

3. Şiddetli egzersiz uygulamasında oluşan doku hasarı, lökosit, lenfosit ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu artırabilir, sonucunda da NADPH oksidaz tarafından serbest radikaller üretilir primer olarak oksidatif stres geliştirmesede katılımcı olduğu düşünülmektedir (24).
4. Dolaşımdaki katekolamin seviyeleri egzersiz sırasında artmaktadır. Katekolaminler miyokard ve iskelet kasında beta adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu aracılığı ile oksidatif metabolizmayı artırır böylece mitokondride reaktif oksijen türlerinin üretimi artmaktadır. Epinefrinin otooksidasyonu sırasında süperoksit anyonu oluşur. Ancak egzersiz sırasında üretilen ROS'u nicel olarak katekolamin katkısı gösterilememiştir (24).
5. Oksihemoglobinin methemoglobine otooksidasyonu sonunda süperoksit üretilir ve methemoglobin dönüşüm hızı egzersizle artabilir (161).
6. Egzersiz sırasında artan ısı sonucunda kas mitokondrisinde süperoksit üretimi artabilir (161).

Yüksek yoğunlukta egzersiz uygulamasının yarattığı geçici doku hipoksisi hidrojen iyonlarının artmasına yol açabilir. Hidrojen, süperoksit anyonları ile reaksiyona girerek ilave ROS oluşmasına neden olabilir. Doku hipoksisi, demir ve bakır gibi geçiş metallerinin serbest kalmasına yol açarak bu metallerin katalizlediği serbest radikal reaksiyonlarını olaya ilave etmektedir (158).

Şiddetli egzersiz, iskelet kası ve kalp kası hücrelerinin sarkoplazmik zarlarında hasara, kas kontraktilesinde ve miyofibril yapıda bozulmaya ve plazmada; üre, kreatin ve ürik asit gibi hücre yıkım ürünlerinin artışına, CPK ve AST moleküllerin aktivitesini de kapsayan değişikliklere yol açmaktadır (160). Egzersizin indüklediği ROS' un oluşumu fiziksel egzersizin tipi, yoğunluğu ve süresiyle değişir. ROS' un kaynakları kısaca; mitokondriyal elektron transport zinciri, ksantin oksidaz sistemi, enflamasyon ve katekolamin otooksidasyonudur.

Bu reaktif oksijen türlerinin hücre içerisinde yüksek düzeye ulaşması, protein, lipit, karbohidrat ve nükleik asit gibi hücre için son derece önemli olan makromoleküllerin bozunmasına ve metabolik bozukluğa neden olarak oksidatif stres oluşturur (162). Şiddetli egzersiz uygulaması sonucu gelişen oksidatif stresin araştırılması için kan, beyin, karaciğer, böbrek ve kas dokularında bazı biyomarkırların ölçümleri yapılır. Lipid peroksidasyonunu malondialdehit (MDA) miktarı, protein oksidasyonunu karbonil seviyeleri veya glutamin sentez aktivitesi ve DNA hasarını ise 8 isoproston seviyeleri ölçülerek tayin edilir (163).

Organizma serbest radikal hasarını en aza indirmek üzere antioksidan savunma sistemine sahiptir. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSSG-Rd), katalaz gibi enzimler ve A, E, askorbik asit gibi vitaminler antioksidan olarak adlandırılır ve serbest radikallerin lipidler, proteinler, nükleik asitler gibi hedef biyomoleküllere vereceği hasarı önleyen maddelerdir (164). Egzersiz sırasında meydana gelen oksidan hasarın büyüklüğü sadece ROS oluşumuna değil aynı zamanda antioksidan savunma sistemlerinin kapasitesine de bağlıdır (164).

3. GEREÇ ve YÖNTEM:

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde (ÇOMÜDAM) gerçekleştirilmiştir.

3.1. Denekler:

Araştırmada 190-205gr ağırlığında 8 haftalık *Wistar Albino* cinsi toplam 48 adet erkek sıçan kullanıldı. Deneyde kullanılan sıçanlar, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (ÇOMÜDAM) Hayvan Laboratuvarından temin edildi. Sıçanlar standart şartlarda (12 saat günışığı, 12 saat karanlık, havalandırılmalı, sabit ısılı odalarda) standart sıçan kafeslerinde her kafeste eşit sayıda sıçan olacak şekilde barındırıldı. Deneyin son günü sıçanlar bireysel metabolik kafeslere alındı.

3.2. Tuz Uygulama:

Yüksek tuz diyeti sıçanlara yemle beraber uygulandı. Sıçanların yem alımları serbest bırakıldı ve 7 gün boyunca sıçanlar özel olarak hazırlanan %4 tuz oranına sahip yüksek tuzlu veya %0,8 tuz oranında standart sıçan yemlerinden biri ile beslendi.

3.3. LNNA Uygulamaları:

LNNA deneklere içme suyu ile birlikte uygulandı. Tüm grupta deneklerin su alımı serbest bırakıldı. Sıçanlara günlük içilen su miktarı gözönünde bulundurularak ortalama 50mg/L konsantrasyonunda LNNA günlük olarak hazırlanarak 7 gün süresince uygulandı.

3.4. Egzersiz Uygulamaları:

Uygulanan egzersiz programında 'May TME 0804 Treadmill Exerciser' marka dört kulvarlı küçük deney hayvanı koşu bandı kullanılmıştır. Koşu bandı 0,1 km/saat adımlarla ayarlanabilir hız göstergesine ve -10° ile +20° değerleri

arasında açılardırma sağlayacak mekanizmaya sahiptir. Elektrik Őoku anahtarı 1-6 kademe arası devamlı ya da istenildiğinde kullanılarak koŐmak istemeyen denekler uyarıldı. Tüm egzersiz programları sırasında havalandırma için koşu bandının fanı açık tutulmuŐtur. Her bir koşu sonrasında, koşu kayıŐı idrar ve dıŐkı artıklarından temizlenmiŐtir.

Deneklere alıŐtırma egzersizleri yaptırılmamıŐtır. Sıçanlara koşu bandında 25 m/dk hızda %5 eğimde günde 30 dakika süreyle 7 gün boyunca Şiddetli koşma egzersizi uygulanmıştır. Bu egzersiz modelinin $VO_{2max} > \%75$ olacak Şekilde Şiddetli-tüketicici egzersiz protokolü olduğu bildirilmiştir. Deneklerin fiziksel teŐvike rağmen elektrikli ızgaradan bant üzerine dönememesi durumunda tükenmiŐ kabul edildi ve egzersizleri sonlandırıldı (165).

3.5. Deney protokolü:

3.5.1. Gruplar:

Sıçanlar her bir grupta 6 sıçan olacak Şekilde altı gruba ayrıldı (n=48).

- 1. Grup:** Kontrol grubu (n:6); Sıçanlara %0,8 oranında tuz içeren standart sıçan yemi ve musluk suyu verildi.
- 2. Grup:** Yüksek Tuz grubu (YT) (n:6); Sıçanlara 7 gün boyunca %4' lk yüksek tuz içeren sıçan yemi ve musluk suyu verildi.
- 3. Grup:** Egzersiz grubu (n:6); Sıçanlara koşu bandında 25 m/dk hızda %5 eğimde günde 30 dakika süreyle 7 gün boyunca egzersiz uygulandı.
- 4. Grup:** LNNA grubu (n:6); Sıçanlara 7 gün boyunca içme suyunda 50 mg/L konsantrasyonda LNNA ve standart sıçan yemi verildi.
- 5. Grup:** Egzersiz + YT grubu (n:6); Sıçanlara koşu bandında 25 m/dk hızda %5 eğimde günde 30 dakika süreyle 7 gün boyunca egzersiz uygulandı ve %4' lk yüksek tuz içeren sıçan yemi verildi.

6. **Grup:** Egzersiz + LNNA grubu (n:6); Koşu bandında 25 m/dk hızda %5 eğimde günde 30 dakika süreyle 7 gün boyunca egzersiz uygulanan deneklere içme suyunda 50 mg/L konsantrasyonda LNNA verildi.
7. **Grup:** LNNA + YT grubu (n:6); Sıçanlara 7 gün boyunca içme suyunda 50 mg/L konsantrasyonda LNNA ve %4 yüksek tuz içeren sıçan yemi verildi.
8. **Grup:** Egzersiz + YT + LNNA grubu (n:6); Koşu bandında 25 m/dk hızda %5 eğimde günde 30 dakika süreyle 7 gün boyunca egzersiz uygulanan deneklere %4' lük yüksek tuz içeren sıçan yemi ve içme suyunda 50 mg/L konsantrasyonda LNNA uygulandı.

3.5.2. Kan Basıncı Ölçümleri:

Sıçanların, deneyin 0. ve 7. günlerinde kuyruktan indirekt tail cuff yöntemi ile sistolik kan basıncı ölçümleri yapıldı (MAY BPHR 9610-PC TAIL-CUFF Indirect Blood Pressure Recorder, Ankara, Türkiye). Kuyruktaki arterlerden geçen kan akımının kısa bir süreliğine kesilmesi için havayla şişirilebilen, halka şeklindeki bir manşet (*cuff*) kullanıldı. Belli basınç sağlayacak düzeyde şişirilen manşetin otomatik olarak yavaşça söndürülmesiyle kan akımının tekrar başlaması sağlandı. Bu sırada, yine halka şeklindeki basınç probuyla belirlenebilen pulsasyonun basınç değeri saptandı. Bu yöntemdeki kan basıncının ölçüm prensibi insandaki kan basıncını kol arterinden ölçme yöntemindekiyle benzerdir. Kuyruk arterlerindeki pulsasyonların daha kolay algılanması için hayvanlar her kan basıncı ölçümünden önce ısıtıldı ve arterlerin genişlemesi sağlandı. Bilinci açık deneklerin ölçümleri sessiz laboratuvar ortamında yaklaşık 20 dakikalık dinlenme periyodunun ardından, düzenli sinyal sesinin alındığı anda yapıldı. Alınan sistolik kan basıncı değerleri bilgisayara kayıt edildi. Her rattan 3 ölçüm alınarak sistolik kan basıncı ortalamaları hesaplandı.

3.5.3. İdrar Örneklerinin Toplanması:

Sıçanlar deney protokolünün son gününde metabolik kafeslere alındı ve 24 saat boyunca içtikleri su ve çıkardıkları idrar miktarları tespit edildi. 24 saatlik idrar toplanacak kaplara 0,1 ml 6 N HCL eklendi ve idrarlar güneş ışığından korunarak toplandı. İdrar örnekleri 1,5 ml'lik Eppendorf tüplerine konularak biyokimyasal ölçümleri yapılmak üzere -20⁰C de muhafaza edildi.

3.5.4. Kan Örneklerinin Toplanması:

Deney sonunda sıçanlardan hafif eter anestezisi altında kalpten direkt olarak 5-8 ml kan alındı. Alınan kan örnekleri, kuru biyokimya tüplerine konularak 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi (NÜVE 1200), elde edilen serum örnekleri 1,5 ml' lik Eppendorf tüplerine konularak serumda biyokimyasal ölçümler yapılmak üzere ölçüm gününe kadar -20⁰C de çalışma gününe kadar saklandı.

3.5.5. Cerrahi Uygulamalar:

Deney sonunda sıçanlardan hafif eter anestezisi altında intrakardiyak kan alındı ve denekler dekapite edildi.

3.6. Biyokimyasal Analizler:

3.6.1. Serum ve İdrarda Na⁺, Kreatinin ve Üre Ölçümleri:

Serum ve idrar örneklerinde Na⁺, üre ve kreatinin düzeyleri otoanalizör (ROCHE COBAS 6000) kullanılarak ölçüldü.

3.6.2. Su Dengesinin Hesaplanması:

Metabolik kafeslere alınan sıçanların 24 saatlik su alımı ve idrar miktarı ölçülerek sıçanların su dengeleri (alınan su miktarı- idrar miktarı = su dengesi) hesaplandı. Toplanan idrar ve kan örneklerinden elde edilen veriler kullanılarak;

$$UFR (\text{İdrar akım hızı}) = \text{idrar hacmi} / 1440$$

$$C_{Na} (\text{Sodyum klirensi}) = \text{İdrar sodyumu} \times \text{İdrar akım hızı} / \text{Plazma sodyumu}$$

$$GFH (\text{Glomerüler filtrasyon hızı}) = (\text{İdrar kreatinini} / \text{Plazma kreatinini}) \times \text{İdrar akım hızı}$$

$$FE_{Na} (\text{Fraksiyonel sodyum atılımı}) = (\text{Plazma kreatinin} \times \text{İdrar sodyumu}) / (\text{Plazma sodyumu} \times \text{İdrar kreatinini}) \times 100$$

İdrar akım hızı, günlük sodyum atılımı, glomerüler filtrasyon hızı, sodyum klirensi ve fraksiyonel sodyum atılımı hesaplandı.

3.6.3. İdrar Dopamin Düzeyleri Ölçümü

Dopaminin idrarla atılımlarının ölçümü için 24 saatlik idrar örnekleri toplanıp ve -20°C'de saklandı. Ölçümler HP Agilent marka HPLC ve elektrokimyasal dedektör kullanılarak yapıldı. Örneklerin hazırlanması 3 mL örneğe 6 mL hegzan eklendi daha sonra vortekslendi ve santrifüj edildi. Altta kalan organik faz atıldı, kalan kısma 4 mL etil asetat eklendi yeniden vortekslendi, santrifüj edildi ve organik faz atıldı. Elde edilen elüentten 1,5 mL alındı ve bazik ortamda ekstraksiyon yapıldı. İdrar dopamin düzeyleri kimyasal dedektör ve yüksek basınçlı likid kromatografi cihazı (HPLC) kullanılarak Düzen Laboratuvarlar grubu tarafından ölçüldü.

3.6.4. Serum TAS, TOS ve OSİ Ölçümleri:

3.6.4.1. TAS Ölçümü:

Plazmada antioksidan moleküller etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki oluşmaktadır. Bu sinerjik etkiye örnek olarak; glutathionun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesi verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir (166).

Serum TAS seviyeleri Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntemle ölçüldü. Serumdaki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS (Etilbenzotiazolin Sulfonik Asit) katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikal antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır (166). Serumda bulunan antioksidanlar konsantrasyonları oranında lacivert-yeşil renkli ABTS⁺ radikalini renksiz ABTS formuna indirir. Bu reaksiyon spektrofotometrik yöntemle monitorize edilebilir ve reaksiyon hızı örnekteki TAS miktarıyla ters orantılıdır. 660 nm dalga boyunda ölçülen absorban değişimi örneğin total antioksidan düzeyi ile ilişkilidir. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equiv. /L olarak ifade edilir (166).

3.6.4.2. TOS Ölçümü:

TOS ölçümü Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik yöntem ile yapıldı (167). Bu metod örneklerin içerdiği oksidan moleküllerinin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanmaktadır. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Ölçüm hidrojen peroksit (H₂O₂) ile kalibre edilir ve sonuçlar litrede mikromolar H₂O₂ eşivalanı (µmol H₂O₂ equiv/L) olarak verilir (167).

3.6.4.3. OSİ Hesaplanması:

Oksidatif stres, prooksidan-antioksidan dengenin prooksidan yönüne kaymasıdır. Oksidatif stres, serbest radikal üretiminin artışı ve/veya antioksidan savunma sisteminin azalması sonucu olabilir. Bu nedenle, oksidatif stres belirteci olarak hem total oksidan durumu hem de total antioksidan durumu gösteren parametrelerin araştırılması gerekmektedir. Örneklerin oksidatif stres indeksi, örneklerin toplam oksidan status düzeylerinin, örneklerin toplam antioksidan status oranına yüzdesi olarak belirtilir.

$OSİ = \frac{TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L})}{TAS (\mu\text{mol Trolox equivalent/L})} \times 100$ şeklinde hesaplandı. OSİ değerinin 1' den büyük olması durumuna oksidatif stres olarak değerlendirildi.

Serumlar 1 ay -20 °C' de saklandı ve yukarıdaki prosedüre göre Vital Scientific marka tam otomatik biyokimya otoanalizöründe kolorimetrik yöntemle Rel Assay Laboratuvarı, Gaziantep'te çalışıldı. TAS için RL 0017 TOS için RL 0024 kodlu Rel Assay kitleri kullanıldı.

3.7. İstatistiksel analiz:

Elde edilen veriler ortalama \pm standart hata (SH) olarak belirtildi. İstatistiksel farklar bağımsız gruplarda "independent student-t" testleri ile hesaplandı. Aynı grubun 0. ve 7. günlerde ki değerleri arasındaki fark değerlendirmek için "paired student-t test" kullanıldı. Elde edilen sonuçların yorumlanmasında Student's t testi kullanıldı ve $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

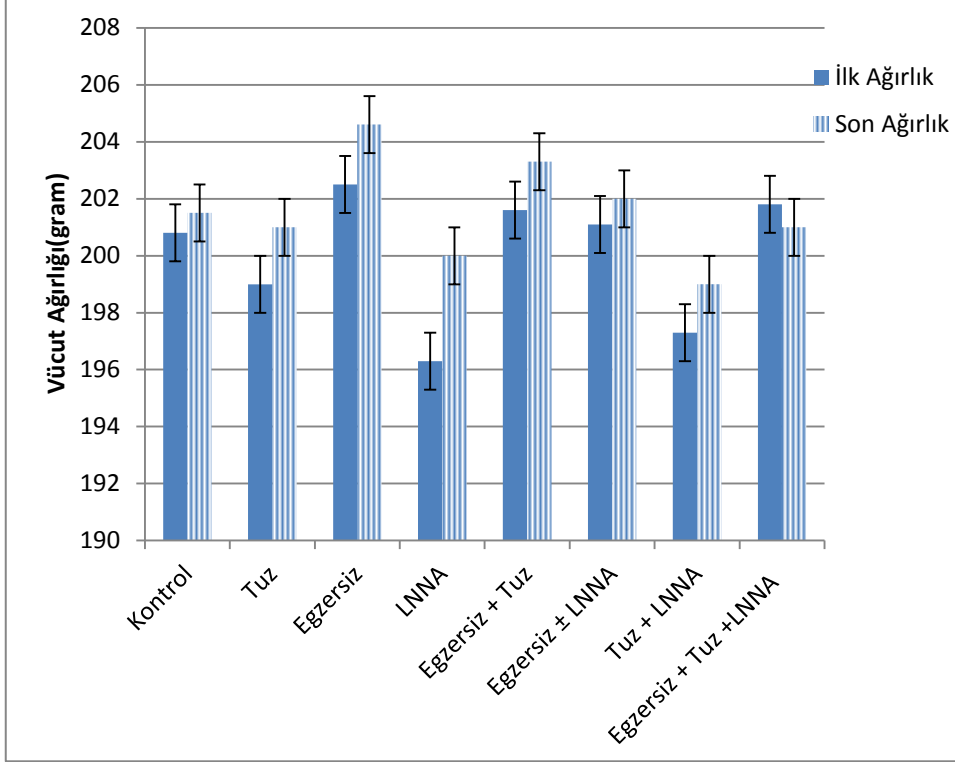
4.1. Deneklerin Gelişimleri:

Grupların 7 günlük ortalama ağırlık değişimleri izlendi. Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için ilk ağırlıklar ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $200,8 \pm 2,9$, $199 \pm 2,99$, $202,5 \pm 3,69$, $196,3 \pm 2,95$, $201,6 \pm 4,25$, $201,1 \pm 3,4$, $197,3 \pm 3,3$ ve $201,8 \pm 3,95$ gram; son ağırlıkları ise ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $201,5 \pm 3,1$, $201 \pm 7,7$, $204,6 \pm 3,9$, $200 \pm 3,7$, $203,3 \pm 3,7$, $202 \pm 2,8$, $199 \pm 3,8$ ve $201 \pm 4,6$ gram olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.1. Grupların ilk ağırlık ve son ağırlık değerleri karşılaştırılması.

	İlk Ağırlık	Son Ağırlık
Kontrol (n=6)	$200,8 \pm 2,9$	$201,5 \pm 3,1$
Tuz (n=6)	$199 \pm 2,99$	$201 \pm 3,1$
Egzersiz (n=6)	$202,5 \pm 3,69$	$204,6 \pm 3,94$
LNNA (n=6)	$196,3 \pm 2,95$	$200 \pm 3,7$
Egzersiz + Tuz (n=6)	$201,6 \pm 4,25$	$203,3 \pm 3,76$
Egzersiz + LNNA (n=6)	$201,1 \pm 3,4$	$202 \pm 2,89$
Tuz + LNNA (n=6)	$197,3 \pm 3,3$	$199 \pm 3,83$
Egzersiz + Tuz + LNNA (n=6)	$201,8 \pm 3,95$	$201 \pm 4,68$

Grupların ilk ve son ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Şekil1, Tablo1).



Şekil 4.1. Grupların ilk ağırlık ve son ağırlık değerleri karşılaştırılması.

4.2. Kan Basınçları:

Deneklerin sistolik kan basınçları tüm gruplarda Tail cuff cihazı kullanılarak ölçüldü. Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için başlangıç sistolik kan basınçları ortalama \pm standart hata (SH) olmak üzere sırasıyla $127,33 \pm 1,1$, $128,88 \pm 1,15$, $128,42 \pm 1,12$, $125,48 \pm 2,32$, $128,08 \pm 0,95$, $128,40 \pm 1,92$, $128,53 \pm 2,41$ ve $127,17 \pm 2,01$ mmHg olarak ölçülmüştür. Deneklerin başlangıç kan basınçları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Şekil 2, Tablo 2).

Tablo 4.2. Grupların deney başlarken ölçülen ve deney sonlanırken ölçülen kan basıncı değerleri karşılaştırılması.

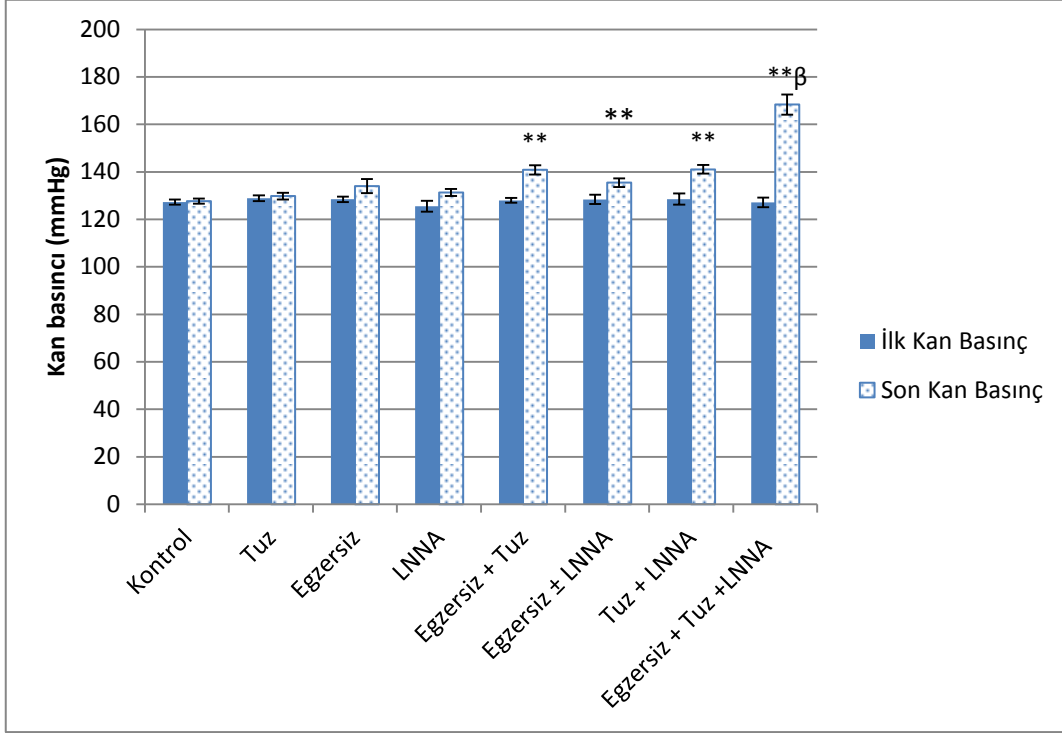
	İlk Kan Basıncı	Son Kan Basıncı
Kontrol (n=6)	127,33 ± 1,1	127,70 ± 1,1
Tuz (n=6)	128,88 ± 1,15	129,86 ± 1,4
Egzersiz (n=6)	128,42 ± 1,12	134,92 ± 2,93
LNNA (n=6)	125,48 ± 2,32	131,30 ± 1,44
Egzersiz + Tuz (n=6)	128,08 ± 0,95	140,85 ± 1,96**
Egzersiz + LNNA (n=6)	128,40 ± 1,92	135,45 ± 1,79**
Tuz + LNNA (n=6)	128,53 ± 2,41	141,08 ± 1,84**
Egzersiz + Tuz + LNNA (n=6)	127,17 ± 2,01	168,38 ± 4,25** ^β

**Grup içinde başlangıç kan basıncı değerlerine göre P<0,05

^β Diğer uygulama yapılan gruplara göre P<0,05

Deney sonunda Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için son kan basınçları ortalama ± standart hata (SH) olmak üzere sırasıyla 127,70 ± 1,1, 129,86 ± 1,4, 134,92 ± 2,93, 131,30 ± 1,44, 140,85 ± 1,96, 135,42 ± 1,79, 141,08 ± 1,84 ve 168,38 ± 4,25 mmHg olarak ölçülmüştür.

Tek başına şiddetli egzersiz, yüksek tuz veya LNNA uygulanan grupların son kan basıncı değerleri grupların kendi başlangıç kan basıncı değerleri ile karşılaştırıldığında grupların kan basıncı değerlerinin bu uygulamalardan etkilenmediği tespit edilmiştir.



Şekil 4.2. Grupların deney başlarken ölçülen ve deney sonlanırken ölçülen kan basıncı değerleri karşılaştırılması.

**Grup içinde başlangıç kan basıncı değerlerine göre $P < 0,05$

^β Diğer uygulama yapılan gruplara göre $P < 0,05$

Egzersiz+Tuz, Egzersiz+LNNA ve LNNA+Yüksek Tuz uygulanan grupların son kan basıncı değerlerinin ilk kan basıncı değerlerine göre anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur. Tek başına yüksek tuzlu diyet, kan basıncını anlamlı şekilde etkilemezken yüksek tuzlu diyetin; LNNA veya egzersiz ile birlikte uygulanması kan basıncını artırmıştır aynı şekilde tek başına LNNA'nın 7 gün uygulanması kan basıncını anlamlı şekilde etkilemezken yüksek tuzlu diyet veya egzersiz ile birlikte uygulanmasının ılımlı kan basıncı artışına sebep olduğu görülmüştür. Ayrıca şiddetli egzersiz, yüksek tuz ve LNNA' nın birlikte uygulanması kan basıncı değerlerini diğer gruplara göre anlamlı şekilde artırdığı tespit edilmiştir (Şekil 2, Tablo 2).

4.3. Su Alımı, İdrar Miktarı ve Su Dengeleri Üzerine Etkiler

Denekler deneyin son gününde metabolik kafeslere alındılar. Bu kafeslerde 24 saatlik su alımları ve idrar miktarları tespit edilerek su dengeleri hesaplandı.

Tablo 4.3. Grupların 24 saatlik su alımı, idrar miktarı ve su dengesi verileri karşılaştırılması.

	24 Saatlik İçilen Su Miktarı	24 Saatlik İdrar Miktarı	Su Dengesi
Kontrol (n=6)	31 ± 1,2	9,3 ± 1,2	21,6 ± 0,3
Tuz (n=6)	36,5 ± 0,89 * [€]	7,67 ± 0,42 ^{€**}	28,8 ± 1,14 ***
Egzersiz (n=6)	34 ± 2,35	8 ± 1,03	26 ± 1,9
LNNA (n=6)	34,5 ± 1,38	6,17 ± 0,49 ^{*#^Ω*}	28,3 ± 1,58 ^{*#^Ω*}
Egzersiz + Tuz (n=6)	30 ± 2,24	8 ± 0,37	22 ± 2,03
Egzersiz + LNNA (n=6)	32,33 ± 2,14	8,01 ± 0,6	24,1 ± 1,84
Tuz + LNNA (n=6)	30,8 ± 2,51	11,5 ± 1,36	19,33 ± 2,17
Egzersiz + Tuz + LNNA (n=6)	33,67 ± 2,07	12,33 ± 1,84	22,8 ± 1,8

* Kontrol grubuna göre P<0,05

[€]Egzersiz ve tuz uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

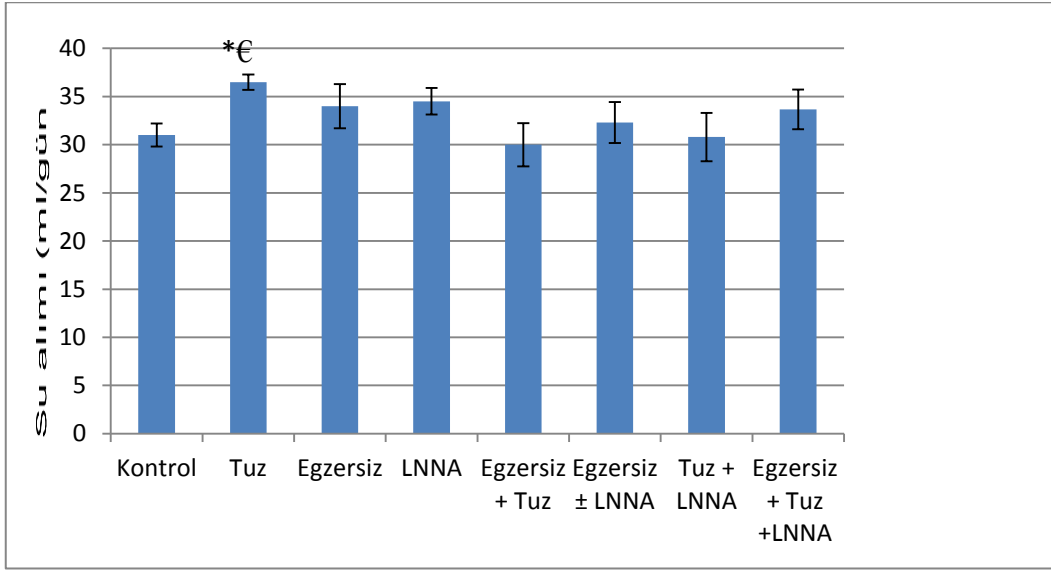
^Ω Egzersiz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

Tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

**Egzersiz, tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

4.3.1. Günlük Su Alımı:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için 24 saatlik su alımları ortalama ± standart hata (SH) olarak sırasıyla 31 ± 1,2, 36,5 ± 0,89, 34 ± 2,35, 34,5 ± 1,38, 30 ± 2,24, 32,33 ± 2,14, 30,8 ± 2,51 ve 33,67 ± 2,07 ml olarak bulundu.



Şekil 4.3. Grupların 24 saatlik su alımı grafiği karşılaştırılması.

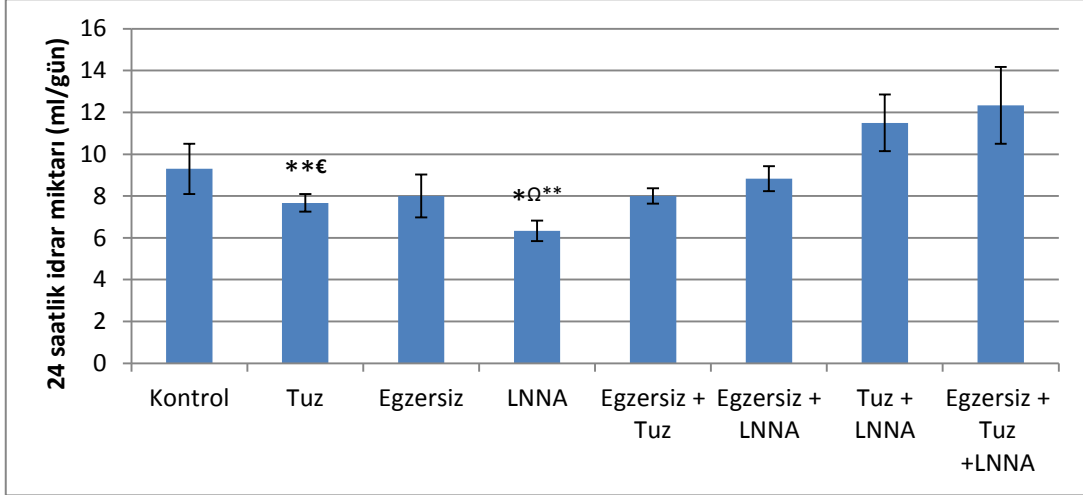
* Kontrol grubuna göre $P < 0,05$

€ Egzersiz ve tuz uygulamaları yapılan gruba göre $P < 0,05$

Egzersiz veya LNNA'nın tek başına veya birlikte uygulanması 24 saatlik su alımlarını etkilememiştir. Yüksek tuzlu diyetin tek başına uygulanması 24 saatlik su alımını hem kontrol hem de yüksek tuz ve egzersiz uygulanan gruba göre anlamlı şekilde artırmıştır. Ancak yüksek tuzlu diyetin egzersiz ve/veya LNNA ile birlikte uygulanması 24 saatlik su alımını etkilememiştir (Şekil 3, Tablo 3).

4.3.2. Günlük İdrar Miktarı:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için 24 saatlik idrar miktarı ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $9,3 \pm 1,2$, $7,67 \pm 0,42$, $8 \pm 1,03$, $6,17 \pm 0,49$, $8 \pm 0,37$, $8,01 \pm 0,6$, $11,5 \pm 1,36$ ve $12,33 \pm 1,84$ ml/gün olarak bulundu.



Şekil 4.4. Grupların 24 saatlik idrar miktarı grafiği karşılaştırılması.

* Kontrol grubuna göre P<0,05

€ Egzersiz ve tuz uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

Ω Egzersiz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

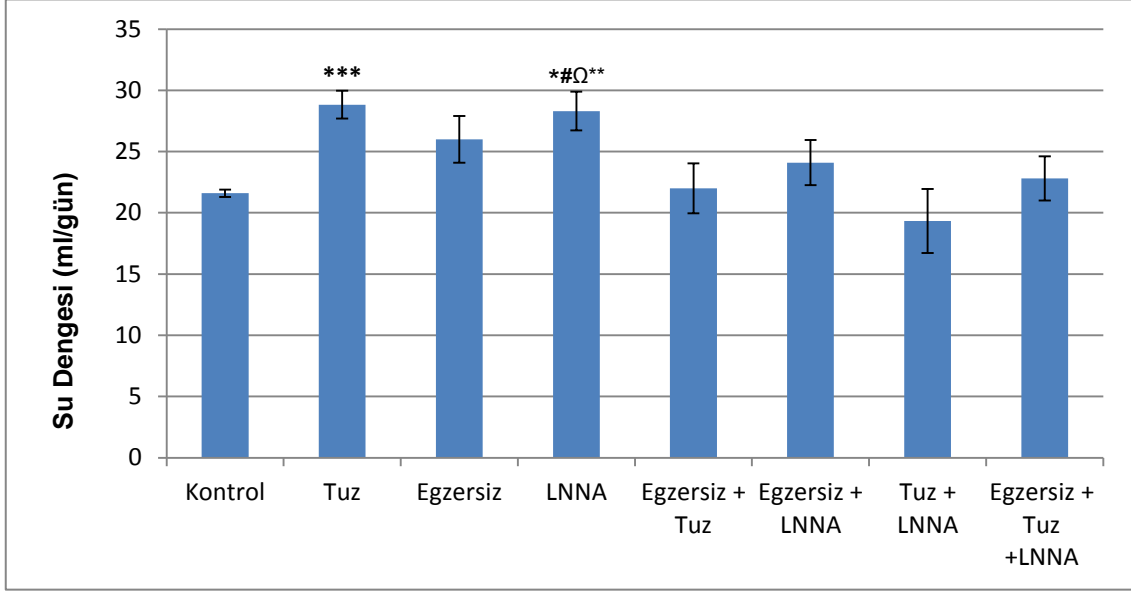
Tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

**Egzersiz, tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

LNNA'nın tek başına uygulanması hem kontrol grubuna hem de LNNA'nın egzersiz ve/veya tuz ile birlikte uygulandığı gruba göre 24 saatlik idrar miktarını azalttığı tespit edilmiştir. Yüksek tuzlu diyetin tek başına uygulandığı grubun 24 saatlik idrar miktarı egzersiz ve LNNA ile birlikte uygulandığı gruplara göre düşük bulunmuştur. Ancak tek başına egzersiz uygulaması ve egzersizin, tuz ve/veya LNNA ile birlikte uygulanması 24 saatlik idrar miktarını etkilememiştir (Şekil 4.4, Tablo 4.3).

4.3.3. Su Dengesi:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için su dengesi ortalama ± standart hata (SH) olarak sırasıyla $21,6 \pm 0,3$; $28,8 \pm 1,14$; $26 \pm 1,9$; $28,3 \pm 1,58$; $22 \pm 2,03$; $24,1 \pm 1,84$; $19,33 \pm 2,17$ ve $22,8 \pm 1,8$ olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.5. Grupların 24 saatlik su dengesi grafiği karşılaştırılması.

* Kontrol grubuna göre $P < 0,05$

€ Egzersiz ve tuz uygulamaları yapılan gruba göre $P < 0,05$

Tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre $P < 0,05$

**Egzersiz, tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre $P < 0,05$

Su dengesi, 24 saatlik su alımından idrar miktarı çıkarılarak hesaplanmaktadır. Sadece yüksek tuz uygulaması 24 saatlik su alımını artırırken idrar miktarını azaltmıştır, bu yüzden su dengesini kontrol ve yüksek tuzun; egzersiz ve LNNA ile birlikte uygulandığı gruplara göre artırmıştır. Yüksek tuz uygulamasının su dengesini artırmasının, vücutta su-tuz tutulumuna sebep olduğunu düşünebiliriz. Tek başına LNNA uygulaması ise 24 saatlik su alımını değiştirmezken idrar miktarını belirgin derecede azaltmıştır. Sadece LNNA uygulanan grubun su dengesi, kontrol ve LNNA' nın tuz ve/veya egzersiz ile birlikte uygulandığı gruplara göre artmış, vücutta su-tuz tutulumu meydana gelmiştir. Ancak egzersiz uygulaması hem tek başına hem de tuz ve/veya LNNA uygulamalarıyla birlikte uygulandığında su dengesini değiştirmemiştir.

4.4. Serum Kreatinin ve Üre, İdrar Kreatinin ve Üre Değerleri

Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen mililitredeki kreatinin ve üre konsantrasyonu ile deneklerden alınan kan örneklerinden ölçülen serum üre kreatinin değerleri hesaplandı.

Tablo 4.4. Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen mililitredeki kreatinin ve üre konsantrasyonu ile deneklerden alınan kan örneklerinden ölçülen serum üre kreatinin değerleri karşılaştırılması.

	Serum Kreatinin	Serum Üre	İdrar Üre	İdrar Kreatinin
Kontrol (n=6)	0,38 ± 0,02	43,5 ± 1,8	59,85 ± 4,5	0,54 ± 0,07
Tuz (n=6)	0,37 ± 0,02	45,8 ± 6,36	52,04 ± 4,68	0,56 ± 0,03
Egzersiz (n=6)	0,32 ± 0,02	46,87 ± 2,63	60,59 ± 6,89	0,69 ± 0,06
LNNA (n=6)	0,33 ± 0,01	48,21 ± 4,66	46,27 ± 3,74	0,45 ± 0,04
Egzersiz + Tuz (n=6)	0,39 ± 0,02 ^β	45,92 ± 1,58	60,35 ± 4,08	0,73 ± 0,08 ^{*#}
Egzersiz + LNNA (n=6)	0,38 ± 0,02	45,45 ± 2,94	55,85 ± 3,02	0,61 ± 0,35 [£]
Tuz + LNNA (n=6)	0,36 ± 0,02	45,95 ± 1,08	67,3 ± 3,8 ^{£##}	0,71 ± 0,03 ^{*£#}
Egzersiz + Tuz + LNNA (n=6)	0,37 ± 0,01 ^β	43,18 ± 3,56	51,17 ± 5,08	0,58 ± 0,05

* Kontrol grubuna göre P<0,05

Tuz uygulanan gruba göre P<0,05

£ LNNA uygulanan gruba göre P<0,05

β Egzersiz uygulanan gruba göre P<0,05

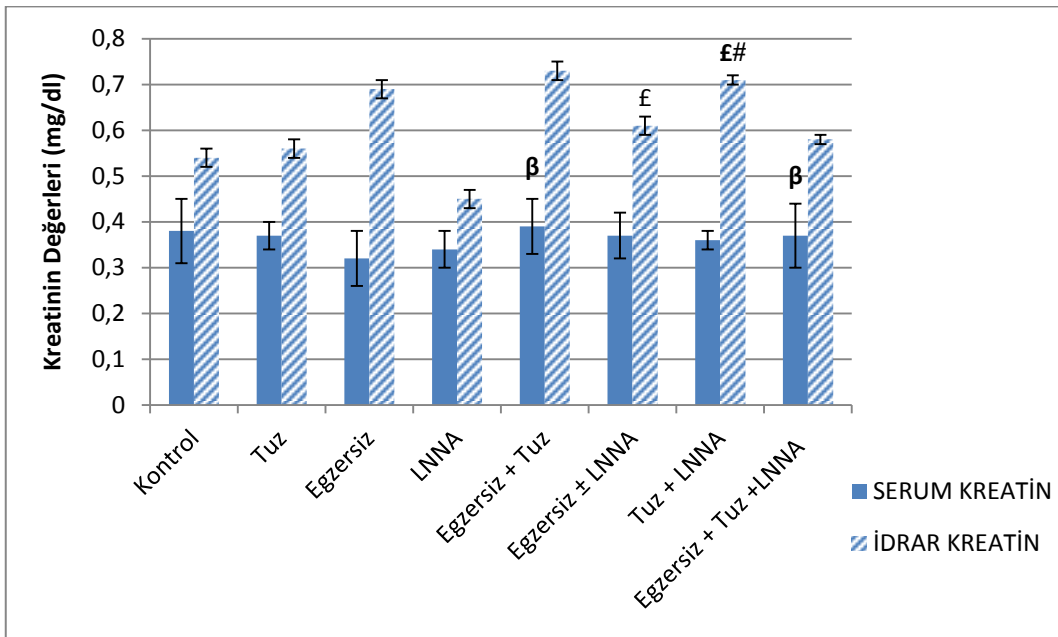
**Egzersiz, tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

4.4.1. Serum Kreatinin Değerleri:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için serum kreatinin düzeyleri ortalama ± standart hata (SH) olarak sırasıyla 0,38 ± 0,02;

0,37 ± 0,02; 0,32 ± 0,02; 0,33 ± 0,01; 0,39 ± 0,02; 0,38 ± 0,02; 0,36 ± 0,02 ve 0,37 ± 0,01 olarak tespit edilmiştir.

LNNA ve yüksek tuzlu diyetin ayrı ayrı ve birlikte uygulanmaları serum kreatinin değerlerini etkilemediği görülmüştür. Egzersiz tek başına uygulandığında serum kreatinin değerleri tuz ile birlikte veya tuz ve LNNA ile birlikte uygulandığı gruplara göre düşük bulunmuştur. Ancak bu uygulamalar kontrol grubuna göre serum kreatinin değerlerini anlamlı şekilde etkilememiştir.



Şekil 4.6. Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen mililitredeki kreatinin ve serum kreatinin değerleri karşılaştırılması.

Tuz uygulanan gruba göre P<0,05

β Egzersiz uygulanan gruba göre P<0,05

£ LNNA uygulanan gruba göre P<0,05

4.4.2. İdrar Kreatinin Değerleri:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için 24 saatlik idrarda kreatinin düzeyleri ortalama ± standart hata (SH) olarak sırasıyla 0,54 ±

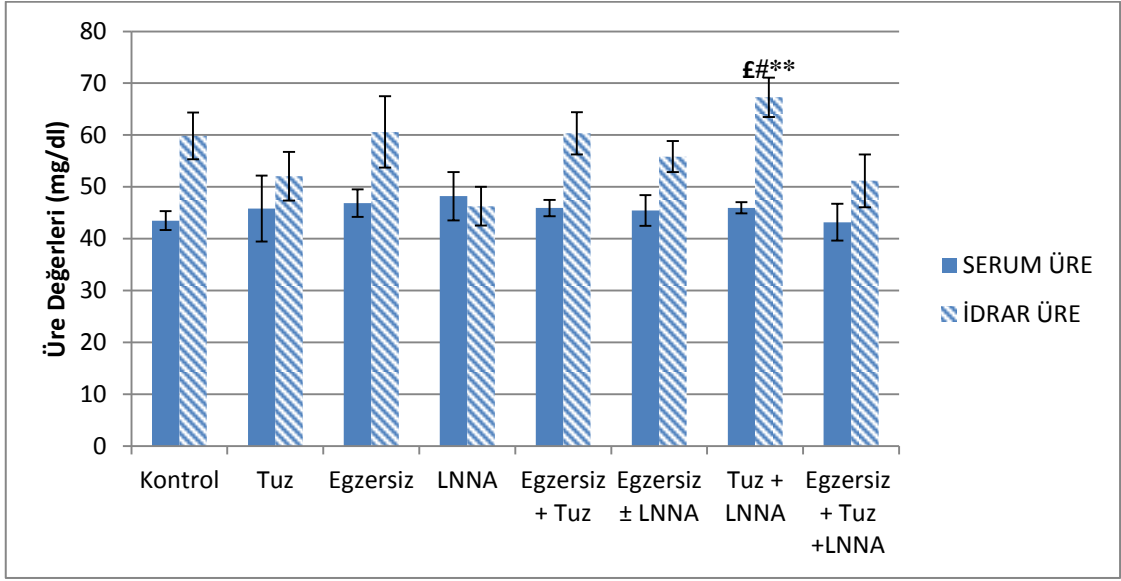
0,07; $0,56 \pm 0,03$; $0,69 \pm 0,06$; $0,45 \pm 0,04$; $0,73 \pm 0,08$; $0,61 \pm 0,35$; $0,71 \pm 0,03$ ve $0,58 \pm 0,05$ mg/dL olarak tespit edilmiştir.

Yüksek tuzlu diyet ve LNNA 'nın tek başlarına uygulanmaları 24 saatlik idrarda kreatinin düzeylerini etkilememiştir. Ancak yüksek tuzlu diyet ve LNNA' nın birlikte uygulanan grubun kreatinin düzeyleri tek başına yüksek tuzlu diyet veya LNNA uygulanan grupların kreatinin düzeylerinden yüksek bulunmuştur.

Egzersiz uygulaması tek başına 24 saatlik idrarda kreatinin düzeylerini artırmıştır ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak yüksek tuzlu diyet ile egzersizin birlikte uygulandığı grubun idrarda ölçülen kreatinin değerleri kontrol ve sadece yüksek tuzlu diyet uygulanan gruplara göre yüksek bulunmuştur. LNNA ile birlikte egzersiz uygulaması sadece LNNA uygulanan gruba göre yüksek bulunmuştur. Ancak egzersizin, LNNA ve yüksek tuzlu diyet ile birlikte uygulanması 24 saatlik idrarda kreatinin düzeylerini etkilememiştir.

4.4.3. Serum Üre Değerleri:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için serum üre düzeyleri ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $43,5 \pm 1,8$; $45,8 \pm 6,36$; $46,87 \pm 2,63$; $48,21 \pm 4,66$; $45,92 \pm 1,58$; $45,45 \pm 2,94$; $45,95 \pm 1,08$ ve $43,18 \pm 3,56$ mg/dL olarak tespit edilmiştir. Yapılan uygulamalar serum üre değerlerini etkilememiştir.



Şekil 4.7. Deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen üre ve serum üre kreatinin değerleri karşılaştırılması.

Tuz uygulanan gruba göre $P < 0,05$

£ LNNA uygulanan gruba göre $P < 0,05$

**Egzersiz, tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre $P < 0,05$

4.4.4. İdrar Üre Değerleri:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için 24 saatlik idrarda hesaplanan üre düzeyleri ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $59,85 \pm 4,5$; $52,04 \pm 4,68$; $60,59 \pm 6,89$; $46,27 \pm 3,74$; $60,35 \pm 4,08$; $55,85 \pm 3,02$; $67,3 \pm 3,8$ ve $51,17 \pm 5,08$ olarak hesaplandı.

Yüksek tuz, LNNA veya egzersizin tek başlarına uygulanmaları idrar üre düzeylerini etkilemezken; LNNA ve yüksek tuzlu diyetin birlikte uygulandığı grubun idrar üre düzeyleri ayrı ayrı uygulandıkları gruplara göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca LNNA ve yüksek tuzlu diyetin birlikte uygulandığı grubun idrar üre düzeyleri egzersiz ile birlikte uygulandıkları gruba göre de yüksektir,

ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında idrar üre değerleri bu uygulamalardan etkilenmemiştir.

4.5. Serum Sodyum ve İdrar Sodyum Değerleri

Tablo 5: Deneklerin serum sodyum değerleri ve deneklerden toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden ölçülen mililitredeki sodyum konsantrasyonu karşılaştırılması.

	Serum Sodyum Değerleri	İdrar Sodyum Değerleri
Kontrol (n=6)	144,1 ± 0,6	0,77 ± 0,1
Tuz (n=6)	143,67 ± 0,92	0,76 ± 0,08
Egzersiz (n=6)	143,83 ± 0,17	0,86 ± 0,11
LNNA (n=6)	143,17 ± 0,7	0,72 ± 0,20
Egzersiz + Tuz (n=6)	143 ± 0,63	0,78 ± 0,08
Egzersiz + LNNA (n=5)	144,17 ± 0,4	1,69 ± 0,34
Tuz + LNNA (n=6)	144 ± 1	1,81 ± 0,12 ^{*# £}
Egzersiz + Tuz + LNNA (n=6)	143,33 ± 1,23	3,23 ± 0,45 ^{*#£#β€∞}

* Kontrol grubuna göre P<0,05

Tuz uygulanan gruba göre P<0,05

£ LNNA uygulanan gruba göre P<0,05

β Egzersiz uygulanan gruba göre P<0,05

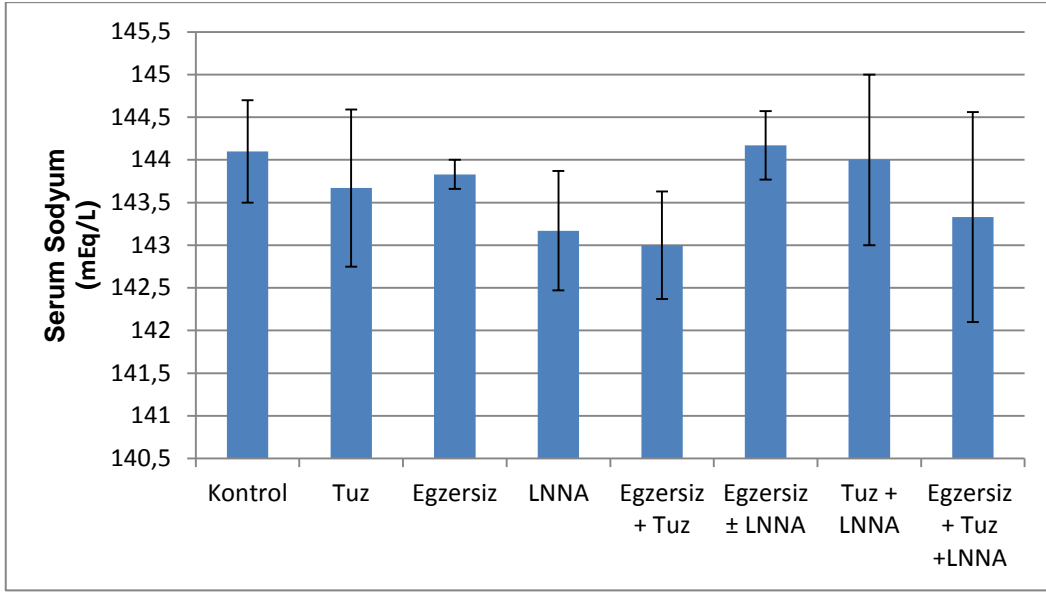
€ Egzersiz ve tuz uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

* Egzersiz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

∞ Tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre P<0,005

4.5.1. Serum Sodyum Değerleri:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için serum sodyum değerleri ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $144,1 \pm 0,6$; $143,67 \pm 0,92$; $143,83 \pm 0,17$; $143,17 \pm 0,7$; $143 \pm 0,63$; $144,17 \pm 0,4$; 144 ± 1 ve $143,33 \pm 1,23$ mEq/L olarak tespit edildi.

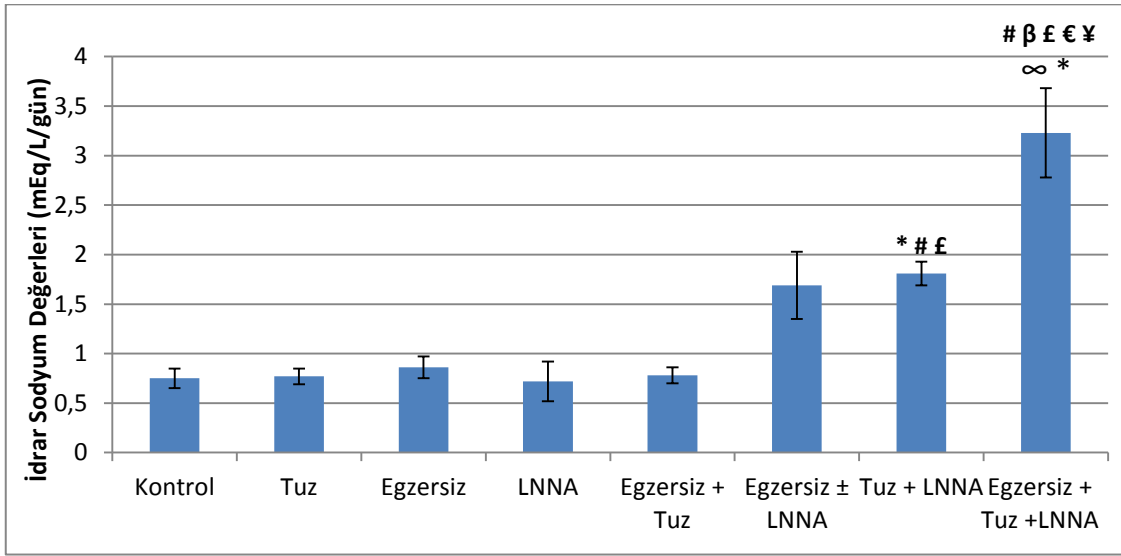


Şekil 4.8. Deneklerin serum sodyum değerleri karşılaştırılması.

Yüksek tuz, egzersiz ve LNNA uygulamaları serum sodyum değerlerini etkilememiştir.

4.5.2. İdrar Sodyum Değerleri:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için 24 saatlik idrar sodyum değerleri ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $0,77 \pm 0,1$; $0,76 \pm 0,08$; $0,86 \pm 0,11$; $0,72 \pm 0,20$; $0,78 \pm 0,08$; $1,69 \pm 0,34$; $1,81 \pm 0,12$ ve $3,23 \pm 0,45$ mEq/L/gün olarak tespit edildi.



Şekil 4.9. Deneklerin idrar sodyum değerleri karşılaştırılması(mEq/L/gün).

* Kontrol grubuna göre P<0,05

Tuz uygulanan gruba göre P<0,05

£ LNNA uygulanan gruba göre P<0,05

β Egzersiz uygulanan gruba göre P<0,05

€ Egzersiz ve tuz uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

* Egzersiz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

∞ Tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

Egzersiz ve yüksek tuzlu diyet ayrı ayrı ve birlikte uygulandıklarında 24 saatlik idrar sodyum değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilememiştir. LNNA uygulaması ise tek başına 24 saatlik idrar sodyum

değerlerini değiştirmeyen LNNA' nın yüksek tuzlu diyet ile birlikte uygulandığı grubun idrar sodyum konsantrasyonları kontrol, LNNA veya yüksek tuzlu diyet uygulanan gruplara göre yüksek bulunmuştur. Yüksek tuzlu diyet verilen deneklerde eř zamanlı LNNA uygulanması idrar sodyum atılımını artırmıştır. Egzersiz, yüksek tuzlu diyet ve LNNA' nın birlikte uygulanan grubun 24 saatlik idrar sodyum değerleri hem kontrol hem de diğer uygulama yapılan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

4.6 Renal Parametreler

Tablo 6: Deneklerin serumda ve idrarda ölçülen biyokimyasal parametreleri kullanılarak hesaplanan CNa: Sodyum klirensi, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, FEN: Fraksiyonel sodyum atılımı, TRFNa: Tübüler sodyum rejeksiyon fraksiyonu konsantrasyonu karşılaştırılması.

	CNa	GFR	%FENa
Kontrol (n=6)	0,0036 ± 0,0006	1,01 ± 0,15	0,36 ± 0,04
Tuz (n=6)	0,0078 ± 0,0003	1,07 ± 0,07	0,35 ± 0,05
Egzersiz (n=6)	0,0041 ± 0,0005	1,55 ± 0,19*	0,27 ± 0,02
LNNA (n=6)	0,0053 ± 0,001	0,92 ± 0,07	0,39 ± 0,1
Egzersiz + Tuz (n=6)	0,0037 ± 0,0004	1,3 ± 0,14	0,29 ± 0,01
Egzersiz + LNNA (n=5)	0,0081 ± 0,001	1,14 ± 0,09	0,76 ± 0,22
Tuz + LNNA (n=6)	0,0086 ± 0,0005* £	1,38 ± 0,06*£#	0,63 ± 0,06*#
Egzersiz + Tuz + LNNA (n=6)	0,014 ± 0,002*£# β €#	1,07 ± 0,09	1,29 ± 0,11*£#β€∞

* Kontrol grubuna göre P<0,05

Tuz uygulanan gruba göre P<0,05

£ LNNA uygulanan gruba göre P<0,05

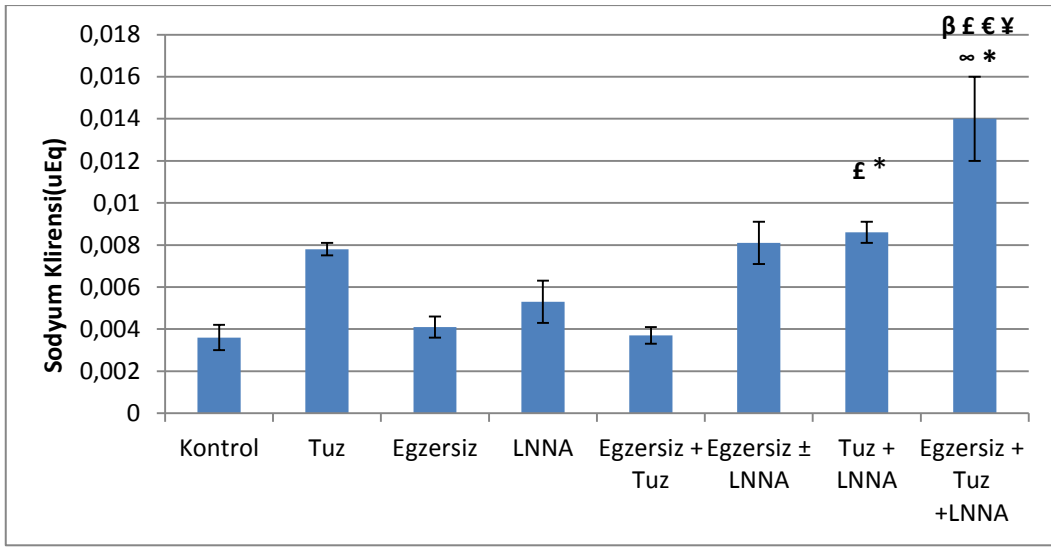
β Egzersiz uygulanan gruba göre P<0,05

€ Egzersiz ve tuz uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

∞ Tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre P<0,05

4.6.1. Sodyum Klirensi (CNa):

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için sodyum klirens değerleri ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $0,0036 \pm 0,0006$; $0,0078 \pm 0,0003$; $0,0041 \pm 0,0005$; $0,0053 \pm 0,001$; $0,0037 \pm 0,0004$; $0,0081 \pm 0,001$; $0,0086 \pm 0,0005$ ve $0,014 \pm 0,002$ uEq olarak hesaplandı.



Şekil 4.10. Deneklerin Sodyum klirensi (CNa) değerleri karşılaştırılması.

* Kontrol grubuna göre $P < 0,05$

£ LNNA uygulanan gruba göre $P < 0,05$

¢ Egzersiz uygulanan gruba göre $P < 0,05$

€ Egzersiz ve tuz uygulamaları yapılan gruba göre $P < 0,05$

¥ Egzersiz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre $P < 0,05$

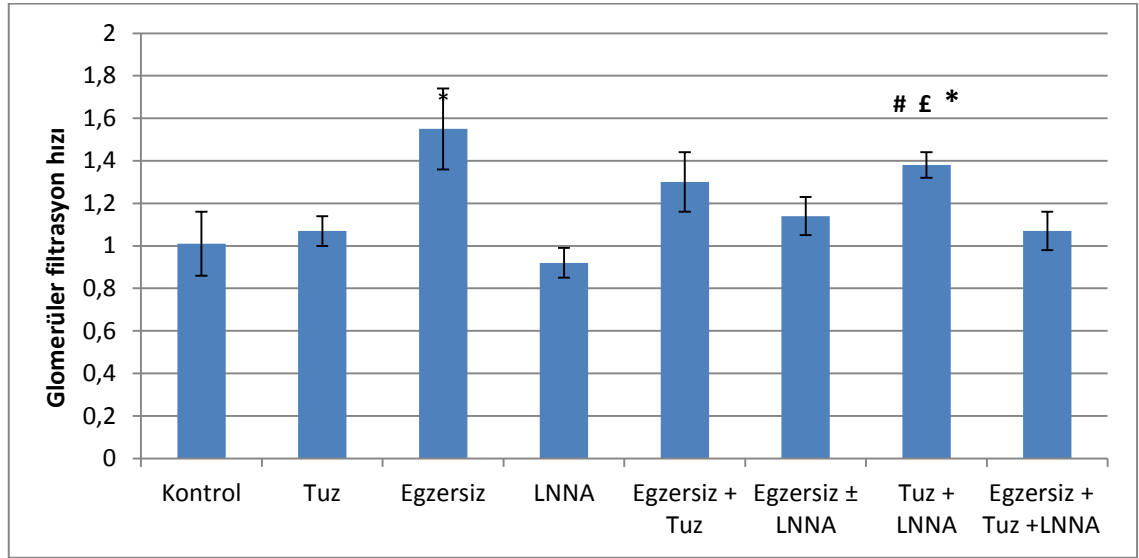
∞ Tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre $P < 0,05$

Egzersiz ve LNNA' nın tek başına veya birlikte uygulanmaları hesaplanan sodyum klirensini istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilememiştir. Yüksek tuzlu diyetin tek başına uygulanması sodyum klirensini anlamlı şekilde etkilemezken; yüksek tuzlu diyetin LNNA ile birlikte uygulanması sodyum klirensini, kontrol ve

tek başına LNNA uygulanan gruplara göre artırmıştır. Yüksek tuzlu diyet ile birlikte egzersiz uygulanması sodyum klirensini istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilememiştir. Ancak yüksek tuzlu diyetin, egzersiz ve LNNA ile birlikte uygulandığı grubun sodyum klirensi tek başına yüksek tuz uygulanan grup hariç diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

4.6.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH):

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz+Tuz, Egzersiz+LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için glomerüler filtrasyon hızı ortalama±standart hata (SH) olarak sırasıyla $1,01 \pm 0,15$; $1,07 \pm 0,07$; $1,55 \pm 0,19$; $0,92 \pm 0,07$; $1,3 \pm 0,14$; $1,14 \pm 0,09$; $1,38 \pm 0,06$ ve $1,07 \pm 0,09$ olarak hesaplandı.



Şekil 4.11. Deneklerin Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerleri karşılaştırılması.

* Kontrol grubuna göre $P < 0,05$

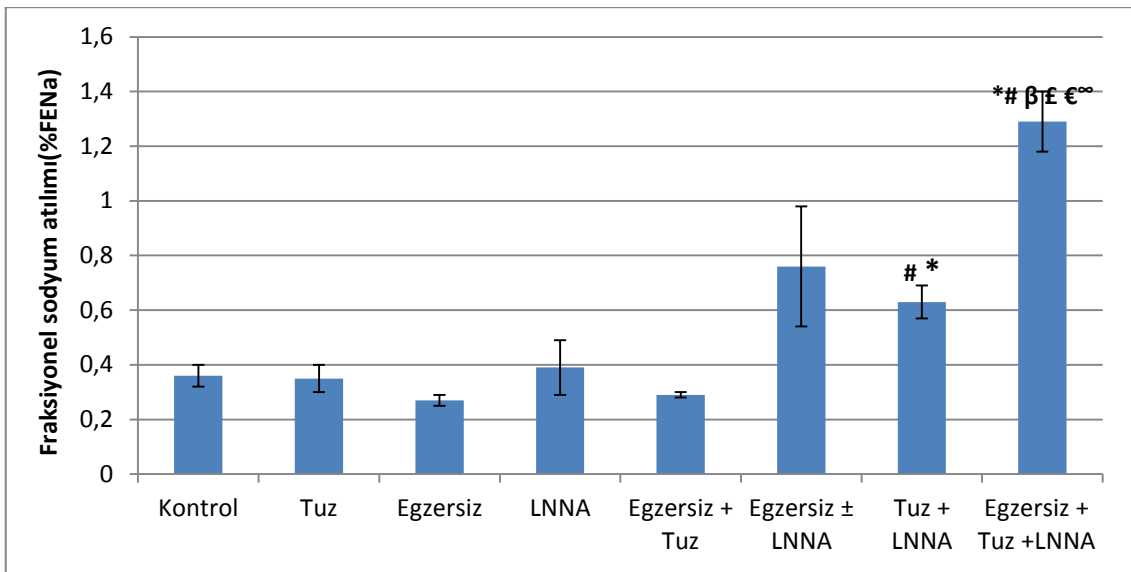
Tuz uygulanan gruba göre $P < 0,05$

£ LNNA uygulanan gruba göre $P < 0,05$

Tek başına yüksek tuz veya LNNA uygulamaları glomerüler filtrasyon hızını etkilemezken yüksek tuz ve LNNA' nın birlikte uygulandığı grubun glomerüler filtrasyon hızı kontrol, tek başına yüksek tuz veya LNNA uygulanan gruplara göre yüksek bulunmuştur. Tek başına egzersiz uygulaması glomerüler filtrasyon hızını kontrol grubuna göre artırırken egzersizin yüksek tuzlu diyet ve/veya LNNA ile birlikte uygulanması glomerüler filtrasyon hızını anlamlı şekilde etkilememiştir.

4.6.3. Fraksiyonel Sodyum Atılımı (%FENa) :

Kontrol, Yüksek Tuz(YT), Egzersiz(E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için %fraksiyonel sodyum atılımı ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $0,36 \pm 0,04$; $0,35 \pm 0,05$; $0,27 \pm 0,02$; $0,39 \pm 0,1$; $0,29 \pm 0,01$; $0,76 \pm 0,22$; $0,63 \pm 0,06$ ve $1,29 \pm 0,11$ olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.12. Deneklerin Fraksiyonel sodyum atılımı (%FENa) yüzde değerleri karşılaştırılması.

* Kontrol grubuna göre $P < 0,05$

Tuz uygulanan gruba göre $P < 0,05$

£ LNNA uygulanan gruba göre $P < 0,05$

° Egzersiz uygulanan gruba göre $P < 0,05$

€ Egzersiz ve tuz uygulamaları yapılan gruba göre $P < 0,05$

° Tuz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre $P < 0,05$

Tek başına yüksek tuzlu diyet, LNNA veya egzersiz uygulamaları % fraksiyonel sodyum atılımını etkilememiştir. Egzersizin yüksek tuzlu diyet veya

LNNA ile birlikte uygulanması %fraksiyonel sodyum atılımını istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmamıştır. Yüksek tuzlu diyetin LNNA ile birlikte uygulandığı grubun %fraksiyonel sodyum atılım değerleri kontrol ve sadece yüksek tuzlu diyet uygulanan gruplara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yüksek tuzlu diyet, LNNA ve egzersiz uygulanan grubun % fraksiyonel sodyum atılımı ise egzersiz ve LNNA uygulanan grubun % fraksiyonel sodyum atılım değeri hariç diğer gruplardan yüksek bulunmuştur. Yüksek tuzlu diyet, LNNA ve egzersiz uygulaması % fraksiyonel sodyum atılımını anlamlı şekilde artırmıştır.

4.7. İdrar Dopamin Değerleri:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için idrar dopamin konsantrasyonu ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $12,5 \pm 2,1$; $16,9 \pm 3,3$; $8,8 \pm 3,1$; $7,5 \pm 1,2$; $39 \pm 14,1$; $4,9 \pm 0,3$; $18,8 \pm 6,5$ ve $35,8 \pm 10,2$ olarak tespit edildi.

Tablo7: Deneklerin idrarda ölçülen dopamin değerleri ($\mu\text{g/L}$) karşılaştırılması.

	DOPAMİN
Kontrol (n=6)	$12,5 \pm 2,1$
Tuz (n=6)	$16,9 \pm 3,3$
Egzersiz (n=6)	$8,8 \pm 3,1$
LNNA (n=6)	$7,5 \pm 1,2$
Egzersiz + Tuz (n=6)	$46,4 \pm 14,8^*$
Egzersiz + LNNA (n=5)	$4,9 \pm 0,3^*$
Tuz + LNNA (n=6)	$18,8 \pm 6,5$
Egzersiz + Tuz + LNNA (n=6)	$35,8 \pm 10,2^{*\text{£}\beta\text{¥}}$

* Kontrol grubuna göre $P < 0,05$

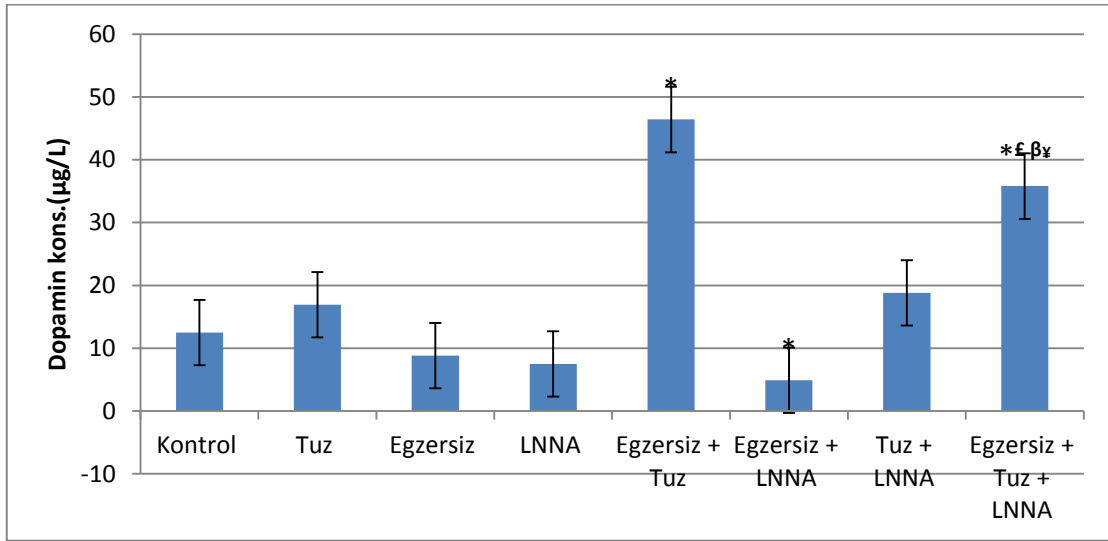
Tuz uygulanan gruba göre $P < 0,05$

£ LNNA uygulanan gruba göre $P < 0,05$

β Egzersiz uygulanan gruba göre $P < 0,05$

¥ Egzersiz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre $P < 0,05$

Tek başına yüksek tuzlu diyet, LNNA veya egzersiz uygulamaları idrar dopamin değerleri anlamlı şekilde etkilememiştir. Egzersiz ve LNNA'nın birlikte uygulandığı grubun idrar dopamin değerleri egzersiz, LNNA ve yüksek tuzlu diyetin birlikte uygulandığı gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Yüksek tuzlu diyet ve LNNA'nın birlikte uygulanması idrar dopamin değerleri anlamlı şekilde etkilememiştir.



Şekil 4.13. Deneklerin idrarda ölçülen dopamin konsantrasyon değerleri karşılaştırılması.

* Kontrol grubuna göre $P < 0,05$

Tuz uygulanan gruba göre $P < 0,05$

£ LNNA uygulanan gruba göre $P < 0,05$

β Egzersiz uygulanan gruba göre $P < 0,05$

* Egzersiz ve LNNA uygulamaları yapılan gruba göre $P < 0,05$

Yüksek tuzlu diyet ve egzersizin birlikte uygulandığı grubun idrar dopamin konsantrasyonu kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu grubun idrar dopamin konsantrasyonu diğer uygulama yapılan gruplardan da yüksektir ancak standart hatası yüksek olduğu için istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yüksek tuzlu diyet, egzersiz ve LNNA'nın birlikte uygulandığı grubun

idrar dopamin konsantrasyonu, egzersiz ve LNNA'nın ayrı ayrı ve birlikte uygulandığı gruplardan ve kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.

4.8. Serum Total Oksidan Durum (TOS), Total Antioksidan Durum (TAS) ve Oksidatif Stres İndeks (OSI) değerleri

Tablo 8: Grupların serum TOS = Total Oksidatif Stres, TAS = total antioksidan durum, OSI=oksidatif stres indeksi değerleri karşılaştırılması.

	TAS	TOS	OSI
Kontrol (n=6)	1,71 ± 0,08	11,96 ± 1,8	0,64 ± 0,09
Tuz (n=6)	1,91 ± 0,09 ^{€**∞}	24,11 ± 1,6 ^{*€∞}	1,27 ± 0,09 *
Egzersiz (n=6)	1,41 ± 0,06	13,31 ± 2,1	0,93 ± 0,13
LNNA (n=6)	1,52 ± 0,06	14,38 ± 2,2	0,93 ± 0,11
Egzersiz + Tuz (n=6)	1,58 ± 0,12	16,03 ± 2,1	0,99 ± 0,09 *
Egzersiz + LNNA (n=6)	1,47 ± 0,05	16,05 ± 3,1	1,06 ± 0,12*
Tuz + LNNA (n=6)	1,05 ± 0,06	16,06 ± 2,4	1,04 ± 0,12*
Egzersiz + Tuz + LNNA (n=6)	1,61 ± 0,07	18,05 ± 2,4*	1,12 ± 0,14 *

* Kontrol grubuna göre P<0,05

Tuz uygulanan gruba göre P<0,05

β Egzersiz uygulanan gruba göre P<0,05

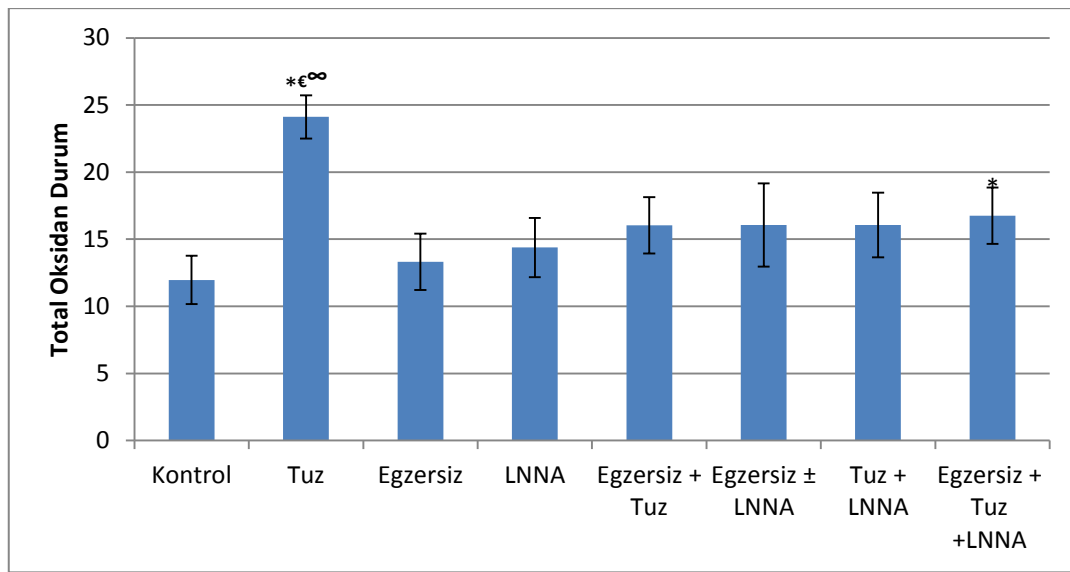
€ Egzersiz ve tuz uygulanan gruba göre P<0,05

∞ Tuz ve LNNA uygulanan gruba göre P<0,05

**Egzersiz, tuz ve LNNA uygulanan gruba göre P<0, 05

4.8.1. Serum Total Oksidan Durum (TOS) Değerleri:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz(E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için serum total oksidan durum (TOS) değerleri ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $11,96 \pm 1,8$; $24,11 \pm 1,6$; $13,31 \pm 2,1$; $14,38 \pm 2,2$; $16,03 \pm 2,1$; $16,05 \pm 3,1$; $16,06 \pm 2,4$ ve $16,75 \pm 2,4$ olarak tespit edildi.



Şekil 4.14. Grupların serum Total Oksidan Durum (TOS) değerleri karşılaştırılması.

* Kontrol grubuna göre $P < 0,05$

€ Egzersiz ve tuz uygulanan gruba göre $P < 0,05$

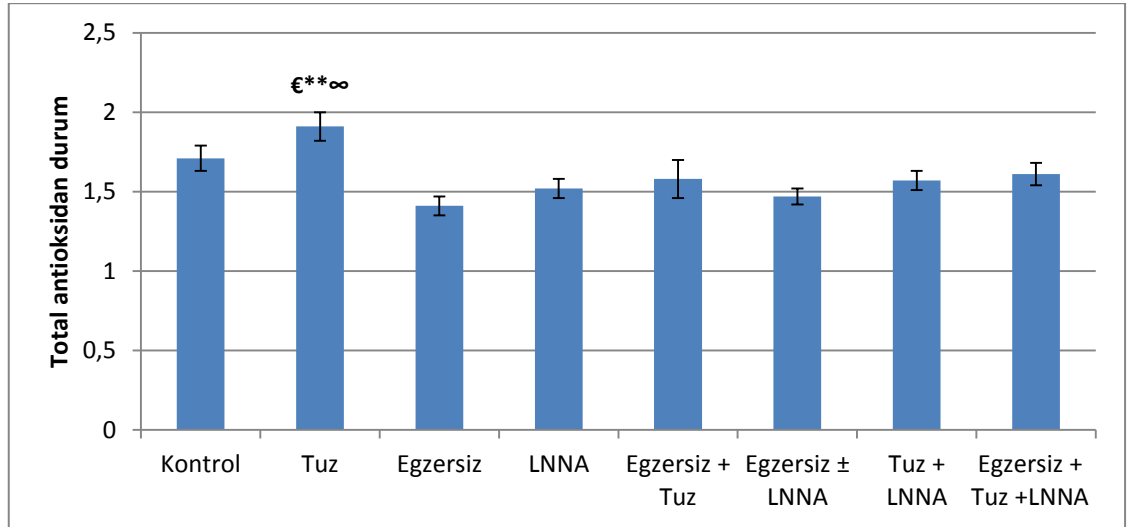
°Tuz ve LNNA uygulanan gruba göre $P < 0,05$

Egzersiz ve LNNA' nın tek başına veya birlikte uygulanmaları serum total oksidan durum değerlerini anlamlı şekilde etkilememiştir. Yüksek tuzlu diyetin tek başına uygulandığı grubun TOS değerleri; kontrol grubundan ve yüksek tuzlu diyetin LNNA veya egzersiz ile birlikte uygulandığı grupların TOS değerlerinden yüksek bulunmuştur. Yüksek tuzlu diyetin LNNA veya egzersiz ile birlikte uygulanması serum total oksidan durum değerlerini anlamlı şekilde etkilememiştir. Ayrıca yüksek tuzlu diyetin LNNA ve egzersiz ile birlikte

uygulandığı grubun serum total oksidan durum değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.

4.8.2. Total Antioksidan Durum (TAS) Değerleri:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için serum total antioksidan durum (TAS) değerleri ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $1,71 \pm 0,08$; $1,91 \pm 0,09$; $1,41 \pm 0,06$; $1,52 \pm 0,06$; $1,58 \pm 0,12$; $1,47 \pm 0,05$; $1,05 \pm 0,06$ ve $1,61 \pm 0,07$ olarak tespit edildi.



Şekil 4.15. Grupların serum total antioksidan durum değerleri karşılaştırılması.

* Kontrol grubuna göre $P < 0,05$

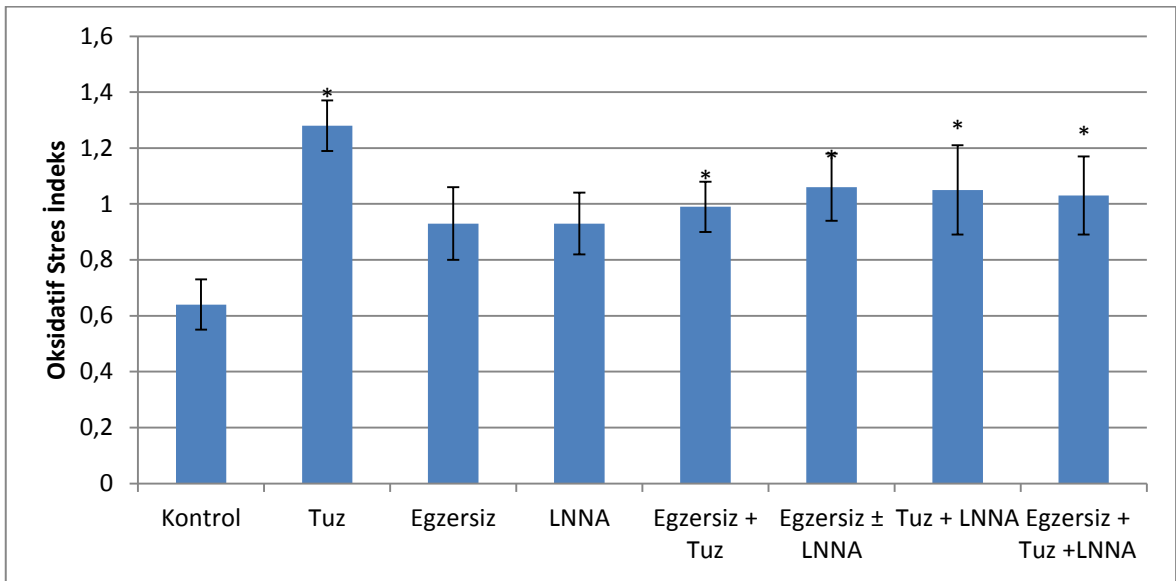
€ Egzersiz ve tuz uygulanan gruba göre $P < 0,05$

° Tuz ve LNNA uygulanan gruba göre $P < 0,05$

Yüksek tuzlu diyetin tek başına uygulandığı grubun serum total antioksidan durum değerleri yüksek tuzlu diyetin LNNA ve/veya egzersiz ile birlikte uygulandığı grupların serum total antioksidan durum değerlerinden yüksek bulunmuştur. Diğer uygulamalar serum total antioksidan durumu anlamlı şekilde etkilememiştir.

4.8.3. Oksidatif Stres İndeks (OSI) Değerleri:

Kontrol, Yüksek Tuz (YT), Egzersiz (E), LNNA, Egzersiz +Tuz, Egzersiz +LNNA, LNNA+Yüksek Tuz ve Egzersiz +Tuz+ LNNA grupları için oksidatif stres indeks (OSI) değerleri ortalama \pm standart hata (SH) olarak sırasıyla $0,64 \pm 0,09$; $1,27 \pm 0,09$; $0,93 \pm 0,13$; $0,93 \pm 0,11$; $0,99 \pm 0,09$; $1,06 \pm 0,12$; $1,04 \pm 0,12$ ve $1,03 \pm 0,14$ hesaplandı.



Şekil 4.16. Grupların serum oksidatif stres indeksi değerleri karşılaştırılması.

* Kontrol grubuna göre $P < 0,05$

€ Egzersiz ve tuz uygulanan gruba göre $P < 0,05$

∞ Tuz ve LNNA uygulanan gruba göre $P < 0,05$

Egzersiz veya LNNA'nın tek başına uygulanmaları oksidatif stres indeks (OSI) değerlerini etkilememiştir. Ancak egzersiz ve LNNA'nın birlikte uygulandığı grubun oksidatif stres indeks (OSI) değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Yüksek tuzlu diyetin tek başına uygulandığı grubun oksidatif stres indeks (OSI) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca yüksek tuzlu diyetin egzersiz ve/veya LNNA ile birlikte uygulandığı grupların oksidatif stres indeks (OSI) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, insan doğal yaşantısını etkilediği bilinen değişimleri örnek alacak şekilde tasarlanan deney protokolünde: Yaşlılık, hiperkolesterolemi gibi çeşitli etkenlerle nitrik oksit sentezinin azalması, kısmi NOS inhibisyonu yapan dozlarda LNNA uygulayarak; beslenme alışkanlıklarının değişimiyle günlük alınan tuz miktarının giderek artması, %4 oranında yüksek tuzlu diyet ile ve günlük hayattaki stres ise şiddetli egzersiz programı uygulayarak taklit edildi. Şiddetli egzersizin, esansiyel hipertansiyona katılımcı oldukları ileri sürülen yüksek tuzlu diyeti ve NO sentez inhibitörüyle ayrı ayrı ve birlikte uygulanmasının; kan basıncı, su - tuz dengesi, sodyum klirensi, fraksiyonel sodyum atılımı ve intrarenal dopamin sentezi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanan bu çalışmada: tek başlarına uygulandıkları doz ve sürede kan basıncı üzerine etkileri olmayan LNNA, yüksek tuz diyeti ve aşırı egzersizin birlikte uygulandıklarında kan basıncını anlamlı olarak yükselttikleri ilk kez gösterilmiştir. İlâveten, bu etkenlerin 3' ü birlikte uygulandığında meydana gelen kan basıncı artışı 2'li uygulamalara göre anlamlı olarak daha da agrave olmuştur.

Bu çalışmada, sıçanlara koşu bandında 25 m/dk hızda %5 eğimde günde 30 dakika süreyle şiddetli koşma egzersizi, 50 mg/L konsantrasyonda LNNA ve %4 oranında yüksek tuzlu diyet 7 gün süreyle ayrı ayrı veya birlikte uygulandı. Daha öncede NOS inhibisyonu ve egzersiz çalışmaları yapılmıştır, fakat bu uygulamalar genellikle düzenli-ılımlı egzersiz uygulamasının hipertansiyonu iyileştirici etkisini araştırmaya yöneliktir. Örneğin, Kuru ve ark. 25mg/kg dozda L-NAME ile geliştirilen hipertansiyonda ılımlı ve düzenli egzersiz yapan hipertansif grup ile sedanter hipertansif grup karşılaştırıldığında düzenli egzersiz uygulanan grubun NOS aktivitesinin arttığı ve kan basıncının anlamlı şekilde düştüğünü tespit etmişlerdir (168). Düzenli, ılımlı egzersiz uygulamasının hipertansiyonda kan basıncını düşürdüğü bilinmektedir (21, 22). Düzenli ve ılımlı egzersizin tersine şiddetli egzersiz oksidatif strese neden olmaktadır (159, 163). Oksidatif stresin ise hipertansiyon gelişiminin bir katılımcısı olduğu bilinmektedir (20, 25, 96, 106). Ancak şiddetli egzersiz

uygulamasının kan basıncı üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Şiddetli egzersizin tek başına hipertansiyona yol açması beklenmese de, bu bilgiler; hipertansiyon patojenezine katılımcı olan diğer etkenlerle beraber uygulandığında aşırı egzersizin hipertansiyonu açığa çıkarabileceğini veya agrave edebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada, şiddetli egzersizin meydana getireceği oksidatif stresin hipertansiyon gelişimine katılımcı olabileceği öngörülmüştür. Nitekim, bu çalışmada şiddetli egzersiz, kısmi NOS inhibisyonu veya yüksek tuzlu diyetin kan basıncını artırıcı etkisini ortaya çıkarmıştır. Tek başlarına uygulandıklarında kan basıncı artışına neden olmayan LNNA veya yüksek tuzlu diyete, şiddetli egzersiz eklendiğinde kan basıncının anlamlı olarak artması ilginçtir. Kan basıncı artışının nedenleri sorgulandığında: su-tuz dengesi, serum sodyum konsantrasyonu, idrar dopamin düzeyleri ve oksidatif strese yönelik parametreler irdelenmelidir.

Bu çalışmada, egzersiz, LNNA ve/veya yüksek tuzlu diyetin ayrı ayrı ve birlikte uygulanmalarının sodyum su dengesine etkisini değerlendirmek amacıyla 24 saatlik alınan su ve çıkarılan idrar miktarları kayıt edildi, toplanan idrarlardan ve deney sonunda alınan kan örneklerinden sodyum, üre ve kreatinin değerleri ölçüldü. Gruplar arası su alımı karşılaştırıldığında, tek başına yüksek tuz uygulanan grubun 24 saatlik su alımını kontrol ve egzersiz ile birlikte uygulandığı gruba göre artırdığı, diğer uygulamaların 24 saatlik su alımını anlamlı şekilde etkilemediği tespit edilmiştir. Ayrıca 24 saatlik idrar miktarları karşılaştırıldığında; şiddetli egzersiz ve yüksek tuzlu diyet kontrol grubuna göre idrar miktarını anlamlı olarak değiştirmezken, LNNA uygulaması anlamlı olarak azaltmıştır. LNNA gruplarında, idrar azalması tuz uygulamasının eklenmesiyle ortadan kalkmıştır. (Şekil 4.3, Tablo 4.3).

Su denge grafiği incelendiğinde tek başına LNNA veya yüksek tuz uygulamalarında anlamlı derecede artış tespit edilmiştir (Şekil 4.4, Tablo 4.3). LNNA uygulamasıyla; 24 saatlik su alımı etkilenmezken, idrar miktarında belirgin düşüş gözlenmesi vücutta tutulan su miktarının arttığını

düşündürmektedir. Yüksek tuz uygulamasının 24 saatlik su alımını artırdığı ve idrar miktarını azalttığı böylece su dengesini artırdığı tespit edilmiştir. Su dengesinin artması vücutta su tutulumu olabileceğini düşündürmektedir ancak bu uygulamalar, su dengesini artırmasına rağmen vücut ağırlığında anlamlı artış meydana gelmemiştir. Ayrıca, ne tek başına yüksek tuz uygulaması ne de LNNA uygulaması kan basıncı artışına sebep olmamıştır. Hem yüksek tuzlu diyet ve LNNA uygulanan grubun hem de bu uygulamalara egzersizin eklendiği grubun su dengeleri değişmezken, 24 saatlik idrar miktarları artmıştır. Son iki grubun kan basınçlarının da tek başına yüksek tuzlu diyet veya LNNA uygulanan gruplardan yüksek olduğu göz önüne alındığında; artan idrar miktarının artmış kan basıncıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Kan basıncı yükseldiğinde böbreklerden sodyum ve su atılması artar, sıvı hacmi azalır ve kan basıncı normal seviyelerine döner, bu olay, basınç-natriürezis ilişkisi olarak tanımlanır (169). Nitekim bu grupların idrarla sodyum atımları da artmıştır.

LNNA ve yüksek tuz uygulanan grubun 24 saatlik idrarla sodyum atılımı, kontrol grubuna ve tek başına LNNA veya yüksek tuz uygulanan gruplara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı şekilde şiddetli egzersiz, LNNA ve yüksek tuz uygulanan grubun da 24 saatlik idrarla sodyum atılımı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Şekil 4.9, Tablo 4.5). Şiddetli egzersiz, LNNA ve yüksek tuz uygulanan grupta basınç-natriürez ilişkisi bulunmaktadır. İzleyen otopregülatuar mekanizmalar böbrek dışı periferik vasküler direnç ve vasküler reaktivite artışına sebep olarak hipertansiyona yol açmaktadır (12). LNNA ve yüksek tuz uygulanan grupta literatürle uyumlu şekilde basınç- natriürez gerçekleşmiştir (169). LNNA ve yüksek tuzlu diyetle şiddetli egzersiz uygulanmasının eklenmesi; hem sodyum ve su atılımını hem de kan basıncı artışını kuvvetlendirmiştir.

Sodyum ejeksiyon fraksiyonu (%FENa) ve sodyum klirensi (CNa) değerleri kıyaslandığında tek başına şiddetli egzersiz, LNNA veya yüksek tuz uygulaması %FENa ve CNa değerlerini etkilememiştir. Ancak LNNA ve yüksek

tuzun birlikte uygulanması %FENa ve CNa' yı anlamlı şekilde artırmıştır. Bu uygulamaya şiddetli egzersiz uygulamasının eklenmesi fraksiyonel sodyum atılımını ve sodyum klirensini diğer gruplara göre anlamlı şekilde arttırmıştır (Tablo 4.5). Şiddetli egzersiz, LNNA ve yüksek tuzlu diyetin birlikte uygulanması sodyum klirensini, fraksiyonel sodyum atılımını, idrar sodyum konsantrasyonunu ve kan basıncını anlamlı şekilde artırmıştır. Egzersiz, LNNA ve/veya yüksek tuzlu diyetin tek başına veya birlikte uygulanması serum sodyum konsantrasyonunu etkilememiştir (Şekil 4.8).

Yüksek tuzlu diyetle, organizmanın tuz dengesini düzenleyen sistemler devreye girer alınan fazla tuz atılır ve kan basıncı normal seviyelerinde seyreder. Kan basıncı ve sodyum-su homeostazının korunmasında intrarenal dopamin, vazodilatör ve natriüretik etkinliği ile önemli rol oynar (27). İntrarenal dopamin bu etkinliğini genelde renal D1 benzeri reseptörleri (DA-1)-G protein eşleşmesi aracılığıyla gerçekleştirir (Hussain Tahir 2003). DA-1 reseptörler özellikle proksimal tübülde Na^+/H^+ değiş-tokuşu (apikal) ve $Na^+ K^+$ ATPaz pompa (bazolateral) inhibisyonu yapar ve üriner sodyum atılımını artırır (170). İntrarenal dopamin sentezinin veya etkinliğinin yetersizliği hipertansiyonun oluşum patogenezinde rol oynayan faktörlerden biridir ve intrarenal dopamin sentezinin göstergesi idrardaki dopamin düzeyleridir (16, 101, 170).

Wang ve ark. intrarenal dopaminin diürez ve natriürez etkinliğini araştırmak için anestezi altındaki sıçanlara normal (%0,28) tuz veya yüksek (%4) tuz 5 gün uygulamış, yüksek tuz uygulanan grubun su- sodyum atımlarının ve idrar dopamin konsantrasyonlarının arttığını göstermiştir (171). Yine başka bir çalışmada günlük 9 mEq tuz alan normal bireylerde 8 gün boyunca tüketilen tuz miktarının 209-259 mEq çıkarılması bireylerde 24 saatlik idrarda ölçülen sodyum ve dopamin düzeylerini artırmıştır (172). Bu çalışmada tek başına yüksek tuz (%4) uygulaması idrar dopamin konsantrasyonunu normal (%0,8) tuz uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmamıştır. Bu çalışmada uygulanan yüksek tuz miktarı ve uygulama süresi genelde tuz yüklemesi yapılan diğer çalışmalara oranla daha düşük ve kısadır ve kan basıncı artışı geliştirmesi beklenmez; idrar dopamin düzeyleri anlamsızlığı da bundan kaynaklanmış olabilir. Tek başına şiddetli egzersiz

uygulamasý, 24 saatlik idrarda dopamin düzeylerini etkilemezken, yüksek tuzlu diyet ile birlikte uygulanması idrar dopamin düzeylerini anlamlý şekilde artirmiştir. Tek başına LNNA uygulamasý da 24 saatlik idrarda dopamin düzeylerini etkilemezken şiddetli egzersiz ile birlikte uygulandığında idrar dopamin düzeylerini anlamlý şekilde düşürmüştür. İlginç olarak, şiddetli egzersizin, LNNA ve yüksek tuz ile birlikte uygulanması 24 saatlik idrarda dopamin düzeylerini anlamlý şekilde artirmiştir (Tablo 4.7, Şekil 4.12). İdrar dopamin düzeylerinin artması, intra renal dopamin sentezinin arttığına işaret eder ve idrarla sodyum atılımı artışıyla da örtüştüğü görünmektedir. Ancak, bu durum kan basıncı artışını engelleyememiştir.

Yüksek tuz (%1) alımı esnasında intrarenal dopamin sentezinin arttığı, D1 reseptörleri aracılığıyla Na⁺ K⁺ ATPaz pompa inhibisyonu ile natriürezise neden olduğu ve kan basıncını normal seviyelerde koruduğu ancak yüksek tuzlu diyet ile birlikte BSO gibi ajanlarla oksidatif stres oluşturulduğunda; intrarenal dopamin sentezinin etkilenmediği fakat dopaminerjik reseptörlerin disfonksiyonu sonucu, intrarenal üretilen dopaminin Na⁺ K⁺ ATPaz pompa inhibisyon yeteneğini kaybettiği ve su-tuz retansiyonuna neden olarak kan basıncı artışı gerçekleştiği ileri sürülmüştür (16). Bu çalışmada, şiddetli egzersizin, LNNA ve yüksek tuzlu diyet ile birlikte uygulanmasıyla sodyum atılımı, idrar dopamin düzeyleri ve kan basıncı artmıştır. Bu sonuçlar, intra renal dopaminin natriüretik fonksiyonunun bozulmadığını düşündürse de, bu grupta olduğu tespit edilen oksidatif stres artışının D1 reseptör disfonksiyonu yapma olasılığı göz ardı edilemez. Bu çalışmada, dopamin sentezi artışına karşın, oksidatif stres nedeniyle D1 reseptör disfonksiyonu olma olasılığı söz konusudur, buna rağmen tespit edilen idrarla tuz atılımı artışı yükselen kan basıncından kaynaklanmış olmalıdır. İnrarenal dopaminerjik sistem çalışmasında, kan basıncı artışı sonucu natriürezis gerçekleşmektedir. İnrarenal dopaminerjik etkinliğin natriürezis üzerine efikasite derecesi, yani tuz yüklemesi derecesiyle dopaminerjik etkinliğin artış derecesi ve doyurulabilirliği henüz tespit edilemediği gibi yüksek kan basıncında davranış kalıbı üzerine yeterli bilgi bulunmamaktadır.

İlimli hipertansiyonu olan bireylere $VO_2 \text{ max}$ %40-60 olacak şekilde egzersiz uygulanmış; sodyum atılımlarının ve idrar dopamin düzeylerinin arttığı, kan basınçlarının düştüğü tespit edilmiştir (173). Başka bir çalışmada, Dahl tuz duyarlı sıçanlara %4 oranında yüksek tuzlu diyet 2 hafta uygulandıktan sonra 4 hafta boyunca haftada 5 gün 8m/min 60dk $VO_2 \text{ max}$ %50 olacak şekilde koşu egzersizi uygulanmıştır. Egzersiz uygulanan sıçanların tuz atılımları ve kan basınçlarının egzersiz uygulanmayan sıçanlarla benzer olduğu ancak ılımlı egzersiz uygulanan sıçanların idrar dopamin düzeylerinin yüksek olduğu ve ılımlı egzersiz uygulamasının renal dopamin üretimini artırdığı tespit edilmiştir (174). Aksine, şiddetli egzersiz ile yapılan çalışmalar, akut şiddetli egzersizin oksidatif strese yol açarak kan basıncının düzenlenmesine olumsuz etkilerinin olabileceğine işaret etmektedirler (98,157, 161). Fakat, şiddetli egzersizin idrar dopamin düzeyleri üzerine etkisi ile ilgili bilgiye literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmada, uygulanan şiddetli egzersiz programı tek başına idrar dopamin düzeylerini etkilememiştir. Ancak şiddetli egzersizin, tek başına kan basıncı artışı geliştirmeyen dozda ve sürede LNNA ile birlikte uygulanması kan basıncı artışına neden olmuş ve idrar dopamin düzeylerini anlamlı olarak azaltmıştır. Bu iki uygulama birlikte yapıldığında idrarla sodyum atılımını anlamlı olmasa da artırdığından, artan kan basıncının sodyum retansiyonu ile ilişkilendirilemeyeceğini düşündürmektedir. Bu durumda, kan basıncı artışında, şiddetli egzersiz ve LNNA'nın birlikte uygulanması sonucu gelişen oksidatif stresin olumsuz etkileri rol oynamış olabilir. Oksidatif stresin, hem sodyum retansiyonu hem de vasküler tonus artışı üzerine olumsuz etkileri söz konusudur. Bu çalışmada, oksidatif stresin, sodyum retansiyonu üzerine etkilerinden ziyade, özellikle oksidatif stres sonucu, O_2^- ve H_2O_2 gibi oksidan ajanların vasküler dokular üzerine olumsuz etkileriyle vasokonstriksiyona neden olması düşünülebilir.

Genelde düzenli ve ılımlı egzersiz uygulamaları, $VO_2 \text{ max}$ %40-70 olacak şekilde dizayn edilmiş, organizmada antioksidan sistemlerin uyarılması ve kan basıncının restore edilmesi amaçlanmıştır (149, 168, 173). Ancak $VO_2 \text{ max}$ %75'ten yüksek olacak şekilde yapılan şiddetli egzersizde; metabolik hız, enerji ve oksijen tüketimi artmaktadır. Serbest radikaller egzersiz yapan normal

metabolizmanın yan ürünleri olarak ortaya çıkmakta ve reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretimi artacağı öne sürülmektedir. ROS'un belirgin derecede artışı ve koruyucu sistemlerin yetersiz kalması, prooksidan - antioksidan dengenin bozulması sonucu oksidatif stres gelişmektedir (24, 155, 156). Şiddetli egzersiz uygulamasının, serbest radikal üretiminin artmasına, antioksidan ajanların tükenmesine ve endotelyum bağımlı gevşemenin bozulmasına neden olduğu *invivo* olarak gösterilmiştir (175).

Bu çalışmada, VO_{2max} %75'ten fazla olduğu iddia edilen şiddetli egzersiz programı uygulanan sıçanlarda oksidatif stresi belirlemek için; serumda total oksidan durum (TOS) ve total antioksidan durum (TAS) seviyeleri *Erel O.* tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntemle ölçüldü. Oksidatif stres indexi (OSİ) ise, TOS'un TAS'a bölünmesi sonucu hesaplandı ve OSİ değerinin 1'den büyük olması oksidatif stres olarak kabul edildi (166,167). Bu çalışmada, tek başına yüksek tuzlu diyet uygulamasının; TAS, TOS ve OSİ seviyelerini anlamlı şekilde artırdığı oksidatif strese neden olduğu tespit edildi. Tek başına şiddetli egzersiz veya LNNA uygulanması ölçülen TAS, TOS ve OSİ seviyelerini etkilemezken; birlikte uygulanmaları oksidatif stres indexini yükseltmiştir (Şekil 4.16). OSİ' nin yükselmesinin nedeni total oksidan durumun hafif yükselmesine karşın antioksidan sistemin yetersiz kalması sonucu oksidatif stres gelişimidir. Ayrıca yüksek tuzlu diyetin LNNA veya şiddetli egzersiz ile birlikte uygulanması da aynı şekilde sadece OSİ değerlerini artırmıştır (Tablo 4. 8). Ancak, bu 3 etkenin birlikte uygulanması TOS ve OSİ değerlerini anlamlı şekilde artırmıştır. Oksidan durumun artışını antioksidan sistem engelleyememiş ve oksidatif stres gelişmiştir.

Tuz tüketiminin artmasının; arter, ven ve böbrekte NADPH oksidaz gibi oksidan enzimlerin aktivitesinin dolayısıyla ROS üretiminin artmasına neden olur. Özellikle süperoksit (O_2^-) üretiminin artması; NO'nun O_2^- ile etkileşimi sonucu NO'nun biyoaktivitesinin azalmasına, endotelyum bağımlı vazodilatör cevabın bozulmasına, vazokonstriktör yanıtın hakim olmasına, vasküler büyüme faktörlerin aktivasyonuna ve/veya antioksidan enzimlerin azalmasına sebep olarak oksidatif stres gelişimine sebep olduğu yapılan çalışmalarda

gösterilmiştir (20, 99, 176, 177, 178). Oksidatif stresin; gerek hipertansif hayvan modellerinde, gerek insan hipertansiyonun gelişim patalojisinde etkili olduğu bildirilmiştir (179-180). Ayrıca serbest radikal olan hidrojen peroksit (H_2O_2) vasküler tonusun sürdürülmesinde önemli olan endotelyum kaynaklı hiperpolarizan faktör olarak da bilinmektedir. Oksidatif stres geliştiğinde artan ROS' un vasküler Ca^{+2} artışına sebep olarak vazokonstriksiyona sebep olduğu gösterilmiştir (181).

Bu çalışmada elde edilen bulgular, şiddetli egzersizin, LNNA veya yüksek tuzlu diyet ile birlikte uygulanmasıyla geliştirdiği hipertansiyonun sebebinin su-tuz tutulumundan ziyade oksidatif stresin vasküler rezistansı artırıcı etkisinden kaynaklandığına işaret etmektedir. Oksidatif stresin vazokonstriktör etkisi; NO ile O_2^- etkileşimi sonucu NO biyoaktivitesinin ve endotelyum bağımlı gevşemenin bozmasına, çeşitli büyüme faktörlerinin uyarılmasına, vasküler düz kas hücrelerinde artan ROS'un etkisiyle Ca^{+2} vazomotor tonus artışına ve vazokonstriktör yanıtın hakim olmasına bağlı olabilmektedir. Fakat, gelişen oksidatif stresin vasküler rezistans üzerine etkilerini ve mekanizmalarını aydınlatmak için ileri araştırmalara gerek vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Şiddetli egzersiz (25 m/dk hızda %5 eğimde günde 30 dakika süreyle koşurma), LNNA (50mg/L konsantrasyonda içme suyuyla) ve yüksek tuzlu (%4' lük tuz içeren sıçan yemi) diyetin ayrı ayrı ve birlikte uygulanmasının; kan basıncı, su - tuz dengesi, sodyum klirensi, fraksiyonel sodyum atılımı, intrarenal dopamin sentezi ve oksidatif stres parametreleri üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışmada:

1. LNNA ve yüksek tuzlu diyetin birlikte uygulanmasının 24 saatlik idrarla sodyum atılımını, %FENa ve CNa' yı anlamlı şekilde artırdığı, buna şiddetli egzersiz uygulamasının eklenmesinin 24 saatlik idrarla sodyum atılım, fraksiyonel sodyum atılım ve sodyum klirens artışını agrave ettiği;

2. Tek başına şiddetli egzersiz, LNNA veya yüksek tuzlu diyet uygulanmasının, 24 saatlik idrarda dopamin düzeylerini etkilemediği; ancak, şiddetli egzersizin tuz uygulamalarında idrar dopamin düzeylerini anlamlı şekilde artırdığı;

3. Tek başlarına uygulandığı doz ve sürede kan basıncı üzerine etkisi olmayan şiddetli egzersizin, yine tek başına kan basıncını etkilemeyen LNNA veya yüksek tuzlu diyetle birlikte uygulandığında kan basıncını anlamlı olarak yükselttiği, ayrıca, üç etkenin birlikte uygulanması ile meydana gelen kan basıncının ikili uygulamalara göre anlamlı olarak daha fazla arttığı,

4. Şiddetli egzersiz, LNNA ve yüksek tuzlu diyetin ayrı ayrı veya birlikte uygulanmasının; oksidatif stres parametreleri olan total antioksidan durum (TAS), total oksidan durum (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) üzerine etkileri; bu 3 etkenin birlikte uygulanmasının TOS ve OSİ değerlerini anlamlı şekilde artırdığı, oksidan durumun artışını antioksidan sistemin engelleyemediği ve oksidatif stres geliştiği,

İlk kez gösterilmiştir.

Bu sonuçlar: Şiddetli egzersizin, LNNA ve yüksek tuzlu diyet ile birlikte uygulanmasıyla gelişen hipertansiyonun sebebinin su-tuz tutulumundan ziyade

oksidatif stresin vasküler rezistansı artırıcı etkisinden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir ve vasküler doku oksidatif stres belirteçlerinin ve vasküler oksidatif hasarının tam olarak tespitine yönelik çalışmaların gerekliliğine işaret etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. MARK A.L, LAWTON W.J, ABBOUD F.M, FITZ A.E, CONNOR W E and HEISTAD D.D. (1975). Effects of high and low sodium intake on arterial pressure and forearm vasular resistance in borderline hypertension. *Circulation Research*; **36**: 194-198.
2. BLAUSTEIN MP, HAMLIN JM. (2010). Signaling mechanisms that link salt retention to hypertension: Endogenous ouabain, the Na⁺ pump, the Na⁺/ Ca²⁺ exchanger and TRCP proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*; **1802**: 1219-1229.
3. CAREY. R.M. (2001). Renal Dopamine System: Paracrine Regulator of Sodium Homeostasis and Blood Pressure *Hypertension*; **38**: 297-302.
4. LARAGH JH, BAER L, HANS R. BRUNNER, FRITZ R. BUHLER, JEAN E. V. (1972). Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease *The American Journal of Medicine*; **5**: 633–652.
5. TOUYZ MR. (2004). Reactive Oxygen Species, Vascular Oxidative Stress, and Redox Signaling in Hypertension: What Is the Clinical Significance? *Hypertension*; **44**: 248-252.
6. NAPOLI C, IGNARRO L.J. (2009). Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. *Arch Pharm Res*; **32**:1103-1108.
7. BAYLIS C, HARTON P, ENGELS K. (1990). Endothelial derived relaxing factor controls renal hemodynamics in the normal rat kidney. *J Am Soc Nephrol*; **1(6)**:875-81.
8. GRANGER J.P, ALEXANDER, B.T. (2000). Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. *Acta Physiol Scand*; **168**:161-168.
9. VAPAATALO H, MERVAALA E, NURMINEN ML. (2000). Role of endothelium and nitric oxide in experimental hypertension. *Physiol Res*; **49**:1-10.

10. MANNING RD, JR., HU L, MIZELLE HL, MONTANI JP, NORTON MW. (1993). Cardiovascular responses to long-term blockade of nitric oxide synthesis. *Hypertension*; **22**: 40-8.
11. ILHAN S, AKSULU HE. (2009). Sıçanlarda subressör dozlarda LNNA uygulanması ve tuz yüklenmesiyle geliştirilen hipertansiyonda, oksidatif stres ve vasküler alfa adrenerjik reseptörlerin katılımının araştırılması. Fırat Üniversitesi, Elazığ
12. KREZINSKI JM, COHEN EP. (2007). Salt, the Kidney and Arterial Hypertension. *Acta Clinica Belgica*; **62-5**: 348-57.
13. SHULTZ P.J and TOLINS P.J. (1993). Adaptation to Increased Dietary Salt Intake in the Rat Role of Endogenous Nitric Oxide *J. Clin. Invest.* **91**: 642-65.
14. TOLINS JP, SHULTZ PJ (1994). Endogenous nitric oxide synthesis determines sensitivity to the pressor effect of salt. *Kidney Int.* **46**: 230-6.
15. YUASA S, LI X, HITOMI H, HASHIMOTO M, FUJIOKA H, KIYOMOTO H. (2000). Sodium sensitivity and sympathetic nervous system in hypertension induced by long-term nitric oxide blockade in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*; **27**: 18-24.
16. BANDAY AA, LAU YS, LOKHANDWALA MF (2008). Oxidative Stress Causes Renal Dopamine D1 Receptor Dysfunction and Salt-Sensitive Hypertension in Sprague-Dawley Rats *Hypertension*. **51**: 367-375.
17. KRZESINSKI J.M, COHEN E.P. (2007). Salt, the kidneys, and arterial hypertension *Acta Clinica Belgica*; **33**: 62-5.
18. VIKRANT S, TIWARI SC. (2001). Essential Hypertension Pathogenesis and Pathophysiology *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine*; **3**: 141-60.
19. KOPKAN L, MAJID DS. (2005). Superoxide contributes to development of salt sensitivity and hypertension induced by nitric oxide deficiency. *Hypertension*; **46**: 1026-31.
20. KITTIYAKARA C, CHABRASHVILI T, CHEN Y, BLAU J, KARBER A, ASLAM S, WELCH WJ, WILCOX CS. (2003). Salt intake, oxidative

- stress and renal expression of NADPH oxidase and superoxide dismutase. *J Am Soc Nephrol*; **14(11)**: 2775-82.
21. NELSON L, JENNINGS GL, ESLER MD, KORNER PI. (1986): Effects of changing levels of physical activity on blood pressure and haemodynamics in essential hypertension; *Lancet*, **2**: 473-476.
 22. HUSAIN K. (2003). Interaction of exercise training and chronic NOS inhibition on blood pressure, heart rate, NO and antioxidants in plasma of rats *Pathophysiology*; **10**: 47-53.
 23. ALESSIO HM. (1993). Exercise-induced oxidative stress. *Medicine and Science in Sports and Exercis*; **25**: 218-224.
 24. JI L.L. (1999). Antioxidants and Oxidative Stress in Exercise, *Exp Biol Med*; **3**: 283-292.
 25. VAZIRI ND, WANG XQ, OVEISI F, RAD B. (2000). Induction of oxidative stress by glutathione depletion causes severe hypertension in normal rats. *Hypertension*; **36**: 142-6.
 26. MAJID DS, KOPKAN L. (2007). Nitric oxide and superoxide interactions in the kidney and their implication in the development of salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*; **34**: 946-52.
 27. CAREY M.R. (2001). Renal Dopamine System: Paracrine Regulator of Sodium Homeostasis and Blood Pressure *Hypertension*; **38**: 297-302.
 28. XU J, LI XX, ALBRECHT FE, HOPFER U, CAREY RM, JOSE PA. (2000). D1 receptor, Gs α , and Na⁺/H⁺ exchanger interactions in the kidney in hypertension. *Hypertension*; **36**: 395–399.
 29. ALTUN B, ARICI M, NERGIZOGLU G, DERICI U, KARATAN O, TURGAN Ç, SINDEL S, ERBAY B, HASANOGLU E, CAGLAR Ş. (2005). and for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. *J Hypertens*; **23**: 1817-1823.
 30. ESH/ESC. (2013). Guidelines for the management of arterial hypertension TheTask Force for the management of arterial

- hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *J Hypertens*; **31**:1281–1357.
31. KAPLAN N.M (2006): *Clinical Hypertension*. Baltimore, Willams&Wilkins; **9**: 54-55.
 32. BABALIK E. (2005). Hipertansiyon Patofizyolojisi *Klinik Gelişim*,**18**: 25-32.
 33. KAYAALP SO. (2002). Rasyonel Farmakoterapi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Antihipertansifler, Hacettepe-Tas, Ankara;**15**: 429-64
 34. GENSINI GE, CORRADI E. (2000). Hypertension as a function of age *Ital Heart J. Suppl*; **2**: 23-31.
 35. OPARIL S. and AMIN M. (2003). Pathogenesis of Hypertension *Physiology in medicine*; **6**: 324-662.
 36. SAĞLAM K. (2003). Primer Hipertansiyon. 1. baskı ed. Ankara: GATA; **7**: 132-48.
 37. POST WS, LARSON MG, LEVY D. (1994): Hemodynamic predictors of incident hypertension. *Hypertension*; **24**: 585-590.
 38. FRANKLIN SS, GUSTIN W, WONG ND, LARSON MG, WEBER MA, KANNEL WB, LEVY D. (1997). Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure The Framingham Heart Study *Circulation*; **96**: 308-315.
 39. HSING I.C. (2012). Hemodynamic Mechanism of Ventricular Hypertrophy in Hypertension *Chinese Journal of Physiology*; **55**: 369-379.
 40. GONG M and HUBNER N. (2006). Molecular genetics of human hypertension *Clinical Science*; **110**: 315–326.
 41. CORVOL P, PERSU A, ANNE-PAULE GIMENEZ-ROQUEPLO. (1999). Seven Lessons From Two Candidate Genes in Human Essential Hypertension: Angiotensinogen and Epithelial Sodium Channel *Hypertension*; **33**: 1324-1331.
 42. LIFTON P.R. (1996). Molecular Genetics of Human Blood Pressure Variation *Hypertension*; **62**: 676-680.

43. FENG H.J and GRAHAM A. (2003). Review: Salt, blood pressure and the renin-angiotensin system *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, **4**: 11-18.
44. TUOMILEHTO J, JOUSILAHTI P, RASTENYTE D, MOLTCHANOV V, TANSKANEN A, NISSINEN PA. (2001), Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study *The Lancet*, **9259**: 848–851.
45. EATON SB and KONNER M. (1985). Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* **312**: 283–289.
46. MENETON P, JEUNEMAITRE X, WARDENER HD, AND MACGREGOR GA. (2005). Links Between Dietary Salt Intake, Renal Salt Handling, Blood Pressure, and Cardiovascular Diseases. *Physiol Rev.* **85**: 679–715.
47. HE J, KLAG MJ, WHELTON PK, CHEN JY, MO JP, QIAN MC, MO PS and HE GQ. (1991). Migration, blood pressure pattern, and hypertension: the Yi Migrant Study. *Am J Epidemiol* **134**: 1085–1101.
48. ELLIOTT P, STAMLERJ, NICHOLS J, DYER A.R, STAMLER R, KESTELOOT H, MARMOT M. (1996). Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations *BMJ*; **312**:1249-53.
49. VOLLMER WM, SACKS FM, ARD J, APPEL LJ, BRAY GA, SIMONS-MORTON DG. (2001). Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH Sodium Trial. *Ann Intern Med*; **135**:1019-28.
50. MESSRLI FH, SCHMIEDER RE, WEIR MR. (2004). Salt. A perpetrator of hypertensive target organ disease? *Arch Intern Med* **157**: 2449-2452.
51. CAÏLAR D.G, MIMRAN A, FESLER P. (2004). Dietary sodium and pulse pressure in normotensive and essential hypertensive subjects. *J hypertens* **22**: 697-703.

52. SANDERS PW. (2004): Salt intake, endothelial cell signaling, and progression of kidney disease. *Hypertension* **43**: 142-146.
53. GUYTON AC. (1990). Renal function curves and control of body fluids and arterial ressure. *Acta Physiol Scand Suppl*; **591**: 107-13.
54. GRANGER J.P, BARBARA T. MAYTE A. LINAS L. (2002). Mechanisms of pressure natriuresis, *Hypertension* **2**: 152-159.
55. EVANS R.G, DEWAN S, MAJID A and GABRIELA A.E. (2000). Neural, Hormonal and Renal Interactions in Long-Term Blood Pressure control mechanisms mediating pressure natriuresis: what we know and what we need to find out clinical and experimental pharmacology and Physiology. *Hypertension* **32**: 400–409.
56. MELO LG, STEPHEN C. PANG, AND ACKERMANN U. (2000). Atrial Natriuretic Peptide: Regulator of Chronic Arterial Blood Pressure *Physiology* **15**: 143-149.
57. FLYNN TG, SMITHIES O. (1995). Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science*; **267**:679–681.
58. OPARIL S, AMIN M. (2006). Pathogenesis of Hypertension *Physiology in medicine*,**139**: 761-776.
59. PAUL M, MEHR A.P, AND REINHOLD K. (2006). Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems *Physiol Rev*; **86**: 747–803.
60. DINH D.T, FRAUMAN A.G, JOHNSTON C and FABIANI M. (2001). Angiotensin receptors: distribution, signalling and function *Clinical Science* **100**: 481–492.
61. HALL JE, GUYTON AC, SMITH MJ, COLEMAN TG. (1980). Blood pressureand renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin. *Am J Physiol*; **239**:F271-80.
62. BRUNNER HR, LARAGH JG, BAER L, NEWTON M, GOODWIN FT, KRAKOFF LR, BARD RH AND BUHLER FR. (1972). Essential Hypertension: Renin and Aldosterone, Heart Attack and Stroke *N Engl J Med*; **286**:441-449.

63. RASSLER B. (2010). The Renin Angiotensin System in the Development of Salt Sensitive Hypertension in Animal Models and Humans *Pharmaceuticas* **3**: 940-960.
64. MARK AL. (1996). The sympathetic nervous system in hypertension: a potential longterm regulator of arterial pressure. *J Hypertens Suppl.* **14**: 159-65.
65. GRISK O, RETTIG R. (2004). Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension *Cardiovascular Research*; **61**: 238 – 246.
66. ESLER M, KAYE D. (2000). Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol*; **35**: 1-7.
67. O. KOZAN. (2009). Hipertansiyon Temelleri ve Uygulama 1. Baskı, 100-120.
68. CHAPLEAU M.W, CUNNINGHAM J.T, SULLIVAN M.J. (1995). Structural Versus Functional Modulation of the Arterial Baroreflex *Hypertension*; **26**: 341-347.
69. CHEN C.J, LOKHANDWALA M.F (1993). Inhibition of Na/K/ATPase in renal proximal tubule by dopamine involves DA-1 receptor activation. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **347**: 289–295.
70. HUSSAIN T, LOKHANDWALA MF. (2003). Renal dopamine receptors and hypertension. *Exp Biol Med (Maywood)*. **228**:134–142.
71. MANUNTA P, HAMLYN JM, SIMONINI M, MESSAGGIO E, LANZANI C, BRACALE M, ARGIOLOS G, CASAMASSIMA N, BRIONI E, GLORIOSO N BIANCHI G. (2011). Endogenous ouabain and the renin-angiotensin-aldosterone system: distinct effects on Na handling and blood pressure in human hypertension. *J Hypertens* **29**: 349 – 356.
72. HUOT S.J, ARONSO P.S (1991). Na⁺/H⁺ Exchanger and Its Role in Essential Hypertension and Diabetes Mellitus *Diabetes care*, **14**: 6-14.

73. FURCHGOTT RF & ZAWADZKI JV. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine *Nature*; **288**: 373 – 376.
74. JULIO A. PANZA, ARSHED A. QUYYUMI, JOHN E. (1990). Brush Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension *The New England Journal of Medicine*; **323**: 22-7.
75. BARBATO JE, TZENG E. (2004). Nitric oxide and arterial disease *Vasc Surg. J*; **40**:187-93.
76. BLAISE GA, GAUVIN D, GANGAL M, AUTHIER S. (2005). Nitric oxide, cell signaling and cell death. *Toxicology*; **208**:177-92.
77. BOLOTINA VM, NAJIBI S, PALACINO JJ, PAGANO PJ, COHEN RA. (1994). Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature*; **368**:850-853.
78. ALDERTON WK, COOPER CE. (2001). Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J*; **357**: 593-615.
79. ORTIZ DE MONTELLO PR, NISHIDA C, RODRIGUEZ C.I, GERBER N. (1998). Nitric oxide synthase structure and electron transfer. *Drug metab dispos*; **26**:1185-9.
80. TSUKAHARA Y, MORISAKI T, KOJIMA M, UCHIYAMA A, TANAKA M. (2001). iNOS expression by activated neutrophils from patients with sepsis. *ANZ J Surg*; **71**:15-20
81. GRANGER, J.P, NOVAK, J, SCHNACKENBERG, C, WILLIAMS, S, REINHART, G. (1996). Role of renal nerves in mediating the hypertensive effects of nitric oxide synthesis inhibition. *Hypertens*. **27**: 613-618.
82. MIYAMOTO Y, SAITO Y, KAJIYAMA N, YOSHIMURA M, SHIMASAKI Y, NAKAYAMA M (1998). Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension*; **32**: 3-8.

83. JULIO A. PANZA, ARSHED A. QUYYUMI, JOHN E. (1990). Brush Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension *The New England Journal of Medicine*, **323**: 22-7.
84. HEITZER T, SCLINGZIG T, KROHN K, MEINERTZ T, MUNZEL T. (2001). Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*; **104**: 2673-8.
85. NAKAZONA K, WATANABE N, MATSUNO K, SASAKI J. (1991). Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Physiology Proc. Natl. Acad. Sci*; **33**: 10045-10048.
86. CUBEDDU LX, ALFIERI AB, HOFFMANN IS, JIMENEZ E, ROA CM, CUBEDDU R, PALERMO C, BALDONEDO RM. (1993). Nitric oxide and salt sensitivity. *Am J Hypertens*; **13**: 973-9.
87. TADDEI S, VIRDIS A, MATTEI P, SALVETTI A. (1993). Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertens*; **21**: 929-933.
88. TADDEI S, VIRDIS A, GHIADONI L, SUDANO I, MAGAGNA A, SAVLETTI A. (2001). Role of endothelin in the control of peripheral vascular tone in human hypertension. *Heart Fail Rev*; **6**: 277–85
89. Schlffrln EL. (2005). Vascular endothelin in hypertension. *Vascul Pharmacol*. **43**:19-29.
90. KRUM H, VISKOPER RJ, LACOURCIERE Y. et al. (1998). The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. *N Engl J Med*; **338**: 784-90.
91. HUA CAI, DAVID G. HARRISON. (2000). Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases The Role of Oxidant Stress *Circ Res*.**87**: 840-844.
92. HARRISON D.G, GONGORA M.C, GUZIK T.J AND WIDDER J. (2007), Oxidative stress and hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* **1**: 30-44.

93. CHABRASHVILI T, TOJO A, ONOZATO M, KITIYAKARA C, QUINN MT, FUJITA T, WELCH WJ, AND WILCOX CS. (2002). Expression and cellular localization of classic NADPH oxidase subunits in the spontaneously hypertensive rat kidney. *Hypertension*; **39**: 269–274.
94. ZHANG Y, CHAN MM, ANDREWS MC. et al. (2005). Apocynin but not allopurinol prevents and reverses adrenocorticotropic hormone-induced hypertension in the rat. *Am J Hypertens*; **18**: 910–6.
95. HU L, ZHANG Y, LIM PS, MIAO Y, TAN C, MCKENZIE KU, SCHYVENS CG, WHITWORTH JA. (2006). Apocynin but not L-arginine prevents and reverses dexamethasone-induced hypertension in the rat. *Am J Hypertens*; **19**: 413-8.
96. SCHNACKENBERG CG, WELCH WJ, WILCOX CS. (1998). Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane-permeable superoxide dismutase mimetic: role of nitric oxide. *Hypertension*; **32**: 59–64.
97. WELCH WJ, SOLIS G, CHABRASHVILI T, ASLAM S, CHEN Y, AND WILCOX CS. (2006). The role of renal superoxide dismutase (SOD) on blood pressure regulation during prolonged low-dose ANG II infusion. *Hypertension*; **48**: 934-941.
98. CHU Y, IIDA S, LUND DD, WEISS RM, DIBONA GF, WATANABE Y, FARACI FM, and HEISTAD D.D. (2003). Gene transfer of extracellular superoxide dismutase reduces arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. Role of heparin-binding domain. *Circ Res*; **92**: 461–468.
99. TOUYZ R.M. (2000). Oxidative stress and vascular damage in hypertension *Current Hypertension Reports*; **2**: 98-105.
100. WILCOX S.C. (2005). Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension?. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*; **289**: 583–597.

101. CONTRERAS F, FOUÏLLIÖUX C, BOLIVAR A, SIMONOVIS N, HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ R, ARMAS-HERNANDEZ MJ, VELASCO M. (2002). Dopamine, hypertension and obesity. *J Hum Hypertens*. 16 Suppl 1:S13-7.
102. ZENG C, ZHANG M, ASICO L.D, EISNER G.M and JOSE P.A. (2007). The dopaminergic system in hypertension *Clinical Science*; **112**: 583–597.
103. SOARES-DA-SILVA, P.; FERNANDES, M. H.; PINTO-DO-OA, P. C. (1994). Cell inward transport of L-DOPA and 3-O-methyl-L-DOPA in rat renal tubules. *Br. J. Pharmacol.* **112**: 611-615.
104. SERI I, KONE BC, GULLANS SR, APERIA A, BRENNER BM, BALLERMAN BJ. (1988). Locally formed dopamine inhibits Na⁺,K⁺-ATPase activity in rat renal cortical tubule cells. *Am J Physiol.* **255**: 666 –673.
105. FRYCKSTEDT J, APERIA A. (1992). Sodium dependent regulation of Na⁺,K⁺-ATPase activity in medullary thick ascending limb of Henle segments: effect of cyclic-adenosine-monophosphate guanosine-nucleotide binding protein activity and arginine vasopressin. *Acta Physiol Scand.* **144**: 185–190.
106. TAKEMOTO F, COHEN HT, SATOH T, KATZ AI. (1992). Dopamine inhibits Na⁺,K⁺-ATPase in single tubules and cultured cells from the distal nephron. *Pflugers Arch.* **421**: 302–306.
107. BANDAY A.A and LOKHANDWALA M.F. (2009). Inhibition of natriuretic factors increases blood pressure in rats *Am J Physiol Renal Physiol* **297**: 397-402.
108. PEDROSA R, JOSE PA, SILVA S.P. (2004). Defective D1-like receptor-mediated inhibition of Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger in immortalized SHR proximal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* **286**: 1120–1126.
109. WANG Z.Q, FELDER R.A and CAREY R.M. (1999). Selective Inhibition of the Renal Dopamine Subtype D1A Receptor Induces Antinatriuresis in Conscious Rats *Hypertension.* **33**: 504-510.

110. LI X.X, BEK M, ASICO L.D, YANG Z, GRANDYD. K, GOLDSTEIN D.S, RUBINSTEIN M, EISNER G.M AND JOSE P.A. (2001). Type-2 Knockout Mice Adrenergic and Endothelin B Receptor-Dependent Hypertension in Dopamine Receptor *Hypertension*. **38**: 303-308.
111. OZONO R, UEDA A, OISHI Y. (2003). Dopamine D2 receptor modulates sodium handling via local production of dopamine in the kidney. *J. Cardiovasc. Pharmacol*; **42**: 75–79.
112. EKLOF A. C. (1997). The natriuretic response to a dopamine DA1 agonist requires endogenous activation of dopamine DA2 receptors. *Acta Physiol. Scand*. **160**: 311–314.
113. JOSE P. A, ASICO L. D, EISNER G. M. (1998). Effects of costimulation of dopamine D1- and D2-like receptors on renal function. *Am. J. Physiol*. **275**: 986–R989.
114. KUCHEL O. G. AND KUCHEL, G. A. (1991). Peripheral dopamine in pathophysiology of hypertension. Interaction with aging and lifestyle. *Hypertension*; **18**: 709–721.
115. SAITO I, ITSUJI S, TAKESHITA E. (1994). Increased urinary dopamine excretion in young patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens*; **16**: 29–39.
116. ORTIZ P.A AND GARVIN J.L (2001). Intrarenal Transport and Vasoactive Substances in Hypertension *Hypertension*; **38**: 621-624.
117. HUSSAIN T and Lokhandwala M.F. (2003). Renal Dopamine Receptors and Hypertension *Exp Biol Med*; **228**: 134-48.
118. CHEN CJ, LOKHANDWALA MF. (1992). An impairment of renal tubular DA-1 receptor function as the causative factor for diminished natriuresis to volume expansion in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*; **14(4)**: 615-28.
119. O'CONNELL D.P, RAGSDALE N.V, BOYD D.G, FELDER R.A, CAREY R.M. (1997). Differential Human Renal Tubular Responses to Dopamine Type 1 Receptor Stimulation Are Determined by Blood Pressure Status Hypertension. *Clin Exp Hypertens*; **29**: 115-122.

120. DOGGRELL S.A, BROWN L. (1998). Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res*; **39**: 89-105.
121. SMITH TL, HUTCHINS PM. (1979). Central hemodynamics in the developmental stages of spontaneous hypertension in the anaesthetized rat. *Hypertension*; **1**: 508–517.
122. LERMAN L.O, CHADE A.R, SICA V, NAPOLI, C. (2005). Animal models of hypertension: an overview. *J Lab Clin Med*. **146**:160-173.
123. IKEDA H, SHINO A, MATSUO T, IWATSUKA H, SUZUOKI Z. (1981). A new genetically obese-hyperglycemic Wistar fatty rat. *Diabetes*. **30**: 1045-1050.
124. SCHENK J, JOHN H. MCNEILL. (1992). The pathogenesis of DOCA-salt hypertension *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*; **3**: 161–170.
125. MONCADA S. (1999). Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J.R.Soc. Med*; **92**: 164-169.
126. GARDINER SM, KEMP PA, BENNETT T, PALMER RM, MONCADA S. (1992). Nitric oxide synthase inhibitors cause sustained, but reversible, hypertension and hindquarters vasoconstriction in Brattleboro rats. *Eur J Pharmacol*; **213(3)**: 449-51.
127. VALLANCE P, COLLIER J, MONCADA S. (1989). Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*; **2(8670)**: 997-1000.
128. PADILLA A, HERNANDEZ A, CANACHE S, CAMMARATA R, PACHECO B, GUERRERO J. (2007). Nitric oxide and malondialdehyde in human hypertension. *Am J Ther*; **14(2)**:172-6.
129. CALVER A, COLLIER J, MONCADA S, VALLANCE P. (1992). Effect of local intra-arterial N Gmonomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J Hypertens*; **10(9)**:1025-31.
130. SAKIMA A, TERUYA H, YAMAZATO M, MATAYOSHI R, MURATANI H, FUKIYAMA K. (1998). Prolonged NOS inhibition in the brain

- elevates blood pressure in normotensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; **275**: R410 –R417.
131. BAYLIS C, MITRUKA B AND DENG A. (1992). Chronic Blockade of Nitric Oxide Synthesis in the Rat Produces Systemic Hypertension and Glomerular Damage *Inc*; **90**: 278-281.
 132. RIBEIRO MO, ANTUNES E, DE NUCCI G, LOVISOLO SM, ZATZ R. (1992). Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension*; **20(3)**:298-303.
 133. GRANGER, J.P, NOVAK, J, SCHNACKENBERG C, WILLIAMS S, REINHART G. (1996). Role of renal nerves in mediating the hypertensive effects of nitric oxide synthesis inhibition. *Hypertens*. **27(2)**: 613-618.
 134. MATTSON D.L. WU, F. (2000). Control of arterial blood pressure and renal sodium excretion by nitric oxide synthase in the renal medulla. *Acta Physiol Scand*. **168**:149-154.
 135. GUYTON A.C ve HALL J.E. (2001). Tıbbi Fizyoloji Kitabı, Nobel Tıp Yayınevi, **10**: 425-460
 136. DELP MD, LAUGHLIN MH. (1998). Regulation of skeletal muscle perfusion during exercise; *Acta Physiol Scand*; **162(3)**: 411-9.
 137. CLIFFORD PS, HELLSTEN Y. (2004). Vasodilatory mechanisms in contracting skeletal muscle; *J Appl Physiol*; **97(1)**: 393-403.
 138. ROWELL LB (2004). Ideas about control of skeletal and cardiac muscle blood flow; *J Appl Physiol*; **97(1)**:384-92.
 139. MAIORANA A, O'DRISCOLL G, TAYLOR R, GREEN D. (2003). Exercise and the nitric oxide vasodilator system; *Sports Med*; **33(14)**: 1013-35.
 140. RÅDEGRAN G, CALBET J.A.L. (2001). Role of adenosine in exercise-induced human skeletal muscle vasodilatation *Sports Med*; **171**: 177–185.
 141. VANHOUTTE P.M. (1996). Vascular endothelium: Vasoactive mediators, Progress in Cardiovascular Diseases, *J Appl Physiol*; **3**: 229–238.

142. KARAMOUZIS M, KARAMOUZIS I, VAMVAKOUDIS E, AMPATZIDIS G. (2001). The response of muscle interstitial prostaglandin E2(PGE2), prostacyclin I2(PGI2) and thromboxane A2(TXA2) levels during incremental dynamic exercise in humans determined by in vivo microdialysis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids Elsevier B.V*; **5**: 259–263
143. INOKUCHI K, HIROOKA Y, SHIMOKAWA H. (2003). Role of Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor in Human Forearm *Circulation Hypertension*; **42**: 919-924.
144. PER ANDERSEN AND BENGT SALTIN. (1985). Maximal perfusion of skeletal muscle in man *j. Physiol.* **366**: 233-249
145. HIRAI T, ZELIS R, MUSCH TI. (1995) Effects of nitric oxide synthase inhibition on the muscle blood flow response to exercise in rats with heart failure. *Cardiovasc Res.* **30(3)**: 469-76.
146. BODE-BOGER S.M, BOGER R.H, SCHRODER E.P AND FROLICH J.C. (1994). Exercise increases systemic nitric oxide production in men *journal of Cardiovascular Risk*; **1**: 173-178.
147. MCALLISTER RM. (2003). Endothelium-dependent vasodilation in different rat hindlimb skeletal muscles; *J Appl Physiol*, 94(5): 1777-84.
148. ARAKAWA K. (1993): Hypertension and exercise; *Clin and Exper Hypertension*; **15(6)**: 1171-1179.
149. CORNELISSEN V.A, SMART N. (2013). Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis *J Am Heart Assoc.* **2**: 44-73.
150. SILVA G.J.J, BRUM C P, NEGRÃO C.E, KRIEGER E.M. (1997). Acute and Chronic Effects of Exercise on Baroreflexes in Spontaneously Hypertensive Rats *Hypertension*; **30**: 714-719.
151. DUNBAR CC. (1992). The antihypertensive effects of exercise training. *NY State J Med*; **92**: 250–255.
152. URATA H, TANABE Y, KIYONAGA A, IKEDA M, TANAKA H, SHINDO M and ARAKAWA A. (1987). Antihypertensive and volume-

- depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension*; **9**: 245-252.
153. LATERZA M.T, LUCIANA D.N.J. DE MATOS, IVANI C. TROMBETTA, ANA M.W. BRAGA, FABIANA ROVEDA, MARIA J.N.N. ALVES, KRIEGER E.M, CARLOS E. NEGRAO, MARIA U.P.B. RONDON. (2007). Exercise Training Restores Baroreflex Sensitivity in Never-Treated Hypertensive Patients, *Hypertension*; **49**:1298-1306.
 154. DELP M.D and. O'LEARY D.S. (2004). Integrative control of the skeletal muscle microcirculation in the maintenance of arterial pressure during exercise *J Appl Physiol* **97**:1112–1118.
 155. BEDFORD T. G, TIPTON C. M, WILSON N. C, OPPLIGER R. A and GISOLFI C. V. (1979). Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures *J Appl Physiol*, **47**:(6) 1278-1283.
 156. WITT E. H, REZNICK, A. Z, VIGGUE, C. A, STARKE-REED P and PACKER L. (1992). Exercise, oxidative damage and the effects of antioxidant manipulation. *J. Nutr.*, **122**:766-73.
 157. JENKINS R.R. (1993). Exercise, oxidative stress, and antioxidants: a review, *Int. J.Sport Nutr.* **3**:356-375.
 158. JENKINS R. R, (2000). Exercise And Oxidative Stress Metodology: A Critique, *Am J Clin Nutr*; **72**: 670- 674.
 159. SEN C. K. (1995). Oxidants and antioxidants in exercise *Journal of Applied Physiology*; **3**: 675-686.
 160. ALESSIO H. M, HAGERMAN A, FULKERSON B, AMBROSE J, RICE R, WILEY R, (2000). Generation Of Reactive Oxygen Species After Exhaustive Aerobic And Isometric Exercise, *Med Sci Sports Exerc*; **32**(9):1576-1581.
 161. CHEVION S, MORAN D.S, HELED Y, SHANI Y, REGEV G, ABBOU B, BERENSHTEIN E, STADTMAN E.R and EPSTEINY (2003). Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise *PNAS*; **9**: 5119–5123.

162. DEATON C. M., DAVID J. M. (2003). Exercise-Associated Oxidative Stress, *Clinical Techniques In Equine Practice*; **2(3)**: 278-291.
163. POWERS S.K and JACKSON M.J. (2008). Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production *Physiol Rev.* **88(4)**: 1243–1276.
164. JIANKANG LIU, HELEN C. YEO, EVA O VERVIK-DOUKI, TORY HAGEN, STEPHANIE J. DONIGER, DANIEL W. CHU, GEORGE A. BROOKS and BRUCE N. AMES. (2000). Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants, *J Appl Physiol*; **89**: 21–28.
165. URSO M. L., CLARKSON P. M. (2003). Oxidative Stress, Exercise, And Antioxidant Supplementation *Toxicology.*, 189: 41-54.
166. JI L.L, GOMEZ M-C. -CABRERA, STEINHAFEL N, AND VINA J. (2004). Acute exercise activates nuclear factor (NF)-signaling pathway in rat skeletal muscle *FASEB J.* **18**:1499–1506.
167. EREL O.A. (2004). Novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation, *Clinical Biochemistry*; **4**: 277–285.
168. EREL O. A. (2005). New automated colorimetric method for measuring total oxidant status, *Clinical Biochemistry*; **12**: 1103–1111
169. KURU O, SENTURK U.K, KOCER G, OZDEM S, BASKURT O.K, CETİN A, YESILKAYA A and GUNDUZ F. (2009). Effect of exercise training on resistance arteries in rats with chronic NOS inhibition. *J Appl Physiol.* **107**: 896–902.
170. JOHNSON R A AND FREEMAN R.H. (1992). Pressure natriuresis in rats during blockade of the L-arginine/nitric oxide pathway Hypertension. *Acta Clinica Belgica*, **19**: 333-338.
171. LOKHANDWALA M.F and AMENTA F. (1991). Anatomical distribution and function of dopamine receptors in the kidney *ASEBJ.* **5**: 3023-3030.

172. WANG ZQ, SIRAGY HM, FELDER RA, CAREY RM. (1997). Intrarenal dopamine production and distribution in the rat: physiological control of sodium excretion. *Hypertension*; **29**: 228–234.
173. WAYNE A.R, GILL J.R, YAMABE H. (1974). Effects of Dietary Sodium and of Acute Saline Infusion on the Interrelationship between Dopamine Excretion and Adrenergic Activity in Man, *The Journal of Clinical Investigation*; **54**: 194-200.
174. ARAKAWA K, MIURA S, KOGA M, KINOSHITA A, URATA H and KIYONAGA A. (1995). Activation of Renal Dopamine System by Physical exercise *Hypertens Res*; **18**: 573-577.
175. MAEDA H, SASAGURI M, NODA T.K, TSUJI E, SAKAI M, KINOSHITA A, IDEISHI M, and ARAKAWA K. (2000). Roles of Renal Dopamine and Kallikrein-Kinin Systems in Antihypertensive Mechanisms of Exercise in Rats. *Hypertens Res*; **23**: 511-519.
176. BERGHOLMA R, MÄKIMATTILAA S, VALKONENA M, LIUA M, LAHDENPERÄÄ S, TASKINENA M.R, SOVIJÄRVIB A, MALMBERGB P. (1999). Intense physical training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilatation in vivo *Atherosclerosis*; **2**: 341–349.
177. LENDA D.M, SAULS B, BOEGEHOLD M.A. (2000). Reactive oxygen species may contribute to reduced endothelium-dependent dilation in rats fed high salt, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory P hysiology*; **279**: 7-14.
178. DOBRIAN A.D, SCHRIVER S.D, LYNCH T, PREWITT R.L (2003). Effect of salt on hypertension and oxidative stress in a rat model of diet-induced obesity *American Journal of Physiology* **285**: 619-628.
179. CHAMPLAIN J, WU R, GIROUARD H, KARAS M, MIDAOUI A, LAPLANTE M.A and WU L. (2004). Oxidative Stress in Hypertension clinical and experimental hypertension. *J Hypertens*. **7-8**: 593-601.
180. TOUYZ RM, SCHIFFRIN EL. (2001). Increased generation of superoxide by angiotensin II in smooth muscle cells from resistance

- arteries of hypertensive patients: role of phospholipase D-dependent NAD(P)H oxidase-sensitive pathways. *J Hypertens.* **19(7)**:1245-54.
181. HIGASHI Y, SASAKI S, NAKAGAWA K, MATSUURA H, OSHIMA T, CHAYAMA K. (2002). Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med.* **346**:1954–1962.
182. TABET F, SAVOIA C, SCHIFFRIN EL, TOUYZ RM. (2004). Differential calcium regulation by hydrogen peroxide and superoxide in vascular smooth muscle cells from SHR. *J Cardiovasc Pharmacol.* **44**: 1–9.