



---

**SPONTAN H PERTANS F SIÇANLARDA EGZERS Z VE ONU  
ZLEYEN EGZERS Z BIRAKMA (DETRA N NG) SÜREC N N  
HEMOREOLOJ K PARAMETRELER ÜZER NE ETK S**

**Özgen KILIÇ-ERKEK**

**Ocak 2014**

**DEN ZL**



**SPONTAN H PERTANS F SIÇANLARDA EGZERS Z VE ONU  
ZLEYEN EGZERS Z BIRAKMA (DETRA N NG) SÜREC N N  
HEMOREOLOJ K PARAMETRELER ÜZER NE ETK S**

**Pamukkale Üniversitesi  
Sa lık Bilimleri Enstitüsü  
Yüksek Lisans Tezi  
Fizyoloji Anabilim Dalı**

**Özgen KILIÇ-ERKEK**

**Danı man: Prof. Dr. Z. Melek BOR-KÜÇÜKATAY**


**Ocak 2014**

**DEN ZL**

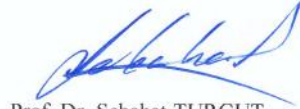
## YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAY FORMU

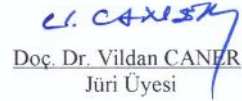
Özgen KILIÇ ERKEK tarafından, Prof. Dr. Z. Melek BOR KÜÇÜKATAY yönetiminde hazırlanan "Spontan Hipertansif Sıçanlarda Egzersiz ve Onu İzleyen Egzersizi Bırakma (Detraining) Sürecinin Hemoreolojik Parametreler Üzerine Etkisi" başlıklı tez tarafımızdan okunmuş kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Günfer TURGUT  
Jüri Başkanı

  
Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN  
Jüri Üyesi

  
Prof. Dr. Z. Melek BOR KÜÇÜKATAY  
Jüri Üyesi (Danışman)

  
Prof. Dr. Sebahat TURGUT  
Jüri Üyesi

  
Doç. Dr. Vildan CANER  
Jüri Üyesi

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 16.1.14 tarih ve 16.1.12 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Z. Melek BOR KÜÇÜKATAY  
Müdür

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, ara tırlmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel eti e ve akademik kurallara özenle riayet edildi ini; bu çalı manın do rudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel eti e uygun olarak kaynak gösterildi ini ve alıntı yapılan çalı malara atfedildi ini beyan ederim.

mza :  
Ö renci Adı Soyadı : Özgen KILIÇ-ERKEK

## TE EKKÜR

Yüksek lisans e itimim boyunca ilminden faydalandı ım, tezimin sürdürülmesi ve sonlandırılmasında büyük katkıları bulunan, insani ve ahlaki de erleri ile de örnek edindi im, birlikte yaptığımız çalı malardan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldu u hoş görü ve sabırdan dolayı de erli danışmanım Sayın Prof. Dr. Zekiye Melek BOR KÜÇÜKATAY'a, yüksek lisans e itimim esnasında tüm katkılarından dolayı Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Günfer TURGUT'a ve de erli ö retim üyeleri hocalarım Sayın Prof. Dr. Sebahat TURGUT'a, Sayın Prof. Dr. Sadettin ÇALI KAN'a, bilgi birikiminden yararlandığım ve tezimin deneysel a amalarında yardımcı dokunan saygı de er hocam Sayın Prof. Dr. Vural KÜÇÜKATAY'a, laboratuvarlarının olanaklarını sunan Farmakoloji Anabilim Dalı ö retim üyeleri Prof. Dr. zzettin HAT P, Doç. Dr. Funda HAT P ve ara tırma görevlilerine, tezimin tüm a amalarında yardımlarını hiç esirgemeyen ve tezimin bitmesinde çok eme i geçen de erli arkadaşım Ö r. Gör. Emine KILIÇ TOPRAK'a, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma, sonsuz sabır ve destekleri için dostlarıma, hayatımın her anında manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve bana olan deste i kelimelerle anlatılmayacak kadar çok olan de erli e im Emre ERKEK'e sonsuz saygı ve ükranlarımı sunarım.

Saygılarımla

Ocak - 2014

Özgen KILIÇ-ERKEK

Bu tez, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen, 2013SBE003 nolu proje kapsamında gerçekle tirilmi tir.

Bu tezin yapılmasına Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından onay verilmi tir (PAUHDEK-2012/025).

## ÖZET

### Spontan hipertansif sıçanlarda egzersiz ve onu izleyen egzersizi bırakma (detraining) sürecinin hemoreolojik parametreler üzerine etkisi

Kılıç-Erkek, Özgen

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji AD

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Zekiye Melek BOR-KÜÇÜKATAY

Ocak 2014, 142 Sayfa

Çalışmamızda, sıklıkla ve spontan hipertansif sıçanlara (SHR) uygulanan düşük ve orta şiddetli yüzme egzersizinin hemoreolojik, hematolojik parametreler, serum nitrat düzeyi, kan karboksihemoglobin (COHb) indeksi, kan basıncı, nabız ve vücut ağırlığı üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Gruplar sedanter kontrol (SK), sedanter SHR (SSHR), egzersiz yapan kontrol (EK), egzersiz yapan SHR (ESHR), egzersiz detraining kontrol (EDK), egzersiz detraining SHR (EDSHR), sedanter detraining kontrol (SDK), sedanter detraining SHR (SDSHR) olmak üzere sekiz ayrı grup oluşturulmuştur. Egzersiz grubunda bulunan sıçanlar 10 hafta süresince 60dk,5gün/hafta olacak şekilde Morris su tankında yüzdürülmüştür. Her iki haftada bir tüm gruplara kan basıncı ile nabız frekansı ölçümü ve ağırlık tartımı yapılmıştır. 10. haftanın sonunda egzersizin bitimini takiben sıçanların kesimi ile kan örnekleri alınarak hematoloji analizörüyle tam kan sayımı yapılmıştır; eritrosit deformabilitesi, agregasyonu ektasitometre aracılığıyla değerlendirilmiştir; ticari bir kit aracılığıyla serum nitrat düzeyi ve kan gazı cihazı ile COHb indeksi ölçülmüştür. Detraining grubundaki sıçanların ise bu tarihten sonra 5. hafta kafeslerinde yaşamalarına izin verilmiştir, sürenin sonunda kesimleri gerçekleştirilmiştir. Uygulanan egzersiz protokolü sıklıkla sıçanlar ve SHR'lerde vücut ağırlığı, nabız ve sistolik kan basıncında azalmaya, COHb indeksinde artışa sebep olmuştur. SHR'lerin eritrosit agregasyonları kontrolden yüksek bulunmuştur. Uygulanan egzersiz protokolü sıklıkla sıçanların eritrosit agregasyonlarını etkilemezken, SHR'lerinkini azaltmıştır. Egzersizi bırakma agregasyonda artışa, COHb indekslerinde azalmaya sebep olmuştur. Sıklıkla sıçanlarda egzersize cevaben ortaya çıkan kan basıncı azalmasının detrainingin ilk ölçümünde ortadan kalktığı gözlenmiştir. Hipertansif sıçanlarda ise egzersizin kan basıncı üzerindeki olumlu etkisi 5 haftalık detraining süresince korunmuştur.

Sonuçlarımız uygulanan orta şiddetli ve uzun süreli yüzme egzersizinin sadece kan basıncını azaltmak suretiyle değil, eritrosit agregasyonunun da azalmasına sebep olarak doku kanlanması katkısında bulunduğunu göstermektedir. Egzersiz bırakıldığında eritrosit agregasyonu artmakta, bu olumlu etki ortadan kalkmaktadır. Egzersizin etkilerine CO'nun aracılık ettiği görülmektedir. Sonuç olarak, hem sıklıkla, hipertansif bireylere egzersizi yaşam biçimi haline getirmeleri önerilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertansiyon, Egzersiz, Detraining, Hemoreoloji, Hematoloji, NO, COHb



## ABSTRACT

### **Effects of exercise training and detraining on hemorrheological parameters in spontaneously hypertensive rats**

Kılıç-Erkek, Özgen

M. Sc. Thesis in Physiology

Supervisor: Prof. Dr. Zekiye Melek BOR-KÜÇÜKATAY

January 2014, 142 Pages

We aimed to investigate the effects of chronic swimming exercise with low-moderate intensity followed by detraining on hemorrheology, hematology, blood pressure, serum nitrate, blood carboxyhemoglobin (COHb) concentrations in spontaneous hypertensive rats (SHR). Groups were determined as, sedentary control, sedentary SHR, exercising control, exercising SHR, exercise detraining control, exercise detraining SHR, sedentary detraining control, sedentary detraining SHR. Swimming exercise of 60 min, 5 days/week for 10 weeks was applied to the exercise groups. Blood pressure, heart rate, body weights were measured every 2 weeks. At the end of the exercise period, blood samples were obtained from abdominal aorta. Erythrocyte deformability, aggregation were determined by ektacytometry, hematological parameters were evaluated with a hematology analyzer. Nitrate levels were measured by a commercial kit, COHb index was determined by blood gas device. Detraining period was performed for 5 weeks. The exercise caused decrement in body weight, heart rate, systolic blood pressure and increment in COHb index of both normotensive rats and SHR. Erythrocyte aggregation of SHR was higher than controls. Although exercising did not alter erythrocyte aggregation of health rats, it decreased this parameter in SHR. The detraining period induced an increment in erythrocyte aggregation, decrement in COHb index. The decrement in blood pressure acquired by exercise, was reversed by detraining in control rats whereas it was still lower after detraining period of 5 weeks in SHR.

The results of this study demonstrate that, exercise applied contributes tissue perfusion not only by decreasing blood pressure but also by reducing erythrocyte aggregation. CO seems to play role in these effects. Detraining period reverses this positive effect by causing increment in erythrocyte aggregation. Regular exercise may be advised as a way of healthy life to both normotensives and individuals who are genetically under risk of hypertension.

**Key Words:** Hypertension, Exercise, Detraining, Hemorrheology, Hematology, NO, COHb

## Ç İNDEK İLER

	<b>SAYFA</b>
Proje Deste i ve Etik izin .....	vi
Te ekkür .....	vivi
Bilimsel Etik Sayfası .....	iii
Özet .....	ivi
Abstract .....	vi
çindekiler .....	vi
ekiller Dizini .....	vi
Tablolar Dizini .....	ivi
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini .....	vi
1. GİRİŞ .....	13
2. KURAMSAL B LG İLER VE L TERATÜR TARAMALARI .....	17
2.1. Hipertansiyon .....	17
2.1.1. Hipertansiyon Tanımı ve Tipleri .....	17
2.1.2. Hipertansiyon Tedavisi .....	26
2.1.3. Hipertansiyon Üzerine Deneysel Yaklaşımlar .....	27
2.1.4. Spontan Hipertansif Sıçanlar .....	29
2.2. Nitrik Oksit ve Tarihçesi .....	30
2.2.1. NO Sentezi ve Kimyası .....	30
2.2.2. NO metabolizması .....	33
2.2.3. NO'nun Eritrosit Üzerindeki Etkisi .....	34
2.2.4. Vasküler Tonusun Endotelial Kontrolü .....	35
2.3. Karbonmonoksit .....	38
2.3.1. CO Genel Yapısı .....	38
2.3.2. Endojen CO Sentezi .....	38
2.3.3. CO Üretiminin Genel Kontrolü .....	41
2.3.4. CO'nun Yıkımı .....	41
2.3.5. CO'nun Fizyolojik Etkiler .....	42
2.3.5.1. CO'nun Vasküler Tonusa Etkisi .....	43
2.3.5.2. CO Aracılı Vazodilatör Mekanizmalar .....	44
2.4. Egzersiz .....	46
2.4.1. Egzersiz Tanımı ve Tipleri .....	46
2.4.2. Egzersiz ve Hipertansiyon .....	50
2.4.3. Yüzme Egzersizi .....	53
2.4.4. Egzersiz Sonrası Detraining Süreci .....	53
2.5. Hemoreoloji .....	54
2.5.1. Kanın Akı kanlık Özellikleri .....	59
2.5.2. Eritrosit Deformabilitesi ve Deformabiliteyi Etkileyen Faktörler .....	61
2.5.2.1. Eritrosit Membranının Viskoelastik Özellikleri .....	62
2.5.2.2. Hücre Geometrisi (Yüzey Alanı-Hacimli kisi) .....	63
2.5.2.3. Sitoplazmik Viskozite .....	64
2.5.3. Eritrosit Deformabilitesini Etkileyen Fizyopatolojik Durumlar .....	65
2.5.4. Eritrosit Agregasyonu ve Agregasyonu Etkileyen Faktörler .....	67
2.5.5. Hipertansiyonda Hemoreolojik Değişiklikler .....	69

2.5.6. Egzersiz ve Hemoreoloji .....	71
2.5.6.1. Egzersizin Kan Reolojisinde Kısa Süreli Etkisi .....	72
2.5.6.2. Egzersizin Kan Reolojisinde Orta Süreli Etkisi .....	73
2.5.6.3. Egzersizin Kan Reolojisinde Uzun Süreli Etkisi .....	73
2.5.7. Egzersizin Eritrosit Deformabilitesine Etkisi.....	74
2.5.8. Egzersizin Eritrosit Agregasyonuna Etkisi .....	75
2.6. Hipotez .....	76
3. MATERYAL ve METOT .....	77
3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Gruplandırılması .....	77
3.2. Yüzme Egzersiz Protokolü.....	79
3.3. Egzersizi Bırakma (Detraining) Protokolü.....	80
3.4. Kan Basıncı ve Kalp Hızı Ölçümü.....	80
3.5. Deneyin Sonlandırılması ve Kan Örneklerinin Alınması .....	82
3.6. Hematolojik Parametrelerin Ölçülmesi.....	82
3.7. Hemoreolojik Parametrelerin ncelenmesi.....	83
3.7.1. Eritrosit ekil De i tirme Yetene i (Deformabilite) Ölçümü .....	83
3.7.2. Eritrosit Agregasyonunun De erlendirilmesi .....	83
3.8. Kan Karboksihemoglobin ndeksinin Belirlenmesi .....	84
3.9. Serum Nitrat düzeyi Ölçümü .....	85
3.10. Sonuçların De erlendirilmesi.....	85
4. BULGULAR .....	86
4.1. Kalp Hızı ve Kan basınçları .....	87
4.2. Hematolojik Parametreler .....	89
4.3. Hemoreolojik Parametreler .....	91
4.3.1. Eritrosit Deformabilitesi .....	91
4.3.2. Eritrosit Agregasyonu .....	93
4.3.3. Kan Karboksihemoglobin ndeksi ve Serum Nitrat Konsantrasyonu .....	95
5. TARTI MA .....	97
6. SONUÇLAR .....	106
7. KAYNAKLAR .....	109
8. ÖZGEÇM .....	142

## EK LLER D Z N

	<b>SAYFA</b>
ekil 2.1. L-arginin'den NO ve L-sitrulin sentezi.....	30
ekil 2.2 NO oksidasyonu.....	33
ekil 2.3 Damar endotelyumu ve düz kas arasındaki etkile im.....	36
ekil 2.4 Hem katabolizması sonucu endojen CO sentezi.....	39
ekil 2.5 Endojen nonenzimatik CO olu umu.....	40
ekil 2.6 NO ve CO kar ılıklı etkile imleri.....	46
ekil 2.7 Newtonian ve Non-Newtonian sıvılar için kayma gerilimi-kayma hızı..... ve viskozite-kayma hızı arasındaki ili ki.....	56
ekil 2.8 Eritrosit agregasyon.....	57
ekil 2.9 a) Farklı kayma hızlarında gözlenen eritrosit agregasyonları,..... b) Normal kan, izotonik tampon içerisinde süspansedilmiş normal eritrositler ve plazmadaki rijid eritrositler için kayma hızı-viskozite e rileri.....	59
ekil 2.10 Akım sırasında damar merkezinde eritrositlerin birikmesi; yan dalların hücreden fakir sıvı tabakası ile beslenmesi ve dolayısıyla doku Htk'nın azalması.....	60
ekil 2.11 Eritrosit membran proteinlerinin yerle imi.....	63
ekil 2.12 Eritrositlerin bikonkav-disk yapısı.....	64
ekil 2.13 Kan basıncı ve hemoreolojik parametreler arasındaki ili ki.....	69
ekil 3.1 Morris su tankı.....	79
ekil 3.2 Kan basıncı cihazı.....	81
ekil 3.3 Kan basıncı ve kalp hızının hesaplanmasında kullanılan trase.....	82
ekil 3.4 LORCA cihazının ematik görünüşü.....	84
ekil 3.5 LORCA cihazında bilgisayar ekranının ve laser ı nının görüntüsü.....	84
ekil 4.1 1.69 Pa Kayma Kuvvetinde Ölçülen Eritrosit Elongasyon ndeksi (EI)..... De erler.....	93
ekil 4.2 Eritrosit Agregasyon Amplitüdü (AMP) De erleri.....	94
ekil 4.3 Eritrosit Agregasyon ndeksi (AI) De erleri.....	94
ekil 4.4 Eritrosit Agregasyon Yarızamanı ( $t_{1/2}$ ) De erleri.....	95
ekil 4.5 Kan Karboksihemoglobin ndeksi De erleri.....	96

## TABLOLAR DİZİNİ

	<b>SAYFA</b>
Tablo 2.1 Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Hipertansiyon Cemiyetinin 18 yaş üzerindeki eri kinlerde kan basıncı yüksekliğine göre HT tanımı.....	18
Tablo 2.2 1997 Yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Hipertansiyon Komitesinin (JNC) 6. Raporunda, eri kinler için kabul edilen HT tanımı ve sınıflandırılması .	18
Tablo 2.3 JNC-VII'ye göre kan basıncı yüksekliği ile ilgili olarak risk grupları ve tedavi ekilleri .....	19
Tablo 2.4 HT'un etiyolojik sınıflaması .....	20
Tablo 2.5 CO'nun farklı dokulardaki vasküler etkileri .....	43
Tablo 3.1 Deney gruplarının oluşturulması .....	78
Tablo 4.1 Grupların Vücut Ağırlıkları .....	86
Tablo 4.2 Kalp Hızı Değerleri.....	87
Tablo 4.3 Sistolik Kan Basıncı Değerleri .....	88
Tablo 4.4 Diyastolik Kan Basıncı Değerleri .....	89
Tablo 4.5 Sıçanların tam kan sayımı değerleri.....	90
Tablo 4.6 Grupların farklı kayma kuvvetlerinde ölçülmüş elongasyon indeksi (EI) değerleri.....	92

## S İMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

	Alfa
	Beta
P	Damarın iki ucu arasındaki basınç farkı
	Viskozite
ACSM	Amerikan spor tıp enstitüsü
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
AI	Agregasyon indeksi
AMP (AU)	Agregasyon genliği
AT I	Anjiotensin 1
AngII	Anjiotensin 2
ATP	Adenozin trifosfat
BH4	Tetrahidrobiopterin
BK <sub>ca</sub>	Kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları
C	Karbon atomu
Ca <sup>++</sup>	Kalsiyum iyonu
Ca <sup>++</sup> -ATPaz	Kalsiyum atpaz
CaM	Kalmodulin
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CBC	Tam kan sayımı
c-GMP	Siklik guanosin monofosfat
CHO	Karbonhidrat
cNOS	Yapısal nitrik oksit sentaz
CO	Karbonmonoksit
COHb	Karboksihemoglobin
cp	Centipoise
CRP	C-reaktif protein
DPG	2,3-difosfoglisarat
EDRF	Endotel kaynaklı gevşetici faktör
EI	Elongasyon indeksi
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FAD	Flavin adenin dinükleotid
fL	Femtolitire
FMN	Flavin mononükleotid
GC	Guanilat siklaz
Hb	Hemoglobin
HbS	Hemoglobin s
His/Asp	Histidin/Aspartat
HO	Hemoksijenaz
Htk	Hematokrit
IU/ml	internasyonal ünite/mililitre
KH	istirahat kalp hızının
iNOS	indüklenebilir nitrik oksit sentaz
K <sup>+</sup>	Potasyum
L	Damarın uzunluğu

L-NAME	N-omega-nitro-l-arjinin metil ester
LORCA	Laser-assisted optical rotational cell analyzer
LPS	Bakterial lipopolisakkatitler
MetHb	Methemoglobin
MKH	Maksimal kalp hızı
N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Nitroz anhidrit
N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Dinitrojen tetraoksit
Na <sup>+</sup>	Sodyum
Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPaz	Sodyum-potasyum atpaz
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotit
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NANC	Nonadrenerjik nonkolinerjik
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	Nitrik oksit
NO <sup>-</sup>	Nitroksil iyonu
NO <sup>+</sup>	Nitrozonyum
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Nitrit
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Nitrat
NOS	Nitrik oksit sentaz
NTS	Nukleus tractus solitarius
O	Oksijen atomu
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Süperoksit anyonu
O <sub>2</sub>	Moleküler oksijen
OEH	Ortalama eritrosit hacmi
OEHK	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
OONO-	Peroksinitrit anyonu
oxyHb	Oksihemoglobin
PCO	CO'nun parsiyel basıncı
PGI	Prostaglandin
PO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> 'nin parsiyel basıncı
Ppm	Milyonda bir (mikro)
Q	Kan akımı
R	Direnç
R	Damarın yarıçapı
RKH	Rezerv kalp hızı
ROS	Reaktif oksijen türleri
Rpm	Dakikadaki devir sayısı
RSNO	S-nitrozotioller
RS-OH	Sulfenik asit
SAA	Serum amiloid-a
sGC	Sitozolik guanilat siklaz
SH	Standart hata
SHR	Spontan hipertansif ratlar
SMT	S-metil-izotioüre
t 1/2	Agregasyon yarı zamanı
TNF-	Tümör nekrozis faktörü-

VO <sub>2max</sub>	Maksimum aerobik kapasite
VYO	Vücut yağ oranı
WKY	Wistar Kyoto
YVA	Yaşlı vücut ağırlığı
ZnDPBG	Çinko döteroporfirin 2,4 bis etilen glikol



## 1. G R

Hipertansiyon (HT) kardiyovasküler hastalıklar için iyi bilinen bir risk faktörü olup, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili, farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi gerektiren bir hastalıktır (Lewington vd 2002, Agarwal vd 2009). Endotelial disfonksiyon hipertansiyon ve onunla ilişkili kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde anahtar rol oynamaktadır (Taddei vd 1983, Panza vd 1990). Vasküler endotel hücreleri nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör maddeler üreterek damar aktivitesinin düzenlenmesine katkıda bulunurlar (Yanagisawa vd 1988, Moncada vd 1991, Miyauchi ve Masaki 1999). NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininin terminal guanidino nitrojeninden sentezlenir. Bu enzimin iki yapısal (eNOS ve nNOS), biri induklenebilir (iNOS) olmak üzere 3 izoformu vardır (Stuehr 1997, Alderton vd 2001). eNOS endotel tabakanının sıklıkla ilişkili olduğu proteindir (Moraes-Teixeira vd 2010). Hipertansif bireylerde 1) endotelden eNOS aracılığıyla vazodilatör etkili NO salınımı, 2) diğer biyolojik moleküller aracılığıyla NO yıkım hızı ve/veya 3) damar düz kasının NO'ya duyarlılığının düşmesiyle NO biyoyararlanımının azaldığı iyi bilinmektedir (Graham ve Rush 2004).

Endotelden salınan, vazomotor tonus üzerine etkili bir diğer molekül karbon monoksit (CO)'dur (Furchgott ve Jothianandan 1991, Johnson vd 1999, Durante vd 2006). Ekzojen olarak uygulanan CO'nun pek çok dokudan ve hayvan türünden izole edilen damarda gevşemeye neden olduğu gösterilmiştir. CO de NO gibi damar gevşetici etkisini aort gibi büyük damarlarda cGMP aracılığıyla yaparken rezistans damarlarda ise düz kasta yer alan kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları aracılığıyla gerçekleştirir (Durante vd 2006). CO, direkt vazodilatör etkisinin yanı sıra miyojenik uyarılara ve konstriktör agonistlere damar düz kasının duyarlılığını azaltarak anti hipertansif mekanizmalara katkıda bulunur. Aynı zamanda endojen vazokonstriktörlerin sentezini de inhibe etmektedir (Durante vd 2006, Stec vd 2008). CO'nun NO için bir yedekleme (back up) molekülü olduğu ileri

sürülmektedir. HT'de NO sistemi etkilendi inde, kan basıncı kontrolünün, CO tarafından, hemoksijenaz (HO) gen ekspresyonundaki artışı gösterilmiştir (Ushiyama vd 2002) Doku NO seviyesi düşük olduğu zaman CO'nun eriyebilir guanilat siklaz (sGC) yolumu aktive ederek ve NO seviyesi yüksek olduğunda ise, CO'nun sGC yolumu inhibe ederek kan basıncını düzenlediği gösterilmiştir (Kajimura vd 2003).

Egzersiz yüksek kan basıncı gibi kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı iyi bilinmektedir (Pescatello vd 2004). Deneysel ve klinik çalışmalar akut ve kronik egzersiz kan basıncı üzerine yararlı etkileri olduğunu göstermiştir (Sun vd 2008, Agarwal vd 2009). Hipertansif hastalara ve/veya risk altındaki bireylere hafif-orta şiddette, geniş kas gruplarını içeren düzenli, aerobik egzersiz protokolleri önerilmektedir. Egzersizin antihipertansif etkilerinin gözlenmesinde başlangıç yaşı ve egzersiz süresi önemlidir. Egzersiz endotel fonksiyonunu geliştirerek normal vazomotor tonusun korunması ve kan akımının sağlanmasına katkıda bulunmakta, kayma geriliminde artışa yol açarak NO üretiminin uyarılmasına sebep olmaktadır (Sherman 2000). Literatürde egzersizin hipertansif bireyler/hayvan modellerinde CO düzeyi üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığı açıklanamamıştır. Hipertansiyonda egzersizin etkilerini inceleyen literatürde çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bunların önemli bir kısmı ya şiddetli hipertansiyonu olan insanlarda yapılmış ya da çeşitli etkilere hipertansif hale getirilmiş hayvan modelleri kullanılarak kısa süreli egzersiz protokollerinin kan basıncını düşürücü etkilerini inceleyen çalışmalardır. Oysa bir yaşam biçimi değişikliği olarak uzun süreli egzersizin hipertansiyon gelişimindeki olası geciktirici/önleyici etkilerini inceleyen çalışmalar çok sınırlı sayıdadır (Melo vd 2003, Agarwal vd 2009, Moraes-Teixeira vd 2010). Ek olarak, fiziksel aktivitenin kan basıncını azaltıcı etkisinin mekanizması da net olarak ortaya konamamıştır.

Spontan hipertansif rat (SHR) insan esansiyel HT'si için iyi bir hayvan modeli olup, kardiyovasküler hastalıkların incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsanda olduğu gibi, SHR'de de hipertansif yanıtı gösteren yaşla birlikte ve kan basıncındaki artışın temel sebebi bilinmemektedir (Conrad vd 1995, Pinto vd 1998, Kundu ve Rao 2008, Amenta vd 2010). Literatürde SHR'lere egzersiz yaptırılarak kan basıncı değişikliklerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Moraes-Teixeira ve arkadaşları SHR'lere 3 aylık süren 20

hafta sürecek düşük iddetli bir ilerleyici bir egzersiz programı uygulamaya başlamalarıdır (Moraes-Teixeira vd 2010). 1 aylık egzersiz SHR'lerin kan basıncında %26 oranında azalmaya sebep olmuştur. 20. Haftanın sonunda egzersiz yaptırılan SHR'lerle kontrol sıçanların kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kalmadığı gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, Agarwal ve arkadaşları da 7 haftalık SHR'lere 16 hafta boyunca aerobik egzersiz uygulaması ve SHR'lerde 8. haftada azalmaya başlayan kan basıncının çalışmanın sonuna kadar azalmaya devam ettiğini ancak egzersiz yaptırılan kontrol sıçanlarında kan basıncının azalmadığını göstermişlerdir (Agarwal vd 2009). Bu sonuçlar hipertansif hastalarda uzun süreli egzersizin önemini vurgulamaktadır.

Egzersiz edetimi söz konusu olduğunda en sık karşılaşılan sorun risk altındaki bireyin/hastanın hekimin önerisi ile egzersize başlaması ancak çeşitli sebeplerle kısa sürede egzersizi bırakmasıdır (detraining). Bu durumda egzersizin antihipertansif etkileri gözlenmeye başlamış olsa bile, kişinin kan basıncının bundan sonraki seyri nasıl olacaktır? Literatürde SHR'larda bir süre için uygulanan egzersizi takiben egzersizin bırakılmasının (detraining) kan basıncı ve vücut kili parametreler üzerine etkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Carneiro-Junior ve arkadaşları 4 aylık SHR'lere 8 hafta boyunca uyguladıkları ilerleyici koşu egzersizini takiben 4 haftalık bir detraining periodu geçirmelerini sağlamaları ve ne uyguladıkları egzersizin ne de detraining periodunun SHR'lerin kan basıncında istatistiksel olarak önemli bir değişikliğe sebep olmadığını göstermişlerdir. Araştırmacılar 8 haftalık bir egzersiz periodunun SHR'lerde kan basıncını düşürmek için yeterli bir süre olmadığını ileri sürmüşlerdir (Carneiro-Junior vd 2010). Öte yandan, Lehnen ve arkadaşları 6 aylık sıçanlara 10 hafta boyunca treadmillde hafif-orta iddette ilerleyici egzersiz uygulaması bunu takiben de 1 ve 2 haftalık detrainingin etkisini incelemiştir. Uygulanan egzersiz normotansif sıçanların kan basıncında herhangi bir değişiklik sebepten olmazken, SHR'lerde kan basıncında başlangıç değerlerine göre %19'luk bir azalmaya sebep olmuştur. 1-2 haftalık detraining sonunda kan basıncında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Araştırmacılar her iki detraining periodunun SHR'lerde egzersizle oluşturulan kardiyorespiratuar ve metabolik değişiklikleri geri çevirmek için yeterli olmadığını ifade etmişlerdir (Lehnen vd 2010). Literatürde henüz SHR'lerde i) uzun süreli egzersize cevap olarak kan basıncı değişiklikleri, ii) egzersizin bırakılmasından (detraining)

sonra bu olası de i imlerin zamana ba lı izledi i seyir ve iii) her iki durumdaki olası de i imlerin mekanizması (endotelin rolü) açıklık kazanmamı tır.

Eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu, tam kan ve plazma viskozitesini içeren hemoreolojik parametrelerin hipertansiyonu da içeren pek çok kardiyovasküler hastalıkla ili kisi literatürde yo un olarak çalı ılmı olup iyi bilinmektedir. Hipertansiyonun hemoreolojik parametrelerdeki bozulmanın sebebi mi, sonucu mu, oldu u yönündeki çalı ma/tartı malar süregelmektedir. (Gustavsson vd 1994, Meiselman 1999, Hacıo lu vd 2002, Caimi vd 2003, Berliner vd 2005, Konstantinova vd 2006). Ayrıca, HT'de çe itli egzersiz tiplerine verilen hemoreolojik yanıtları inceleyen çok sayıda yayın mevcuttur (Reinhart vd 1983, Wood vd 1991, Gustavsson vd 1994, Brun vd 1996, Brun vd 1998, El-Sayed 1998, Meiselman 1999, Brun 2002, Hacıo lu vd 2002, Caimi vd 2003, Varlet-Marie vd 2003, Yalcin vd 2003, Connes vd 2004, Berliner vd 2005, El-Sayed vd 2005, Konstantinova vd 2006). Egzersizin tipine göre olu an hemoreolojik etkiler farklı oldu u gösterilmi tir. Kan basıncı ile hematolojik parametreler arasında önemli korelasyonlar oldu u da gösterilmi tir (Burke 1991, Gobel vd 1991, Kohl vd 1992).

NO'nun eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu üzerinde düzenleyici rol oynadı ının bilinmesine ra men (Starzyk vd 1999, Hacıo lu vd 2003), endotelial fonksiyonda rol oynayan di er bir önemli mediatör olan CO'nun eritrosit mekanik özellikleri üzerine nasıl bir etkisi oldu u bilinmemektedir. Ek olarak, literatürde spontan hipertansif sıçanlarda egzersiz ve onu izleyen detraining sürecine yanıt olarak hemoreolojik parametrelerdeki de i imle ilgili veri yoktur. Yukarıda özetlenen bilgiler ı ı nda, bu çalı ma kapsamında, SHR'lerde 10 hafta boyunca yaptırılacak olan dü ük-orta iddetli yüzme egzersizi ve bunu izleyen detraining protokolünün hemoreolojik parametreler, kan basıncı de iimleri, serum NO seviyesi, kan CO düzeyinin göstergesi olarak karboksihemoglobin indeksi, hematolojik parametreler (kan sayımı) üzerinde nasıl bir de i ime sebep olaca ının incelenmesi amaçlanmı tır. Bu çalı manın sonuçları, hipertansif hastalar veya genetik olarak risk altındaki bireyler için yeni egzersiz/tedavi protokollerinin geli tirilmesine katkıda bulunabilecektir.

## 2. KURAMSAL BELGELER VE LERATÜR TARAMALARI

### 2.1 Hipertansiyon

#### 2.1.1 Hipertansiyon Tanımı ve Tipleri

Hipertansiyon (HT) kardiyovasküler hastalıklar için iyi bilinen bir risk faktörü olup, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili, farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi gerektiren bir hastalıktır (Lewington vd 2002, Agarwal vd 2009). Arteriyel HT, arter basıncının artması ile gelişen genetik ve edinsel faktörler ile birlikte metabolik bozuklukların görüldüğü bir sendromdur ve erişkinlerde ilaçsız dönemde sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg'dan ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) 90 mmHg'dan yüksek olması ekinde tanımlanmıştır (Williams 2001, Zungur ve Yıldız 2004, Fauci vd 2008). Kabul edilen normal kan basıncı (KB) değerleri SKB için 120 mmHg ve DKB için 80 mmHg'dir. Hem SKB hem de DKB'nin arttığı durum "kombine hipertansiyon" olarak tanımlanırken, DKB'nin 90 mmHg altında olduğu fakat sadece SKB'nin yüksek olduğu (SKB>140 mmHg) duruma ise "izole sistolik hipertansiyon" denir (Kaplan 1998a).

Kan basıncı, vücudun aktivitesine, emosyonel duruma ve günün saatlerine bağlı olarak değişimler gösterir. Bu fizyolojik değişimler sırasında en yüksek kan basıncı (KB) seviyesi genellikle 08.00 ile 12.00 saatleri arasında görülür (Gatchel ve Blanchard 1993, Deniz 2005). Arteriyel kan basıncında heyecan, korku, egzersiz vb. durumlar nedeniyle oluşabilecek geçici yükselmeler HT olarak kabul edilmez (WHO 1993, Jönsson 1994).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği tarafından hazırlanan erişkinler için kabul edilen HT tanımı Tablo 2.1'de (WHO 1993), Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Hipertansiyon Komitesi (JNC) tarafından hazırlanan Tablo

2.2’de (JNC 1997 ) gösterilmiştir. “KB devamlı olarak 140/90 mmHg üzerinde seyrediyorsa HT’den bahsedilir” tanımı her iki kurulu tarafından desteklenmiştir (WHO 1993, JNC 1997).

**Tablo 2.1** Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Hipertansiyon Cemiyetinin 18 ya üzerindeki erişkinlerde kan basıncı yüksekliğine göre HT tanımı

SINIFLAMA	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
OPT MAL	<120	<80
NORMAL	120-129	80-84
YÜKSEK NORMAL	130-139	85-89
EVRE 1 HT (HAF F)	140-159	90-99
EVRE 2 HT (ORTA)	160-179	100-109
EVRE 3 HT ( DDETL )	>180	>110
ZOLE S STOL K HT	>140	<90

**Tablo 2.2** 1997 Yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Hipertansiyon Komitesinin (JNC) 6. Raporunda, erişkinler için kabul edilen HT tanımı ve sınıflandırılması

SINIFLAMA	SKB (mmHg)	DKB(mmHg)
OPT MAL	<120	<80
NORMAL	<130	<85
YÜKSEK-NORMAL	130-139	85-89
EVRE 1 (HAF F HT)	140-159	90-99
EVRE 2 (ORTA HT)	160-179	100-109
EVRE 3 (A İR HT)	180-209	110-119
EVRE 4 (ÇOK A İR HT)	>210	>120

JNC-VII (2003) ise son yıllarda yeniden gözden geçirilerek elde edilen kan basıncının yeni sınıflandırılmasıdır. JNC-VII sınıflamasında JNC-VI’da yer alan normal ve yüksek normal grup “prehipertansiyon” olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca evre 3 evre 2 ile birleştirilmiştir (Tablo 2.3).

**Tablo 2.3** JNC-VII'ye göre kan basıncı yüksekliği ile ilgili olarak risk grupları ve tedavi yaklaşımları

Kan basıncı (mmHg)	Risk grubu A- Risk faktörleri yok HOH/KKH yok	Risk grubu B- Diyabet hariç en az bir risk faktörü var HOH/KKH yok	Risk grubu C- HOH/ KKH, ve/veya var (diğer risk faktörleri var veya yok)
Yüksek-normal (130-139 / 85-89)	Non-farmakolojik tedavi	Non-farmakolojik tedavi	ilaç tedavisi ©
Evre 1 (140-159 / 90-99)	Non-farmakolojik tedavi (12 aya kadar)	Non-farmakolojik tedavi (6 aya kadar)	ilaç tedavisi
Evre 2 ve 3 (≥160 / ≥100)	ilaç tedavisi	ilaç tedavisi	ilaç tedavisi

©: Kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği veya diyabet'i olanlar.  
HOH: Hedef organ hasarı, KKH: Klinik kardiyovasküler hastalık, DM: Diabetes mellitus

Yüksek kan basıncını tespit ve tedavi etmenin amacı, kardiyovasküler hastalıklar ve bunlarla ilgili olarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Kardiyovasküler hastalıklar için risk sadece kan basıncı yüksekliği ile değil, aynı zamanda hedef organ tutulumu ve diğer risk faktörlerinin varlığı ve yokluğu ile de ilgilidir. Bu nedenle HT sınıflandırılırken ortalama kan basıncı düzeylerine ek olarak hedef organ tutulumu ve risk faktörleri de değerlendirilmelidir (Chobanian vd 2003). Yüksek-Normal kan basıncı ile 1., 2. ve 3. evrede hipertansiyonu olan hastalar A, B ve C risk gruplarına göre değerlendirilir (Tablo 2.3). Risk grubu A'da kan basıncı ne düzeyde olursa olsun, klinik olarak kardiyovasküler hastalık, hedef organ hasarı ve diğer risk faktörleri yoktur. Risk grubu B'de, hastalarda klinik olarak kardiyovasküler hastalık ve hedef organ hasarı olmamakla birlikte, diyabet dışında 1 veya daha fazla risk faktörü bulunur. Risk grubu C'de ise hastalarda klinik kardiyovasküler hastalık ve hedef organ tutulumu mevcuttur (JNC 2003). Kan basınç düzeyi ve risk grupları ile yapılan sınıflandırma doğrudan tedavi yaklaşımı ve prognozun belirlenmesi ile bağlantılıdır (Chobanian vd 2003).

Basit bir hastalık olmayan HT iskemik kalp hastalıkları, kronik kalp yetersizliği, ritim bozuklukları, periferik arter hastalıkları, retinopati, kronik renal parankimal hastalıklar ve inme sıklığının artışı gibi pek çok patolojik sürecin başlamasına yol açabilir (Chobanian vd 2003). Toplumlaraya göre ve toplumdaki yaş gruplarına göre görülme sıklığı farklıdır. Yaşla birlikte HT riskinin artmasına rağmen ileri yaş grupları arasında göze çarpan farklılıklar yoktur. Buna göre 40 yaşın üzerindeki için HT sıklığı %15'in üzerindeyken 65 yaşından sonra %20'ye ulaşır. Erkekler için HT riski kadınlara göre fazlayken ileri yaşta

kadınlarda, aynı ya taki erkeklere göre daha önemli bir sağlık sorunu olarak görülür (Dickstein vd 2008).

Pek çok risk faktörü HT gelişimine katkıda bulunabilir. Yaş ve cinsiyet etkenlerinin dışında genetik, psikososyal ve metabolik faktörler de kalıcı kan basıncı yükselmesine neden olabilir. Genetik önkoşullar aynı ailedeki HT gelişim riskini genelde artırır ve kalıtsal geçiş söz konusudur (Kornitzer vd 1999). İnanlık, aşırı tuz alımı, insülin direnci ve uzun süreli alkol tüketimi gibi faktörler metabolik etkenler arasında sayılabilir. Bu etkenler normal damar tonusunun düzenlenmesini bozarak periferik direnç artışına yol açabilirler. HT gelişimine katkıda bulunan diğer durumlar ise sedanter hayat tarzı, devamlı çevresel ve sosyal stres ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması olarak sayılabilir. Sözü geçen faktörlerin eş zamanlı ve karmaşık etkisi HT gelişimine neden olur (Fonseca vd 2004). HT, kan basıncı değerlerine ek olarak etiyojisine göre de sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.4).

**Tablo 2.4** HT'nin etiyolojik sınıflaması (Kaplan ve Lieberman 1998, WHO 1999, JNC 2003) (Tablonun devamı diğer sayfadadır)

1- Sistolik ve Diastolik HT A- Primer (esansiyel, idiyopatik) hipertansiyon B-Sekonder hipertansiyon (nedeni bilinen)	3. Aort koarktasyonu 4. Gebelik hipertansiyonu
1. Renal hastalıklar a) Renal Parankim hastalıkları - Akut ve kronik glomerulonefrit - Kronik piyelonefrit - Polikistik böbrek hastalığı - Diyabetik nefropati - Hidronefroz - Amiloidoz - Üreter obstrüksiyonları b) Arterial hastalıkları - Aterosklerotik renal arter hastalığı - Fibröz displazi - Renal arter anevrizması - Renal arter embolileri - Perinefritik kese - Renal artere baskı yapan ekstravasküler faktörler (tümör, fibrozis) c) Böbrek tümörleri; Wilms tm vb. d) Primer sodyum retansiyonu (Liddle sendromu, Gordon sendromu)	5. Nörolojik hastalıklar a) İntrakraniyel basınç artışı: beyin tümörleri, ensefalit b) Uyku apne sendromu c) Guillain Barre sendromu
2. Endokrin hastalıklar a) Tiroid: hipotiroidi, hipertroidi, hashimoto tiroiditi b) Adrenal Bozukluklar	6. Akut stres durumları a) Cerrahi girişimler b) Hipoglisemi c) Yanıklar d) Pankreatit e) Alkolün bırakılması f) Orak hücreli anemi
	7. İntravasküler volüm artışı
	8. İlaç, kimyasal madde ve gıda maddesi kullanımı: - Aşırı tuz - Alkol - Oral kontraseptif - Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar - Nöbetik steroidler - Dekonjestan ilaçlar



I. Kortikal: Cushing hastalığı, Cushing sendromu, primer aldosteronizm, adenoma, bilateral hiperplazi, adrenal enzim eksikliği	- Antidepresan ilaçlar (trisiklikler) - Siklosporin alınması - Radyasyon - Kallikrein
II. Medüller: Feokromositoma	2-S STOL K HT
c) Akromegali	9. Artmış kalp atım hızı
d) Hiperparatiroidi	- Kalp debisi artışı
e) Karsinoid	- Aortun sertleşmesi
f) Ekstra adrenal kromaffin tümörler	- Aort yetersizliği
g) Ekzojen hormonlar; östrojen, minerel kortikoidler, semptomimetikler, triamin içeren besinler ve MAO (monoamin oksidaz) inhibitörleri, glikokortikoidler	- AV fistülü - Patent ductus - Beriberi

Etiyolojilerine göre primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Fisher ve Williams 2005).

### Primer Hipertansiyon

Primer (Esansiyel) hipertansiyonda kan basıncı yüksekliğinin nedeni belirli değildir ve bu grup, HT hastalarının % 95'ini oluşturur. Kan basıncı artışı sistemik damar direncindeki kalıcı artışa bağlıdır ve bunun için önerilen pek çok mekanizma vardır. Kalp debisi artışı (Kaplan 1998a), periferik direnç artışı (Ross 1990, Kaplan 1998a), sıvı ve kan hacmi artışı (Cooke ve Dzau 1997), stres ve anksiyöz semptomatik aktivite gibi (Kaplan ve Kornitzer vd 1999) etkileri barındıran mekanizmaların yanında renin-angiotensin sisteminin katkısı da üzerinde durulan bir diğer konudur (Ross 1990, Kaplan 1998a). Bunların yanında, endotel dokusunun içindeki bozulma da esansiyel HT'nin nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir. Endotelden salgılanan vazodilatör maddeler lokal kan akımı kontrolünde önemli rol oynarlar (Kaplan 1998a, Kornitzer vd 1999). Bu maddeler arasında Nitrik oksit (NO) özel bir yeri vardır. NO azalması veya eksikliğinin HT oluşumuna sebep olduğu iyi bilinmektedir (De Zeeuw ve Gonzalez 1999). Diğer bir dişi ise karbonmonoksit (CO). Ekzojen olarak uygulanan CO'nun pek çok dokudan ve hayvan türünden izole edilen damarda gevşemeye neden olduğu gösterilmiştir (Durante ve Johnson 2006). Doku NO seviyesi düşük olduğunda zaman zaman CO'nun eriyebilir guanilat siklaz (sGC) yolunu aktive ederek ve NO seviyesi yüksek olduğunda ise, CO'nun sGC yolunu inhibe ederek kan basıncı düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (Kajimura vd 2003). İnsanlarda bilinen en güçlü vazokonstriktör endotelden salınan diğer vazodilatör madde olan endotelindir (Yanagisawa vd 1988). Angiotensin 2 (AngII) ile yapılan karışık bir rolü vardır.

çalı malar endotelin grubu hormonların AngII'ye benzer hücrel etkilerinin oldu unu göstermekle kalmamı aynı zamanda iki hormonun birbirlerinin vasküler ve hücrel etkilerini güçlendirerek çalı tı nı ortaya koymu tur (Mogensen 2000).

Sistemik damar direncindeki kalıcı artı için ileri sürülen birçok neden vardır. Bunlardan en çok üzerinde durulanlar a a ıda sıralanmı tır.

Kalp debisi artı 1: Kan akımını sa lamak için gerekli basınç, kalbin pompalama i levine (kalp debisine) ve arterlerin tonusuna (veya periferik dirence) ba lıdır. Kalp debisi artı mın HT geli imine katkısı öne sürülmü ve genç, sınırda HT'li hastalarda kalp debisi artı ı gözlenmi tir. Bu artı , birisi vücuttaki sıvı hacminin artması, di eri kalbin kasılabilirli inin artması ekinde olan iki yolla gerçekte bilirdir (Kaplan 1998a).

Periferik direnç artı 1: Kan basıncını belirleyen etkenlerden biri olan periferik direnç pek çok faktörden etkilenir. Bunlardan en önemlisi damar çapıdır. HT geli iminden temel olarak küçük direnç arterlerindeki ve arteriollerdeki çap de i imi sorumludur. Damarlardaki media tabakasının kalınlamasıyla artan “damar duvarı/damar iç çapı” oranı daha büyük bir duvar stresine ve intraluminal basınç artı na yol açar (Ross 1990).

Kan hacmi artı 1: Dola an kan hacmindeki artı , kalp debisi artı na neden olarak HT geli imini uyarabilir. Sıvı hacmini veya kalbin “ön yükünü” arttıran etkenlerden biri a ırı sodyum alımıdır. Aynı zamanda i manlıkta da total kan hacmi artar. Artan kalp debisi ile dokulara gerekenden fazla kan gider ve cevap olarak damarlar kasılarak kan akımını azaltırlar ve dengeyi sa lamaya çalı ırlar. Böylece periferik direnç artar ve hızlı bir süreçle direnç damarlarında yapısal kalınlama sa layarak kalıcı duvar direnci artı na yol açabilirler (Kaplan a 1998)

Stres ve a ırı sempatik aktivite: Artan sempatik aktivitenin basınç artı na katkısı renin-angiotensin sistemi ile olan etkile iminden veya sempatik sistemin kalp ve damarlar üzerine direk etkilerinden kaynaklanabilir (Googfriend vd 1996, Di Bona ve Kopp 1997). Özellikle tekrarlayan psikojenik strese maruz kalan insanlarda, di erlerine oranla daha çok HT

gelişimi gösterilmi olmasına rağmen, stresin HT gelişimindeki rolü kesin değildir ve etkisi stresin özelliğine, birey tarafından algılanmasına ve bireyin duyarlılığına bağlıdır (Kornitzer vd 1999).

Renin–anjiotensin sisteminin katkısı: Renin-angiotensin-aldosteron sistemi kan hacmini ve basıncını düzenleyen önemli mekanizmalardan biridir. Karaciğerden salgılanan plazma anjiotensinojeni böbrekte renin tarafından anjiotensin 1 (AT1)'e dönüştürülür bu da anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiotensin 2 (AngII)'ye yıkılır. AngII'nin etkilerinin çoğu AT1 reseptörü üzerinden olur ve böylece vasküler düz kas kontraksiyonu ve hipertrofisini uyarır, NO üretimini artırır. Santral aldosteron ve vazopressin salınımına neden olarak susuzluğu artırır. Böbrekte AngII tarafından AT1 reseptörünün uyarılması renal vazokonstriksiyona (özellikle efferent arteriol ve vasa rectae) böbrek kan akımında düşüme ve renal vasküler dirençte artışa neden olur (Mogensen 2000). AngII aldosteron salgılanmasını arttırarak ve proksimal tubule doğrudan etki ederek sodyum reabsorbsiyonunu artırır.

HT'ye eğilimli ve genetik predispozisyonu olan kişilerde yüksek plazma anjiotensinojen düzeyleri saptanmıştır (Brister 1991). Böbrekte renin üreten jukstaglomerüler granüler hücreler, HT'de yüksek perfüzyon basıncına maruz kaldıklarından plazma renin aktivitesinin düşük olması beklenir. Fakat çoğu HT hastasında renin aktivitesi düşük değildir ve primer HT'li hastaların çoğunda bu mekanizmanın anormal düzeyde aktif olduğu görülebilir. Yüksek reninli hastalarda arteriolar vazokonstriksiyondan sorumlu olan ajan anjiotensin iken, düşük reninli hastalarda sıvı hacmi artışı daha önemli olabilir (Ross 1990).

Endotelial disfonksiyon: Endotel, damar tonusu, kan basıncı, kan akımı ve pıhtılaşma sistemi üzerinde etkili olan ve yaklaşık 1800 gr ağırlığında vücuttaki en büyük endokrin organdır (Furchgott 1996). Endotelial fonksiyon bozukluğunda, salınan vazodilatatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki denge değişmiştir. Esansiyel HT'de endotele bağlı vazodilatasyon cevabının bozulması ve vazokonstriktörlere olan hassasiyetin artması periferik damar direncini artırabilmektedir (Calver vd 1993). HT'nin daha başlangıç aşamasında, endotel hücrelerinin içlevlerinde bozukluklara yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca zedelenmiş bölgede lipid birikimi de HT varlığında daha belirgindir (Kaplan ve Keil 1993).

HT damar duvarında ve kalpte yeniden ekillenmeye yol açar. Miyokard hipertrofisi ve damar düz kas hücrelerinde artış izlenir. Bu artış, damar direncini dolayısıyla endotel hasarını artırır. Vasküler intimadaki kas hücrelerinin çoğalması, AngII ve endotelin artmasına, endotel seviyesi bozukluğu ise NO salınımında azalmaya neden olur. Bütün bunların sonucunda vazokonstriksiyon ve büyüme faktörlerinin etkisi ortaya çıkarak ateroskleroz için oldukça uygun bir ortam oluşturularak bu sürecin devamını sağlar (Castelli 1992).

Endotelden salınan ve damar tonusunun belirlenmesinde katkısı olan ajanlardan en önemlilerinden biri NO'dur. Bazal arterlerdeki vücut NO üretimi HT'li hastalarda bozulmuştur ve bu olayın HT'de ve aterosklerozda rolü olduğu gösterilmiştir (Panza vd 1993). Hipertansif hastaların NO uyarıcılarına verdikleri vazodilatör yanıtlar da genelde bozuk bulunmuştur (Moncada vd 1991, Hill vd 1997). NO üretimi için prekürsör olan L-arginin bol bulunan ve geri dönüşümlü bir substrattır ve HT'de azalan NO üretiminin substrat üretimine bağlı olmadığı savunulmuştur. Bunun yanında HT'de NO yıkımı da artar ve etkinliği azalabilir (De Arinano ve Gonzalez 1999). NOS 3 enziminin genetik olarak ortadan kaldırıldığı farelerin hipertansif olması ve kendiliğinden hipertansif olan sıçanların in vivo gen transferi sayesinde NOS aktivitesinin normal duruma gelmesiyle HT'nin önlenmesi, NO eksikliğinin HT gelişimine katkısı olduğu fikrini destekleyen bulgulardır (Kaplan 1998a). Ayrıca ebeveynleri hipertansif olan, normotansif çocuklarda NO aracılı damar gevemesinin bozuk olduğunun gösterilmesi, NO eksikliğinin HT'deki rolü konusundaki kanıtları kuvvetlendirmiştir (Hamet 1998).

Vasküler tonusun düzenlenmesinde rolü olan bir diğer ajan da CO'dur. CO toksisitesinin potansiyel mekanizmaları glutamat ile ilişkili nöronal hasar oluşumu (eksitotoksisite), aterosklerozun artması ve apoptozdur (WHO 1999, Scheinkestel vd 2000, Omaye 2002). Eksitator bir aminoasit (aa) olan glutamat, N-metil-D-aspartat reseptörlerine bağlanır ve intrasellüler kalsiyum miktarında artışa neden olarak gecikmiş hücre ölümü meydana getirir (Omaye 2002). CO'da NO gibi damar geveticisi etkisini aort gibi büyük damarlarda sıklıkla guanozin monofosfat (cGMP) aracılığı ile yaparken, direnç damarlarında düz kasta yer alan kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları aracılığı ile gerçekleştirir (Durante ve Johnson

2006). Kalp dokusu CO zehirlenmesinden oldukça fazla etkilenir. Miyogloblin (Mb), oksijen moleküllerinin depo yeridir ve intraselüler transportta rol alır (Choi 2001). CO ile ba lanan Mb'nin oksijen taşıma kapasitesi azalır ve myokard hücrelerine yeterli O<sub>2</sub>'nin verilememesine neden olarak myokardiyal disfonksiyona yol açar (Durante ve Johnson 2006).

Bazı biyojen aminler de, insan vücudunda kan basıncının kontrolünde önemli metabolik fonksiyonlara sahiptir; protein, hormon ve nükleik asit sentezinin ilk basamağını oluştururlar. Bu aminlerden histamin düz kasların kasılmasına, damarları genişleterek kan basıncının düşmesine yol açar ve nörotransmitter olarak işlev görür (Lüthy ve Schlatter 1983). Hipertansiyon ve histamine bağlı gelişen serebral vazodilatasyon kafa içi basıncını artırırken sistemik hipotansiyon (histamin salımı ya da ganglionik blokaja bağlı) beyin parsiyel basıncını düşürür. Tiramin, triptamin ve feniletilaminin gibi biyojen aminler hipertansif etkiye sahiptirler (Lüthy ve Schlatter 1983). Bir diğ er amin olan Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), esansiyel bir aminoasit olan triptofandan sentezlenir ve periferdeki serotonin sistemi damar tonusu ile ilişkilidir (Boyer ve Shannon 2005). Monoamin oksidaz inhibitörü (MAO) etkilemlerine bağlı gelişen hipotansiyon, düşük doz noradrenalin ve adrenalin gibi direkt etkili sempatomimetik aminlerle tedavi edilebilir (Sturza vd 2013). Direkt agonistlerin vazoaaktif bir amine dönüşümek için hücre içi metabolizmaya gereksinimleri yoktur ancak sinaptik aralıktaki konsantrasyonları katekolamin-O-metiltransferaz (COMT) tarafından düzenlenir. Dopamin gibi indirekt ajanlar ise adrenalin ve noradrenaline metabolize olurlar. Normal şartlar altında, MAO bu metabolitlerin hücre içi konsantrasyonlarını sınırlar ancak MAO inhibe edildiği zaman üretilen adrenalin ve noradrenalin miktarını kontrol edemez ve abartılmış bir hemodinamik yanıt ortaya çıkabilir (Radomski vd 2000).

### **Sekonder Hipertansiyon**

Sekonder HT başka bir hastalığa ikincil olarak kan basıncının yükselmesi durumudur. Daha çok genç yaş grubunda görülmekte ve HT vakalarının yaklaşık % 5'ini oluşturur. Başlıca nedenleri arasında renal, endokrin patolojiler ve damar anomalileri sayılabilir. HT

gençlerde gözlendi inde veya HT hikayesi olmayan yeti kinlerde hızlı kan basıncı artı ı gözlendi inde, sekonder HT ön plana alınarak de erlendirme yapılır. Ayrıca antihipertansif tedaviye çok az cevap veren HT'li bireylerde de bu ihtimal ön plana çıkar (Kaplan b 1998). Aynı bir grup olarak ele alınmamakla birlikte dirençli HT ise primer ve/veya sekonder HT kapsamında da olabilir. Dirençli HT, antihipertansif ilacın farmakolojik olarak etkin dozlarda kullanılmasına kar ın, kan basıncının 140/90 mmHg'nin altına dü ürülememesi olarak tanımlanmı tır (Kaplan ve Lieberman 1998, Williams 2001). Sekonder HT sebepleri Tablo 2.4'de gösterilmektedir.

### 2.1.2 Hipertansiyon Tedavisi

HT, bütün ölümlerin % 20-50'sinden sorumlu tutulan kardiyovasküler hastalıkların en önemli risk faktörüdür. HT böbrek, kalp, damar, hastalıklarına, görme kayıplarına, kalıcı sakatlık/felçlere ve ölümlere yol açabilmektedir. Hastaların büyük bir bölümünün tansiyon yüksekli inin farkında olmaması ve buna ba lı komplikasyon ya amaları HT'nin önemli bir toplum sa lı ı sorunu olmasına neden olmu tur (Reid ve Thrift 2005). HT'nin zamanında fark edilerek tedavisinin yapılması, bireyin ya am biçiminin düzenlenmesi (nonfarmakolojik tedavisi) ve bu duruma uyum sa laması, HT komplikasyonlarından korunmada önemlidir (Viera vd 2008).

HT geli iminin önlenmesi ve tedavisinde ya am biçimi düzenlemeleri önemli yer tutar. Ya am biçimi düzenlemeleri, ilaç tedavisine ba lamadan önce ya da ilaç tedavisiyle birlikte yapılması gereken ya am biçimi de i ikliklerini içermektedir (Moser 2005). Bu düzenlemeler, bireyi öncelikle HT'den korumakta, HT ba langıç a masında ilerlemesini önlemekte ve tedaviye destek olmu tur (Watson ve Jamerson 2003). Bireyin ya am biçimi de i ikliklerini uygulamasıyla birçok yan etkisi olan antihipertansif ilaçların sayısı ve dozu azaltılmakta ve bu yolla komplikasyonların önlenmesi sa lanabilmektedir (Moser vd 2007). Ya am biçimi düzenlemelerinin ömür boyu sürdürülmesi önerilmektedir (Whelton vd 2002, Williams vd 2004, Covelli 2007). Ba lıca ya am biçimi de i iklikleri, ideal kiloda olma ve onu koruma, tuz tüketimini azaltma (<6 g NaCl/gün), sigara ve alkolden uzak durma, bol

miktarda balık, potasyum tüketme (günde 100 mmol), sebze-meyveden zengin beslenme, a ır fiziksel aktivitelerden kaçınma ve stresle ba etmeyi içermektedir (DeMartinis 2004).

Kan basıncının dü mesine katkı sa layan önemli bir faktör ise egzersizdir (Williams vd 2004). Sedanter ya am süren normotansif bireylerde, daha aktif bireylere göre, izlemler sırasında HT geli me riskinin %20-50 daha yüksek oldu u tespit edilmi tir (Arakawa 1993). HT tedavisinde uygulanan egzersizin iddeti ve süresi çok önemlidir (Skinner vd 2001). Düzenli aerobik fiziksel aktivite ile ideal kiloya ula manın, HT'nin önlenmesinde ve tedavisinde yararlı oldu u iyi bilinmektedir (Whelton vd 2002). Kilo kaybı ba langıçta yo un natriürece neden olmakta, daha sonra ise sempatik aktivitede azalma ve insülin sensitivitesinde düzelme ile KB'nin uzun süreli dü ük devam etmesini sa lamı tir (Torossov vd 1999). zotonik egzersizler, vasküler direnci dü ürmekte, vazodilatör hormonların artmasına yol açmakta ve böylece kan basıncını dü ürmektedir (Sacks vd 2001). Bu konu ile ilgili daha detaylı bilgi egzersiz ve HT ba lı ı altında verilecektir.

HT'nin ilaçla tedavisinde etki mekanizmaları farklı olan pek çok farmakolojik ajan kullanılmı tir (Kaplan 1998c). Diüretikler yaygın olarak kullanılan ilk grubu olu turur. Periferik ve merkezi etkili inhibitörler olarak ayrılan adrenerjik inhibitörler de ba ka bir grupta yer alır. Merkezi etkili ajanlar 2 agonistler, 1 blokerler, blokerler ve kombine ( ve ) blokerler olarak sınıflandırılır (He ve Whelton 2000, Deniz 2005). Di er ilaç gruplarını ise vadodilatörler ve Ca kanal blokerleri olu turur (Schols 1997). ACE inhibitörleri ve AT2 reseptör blokerleri de renin-anjiotensin sisteminin de i ik a amalarında etkili olan ilaçlardır (Gacar 2008).

### **2.1.3 Hipertansiyon Üzerine Deneysel Yakla ımlar**

Toplumda çok yaygın olması, kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörü olması, yüksek morbidite ve mortalite oranı gibi sebeplerle HT, üzerinde çok fazla ara tırma yapılan bir hastalıktır (Hacıhasano lu 2009). Yapılan ara tırmalarda HT mekanizmasını ve tedavi protokollerini aydınlatmak için çok farklı deneysel modeller geli tirilmi tir (Bolden vd 2008). Etik sorunlar ve daha detaylı giri imsel ara tırma gereksinimi nedeniyle HT ara tırmalarında hayvanlar da sıklıkla kullanılmı tir (Festing vd

2002). Kendili inden hipertansif olan sıçanlar (spontan hipertansif sıçanlar, SHR) insandaki esansiyel HT'nin modeli olarak kabul edilmiştir. Ayrıca çeşitli girişimlerle oluşturulan HT modelleri de vardır.

Sıçanlarda oluşturulan bazı HT modelleri kısaca şunlardır:

1) DOCA-tuz hipertansiyon modeli: Deoksikortikosteronasetat (DOCA)-tuz hipertansiyonu farmakolojik olarak oluşturulan HT modelinin tipik örneği olup, deneysel HT modelleri arasında nörohumoral ve metabolik değişiklikleri taklit edebilen en etkili bir yöntemdir (Champlain vd 1987, Schenk vd 1992). Deney hayvanında DOCA-tuz HT modelinin oluşturulması özellikle damarlarda fonksiyon bozukluklarına yol açmıştır (Sun ve Zhang 2005, Altındal 2006).

2) Goldblatt hipertansiyon modeli: Böbrek arterlerinin gümüş klipslerle daraltılması bazı bir model ise deneysel Goldblatt hipertansiyonudur (Goldblatt vd 1934). Her iki böbreğin de soluma olduğu iki böbrek bir klips (2B-1K) modelinde bir renal arter klips ile daraltılır (Volpe vd 1986, Sun ve Zhang 2005). Diğer bir model olan "bir böbrek bir klips" modelinde ise bir böbrek alınır ve kalan böbreğin arterine klips takılarak sıçanlarda kan basıncının artması sağlanır (Yu vd 1993). 2B-1K ile oluşturulan HT modelinde plazma renin aktivitesi bifazik bir seyir göstermiştir. Erken fazda geçici renin artışıyla birlikte sodyum retansiyonu olmakta ve bu geçici renin artışı bir hafta içinde kontrol seviyelerine geri dönmüştür. Bir böbrek bir klips (1B-1K) modelinde ise plazma renin seviyesinden bağımsız olarak vasküler hipertrofinin gelişmesi vasküler Ang II ile gerçekleşmektedir (Yu vd 1993).

3) Dahl-tuz hipertansiyon modeli: Dahl ve arkadaşları tarafından tuza dirençli ve tuza duyarlı olarak, farklı genetik özelliklere sahip iki sıçan soyu ortaya konmuştur (Kobori vd 2003). Normalin üzerinde tuz alımı tuza duyarlı olan sıçanlarda HT oluşumunu uyarır (Chandler ve DiCarlo 1998). Günümüzde yapılan çalışmalarda bu sıçanların tuz kullanımı ile oksidatif stres markerlerinin artması, böbreklerde hasarlar ve zamanla HT gelişimi gösterilmiştir (Khan vd 2013).



4) Nitrik oksit sentaz (NOS) blokajı ile oluşturulan hipertansiyon modeli: Sıçanlara farklı dozlarda verilen NOS inhibitörünün HT'ye yol açmasının yanında yüksek dozları daha a ır HT'ye ve böbrek hasarına neden olur (Roberto ve Baylis 1998). HT'de bazal ve uyarılmış NO sentez ve/veya salınımının azalması, oldukça güçlü bir vazodilatatör mediatör olan NO'nun eksikliği sebebiyle, vazokontrüksiyona yol açarak direnç artışı ile esansiyel HT gelişiminden sorumludur (Moncada vd 1991, Hill vd 1997).

Sıçanlarda HT oluşturmak için kullanılan ilk NOS inhibitörü bir L-arginin analogu olan L-NAME'dir (Gardiner vd 1992). L-NAME'in suda çözünmesi ve içme suyuyla kolayca hayvanlara verilmesi takip eden yıllarda bu modelin yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. L-NAME'in intraperitoneal enjeksiyonuyla da sıçanlarda HT oluşturulabilir (Sakuma vd 1994).

#### **2.1.4 Spontan Hipertansif Sıçanlar**

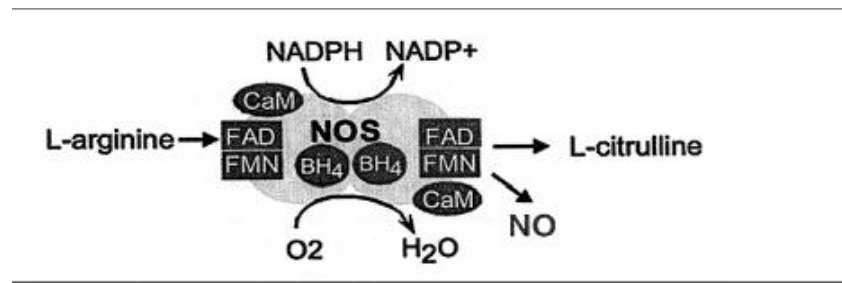
Spontan hipertansif sıçan (SHR)'ler insan esansiyel HT'si için iyi bir hayvan modeli olup, kardiyovasküler hastalıkların incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Lemon ve Dunnett 2005). SHR'ler 1960'larda Okamoto ve arkadaşları tarafından kan basıncı yüksek olan Wistar-Kyoto sıçanların seçilerek üretilmesinden elde edildiği için kontrol olarak normotansif Wistar-Kyoto sıçanlarının kullanılması önerilmiştir (Okamoto 1963). SHR'ler birkaç nesil boyunca normalin üzerinde kan basıncına sahip sıçanların, doğal genetik varyantlardan yararlanılarak kendi aralarında çiftleştirmeleriyle elde edilirler (DeArtinano ve Gonzalez 1999). İnsanlarda olduğu gibi, SHR'de de hipertansif yanıt ilerleyen yaşlarla birlikte kan basıncındaki artışın temel sebebi bilinmemektedir (Pinto vd 1998, Kundu ve Rao 2008, Lehnen vd 2010). Doğumda normotansif olan SHR'lerde kan basıncı artışı 5-6. haftalarda başlar ve erişkinde sistolik basınç 190 mmHg'nin üzerine çıkar. Yaklaşık 13 haftalık olduklarında ise yerle ik HT'li olarak kabul edilirler (Conrad vd 1995, Amenta vd 2010). SHR'lerde 40-50. haftalardan başlayarak kalp ve damar hipertrofisi gibi kardiyovasküler hastalıkların karakteristik özellikleri gelişmeye başlar (Conrad vd 1995).

## 2.2 Nitrik Oksit ve Tarihçesi

Nitrojen ve oksijen atomlarının birbiriyle kovalent bağlanması ile iki molekülden oluşan NO yaklaşık iki yüzyıl önce 1772'de Joseph Priestly tarafından keşfedilmiştir (Church 1998, Malinski 2006). 1979 yılında ise Gruetter ve arkadaşları eksojen NO'nun damar düz kas hücrelerinde sGC enzimini aktive ettiğini ve hücre içi cGMP artmasına yol açarak gevemeye neden olduğunu göstermiştir (Ruetter vd 1979). 1980'de Furchgott ve Zawadzki kan damarlarında kasılma-geveme mekanizması üzerinde çalışırken, asetilkolinin endotelden salınan bir madde aracılığı ile damar gevemesi yaptığını bulmuşlar ve bu maddeye Endotel Kaynaklı Geveticisi Faktör (EDRF) adını vermişlerdir (Furchgott ve Zawadzki 1980). 1987 yılında Palmer EDRF'yi kimyasal olarak NO molekülü şeklinde tanımlamıştır (Palmer vd 1987). 1990'ların başlarında, NO'nun biyolojik sistemler üzerindeki rolü daha çok aydınlanmaya başlanmıştır. Science dergisi NO'yu 1992 yılında 'yılın molekülü' olarak ilan etmiştir (Koshland 1992, Barbato ve Tzeng 2004).

### 2.2.1 NO Molekülünün Sentezi ve Kimyası

NO, L-argininin terminal guanidino grubundan sentez edilir ve aynı enzimatik reaksiyon sonucu yapısında radyoaktif hidrojen bulunan [3H]L-argininden [3H]L-sitruline dönüşür (Marin ve Rodriguez-Martinez 1997) (Şekil 2.1). Ayrıca dioksijenaz özellik gösteren NOS enzimi moleküler oksijeni ( $O_2$ ) hem NO'ya hem de sitruline dahil eder (Marin ve Rodriguez-Martinez 1997).



**Şekil 2.1** L-arginin'den NO ve L-sitrulin sentezi (Burgner 1999)

NO sentezi iki basamakta gerçekleşir:

Birinci basamağı L-arjininin N-oksidasyonu ile L-OHArj'olu umunu içerirken, ikinci basamakta ise L-OHArj'nin C=N bağı oksidatif olarak parçalanır, sitrülün ve NO oluşur. Bu basamakta NOS enzimi L-arginin amino asidinin terminal guanidino grubundaki nitrojenin oksidasyonunu sağlar. Sentez reaksiyonu omurgalılarda sitokrom P-450 redüktaz'ın homologu olan NOS enzim ailesi tarafından hücre içinde, oksijen ve nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) varlığında gerçekleşir ve flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), kalmodulin (CaM), tetrahidrobiopterin (BH4) gibi diğer kofaktörler de kullanılır. L-Arjinin, NOS enzimi tarafından L-sitrüline çevrilirken yan ürün olarak NO açığa çıkar (Marin ve Rodriguez-Martinez 1997, Nevin ve Broadley 2002, Malinski 2006).

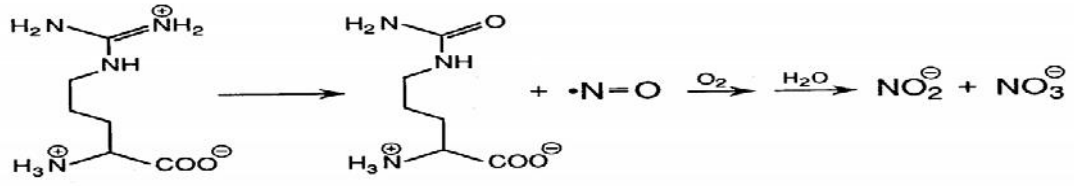
Hücre içi NO sentezi, L-arjininin aktif olarak hücreye alınmasıyla başlar. Bu taşıma diğer katyonik aminoasitler için de kullanılan  $\gamma$ -taşıyıcıları ile gerçekleşir. L-N(G)-metilarjinin ve L-iminoetilornitin gibi bazı NOS inhibitörleri arjinin ile bu  $\gamma$ -taşıyıcısı ile yarışmaya girerek inhibisyon yaparlar. NO'nun sentez ve salınımı  $Ca^{++}$ 'ya bağımlıdır.  $Ca^{++}$ 'nın hücre içine alındığı  $Ca^{++}$  kanal tipi veya hücre içi serbest  $Ca^{++}$  düzeylerini arttıran yolak bilinmemektedir, hücre içinde  $Ca$  düzeyinin artırılmasının, reseptör aracılı iyon kanallarıyla ve daha az oranda hücre içi depolardan  $Ca^{++}$  salınımı ile gerçekleştirildiği düşünülmektedir (Kılınç ve Kılınç 2003, Guix vd 2005).

NOS enziminin ikisi yapısal (endotelial NOS-eNOS, ve nöronal NOS nNOS), biri indüklenebilir (iNOS) olmak üzere 3 izoformu vardır (Stuehr 1997, Alderton vd 2001) ve bu üç enzim de vücutta farklı genlerle kodlanmıştır. nNOS'un sıçan nöronlarında tespit edilmiş olmasına (Kuyumcu vd 2004) ve eNOS'un ilk olarak endotelial hücrelerde tanımlanmış olmasına dayanılarak adlandırılmaları yapılmıştır. iNOS ise ekspresyonu büyük oranda sitokinler tarafından düzenlenen (indüklenebilir) form olmasından dolayı bu adı almıştır (Moncada ve Higgs 1993, Kuyumcu vd 2004). Bununla birlikte cDNA izolasyonu ile NOS izoformlarının saflandırılma sırasına dayanarak sayısal isimlendirme de kullanılmaktadır nNOS'un diğer adı NOS1, iNOS'un NOS2, eNOS'un NOS3'tür

(Moncada vd 1991, Ignarro 1993, Förstermann vd 1995, Lloyd-Jones ve Bloch 1996, Mizutani ve Syon 1996, Cooke ve Dzau 1997).

mmunohistokimyasal çalı malar, aralarında insan dokularının da oldu u birçok farklı dokuda arteriyel ve venöz endotel hücrelerinde eNOS bulundu unu göstermi tir (Lloyd-Jones ve Bloch 1996). Ayrıca böbrek tübüler epitel hücrelerinde, insan plasentasının sinsitiotroblastlarında, rat hipokampusu nöronlarında ve ba ka beyin bölgelerinde de saptanmı tir (Förstermann vd 1995). Hücrede membrana ba lı olarak bulunan NOS3 aktivitesi Ca iyonoforu, asetilkolin, bradikinin, adenozin trifosfat (ATP), elektriksel uyarı ve sıvı akımıyla uyarılabilir (Ignarro 1993). NOS3 enziminin ekspresyonu sabittir ve özellikle dola ımın düzenlenmesinde, trombositlerin ve polimorf çekirdekli lökositlerin damar lümeniyle olan etkile iminde önemli role sahiptir (Cooke ve Dzau 1997). Endotelial kayma gerilimi (shear stress) artı na sebep olan kan akımı artı ı NOS 3'ün ekspresyonuna neden olmu tur (Moncada vd 1991). NOS3 endotel tabakanın sa lı ı ile koreledir ve NOS 3 ekspresyonunda azalma olursa, bu durum endotelial fonksiyon bozuklu unu dü ündürür (Moraes-Teixeira vd 2010).

Lokal etki gösteren ve biyolojik haberci rolü olan NO'nun kimyasal yapısı i levlerini kolayla tıracak ekildedir. NO suda çözünlü ü dü ük olan, non-polar bir gazdır (Moncada ve Palmer 1991) Biyolojik membranlardan kolayca difüze olabilen NO'nun yarı ömrü birkaç saniye ile sınırlıdır ve fizyolojik mediatör fonksiyonu gösterilmi olan ilk endojen olarak sentezlenen gazdır (Lloyd-Jones ve Bloch 1996). Son yörüngesinde e le memi bir elektron ta ıdı ı için, aynı zamanda ortamda bulunan di er serbest radikallerle çok kısa süre içinde reaksiyona girebilir (Holm 2000). Serbest radikal, nitrozonyum ( $NO^+$ ) ve nitroksil iyonu ( $NO^-$ ) olmak üzere üç adet birbiri ile ili kili NO ekli tanımlanmı tir (Mizutani ve Syon 1996). Bu formların üçü de NOS enzimi tarafından sentezlenir (Schindler ve Bogdan 2001). Saniyelerle ifade edilen bir sürede  $O_2$  ile reaksiyona girerek nitrojen oksit bile ikleri olu turabilir. Genellikle NO'nun oksidasyonu sonucu olu an son stabil ürünler nitrit ( $NO_2^-$ ) ve nitrattır ( $NO_3^-$ ) ( ekil 2.2).



ekil 2.2 NO oksidasyonu

### 2.2.2 NO Metabolizması

Enzimatik bir mekanizma ile sentezlenen NO'yu ortamdan temizleyen özel bir enzim yoktur ve serbest radikal olması nedeniyle çok kısa ömürlü bir moleküldür. İnsan plazmasında NO molekülleri kendi aralarında, oksijen ile tepkimeye girerler. Plazmada NO'nun oksidasyonu sonucu ( $\text{NO}_2^-$ ) ve ( $\text{NO}_3^-$ )'ün yanı sıra, nitrozilleyici ajanlar olarak da bilinen nitroz anhidrit ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ), dinitrojen tetraoksit ( $\text{N}_2\text{O}_4$ ) ve bir serbest radikal olan nitrojen dioksitler de ( $\cdot\text{NO}_2$ ) olurlar. Bir diğer yıkım yolu ise patolojik artlarda NO'nun plazmada süperoksit anyonu ( $\text{O}_2^-$ ) ile reaksiyona girerek peroksinitrit anyonu ( $\text{OONO}^-$ ) ve hidroksil radikali ( $\cdot\text{OH}$ ) olmaktadır (Ignarro 1999). Bunlara ek olarak plazmada NO ve redoks formları olan nitrozonium ( $\text{NO}^+$ ) ile nitroksil iyonu ( $\text{NO}^-$ ), tiyol gruplarıyla kolayca etkileşerek nitrozaminler veya S-nitrozotoller ( $\text{RSNO}$ ) olurlar. Bu reaksiyonlar protein konfigürasyonlarının değişmesine, NO'nun stabilizasyonu, depolanması ve taşınmasına, ayrıca potansiyel toksisiteye sahip yüksek NO düzeylerinin nötralizasyonuna katkıda bulunur (Root 2004, Malinski 2006). Ayrıca NO serbest sülfidril grubu içeren insan albumini, glutatyon, ditiotretiol ile oksidasyonu sağlayarak sülfenik asit ( $\text{RS-OH}$ ) ve nitroz oksite ( $\text{N}_2\text{O}$ ) dönüşür.

NO'nun fizyolojik derinimini kontrol eden en önemli faktör NO ile oksihemoglobin arasındaki tepkimedir. Plazmanın yanı sıra NO, hemoglobin (Hb) molekülüne yüksek afiniteyle bağlanır ve eritrositlerde direkt Hb'le reaksiyona girerek metabolize olur (Mateo ve de Artinano 2000). Bu bağlanmayla oluşan kompleks, NO'yu periferik dokulara dağıtan bir taşıyıcı olarak da görülebilir. Hem proteininin oksijenasyon durumuna göre NO ile Hb arasında üç farklı reaksiyon gerçekleşebilir: Sıvı ortamlarda oksihemoglobin (oxyHb) büyük bir hızla NO ile tepkimeye girerek NO'yu inert bir form olan  $\text{NO}_3^-$ 'e oksitler.

NO'nun oksihemoglobin tarafından nitrata oksidasyonu, inaktivasyona uğraması olarak değerlendirilebilir. Bu tepkime sonucunda oluşan methemoglobin (MetHb) ise, methemoglobin redüktaz enzimi tarafından NADPH kullanılarak tekrar hemoglobine indirgenir (Cosby vd 2003, Kılınç ve Kılınç 2003, Guix vd 2005).

**Reaksiyon 1:**  $\text{HbFe}^{2+}(\text{O}_2)$  (oksihemoglobin) + NO  $\rightarrow$  MetHbFe<sup>3+</sup>(methemoglobin) + NO<sub>3</sub><sup>-</sup>

Bir diğer reaksiyon NO deoksihemoglobinin (deoxyHb) hem grubuna bağlanarak nitrozilhemoglobin (NOHb) oluşumuna sebep olmasıdır (Cosby vd 2003).

**Reaksiyon 2:** NO + HbFe<sup>2+</sup>(deoxyhemoglobin)  $\rightarrow$  HbFe<sup>2+</sup>NO (iron-nitrosylated hemoglobin)

Üçüncü bir yol, NO veya NO<sub>2</sub> ve N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gibi daha yüksek oksidasyon ürünlerinin -Hb zincirlerinin sülfidril gruplarının 93. sistein kalıtı ile reaksiyona girerek S-nitrosoHb (SNOHb) oluşumuna sebep olmasıdır (Lauer vd 2002).

**Reaksiyon 3:** Hb-BetaCys-SH + NO  $\rightarrow$  SNOHb

### 2.2.3. NO'nun Eritrosit Üzerindeki Etkisi

NO eritrosit membranın çeşitli bileşenleri, hemoglobin, hemoglobinin beta zinciri 93. amino asidi olan sistein ile etkileşime girebilmektedir (Patel 2000). Eritrositlerde eNOS ve iNOS izoformları bulunmaktadır, bu enzimler sayesinde eritrositler kendi NO'lerini sentezleyebilirler. Ek olarak, Petrov ve arkadaşları, insan eritrositlerinde parçacıklı (particulate) guanilat siklaz, sGC ve cGMP'nin ortamdan uzaklaştırılmasından onu inaktif 5' nükleotid monofosfatlara çeviren fosfodiesteraz'ların (PDE) varlığını göstermişlerdir (Petrov vd 1994, Petrov vd 1996). Bu nedenle eritrosit içinde NO sentezlenmesinin eritrositlerin fizyolojik davranışlarını düzenleyebileceği ve aynı şekilde intraselüler ve ekstraselüler NO kaynaklarının da eritrosit davranışlarını etkileyebileceği düşünülmüştür. Eritrositte sentezlenen NO'nun, makrofaj aktivasyonu, Hb'nin oksijen bağlama ve serbestleme yeteneğinin kontrolü ve eritrosit mekanik özelliklerinin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (Jubelin ve Gierman 1996).

Bor-Küçükataç ve arkadaşları eritrosit süspansiyonlarının NOS inhibitörleri N-omega-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) ve S-metil-izotiyüüre (SMT) ile inkübasyonun eritrosit deformabilitesini azalttığını ve NO vericileri (SNP ve DETA NONOate) ile inkübasyonun NOS inhibitörlerinin bu etkisini geri çevirdiğini tespit etmişlerdir. Sonuçta NO'nun eritrosit

deformabilitesini belirgin şekilde etkilediğini ve normal eritrosit deformabilitesinin sağlanması ve korunmasında NO'nun düzenleyici bir rolü olduğunu belirtmişlerdir (Bor-Küçükataç vd 2003).

Korbut ve arkadaşları NO'nun eritrosit deformabilitesi ve agregasyonunda düzenleyici etkisi olabileceğini ileri sürmüşler ve bu etkisinin doz bağımlı olduğunu göstermişlerdir (Korbut ve Gryglewski 1996). Aynı yazarlar septik şok'ta ve endotoksemik farelerde ise NOS inhibitörü'nün eritrosit deformabilitesinde koruyucu olduğunu göstermişlerdir (Korbut ve Gryglewski 1996, Starzyk vd 1997). Sepsiste iNOS tarafından artırılan miktarda NO üretiminin eritrosit deformabilitesi ile agregasyonunu arttırdığı ve sistemik hipotansiyona neden olduğu septik hastalar ve hayvan modelleri ile gösterilmiştir (Bakır vd 1998, Bateman vd 2001).

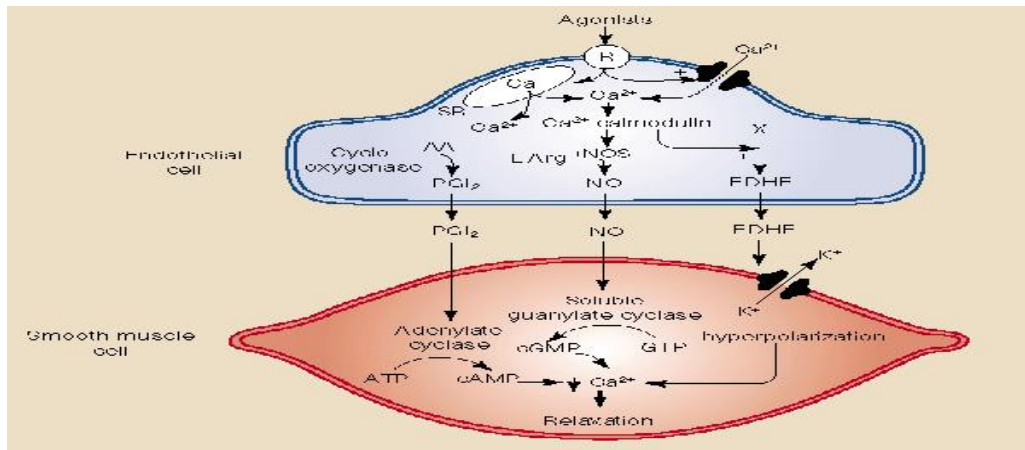
NO'nun hemoglobinin hem grubu demirlerine bağlanması ile nitrozilhemoglobin, bu proteindeki tiyol gruplarının reaktif NO türleri ile tepkimesi ile de S-nitrozohemoglobin oluşur. Bu tepkime sıklıkla hemoglobinin 93. aa'sı sistein ile gerçekleşir (Kılınç ve Kılınç 2003). Hemoglobinin hem demirine bağlı NO ile 93. aa sistein'e bağlı NO arasında denge vardır. Venöz kanda ve kapillerde nitrozodeoksihemoglobin ( $Hb(Fe^{2+}+NO)$ ) derinimi yüksek iken, arter kanında ise S-nitrozooksihemoglobin ( $SNO-Hb(Fe^{2+}+O_2)$ ) derinimi yüksektir. Deoksi-formundaki  $Hb(Fe+NO)$  akciğere gelince, oksijenin yüksek parsiyel basıncı ile konformasyonu değişir ve  $SNOHb(Fe+2)$  formuna dönüşür. Dolaşım sırasında prekapiller sistemik direnç damarlarında  $SNO-Hb(Fe+2 + O_2)$ 'den salınan NO kan damarlarını genişleterek kan akımı ve oksijenizasyonu sağlar (Kosaka 1999, Büyükafar 2005).

#### **2.2.4. Vasküler Tonusun Endotelial Kontrolü**

Endotel dokusu ayrıntılı olarak lokal etkilere sahip ve damar düz kas tonusu üzerine belirgin aktiviteleri olan pek çok mediatörün kaynağıdır. Deneysel veriler endotelin

vazodilatör ve vazokonstriktör cevaplara katıldı mı, pek çok uyarıya cevaben de yapısal damar adaptasyonunda rolü oldu unu ortaya koymu tur (Clifford ve Hellsten 2004).

Normal damar direnci endotel kaynaklı damar geni leticiler (NO ve PGI) ve damar daraltıcılar (endotelin) tarafından ayarlanmaktadır ( ekil 2.3). Normal fizyolojik ko ullarda bu denge damar geni lemesi yönündedir. NO ve PGI (Prostaglandin) düz kas kasılımını ve proliferasyonunu engeller (Bath vd 1991). Her iki bile ik damar geni lemesini ortak olarak kontrol etmektedir. Fakat, ikincil haberci mekanizmaları farklıdır. PGI damar geni lemesini cAMP ile, NO ise cGMP ile olu turmu tur. PGI 'nin yarılanma süresi çok uzun olmasına kar ın damar geriminin ayarlanmasında NO daha baskındır (Stuehr vd 1991).



**ekil 2.3** Damar endoteliumu ve düz kas arasındaki etkile im (Paul 1998)

NO'nun vasküler düz kas tonusu ile akım direncinin düzenlenmesindeki önemi çok iyi bilinmektedir (Moncada 1999, Radegran ve Saltin 1999). Akım aracılı vazodilatör mekanizma iskelet kası kan akımının düzenlenmesinde rolü olan ve endotel ba ımlı lokal kontrol yolları arasında tanımlanan bir mekanizmadır. Arterlerin akım aracılı gev emesi intraluminal olarak damar duvarı boyunca artan sürtünme stresinin do rudan etkisiyle gerçekleşmektedir. Kan akımı ve sürtünme stresinin paralel artı ları endotelial hücre zarındaki  $Ca^{++}$  kanallarının açılmasına ve hücre içi kalsiyum artı ı aracılı ıyla NO salınımına yol açar (Qiu vd 2001). Di er taraftan Bradikinin, Histamin, Trombin, Glutamat, Serotonin, Noradrenalin, Anjiotensin-II, ATP, Endotelin 1 ve Tromboksan  $A_2$  gibi bile ikler de hücre içindeki  $Ca^{++}$  düzeyini artırarak NO salınımına neden olur (Taddei vd 1996).



Endotel hücrelerinden Asetilkolin (ACh) salınımına neden olan lokal bir kolinerjik mekanizma da tanımlanmıştır. Salınan ACh komu endotel hücrelerinde bulunan muskarinik tip reseptörlerine bağlanarak NO salgılatır (Gren vd 2004). NOS enziminin vasküler tonusa katkısı gerek inhibitörleriyle gerekse de transgenik hayvanlarla yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (Ignarro 1993). Tav an aortunda NOS enziminin L-NMMA ile inhibe edilmesi endotel vazokonstriksiyona yol açarak eNOS'tan yoksun farelerin aortunda ACh'e verilen geveme yanıtını ortadan kaldırmıştır (Böger vd 1996). Bu sonuçlar sistemik kan basıncının düzenlenmesinde özellikle eNOS kaynaklı NO'nun rolünün çok önemli olduğunu vurgulamıştır.

Egzersiz sırasında, kan akımına bağlı damar gevemesi gözlenir. Hem akım aracılı geveme hem de NOS'taki azalma kardiyak debi ve iskelet kas damarlarına kan akımını arttıran yüzme egzersizi ile önlenebilmektedir (Varin vd 1999). Sağlıklı bir insanda, otuz dakikalık yoğun bir egzersizden sonra NO'nun parçalanma ürünü olan nitrat ve nitritin hücre içi etkinliklerine aracılık eden cGMP'nin idrardaki yoğunluğunun iki katına çıktığı gösterilmiştir (Böger vd 1996). Miyauchi ve arkadaşları sıçanlarda 45 dakika ağır egzersiz sonrası akciğer ve böbreklerde NOS aktivitesini araştırmışlardır. Egzersiz sırasında akciğerlerde kan akımı artışı gerçekleşirken, böbreklerde tam tersi bir durum olduğu bilinmektedir. Araştırmacılar, sedanter sıçanlarla karşılaştırılmış, egzersiz yapan sıçanların akciğerlerinde total NOS aktivitesinin artışı, böbreklerde ise aktivitenin azaldığını saptamıştır (Miyauchi vd 2003). Yukarıda bahsedilen iki çalışmada kan akımındaki değişikliklere bağlı olarak duvar kayma geriliminin (shear stres) değişimi durumunda NO sentezleyen mekanizmaların etkilendiği açık bir şekilde gösterilmiştir (Varin vd 1999, Miyauchi vd 2003).

Diğer yandan, nNOS tarafından üretilen NO'nun da kan basıncının düzenlenmesinde rol oynadığı görüşleri mevcuttur. Beyinde salınan NO'nun, damarlarda sempatik tonusu azaltarak kan basıncının düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Sinirsel aktivitenin lokal kan akımında bir artışa yol açtığı ve bu cevabın NOS inhibitörleriyle önlenmediği gösterilmiştir (Li 2000). Rat beyinlerine küçük dozlarda NOS inhibitörlerinin

uygulanması hayvanların kan basıncını, böbreğin sempatik uyarımını ve kalp atım sayısını arttırmıştır (Li ve Förstermann 2000).

### 2.3. Karbonmonoksit

Karbonmonoksit (CO) ilk kez 17. yüzyılda hayatı tehdit eden toksik bir gaz olarak tanımlanmıştır, 1776'da Lavoisier tarafından bulunmuş ve aynı yüzyılın sonlarında Priestley tarafından kimyasal bileşeni açıklanmıştır (Kaur 1989). 1895'de Haldane CO toksisitesinin genel etkilerini mekanizmalarıyla beraber tarif etmiştir. (Haldane 1895). 1928'de Abelos ve arkadaşları CO'nun hemoglobine olan affinitesinin oksijenekinden 210 kat fazla olduğunu ortaya koymuştur (Abelos vd 1928).

#### 2.3.1 CO Genel Yapısı

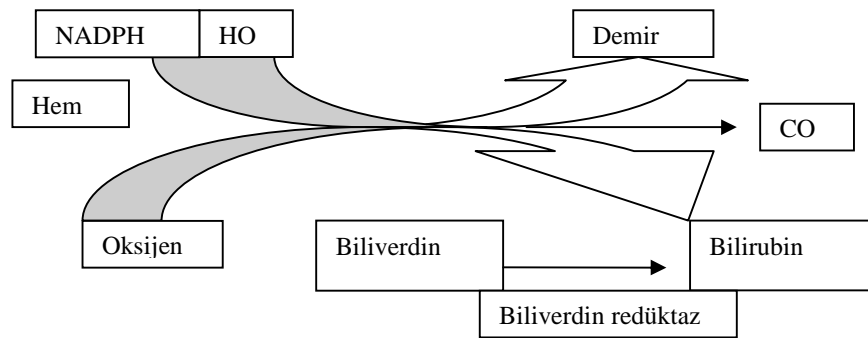
Karbonmonoksit; bir karbon (C) ile bir oksijen (O) atomunun bir araya gelmesiyle ortaya çıkan son derece basit yapılı, atmosferde gaz olarak bulunan renksiz, kokusuz, tadı olmayan, irrite etmeyen ve paslanmayan oldukça stabil diatomik bir moleküldür. Molekül ağırlığı 28,01 g/mol (Tablo 2.5) olan CO'nun fiziksel hali gaz yapıda olmasına rağmen herhangi bir kokusu olmadığından fark edilmesi imkansızdır. Havada parlak mavi bir alevle yanar (WHO 1999). Biyolojik sistemlerde CO, NO'ya göre daha stabildir. CO Hb'ye daha yüksek afiniteyle bağlandığı için oksijen taşınmasını azaltır.

#### 2.3.2 Endojen CO Sentezi

CO'nun vücudumuzda üretildiğinin keşfiyle birlikte fonksiyonları üzerindeki çalışmaları hızlanmış, pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol aldığı öğrenilmiştir (Durante vd 2006). CO'nun insan vücudunda günlük üretimi 20 µM/saattir ve yaklaşık %79'u eritrosit hemokatabolizması, %21'i ise hemoproteinler olan miyoglobin, katalaz, sitokromlar ve peroksidazların katabolizması sonucu oluşur. Hemokatabolizmasının ve endojen CO sentezinin gerçekleştiği ana organ karaciğerdir. Bununla beraber, dalak ve eritropoetik sistemde de endojen CO üretimi gerçekleşir (WHO 1999). Endojen CO sentezi enzimatik ve non-enzimatik olarak 2 yolla gerçekleşir:

CO'nun enzimatik oluşumu:

1. İnsan kanındaki CO, oksijen taşıyıcı Hb'nin degradasyonundan kaynaklanır (Karuzina II vd 1999).
2. Yaşlı eritrositler doku makrofaj sisteminde yıkıldığında, hemoglobin molekülünün globin kısmı ayrılır ve hem katabolizması gerçekleşir.
3. Endojen CO sentezinde hız sınırlayıcı basamak mikrosomal hemoksijenaz enzimleridir (Tenhunen vd 1969). CO'nun da temel biyolojik kaynağı hem molekülünün, hemoksijenaz (HO) enzimiyle degradasyonudur. HO, hemin -mezo karbon köprülerini kırar.
4. Hem katabolizması sonucunda CO, demir ve biliverdin oluşur. Daha sonra biliverdin bilirubin redüktaz enzimi aracılığıyla bilirubine indirgenir (Karuzina II vd 1999) (ekil 2.4). Oluşan CO nedeniyle normal insan kanında %0-5 oranında karboksihemoglobin (COHb) saptanabilir (Sternbach vd 2003).



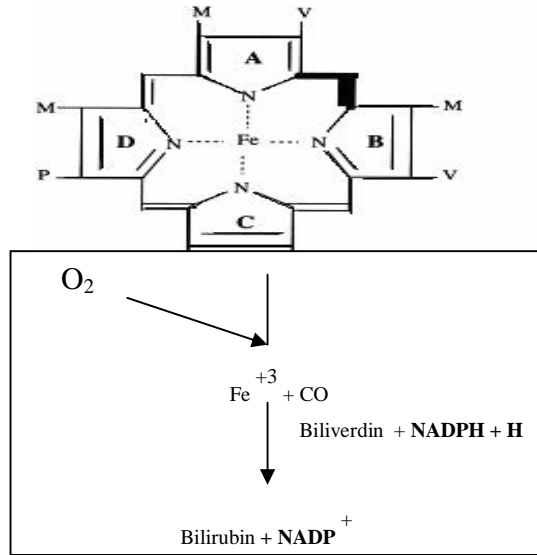
**ekil 2.4** Hem katabolizması sonucu endojen CO sentezi (Omaye 2003)

Hemoksijenazın HO-1, HO-2 ve HO-3 olmak üzere 3 formu bulunmaktadır. HO-1 uyarılabilir, HO-2 ve HO-3 ise yapısal formlardır (Maines vd 1986, McCoubrey vd 1997). HO-1 bazal koşullar altında vücudumuzda toksik hemin elemine edildiği ve eritrositlerin yıkıldığı karaciğer ve dalakta eksprese edilir. Kimyasal veya fiziksel bir uyarıya karşı damar dokusunun da yer aldığı pek çok dokuda uyarılabilir. HO-1 aktivitesi ile ortaya çıkan CO, guanilat siklazı (GC) aktive ederek siklik guanosin monofosfat (c-GMP) artmasına yol açıp, K kanal aktivitesini artırarak ya da sitokrom p450 monooksijenaz yolunu inhibe ederek düz kas relaksasyonuna neden olmaktadır (Jin vd 2008). HO-1 ve HO-2 membran bağlı proteinlerdir ve benzer intraselüler lokalizasyona sahiptir. HO-2 büyük iletkenli e

sahip kalsiyumla aktive edilen  $K^+$  kanalı ( $BK_{ca}$ ) ile birlikte yer alır ki bu birliktelik fonksiyonel olarak önemlidir. Çünkü CO,  $BK_{ca}$ 'yı aktive ederek vazodilatasyona neden olur. HO-3 hakkında pek fazla bilgi olmamasına rağmen, HO-2 ile aminoasit bakımından benzerlik gösterdiği ifade edilmektedir. HO-3 hem bağımlı genlerin düzenleyicisi olarak görev yapar (McCoubrey vd 1997, Chen vd 2003).

CO'nun non enzimatik oluşumu:

NADPH oksidasyonu sonucundaki sitokrom P450 inaktivasyonu, hem ve apoenzim arasındaki bağın yıkılmasına, dolayısıyla hem degradasyonuna neden olur (Karuzina II vd 1999). Hem molekülünün porfirin A ve B halkaları arasındaki metilen köprüleri oksidatif bölünmeyle kırılır ve CO salınmaya başlanır. Aynı zamanda Biliverdinin Bilirubine indirgenmesi NADPH aracılığıyla gerçekleşir (ekil 2.5). Buna rağmen CO'nun önemli kısmı çoğunlukla retiküloendotelial sistemde, enzimatik hem metabolizmasıyla üretilir (Wu ve Wang 2005).



**ekil 2.5** Endojen nonenzimatik CO oluşumu

CO (koyu çizgi) kaynağı Metil (M), Vinil (V) ve Propiyonil (P) (Omaye 2003).

### 2.3.3 CO Üretiminin Genel Kontrolü

HO-2 geni transkripsiyonel modifikasyonlara tepkisizdir. Genin yalnızca prometer bölgesinde görülen glikokortikoid, response element aracılı ıyla adrenal glikokortikoid hormonlarla uyarılabilir. Uzun süreli kortikostreoid tedavisi uygulanan çe itli deney hayvanlarının nöronlarında HO-2 seviyesinin arttı ı kanıtlanmı tır. Serebral damarlarda ve endotel hücrelerinde, HO-2 aktivasyonu, glutamat, iyonotrofik glutamat reseptörleri (iGluR) agonistleri aracılı ıyla ve kalsiyum kalmodulin ba ımlı mekanizmalarla gerçekleşmektedir (Leffler vd 2003, Leffler 2005 ).

Hem substratları serebral damarlarda CO üretimini arttırır, bu da HO-2 aktivitesinin substrat ba ımlı oldu unun göstergesidir (Leffler vd 2003, Leffler a vd 2003). Böylece hücrel hem üretiminin düzenlenmesi, CO üretiminin düzenlenmesinde yer alabilir.

ntraselüler kalsiyum konsantrasyonunun artı ı, sa lam küçük serebral damarlarda hem kullanımını ve CO üretimini arttırır (Kikuchi ve Hayashi 1981, May vd 1990).

Son bulgular, tümör nekrozis faktörü- (TNF- ) ve ROS mekanizmalarının izole edilmi serebral damarlarda ve endotel hücrelerinde HO-2 yi aktive etti ini göstermektedir. Burada ROS'un majör kayna ı NADPH oksidaz 4'tür (Basuroy vd 2011).

Bunlara ek olarak son yıllarda CO'nun internal depolardan vasküler NO salınımını uyarabilece i de gösterilmi tir. (Stec vd 2008). Yapılan çalı malarda izole kalp ve aortik endotel hücrelerinde NO, CO üretimini uyarmaktadır (Maulik vd 1996, Morley vd 1998).

### 2.3.4 CO'nun Yıkımı

CO'nun ba lıca toksisitesi, Hb ile birle mesinden ileri gelmektedir. Böylece CO, Hb ile karboksihemoglobin (COHb) olu turarak, Hb'nin dokulara oksijen ta ıma kapasitesini dü ürür, engeller. Karbon monoksit vücutta parçalanmaz, solunum yoluyla dı arı atılır. Havadaki CO ve NO'nun parsiyel basınçları  $P_{CO}=P_{O_2}/200$  oldu unda bile, kandaki Hb'nin

yarısı (%50 COHb) CO tarafından tutulmu tur (Gary vd 2000). Vücutta O<sub>2</sub> konsantrasyonunun artması ile COHb+O<sub>2</sub>->O<sub>2</sub>Hb+CO reaksiyonu gerçekleşir ve CO hemoglobinden ayrılarak organizmadan atılır (González vd 1990). Düşük konsantrasyonda inhale olan CO'nun kandaki yarılanma süresi 2-4 saattir.

### 2.3.5 CO'nun Fizyolojik Etkileri

CO, yakın zamana kadar hem metabolizması sonucu oluşan yararsız toksik bir ara ürün olarak tanımlanmıştır. Oysa günümüzde CO'nun hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde yer alan önemli bir molekül olduğu bilinmektedir:

1. Sepsis hayvan modellerinde ve hücre kültürü çalışmalarında HO-1 kaynaklı veya ekzojen CO'nun anti-inflamatuar etkili olduğu gösterilmiştir (Otterbein 2011).
2. Hücre kültürüne ekzojen olarak uygulanan CO'nun, fare endotel hücrelerinde ve fibroblastlarında TNF- $\alpha$  ile başlatılan apoptozisi engellediği bilinmektedir. Benzer etki HO-1 ekspresyonunda artışı ile de gözlenmiştir (Brouard vd 2000, Petrache vd 2000).
3. CO'nun kan basıncı üzerinde önemli bir etkisi vardır. Bu etkiyi, vasküler tonusu düzenleyerek yapar. HO-1/CO sisteminin kan basıncının düzenlenmesinde ve HT patogenezinin başlatıldığı yollarda etkisi olduğu bazı bulgular vardır (Durante vd 2006). Kan basıncının düzenlenmesinde HO-1'in rolü farklı hayvan modellerinde ve deneysel modellerde de belirgin gösterir. HO-1'in farmakolojik uyarılması veya HO substratlarının verilmesi spontan hipertansif ratlar (SHR)'da kan basıncında düşmeye yol açmıştır (Durante vd 2006). Biliverdin uygulanması kan basıncını düşürmez. Bu durum, HO-1'in antihipertansif etkisinin ancak CO varlığında gerçekleştiğini göstermiştir.
4. CO'nun periferik etkilerinin yanında, merkezi sinir sisteminden sempatik çıkışı azaltarak da kan basıncının düşürülmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Beyinde, hemoksijenaz inhibitörü olan çinko döteroporfirin 2,4 bis etilen glikol (ZnDPBG)'nin sistematik olarak uygulanması HO aktivesini bloke eder ve sempatik çıkışı artırır, böylelikle kan basıncını yükseltir. Nucleus tractus solitarius (NTS) içine CO'nun ipsilateral mikroenjeksiyonu da artmış kan basıncını geri döndürür (Durante 2006).

5. Morita ve arkadaşları CO'nun düz kas hücre proliferasyonunu regüle ettiğini göstermişlerdir (Morita vd 1995, Morita ve Kourembanas 1995).

### 2.3.5.1 CO'nun Vasküler Tonusa Etkileri

Endojen ve eksojen CO'nun, başta aort olmak üzere birçok arterde damar tonusunun düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (Wang vd 1997). Farklı damar yataklarında CO'ya verilen yanıtlar da doku spesifik göstermektedir. Pek çok damar yatağında geveme yanıtı alınırken bazı damar yataklarında ise kasılma yanıtı alınmıştır (Durante vd 2006). Bu etkiler Tablo 2.6'de gösterilmiştir. Eksojen olarak uygulanan CO'nun sıçanda fenilefrin (Phe) ile önceden kasılmış olan kuyruk arterinde gevemeye neden olduğu saptanmıştır (Ndisang vd 2004). Bunun yanı sıra, CO yapımı engellenirse; vasküler kontraktilitenin arttığı tespit edilmiştir (Wang vd 1997). Yapılan bir çalışmada NO inhibe edildiğinde, renal afferent arteriolde HO inhibisyonunun vazokonstriksiyona ve CO aktivasyonunun vazodilatasyona neden olduğu bulunmuştur (Botros ve Navar 2006). Ushiyama ve arkadaşları SHR ve Wistar Kyoto (WKY) sıçanlarda HO inhibitörü ve HO substratı uygulanması sonucunda, SHR'lerde aort ve soleus kasında HO-1 seviyesinin kontrollere göre 2-5 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır (Ushiyama vd 2002). Bir diğer çalışmada ise sıçanların hepatic arterinde intrensek CO-bağımlı doku geveme gözlenmez iken hepatic venede vazodilatasyon görülmüştür (Pannen ve Bauer 1998).

**Tablo 2.5** CO'nun farklı dokulardaki vasküler etkileri (Durante vd 2006)

Doku	Tür	CO kaynağı	Vasküler etki
Renal arter	Sıçan	Eksojen	Geveme
Kuyruk arteri	Sıçan	Eksojen	Geveme
Koroner arter	Sıçan	Eksojen	Geveme
Hepatic ven	Sıçan	Eksojen	Geveme
Hepatic arter	Sıçan	Eksojen	Etkisiz
Grasilis kasi arteri	Sıçan	Eksojen ve endojen	Kasılma?
Aort	Sıçan	Eksojen	Geveme

### 2.3.5.2 CO Aracılı Vazodilatatör Mekanizmalar

CO damar gev etici etkisini aort gibi büyük damarlarda cGMP aracılı ı ile yaparken, direnç damarlarında ise düz kasta yer alan BK<sub>ca</sub> aracılı ı ile gerçekleşir (Marazioti vd 2011). Arter ve arteriyollerin damar düz kasında bulunan BK<sub>ca</sub> kanalları, CO ile aktive olarak vazodilatasyona neden olur. BK<sub>ca</sub> kanalları ve alt ünitelerinden oluşur. Porolun alt ünitesi, ekspresyondan sorumludur (Hou vd 2008, Leffler vd 2011). NO ve CO etkileşime girerek bu kanalların farklı alt ünitelerini uyarır. CO BK<sub>ca</sub> kanallarının alt ünitesini aktive eder. Fakat bu mekanizma günümüzde tam olarak çözülememiştir. Bu mekanizma için farklı açıklamalar önerilmiştir.

1. CO doğrudan BK<sub>ca</sub> kanallarının dışındaki histidin rezidülerine bağlanır (Wang ve Wu 1997)
2. CO, BK<sub>ca</sub> kanallarının hem bağlanma alanındaki redükte heme bağlanır (Yi vd 2010).
3. CO, K<sup>+</sup> tip 1 alanı için iletkenlik regülatöründeki yüksek affinite divalent katyon sensöründe bulunan His/ Asp rezidüsüne bağlanır (Hou vd 2008, Telezhkin vd 2011).

Fizyolojik koşullar altında CO doğrudan aminoasitlere bağlanamaz. Bundan dolayı CO'nun BK<sub>ca</sub> kanalındaki heme bağlanması kabul gören bir açıklamadır (Jaggar vd 2005, Yi vd 2010). Buradan hareketle CO'nun BK<sub>ca</sub> kanallarında bulunan heme bağlanması sonucunda hem ile ilgili değişikliklere neden olduğu ve kanalın aktivasyonuna yol açtığı ileri sürülebilir. Kanalda yer alan heme, CO için reseptör görevi görür ve BK<sub>ca</sub> kanalının Ca<sup>++</sup> duyarlılığını artırır (Jaggar vd 2002.)

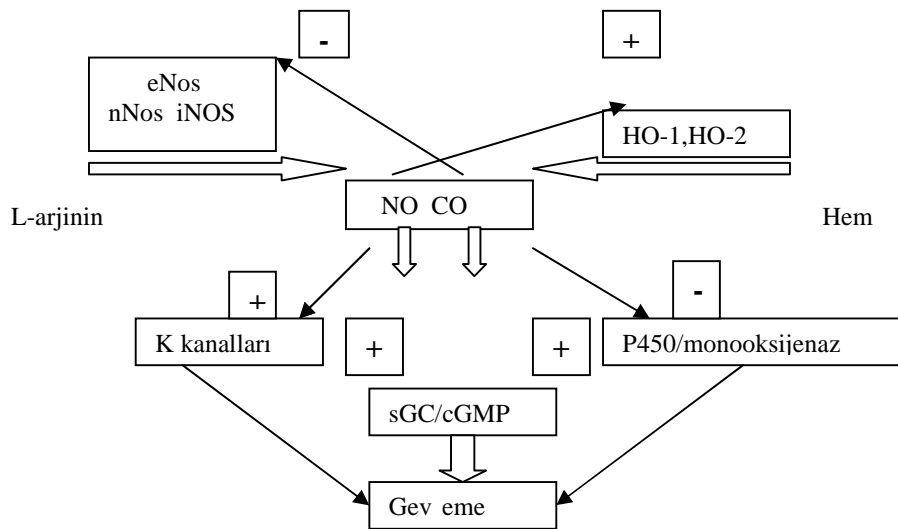
Arteriyel düz kas hücrelerindeki BK<sub>ca</sub> kanalları mikromolar düzeyde kalsiyum konsantrasyonuna duyarlıdır (Perez vd 2001, X vd 2004, Zhao vd 2010). Lokal kısa süreli kalsiyum artışı ile BK<sub>ca</sub> kanalları aktive olur (Jin vd 2006). Arteriyel duvarda bulunan geçiçi K<sup>+</sup> akımı membran hiperpolarizasyonunu uyarır ve Ca<sup>++</sup>'nin kanal aktivitesini azaltır. Ca<sup>++</sup> global konsantrasyonunda azalmaya yol açar ve vazodilatasyon gerçekleşir. CO, muhtemelen Ca<sup>++</sup> uyarım frekansını yükselterek BK<sub>ca</sub> kanallarının aktivitesini artırmıştır.



### CO ve NO etkile imi:

CO, NO benzeri bir nörotransmitter olup bazı hücrel fonksiyonları regüle etmektedir ve yarı ömrü NO'ya oranla oldukça kısadır. Endojen NO üretiminin az oldu u durumlarda, CO, endojen vazodilatör olarak da görev yapabilir. Bu nedenle, NO'nun yedekleme molekülü oldu u öne sürülmektedir (Wang vd 1997).

nterstisyel CO basıncı 20 ppm ve COHb düzeyi %7'ye ula tı ında doku NO seviyesi artar. NO'da HO-2 aktivitesinde dual bir etkiye sahiptir. NO, HO-2'nin üzerinde yer alan hem düzenleyici motife ba lanarak katalitik aktivitesini do rudan inhibe ederken (Ding vd 1999) di er taraftan, cGMP'yi arttırarak da dolaylı olarak HO-2'nin katalitik aktivitesini uyardır (Leffler vd 2003). CO, sGC'yi aktive ederek cGMP artı ına neden olur, bunun sonucunda olu an gev eme ile vasküler tonusta etkili olmaktadır (Marks vd 1991, Hosein vd 2002). Fakat CO, NO'ya kıyasla cGMP aktivitesinde daha az etkilidir (Koehler ve Traystman 2002, Kim vd 2005). Ancak CO ve CO donörleri, pek çok damar dokusunda bu mekanizmaya ba lı olarak vazodilatasyona neden olmaktadır (Morita vd 1995, Abraham vd 2002, Ren vd 2012). CO, direk vazodilatör etkisinin yanı sıra miyojenik uyarılara ve konstriktör agonistlere damar düz kasının duyarlılı ını azaltarak anti hipertansif mekanizmalara katkıda bulunur. Aynı zamanda sitokrom p-450 aracılı üretilen endojen vazokonstriktörlerin sentezini de inhibe etmektedir (Yoshida ve Migita 2000) ( ekil 2.6).



**ekil 2.6** NO ve CO kar ılıklı etkile imleri (Shamloul 2009)

## 2.4 EGZERSİZ

### 2.4.1. Egzersiz Tanımı ve Tipleri

Fiziksel aktivite, kas hareketlerinin tümünü içine alan geniş bir terimdir. Bu hareketler, sportif hareketlerden ya amsal aktivitelere kadar pek çok hareketi içermektedir. Egzersiz ise; fiziksel iyilik halinin sağlanabilmesi için vücudun tekrarlı, planlanmış ve yapılanmış fiziksel aktiviteleri olarak tanımlanabilir (ACSM) (Armstrong vd 2006).

Düzenli yapılan egzersizin, insan sağlığı açısından pek çok olumlu etkisi olduğu bilinmektedir (Villeneuve vd 1998, Adamu vd 2006, Prasad ve Das 2009). Egzersizle kas kuvvetinin ve tonusunun, eklem hareketliliğinin, kas ve eklemlerin esnekliği (fleksibilite)'nin, kas-eklem kontrolünü artırarak stabilitenin sağlanması, korunması ve artırılması, vücut segmentlerini hareket ettiren aksi grup kaslar arasındaki dengenin sağlanması, hareket alıkanlığının ve fiziksel aktivite toleransının artması (kondüsyon ve dayanıklılık), fiziksel aktivite içerisinde yapılan hareketlerin daha fazla tekrar sayılarında yapılabilecek oranda gelişmesi (dayanıklılık), reflekslerin ve reaksiyon zamanının gelişmesi, vücut düzgünlüğünün ve postürün korunması, vücut farkındalığının geliştirilmesi, denge ve düzeltme reaksiyonlarının gelişmesi, yorgunluğun azaltılması, kasılması ve aktivitesinin etkisiyle kemik mineral yoğunluğunun korunması ve osteoporozun önlenmesi, kas dokusunca kullanılan enerji ve oksijen miktarının artması, olası yaralanma, sakatlık ve kazalara karşı bedensel korunma geliştirilmesi gerçekleştirilebilmektedir (Kraemer vd 2002).

Egzersiz, Hb miktarını artırırken, dinlenme kalp atım frekansını ve kan basıncını düşürür, insülin rezistansını azaltır, endotelial hasarı azaltır, bozulmuş lipoprotein metabolizmasını ve oksidan/antioksidan dengesini düzenleyerek kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde olumlu etkiler sağlar ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu rol oynar (Wannamethee ve Shaper 2001). Egzersiz ayrıca istirahat kalp hızının daha düşük olmasına yol açar. Bu durum, “egzersiz bradikardisi” olarak adlandırılır ve artmış parasempatik aktivite ile ilişkilidir. Sempatik aktivitedeki azalma, dolağımdaki katekolamin

seviyelerinin antrene bireylerde daha düşük ölçülmesiyle de gösterilmiştir (Mansoor vd 2000).

Solunum sistemindeki etkilerine bakacak olursak, egzersizin başlamasıyla ilk gözlenen, oldukça belirgin bir ventilasyon artışıdır, ikinci amaçta ventilasyonun derinliği ve hızında artış olur ve son olarak da ventilasyonun sabit düzeye ulaşması üçüncü artış vardır (Fox vd 1988).

Egzersizle büyüme hormonu, tiroid hormonları, glukagon, kortizol, katekolaminler ve renin-angiotensin-aldosteron salınımı artmıştır (Mitchell vd 1990, Consitt vd 2002). Egzersiz esnasında testislerden anabolik etkili androjenler, overlerden de hem progesteron hem de östrojenin artışı saptanmıştır (Nicklas vd 1989).

### **Egzersiz Tipleri ve Vücudun Egzersize Fizyolojik Yanıtları**

Egzersiz tipleri, kullanılan enerji kaynaklarına göre genel olarak aerobik ve anaerobik olarak iki sınıfa ayrılabilir. Bazı spor dallarında enerji kaynaklarından birinin oranla daha baskın kullanılırken, bazılarında ise hem aerobik hem de anaerobik enerji sistemlerinin katkısı önemli düzeydedir (Wilmore ve Costill 1999). Vücudun egzersize fizyolojik cevabı da egzersiz tipine göre değişiklikler göstermektedir. Anaerobik enerji üretimi egzersiz süresi kısaldıkça, yoğunluğu arttıkça artarken; egzersiz süresi uzayıp, yoğunluğu azaldıkça aerobik enerji üretimi artar. Yoğunlukla iddeti fazla olan egzersizlerde genelde ilk yakıt olarak karbonhidrat (CHO)'lar kullanılır. Ancak uzun (30 dk'dan uzun) ve hafif-orta iddetli egzersizlerde yakıt olarak CHO kullanımından yağ kullanımına dönüşüm gerçekleşir. En fazla miktarda yağ kullanımı maksimum aerobik kapasitenin ( $VO_{2max}$ ) %60'ı civarında gerçekleşir (Rupp 2001, Seto 2005).

### **Aerobik Egzersiz**

Yürüme, jogging, koşma, yüzme, paten, bisiklet, kürek, kayak, aerobik dans ve step tipi egzersizlerdir. Aerobik egzersiz aynı zamanda endurans (dayanıklılık) egzersizleri olarak

da bilinmekte ve uzun süre i yapabilme ve eforu devam ettirebilme yetene i olarak tanımlanmıştır. Bu terim hem kaslar için, hem de kardiyovasküler dayanıklılık için kullanılmı tır. Aerobik kapasite oksijen sisteminin ve kardiyorespiratuvar sistemin fonksiyon kapasitesinin bir ölçümüdür ve  $VO_{2max}$  ile de erlendirilmektedir (Kalyon 2000).

Dayanıklılık egzersizleri, kalbe venöz dönü ü artırıp daha yüksek sol ventrikül hacimlerine ve sol ventrikül dilatasyonuna yol açmı tır. Atım volümündeki artı nedeniyle daha az kalp atım sayısına ihtiyaç duyulur. Atım volümündeki artı , maksimal egzersizler esnasında gerekli olan oksijenin kaslara ta nmasında kolaylık sa lar (Pluim vd 1999).

Endurans egzersizlerinin iddeti hafif, orta ve yüksek olarak sınıflandırılır. Dayanıklılı ı arttırmak için gerekli endurans egzersizlerinin iddetinin belirlenmesinde kalp hızı ve anaerobik e ik yöntemi kullanılır (Gürsel 2000).

Kalp hızı yöntemleri; karvonen yöntemi ve maksimal kalp hızı (MKH) yöntemidir. MKH hastanın ya ının bir standart sapma ile 220'den çıkarılması ile bulunur. Daha sonra hedef kalp hızı a a ıdaki yöntemlerden biri ile hesaplanır (Cubukcu vd 2007).

MKH= 220-ya (erkeklerde)	MKH= 200-ya (kadınlarda)
Hedef kalp hızı (HKH) için MKH'nin %60-80'i seçilir. Örne in bir ki ide MKH'si 200/dk ise HKH 120-160/dk arasında olacaktır.	
$HKH = \text{Maksimal Kalp Hızı (MKH)} \times \% 60-80$	

Dü ük-orta yo unluktaki egzersizlerde (MKH'nin %50-70'i) özellikle egzersiz süresi 90 dakikanın üzerinde ise, vücutta ya depoları karbonhidrattan fazla oldu u için kasların ba lıca enerji kayna ı ya lardır. Yüksek yo unluktaki egzersizler (MKH'nin %70'den fazla) kasta laktik asit birikimine sebep olarak ya kullanımını inhibe eder ve enerji için daha çok karbonhidratlar harcanır. Maksimum eforun %85-90'ı ile yapılan çalı malarda, egzersiz yapan kaslar için ba lıca enerji kayna ı karbonhidratlardır (Grubbs 1993). Kalp hızı yöntemlerinden ikincisi "Karvonen Yöntemi" dir. Bu yöntemde istirahat kalp hızının (KH) MKH'den çıkarılması ile rezerv kalp hızı (RKH) hesaplanır. Daha sonra RKH'nin %50-85'i KH'ye eklenerek HKH aralı ı bulunur. istirahat kalp hızının ideal saptama

yöntemi sabah yataktan kalkıp oturur pozisyonda 1-2 dakika bekledikten sonra bir dakika süreyle nabzın sayılmasıdır (Mahler vd 1995).

$$RKH = MKH - KH$$

$$HKH \text{ aralı } 1 = [RKH \times 0,5 \text{ ve } 0,85] + KH$$

Egzersiz, hedeflenen kalp hızının orta noktasına ula ılarak bu seviyede sürdürülmeye çalı ılır (Lee vd 1990).

Düzenli aerobik egzersizle, vücut ya oranı (VYO) azalır, ya sız vücut a ırlı ı (YVA) artar, maksimum oksijen kullanımı artar, maksimum kalp dakika volümü artar, sinuzal bradikardi geli ir, kalpte kavite dilatasyonu gerçekleşir, efor sonrası normale dönü (toparlanma) hızlı olur, iskelet kasının dayanıklılık özellikleri geli ir, yava kasılan liflerde hipertrofi olurken, hızlı kasılan liflerden tip 2B'den tip 2A'ya dönü üm olabilmektedir, kanda HDL- kolesterol artar, LDL- kolesterol azalır, akci erde maksimal istemli ventilasyon artar, kanın dokular arasındaki da ılımı mükemmelle ir kemik mineral yo unlu u artar (Brooks ve Mercier 2000).

Aerobik kapasiteyi geli tirmek için Amerikan Spor Hekimli i Önerisi (ACSM)'ne göre; egzersizin tipi endurans tipi aktiviteli olmalı, Haftada 3 günden az sıklıkta olmamalı, 20 dak.dan az olmamalı ve iddeti  $VO_{2max}$ 'nin % 50 ve üstünde olmalı,  $VO_{2max}$ 'nin % 85'ini geçmemelidir (Rupp 2001).

### **Anaerobik Egzersiz**

Anaerobik e ik de er, maksimum çalı ma hızını veya aerobik metabolizmanın yüklendi inden daha fazla miktarda  $O_2$  tüketimine ihtiyaç duyan enerjiyi temsil eder. Ayrıca egzersiz sırasında metabolik asidoz olu umunun ba langıcını ifade eder ve genelde serum laktat de erinin ölçümleriyle belirlenir (Seto 2005). Sa lıklı ve sedanter ki ilerde  $VO_{2max}$ 'ın % 55-60'ından itibaren laktat birikiminin oldu u gözlenmi tir (Katz ve Sahlin 1988, Adamson vd 2004). Laktik asidin egzersiz sırasında ve sonrasında uzakla tırılma hızı ki iden ki iye farklılık göstermekle beraber, toparlanmanın belirli zamanında ölçülen kan laktatı ki inin anaerobik kapasitesi hakkında bilgi vermektedir (Gladden 2004).

Direnç egzersizi (izometrik egzersiz, Anaerobik egzersiz), hücrenin enerji ihtiyacını oksijenden bağımsız olarak sağladığı kısa süreli ve yüksek şiddetli çalışmalardır. Tenis, ağırlık kaldırma, kısa süreli hızlı koşular, futbol, basketbol, hentbol, sprint ve zıplama gibi aktivitelerde anaerobik süreçler hakimdir (Dunbar 1992). Amerikan Spor Tıp Enstitüsü (ACSM) direnç antrenmanını; kas kuvvetini ve kas dayanıklılığını arttırmaya yönelik alı tırmalardan oluşan özel bir çalışma ekli olarak tanımlamıştır (Laskowski 2000, Armstrong vd 2006). Direnç egzersizleriyle oluşan fizyolojik ve biyokimyasal cevaplar, endürans egzersizlerinden farklıdır.  $VO_{2max}$ 'ın ağırlık dirençli eğitimden önemli oranda etkilenmediği düşünülmektedir (Booth ve Thomason 1991, Fleck ve Kraemer 1997, Cubukcu vd 2007). Düzenli bir şekilde dayanıklılık egzersizi yapılarak iskelet kaslarında; mitokondride, miyoglobulinde, kapiller yoğunlukta ve metabolik enzimlerde artış meydana gelmektedir (Holloşy ve Coyle 1984).

#### 2.4.2 Egzersiz ve Hipertansiyon

1958 yılında Miall ve Oldham ilk defa fiziksel aktiviteyle istirahatteki kan basıncı arasındaki bağlantıyı ortaya koymuştur (Miall ve Oldham 1958). Egzersizin hipertansif bireylerdeki olumlu etkileri, fiziksel aktiviteyle kan basıncı arasındaki bağlantının fark edilmesinden sonra araştırılmıştır. Araştırmacılar, ağırlık yükü gerektiren mesleklerde çalışan işçilerin istirahatteki kan basıncı değerlerinin, daha az fiziksel aktivite gerektiren işlerde çalışan insanlarıkinden daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (Dunbar 1992). Benzer şekilde, fiziksel aktivite içeren işlerde çalışan erkeklerde daha az HT gözlemlendiği ve daha az aktif olan işlerdekine göre bu insanlarda HT gelişiminin 10-15 yıl daha geç gözlemlendiği belirtilmiştir (Dunbar 1992). Bu veriler daha geniş kitleleri kapsayan çalışmalarla da doğrulanmıştır (Grasii vd 1992). Ayrıca Amerikan kolej öğrencilerinden sportif faaliyetlere katılanlarda hayatlarının daha geç dönemlerinde HT sıklığının azaldığı saptanmıştır (Dunbar 1992). Bu ve benzeri epidemiyolojik çalışmaların sonuçları sedanter hayat tarzının esansiyel HT patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Devamlı fiziksel aktivitenin antihipertansif etkisini gösteren çalışmalar egzersizin HT tedavisinde kullanılabilirliğini ortaya çıkarmıştır. Programlı ve kontrollü yapılan

egzersizin normotansif ve hipertansif kişilerdeki kan basıncını düşürücü etkisi pek çok çalışmada ortaya konmuştur (Melo vd 2003, Agarwal vd 2009, Moraes-Teixeira vd 2010). Kesin metodoloji içeren ilk resmi tavsiye 1992 yılında JNC'nin (Joint National Committee of the USA) raporunda yayınlanmıştır (Arakawa 1993). Egzersizin olumlu etkilerine değinen ve benzer tavsiyeler içeren daha önceki yıllara ait raporlar da Dünya Sağlık Örgütü ve Amerika Birleşik Devletlerindeki bakanlık kuruluşları tarafından yayınlanmıştır (Dunbar 1992, Grassi vd 1992). Bu yayınlarda, düzenli aerobik egzersiz özellikle hafif ve orta şiddetli esansiyel HT hastalarında alternatif bir tedavi uygulaması olarak önerilmiştir. ACSM'ye göre hipertansif hastalarda haftada 4-5 kez uygulanan egzersizin kan basıncını düşürmede etkili olduğu ve olumlu etkilerin devam etmesi için yeterli olduğu gösterilmiştir (Dunbar 1992, Grassi vd 1992, Arakawa 1993). Egzersizin kan basıncı üzerindeki etkileri ilaç tedavisi alan hipertansif hastalarda da incelenmiştir (Dunbar 1992). HT nedeniyle ilaç tedavisi alan hastalarda düzenli egzersiz uygulaması sonucunda, tedavi için gerek duyulan ilaç dozunda azalma olduğu ve bazı hipertansif hastalarda ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra bile kan basınçlarının düşük olarak korunduğu gösterilmiştir (Grassi vd 1992). Literatürde bu araştırmalara zıt görüşler de yer almakla birlikte, ilaç tedavisine egzersizin eklenmesiyle kullanılan ilaç dozlarının azalması kabul edilen bir durumdur. Ek olarak, Egzersizin sadece kan basıncını düşürücü etkisi değil, kalp ve dolaşım komplikasyonları riskini önleyici etkisini de ortaya koyan birçok çalışmada vardır (Craig vd 1991, Watson ve Jamerson 2003, Rodrigues vd 2006).

Egzersizin antihipertansif etkisi başlangıç yaşı, uygulanan egzersizin türü, sıklığı, süresi ve şiddetinde, başlangıç kan basıncı değerleri ve hastanın egzersize başlamlık derecesine de bağlıdır (Jennings vd 1987, Grassi vd 1992, Jennings 1997). Egzersiz esnasında bir dakikada tüketilen maksimal  $O_2$  ( $VO_{2max}$ ) miktarı olarak tanımlanan aerobik güç, kardiyovasküler sistem tarafından  $O_2$ 'nin çalışmaları ulaşılması ve burada hücreler tarafından alınıp enerji üretimi için kullanılmasına bağlıdır (Ouz ve Sevim 1992, Hartung ve 1995). Yapılan çalışmalarda, uygulanan fiziksel aktivite şiddetinin, kanda laktat birikimi düzeyinin altında olması gerektiği vurgulanmakta ve genellikle maksimal aerobik kapasitenin ( $VO_{2max}$ ) %40'ı ile %70'i arasında değişen ağırlıktaki aerobik egzersiz uygulamaları önerilmiştir (Grassi vd 1992). Şiddetli ve izometrik egzersizlerden kaçınılmalıdır. Ayrıca

iddetteki egzersizlerin kan basınçlarını düşürmediği, ayrıca iddetli egzersiz sırasında ortaya çıkabilen kan basıncı artışlarının zararlı olabileceği belirtilmektedir (Grasii vd 1992). Uygulanan egzersizin iddetine göre değişebilmekle birlikte çeşitli ara tırmalarda bir defada uygulanan egzersiz süresi 30 ile 60 dakika olarak belirlenmiştir (Nelson vd 1986). 1 ay ile 1 yıl arasında değişen sürelerde uygulanan uygun egzersiz protokollerinin kan basıncını düşürücü etkisi gösterilmiştir (Jennings vd 1987).

Toplam vücut ağırlığının %40'ını oluşturan iskelet kası istirahat halinde kardiyak ürünün %15-20'sini almıştır (Caru vd 1992). Egzersiz sırasında çalışmakta olan kas grubunun kan akımı artmakta ve kardiyak ürünün %90'a yakını iskelet kasına gitmektedir. Egzersizle iskelet kası kan akımının artışı "egzersiz hiperemisi fenomeni" olarak tanımlanır. Bu fenomende plazmada pH düşmesi, CO<sub>2</sub> yükselmesi, hipoksemi, osmolalite artışı, histamin ve K<sup>+</sup> iyonu gibi yerel faktörler rol oynamaktadır. Bu lokal faktörler, doğrudan etkilerinin yanında endotelden NO salgısını artırarak da etkili olurlar (Pohl ve Busse 1989, Taddei vd 1994). Bununla beraber, NO'nun egzersiz hiperemisi fenomeninde oynadığı rol tartışmalıdır. Lokal faktörlerin, hiperemi oluşumunda ve devamında daha fazla rol oynadığını savunan görüşlerin yanında (Endo vd 1994, Buckwalter ve Clifford 1999), NO'nun daha etkili olduğunu savunan görüşler de vardır (Gillian vd 1994). Otonomik regülasyon, bu bağlamda geri planda rol oynamaktadır. Egzersiz sırasında kasılan kasların pompalama etkisiyle, arter ve vena arasında basınç gradiyenti oluşur ve kapillerler de kan akımını sağlar (Bitigen vd 2006). Fiziksel aktivite, özellikle esansiyel HT'de artmış sempatik sinir aktivitesinin azalmasına yol açmıştır. Egzersiz ayrıca, endotel fonksiyonunu geliştirerek normal vazomotor tonusun korunması ve kan akımının sağlanmasına katkıda bulunmakta, kayma geriliminde artışa yol açarak NO üretiminin uyarılmasına sebep olmuştur (Sherman 2000).

Egzersizin antihipertansif etkisi insanların yanı sıra, deneysel olarak hipertansif hale getirilen veya SHR'lerde araştırılmıştır. Çeşitli HT modellerinde, aerobik egzersiz uygulamaları sonucu elde edilen yanıtlar farklılık gösterebildiğinden, her HT modeli için ayrı ayrı incelenmesi gereklidir. İnsan çalışmaları verilerine benzer şekilde, SHR'lerde de uygulanan düşük iddetteki (VO<sub>2max</sub>'ın %55'i ağırlığında) koşu egzersizinin kan



basıncını azalttı, fakat yüksek iddetteki egzersizin ( $VO_{2max}$ 'ın %85'i ağırlığında) aynı etkiye sahip olmadığını gösterilmiştir (Shepherd 1982). Yaşları 3-12 hafta arasında değişen SHR'lerde uygulanan kısa ve uzun süreli çeşitli egzersiz protokollerinin anlamlı kan basıncı düşümlerine neden olduğu, kan basıncı değerlerini normale döndürmesine de HT gelişimini geciktirdiği vurgulanmıştır (Tipton vd 1977, Fregly 1984, Hoffman vd 1987). Öte yandan, Moraes-Teixeira ve arkadaşları SHR'lere 3 aylık iken motorize treadmill'de 20 hafta sürecek düşük iddetli bir ilerleyici bir egzersiz programı uygulamaya başlamışlardır. Egzersiz 1sa/gün, haftada 5 gün boyunca uygulanmış ve 20. hafta sonunda %0 eimide 16 m/dk hızla, günde 1 saatlik egzersiz seansı olacak şekilde amaçlanan egzersiz iddetine ulaşılmıştır. 1 aylık egzersiz SHR'lerin kan basıncında %26 oranında azalmaya sebep olmuştur. 20. Haftanın sonunda egzersiz yaptırılan SHR'lerle kontrol sıçanların kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kalmadığı gözlemlenmiştir (Moraes-Teixeira 2010).

#### **2.4.3 Yüzme Egzersizi**

Yüzme sporu su içinde yapılan ve bedensel gelişimi en mükemmel şekilde sağlayan nadir sporlardan bir tanesidir. Yerçekimi özelliğinin neredeyse sıfıra indiği yüzme sporu, bu sporu yapanların tüm kaslarının bir ahenk ve uyum içinde çalışmasını sağlar. Suyun direncine karşı yapıldığı için yıpratıcı etki göstermeden vücut direncini artırır. Aynı zamanda yüzme sporu vücut kaslarının simetrik ve dengeli bir biçimde gelişimini sağlar (Grasii vd 1992). Ek olarak, yüzme sporu yatay pozisyonda yapıldığı için kalp ve dolaşım sistemi üzerine olumlu etkileri daha fazladır (Jennings 1997). Yüzme egzersizi, aynı anda çok sayıda kas grubunu çalıştırdığı için hipertansif hastalarda özellikle önerilen bir tedavi türüdür (Grasii vd 1992, Jennings 1997).

#### **2.4.4 Egzersiz Sonrası Detraining Süreci**

Detraining, egzersizi kısmen veya tamamen bırakma süreci olarak ifade edilmektedir (Mujika ve Padilla 2000). Tüm dünyada egzersize birey uyumunun istenen seviyede olmaması sebebiyle, son yıllarda egzersiz sırasında elde edilmiş olan olumlu etkilerin

detraining sürecindeki de i iminin incelenmesi ön plana çıkmı tır. Düzenli egzersizle kazanılan de i ikliklerin antrenmansız geçen 4-8 hafta sonunda kaybolaca ı ve egzersize geri dönüldü ü takdirde olumlu de i ikliklerin ortaya çıkı hızının hiç antrenman yapmamı bir ki iyle benzer olaca ı ileri sürülmü tür (Rupp 2001, Seto 2005).

Detrainingin etkileri konusunda literatürde henüz az sayıda veri bulunmaktadır. Bunlardan birinde, Carneiro-Junior ve arkadaşları 4 aylık SHR'lere 8 hafta boyunca treadmillde uyguladıkları ilerleyici ko u egzersizini (1. Haftada 10 m/dk hız, 15 dk/gün, %0 e im; 2. haftanın sonunda 14 m/dk hız, 30 dk/gün; 3-8. haftalarda 16 m/dk hız, 1 saat/gün, %0 e im 5 gün/hafta) takiben 4 haftalık bir detraining periodu geçirmelerini sa lamı lar ve ne uyguladıkları egzersizin ne de detraining periodunun SHR'lerin kan basıncında istatistiksel olarak önemli bir de i ikli e sebep olmadığını göstermişlerdir. Ara tırcılar 8 haftalık bir egzersiz periodunun SHR'lerde kan basıncını dü ürmek için yeterli bir süre olmadığını ileri sürmüşlerdir (Carneiro-Junior vd 2010). Öte yandan, Lehnen ve arkadaşları 6 aylık sıçanlara 10 hafta boyunca treadmillde hafif-orta iddette ilerleyici egzersiz uyguladı bunı takiben de 1 ve 2 haftalık detrainingin etkisini incelemi lerdir. Uygulanan egzersiz normotansif sıçanların kan basıncında herhangi bir de i ikli e sebep olmazken, SHR'lerde kan basıncında ba langıç de erlerine göre %19'luk bir azalmaya sebep olmu tur. 1-2 haftalık detraining sonunda kan basıncında herhangi bir de i iklik saptanmamı tır (Lehnen vd 2010). Normal sıçanlarda, 5 haftalık detraining döneminin kalp debisi, dinlenim kalp hızı ve periferik damar direncinin egzersiz öncesi de erlere dönmesine sebep oldu u gösterilmi tir (Pavlik 1985).

## 2.5. Hemoreoloji

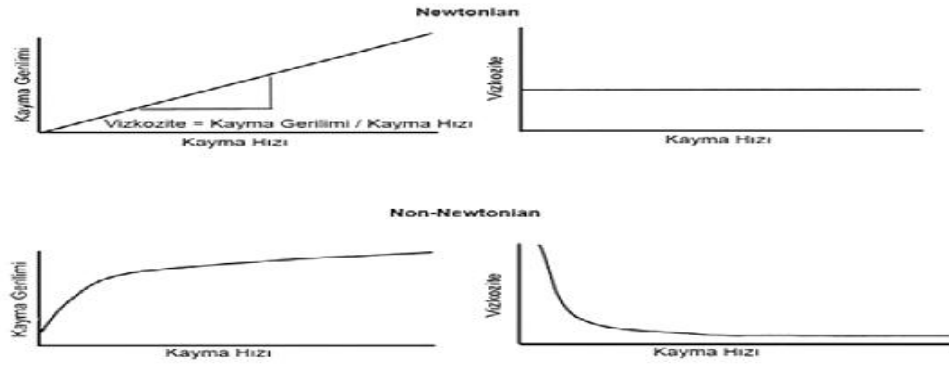
17. yüzyılda William Harvey'in kan dola ımını ke fi ve Herman Boerhaave'in fizik kanunlarını tıbbi dü ünüceye eklemesinden sonra, kanın fiziksel ve akı kanlık özellikleri ve bu özelliklerin hastalıklarla ili kisinin incelenmesi günümüze kadar giderek arttı tır (Harvey 1910, Hull 1997). 20. yüzyılın ilk yarısında Robin Fahraeus tarafından yapılan çalı malar, humoral patoloji ve modern hemoreoloji kavramları arasında köprü olmu tur (Fahraeus 1958).

Kan dokusu homojen olmayan çetli hücresel elemanların plazma içerisinde süspansiyon halinde da ıldı ı, damar sisteminin içini dolduran, kalbin pompalama gücü ile bu sistem içinde tüm vücudu dola an, içerd i hücreler, proteinler, hormonlar ve glukoz gibi moleküller nedeniyle vücutta ta ıma, düzenleme ve savunma görevlerini üstlenen kompleks bir sıvıdır. Dokulara yeterli düzeyde kan akımı sa lanması; kalbin pompalama gücüne, damar yapısına ve kanın akı kanlık özelliklerine ba lıdır (William 2005). Kan ve komponentlerinin akım özelliklerinin çalı ıldı ı tekniklerdeki ilerleme ve sıvı dinami indeki modern dü üncelerdeki geli me kan reolojisi veya hemoreoloji olarak adlandırılan tıbbi bir sahanın olu umunu sa lamı tır (Copley 1990). Hemoreoloji, canlı organizma içerisinde kanın, kan hücrelerinin ve damarların i levlerini ve birbirleriyle olan etkile imlerini inceleyen bilim dalıdır.

Kan, hücresel komponent ve plazma olmak üzere iki fazlı bir süspansiyon özelli indedir (Lowe 2005). Organizmada, damar sisteminin geometrik özelliklerine, kanın fiziksel özelliklerine ve akım hızına ba ımlı olarak laminar veya türbölán karakterde akım görülebilir. Kanın damarlardaki akımı fizyolojik ko ullarda laminar (düzgün) akım karakterindedir. Laminar akım, sıvı tabakalarının birbiri üzerinde kayması ekinde gerçekte en düzenli bir akım eklidir. Laminar akımda hız, damarın merkezinde maksimum çeperinde ise minimumdur (Lowe ve Barbenel 1988). Bernouilli yasasına göre bir akı kan içinde hızın maksimum oldu u yerde basınç minumum, hızın minumum oldu u yerde ise basınç maksimumdur (Çelebi 1999). Buna göre basınç akım hızı ile ters orantılıdır ve çeperlerdeki daha yüksek basınç nedeni ile kanın ekilli elemanları merkeze do ru itilerek damarın merkezinde akarlar (Ba kurt 2003, William 2005). Sıvının akım hızı arttırıldı ında ise, akım karakteristi inin düzensiz ve girdaplı bir hale geldi i gözlenir. Bu tipteki düzensiz akıma ‘‘türbölán akım’’ adı verilir (Ross ve Schmid-Schönbein 1990). Akım hızı arttıkça türbölánsın derecesi de artar. Türbölán akım ko ullarında, akı kanın basıncı, akım hızının karesiyle do ru orantılıdır ve akıma kar ı olan direnç, laminar akımdan büyüktür (Ba kurt ve Meiselman 2003).

Reolojik bakı açısıyla sıvılar, ‘‘Newton tipi olan (*Newtonian*)’’ ve ‘‘Newton tipi olmayan (*Non-Newtonian*)’’ olmak üzere ikiye ayrılırlar. Newton tarafından tanımlanan

laminar sıvı akımında akı kanlı ın tersi anlamına gelen viskozite, sıvı tabakalarını hareket ettiren kuvvetin (kayma kuvveti – shear stress) kayma hızına (shear rate) oranı olarak tanımlanmıştır (Pal 2003, El-Sayed vd 2005). Newtonien sıvılarda (plazma gibi), sıvı viskozitesi sabit olup kayma kuvveti arttıkça kayma hızı da do rusal olarak artmaktadır. Olu an e im sabittir ve bu iki parametreyi birbirine ba layan sabit, sıvının viskozite de eridir (Ba kurt ve Meiselman 2003) ( ekil 2.7). Sonuç olarak de i en kayma hızlarında viskozite de i mez. Non-Newtonien sıvılarda ise sıvı viskozitesi sabit de ildir ve kayma hızına ba lı olarak de i ir, sıvının cinsine göre de kayma hızı arttıkça viskozite azalır veya artar. Kan dokusu içerdi i ekilli elamanlardan dolayı Non-Newtonien bir sıvı olarak nitelendirilir (London 1997). Tanım olarak kan dokusu ‘*Non-Newtonien-shear-thinning*’ özellik gösterir, yani kan dokusunun viskozitesi kayma hızı arttıkça azalır (Ba kurt ve Meiselman 2003) ( ekil 2.7).



**ekil 2.7** Newtonian ve Non-Newtonian sıvılar için kayma gerilimi-kayma hızı ve viskozite-kayma hızı arasındaki ilişki (Ba kurt ve Meiselman 2003)

Tam kan viskozitesi düşük kayma hızında ( $0.1/\text{sn}$ ) suyun viskozitesinden 50 - 200 kat büyük olabilir iken, büyük damarlarda yüksek kayma hızında ( $>100/\text{sn}$ ) fark 3 – 5 kata kadar inmektedir (El-Sayed vd 2005). Kayma hızı arttıkça kan viskozitesinin azaldığı fakat kayma hızının büyük arterlerdeki değerine ( $100- 400 \text{ sn}^{-1}$ ) ulaşmasından sonra ise kanın Newtonian davranış gösterdiği ifade edilmiştir, yani kayma hızının yüksek olduğu büyük arterlerde kanın akı kanlı ı kayma hızından ba ımsız hale gelir (Lowe 2005).

Belli bir kayma kuvveti altında tam kan viskozitesi kan dokusunu oluşturan plazma ve hücresel elemanların reolojik özellikleri ile ilişkilidir. Tam kan viskozitesini etkileyen faktörler eritrositlerin deforme edilebilirliği (deformabilite) ve agregasyon özellikleri, kayma kuvveti, kayma hızı, plazma viskozitesi, sıcaklık, Htk, fibrinojen ve total protein düzeyidir (Bakır 2003).

Eritrositlerin deforme edilebilirlik yetenekleri sayesinde çok yüksek Htk değerlerinde bile kan akımı sağlanabilmektedir. Eritrositler staz halinde iken birbirleri ile kenetlenirler buna rouleformasyonu veya agregasyon adı verilmektedir, bu durumda kanın akım hızı azalmıştır (El-Sayed vd 2005).

Düşük kayma hızında; eritrosit agregasyonu, kan viskozitesini belirleyen temel faktördür (Bishop vd 2001). Düşük akım hızlarında kan viskozitesinin yüksek olması, eritrosit agregatlarının oluşmasına bağlıdır. Akım hızı arttırılırsa, agregatlar parçalanmaya başlar ve kan viskozitesinde azalma gözlenir (Cicco ve Pirrelli 1991, Drussel vd 1998) (ekil 2.8).



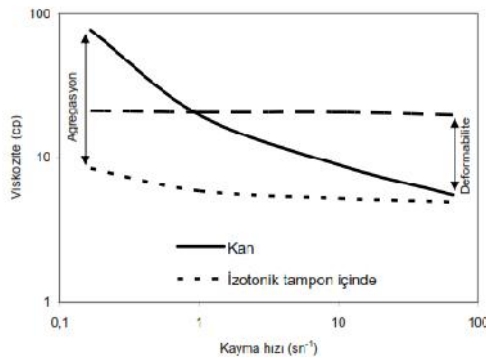
**ekil 2.8** Eritrosit agregasyonu (Cicco ve Pirrelli 1991)

Yüksek kayma hızlarında ise, eritrosit deforme edilebilirliği ve kan akımına oryantasyonları viskoziteyi belirleyen temel faktörlerdir. Agregatlar tamamen parçalandıktan sonra, akım hızı arttırılmaya devam ederse, kan viskozitesi de azalmaya devam eder. Bu azalma eritrosit deforme edilebilirliği sayesinde olur. Deforme edilemeyen eritrositlerin akımın yönüne uyumsuzlaşmaları direnci düşürür, böylece viskozite en düşük değerine ulaşır (Stoltz vd 1999, Bakır ve Meiselman 2003) (ekil 2.9).

Genel görü 37 °C’da plazmanın Newtonien bir sıvı oldu udur (London 1997, Lipowsky 2005). Plazma viskozitesi 37°C’da 1,10 – 1,35 centi poise (cP) arasındadır (Ba kurt ve Meiselman 2003). Sıcaklı ın plazma viskozitesinde anlamlı etkisi vardır, ısı artı ıyla viskozite azalır (Ajmani 1997). 25 – 37 °C derece arasında her 1 °C ısı artı ında plazma viskozitesi katsayısı % 2-3 oranında azalır. Plazma viskozitesi protein konsantrasyonunun artı ı ile de artar (El-Sayed 2005). Farklı plazma proteinlerinin ekil ve büyüklüklerine ba lı olarak plazma viskozitesinde de i ik etkileri vardır. Plazma fibrinojeni ve globulinler ile plazma viskozitesi arasında yakın ili ki vardır (Stoiber vd 2005).

Fibrinojen, total plazma proteinlerinin %5.5’ini olu turdu u halde plazmada en fazla bulunan proteinlerden birisidir (El-Sayed 2005). Fibrinojen, plazma viskozitesini artıran ve dü ük kayma kuvvetlerinde eritrosit agregasyonunu kolayla tıran yüksek moleküler a ırlıklı asimetrik bir proteindir (Ajmani 1997). Fibrinojen Non-Newtonien akı karakterini ve sedimentasyon hızını artırır, bu nedenle plazma viskozitesi üzerinde en önemli etkenlerden biridir. Fibrinojenin plazma viskozitesindeki etkisi serum ile plazma viskoziteleri arasındaki fark ile gösterilmi tir, plazmanın serumdan %20 daha viskoz oldu u saptanmı tır (El-Sayed 2005).

Kan viskozitesi ile Htk arasında logaritmik do rusal bir ili ki vardır, fakat do rusallı ı %20-60 arası Htk oranlarında görülür (Stoiber vd 2005). Daha yüksek Htk’lerde tam kan viskozitesi orantısız olarak artar. Htk artı ıyla birlikte viskozitede artı kayma hızındaki azalma kadar büyüktür ve bu” efektif hücre volümünün Chien konsepti” olarak adlandırılır (Lipowsky 2005).



(a)



(b)

**ekil 2.9 a)** Farklı kayma hızlarında gözlenen eritrosit agregasyonları, **b)** Normal kan, izotonik tampon içerisinde süspansiyon edilmiş normal eritrositler ve plazmadaki rijid eritrositler için kayma hızı-viskozite ilişkileri (Bağcıoğlu ve Meiselman 2003).

### 2.5.1 Kanın Akışkanlık Özellikleri

Ohm yasası olarak bilinen yasaya göre; bir kan damarı içindeki akımı belirleyen iki faktör vardır. Birincisi; kanı damar içinde iten kuvvet yani damarın iki ucu arasındaki basınç farkı, ikincisi de kan akımı sırasında oluşan damar direncidir (Guyton ve Hall 1996). Basınç farkı ile kan akımı, akım direnci ile ters orantılıdır. Akım direnci damar sisteminin geometrik yapısı ve kanın akışkanlık özelliklerine bağlı olduğu için akım direnci incelenirken her iki faktördeki değişimler dikkate alınmalıdır (Williamson 2005).

$$Q = P/R$$

Ohm yasası

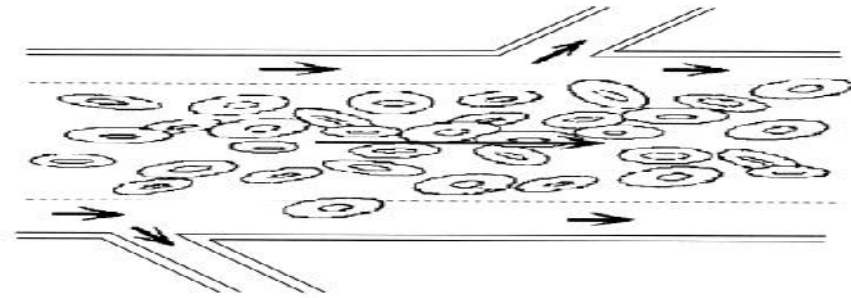
Q=Akım, P=Damarın iki ucu arasındaki basınç farkı, R= Direnç

Yirminci yüzyılın ilk yarısında Robin Fahraeus adında bir skandinav patolojisi tarafından yapılan çalışmalarla, kanın akım davranışları incelenmiş, humoral patoloji ve modern hemoreoloji kavramları arasında köprü kurulmuştur (Copley 1990).

Akışkan kan dinamiğinde bir borunun iki farklı kesitinden aynı sürede aynı hacimde akı kanın akması gerektiğinden, aynı borunun geniş kesitlerinde akım yavaşken, dar kesitlerinde akım hızlı olacaktır (Çelebi 1999). Kan damar sisteminde arteriyollerin toplam kesit alanı,

arterlerinkinden çok daha büyüktür. Bu nedenle kan arteriyol a ında, kalın arterlerde oldu undan çok daha yavaş hareket eder (Ba kurt 2003).

Fahraeus ve Lindqvist insan kanını  $40\ \mu\text{m}$ 'den  $505\ \mu\text{m}$ 'ye kadar de i en çaplardaki tüplere koymu lardır ve damar içinde hücrelerin, plazmadan daha hızlı akması nedeniyle, herhangi bir andaki Htk de erinin (dinamik Htk) damar içine giren kandan daha az olaca nı bildirilmislerdir (Fahraeus ve Lindqvist 1931). Çapı  $300\ \mu\text{m}$ 'den daha küçük damarlarda bu azalma anlamlı hale gelmekte ve mikrodola ımdaki kanın viskozitesinin azaltmasına sebep olmu tur. Bu etkiye “*Fahraeus-Lindqvist*” etkisi denir. Bu etki ile eritrositler kapillerlerden geçerken tek sıra halinde akar ve damar çeperine yakla tıkça hücreden fakir alanlar oluşur; Yani Htk merkezde en yüksek, periferde en dü üktür (Ba kurt ve Meiselman 2003) ( ekil 2.10). Böylece kanın kendi içinde oluştu u viskoz direnç azalmı olur.



**ekil 2.10** Akım sırasında damar merkezinde eritrositlerin birikmesi; yan dalların hücreden fakir sıvı tabakası ile beslenmesi ve dolayısıyla doku Htk'nın azalması (Ba kurt ve Meiselman 2003).

Fahraeus ve Lindqvist'ten sonra, birçok ara tırıcı tarafından benzer çalı malar yürütülmü , farklı Htk de erleri ve tüp çapları kullanılmı tır (Pries vd 2001). Yapılan çalı malarda kapiller damar çapına denk gelen  $5$  ile  $7\ \mu\text{m}$  arasında de i en tüp çaplarında; kan viskozitesi en dü ük de erlerde bulunmu ve  $1000\ \mu\text{m}$ 'yi a an tüplerde ise, viskozitenin artarak normal de erinin % 220 oranında oldu u gösterilmis tir (Pries ve Secomb 2003).



Damar yata ındaki akım direncinin vasküler kısmı, damar a ının geometrisi ile belirlenir. Bu komponent damarsal engel olarak adlandırılır. Bir Fransız hekimi olan Jean Marie Poiseuille kan dola ımına duydu u ilgi ile kılcal borularda sıvı akı ını incelerken bugün kendi adı ile anılan sıvı akı ı yasasını ke fetmiştir. Bu yasa laminar akı ı için geçerlidir (Ba kurt 2003). Poiseuille yasasına göre damar yata ındaki akım direnci kanın viskozitesi ve kanın içinden aktı ı boru sisteminin uzunlu u ile do ru, yarıçapının dördüncü kuvveti ile de ters orantılıdır (William 2005). Dola ım sisteminde damarların yarıçapları çok de ğiştir, damar yarıçapı lokal ve merkezi mekanizmalarla de ğiştirilerek dokulara yeterli kan akımı sa lanmaya çalı ılır.

$$Q = \frac{\Delta P \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot L \cdot \eta}$$

Poiseuille yasası

Q= Kan akımı, P=Damarın iki ucu arasındaki basınç farkı  
r= Damarın yarıçapı, L= Damarın uzunlu u, =Viskozite

Doku metabolizması ve fonksiyonu yeterli kan akımı ile yakından ili kildir. Dokular ihtiyacı olan kanı sa lamak üzere, direnci kontrol edilebilen ve bu sayede dokuda her zaman yeterli kan bulunmasını sa layan damar yapısıyla donatılmış tır. Dola ım sisteminde damar çapı oldukça geni ş bir aralıkta de ğiştir. Damar çapı yerel ve merkezi mekanizmalarla düzenlenir. Bu düzenleme sonucu kan akımı organizmanın bütün bölümlerinde gereken düzeyde tutulur (Alonso vd 1993).

### 2.5.2. Eritrosit Deformabilitesi ve Deformabiliteyi Etkileyen Faktörler

Deformabilite, genel olarak belli bir yapının herhangi bir kuvvetin etkisi altında eklini geri dönü şlümlü olarak de ğiştirebilme yetene ini ifade eder (Usami 2000, Ba kurt ve Meiselman 2004). Eritrosit deformabilitesi eritrositin üzerindeki kuvvete yanıt olarak ekil de ğiştirebilme kapasitesi olarak tanımlanabilir (Ba kurt vd 2004). Eritrosit ekil de ğiştirme yetene i, kendisini olu turan güçler ortadan kalktı ında geri dönü şlümlüdür. Eritrositlerin

kapillerleri geçerken, belirgin ekil de i tirebilme yetene i ilk kez Leeuwenhoeck tarafından 1675 yılında tanımlanmıştır (Leeuwenhoeck 1702).

Eritrositler bikonkav disk yapısında iken, en uygun yüzey alanı-hacim oranı sebebiyle en yüksek ekil de i tirebilme yetene ine sahip olup, bu ekillerinden uzakla tıkça deformabilite yetenekleri azalmıştır (Copley 1990). Eritrosit deformabilitesi kan dola mında etkin bir rol oynar, 8 µm çapındaki eritrositlerin 2-3 µm çapındaki kapillerlerden geçmesini mümkün kılar (Neu ve Meiselman 2002). Bu ekil de i ikli inin miktarı, eritrositlerin hücresel özellikleri, onlara uygulanan kuvvetlere oryantasyonları ve bu oryantasyonun büyüklü ü tarafından belirlenir.

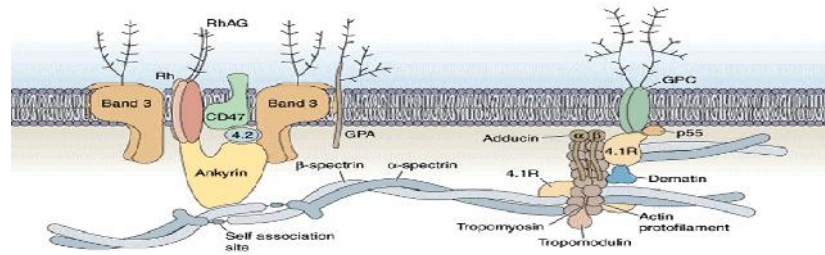
Son iki dekatta yapılan çalı malar, eritrosit deformabilitesinin eritrositlerin ya am süresinin belirlenmesinde baskın bir rol oynad ını göstermiştir. Eritrositler organların kapiller pasajlarından geçerken interendotelyal yarıklar içinden geçebilmek için zorlanırlar, normal ekil de i tirebilen eritrositler bu yarıklardan geçebilirler, deformabilitedeki azalma buradan geçi i zorla tırır, bu da dalak sekestrasyonuna ve yıkıma neden olur (Ba kurt 1999). Eritrosit deformabilitesinin aynı zamanda geni damarlarda, kan viskozitesini azaltmada önemli bir faktör oldu u da bilinmektedir (Mohandas 1992).

Hücre membranının viskoelastisitesi, eritrosit geometrisi ve hücrenin internal (iç) viskozitesi eritrosit deformabilitesinin temel belirleyicileridir (Young vd 2006). Hücre membranının viskoelastisitesi, membranın moleküler yapısına ve hücrenin metabolik durumuna ba lıdır (Ba kurt ve Meiselman 2003, El-Sayed 2005).

### **2.5.2.1. Eritrosit Membranının Viskoelastik Özellikleri**

Eritrosit membranının viskoelastik özellikleri hemen bütünüyle eritrosit membran iskeletinin yapısı ve proteinler arasındaki ili kiler ile belirlenir (Young vd 2006). Eritrosit membranı, di er hücrelerde oldu u gibi, hidrofilik ba ları dı arıya, hidrofobik ba ları ise, içeriye bakan iki katlı fosfolipid tabakadan olu mu tur. Eritrosit membranı, yakla ık 10 esas polipeptit içerir ve membrandaki lipit tabakanın altında spektrin, aktin, band 4.1

proteinlerinin hegzogonal olarak dizildi i güçlü, esnek, daha az hareketli membran iskeleti vardır (Young vd 2006) ( ekil 2.11). Hücre iskeletinin birçok özelli i için spektrin-ankirin-band 3 ili kisi gereklidir; ancak band 3 yoklu unda bile iskelet sa lam kalmaktadır. Band 4.1 proteini, spektrin-aktin iskeletinin esnekli ini sa lamaktadır (Diakowski vd 2006).

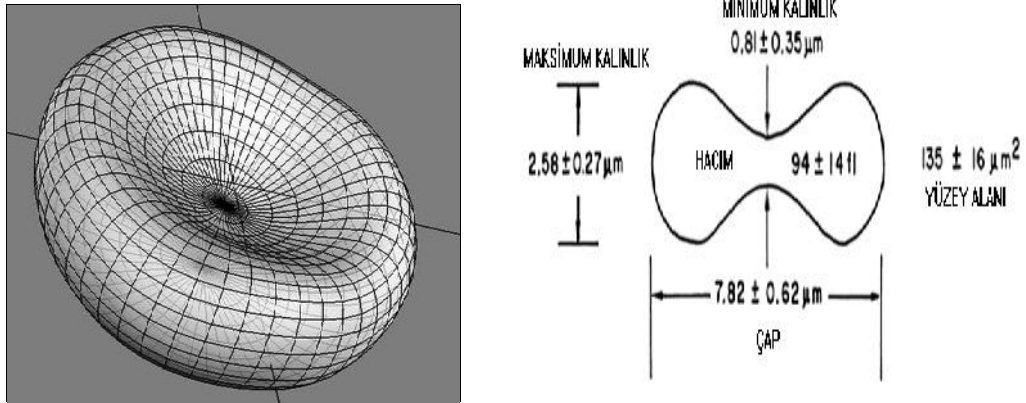


**ekil 2.11** Eritrosit membran proteinlerinin yerle imi (Young vd 2006)

Eritrosit iskeletinde ba rolü oynayan spektrin, fibröz yapıdadır ve iskelet proteinlerinin % 75'ini olu turur. Spektrin membranın do al halinde katlanmı durumda bulunur, kuvvet uygulandı nda ise protein örgüsü yeniden organize olur ve uygulanan kuvvetin yönüne göre bazı spektrin molekülleri açılıp uzarken, bir kısmı da fazla büzü ür; bu da eritrositlerin ekil de i tirmesini sa lar. Eritrosit membranının büyük bir kuvvete veya uzun süre dü ük bir kuvvete maruz kalması membranın elastisitesini azaltır, eritrositlerde kalıcı ekil bozuklu u yapabilir (Mohandas ve Chasis 1993, Guyton ve Hall 1996).

### 2.5.2.2. Hücre Geometrisi (Yüzey Alanı-Hacim li kisi)

Normal istirahat halindeki eritrositin bikonkav disk eklindeki yapısı 90 femtolitre (fL) kadar bir hacme, 8 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) çapa ve  $140 \mu\text{m}$  membran yüzey alanına sahiptir. Eritrositler sferosit eklinde olsaydı aynı hacimdeki membran yüzey alanı  $97 \mu\text{m}$  olacaktı. Bikonkav diskin kenarlardaki maksimum kalınlı ı  $2.5 \mu\text{m}$ , ortadaki en dü ük kalınlı ı ise  $0.8 \mu\text{m}$ 'dir (Tanindi vd 2012) ( ekil 2.12).



**ekil 2.12** Eritrositlerin bikonkav-disk yapısı (<http://www1.akdeniz.edu.tr>)

Eritrositlerin yukarıda bahsedilen özel eklinin korunmasında etkili be faktör oldu u ileri sürülmü tür. Bunlar, membran içindeki elastik kuvvetler, yüzey gerilimi, membran yüzeyindeki elektriksel kuvvetler, osmotik ve hidrostatik basınçlardır. Bunların yanında, hücre eklinin korunmasında eritrositlerin içinde buldukları ortamın özellikleri de büyük önem ta ıtmaktadır (Hollán 1996).

Eritrositlerin bikonkav ekillerinden dolayı daha büyük yüzey alanına sahip olmaları, oksijen ta ıma kapasitelerini artırmanın yanında onlara ekil de i tirebilme yetene i de sa lar (El-Sayed vd 2005). deal yüzey alanı-hacim ili kisi sayesinde eritrositler orjinal boylarının %30'una kadar lineer uzama gösterebilirler. Öte yandan, eritrosit hacminde bir de i iklik olmaksızın yüzey alanındaki % 5-10'luk bir artı bile eritrositin parçalanma ve lizisine neden olur (Mohandas 1992). Eritrosit ekinde meydana gelen bozukluklar deformabilite yetene inde önemli azalmalara neden olur (Mohandas ve Chasis 1993).

### 2.5.2.3. Sitoplazmik Viskozite

Eritrosit hacminin % 70'ini oluşturan suyun, % 45'i hücre içi proteinlere ba lı iken, % 25'i ise serbest ekildedir. Geri kalan % 30'luk hacmin, % 25'ini hemoglobin (Hb) ve % 5'ini protein, lipoprotein ve membran materyali oluşturmaktadır (Guyton ve Hall 1996,

William 2005). Bu nedenle Hb sitoplazmik viskozitenin en önemli belirteçidir. Normal ko ullarda Hb sıvı yapısı ve dü ük viskozitesi nedeniyle eritrosit deformabilitesini anlamlı ölçüde etkilemez. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHK) normal insanlarda 27-37 gr/dl arasındadır ve bu aralıkta sitoplazmik viskozite 5-15 cP kadardır (Mohandas ve Chasis 1993). Olgun eritrositlerde hemoglobin sentezi ve yıkımı olmadı ından hemoglobin konsantrasyon de i imleri büyük oranda hücrenin su ve iyon kapsamındaki de i imlere ba lıdır. Sitoplazmik viskozite hemoglobin konsantrasyonunun artı na ba lı olarak üstel bir artı gösterir. Dehidratasyona ba lı olarak eritrositlerde OEHK 38 gr/dl'yi a arsa iç viskozite 25 cP'ye kadar yükselebilir.

### 2.5.3. Eritrosit Deformabilitesini Etkileyen Fizyopatolojik Durumlar

Eritrositlerin bikonkav disk ekillerinin korunması enerji gerektiren dinamik bir süreçle mümkün olmu tur (Plasenzotti vd 2004). Eritrositlerin hücre içinden dı arıya Na<sup>+</sup> pompalamaları, dı arıdan içeriye K<sup>+</sup> almaları, her hücrede oldu u gibi membrandaki Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPaz aktif transport sistemi ile gerçekleşir (Mohandas ve Chasis 1993). Eritrositlerde ATP sürekli azaltılıp yenilenmedi i zaman hücre içinde Na retansiyonu geli ir ve bunun sonucunda eritrositler i er, bikonkav disk yapısını kaybederek sferikle ir ve deformabiliteleri azalır. ATP'nin az olması ikincil bir mekanizma ile de deformabiliteyi azaltır. Hücre membranında bulunanCa<sup>++</sup>-ATPaz pompasıyla, Ca<sup>++</sup> hücre dı ına ta ınarak hücre içi Ca<sup>++</sup> de eri dengede tutulmaya çalı ılır (Mohandas ve Chasis 1993). ATP yoklu unda hücre içi Ca<sup>++</sup> artı ı hücre içi sıvıyı jele dönü türerek, sitoplazmik viskoziteyi artırır ve bu olay da eritrosit deformabilitesinin azalmasına yol açar (Cicco ve Pirrelli 1999, William 2005).

Hemoreolojik parametrelerin bozulması durumunda doku perfüzyonunun olumsuz yönde etkilendi i iyi bilinmektedir. Normal ko ullarda, kan akımı ve doku perfüzyonunda meydana gelen de i iklikler, vasküler kontrol mekanizmaları tarafından damar çapı de i tirilerek kompanse edilir; ancak, damar yapısı belli hastalık süreçlerine ba lı olarak bozulmu sa (aterosklerozis gibi), yeterli vazomotor rezerv bulunmadı ından bu kompanzasyon gerçekleşmeyebilir (Ba kurt vd 2004). Kanın akı kanlık özellikleri (plazma

viskozitesi, eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi v.b.) perfüze olan dokunun metabolik durumuna duyarlıdır (Ba kurt vd 2002). Kan komponentleriyle temas halinde bulunan iç ortam de i iklikleri bu elemanların reolojik özelliklerini, dolayısıyla da bütün kan dokusunu etkiler.

Literatürde pek çok hastalık durumunda eritrosit deformabilitesi ve di er hemoreolojik parametrelerin de i ti i bilinmektedir. Dola ım sistemini ilgilendiren HT, iskemik hastalıklar, periferik ve koroner arter hastalıklarında kan viskozitesinde, eritrosit agregasyonunda artı , eritrosit deformabilitesinde azalma birçok çalı mada gösterilmi tir (Pirrelli 1999). Çe itli organlardaki iskemik hastalıkların kanın reolojik bozukluklarıyla ili kisi bilinmektedir (Cicco ve Pirrelli 1999, Saldanha vd 1999). Eritrositlere yeterli metabolit takviyesi NADH, NADPH gibi antioksidan kofaktörlerin sentezi için gereklidir. Bu kofaktörlerin azalması eritrositlerde oksidan hasarın artı ı ile sonuçlanan oksidan-antioksidan dengenin bozulmasına yol açabilir, iskemik dokularda oksidan hasara neden olarak eritrosit deformabilitesini azaltabilir (Çelebi 1999). Mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla karakterize diyabetik hastalarda da eritrosit deformabilitesi azalmı tır (Ba kurt vd 1998).

Eritrosit mikro çevresindeki pH, ozmolarite, ısı de i iklikleri gibi etkenler de eritrositlerin mekanik özelliklerini etkileyerek, eritrosit deformabilitesini bozmaktadır (Ba kurt ve Meiselman 2003). Eritrositlerin içinde buldukları ortamın ozmotik basıncındaki artı , hem hücre yüzey alanı sabit olmak ko uluyla eritrosit hacminde azalmaya, hem de OEHK'da artı a sebep olur. Yüksek ozmolaritede ayrıca Hb ile membran komponentleri arasında bir etkile im meydana gelerek eritrosit deformabilitesi azalabilir. Ozmolaritenin azalması ise, eritrosit hacminde artı a neden olarak deformabiliteyi zıt yönde etkiler (Mohandas ve Chasis 1993). Deformabiliteyi etkileyen bir di er faktör ise, eritrositin ya ıdır. Ya la birlikte eritrosit deformabilitesinin azalması; hücre ekindeki, sitoplazmik viskozitedeki de i ikliklerin ve enzim aktivitelerindeki azalmanın bir fonksiyonudur (Hadengue vd 1998).

Özellikle eritrositlerde ekil bozuklu uyla seyreden hematolojik hastalıklarda eritrosit deformabilitesi genellikle de i mi tir (Mohandas 1992). Hemoglobin S (HbS) içeren

eritrositlere sahip orak hücre anemili hastalarda esas olarak Hb polimerizasyonu sebebiyle eritrosit deformabilitesi ileri derecede bozuktur. Bu hastalıktaki deformabilite bozukluğu HbS'nin hücre membranı ile etkileşimindeki bozukluklara ve artmış internal viskoziteye de bağlıdır (Hebbel 1991). Eritrosit membran defektiyle karakterize en sık görülen hemolitik anemilerden biri olan herediter sferositozda da eritrosit çekilme yeteneği azalmıştır (Iolascon vd 1998). Sferoekinositlerde membran kaybına bağlı yüzey alanının azalması ve membranda iyon transportu bozukluğu buna bağlı olarak eritrositlerin çekim hacimlerinin artması ve aynı çekimde herediter sferositoz, otoimmün hemolitik anemilerde membran kaybına bağlı yüzey alanının hacmine oranının azalması avantajlı yüzey alanı-hacim ilişkisini bozacağından eritrosit deformabilitesinin azalmasına ve yaşam sürelerinin kısalmasına sebep olmuştur (Cabrales ve Tsai 2006).

#### **2.5.4. Eritrosit Agregasyonu ve Agregasyonu Etkileyen Faktörler**

Eritrositlerin rulo formasyonu çekiminde agregasyon olabileceği özelliği, agregatların dağılmasına bağlı olarak kayma hızı arttıkça kan viskozitesindeki azalma ile ifade edilen, normal insan kanının “shear-thinning” davranışından sorumludur (Pall 2003). Eritrositler kayma kuvveti azaldıkça geniş diskoid yüzeylerinden birbirlerine yaklaşıp kümelendirirler ve üç boyutlu agregatlar oluştururlar. Eritrosit agregasyonunun büyüklüğü kayma hızı ile ters orantılıdır, akım hızının yavaşlaması ile eritrosit agregatları oluşması kan akımı içinde sıvı tabakaları arasındaki sürtünme kuvvetini artırır ve kanı daha visköz hale dönüştürür (Stoltz vd 1999).

Eritrosit agregasyonu gerek plazmanın, gerekse eritrositlerin çeşitli özelliklerindeki değişimlerden etkilenir. Plazma fibrinojen konsantrasyonu eritrosit agregasyonu üzerinde belirleyici bir rol oynar. Plazma globulin fraksiyonlarındaki değişimler, osmolarite, eritrosit membranındaki sialik asit içeriği, pH değişimleri gibi faktörler de eritrosit agregasyonunu etkiler (El-Sayed vd 2005).

Normal fizyolojik koşullarda eritrosit agregasyonu çok kompleks, dinamik, ve reversibl bir fenomendir (Neu ve Meiselman 2002, Lipowsky 2005). Eritrosit agregasyonunun

oluşumu eritrositleri bir arada tutan kuvvetlerle (agregan kuvvetler), agregasyonu da itmeye çalışan kuvvetler (disagregan kuvvetler) arasındaki denge ile yakınılıdır (Bağcı ve Meiselman 2003). Disagregan kuvvetler; kayma kuvveti, eritrosit membran yüzey yüküne bağlı ortaya çıkan elektrostatik itme kuvveti ve hücre membranının elastik enerjisidir. Eritrosit agregatlarını bir arada tutan agregan kuvvetler ile ilgili olarak ise iki hipotez mevcuttur.

1. Köprüleme hipotezi: Birbirine yakın hücrelerin yüzeylerine adsorbe olan ve bu hücreler arasındaki disagregan kuvvetleri azaltarak hücreler arasında köprüler oluşturan makromoleküller (antikor, lektin, bakteriyel adezinler, fibrinojen, albümin gibi), agregatları bir arada tutarlar (Kobuchi vd 1988)

2. Deplesyon hipotezi: Makromoleküllerin eritrosit yüzeyinden fiziko-kimyasal mekanizmalarla uzak tutulması bir osmotik gradient ve hücrelerarası alanda bir sıvı hareketi oluşturur. Bu sıvı hareketinin yarattığı basınç farklılıkları komşu hücreleri birbirine dorular (Rampling vd 2004).

Bu iki hipotezde, eritrosit yüzeyine yakın bölgelerdeki makromolekül konsantrasyonları için farklı tahminlerde bulunulur. Köprüleme hipotezine göre, yüzeye yakın bölgede makromolekül konsantrasyon süspanسیونunun diğer bölümlerine göre daha yüksek iken, deplesyon hipotezine göre, bu konsantrasyon tersine daha düşüktür (Jenkins ve Vincent 1996). Eritrosit yüzeyine komşu bölgelerde makromolekül konsantrasyonlarının yerel olarak dorudan ölçülmesine yönelik çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Ancak, hücre elektroforezi çalışmaları deplesyon hipotezini dorulayan ipuçları sağlamıştır (Bağcı vd 2002, Neu ve Meiselman 2002).

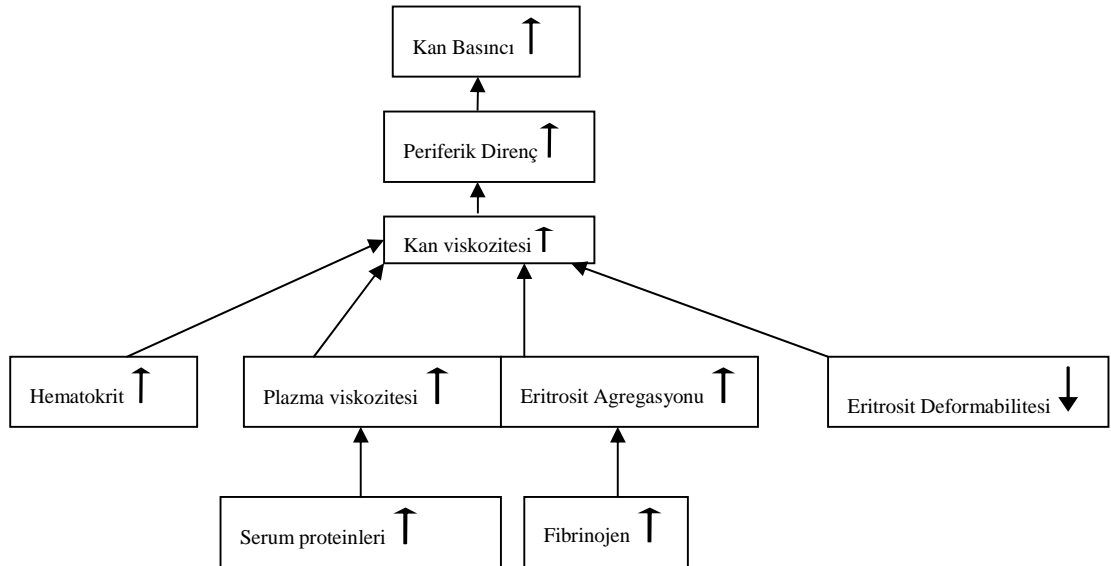
Eritrosit agregasyonunun derecesi damar sisteminin çeşitli bölümlerinde farklı büyüklüklerde olabilir. Bu büyüklüğü belirleyen en önemli faktör bu bölümlerde, yerel kayma kuvvetleridir (Rampling vd 2004). Eritrosit agregatları düşük kayma geriliminin hakim olduğu venöz damarlarda ve çeşitli nedenlerle kan akımının yavaşladığı damar bölümlerinde yoğunluk kazanır ve bu bölümlerde kan viskozitesinin artmasına neden olarak akım direncini yükseltirler (Drussel vd 1998, Bishop vd 2001).



Agregasyonda en önemli faktörlerden birisi plazma fibrinojen seviyesidir (Meiselman 1993). Fibrinojen yanında diğer akut faz reaktanları (lökosit, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A (SAA), haptogloblin, seruloplazmin), plazma globülin fraksiyonlarındaki değişimler, ozmolarite ve pH değişiklikleri, Htk değerindeki artış, eritrosit membranındaki sialik asit içeriği de eritrosit agregasyonunu etkilemektedir (El-Sayed vd 2005, Lipowsky 2005). Eritrositlerin karakteristikleri, deformabiliteleri, morfolojileri, yüzey yükü farklılıkları ve membrana IgG bağlanımı gibi hücresel özelliklerinin, eritrositlerin intrinsik agregasyon eğilimlerini belirgin ölçülerde değiştirebileceklerine dair deneysel kanıtlar bulunmaktadır (Rampling vd 2004).

### 2.5.5 Hipertansiyonda Hemoreolojik Değişiklikler

Arteriyel kan basıncı total periferik direnç ve kardiyak output tarafından belirlenir. Periferik direnç ise arteriyel direnç ve dolaşımdaki intrinsik viskoz dirençten oluşmaktadır (Vito 1999). Hipertansif bireylerde hemoreolojik parametrelerdeki değişimler periferik direncin artmasına neden olabilir. Periferik direncin belirlenmesinde tam kan viskozitesi, plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu ve deformabilitesinin rol oynadığı bilinmektedir (Toth 1999) (ekil 2.13).



**ekil 2.13** Kan basıncı ve hemoreolojik parametreler arasındaki ilişki (Vito 1999)

Hipertansif hastalarda kan ile plazma viskozitesinin ve eritrosit agregasyonunun yüksek oldu u ve eritrosit ekil de i tirme yetene inin azaldı ı bildirilmi tir (Cicco vd 2001). Plazma viskozitesini ba lıca eritrosit agregasyonundan da sorumlu olan fibrinojen ve gama globülinlerin konsantrasyonları belirlemektedir (Aigbe ve Famodu 1999). HT'deki hemoreolojik de i ikliklerin, eritrositlerin intrinsik yapılarının ve bunların fibrinojen gama globulinler gibi plazma içeri i ile ili kilerinin etkilenmesi sonucu olu tu u ileri sürülmü tür (Turchetti 1999). Yapılan çalı malarda hipertansif hastaların plazma fibrinojen düzeylerinin önemli derecede yüksek oldu u tespit edilmi tir (Lowe 2005).

Hacıo lu ve arkadaş ları sıçanlarda bir böbrek bir klips (1B-1K), iki böbrek bir klips (2B-1K), Deoksikortikosteronasetat - tuz (DOCA) ve N-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) HT modellerinde hemoreolojik parametreleri incelemi lerdir. Eritrosit deformabilite yetene i sadece L-NAME HT modelinde kontrollere kıyasla anlamlı olarak dü ük bulunmu tur. 2B-1K, L-NAME ve DOCA HT modellerinde eritrosit agregasyonunun kontrollere göre anlamlı olarak yüksek oldu u gösterilmi tir. Plazma fibrinojen düzeyleri ise 2B-1K ve L-NAME modellerinde yüksek bulunmu tur. Ara tırcılar eritrositlerin reolojik özelliklerinin HT ile de i mi olabilece ini ileri sürmü lerdir (Hacıo lu vd 2002). Benzer ekilde ba ka bir çalı mada da hipertansif hastalarda eritrosit agregasyon indeksinin, sa lıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek oldu u gösterilmi tir (Mchedlishvili 1993). Németh ve arkadaş ları, hipertansif hastalarda yüksek kayma hızlarında (shear rate) artmı plazma viskozitesi ve Htk nedeniyle yüksek kan viskozitesi; dü ük kayma hızlarında (shear rate) artmı fibrinojenden dolayı artmı eritrosit agregasyonu tespit etmi lerdir (Németh vd 2013).

Hipertansif bireylerde eritrosit membran yapısındaki de i imler ile birlikte; yüksek hematokrit (Htk) düzeyi, kolesterol ve serbest radikal üretimi gösterilmi tir (Messina 1999). Serbest radikal ürünlerinin artı mın hücrel hasar olu turdu u iyi bilinmektedir. HT geli mi ile birlikte serbest radikal ürünleri olan prooksidanlar ve lipid peroksidasyonunun artı göstererek membran yapısında bozulmalara neden oldu unu, sonuç olarak eritrosit deformabilitesinin azaldı mını ileri sürmü lerdir (Gyawali vd 2013). Ek olarak, hücredeki  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun hasta ya ı ve kan basıncı düzeyi ile de i im gösterdi i

bilinmektedir. Yaşları ilerletilmiş hipertansif ve normotansif bireylerle yapılan çalışmalarda, yaşlanma ile birlikte ATP'nin azalmasından dolayı hipertansif hastalarda normotansiflere göre hücre içi  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun daha yüksek olduğu bulunmuştur.  $Ca^{+2}$ -ATPaz pompasının ATP'nin azlığı nedeniyle yetersiz çalışması sonucu, artmış  $Ca^{+2}$  düzeyi ile daha visköz hale gelen hücre içi sıvısının da eritrosit deformabilite yeteneğinin azalmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Dufilho vd 1992).

HT'de hemoreolojik değişimlerin yoğun olarak çalışılmı olmasına rağmen, hemoreolojik değişimlerin mi HT'ye neden olduğu, hemoreolojik bozulmanın HT'ye uyum sonucu mu geliştiği, yoksa her iki olayın birlikte mi olduğu (Mulvany 1991) ve kan basıncının normalize edilmesiyle hemoreolojik parametrelerdeki değişimlerin de eski haline dönüp dönmeyeceği konuları henüz aydınlatılamamıştır (Meiselman 1999).

### 2.5.6 Egzersiz ve Hemoreoloji

Hemoreolojik parametrelerdeki değişikliklerin kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir rolü olduğunu gösteren ilk çalışmalardan sonra egzersiz ve spor alanlarında hemoreolojik parametrelere karşı ilgi artmıştır (Pirrelli 1999, Wannamethee ve Shaper 2001, Lowe vd 2002, Warburton vd 2006). Egzersizin tipi, şiddeti ve süresi reolojik değişikliklerin ortaya çıkmasında temel rol oynamıştır (Graham ve Rush 2004). Çeşitli egzersiz tiplerinin hemoreolojik parametreler üzerindeki etkileri ayrıntılı bir şekilde çalışılmı ve yayınlanmıştır (Reinhart vd 1983, Wood vd 1991, Brun vd 1996, Brun vd 1998, Brun 2002, Varlet-Marie vd 2003, Yalcin vd 2003, Connes vd 2004, El-Sayed vd 2005). Fakat farklı egzersiz tiplerinin hemoreolojik parametreler üzerine hangi mekanizmalarla etkili olduğu henüz çok açık değildir. Farklı egzersiz modelleri değişik fizyolojik ve fiziksel yanıtlara neden olur, bu nedenle egzersizin hemoreolojik etkileri bütün sporcular için genellenememektedir (Bouix vd 1998). Burada bireyin antrene olma düzeyi de önemli rol oynamıştır.

Egzersizin kan reolojisi üzerindeki etkileri egzersizin tipi, süresi, şiddeti ve egzersiz sonu kanın ne zaman alındığına bağlıdır (El-Sayed 1996, Brun 2002, Varlet-

Marie vd 2003, Yalcin vd 2003, Connes vd 2004, El-Sayed vd 2005) Egzersizin hemoreolojik etkileri 3 dönemde incelenebilir;

1. Kısa süreli etkisi; sıvı kaymalarından kaynaklanan hiperviskozite durumu
2. Orta süreli etkisi; akut etkilerin tersine plazma hacminde artı , plazma viskozitesi ve Htk'te de azalma (oto-hemodilüsyon fenomeni)
3. Uzun süreli etki; hormonal ve metabolik değişimler sonucu kan akı kanlı mının artı

### **2.5.6.1 Egzersizin Kan Reolojisinde Kısa Süreli Etkisi**

Dintenfass ve Lake egzersiz ve kan reolojisi arasındaki ilişkiyi tanımlayan ilk araştırmacılar arasındadır. 1970'lerin ortalarında anksiyete, osteoartrit, HT, geçirilmiş miyokard enfarktüsü (MI) ve anjina hastalarında egzersize yanıt olarak oluşan kan reolojisi değişiklikleri incelenmeye başlanmıştır (Dintenfass ve Lake 1976).

Viskozite ölçümü eskiden beri yapılabilen bir inceleme olduğu için ilk çalışmalarında egzersizin kan viskozitesine olan etkisi araştırılmıştır (Letcher vd 1981, Vandewalle vd 1988). Akut egzersiz esnasında bir kısım sıvı damarları terk ederek dokular arasına çıkar ve bu durumda kanda eritrosit, hemoglobin (Hb) ve plazma proteinlerinin yoğunluğu artar hemokonsantrasyon (plazma azalır) olur. Hemokonsantrasyona bağlı kan viskozitesinde artı gerçekleşir (Letcher vd 1981). Kan viskozitesinin artması, potansiyel olarak kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür. Hemokonsantrasyonun benzeri mekanizma sonucunda ortaya çıktığı tanımlanmıştır (Vandewalle vd 1988, Wood vd 1991, Brun vd 1998);

- 1.Eritrositlerin dolaşım sisteminde yeniden dağılımı (Martins e Silva 1988)
- 2.Dalak kontraksiyonu ile dolaşımdaki eritrosit sayısının artması (Isbister 1994)
- 3.Bazı plazma proteinlerinin artması (Sjogaard vd 1985, Stephenson ve Kokla 1988, Teillet vd 1991)
- 4.İsı düzenlenmesi için terle ısı kaybı (Stephenson ve Kokla 1988).
- 5.Kas hücrelerinde su tutulması (Sjogaard vd 1985).

### 2.5.6.2 Egzersizin Kan Reolojisinde Orta Süreli Etkisi

Egzersiz izleyen saatler içerisinde plazma hacim artışı olduğu gösterilmiştir (Convertino 1991). Bu artış otohemodilüsyon ile sonuçlanır (Ernst vd 1991). Otohemodilüsyon, Htk'te de azalmaya yol açar. Sporcularda Htk ve fiziksel iyilik hali arasındaki negatif korelasyon vardır. Sporcu ne kadar formda ise, kanı o kadar sıvıdır (Brun vd 1998). Dayanıklılık egzersizleriyle oluşan otohemodilüsyon kan hacmini, kalp debisini artırarak, özellikle mikrosirkülasyonda akıma karşı olan direnci ve kan viskozitesini azaltarak kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkilere sebep olur (Lowe vd 1988).

### 2.5.6.3 Egzersizin Kan Reolojisinde Uzun Süreli Etkisi

Egzersiz uzun süreli etki ile hormonal ve metabolik değişimler sonucu kan akıkanlığının artmasına sebep olduğu bilinmektedir (Convertino 1991). Ek olarak, Ernst ve arkadaşları, eritrosit deformabilitesinin sporcularda sedanter bireylere göre daha yüksek olduğunu gözlemlemiştir; 2-3 ay süreyle düzenli aerobik egzersiz protokolleri uyguladıkları sedanter kişilerde, eritrosit deformabilitesinin anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir (Ernst vd 1985). Sporcularda, sedanter kişilere göre eritrosit agregasyonunun iliminin de azaldığı bildirilmiştir fakat fiziksel kondüsyon ile agregasyon arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (El-Sayed vd 2005).

Günde 2 saat çalışmanın maksimal  $O_2$  tüketimi ( $VO_{2max}$ )'nde %17 artışla, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHK)'da %18 azalmayla ve ortalama eritrosit hacmi (OEH)'nde %1.7 artışla karakterize olduğu gösterilmiştir (Green vd 1991). Bu bulgular, uzun dönem yapılan düzenli egzersizin, eritrositlerde yüksek oranda hemolize neden olarak, eritrositlerin yaşam sürelerini kısalttığını, genç eritrositlerin yaşlı eritrositlerle yer değiştirdiğini ve böylece bireylerin daha fazla genç eritrosite sahip olduklarını göstermektedir (Szygula 1990, Weight vd 1991, Smith 1995). Ayrıca genç eritrositler daha yüksek 2,3-difosfoglisarat (DPG) içeriğine sahiptir ve deformabiliteleri daha iyidir (Muravyov vd 2002).

Uzun süreli egzersizle eritrosit hacminin de i medi i ancak serbest su içeri i inde oransal bir dü ü ve ba lı su içeri i inde oransal bir artı oldu u gösterilmi tir (Peyreigne vd 1998). Plazma hiperozmolaritesi, eritrositlerin internal osmotik içeri ini azaltır bu durum da eritrosit deformabilitesini azaltır (Peyreigne vd 1998). Ba lı bulunan su miktarı artarsa, eritrosit rijiditesi azalır.

### **2.5.7 Egzersizin Eritrosit Deformabilitesine Etkisi**

Literatürde egzersizin, eritrosit deformabilitesi üzerine etkileri bakımından çeli kili sonuçlar bulunmu tur. Bazı çalı malar azalma oldu unu (Reinhart vd 1983, Galea ve Davidson 1985), bazıları de i me olmadı ını (Neuhaus ve Gaehtgens 1994), bazıları ise artı (Wood vd 1991) oldu unu belirtirler. Bu sonuçlar egzersizin eritrosit deformabilitesi üzerine etkilerinin, egzersiz tipine, iddetine, süresine, deformabilitenin ölçümü için kullanılan metoda ve bireyin antrenman düzeyine ba lı oldu unu ortaya koymu tur.

Egzersiz sırasında eritrosit deformabilitesinin azaldı ını öne süren ara tırcılar a a ıdaki mekanizmaları ileri sürülmü lerdir:

Egzersiz sırasında anaerobik glikolizle olu an laktik asit kanda belli bir düzeye ula tı ında, eritrosit deformabilitesinin olumsuz etkiler (Brun vd 1998). Dü ük iddetteki egzersiz sırasında ılımlı bir laktat artı ı bile eritrosit deformabilitesinde kısa süreli, geçici bir azalmaya neden olmu tur (Brun vd 1998).

Özellikle ko u egzersizi sırasında eritrositlerin plantar sirkülatuar yatakta travmatik hasarlanmaları deformabiliteyi azaltıcı etki olu turur. Egzersiz esnasında serbest radikallerin üretimi eritrosit membran akı kanlı ının de i mesi ile katyon geçirgenli inin ve eritrosit membranı ile Hb arasında çapraz ba lantıların artmasına neden olarak eritrosit deformabilitesinin azalmasına neden olur (Wintrobe vd 1981, Mohandas 1992, Mohandas ve Chasis 1993).

Egzersiz esnasında tüketilen sıvı miktarı da egzersizde eritrosit reolojisini etkiler (Vandewalle vd 1988). Nükleer manyetik rezonans ölçümleri eritrosit hücre içeri inin %

70'inin su oldu unu göstermektedir. Bu sıvının ço u eritrosit komponentlerine ba lıdır. Eritrosit suyunun % 25'i serbesttir. Ba lı bulunan suyun yüzdesi hücre deformabilitesi, O<sub>2</sub> transportu ve fiziksel kapasite ile ili kilidir (Peyreigne vd 1998). Akut egzersiz serbest suyun oranını arttırırken, ba lı bulunan su miktarını azaltır (Muravyov vd 1993). Egzersiz sırasında konsantrasyonu de i en pekçok hormonun ve mediatörün de eritrosit deformabilitesini etkiledi i gösterilmi tir. Glukagon (Valensi vd 1986), norepinefrin (Valensi vd 1989), lökotrien B4 (Mary vd 1989) ve lökotrien C4 (Freyburger vd 1987) deformabiliteyi azaltırken; atrial natri-üretik peptid (Zamir vd 1992) deformabiliteyi arttırmı tir.

### 2.5.8 Egzersizin Eritrosit Agregasyonuna Etkisi

Eritrosit agregasyonu kan akımını etkileyen önemli bir di er faktördür. Literatürde eritrosit deformabilitesine benzer ekilde, farklı egzersiz tiplerinin eritrosit agregasyonunda artı veya azalmaya sebep oldu u veya bu parametreyi etkilemedi i ekinde bulgular bildirilmi tir (Ernst 1985, Manetta vd 1996, Yalcin vd 2003, Varlet-Marie vd 2003). Egzersizin hemoreolojik etkilerinde arttı serbest radikal üretimi ile tetiklenen oksidatif stres önemli bir rol oynar. Ajmani ve arkadaşları, egzersize ba lı olu an oksidatif stresin; OEH'de artı a yol açarak agregasyonu arttırdı ını belirtmi lerdir (Ajmani vd 2003). Eritrosit agregasyonu dola ımdaki tüm lipitlerden ve egzersizde lipidlerin okside olabileme kapasitesinden etkilenmektedir. Agregasyon mikrovasküler perfüzyon için bir yere kadar yararlı iken, agregasyonun fizyolojik sınırlar içinde bile arttı olması, kasta aerobik metabolizmayı bozar, mikrosirkülasyonu etkiler ve dokulara daha az oksijen ta ınmasıyla sonuçlanır (Vicaud vd 1994). Egzersize ba lı olu an oksidatif stresin, eritrosit membranında siyalik asit miktarını (membranın negatifli i, itici güç) azaltıp, membranda negativite kaybı olu turarak eritrosit agregasyonunu arttırdı ı ileri sürülmektedir (Hadengue vd 1998, Ba kurt ve Meiselman 1998).

Egzersizde fibrinojen konsantrasyonu ve agregasyondaki de i iklik arasında da korelasyon bildirilmi tir (Varlet-Marie vd 2003). Akut egzersizin plazma fibrinojen konsantrasyonu ile kisini bildiren yayınlar çeli kili sonuçlara (Jootar vd 1992, El-Sayed

ve Davies 1995, El-Sayed 1996, Prisco vd 1998) sahiptir. Varlet-Marie ve arkadaşları, akut aerobik egzersiz sonrasında fibrinojenin arttığını (Varlet-Marie vd 2003), Galea ve arkadaşları, dayanıklılık egzersizinden (maraton koşusu) sonra fibrinojen konsantrasyonunun düştüğünü (Galea ve Davidson 1985), Letcher ve arkadaşları, 10 dk treadmillde zorlu egzersiz sonrası fibrinojen konsantrasyonunun arttığını (Letcher vd 1981) belirtmişlerdir. Bu değerler iki sonuçların, uygulanan farklı egzersiz tipleri ve/veya metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

## 2.6 Hipotez

Çalışmamızdaki hipotezleri test etmek amacıyla planlanmıştır:

- 1) Genetik olarak HT'a yatkın sıçanlarda (SHR) erken yaşta başlayan, uzun süreli, hafif-orta iddette geni kısıtlı gruplarını içerecek şekilde uygulanan aerobik egzersiz protokolü HT gelişiminin önlenmesine katkıda bulunur, hematolojik, hemoreolojik parametreler üzerinde olumlu etkilere neden olur.
- 2) SHR'lerde 5 haftalık detraining süreci egzersizin olumlu etkilerinin - kısmen de olsa- geri dönmesine sebep olacaktır.
- 3) SHR'lerde gerek egzersizin olumlu etkilerinin ortaya çıkmasında, gerekse detraining periodunda bu olumlu etkilerin geri dönmesinde endotelial fonksiyon - dolayısıyla NO ve/veya CO - rol oynamaktadır.



### 3. MATERYAL ve METOT

Hemoreolojik parametrelerin ölçümü, tam kan sayımı ve serum NO metabolitleri (NOx "nitrit+nitrat") düzeyinin ölçümü Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapılmıştır. Hayvanların bakımı, egzersiz programlarının uygulanması ve örnek alma amaçları için Pamukkale Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi (DEHAB) kullanılmıştır. Kan basıncı ölçümü Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmıştır ve kan karboksihemoglobin indeksinin ölçümü hizmet alımı ile Düzen laboratuvarından sağlanmıştır. Araştırmanın tüm amaçları Pamukkale Üniversitesi Hayvanları Deneyleri Etik Kurulu yönetmeliğine uygun olarak yapılmıştır.

#### 3.1 Deney Hayvanlarının Seçimi ve Gruplandırılması

5 haftalık, genç erişkin erkek, 50'si Wistar Kyoto (WKY) kontrol ve 43'ü Spontan hipertansif sıçan (SHR) olmak üzere toplam 93 adet sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar yurtdışından sağlanmıştır ve çalışmaya süresince standart şartlar altında havalandırılmalı, sabit ısı odalarda, % 50 ± 5 nem ortamında, 12 saatlik aydınlık-karanlık siklusu bulunan laboratuvar koşullarında barındırılarak, özel hazırlanmış kafeslerde tutulmuş, veteriner hekim kontrolü altında bakılmıştır. Sıçanların beslenmesinde 8 mm'lik standart sıçan pellet yemi kullanılmıştır. İçme suyu olarak musluk suyu verilmiştir. Hayvanların istedikleri kadar yem ve su tüketmelerine izin verilmiştir. Teslim alınmalarını takiben yaklaşık 3 hafta içinde deneysel çalışmalara, ölçümlere başlanmıştır. Kontrol sıçanlar ile SHR'lerin aynı yaşlarda (age-matched) olabilmeleri için çalışmaya iki amaçla gerçekleştirilmiştir. İlk olarak WKY kontrol sıçanlar satın alınarak deney protokolüne tabi tutulmuş, onların kesimini takiben SHR'ler satın alınarak aynı işlemler gerçekleştirilmiştir. Sıçanlara 1. gün 10 dakika ile başlamak suretiyle, her gün süresi orantılı olarak artırılarak, 5. gün 1 saate çıkacak şekilde yüzme egzersizi uygulanmıştır ve Morris su tankına adapte olmaları sağlanmıştır.

Alı tırma sürecinin son gününde yüzmeyi tercih etme düzeylerine göre WKY sedanter kontrol (SK, n=13), WKY egzersiz yapan kontrol (EK, n=13), sedanter SHR (SSHR, n=10), egzersiz yapan SHR (ESHR, n=12) olacak ekilde deney grupları olu turulmu tır. Egzersiz gruplarına aynı iddet ve sürede egzersiz uygulanmu tır. 10 haftalık egzersiz sürecini takiben tüm gruplar randomize olarak 2'ye bölünmek suretiyle WKY sedanter kontrol (SK, n=13), WKY sedanter detraining kontrol (SDK, n=12), WKY egzersiz yapan kontrol (EK, n=13), WKY egzersiz detraining kontrol (EDK, n=12), sedanter SHR (SSHR, n=10), sedanter detraining SHR (SDSHR, n=9), egzersiz yapan SHR (ESHR, n=12), egzersiz detraining SHR (EDSHR, n=12) grupları olu turulmu tur (Tablo 3.1). Sedanter ve egzersiz gruplarında 10 haftalık yüzme egzersizini takiben yakla ık 72 saat içinde kansızla tırılarak öldürölmek suretiyle deney sonlandırılırken, detraining grubundaki sıçanların kafeslerinde serbestçe dola arak ya amalarına izin verilmi tir. 5 hafta sonra bu sıçanlar için de deney sonlandırılmı tır. Uygulanan egzersiz ve detraining protokolü daha ayrıntılı açıklanacaktır.

**Tablo 3.1** Deney gruplarının olu turulması

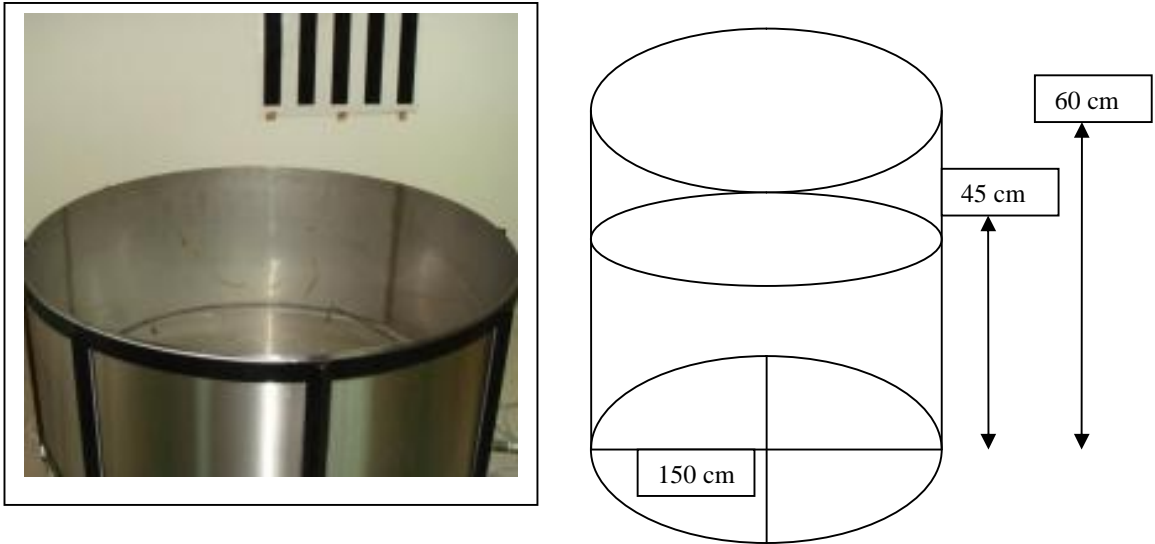
WKY Sedanter Kontrol (SK, n=25)	WKY Sedanter Kontrol (SK, n=13) (1 tane öldü)
	WKY Sedanter Detraining Kontrol (SDK, n=12)
WKY Egzersiz Yapan Kontrol (EK, n=25)	WKY Egzersiz yapan Kontrol (EK, n=13)
	WKY Egzersiz Detraining Kontrol (EDK, n=12)
Sedanter Spontan Hipertansif Rat (SSHR, n=19)	Sedanter SHR (SSHR, n=10)
	Sedanter Detraining SHR (SDSHR, n=9)
Egzersiz yapan SHR (ESHR, n=24)	Egzersiz yapan SHR (ESHR, n=12)
	Egzersiz Detraining SHR (EDSHR, n=12)

Deneyin ba ında (sıçanlar yakla ık 8 haftalıkken) ve deney süresince her 2 haftada 1 tüm sıçanların a ırlıkları, kan basıncı ve kalp hızları ölçölmü tür. Enfeksiyonlar NO

metabolitleri düzeyini önemli oranda de i tirebilece inden hayvanlar enfeksiyon yönünden çok sıkı kontrol edilmi tir.

### 3.2 Yüzme Egzersizi Protokolü

Tüm egzersiz gruplarına DEHAB'ta bulunan Morris su tankında yüzme egzersizi yaptırılmı tır. Bunun için; 4m×3m boyutlarında, 150 cm çapında ve 60 cm yüksekli inde olan dairesel su tankı üstte 15 cm bo luk kalacak ekilde 45 cm derinli inde su ile doldurulmu tur ( ekil 3.1). Su ısısı tankın dibinde bulunan bir termostat sistemi ile  $31.0\pm 2.0$  °C'da sabit tutulmu tur (Fabri vd 2010). Egzersiz grubundaki SHR ve WKY sıçanlara Morris su tankında 10 hafta süresince dü ük-orta iddette aerobik bir egzersiz protokolü olan haftada 5 gün her gün 1 saat yüzme egzersizi yaptırılmı tır. Sedanter gruptaki sıçanlara da 10 hafta boyunca haftada bir gün 10 dakika yüzme egzersizi uygulanmı tır (Silva vd 2011). Her yüzme egzersizi uygulamasından sonra sıçanlar Morris su tankından çıkarıldıktan sonra havlu ile kurutulmu tur.



**ekil 3.1** Morris su tankı

### 3.3 Egzersizi Bırakma (Detraining) Protokolü

Detraining grubundaki sıçanlar 10 haftalık egzersiz döneminden sonra 5 hafta boyunca kafeslerinde sedanter olarak bırakılmı lardır. Detraining için sıçanların sedanter gruptakiler gibi aynı ko ullar altında kendi kafeslerinde serbestçe dola malarına izin verilmi tir.

### 3.4 Kan Basıncı ve Kalp Hızı Ölçümü

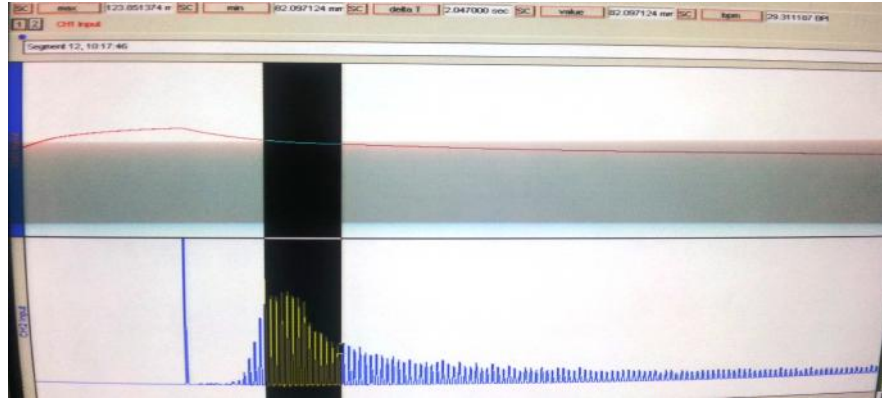
Deneye alınan hayvanlardaki kan basınçları non-invazif bir yöntemle (*tail cuff*) kuyruk arterlerinden ölçülmü tür (Garcia-Pinto vd 2011). Kuyru a takılan halka ekindeki basınç probuyla alınan sinyaller Commat may nibp 200-A ünitesi aracılı ıyla bilgisayara aktarılmı ve ölçümler Labtutor paket programıyla çizdirilen basınç traseleri üzerinden yapılmı tir. Ölçümler sessiz ve sakin labaratuvar ortamında yapılmı tir. Tüm hayvanların laboratuvarımıza ula malarını takiben 3. haftada (sıçanlar yakla ık 8 haftalık iken) deney öncesi bazal de erleri saptandıktan sonra kan basıncı ve kalp hızı takibine 2 haftada 1 defa yapılan ölçümlerle deney protokolü sonuna kadar devam edilmi tir (MacDonnell vd 2005).

Kan basıncı ölçümü sırasında kuyruk arterlerindeki kan akımının kısa bir süre kesilmesi halka ekindeki, havayla i irilebilen bir man et (*cuff*) ile sa lanmı tir. Kuyruk dibine, basınç probunun önüne konulan ve belirlenebilen bir basınç sa layacak düzeyde i en man etin yava yava otomatik olarak söndürülmesiyle kan akımı tekrar sa lanmı ve arterdeki pulsasyonların proba algılanmasına izin verilmi tir. Kan akımı kesildi inde, bilgisayarda kaydedilen ölçüm trasesinde basınç pulsasyonları görülmemi tir. Man et içindeki basınç sistolik basınç düzeyine geldi inde artan amplitütte basınç pulsasyonları görülmeye ba lanmı tir. Pulsasyonların ba ladı ı nokta sistolik kan basıncını gösteren de erdir ve trase üzerinde manuel olarak i aretlenmi tir. Diastolik kan basıncı otomatik olarak ve sistolik kan basıncı ise i aretleme ile bilgisayar tarafından kaydedilmi tir. Ortalama kan basıncı bilgisayar programı tarafından hesaplanmı ve bulunan de er monitöre yansıtılmı tir. Bu yöntemle kan basıncının ölçüm prensibi insandaki kan basıncını ön kol arterinden ölçme yöntemindekiyle benzerdir.

Kan basıncı ve kalp hızı ölçümü anestezi altında olmaksızın gerçekleştirilmiştir. Ölçüm sırasında sıçanların hareketsiz kalmalarını sağlamak için effaf plastikten yapılmış, nefes almalarını engellemeyen, boyutları hayvan büyüklüğüne uygun, içerisindeki sıcaklığı  $34^{\circ}\text{C}$ 'da sabit tutan küçük kafesler (*animal holder*) kullanılmıştır (ekil 3.2). Bu kafesler kuyruk arterinin genişlemesini sağlamak ve pulsasyonların daha kolay algılanması suretiyle prosedürü kolaylaştırmak için kullanılmıştır. Doğru ölçüm yapabilmek için sıçanların rahat, sakin ve hareketsiz olması gerektiğinden, ölçüm yapmadan önce kafeste bir süre bekletilen sıçanların ölçüm sırasında aşırı strese girerek devamlı ve ani hareketler yapmasını engellemek amaçlanmıştır. Alıştırtma süresinin bitiminde çoğu hayvan uyum göstererek, kafeslere kendiliğinden girmeyi öğrenmiş, kendiliğinden girmeyenler ise zorlama olmadan hafifçe itilerek kafeslere yerleştirilmiştir. Gözlem süresince sıçanların sakin oldukları anlarda ölçüm yapılarak bilgisayara kaydedilmiştir (ekil 3.3). Her bir denek için 3 adet düzgün kan basıncı ve kalp hızı ölçüm değerleri bilgisayara kaydedilmiştir. Daha sonra her bir denek için, deneyin 3 ölçüm değerinin ortalamaları alınmıştır. Bunlara rağmen deney süresince kimi ölçümlerde prosedürü engelleyen hareketler yapan hayvanlar bir süre kafes dışında bekletilerek sakinleşmelerini sağlamak ve ölçüm tekrarlanmıştır. Haftanın 5 günü egzersiz yapmayan hayvanların kan basınçları son egzersizden ortalama 18 saat sonra ve daima o günkü yüzme egzersizlerinden önce yapılmıştır.



**ekil 3.2** Kan basıncı cihazı



**ekil 3.3** Kan basıncı ve kalp hızının hesaplanmasında kullanılan trase

### 3.5 Deneyin Sonlandırılması ve Kan Örneklerinin Alınması

SK, EK, SSHR, ESHR grubuna ait sıçanlar 10. hafta, detraining gruplarındaki (SDK, EDK, SDSHR, EDSHR) hayvanlar 18. haftanın sonunda Ketamin-HCl/Xylazine-HCl (75 mg/kg-10 mg/kg) anestezisi altında abdominal aortalarından 10 ml'lik steril enjektörle kan almak suretiyle kansızla tırlarak öldürülmü leridr. Deney böylece sonlandırılmı tır.

Serum NO metabolitleri düzeyi ölçümü için alınan kan örnekleri cam tüplere (serum tüpleri) aktarılmı tır. 7660 rpm'de 5 dakika santrifüj edilen kan örneklerinden serumlar ayrılarak  $-85^{\circ}\text{C}$ 'da saklanmı tır. Kan karboksihemoglobin indeksinin ölçülmesi için alınan kan örnekleri ise heparinize (15 IU/ml) enjektörde havası iyice çıkarılarak kuru buz içerisinde hizmet alımı yapılan laboratuvara aynı gün gönderilmı tir. Hematolojik ve hemoreolojik parametreler için de heparinize kan örnekleri kullanılmı ve örnekler deneyin sonlandırılmasından sonra yakla ık 4 saat içinde çalı ılmı tır.

### 3.6 Hematolojik Parametrelerin ölçülmesi

Sıçanlardan alınan kan örneklerinde tam kan sayımı (CBC) Pamukkale Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda elektronik bir hematoloji analizörü kullanılarak (Celly 70, France) yapılmı tır.

### 3.7 Hemoreolojik Parametrelerin incelenmesi

Hemoreolojik parametreler (eritrosit deformabilitesi ve eritrosit agregasyonu) Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışılmıdır.

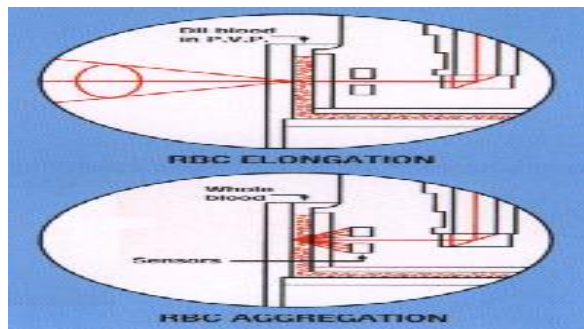
#### 3.7.1 Eritrosit Deformabilite Yeteneği (Deformabilite) Ölçümü

Eritrosit deformabilitesi bir ektasitometre (LORCA, RR Mechatronics, Hoorn, The Netherlands) kullanılarak, çeşitli sıvı kayma kuvvetlerinde lazer difraksiyon analizi ile değerlendirilmiştir (Hardeman vd 1994) (ekil 3.4). Bu ektasitometrenin çalışma prensibi kısaca şu şekildedir: Eritrosit süspansiyonları aralarında 0.3 mm boşluk kalacak şekilde birbirine uyan iki cam silindirden oluşan bir viskometre sistemine yerleştirilmiştir. İki cam silindirin arasındaki boşluğa doldurulan süspansiyon, dıştaki cam silindirin sistemi kontrol eden bilgisayar tarafından, uygun kayma kuvvetlerini oluşturmak üzere hesaplanan bir hızda döndürülmesiyle, bu kuvvetlerin etkisi altında bırakılmıdır. Bu sırada sabit silindirin içinde yer alan bir lazer kaynağından çıkan ışın, eritrosit süspansiyonuna ulaşmakta ve sonra bir ekran üzerine yansıyan difraksiyon paterni, süspansiyondaki eritrositlerin eğikliği ve dönme hareketinin yarattığı ışık oryantasyonlarını yansıtmıdır (ekil 3.5). Artan kayma kuvvetlerine paralel olarak, dairesel bir formdan elipsoid forma dönüşümün derecesi ile eritrositlerin eğiklik yetenekleri (deformabilite) arasında doğru orantı bulunmuştur. Elipsoid difraksiyon paterninin uzun (A) ve kısa (B) eksenlerinin uzunluklarının bilgisayar tarafından saptanması  $EI = \frac{A-B}{A+B}$  şeklinde bir elongasyon indeksi (EI)'nin hesaplanmasına olanak tanımıdır.

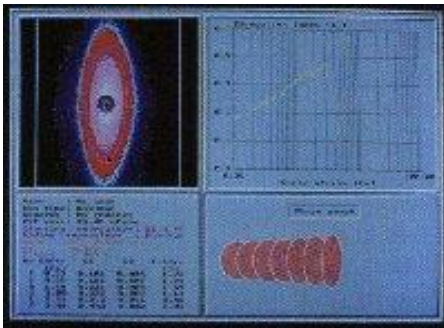
#### 3.7.2 Eritrosit Agregasyonunun Değerlendirilmesi

Eritrosit agregasyonu da aynı cihaz (LORCA) kullanılarak değerlendirilmiştir. (Hardeman vd 2001). Kan örneklerinin Htk değerleri belirlendi ve plazma eklenmesi/veya

çıkartılması ile Htk standart olarak % 40'a ayarlanmıştır, 15 dakika boyunca oksijenize edilen tam kan örnekleri aralarında 0.3 mm boşluk kalacak şekilde birbirine uyan iki cam silindirden oluşan bir sisteme yerleştirilmiştir. Cihaz önce bilgisayar tarafından belirlenen yüksek hızda dönmek suretiyle eritrosit agregatlarının ayrışmasına sebep olmakta daha sonra oluşan agregatlar ölçülmüştür. Bir bilgisayar programı aracılığıyla agregasyon miktarının ölçüsü olan agregasyon indeksi (AI), agregasyon kinetiğinin bir göstergesi olan agregasyon yarı zamanı ( $t_{1/2}$ ), ve agregasyon genliği (AMP) belirlenmiştir.



**ekil 3.4** LORCA cihazınınematik görünümü (<http://www.mechatronics.nl>)



**ekil 3.5** LORCA cihazında bilgisayar ekranının ve laser ışığının görüntüsü (<http://www.mechatronics.nl>)

### 3.8 Kan karboksihemoglobin indeksinin Belirlenmesi

Kan karboksihemoglobin (COHb) indeksi hizmet alımı yapılarak İstanbul Düzen Laboratuvar'ında Cobas b221 system (Roche Diagnostic) cihazı ile değerlendirilmiştir.



### **3.9 Serum Nitrat Düzeyi Ölçümü**

-80 °C'da dondurulan plazmalardan ticari bir kit (Nitric Oxide Colorimetric Assay, Roche Diagnostic, Germany) aracılı ıyla ölçülmü tür.

### **3.10 Sonuçların De erlendirilmesi**

statiksel de erlendirmeler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 paket programı kullanılarak yapılmı tır. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak verilmi tir. Ölçümler arasındaki istatistiksel kar ıla tırmalar için Kruskal Wallis varyans analizi ve takiben Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmı tır. statistiksel olarak  $p < 0,05$  de erleri önemli kabul edilmi tir.

#### 4. BULGULAR

Bu çalı mada, yurtdı ndan sa lanan 5 haftalık, genç eri kin, erkek, 50'si Wistar Kyoto (WKY) kontrol ve 43'ü spontan hipertansif sıçan (SHR) olmak üzere toplam 93 adet sıçan kullanıldı. Hayvanların vücut a ırlıkları Tablo 4.1'de sunulmu tur. ESHR grubundaki sıçanların 1. haftada (sıçanlar yakla ık 8 haftalıkken) ölçülen vücut a ırlıkları EK grubuna göre istatistiksel olarak önemli oranda dü ük bulunmu tur ( $p<0,001$ ). 3-9. haftalarda SSHR grubundaki sıçanların vücut a ırlıkları SK'ya göre dü ük bulunmu tur ( $p<0,001$ ). Benzer ekilde, 5-9. haftalarda ESHR grubundaki sıçanların da EK grubuna göre daha zayıf oldukları tespit edilmi tir ( $p<0,001$ ). SHR'lerde egzersizin vücut a ırlı nı azaltıcı etkisi 7. haftada ortaya çıkarken, kontrol sıçanlarda bu etki 9. haftada ortaya çıkmı tur ( $p<0,001$ ). Detraining sürecinin ilk ölçümlerinde (11. hafta) egzersizin vücut a ırlı nı azaltıcı etkisinin hem SHR hem de kontrol sıçanlarında ortadan kalktı ı gözlenmi tir. 11-13. Haftalarda EDSHR grubu sıçanların vücut a ırlıklarının EDK'ya göre, SDSHR grubu sıçanların vücut a ırlıklarının ise SDK'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde dü ük oldu u tespit edilmi tir ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.1** Grupların Vücut A ırlıkları

Hafta	Grupların Vücut A ırlı ı (gr)							
	SK Ort $\pm$ SH	SDK Ort $\pm$ SH	EK Ort $\pm$ SH	EDK Ort $\pm$ SH	SSHR Ort $\pm$ SH	SDSHR Ort $\pm$ SH	ESHR Ort $\pm$ SH	EDSHR Ort $\pm$ SH
<b>1.hafta</b>	191,79 $\pm$ 2,24		192,08 $\pm$ 1,87		172,40 $\pm$ 1,87		<b>170,70<math>\pm</math>2,47*</b>	
<b>3.hafta</b>	229,37 $\pm$ 2,65		225,83 $\pm$ 1,85		<b>209,95<math>\pm</math>2,09<sup>#</sup></b>		207,33 $\pm$ 4,28	
<b>5. hafta</b>	260,79 $\pm$ 2,26		254,28 $\pm$ 1,89		<b>224,68<math>\pm</math>3,00<sup>#</sup></b>		<b>211,00<math>\pm</math>2,12*</b>	
<b>7.hafta</b>	271,87 $\pm$ 2,89		266,20 $\pm$ 2,28		<b>246,59<math>\pm</math>2,90<sup>#</sup></b>		<b>227,63<math>\pm</math>2,69*<sup>§</sup></b>	
<b>9.hafta</b>	302,08 $\pm$ 2,92		<b>285,32<math>\pm</math>2,41<sup>#</sup></b>		<b>261,11<math>\pm</math>2,39<sup>#</sup></b>		<b>254,70<math>\pm</math>3,31*<sup>§</sup></b>	
<b>11.hafta</b>	-	332,75 $\pm$ 3,05		322,58 $\pm$ 5,32		<b>264,92<math>\pm</math>3,21</b>		<b>269,625<math>\pm</math>3,63</b>
<b>13.hafta</b>		335,75 $\pm$ 3,65		327,75 $\pm$ 5,38		<b>267,25<math>\pm</math>6,21</b>		<b>275,92<math>\pm</math>4,56</b>

SK: WKY Sedanter Kontrol, SDK: WKY Sedanter Detraining Kontrol, EK: WKY Egzersiz yapan Kontrol, EDK: WKY Egzersiz Detraining Kontrol, SSHR: Sedanter SHR, SDSHR: Sedanter Detraining SHR, ESHR: Egzersiz yapan SHR, EDSHR: Egzersiz Detraining SHR, Ortalama $\pm$ standart hata; SK'dan fark <sup>#</sup>: $p<0,001$ ; SDK'dan fark,  $\pm$ : $p<0,001$ ; EK'dan fark,\*:  $p<0,001$ ; EDK'dan fark,  $\pm$ :  $p<0,001$ ; SSHR'den fark, <sup>§</sup>: $p<0,001$ ; SDSHR'den fark,  $\pm$ : $p<0,001$ ; ESHR'den fark, <sup>&</sup>: $p<0,001$ .

#### 4.1 Kalp Hızı ve Kan basınçları

Grupların kalp hızları karılaştırıldığında, 1-9. haftalarda SSHR grubunun kalp hızlarının SK grubuna göre, ESHR grubunun kalp hızlarının ise EK'ya göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu gözlemlenmiştir ( $p<0,001$ ). EK grubunun kalp hızının SK grubundan 5. ve 9. haftalarda, ESHR grubunun kalp hızının ise SSHR'den 9. haftada istatistiksel olarak önemli oranda düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Detraining sürecinde, SDSHR grubu sıçanların kalp hızları 11-15. haftalarda SDK'ya göre yüksek ölçülürken, EDSHR grubu sıçanların kalp hızları 13-15. haftalarda SDSHR'den düşük ölçülmüştür ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2** Kalp Hızı Değerleri

Hafta	Grupların Kalp hızı (atm/dk)							
	SK Ort ± SH	SDK Ort ± SH	EK Ort ± SH	EDK Ort ± SH	SSHR Ort ± SH	SDSHR Ort ± SH	ESHR Ort ± SH	EDSHR Ort ± SH
1.hafta	316,83±3,33		325,56±4,79		353,31±5,94 <sup>#</sup>		365,24±5,16 <sup>*</sup>	
3.hafta	319,73±4,90		311,96±2,91		384,33±7,07 <sup>#</sup>		409,45±9,35 <sup>*</sup>	
5.hafta	322,95±5,66		303,68±2,18 <sup>#</sup>		396,00±5,78 <sup>#</sup>		397,36±8,48 <sup>*</sup>	
7.hafta	320,54±5,52		304,77±4,31		409,18±8,21 <sup>#</sup>		383,92±6,56 <sup>*</sup>	
9.hafta	319,45±4,86		288,68±3,04 <sup>#</sup>		401,50±8,57 <sup>#</sup>		337,96±3,23 <sup>*,§</sup>	
11.hafta		312,83±4,9		281,1±6,69		417±11,11		341,43±16,73
13.hafta		319±5,84		317,18±4,9		429,5±8,53		374,31±8,37
15.hafta		333,42±7,75		316±4,39		438,42±6,86		368,73±7,57

SK: WKY Sedanter Kontrol, SDK: WKY Sedanter Detraining Kontrol, EK: WKY Egzersiz yapan Kontrol, EDK: WKY Egzersiz Detraining Kontrol, SSHR: Sedanter SHR, SDSHR: Sedanter Detraining SHR, ESHR: Egzersiz yapan SHR, EDSHR: Egzersiz Detraining SHR, Ortalama±standart hata; SK'dan fark <sup>#</sup>: $p<0,001$ ; SDK'dan fark, <sup>†</sup>: $p<0,001$ ; EK'dan fark,<sup>\*</sup>:  $p<0,001$ ; EDK'dan fark, <sup>‡</sup>:  $p<0,001$ ; SSHR'den fark, <sup>§</sup>: $p<0,001$ ; SDSHR'den fark, <sup>¶</sup>: $p<0,001$ ; ESHR'den fark, <sup>&</sup>: $p<0,001$ .

Tablo 4.3 deney gruplarının sistolik kan basıncı (SKB) değerlerini göstermektedir. Deneyin başlangıcında kontrol ve SHR'lerin SKB'leri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlemlenmemiştir. 3. haftadan itibaren SSHR'lerin SKB'leri SK grubundan istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Benzer fark aynı haftalarda ESHR ve EK grupları arasında da gözlemlenmiştir ( $p<0,001$ ). 9. Haftada ESHR grubunun SKB'si SSHR

grubundan istatistiksel olarak dü ük oldu u tespit edilmi tir ( $p<0,001$ ). Aynı haftada EK grubunun SKB'si SK grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde dü ük bulunmu tur ( $p<0,001$ ). Detraining süreci boyunca, SDSHR grubundaki sıçanların SDK'ya göre, EDSHR grubundakilerin ise EDK grubuna göre SKB'leri yüksek bulunmu tur. Fark istatistiksel olarak önemli düzeydedir ( $p<0,001$ ). Öte yandan, EDSHR grubunun SKB'si 5 haftalık detraining süreci boyunca SDSHR grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde dü ük seyretmi tir ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.3** Sistolik Kan Basıncı De erleri

Hafta	Grupların Sistolik Kan Basıncı (SKB) (mmHg)							
	SK Ort ± SH	SDK Ort ± SH	EK Ort ± SH	EDK Ort ± SH	SSHR Ort ± SH	SDSHR Ort ± SH	ESHR Ort ± SH	EDSHR Ort ± SH
<b>1.hafta</b>	118,16±1,89		123,68±1,92		131,69±1,75		131,69±3,11	
<b>3.hafta</b>	124,20±1,42		121,12±1,20		<b>144,16±1,79<sup>#</sup></b>		<b>144,63±2,49<sup>*</sup></b>	
<b>5. hafta</b>	119,29±1,62		121,28±0,94		<b>156,57±1,60<sup>#</sup></b>		<b>156,468±2,23<sup>*</sup></b>	
<b>7.hafta</b>	119,12±1,11		120,13±1,01		<b>169,15±1,64<sup>#</sup></b>		<b>166,31±2,3<sup>*</sup></b>	
<b>9.hafta</b>	122,45±1,20		<b>117,92±1,39<sup>#</sup></b>		<b>172,23±1,41<sup>#</sup></b>		<b>150,62±1,68<sup>*,§</sup></b>	
<b>11.hafta</b>		120,8±1,19		112,3±2,7		<b>182,14±2,6</b>		<b>145,14±2,71</b>
<b>13.hafta</b>		121,6±2,90		120,27±2,47		<b>168±2,98</b>		<b>148,85±1,74</b>
<b>15.hafta</b>		119,91±2,17		119,75±1,66		<b>181,25±2,75</b>		<b>149,91±1,70</b>

SK: WKY Sedanter Kontrol, SDK: WKY Sedanter Detraining Kontrol, EK: WKY Egzersiz yapan Kontrol, EDK: WKY Egzersiz Detraining Kontrol, SSHR: Sedanter SHR, SDSHR: Sedanter Detraining SHR, ESHR: Egzersiz yapan SHR, EDSHR: Egzersiz Detraining SHR, SKB: Sistolik Kan Basıncı, Ortalama±standart hata; SK'dan fark <sup>#</sup>: $p<0,001$ ; SDK'dan fark,  $p<0,001$ ; EK'dan fark, <sup>\*</sup>:  $p<0,001$ ; EDK'dan fark,  $p<0,001$ ; SSHR'den fark, <sup>§</sup>: $p<0,001$ ; SDSHR'den fark,  $p<0,001$ ; ESHR'den fark, <sup>&</sup>: $p<0,001$ .

Grupların diyastolik kan basınçları (DKB) incelendi inde, SSHR'lerin SK grubuna göre, ESHR'lerin ise EK grubuna göre DKB'lerinin yüksek oldu u tespit edilmi tir ( $p<0,001$ ). 3 ve 7. haftalarda EK grubunun DKB'leri SK grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde dü ük bulunmu tur ( $p<0,001$ ). Bu fark, SHR'ler arasında gözlenmemi tir. Bununla beraber, detraining sürecinde EDSHR grubu sıçanların DKB'leri aynı seviyelerde seyretmeye devam ederken, SDSHR grubu sıçanlarındaki yükselmi tir. ki grup arasındaki fark 11. Haftada istatistiksel olarak önemli bulunmu tur ( $p<0,001$ ). Detraining süreci

boyunca SDSHR grubunun DKB'leri SDK'ya göre, EDSHR grubunun ise EDK'ya göre yüksek seyretti i gözlenmi tir ( $p<0,001$ ). Sonuçlar Tablo 4.4'te gösterilmektedir.

**Tablo 4.4** Diyastolik Kan Basıncı De erleri

Hafta	Grupların Diyastolik Kan Basıncı (DKB) (mmHg)								
	SK Ort ± SH	SDK Ort ± SH	EK Ort ± SH	EDK Ort ± SH	SSHR Ort ± SH	SDSHR Ort ± SH	ESHR Ort ± SH	EDSHR Ort ± SH	
1.hafta		78,7±1,18		81,92±1,82		82,81±0,85		80,08±0,88	
3.hafta		83,00±0,57		<b>80,08±0,68<sup>#</sup></b>		<b>87,72±1,06<sup>#</sup></b>		<b>91,12±1,06<sup>*</sup></b>	
5. hafta		80,79±0,71		78,60±0,53		<b>88,07±0,96<sup>#</sup></b>		<b>87,88±0,98<sup>*</sup></b>	
7.hafta		79,54±0,59		<b>76,19±1,04<sup>#</sup></b>		<b>91,80±0,57<sup>#</sup></b>		<b>91,80±0,59<sup>*</sup></b>	
9.hafta		80,75±0,56		78,64±0,69		<b>89,92±0,45<sup>#</sup></b>		<b>89,92±0,47<sup>*</sup></b>	
11.hafta			82,1±1,2		77,27±1,09		<b>97,43±1,65</b>		<b>85,71±0,92</b>
13.hafta			74,75±0,72		77,25±0,94		<b>92,07±1,65</b>		<b>89,58±1,25</b>
15.hafta			80,27±0,41		77,33±1,18		<b>90,08±1,04</b>		<b>87,09±0,64</b>

SK: WKY Sedanter Kontrol, SDK: WKY Sedanter Detraining Kontrol, EK: WKY Egzersiz yapan Kontrol, EDK: WKY Egzersiz Detraining Kontrol, SSHR: Sedanter SHR, SDSHR: Sedanter Detraining SHR, ESHR: Egzersiz yapan SHR, EDSHR: Egzersiz Detraining SHR, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, Ortalama±standart hata; SK'dan fark <sup>#</sup>: $p<0,001$ ; SDK'dan fark, <sup>†</sup>: $p<0,001$ ; EK'dan fark, <sup>\*</sup>:  $p<0,001$ ; EDK'dan fark, <sup>‡</sup>:  $p<0,001$ ; SSHR'den fark, <sup>§</sup>: $p<0,001$ ; SDSHR'den fark, <sup>¶</sup>: $p<0,001$ ; ESHR'den fark, <sup>&</sup>: $p<0,001$ .

## 4.2 Hematolojik Parametreler

SK grubuyla EK grubu ve SSHR grubuyla ESHR grubu arasında herhangi bir hematolojik parametrede istatistiksel olarak önemli düzeyde fark saptanmamı tır. ESHR grubu sıçanların Hb, OEHb, OEHK'sı EK grubundan dü ük bulunmu tur ( $p<0,001$ ). Benzer eklide, SSHR'lerin OEH, OEHb ve OEHK'sı SK grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde dü ük olarak tespit edilmi tir ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.5** Sıçanların tam kan sayımı ve serum nitrat konsantrasyonu

Parametreler	OEHK (g/dl)	OEHM (pg)	OEH (fL)	Hb (g/dl)	Htk (%)	eritrosit (10 <sup>6</sup> /µL)	lökosit (10 <sup>3</sup> /µL)	Nitrat (µM)
SK Ort ± SH	32,68±0,18	16,38±0,15	50,18±0,41	15,37±0,44	49,32±1,24	9,45±0,31	3,95±0,65	28,67±10,48
SDK Ort ± SH	32,24±0,37	15,59±0,15	<b>48,38±0,23<sup>#</sup></b>	<b>12,45±0,14<sup>#</sup></b>	<b>38,7±0,40<sup>#</sup></b>	<b>8,0±0,08<sup>#</sup></b>	3,35±0,24	22,08±1,00
EK Ort ± SH	33,3±0,76	16,4±0,15	49,18±0,98	<b>15,52±0,15</b>	<b>51,64±0,86</b>	<b>9,49±0,16</b>	3,66±0,42	26,11±2,81
EDK Ort ± SH	31,74±0,34	15,42±0,16	48,6±0,29	<b>12,62±0,21<sup>*,#</sup></b>	<b>39,83±0,92<sup>*,#</sup></b>	<b>8,19±0,16<sup>*</sup></b>	4,23±0,20	21,56±3,15
SSHR Ort ± SH	<b>29,05±0,42<sup>#</sup></b>	<b>13,94±0,20<sup>#</sup></b>	<b>47,92±0,19<sup>#</sup></b>	13,34±0,24	45,92±0,82	9,58±0,14	2,62±0,19	31,78±8,63
SDSHR Ort ± SH	<b>29,88±0,35</b>	<b>14,21±0,16</b>	47,55±0,18	<b>13,83±0,27</b>	<b>46,31±0,87</b>	<b>9,78±0,17</b>	2,44±0,26	26,18±6,44
ESHR Ort ± SH	<b>28,29±0,20<sup>*</sup></b>	<b>13,68±0,09<sup>*</sup></b>	<b>48,34±0,11</b>	<b>13,32±0,08<sup>*</sup></b>	47,11±0,34	9,74±0,06	3,15±0,17	36,52±2,48
EDSHR Ort ± SH	<b>28,85±0,97</b>	<b>14,28±0,18</b>	48,17±0,18	<b>14,01±0,25</b>	<b>47,33±0,98</b>	<b>9,75±0,18</b>	<b>2,61±0,46</b>	27,45±3,63

SK: WKY Sedanter Kontrol, SDK: WKY Sedanter Detraining Kontrol, EK: WKY Egzersiz yapan Kontrol, EDK: WKY Egzersiz Detraining Kontrol, SSHR: Sedanter SHR, SDSHR: Sedanter Detraining SHR, ESHR: Egzersiz yapan SHR, EDSHR: Egzersiz Detraining SHR, Hb: Hemoglobin, Htk: Hematokrit, OEH: Ortalama eritrosit hacmi, OEHM: Ortalama eritrosit miktarı, OEHK: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, Ortalama±standart hata; SK'dan fark<sup>#</sup>:p<0,001; SDK'dan fark, :p<0,001; EK'dan fark, :p<0,001; SSHR'den fark, :p<0,001; SDSHR'den fark, :p<0,001; ESHR'den fark, :p<0,001; EDK'dan fark, :p<0,001; EDSHR'den fark, :p<0,001.

Detraining sürecindeki hematolojik parametrelerdeki değişimler incelendiğinde, SDK grubunun eritrosit sayısı, Htk, Hb miktarı ve OEH'si SK grubuna göre, EDK grubu sıçanların ise, eritrosit sayısı, Htk, Hb miktarı EK grubu sıçanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. EK grubunun eritrosit sayısı, Htk, Hb'si SDK grubundan yüksek, EDK grubunun Htk, Hb'si SK grubundan düşük olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ). SDSHR grubunun eritrosit sayısı, Htk, Hb miktarı ve OEHb ve OEHK'si SDK grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde farklı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

ESHR grubunun OEH ve OEHK'sinin SDSHR'den farklı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). EDSHR ile EDK grupları arasında lökosit ve eritrosit sayısı, Htk, Hb düzeyleri ve OEHb ve OEHK açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olduğu izlenmiştir (Tablo 4.5).

### 4.3 Hemoreolojik Parametreler

#### 4.3.1 Eritrosit Deformabilitesi

Eritrosit ekil deformasyon yeteneğinin (deformabilite) göstergesi olan elongasyon indeksleri (EI), 0,30 Pa ile 30 Pa arasındaki 9 farklı kayma kuvvetinde ölçülmüş ve ortalamalar Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Uygulanan egzersiz protokolü kontrol ve SHR'lerin EI'lerinde kendi kontrollerine göre herhangi bir değişiklik olmamıştır. ESHR grubunun 0,53 ve 3-30 Pa kayma kuvvetlerinde, SSHR grubunun ise 5,33 ve 9,49 Pa kayma kuvvetinde ölçülen EI'lerinin sırasıyla EK ve SK gruplarına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir ( $p<0,001$ ). SDK grubunun 0,30 ve 0,53 Pa kayma kuvvetlerinde ve EDK grubunun 0,53 Pa'da ölçülen eritrosit ekil deformasyon yeteneği sırasıyla SK ve EK gruplarına göre yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Benzer bir fark SSHR grubu ile SHR grubu arasında gözlenmezken, EDSHR grubunun 16,87 Pa kayma kuvvetinde ölçülen EI değeri ESHR grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksektir ( $p<0,001$ ). ESHR ve EDSHR grubunun EI'leri SDSHR grubuna göre yüksek bulunmuştur farklar sırasıyla 0,53 Pa ve 30 Pa kayma kuvvetinde istatistiksel olarak önemli düzeydedir ( $p<0,05$ ). SDSHR grubunun 0,3-5,33 Pa kayma kuvvetlerinde ölçülen EI değerlerinin SDK grubuna göre düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). EK grubunun 0,3-3-

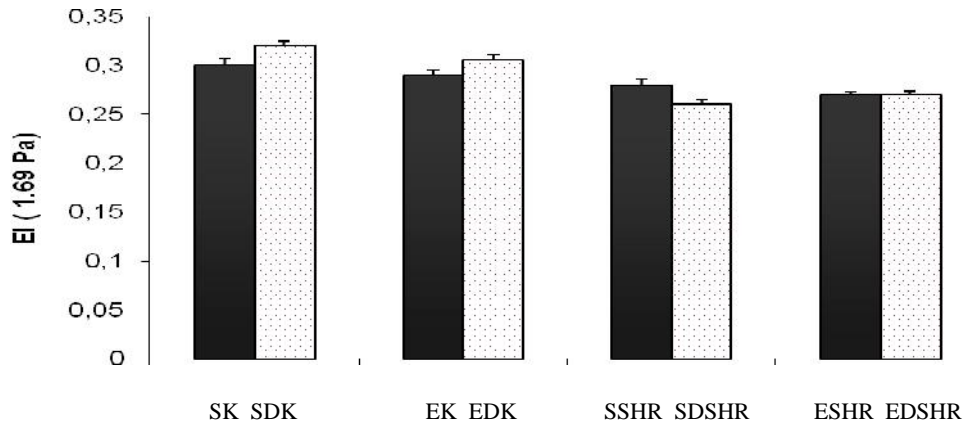
Pa arasında ölçülen EI de erleri SDK grubundan dü üktür ( $p<0,05$ ). EDSHR grubundaki sıçanların 1,69-5,33 Pa arasındaki EI de erleri EDK grubuna göre dü ük olarak tespit edilmi tir ( $p<0,001$ ). 1,69 Pa kayma kuvvetinde ölçülen EI de erleri örnek olarak ekil 4.1’de gösterilmi tir.

**Tablo 4.6** Grupların farklı kayma kuvvetlerinde ölçülmü elongasyon indeksi (EI) de erleri

EI (Pa)	SK Ort ± SH	SDK Ort ± SH	EK Ort ± SH	EDK Ort ± SH	SSHR Ort ± SH	SDSHR Ort ± SH	ESHR Ort ± SH	EDSHR Ort ± SH
<b>0,3</b>	0,09±0,00 3	<b>0,11±0,00</b> 6 <sup>##</sup>	<b>0,08±0,00</b> 3	0,10±0,00 5	0,08±0,01	<b>0,09±0,00</b> 4	0,09±0,00 8	0,09±0,00 4
<b>0,53</b>	0,12±0,00 3	<b>0,14±0,00</b> 5 <sup>##</sup>	<b>0,12±0,00</b> 3	<b>0,13±0,00</b> 5 <sup>**</sup>	0,13±0,00 7	<b>0,11±0,00</b> 4	<b>0,13±0,00</b> 2 <sup>*</sup>	0,12±0,00 4
<b>0,95</b>	0,20±0,00 5	0,22±0,00 3	<b>0,19±0,00</b> 4	0,21±0,00 5	0,20±0,00 8	<b>0,18±0,00</b> 4	0,20±0,00 3	0,19±0,00 5
<b>1,69</b>	0,30±0,00 7	0,32±0,00 5	<b>0,29±0,00</b> 5	0,31±0,00 6	0,28±0,00 6	<b>0,26±0,00</b> 5	0,28±0,00 3	<b>0,27±0,00</b> 4
<b>3</b>	0,39±0,01 2	0,42±0,00 6	<b>0,38±0,00</b> 6	0,40±0,00 8	0,35±0,01	<b>0,35±0,00</b> 5	<b>0,35±0,00</b> 3 <sup>*</sup>	<b>0,35±0,00</b> 7
<b>5,33</b>	0,48±0,00 7	0,49±0,00 6	0,47±0,00 4	0,47±0,00 7	<b>0,44±0,00</b> 4 <sup>#</sup>	<b>0,42±0,00</b> 5	<b>0,42±0,00</b> 3 <sup>*</sup>	<b>0,43±0,00</b> 3
<b>9,49</b>	0,53±0,00 4	0,53±0,00 5	0,52±0,00 3	0,52±0,00 8	<b>0,49±0,00</b> 5 <sup>#</sup>	<b>0,46±0,01</b> 2	<b>0,47±0,00</b> 3 <sup>*</sup>	0,49±0,00 3
<b>16,87</b>	0,54±0,00 9	0,54±0,00 6	0,55±0,00 2	0,54±0,00 6	0,53±0,00 5	0,52±0,00 5	<b>0,52±0,00</b> 2 <sup>*</sup>	<b>0,53±0,00</b> 2 <sup>&amp;</sup>
<b>30</b>	0,53±0,04	0,57±0,00 4	0,58±0,00 2	0,57±0,00 7	0,57±0,00 4	0,54±0,00 6	<b>0,55±0,00</b> 2 <sup>*</sup>	<b>0,56±0,00</b> 3

SK: WKY Sedanter Kontrol, SDK: WKY Sedanter Detraining Kontrol, EK: WKY Egzersiz yapan Kontrol, EDK: WKY Egzersiz Detraining Kontrol, SSHR: Sedanter SHR, SDSHR: Sedanter Detraining SHR, ESHR: Egzersiz yapan SHR, EDSHR: Egzersiz Detraining SHR, EI: Elongasyon ndeksi, Ortalama±standart hata; SK’dan fark <sup>#</sup>: $p<0,001$ ; SK’dan fark <sup>##</sup>: $p<0,05$ ; SDK’dan fark, <sup>\*</sup>: $p<0,05$ ; EK’dan fark, <sup>\*</sup>:  $p<0,001$ ; EK’dan fark, <sup>\*\*</sup>:  $p<0,05$ ; EDK’dan fark, <sup>\*</sup>:  $p<0,001$ ; SSHR’den fark, <sup>§</sup>: $p<0,001$ ; SDSHR’den fark, <sup>\*</sup>: $p<0,05$ ; ESHR’den fark, <sup>&</sup>: $p<0,001$ .



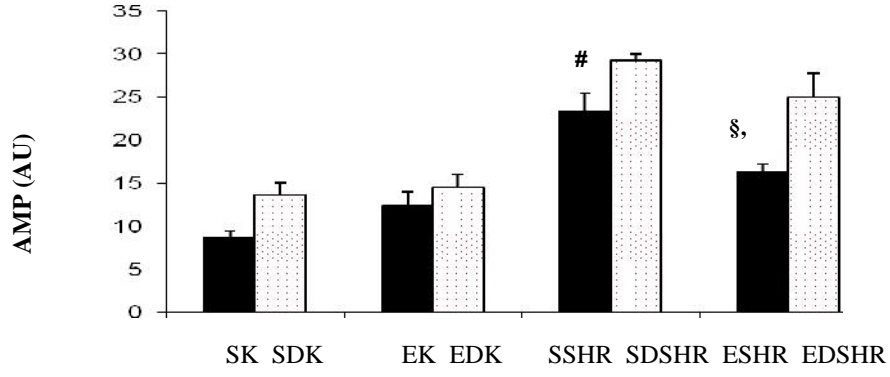


**ekil 4.1** 1.69 Pa Kayma Kuvvetinde Ölçülen Eritrosit Elongasyon İndeksi (EI) Değerleri

Ortalama±standart hata; SDK'dan fark,  $p<0,001$ ; EDK'dan fark,  $p<0,001$ .

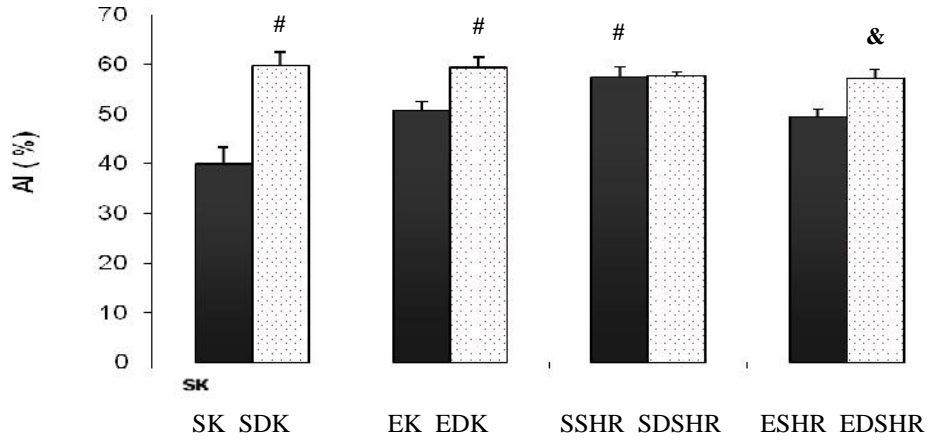
#### 4.3.2 Eritrosit Agregasyonu

Eritrosit agregasyonu AMP, AI ve  $t_{1/2}$  olmak üzere 3 ayrı parametre ile değerlendirilmiştir ve sonuçlar ekil 4.2, ekil 4.3 ile ekil 4.4'te gösterilmiştir. Agregasyon parametrelerinden AMP ve AI değerlerindeki artı,  $t_{1/2}$ 'deki azalmayla uyumlu olup agregasyon yeteneğindeki artıyı göstermektedir. Terside geçerlidir. SK ile EK arasında ölçülen eritrosit agregasyon parametrelerinden hiçbirinde istatistiksel olarak önemli düzeyde fark gözlenmezken, ESHR grubunun AMP'si SSHR grubuna göre düşük,  $t_{1/2}$ 'si ise yüksektir ( $p<0,001$ ). Öte yandan, ESHR ile EK grubu arasında incelenen agregasyon parametrelerinin hiçbirinde istatistiksel olarak önemli bir fark izlenmemiştir, SSHR grubunun AMP ve AI'sı SK grubuna göre yüksek,  $t_{1/2}$ 'si ise düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Detraining sürecinde, SDK ve EDK gruplarının AI'ları SK'ya göre artmış,  $t_{1/2}$ 'leri ise azalmıştır ( $p<0,001$ ). SDSHR grubu ile SSHR grubu arasında agregasyon parametrelerinin hiçbirinde önemli bir fark gözlenmemiştir, EDSHR grubunun AI'sı ESHR grubuna göre yüksek,  $t_{1/2}$ 'si ise düşüktür ( $p<0,001$ ). SDSHR grubunun AMP'si SDK grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ); EDSHR ile EDK gruplarının agregasyon parametreleri birbirinden farklıdır. SDSHR grubunun AMP ve AI'sı ESHR grubuna göre artmış,  $t_{1/2}$  si azalmıştır. Farklar istatistiksel olarak önemli düzeydedir.



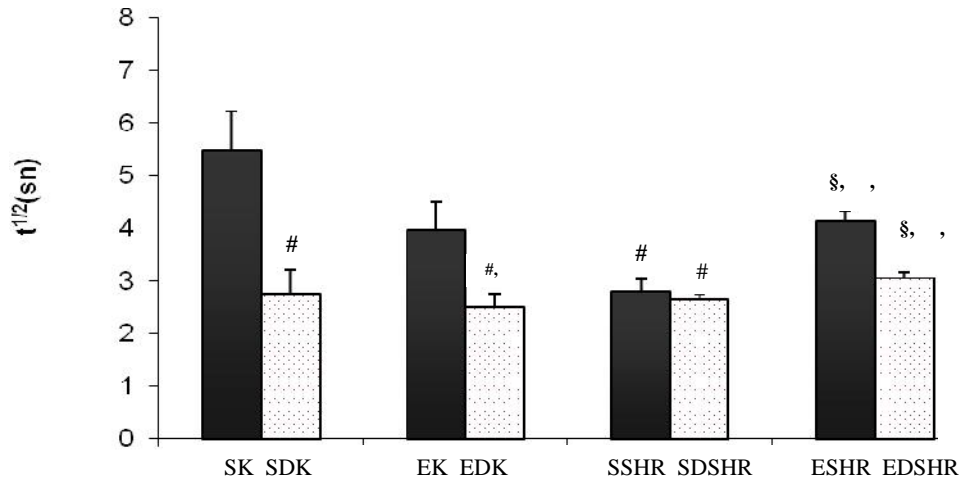
#### ekil 4.2 Eritrosit Agregasyon Amplitüdü (AMP) De erleri

Ortalama±standart hata; SK'dan fark, #:p<0,001; SDK'dan fark, :p<0,001; SSHR'den fark, §:p<0,001; SDSHR'den fark, :p<0,001.



#### ekil 4.3 Eritrosit Agregasyon ndeksi (AI) De erleri

Ortalama±standart hata; SK'dan fark #:p<0,001; SDSHR'den fark, :p<0,001; ESHR'den fark, &:p<0,001.

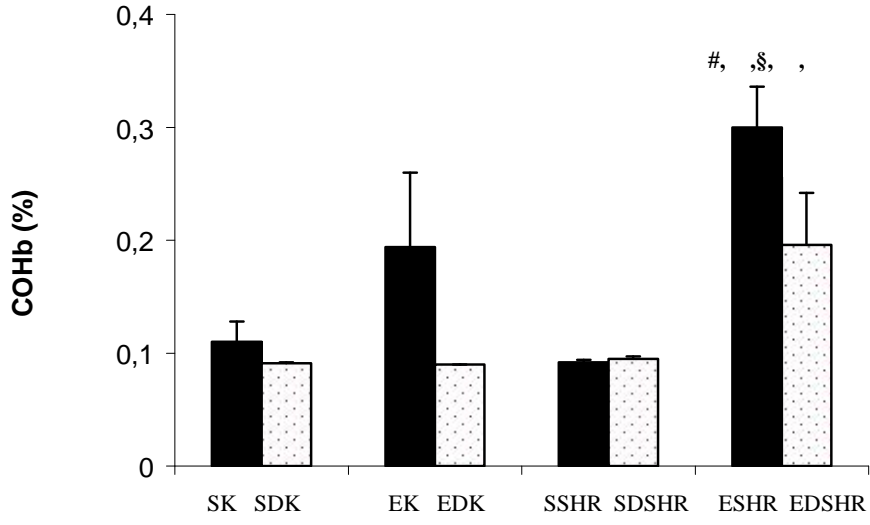


#### ekil 4.4 Eritrosit Agregasyon Yarızamanı (t<sup>1/2</sup>) De erleri

Ortalama±standart hata; SK'dan fark, #:p<0,001; SDK'dan fark, %:p<0,001; EDK'dan fark, : p<0,001 SSHR'den fark, \$:p<0,001; SDSHR'den fark, %:p<0,001.

#### 4.3.3 Kan Karboksihemoglobin İndeksi ve Serum Nitrat Konsantrasyonu

Kan CO de erlerinin göstergesi olan kan karboksihemoglobin indeksi sonuçları ekil 4.5'te verilmi tir. istatistiksel olarak anlamlı bulunamasa da EK grubunun kan karboksihemoglobin indeksi SK grubundan yüksek olarak izlenmektedir. 5 haftalık detraining kan CO de erlerinde azalmaya sebep olmu tur. ESHR grubunun kan CO de erleri SK, SDK, SSHR, SDSHR, EDK gruplarına göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksektir (p<0,05). EDSHR grubunun kan karboksihemoglobin indeksi de erleri ise EDK grubundan yüksek olarak bulunmu tur. Fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0,05). Gruplar arasında serum nitrat konsantrasyonları açısından istatistiksel olarak önemli düzeyde bir fark saptanamamı tır ( Tablo 4.5).



#### ekil 4.5 Kan Karboksihemoglobin ndeksi De erleri

Ortalama±standart hata, (WKY Sedanter Kontrol: SK, WKY Sedanter Detraining Kontrol: SDK, WKY Egzersiz yapan Kontrol: EK, WKY Egzersiz Detraining Kontrol: EDK, Sedanter SHR: SSHR, Sedanter Detraining SHR: SDSHR, Egzersiz yapan SHR: ESHR, Egzersiz Detraining SHR: EDSHR, AMP: Eritrosit Agregasyon Amplitüdü, SK'dan fark #:p<0,001; SDK'dan fark, :p<0,001;SSHR'den fark, §:p<0,001; SDSHR'den fark, :p<0,001; EDK'dan fark, : p<0,001.

## 5. TARTI MA

8 haftalık SHR'lere 10 hafta boyunca yaptırılan orta iddette aerobik yüzme egzersizi ve takiben uygulanan 5 haftalık egzersizi bırakma (detraining) periodunun eritrosit deformabilitesi ve agregasyonunu içeren hemoreolojik parametreler ve kan sayımı üzerine etkilerini inceleyen literatürdeki bu ilk çalışmada, bu olası değişikliklerde endotelin rolünün açıklanabilmesi için kan karboksihemoglobin (COHb) konsantrasyonları ve serum NO düzeyleri de ölçülmüştür. Çalışma süresince, sıçanların 2 haftada 1 vücut ağırlıkları, kan basınçları ve kalp hızları takip edilmiştir. 8 haftalıkken yapılan ilk ağırlık ölçümlerinde SHR'lerin vücut ağırlıklarının istatistiksel olarak önemli düzeyde olmasa da sağlıklı sıçanlardan düşük olduğu tespit edilmiştir, 3. haftadan sonra fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişmiş ve bu şekilde devam etmiştir. Ek olarak, uygulanan egzersiz 1. haftadan itibaren SHR'lerin vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark oluşturmuş ve 10 haftalık egzersiz periyodu süresince bu fark korunmuştur. Orta iddette uygulanan yüzme egzersizi SHR'lerde 7. haftada, sağlıklı sıçanlarda ise ancak 9. haftada kendi kontrolüne göre vücut ağırlığında azalmaya sebep olmuş, bu farklar egzersizi bırakır bırakmaz yapılan ilk ölçümlerde ortadan kalkmıştır. Bu bulgular, egzersiz sırasında verilen kiloların egzersizi bırakır bırakmaz geri alındığını göstermektedir.

Detraining süreci boyunca SHR'lerin vücut ağırlıkları sağlıklı sıçanlara göre düşük olarak devam etmiştir. Zamo ve arkadaşları, 8 ve 12 haftalık SHR'lere orta iddette yüzme egzersizi uygulaması ve genç sıçanlarda egzersizin 6. haftadan itibaren kiloda azalmaya sebep olduğunu göstermişlerdir. Erikin sıçanlarda (12 haftalık) ise fark tespit edilememiştir (Zamo vd 2011). Bocalini ve arkadaşları ise sağlıklı sıçanlara yüzme egzersizi uygulaması, vücut ağırlığında azalma tespit etmiş 2 haftalık detraining süreciyle vücut ağırlığındaki azalmanın geri döndüğünü göstermişlerdir (Bocalini vd 2010). Bahsedilen çalışmaların sonuçları bizimkiyle uyumludur. Bununla beraber, literatürde

yüzme egzersizini bıraktıktan sonra SHR'lerde haftalık a ırlık de i imlerini izleyen bir çalı maya rastlanmamı tır.

Çalı mamızda 8 haftalık SHR'lerin, kalp hızları tüm ölçümlerde sedanter normotansif sıçanlara kıyasla, egzersiz yapan SHR grubunun ise egzersiz yapan normotansif sıçanlara kıyasla daha yüksek seyretmi tir. Uygulanan egzersiz protokolü hem kontrol hem de SHR'lerde kalp hızında kendi kontrollerine göre azalmaya sebep olmu tur. Farklar sa lıklı sıçanlar için 5 ve 9. haftalarda, SHR'ler için 9. haftada istatistiksel olarak önemli bulunmu tur. Bu bulgular literatürle uyumludur (Fernandes vd 2012, Zamo vd 2011, Gu vd 2013, Neto vd 2013). Egzersizi bırakmak kontrol sıçanlarında kalp hızının yükselmesine sebep olurken, SHR'lerde kalp hızındaki yükselme çok fazla olmamı tır. Bizim sonuçlarımıza benzer olarak, Bocalini ve arkadaş ları, yüzme egzersizi uyguladıkları kontrol sıçanların kalp hızında dü me gerçeikle ti ini, bu azalmanın 2 haftalık detraining sonucu ortadan kalktı mını saptamı lardır (Bocalini vd 2010). Çalı mamız literatürdeki SHR'lerde yüzme egzersizini bıraktıktan sonra haftalık kalp hızı de i imlerini inceleyen ilk çalı madır.

SHR'lerin kan basınçları laboratuvarımıza ula malarını takiben yakla ık 3 hafta sonra yapılan ilk ölçümlerde sa lıklı sıçanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde olmasa da yüksek bulunmu tur. Sıçanlar bu haftada hipertansif olarak kabul edilemeseler de (SKB ~130 mmHg, DKB ~ 80 mmHg) 3. haftadaki ölçümlerde hipertansif hale gelmi ler, 2 grup arasındaki istatistiksel fark da 3. haftada ortaya çıkmı ve deney sonuna kadar devam etmi tir. Bu haftadan sonra hem egzersiz yapan hem de yapmayan SHR'lerin SKB'leri ilerleyen haftalar boyunca artarak devam etmi tir. Egzersizin SKB üzerindeki olumlu etkisi hem sa lıklı sıçanlarda hem de SHR'lerde 9. haftada ortaya çıkmı tır. Ancak DKB üzerinde egzersizin böyle bir etkisi tespit edilememi tir. Kan basıncını ölçmek için kullandı mız yöntemle (tail cuff) DKB ölçümleri SKB kadar hassas de erlendirilememektedir.

Gündüz ve arkadaş ları, 11-12 haftalık sıçanlar kullanarak 8 haftalık yüzme egzersizi uyguladı mlardır. Hipertansif sıçanların SKB'lerini deney süresince normotansiflerden daha yüksek bulmu lardır. Uygulanan egzersiz sa lıklı sıçanların SKB de erleri üzerine bir

de i im olu turmaz iken, SHR'lerin SKB'sini 5. haftadan itibaren dü ürmü tür. Egzersizin bu etkisi haftalar ilerledikçe daha bariz hale gelmi tir (Gündüz vd 2011). Neto ve arkadaş ları ise 48 haftalık sıçanlara uyguladıkları 9 haftalık yüzme egzersizi sonucunda sa lıklı sıçanların SKB'sinde de i im gözlememi , ancak hipertansif sıçanlarda SKB'nin azaldı mı göstermi lerdir. Bu ara tırıcılar haftalık kan basıncı takibi yapmadıkları için azalmanın hangi haftada ortaya çıktı nı tespit edememi lerdir (Neto vd 2013). Graham ve Rush, 11 haftalık sıçanlara 6 hafta boyunca ko u egzersizi uygulamı SHR'lerin sistolik kan basınçlarının kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek oldu unu göstermi lerdir. Ancak uyguladıkları egzersiz periyodu, hem SHR'ler hem de normotansif sıçanlarda SKB'nin istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmasına sebep olmamı tır. Ara tırıcılar 6 haftalık ko u egzersizinin SKB'yi olumlu düzeyde etkilemek için yetersiz oldu unu ileri sürmü lerdir (Graham ve Rush 2004). Yukarıdaki bilgiler de erlendirildi inde, hem normotansif hem de SHR'lerde oldu u gibi genetik olarak risk altında olan bireylerde egzersizin kan basıncı üzerindeki yararlı etkilerinin ortaya çıkmasında seçilen egzersizin tipi ve süresi kadar, egzersize ba lama ya nın da çok önemli oldu u ortaya çıkmaktadır.

Çalı mamızda 5 haftalık egzersizi bırakma (detraining) sürecinin de kan basınçları üzerine etkisi incelenmi tir. Sa lıklı sıçanlarda egzersizle 9. haftada gözlenen kan basıncı azalmasının detrainingin ilk ölçümünde hemen ortadan kalktı ı gözlenmi tir. Öte yandan, hipertansif sıçanlarda egzersizin SKB üzerindeki olumlu etkisinin 5 haftalık detraining süresince korundu u gözlenmi tir. Bu durum, hipertansif bireyler için bir güvenlik faktörü olarak de erlendirilebilir ancak 5 haftadan sonra kan basıncı de i imlerinin ne ekilde olaca ı çalı mamızda gösterilememi tir. Literatürde SHR'lere yüzme egzersizini takiben detraining uygulayıp kan basıncı de i imlerini inceleyen herhangi bir çalı maya rastlanmamı tır. Carneiro-Junior ve arkadaş ları, 4 aylık SHR'lere 8 hafta boyunca treadmillde uyguladıkları ilerleyici ko u egzersizini (1. Haftada 10 m/dk hız, 15 dk/gün, %0 e im; 2. haftanın sonunda 14 m/dk hız, 30 dk/gün; 3-8. haftalarda 16 m/dk hız, 1 saat/gün, %0 e im 5 gün/hafta) takiben 4 haftalık bir detraining periodu geçirmelerini sa lamı lar ve ne uyguladıkları egzersizin ne de detraining periodunun SHR'lerin kan basıncında istatistiksel olarak önemli bir de i ikli e sebep olmadı nı göstermi lerdir. Ara tırıcılar 8 haftalık bir egzersiz periodunun SHR'lerde kan basıncını dü ürmek için yeterli bir süre

olmadı mı ileri sürmü lerdir (Carneiro-Junior vd 2010). Öte yandan, Lehnen ve arkadaşları, 6 aylık sıçanlara 10 hafta boyunca treadmillde hafif-orta iddette ilerleyici egzersiz uygulandı bunu takiben de 1 ve 2 haftalık detrainingin etkisini incelemi lerdir.

Uygulanan egzersiz normotansif sıçanların kan basıncında herhangi bir de i ikli e sebep olmazken, SHR'lerde kan basıncında ba langıç de erlerine göre %19'luk bir azalmaya sebep olmu tur. 1-2 haftalık detraining sonunda kan basıncında herhangi bir de i iklik saptanmamı tır. Ara tırıcılar bizim çalı mamızın bulgularına benzer ekilde, uyguladıkları detraining periodlarının SHR'lerde egzersizle olu turulan kardiyorespiratuar ve metabolik de i iklikleri geri çevirmek için yeterli olmadı mı ifade etmi ler, bu durumun da kısmen egzersizin sebep oldu u dinlenme bradikardisinin detraining periodunda gecikmi kaybına ba lı olabilece ini ileri sürmü lerdir (Lehnen vd 2010). Normal sıçanlarda, 5 haftalık detraining döneminin kalp debisi, dinlenme kalp hızı ve periferik damar direncinin egzersiz öncesi de erlere dönmesine sebep oldu u gösterilmi tir (Pavlik 1985). Bu parametrelerdeki de i imin belirli bir zaman periyodu içinde kan basıncına yansması kaçınılmaz görünmektedir.

Kan akımı, eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu hemoreolojinin temel bile enleridir. Büyük damarlarda tam kan viskozitesi (TKV), Htk ve plazma viskozitesine ba lı oldu u için, temel bile en kan akımıdır. Eritrositlerin kılcal damarlardan geçebilmek için ekil de i tirmek zorunda oldu u mikrodola ımda ise, eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu akıma direncin temel belirleyicileridir (Mohandas vd 1983, Stuart ve Nash 1990). Eritrositlerin ekil de i tirme yetene i (deformabilite) dola ımda oksijen ta ıma fonksiyonunu yerine getirebilmeleri için ya amsal öneme sahiptir. Ayrıca deformabilite yetene i dola ımda eritrosit ömrünü belirleyen önemli faktörlerden biridir (Smith 1995, Muravyov vd 2002).

Hipertansif bireylerde eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu, tam kan ve plazma viskozitesini içeren hemoreolojik parametrelerle ilgili literatürde oldukça fazla veri vardır (Gustavsson vd 1994, Meiselman 1999, Caimi vd 2003, Hacıo lu vd 2002, Berliner vd 2005, Konstantinova vd 2006). Hipertansiyonun hemoreolojik parametrelerdeki de i ikli in sebebi mi oldu u yoksa hemoreolojik parametrelerdeki bozulmaya ikincil



olarak mı ortaya çıktı ı konusunda tartışmalar mevcuttur (Meiselman 1999). Hacıo lu ve arkadaşları, farklı HT modellerinde (bir böbrek bir klips [1B-1K], iki böbrek bir klips [2B-1K], Deoksikortikosteronasetat - tuz [DOCA] ve N-nitro-L-arjinin metil ester [L-NAME]) eritrosit deformabilitesini incelemi ve sadece L-NAME HT modelinde eritrosit deformabilitesinin kontrollere kıyasla anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır (Hacıo lu vd 2002). Öte yandan, Konstantinova ve arkadaşları HT'li bireylerde eritrosit deformabilitesinin azaldığını ve bu azalmanın hastalığın şiddeti ile korele olduğunu göstermişlerdir (Konstantinova vd 2006). Chabanel ve arkadaşları, 9-23 haftalık SHR'lerin eritrosit elastisitelerinin (deformabilite) aynı ya takli normotansif sıçanlardan farklı olmadığını göstermişlerdir (Chabanel 1987). Bu bilgi bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

Çeşitli egzersiz tiplerine verilen hemoreolojik yanıtlar gerek sağlıklı bireylerde, gerek hipertansiyonu da içeren kardiyovasküler hastalıklarda yaygın olarak çalışılmıştır (Brun vd 1998, El-Sayed 1998, Meiselman 1999, Yalçın vd 2003, El-Sayed vd 2005, Berliner vd 2005). Literatürde egzersizin, eritrosit deformabilitesi üzerine etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları yapılan egzersizin türü, süresi ve şiddetine ayrıca deneklerin antrene olma düzeyi, eritrosit deformabilitesini ölçmekte kullanılan yöntem ve deneklerde ek patoloji olup olmamasına göre farklılık göstermektedir (Reinhart vd 1983, Galea ve Davidson 1985, Ernst vd 1985, Wood vd 1991, Neuhaus ve Gaehtgens 1994, Gürcan vd 1998, Yalçın vd 2003). Yalçın ve arkadaşları, sağlıklı sıçanlara 6 hafta boyunca 60 dk/gün olacak şekilde yüzme egzersizi uygulandı ve son egzersizden 24 saat sonra aldıkları kanda eritrosit deformabilitesinin sedanter sıçanlardan farklı olmadığını göstermişlerdir (Yalçın vd 2000). Bu çalışmada gerek uygulanan egzersizin türü, şiddeti gerekse deformabiliteyi ölçmekte kullanılan yöntem açısından bizim çalışmamıza benzer olup sonuçları bizim sağlıklı sıçanlarda elde ettiğimiz sonuçlara benzerdir. Bizim çalışmamızda, uygulanan egzersiz protokolünün SHR'lerde eritrosit deformabilitesi üzerine istatistiksel olarak önemli bir etki yapmadığını gösterilmiştir. 5 haftalık detraining'e cevaben sağlıklı sıçanlarda eritrosit deformabilitesinde artış tespit edilmiş olup fark istatistiksel olarak önemli değildir. SHR'lerde ise böyle bir artış gözlenmemiştir. Bununla beraber, SDSHR grubunun EI'si SDK'ya göre, istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük saptanmıştır. Bu sonuç, ilerleyen

HT'nin eritrosit deformabilitesi üzerindeki azaltıcı etkisini göstermesi açısından önemlidir. Benzer şekilde, EDSHR'nin eritrosit deformabilitesi de EDK'ya göre azalmıştır. Literatürde herhangi bir egzersiz tipinin SHR'lerde eritrosit deformabilitesi ve agregasyonu üzerine etkilerini inceleyen bir yayına rastlanmadığı gibi detraining sürecinde hemoreolojik parametrelerdeki değişiklikleri inceleyen bir çalışma da mevcut değildir.

Bu çalışmada incelenen bir diğer hemoreolojik parametre eritrosit agregasyonudur. Bu amaçla, agregasyon indeksi (AI), agregasyon kinetiklerinin bir göstergesi olan agregasyon yarı zamanı ( $t_{1/2}$ ) ve total agregasyon miktarının bir göstergesi olan agregasyon genliği (AMP) ölçülmüştür. AI ve AMP'deki artma,  $t_{1/2}$ 'deki azalmayla uyumlu olup agregasyonda artışı ifade etmektedir. Çalışmamızda, SHR'lerin her 3 parametreyle incelenen eritrosit agregasyon yetenekleri normotansif sıçanlara göre yüksek bulunmuştur. Eritrosit agregasyonunun artışı doku oksijenizasyonu açısından genel olarak arzu edilmeyen bir durumdur. Literatürde verileri de HT hastalarında agregasyonun arttığını ve bu artışın tansiyonun şiddeti ile korele olduğunu göstermektedir (Cicco 2001, Hacıoğlu vd 2002, Lominadze vd 2002, Korbut vd 2003, Moss vd 2004). Çalışmamızda uygulanan yüzme egzersizi sağlıklı sıçanların eritrosit agregasyonlarını istatistiksel olarak önemli düzeyde etkilemezken, SHR'lerin agregasyonlarında azalmaya sebep olmuştur. Dolayısıyla egzersizin sadece kan basıncını düşürerek değil, doku kanlanmasına katkıda bulunarak da faydalı olduğu düşünülebilir. Deneklerin aktivite durumu, yapılan egzersizin türü ve eritrosit agregasyonunu ölçmekte kullanılan yöntemlere göre egzersizin sağlıklı bireylerde eritrosit agregasyonunu arttırdığını (Hardeman vd 1995, Brun vd 1998, Bouix vd 1998, Varlet-Marie vd 2003) bildiren çalışmaların yanında, etkilemediğini (Ernst vd 1991, Brun vd 1994, Şentürk vd 2001) hatta azalttığını (Yalçın vd 2003) bildiren yayınlar mevcuttur. Bulgularımız, SDK grubunun eritrosit agregasyonunun SK grubundan fazla olduğunu göstermektedir. Bu durum ilerleyen yaşla eritrosit agregasyonunun arttığının göstergesidir. Benzer şekilde detraining süreci hem sağlıklı sıçanlar, hem de SHR'lerin agregasyon parametrelerinde artışa sebep olmuştur. Farklardan bir kısmı istatistiksel olarak önemli düzeyde iken, bir kısmı değildir.

Literatürde çeşitli hipertansiyon modellerinin kan sayımı üzerine etkilerini araştıran yayınlar mevcuttur (Wagner vd 2010, Wen 2010, Fornal vd 2013, Tsuda vd 2013). Bununla beraber, SHR'lerde kan sayımını inceleyen sınırlı sayıda makale bulunmaktadır. Bunlar arasında SHR'lerde sıklıkla sıçanlara göre eritrosit sayısı (Boylan vd 1991) ve OEH'yi (Boylan vd 1991) yüksek, Htk'yı (Boylan vd 1991) aynı ve lökosit sayısını (Suzuki vd 1994, Suematsu vd 1995) düşük bulanlar olduğu gibi OEH ve OEHK'da (Ariyoshi vd 2010) azalma tespit edenler de mevcuttur. Bu bulgularla kısmen uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da SHR'lerde OEH, OEHB ve OEHK kontrole göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Egzersizin kan sayımı üzerine etkisi de yoğun olarak çalışılmış, elde edilen sonuçların egzersizin tipi ve süresine göre farklılık gösterdiği ortaya konmuştur (Green vd 1991, Branch vd 1999, Fujitsuka vd 2005). Bununla beraber, genel olarak egzersizin akut etkisi incelenmiştir. Yüzme egzersizine cevap olarak kontrol sıçanlarda Hb (Cordova vd 1990), eritrosit sayısı, Htk ve MCHC (Tobin ve Beard 1989) düzeyinde de değişiklik olmadığını gösteren çalışmaların sonuçları bizimkilerle uyumludur. Literatürde SHR'lerde yaptırılan uzun süreli orta şiddetli egzersiz ve bunu takiben son yıllarda önem kazanan detraining sürecindeki hematolojik parametrelerin değerlendirildiği çalışmaların bulunmaması bizim çalışmamıza özgünlük katmıştır.

Deney gruplarımızda hipertansiyon gelişimi ve egzersiz-detraining süreçlerinde gözlenen hematolojik-hemoreolojik parametrelerdeki değişimlerde endotelin rolü NO ve CO üzerinden de incelenmiştir. Bu amaçla, kan karboksihemoglobin (COHb) konsantrasyonları ve serum nitrat düzeyi ölçülmüştür, istatistiksel olarak önemli düzeyde farklı bulunamamış olsa da, kesim gününde (sıçanlar 18 haftalıkken) sedanter SHR'lerin kan COHb konsantrasyonları kendi kontrollerine göre düşük bulunmuştur. Literatürde 4 haftalık SHR'lerin pro-HT döneminde olduğu, 8. haftada HT gelişimi başladı, yaklaşık 20. haftada HT yerleştiği, bu haftaya kadar damar duvarında CO ve HO-1 düzeylerinin düşük olduğu ifade edilmekte olup, bu bilgiler bizim sonuçlarımızı açıklamaktadır (Ndisang 2004, Lee ve Yen 2009). Ek olarak bulgularımız, hem sıklıkla hem de SHR'lerde yüzme egzersizine cevaben kan COHb düzeylerinde ciddi artışlar olduğunu, bu artışların 5 haftalık detraining sürecinde geri döndüğünü göstermektedir. Egzersizin oksidatif stres artışına sebep olduğu (Rhodes 2009), HO-1'in antioksidan ve antiinflamatuvar etkili,

dolayısıyla vazoprotektif bir enzim olduğu bilinmektedir (Wyse 2005). Fehrenbach ve arkadaşları, insanlarda kısa süreli, tüketici koşu egzersizine cevaben HO-1 ekspresyonunda değişiklik saptanmadığını ancak, maraton koşusunun lökosit tiplerinde HO-1 ekspresyonunu arttırdığını göstermiş, bu durumu kısa süreli egzersizin antioksidatif stres proteini HO-1 ekspresyonunda değişime neden olmak için yeterli olmadığını ekinde açıklamışlardır (Fehrenbach vd 2003). Benzer şekilde, Zhao ve arkadaşları da, 11 haftalık koşu egzersizinin kontrol sıçanlarda karaciğer HO-1 aktivitesinde artışa sebep olduğunu göstermişlerdir (Zhao vd 2009). Literatür verileri, bizim bulgularımızla beraber değerlendirildiğinde, uzun süreli egzersizin kan basıncı üzerine olumlu etkilerinin ortaya çıkmasında CO'nun rolü ve olası mekanizması açıklanabilmektedir. Çalışmamızda serum nitrat konsantrasyonu ticari bir kit (Nitric Oxide Colorimetric Assay, Roche Diagnostic, Germany) aracılığıyla ölçülmüş ve gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır. Kit prospektüsünde en doğru ölçümü yapabilmek için serumların nitrat içermeyen ultrafiltrelerden (VIVASCIENCE Cat. No. 13 239-E) geçirilmesi gerektiği yazmaktadır. Ancak teknik sorunlardan dolayı güncel kit prospektüsü geç elde edilebilmiş ve Türkiye'de bahsedilen filtrelere ulaşamamıştır. Örnek miktarı da sınırlayıcı bir faktör olarak karımıza çıkmıştır. Daha ideal koşullarda çalışılabilirdi takdirde gruplar arasında fark yakalamak mümkün olabilirdi.

Çalışmamızın sonuçları uzun süreli (10 hafta) orta şiddette aerobik yüzme egzersizinin hem sağlıklı hem de hipertansif sıçanlarda kan basıncını azalttığını, 5 hafta boyunca egzersiz bırakıldığında takdirde sağlıklı sıçanlarda kan basıncı hemen yükselirken, HT'li sıçanlarda henüz egzersizin olumlu etkisinin korunduğunu göstermektedir. Egzersizin kilo verdirici etkisi egzersizi bırakır bırakmaz ortadan kalkmaktadır. Sonuçlarımız, egzersizin kan basıncı üzerindeki yararlı etkilerinin ortaya çıkmasında egzersize bulaşmanın önemini vurgulamaktadır. Uygulanan egzersiz sadece kan basıncını azaltmak suretiyle değil, eritrosit agregasyonunun da azalmasına sebep olarak dolaşıma katkıda bulunmaktadır. Egzersiz bırakıldığında ise eritrosit agregasyonu artmakta ve bu olumlu etki de ortadan kalkmaktadır. Egzersizin bahsedilen olumlu etkilerine CO'nun aracılık ettiği görülmektedir. Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında, hem sağlıklı, hem de genetik

olarak hipertansiyona yatkın bireylere orta iddette aerobik egzersiz yapmaları ve kısa süreli molalar dı ında bırakmamaları önerilebilir.

## 6. SONUÇLAR

1) SHR'lerin vücut a ırlıklarının sa lıklı sıçanlardan dü ük oldu u tespit edilmi tir. SHR'lerin egzersize cevaben de vücut a ırlıklarında dü ü olu mu ve bu dü ü korunmu tur. Egzersiz hem hipertansif hem de normotansif sıçanlarda vücut a ırlı ında azalmaya sebep olmu , bu azalma egzersizi bırakır bırakmaz yapılan ilk ölçümlerde ortadan kalkmı tir. Detraining süreci boyunca SHR'lerin vücut a ırlıkları sa lıklı sıçanlara göre dü ük olarak devam etmi tir.

2) Sedanter SHR'lerin, kalp hızları sedanter normotansif sıçanlara kıyasla, egzersiz yapan SHR grubunun ise egzersiz yapan normotansif sıçanlara kıyasla daha yüksek seyretmi tir. Uygulanan egzersiz protokolü hem kontrol hem de SHR'lerde kalp hızında azalmaya sebep olmu tur. Egzersizi bırakmak kontrol sıçanlarında kalp hızının yükselmesine sebep olurken, SHR'lerde çok bariz bir etki olu mamı tir.

3) SHR'lerin kan basınçları laboratuvarımıza ula malarını takiben yakla ık 3 hafta sonra yapılan ilk ölçümlerde sa lıklı sıçanlara göre yüksek bulunmu tur. Sıçanlar bu haftada hipertansif olarak kabul edilemeseler de 3. haftadaki ölçümlerde hipertansif hale gelmi lerdir. Bu haftadan sonra SHR'lerin SKB'leri ilerleyen haftalar boyunca artarak devam etmi tir. Egzersizin SKB üzerindeki olumlu etkisi hem sa lıklı sıçanlarda hem de SHR'lerde 9. haftada ortaya çıkmı tir.

4) Sa lıklı sıçanlarda egzersize cevaben ortaya çıkan kan basıncı azalmasının detrainingin ilk ölçümünde hemen ortadan kalktı ı gözlenmi tir. Öte yandan, hipertansif sıçanlarda egzersizin SKB üzerindeki olumlu etkisi 5 haftalık detraining süresince korunmu tur. Bu durum, hipertansif bireyler için bir güvenlik faktörü olarak de erlendirilebilir.

5) Egzersiz yapan ve yapmayan kontrol ve SHR'lerin eritrosit deformabiliteleri arasında fark saptanmamıştır. Ek olarak, uygulanan egzersiz protokolü sağlıklı ve hipertansif sıçanlarda eritrosit deformabilitesini de i tirmemiştir. 5 haftalık detraining süreci sonucunda SHR'lerin eritrosit EI'lerinin kontrole göre dü ük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, ilerleyen HT'nin eritrosit deofrmabilitesini azaltıcı etkisini göstermektedir. Benzer şekilde, EDSHR grubunun eritrosit deformabilitesi de EDK grubundan dü ük tespit edilmiştir.

6) SHR'lerin her 3 parametreyle incelenen eritrosit agregasyon yetenekleri normotansif sıçanlardan yüksek bulunmuştur. Uygulanan egzersiz protokolü sağlıklı sıçanların eritrosit agregasyonlarını etkilemezken, SHR'lerde azalma e ilimi olmuştur. Egzersizi bırakmak tüm grupların agregasyonlarında artışa sebep olmuştur. Bu bulgu, egzersizin sadece kan basıncını dü üreterek değil, eritrosit agregasyonunu azaltmak suretiyle doku kanlanmasına katkıda bulunarak da faydalı olduğunu göstermesi açısından önemlidir. SDK grubunun eritrosit agregasyonunun SK grubundan fazla olması, ilerleyen yaşla eritrosit agregasyonunun arttığının göstergesidir.

7) Hem sağlıklı sıçanlar, hem de SHR'lerde yüzme egzersizine cevaben kan COHb düzeylerinde ciddi artışlar gözlenmiştir. Bu sonuç, egzersizin oksidatif strese sebep olmasına yanıt olarak, antioksidan ve antiinflamatuvar etkili bir protein olan H0-1'in artışı olarak yorumlanabilmekte olup, uzun süreli egzersizin kan basıncı üzerine olumlu etkilerinin ortaya çıkmasında CO'nun önemli rolüne işaret etmektedir. 5 haftalık detraining sürecinde kan COHb indeksindeki artış geri dönmüştür.

Çalışmamızın sonuçları kronik, orta iddette, aerobik egzersizin kan basıncını azalttığını, 5 hafta boyunca egzersiz bırakıldığında sağlıklı sıçanlarda kan basıncı hemen yükselirken, HT'li sıçanlarda henüz egzersizin olumlu etkisinin korunduğunu göstermektedir. Egzersiz bırakılınca verilen kilolar hemen alınmaktadır. Egzersiz eritrosit agregasyonunun azalmasına sebep olarak da doku kanlanmasına katkıda bulunmaktadır. Detrainingle bu olumlu etki de geri dönmektedir. Egzersizin bahsedilen olumlu etkilerinde CO'nun rolü olduğu ileri sürülebilir. Sonuç olarak, hem sağlıklı, hem de genetik olarak

hipertansiyona yatkın bireylere genç ya tan ba layarak orta iddette aerobik egzersiz yapmaları ve bunu ya am biçimi ekline dönü türmeleri önerilebilir.



## 7. KAYNAKLAR

- Abeloos, M., Barcroft, J., Cordero, N., Harrison, T. R., and Sendroy, J. (1928) The measurement of the oxygen capacity of haemoglobin. *J. Physiol.*, 966(3): 262-266.
- Abraham, N. G., Quan, S., Mielyal, P. A., Yang, L., Burke-Wolin, T., Mingone, C. J., Goodman, A. I., Nasjletti, A., and Wolin, M. S. (2002) Modulation of c GMP by human HO-1 retrovirus gene transfer in pulmonary microvessel endothelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 283(5): 1117-1124.
- Adamson, P. B., Smith, A. L., Abraham, W. T., Kleckner, K. J., Stadler, R. W., Shih, A., and Rhodes, M. M. (2004) Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by implanted cardiac resynchronization device. *Circulation.*, 110: 2389-2394.
- Adamu, B., Sani, M. U., and Abdu, A. (2006) Physical exercise and health: a review. *Niger J. Med.*, 15(3): 190-196.
- Agarwal, D., Haque, M., Sriramula, S., Mariappan, N., Pariat, R., and Francis, J. (2009) Role of proinflammatory cytokines and redox homeostasis in exercise-induced delayed progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hyperten.*, 54(6), 1393-1400.
- Aigbe, A., and Famodu, A. A. (1999) Haemorheological and fibrinolytic activity in hypertensive Nigerians. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 21: 415-420.
- Ajmani R. S. (1997) Hypertension and hemorheology. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 17: 397-420.
- Ajmani, R. S., Fleg, J. L., Demehin, A. A., Wright, J. G., O'Connor, F., Heim, J. M., Tarien, E., and Rifkind, J. M. (2003) Oxidative stress and hemorheological changes induced by acute treadmill exercise. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 28 (1): 29-40.
- Alderton, W. K., Cooper, C. E., and Knowles, R. G. (2001) Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J.*, 357: 593-615.
- Alonso, C., Pries, A. R., and Gaehtgens, P. (1993) Time-dependent rheological behavior of blood at low shear in narrow vertical tubes. *Am. J. Physiol.*, 265: 553-561.
- Altındal, . (2006) Diyabetik olmayan hipertansif hastalarda insülin direnci, *Okmeydanı E itim ve Ara turma Hastanesi Uzmanlık Tezi* , 5. ç Hastalıkları Klini i, stanbul, 52s.

- Amenta, F., Tayebati, S. K., and Tomassoni, D. (2010) Spontaneously hypertensive rat neuroanatomy: applications to pharmacological research. *Ital. J. Anat. Embryol.*, 115(1-2): 13-17.
- Anderson, J., and Barbenel, J. C. (1988) Cardiovascular risk and hemorheology. Results from the Scottish Heart Study and the MONICA Project, Glasgow. *Clin. Hemorheol.*, 8: 517-524.
- Arakawa, K. (1993) Hypertension and exercise. *Clin. and Exper. Hyperten.*, 15(6): 1171-1179s.
- Ariyoshi, K., Maruyama, T., Odashiro, K., Akashi, K., Fujino, T., and Uyesaka, N. (2009) Impaired erythrocyte filterability of spontaneously hypertensive rats: investigation by nickel filtration technique. *Circ. J. Jan.*, 74(1):129-136.
- Armstrong, L., Balady, G. J., Berry, M. J., Davis, S. E., Davy, B. M., Davy, K. P., Franklin, B. A., and Gordon, N. F. (2006) Exercise prescription modifications for cardiac patients, eds. Whaley, M. H., Brubaker, P. H., and Otto, R. M, *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*, Seventh Edition, USA, 205-215s.
- Barbato, J. E., and Tzeng, E. (2004) Nitric oxide and arterial disease. *J. Vasc. Surg.*, 40: 187-193.
- Ba kurt, O. K., and Meiselman, H. J. (1998) Activated polymorphonuclear leukocytes affect red blood cell aggregability. *J. Leukoc. Biol.*, 63: 89-93.
- Ba kurt, O. K., Gelmont, D., and Meiselman, H. J. (1998) Red blood cell deformability in sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157: 421-427.
- Ba kurt, O. K., Temiz, A., and Meiselman, H. J. (1998) Effect of superoxide anions on red blood cell rheologic properties. *Free. Radic. Biol. Med.*, 24: 102-110.
- Ba kurt, O. K. (1999) The role of spleen in suppressing the rheological alterations in circulating blood. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 20: 181-188.
- Ba kurt, O. K., Bor-Kucukatay, M., and Yalcin, O. (2000) The effect of red blood cell aggregation on blood flow resistance. *Biorheo.*, 36: 447-457.
- Ba kurt, O. K., Tugral, E., Neu, B., and Meiselman, H. J. (2002) Particle electrophoresis as a tool to understand the aggregation behavior of red blood cells. *Electroph.*, 23: 2103-2109.
- Ba kurt, O. K. (2003) Pathophysiological significance of blood rheology. *Turk. J.*, 33(6): 347-355.

- Ba kurt, O. K., and Meiselman, H. J. (2003) Blood rheology and hemodynamics. *Sem. Throm. Hemostas.*, 29: 435-450.
- Ba kurt, O. K., and Meiselman, H. J. (2004) Analyzing shear stress–elongation index curves: comparison of two approaches to simplify data presentation. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 31: 23–30.
- Ba kurt, O. K., Yalcin, O., and Meiselman, H. J. (2004) Hemorheology and vascular control mechanisms. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 30: 169-178.
- Basuroy, S., Tcheranova, D., Bhattacharya, S., Leffler, C. W., and Parfenova, H. (2011) Nox4 NADPH oxidase-derived reactive oxygen species, via endogenous carbon monoxide ,promote survival of brain endothelial cells during TNF-alpha-induced apoptosis. *Am. J. Cell Physiol.*, 300(2):p C256-265.
- Bateman, R. M., Jagger, J. E, Sharpe, M. D., Ellsworth, M. L, Mehta, Sanjay., and Ellis, C. G. (2001) Erythrocyte deformability is a nitric oxide-mediated factor in decreased capillary density during sepsis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 280: 2848–2856.
- Bath, P. M. W., Hassal, D. G., Gladwin, A. M., Palmer, R. M., and Martin, J. F. (1991) Nitric oxide and prostacyclin: divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscler. Thromb.*, 11: 254-260.
- Berliner, S., Rogowski, O., Aharonov, S., Mardi, T., Tolshinsky, T., Rozenblat, M., Justo, D., Deutsch, V., Serov, J., Shapira, I., and Zeltzer, D. (2005) Erythrocyte adhesiveness/aggregation: a novel biomarker for the detection of low-grade internal inflammation in individuals with atherothrombotic risk factors and proven vascular disease. *Am. Heart J.*, 149: 260-267.
- Bishop, J. J., Nance, P. R., Popel, A. S., Intaglietta, M., and Johnson, P. C. (2001) Erythrocyte margination and sedimentation in skeletal muscle venules. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 281: 951-958.
- Bitigen, A., Türkyılmaz, E., ve Özdemir, N. (2006) Egzersiz testine kan basıncı yanıtı. *Türk Kardiyol. Dern. Ars.*, 34: 376-381s.
- Bocalini, D. S., Carvalho, E. V., de Sousa, A. F., Levy, R. F., and Tucci, P. J. (2010) Exercise training-induced enhancement in myocardial mechanics is lost after 2 weeks of detraining in rats. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 109(5):909-14.
- Bolden, D. A., Marshall, K. D., Murphy, R. C., Moore, R. L., Chicco, A. J., McCune, S. A., Emter, C. A., Sparagna, G. C., and Rees, M. L. (2008) Hypertensive Heart Failure Rats, Low-Intensity Exercise Training Delays Heart Failure and Improves Survival in Female. *Hyperten.*, 10.1161: 1096-1102.
- Booth, F. W, and Thomason, D. B. (1991) Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. *Physiol. Rev.*, 71: 541-585.

- Bor-Küçükataç, M., Wenby, R. B., Meiselman, H. J., and Ba kurt, O. K. (2003) Effects of nioxide on red blood cell deformability. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 284: 1577–1584.
- Botros, F. T., and Navar, G. L. (2006) Interaction between endogenously produced carbon monoxide and nitric oxide in regulation of renal afferent arterioles. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physio.*, 10.1152.
- Bouix, D., Peyreigne, C., Raynaud, E., Monnier, J. F., Micallef, J. P., and Brun, J. F. (1998) Relationships among body composition, hemorheology and exercise performance in rugbymen. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 19: 245–254.
- Boyer, E. W., and Shannon, M. (2005) The serotonin syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 352: 1112-1120.
- Boylan, J. W., Van Liew, J. B., and Feig, P. U. (1991) Inverse changes in erythroid cell volume and number regulate the hematocrit in newborn genetically hypertensive rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 88(21): 9848-9852.
- Böger, R. H., Bode-Böger, S. M., and Frölich, J. C. (1996) The L-arginine- nitric oxide pathway: role in atherosclerosis end therapeutic implications. *Atherosclerosis.*, 127, 1-11.
- Branch, J. D., Pate, R. R., Bourque, S. P., Convertino, V. A., Durstine,, J. L., and Ward, D. S. (1999) Exercise training and intensity does not alter vascular volume responses in women. *Aviat. Space Environ. Med.*, 70(11): 1070-1076.
- Brister, N. W., Barnette, R. E., Schartel, S. A., and McClurken, J. B. (1991) Isradipine for treatment of acute hypertension after myocardial revascularization. *J. Alpern. Critic Care Med.*, 19: 334-338.
- Brooks, G. A., and Mercier, J. (1994) Terapötik Egzersizler. Editörler: Gürsel, Y., Beyazova, M., ve Kutsal, Y. G. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, *Ankara: Güne Kitabevleri*, 2000: 909-930.
- Brouard, S., Otterbein, L. E., Anrather, J., Tobiasch, E., Bach, F. H., Choi A. M. K., and Soares M. P. (2000) Carbon Monoxide Generated by Heme Oxygenase 1 Suppresses Endothelial Cell Apoptosis. *J. Exp. Med.*, 1015–1025.
- Brun, J.F., Supparo, I., Fons, C., El Bouhmadi, A., and Orsetti, A. (1994) Low values of blood viscosity and erythrocyte aggregation are associated with lower increases in blood lactate during submaximal exercise. *Clin. Hemorheol.*, 14: 105–116.
- Brun, J. F., Monnier, J.F., Raynaud, E., Micallef, J. P. and Orsetti, A. (1996) Erythrocyte disaggregability is reduced during submaximal exercise. *Haemostasis.*, 26, 3.

- Brun, J. F., Khaled, S., Raynaud, E., Bouix, D., Micallef, J.P., and Orsetti, A. (1998) The triphasic effects of exercise on blood rheology: which relevance to physiology and pathophysiology? *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 19: 89-104.
- Brun, J. F. (2002) Exercise hemorheology as a three acts play with metabolic actors: is it of clinical relevance? *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 26(3): 155-174.
- Buckwalter, J. B., and Clifford, P. S. (1999) Autonomic control of skeletal muscle blood flow at the onset of exercise. *Am. J. Physiol.*, 277: H1872-7.
- Burgner, D., Rockett, K., and Kwiatkowski, D. (1999) Nitric oxide and infectious diseases. *Arch. Dis. Child.*, 81:185-188.
- Burke, A. P., Farb, A., Virmani, R., Goodin, J., and Smialek, J. E. (1991) Sports-related and non-sports-related sudden cardiac death in young adults. *Am. Heart J.*, 121 568-575.
- Büyükaf ar, K. (2005) Nitrik oksidin fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. Türk farmakoloji derne i farmakoloji e itim sempozyumları programı nitrik oksidin farmakolojisi, *Mersin seminer özetleri*, Mayıs: 2-20.
- Cabrales, P., and Tsai, A. (2006) Plasma viscosity regulates systemic and microvascular perfusion during acute extreme anemic conditions. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 291:2445-2452.
- Caimi, G., Hoffmann, R., Montana, M., Canino, B., Dispensa, F., Catania, A., and Lo Presti, R. (2003) Haemorheological pattern in young adults with acute myocardial infarction. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 29, 11-18.
- Calver, A., Collier, J., and Vallance, P. (1993) Nitric oxide and cardiovascular control. *Exp. Physiol.*, 78: 303-326.
- Carneiro-Júnior, M. A., Pelúzio, M. C., Silva, C. H., Amorim, P. R., Silva, K. A., Souza, M. O., Castro, C. A., Roman-Campos, D., Prímola-Gomes, T. N., and Natali, A. J. (2010) Exercise training and detraining modify the morphological and mechanical properties of single cardiac myocytes obtained from spontaneously hypertensive rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 43(11), 1042-1046.
- Caru, B., Colombo, E., and Santoro, F. (1992) Regional flow responses to exercise. *Chest.*, 101: 223-225.
- Castelli, W. P. (1992) Epidemiology of triglycerides: A view from Framingham. *Am. J. Cardiol.*, 70: 3H-9H.
- Çelebi G. (1999) Akı kanlar. Biyomedikal Fizik, *zmir: Fakülteler Kitabevi Bari Yayınları*, 3. baskı, s. 65-83.

- Chabanel, A., Schachter, D., and Chien, S. (1987) Increased rigidity of red blood cell membrane in young spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 10(6):603-607.
- Champlain, J., Bouvier, M., and Drolet, G. (1987) Abnormal regulation of the sympathoadrenal system in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65: 1605–1614.
- Chandler, M., and DiCarlo, S. D. (1998) Acute exercise and gender alter cardiac autonomic tonus differently in hypertensive and normotensive rats. *Am. J. Physiol.*, 274: R510-R516.
- Chen, Y. H., Yet, S. F., and Perella, M. A., (2003) Role of heme oxygenase-1 in the regulation of blood pressure and cardiac function. *Exp. Biol. Med.*, 228(5):p 447-453.
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Gren, L. A., Izzo, J. L. J., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T. J, and Roccella, E. J. (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hyperten.*, 42:1206-1252.
- Choi, I. S. (2001) Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *J. Korean Med. Sci.*, 16(3): 253-261.
- Church, T. S. (1998) Effect of exercise on arteriolar blood rheology in health and cardiovascular disease, *Am. H. Journ.*, 1-161s.
- Cicco, G., and Pirrelli, A. (1999) Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 21: 169–77.
- Cicco, G., Carbonara, M. C., Stingi, G. D., and Pirrelli, A. (2001) Cytosolic calcium and hemorheological patterns during arterial hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 24(1): 25-31.
- Connes, P., Bouix, D., Durand, F., Kippelen, P., Mercier, J., Prefaut, C., Brun, J. F., and Caillaud, C. (2004 a) Is hemoglobin desaturation related to blood viscosity in athletes during exercise? *Int. J. Sports. Med.*, 25(8): 569-574.
- Conrad, C. H., Brooks, W. W., Hayes, J. A., Sen, S., Robinson, K. G., and Bing, O. H. (1995) Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation.*, 91(1),161-170.
- Consitt, L. A, Copeland, J. L, and Tremblay, M. S. (2002) Endogenous anabolic hormone responses to endurance versus resistance exercise and training in women. *Sports Med.*, 32(1):1-22.
- Convertino, V. A. (1991) Blood volume: its adaptation to endurance training. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 23: 1338-1348.

- Cooke, J. P., and Dzau, V. (1997) Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu. Rev. Med.*, 48: 489-509.
- Copley, A. L. (1990) Fluid mechanics and biorheology. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 10: 3-19.
- Cordova, A., Gimenez, M., and Escanero, J. F. (1990) Effect of swimming to exhaustion, at low temperatures, on serum Zn, Cu, Mg and Ca in rats. *Physiol. Behav.*, 48(5): 595-598.
- Cosby, K., Partovi, K. S., Crawford, J. H., Patel, R. P.; Reiter, C. D., Martyr, S.; Yang, B. K., Waclawiw, M. A., Zalos, G., Xu, X., Huang, K. T., Shields, H., Kim-Shapiro, D. B., Schechter, A. N.; Cannon, R. O., and Gladwin, M. T. (2003) Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat. Med.*, 1498-1505.
- Covelli, M. M. (2007) Prevalence of Behavioral and Physiological Risk Factors of Hypertension in African American Adolescents. *Pediatric Nursing*, 33(4): 323-331.
- Craig, B. W., Martin, G., Betts, J., Lungren, M., Lambret, V., and Kaiseraver. S. (1991) The influence of training-detraining upon the heart, muscle and adipose tissue of female rats. *Merch. Agein. Dev.*, 57: 49-51.
- Çubukcu, S., Çay, F., Büttün, B., ve Kaçar, C. (2007) Terapötik Egzersizler, Editörler: Arasil, T., Gök, H., Yavuzer, G. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar, *Ankara: Güne Tıp Kitabevleri*, 389-433s.
- De Artinano, A. A., and Gonzalez, L. M. (1999) Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction. *Pharmacological Research*, 2: 113-124.
- De Martinis, J. E. (2004) Management of Clients with Hypertensive Disorders, Ed: Black, J. M., and Hawks, J. H. *Med. Surg. Nursing*, USA, s.1489-1508.
- Deniz, K. (2005) Arteriyel Hipertansiyon, Uzmanlık tezi, *Ankara Üniversitesi Ç Hastalıkları*, Ankara, s. 98.
- Di Bona, G. F., and Kopp, U. C. (1997) Neural control of renal function. *Physiol. Rev.*, 77:76-97.
- Diakowski, W., Grzybek, M., and Sikorski, A. F. (2006) Protein 4.1, a component of the erythrocyte membrane skeleton and its related homologue proteins forming the protein 4.1/FERM superfamily, *Folia Histochem. Cytobiol.*, 44: 231-248.
- Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., McMurray, J. J. V., Ponikowski, P., Poole-Wilson P. A., Stromberg, A., van Veldhuisen D. J., Atar, D., Hoes, A. W., Keren, A., Mebazaa, A., Nieminen, M., Priori, S. G., and Karl Swedberg (2008) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European

- Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. J. Heart Fail.*, 10(10):933-89.
- Ding, Y., McCoubey Jr, W. K., and Maines, M. D. (1999) Interaction of heme oxygenase-2 with nitric oxide donors. Is the oxygenase an intracellular 'sink' for NO? *Eur. J. Biochem.*, 264(3):p854-61.
- Dintenfass, L., and Lake, B. (1976) Exercise fitness, cardiac work and blood viscosity factors in patients and normals. *Eur. Surg. Res.*, 8: 174-184.
- Drussel, J. J., Berthault, M. F., Guiffant, G., and Dufaux, J. (1998) Effects of red blood cell hyperaggregation on the rat microcirculation blood flow. *Acta. Physiol. Scand.*, 163(1): 25-32.
- Dufilho D. M., Astarie, C. M., Pernollet, G., Del Pino, M., Levenson, J., Simon, A., and Devynck, M. A. (1992) Control of the erythrocyte free Ca<sup>2+</sup> concentration in essential hyperten. *Am. Heart Associa.*, 19:167-174.
- Dunbar, C. C. (1992) The antihypertensive effects of exercise training. *NY State J. Med.*, Vol 92, No 6: 250-255s.
- Durante, W., Johnson, F. K., and Johnson, R. A. (2006) Role of Carbon monoxide in cardiovascular function. *J. Cell Mol. Med.*, 10(3):p.672-686.
- El-Sayed, M. S., and Davies, B. A. (1995) Physical conditioning programme does not alter fibrinogen concentration in young healthy subjects. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 27: 485-489.
- El-Sayed, M. S. (1996) Fibrinogen levels and exercise. Is there a relationship? *Sports Med.*, 21:402-408.
- El-Sayed, M. S. (1998) Effects of exercise and training on blood rheology, *Sports Med*, 26 281-292.
- El-Sayed, M. S., Ali, N., and Ali, Z. E. (2005) Haemorheology in exercise and training. *Sports Med.*, 35 (8): 649-670.
- Endo, T., Imaizumi, T., Tawaga, T., Shiramoto, M., Ando, S., and Takeshita, A. (1994) Role of nitric oxide in exercise-induced vasodilation of the forearm. *Circulation.*, 90:2886-90.
- Ernst, E. (1985) Changes in blood rheology produced by exercise. *J. Am. Med. Ass.*, 253: 2962-2963.
- Ernst, E., Daburger, L., and Saradeth, T. (1991) The kinetics of blood rheology during and after prolonged standardized exercise. *Clin. Hemorheol.*, 11: 429-439.



- Ernst, E., Matrai, A., and Aschenbrenner, E. (1985) Blood rheology in athletes. *J.Sports. Med. Phys. Fitness.*, Dec; 25(4): 207-210.
- Fabri, T., Machado, K. B., Rezende, R S., Mercês, L., Vieira, M. A. R., Campagnole-Santos, M. J., Rocha-Vieira, E., and Becker, L. K. (2010) Aquatic And Land Exercise Training Affects Renal Function In Rats Under Isosmotic Volume Expansion. *JEP online.*, 13(2):42-51.
- Fahraeus, R. (1958) The influence of the rouleau formation of the erythrocytes on the rheology of the blood. *Acta. Med. Scand.*, 161: 151-165.
- Fahraeus, R., and Lindqvist, T. (1931) The viscosity of blood in narrow capillary tubes. *Am. J. Physiol.*, 96: 562-568.
- Fehrenbach, E., Niess, A. M., Passek, F., Sorichter, S., Schwirtz, A., Berg, A., Dickhuth, H. H., and Northoff, H. (2003) Influence of different types of exercise on the expression of haem oxygenase-1 in leukocytes. *J. Sports Sci.*, 21(5): 383-389.
- Festing, M. F. W., Gaines, P. O., Cortina, B. M., and Manuel, B. (2002) The Design of Animal Experiments. *The Royal Society of Medicine Press Limited.*, 14 ISBN 1-85315-513-6.
- Fernandes, O. T., Magalhães, F. C., Roque, F. R., Phillips, M. I., and Edilamar, M. (2012) Exercise Training Prevents the Microvascular Rarefaction in Hypertension Balancing Angiogenic and Apoptotic Factors: Role of MicroRNAs-16, -21, and -126. *Hyperten.*, 59:513-520.
- Fisher, D. L. N., and Williams, H. G. (2005) Hypertensive Vascular Disease, (In, D., Kasper, L., eds), 16th Ed, Harrison's Principles of Internal Medicine, USA: The McGraw-Hill Companies, s1463-1481.
- Fleck, S. J., and Kraemer, W. J. (1997) Designing resistance training programs, 2nd ed. Champaign, I. L: *Human Kinetics*, USA: W.B. Saunders Company, 1-275.
- Fonseca, C., Morais, H., Mota, T., Matias, F., Costa, C., Gouveia-Oliveira, A., and Ceia, F. (2004) EPICA Investigators. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur. J. Heart Fail.*, 6(6):795-800, 821-822.
- Fornal, M., Wizner, B., Cwynar, M., Królczyk, J., Kwater, A., Korbut, R. A., and Grodzicki, T. (2013) Association of red blood cell distribution width, inflammation markers and morphological as well as rheological erythrocyte parameters with target organ damage in hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 10. 3233/CH- 131745.
- Förstermann, U., Gath, I., Schwarz, P., Closs, E. I., and Kleinert, H. (1995) Isoforms of nitric oxide synthase-Properties, cellular distribution and expressional control. *Biochem.harmacol.*, 1321-1332.

- Fox, J. P., Beattie J. M., Salih, M. M., Davies, M. K., Littler, W. A., and Murray, R. G. (1988) Silent ischaemia following myocardial infarction: frequency, characteristics and prognosis. *Eur. Heart J.*, 108-13.
- Fregly, M. J. (1984) Effect of an exercise regimen on development of hypertension in rats. *J. Appl. Physiol.*, 56(2): 381-387s.
- Freyburger, G., Larrue, J., and Boisseau, M. R. (1987) Effect of two arachidonic acid metabolites of the white blood cells on red blood cell filterability studied by cell transit-time analysis. (abstr.). *Clin. Hemorheol.*, 7: 536.
- Furchgott, R. F. (1996) The Discovery of Endotheliumderived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *J. Am. Med. Assn.*, 276:1186-1188.
- Furchgott, R. F., and Zawadzki, J. V. (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.*, 27 ;288(5789): 373-376.
- Fujitsuka, S., Koike, Y., Isozaki, A., and Nomura, Y. (2005) Effect of 12 weeks of strenuous physical training on hematological changes. *Mil. Med.*, 170(7):590-594.
- Gacar, N. (t.y.). Antihipertansif ilaçlar. Erişim: 19.03.2008, <http://www.inonu.edu.tr>
- Galea, G., and Davidson, R. J. (1985) Hemorheology of marathon running. *Int. J. Sports Med.*, 6: 136-138.
- Garcia-Pinto, A. B., Matos, V. S., Rocha, V., Moraes-Teixeira, J., and Carvalho, J. J. (2011) Low-Intensity physical activity beneficially alters the ultrastructural renal morphology of spontaneously hypertensive rats. *Clinics.*, 66(5):855-863.
- Gardiner, S. M., Kemp, P. A., Bennett, T., Palmer, R. M. J., and Moncada, S. (1992) Nitric oxide synthase inhibitors cause sustained, but reversible, hypertension and hindquarters vasoconstriction in Brattleboro rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 213: 449-451.
- Gary, W., Kunsman, T., Presses, C. T., and Rodriguez, P. (2000) Carbon Monoxide Stability in Stored Postmortem Blood Samples. *Journal of Analytical Toxicology.*, Vol. 24, October.
- Gatchel, R. J. and Blanchard, E. B. (1993) Psychophysiological Disorders: Research and Clinical Applications. Washington, D.C.: *American Psychological Association*.
- Green, H. J., Coates, G., Sutton, J R., and Jones, S. (1991) Early adaptations in gas exchange, cardiac function and haematology to prolonged exercise training in man. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 63(1): 17-23.
- Gillian, D. M., Panza, J. A., Kilcoyne, C. M., Waclawiw, M. A., Casino, P. R., and Quyyumi, A. A. (1994) Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. *Circulation.*, 90:2853-8.

- Gladden, L. B. (2004) Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J. Physiol.*, 558(1):5-30.
- Gobel, B. O., Schulte-Gobel, A., Weisser, B., Glanzer, K., Vetter, H., and Dusing, R. (1991) Arterial blood pressure correlation with erythrocyte count, hematocrit, and hemoglobin concentration. *Am. J. Hypertens.*, 4: 14-19.
- Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R. F., and Summerville, W. W. (1934) Studies On Experimental Hypertension : The Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal schemia. *J. Exp. Med.*, 59:347-379.
- González, A., Gómez-Arnau, J., and Pensado, A. (1990) Carboxyhemoglobin and pulse oximetry. *Anesthesiology.*, 73(3):573.
- Googfriend, T. L., Elliott, M. E., and Catt, K. J. (1996) Angiotensin receptors and their antagonists. *N. Engl. J. Med.*, 334:1649-1654.
- Gorman, D., Drewry, A., Huang, Y. L., and Sames, C. (2003) The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology.*, 187: 25-38.
- Graham, D., and Rush, J. (2004) Exercise training improves aortic endothelium dependent vasorelaxation and determinants of nitric oxide bioavailability in spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol.*, 96(6), 2088-96.
- Grasii, G., Seravalle, G., Calhoun, D., Bolla, G. B., and Mancia, G. (1992) Physical exercise in essential hypertension. *Chest.*, 101(5): 312-314s.
- Green, D. J., Maiorana. A., O'Driscoll, G., and Taylor R. (2004) Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J. Physiol.*, 561(Pt 1): 1-25.
- Green, H. J., Sutton, J. R., Coates, G., Ali, M., and Jones, S. (1991) Response of red cell and plasma volume to prolonged training in humans. *J. Appl. Physiol.*, Apr; 70(4):1810-1815.
- Grubbs, L. (1993) The critical role of exercise in weight control. *Nurse pract.*, 18: 20-29.
- Guix, F. X., Uribealago, I., Coma, M., and Munoz, F. J. (2005) The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog. Neurobiol.*, 76: 126–152.
- Gu, Qi, Wang, B., Yan-Ping, M., Xiao-Feng, Z., Jian-Dong, L., and Xiao-Ze, W. (2013) Contribution of hydrogen sulfide and nitric oxideto exercise-induced attenuation of aortic remodeling and improvement of endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Mol. Cell. Biochem.*, 375:199–206.
- Gündüz, F., Koçer, G., Ülker, S., Meiselman, H. J., Ba kurt, O. K., ve entürk, Ü. K. (2011) Exercise Training Enhances Flow-Mediated Dilatation in Spontaneously Hypertensive Rats. *Physiol. Res.*, 60: 589-597.

- Gürsel, Y. (2000) Terapötik Egzersizler. Editörler: Beyazova, M., Kutsal, Y. G. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, *Ankara: Güne Kitabevleri*, 909-930.
- Gürcan, N., Erba , D., Ergen, E., Bilgehan, A., DüNDAR, S., Arıcıo lu, ve A., Dikmeno lu. (1998) Changes in blood haemorheological parameters after submaximal exercise in trained and untrained subjects. *N. Physiol. Res.*, 47: 23–27.
- Gustavsson, C. G., Persson, S. U., Larsson, H., and Persson, S. (1994) Changed blood rheology in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Angiology.*, 45, 107-111.
- Guyton, A. C., and Hall, J. E. (1996) Dola ım Sistemi; Basınç, Akım ve Direncin Tıbbi Fizik Prensipleri; Alyuvarlar, Anemi ve Polisitemi. Tıbbi Fizyoloji, , (Çeviri editörleri: Çavuo lu H., Çalayan Ye en B, Aydın Z, Alican ), *Nobel Tıp Kitabevleri*, stanbul, s160-170; s425-433.
- Gyawali, P., Richards, R. S., Hughes, D. L., and Tinley, P. (2013) Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 10.3233-131792.
- Hacıhasano lu, R. (2009) Treatment Compliance Affecting Factors in Hypertension. *Prev. Med. Bull.*, 8(2): 167-172.
- Hacıo lu, G., Yalçın, O., Bor-Küçükataı, M., Özkaya, G., ve Ba kurt, O.K. (2002) Red blood cell rheological properties in various rat hypertension models. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 26(1): 27-32.
- Hadengue, A. L., Del Pino, M., Simon, A., and Levenson, J. (1998) Erythrocyte disaggregation shear stres, sialic acid, and cell aging in humans. *Hypertension.*, 32:324-330.
- Haldane, J. (1895) The Relation of the Action of Carbonic Oxide to Oxygen Tension. *J. Physiol.*, 18;18(3):201-217.
- Hamet, P., Pausova, Z., Adarichev, V., Adaricheva, K., and Tremblay, J. (1998) Hypertension: genes and environment. *J. Hypertens.*, 16(4):397-441.
- Hardeman, M. R., Dobbe, J. G., and Ince, C. (2001) The Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer (LORCA) as red blood cell aggregometer. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 25(1): 1-11.
- Hardeman, M. R., Goedhart, P. T., Dobbe, J. G. G., and Lettinga, K. P. (1994) Laser assisted optical rotational cell analyzer (LORCA): a new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters. *Clin. Hemorheol.*, 14: 605–618.
- Hardeman, M.R., Peters, H.P., and Goedhart, P.T. (1995) Low hematocrit and plasma fibrinogen in trained athletes increase hemorheological tolerance for physical stres. *Biorheology.*, 32: 401.

- Hartung, G. H. (1995). Estimation of Aerobic Capacity from Submaximal Cycle Ergometry in Women. *Med. Sci.Sports Exerc.*, 27 (3), 452-457.
- Harvey, W. (1910) Scientific Papers: Physiology, Medicine, Surgery, Geology, with Introductions, Notes and Illustrations, translated by Willis R. The Harvard Classics. *P. F. Collier and Son*, New York: vol. 38.
- He, J., and Whelton, P. (2000) Selection of Initial Antihypertensive Drug Therapy. *The Lancet.*, 356:1942-1943.
- Hebbel, R. P. (1991) Beyond hemoglobin polymerization: the red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. *Blood.*, 15; 77(2): 214-237.
- Hill, C., Lateef, A. M., Engels, K., Samsell, L., and Baylis, C. (1997) Basal and stimulated nitric oxide in control of kidney function in the aging rat. *Am. J. Physiol.*, 272: 1747-1753.
- History, D. S. (2000) Pathophysiology, clinical presentation and role of hyperbaric oxygen in acute CO poisoning. *Emerg. Med.*, 12: 55-61.
- Hoffman, P., Frieberg, P., Ely, D., and Thoren, P. (1987) Effect of spontaneous running on blood pressure, heart rate and cardiac dimensions in developing and established spontaneous hypertension in rats. *Acta. Physiol. Scand.*, 129(4): 535-542.
- Hollán, S. (1996) Membrane fluidity of blood cells. *Haematologia.*, 27(3):109-127.
- Holloszy, J. O, and Coyle, E. F. (1984) Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J. Appl. Physiol.*, 56:831-838.
- Holm, P. (2000) Nitric oxide and peroxynitrite production by NO-donors and inflammatory cells. *Tampere University Press.*, 951-44-4931-2.
- Hosein, S., Marks, G. S., Brien, J. F., McLaughlin, B. E., and Nakatsu, K. (2002) An extracellular source of heme can induce a significant heme oxygenase mediated relaxation in the rat aorta. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 80(8):p 761-765.
- Hou, S., Xu, R., Heinemann, S. H., and Hoshi, T. (2008) The RCK1 high-affinity Ca<sup>2+</sup> sensor confers carbon monoxide insensitivity to Slo1 BK channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 105(10):p. 4039-43.
- Hull, G. (1997) The influence of Herman Boerhaave. *J. R. Soc. Med.*, 90(9): 512-514.
- Ignarro, L. J. (1993) Nitric oxide-mediated vasorelaxation. *Thrombosis and Haemostasis.*, 70(1): 148-151.
- Ignarro, L. J. (1999) Nitric oxide: a unique endogenous signaling molecule in vascular biology. *Biosci Rep.*, 19: 51-71.

- Iolascon, A., Miraglia del, G. E., Perrotta, S., Alloisio, N., Morle, L., and Delaunay, J. (1998) Hereditary spherocytosis: from clinical to molecular defects. *Hematol.*, 83: 240-257.
- Isbister, J. P. (1994) Blood volume, hematocrit and hemorheology: the interrelationships. *Clin. Hemorheol.*, 14: 305-319.
- Jaggar, J. H, Li, A., Parfenova, H., Liu, J., Umstot, E. S., Dopico, A. M., and Leffler, C. W. (2005) Heme is a carbon monoxide receptor for large-conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels. *Circ. Res.*, 97(8):p 805-812.
- Jaggar, J. H., Leffler, C. W., Cheranov, S. Y., Tcheranova, D., E. S., and Cheng. X. (2002) Carbon monoxide dilates cerebral arterioles by enhancing the coupling of Ca<sup>2+</sup> sparks to Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels. *Circ. Res.*, 91(7) .p 610-617.
- Jenkins, P., and Vincent, B. (1996) Depletion flocculation of nonaqueous dispersions containing binary mixtures of nonadsorbing polymers. Evidence for Nonequilibrium effects. *Langmuir.*, 12: 3107–3113.
- Jennings G. L. (1997) Exercise and blood pressure: walk, run or swim? *J. Hypertens.*, 15: 567-569s.
- Jennings, G. L., Nelson, L., Korner, P., and Esler, M. (1987) The place of exercise in the long term treatment of hypertension. *Nephron.*, 47 (Sppl 1): 30-33s.
- Jin, H. F., Du, J. B., Li, X. H., Wang, Y. F., Liang, Y. F., and Tang, C. S. (2006) Interaction between hydrogen and sulfide / cystathionine gamma-lyase and carbon monoxide / heme oxygenase pathway in aortic smooth muscle cells. *Acta. Pharmacol. Sin.*, 27(12) :p 1561-1566.
- Jin, Y. C., Gam, S. C, Jung, J. H, Hyun, J. S, Chang, K. C, and Hyun, J. S. (2008) Expression and activity of heme oxygenase-1 in artificially induced low-flow priapism in rat penile tissues. *J. Sex. Med.*, 5: 1876-1882.
- Johnson, R. A., Kozma, F., and Colombari, E. (1999) Carbon monoxide: from toxin to endogenous modulator of cardiovascular functions. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 32: 1–14.
- Jönsson, B. G. (1994) Cost-benefit of treating hypertension. *J. Hypertens.*, Sweden, s. 65-70.
- Jootar, S., Chaisiripoomkere, W., Thaikla, O., and Kaewborworn, M. (1992) Effect of running exercise on haematological changes, hematopoietic cells (CFU-GM) and fibrinolytic system in humans. *J. Med. Assoc. Thai.*, 75: 94-98.
- Jubelin, B. C., and Gierman, J. L. (1996) Erythrocytes may synthesize their own nitric oxide. *Am. J. Hypertens.*, 9: 1214-1219.

- Kajimura, M., Shimoyama, M., Tsuyama, S., Suzuki, T., Kozaki, S., Takenaka, S., Tsubota, K., Oguchi, Y., and Suematsu, M. (2003) Visualization of gaseous monoxide reception by soluble guanylate cyclase in the rat retina. *Faseb.*, 17, 506-8.
- Kalyon, T. A. (2000) Spor Hekimli i, Ankara, *Gata Basımevi*, 4-75s.
- Kaplan, G. A., and Keil, J. E (1993) Socioeconomic factor and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulat.*, 88: 1973-1978.
- Kaplan, N. M. (1998a) Primary hypertension: Pathogenesis, in Clinical Hypertension, 7th edition, *Williams & Wilkins*, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo, s41-99.
- Kaplan, N. M. (1998b) Clinical Hypertension, 7th edition, *Williams & Wilkins*, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo, Section 9-12, s281-363.
- Kaplan, N. M. (1998c) Treatment of Hypertension: Drug therapy, in Clinical Hypertension, 7th edition, *William & Wilkins*, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo, s181-265.
- Kaplan, N. M., and Lieberman, E. (1998) Clinical hypertension, 7th edition, *Williams & Wilkins*, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo, s34-98.
- Karuzina, II., Zgoda, V. G., Kuznetsova, G. P., Samenkova, N. F., and Archakov, A. I. (1999) Heme and apoprotein modification of cytochrome P450 2B4 during its oxidative inactivation in monooxygenase reconstituted system. *Free Radical Biol. Med.*, 26 (5-6):p.620-632.
- Katz, A., and Sahlin, K. (1985) Regulation of lactic acid production during exercise. *J. Appl. Physiol.*, 65(2):509-518.
- Kaur, O. K. (1989) Karbonmonoksit Zehirlenmeleri., Uzmanlık Tezi, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı*, Ankara.
- Khan, A. H., Jan, N., Vijay, M., Ramu, E., Tengis, S. P., Staruschenko, A., John R., and Falck, J. D. (2013) Imig Orally Active Epoxyeicosatrienoic Acid Analog Attenuates Kidney Injury in Hypertensive Dahl Salt-Sensitive Rat. *Hypertension Am. heart association.*, 10.1161.
- Kikuchi, G., and Hayashi, N. (1981) Regulation by heme of synthesis and intracellular translocation of delta-aminolevulinat synthase in the liver. *Mol. Cell. Biochem.*, 37(1):p.27-41.

- Kılınç, A., ve Kılınç, K. (2003) Nitrik oksit biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri, *Palme Yayıncılık*, Ankara, 1:68.
- Kim, H. P., Wang, X., Nakao, A., Kim, S. I., Murase, N., Choi, M. E., Ryter, S. W., and Choi, A. M. (2005) Caveolin-1 expression by means of p38beta mitogen-activated protein kinase mediates the antiproliferative effect of carbon monoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 102(32):p 11319-24.
- Kobuchi, Y., Tadanao, I., and Ogiwara, A. (1988) A model for rouleaux pattern formation of red blood cells. *J. Theor. Biol.*, 130: 129-145.
- Kobori, H., Nishiyama, A., Abe, Y., and Navar, L. G. (2003) Enhancement of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats on high salt diet. *Hypertension.*, 41: 592–597.
- Koehler, R. C., and Traystman, R. C. (2002) Cerebrovascular effects of carbon monoxide. *Antioxid. Redox Signal.*, 4(2): 279-290.
- Kohl, H. W., Powell, K. E., Gordon, N. F., Blair, S. N., and Paffenbarger, R. S. Jr. (1992) Physical activity, physical fitness, and sudden cardiac death. *Epidemiol. Rev.*, 1437-1458.
- Konstantinova, E., Ivanova, L., Tolstaya, T., and Mironova, E. (2006) Rheological properties of blood and parameters of platelets aggregation in arterial hypertension. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 35(1-2),135-138.
- Korbut, R., and Gryglewski, R. J. (1996) The effect of prostacyclin and nitric oxide on deformability of red blood cells in septic shock in rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, 47(4): 591-599.
- Korbut, R. A., Madej, J., Adamek-Guzik, T., and Korbut, R. (2003) Secretory dysfunction of vascular endothelium limits the effect of angiotensin converting enzyme inhibitor quinapril on aggregation of erythrocytes in experimental hypertension. *J. Physiol. Pharmacol.*, 54(3): 397-408.
- Kornitzer, M., Dramaix, M., and De Backer, G. (1999) Epidemiology of risk factors for hypertension-Implication for prevention and therapy. *Drugs.*, 57(5): 695- 712.
- Kosaka, H. (1999) Nitric oxide and hemoglobin interactions in the vasculature. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1411: 370-377.
- Koshland, D. E. (1992) The molecule of year. *Science.*, 258: 1861.
- Kraemer, W. J., Adams, K., Cafarelli, E., Dudley, GA., Dooly, C., Feigenbaum, M. S., Fleck, S. J, Franklin, B., Fry, A. C., Hoffman, J. R., Newton, R. U., Potteiger, J., Stone, M. H., Ratamess, N. A., and Triplett-McBride, T. (2002) American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults,



- American College of Sports Medicine. *Med. and Sci. in Sports and Exercise.*, 34(2):364-380.
- Kundu, S., and Rao, J. P. (2008) The story of spontaneously hypertensive rat (SHR): A Review. *Al. Ameen J. Med. Sci.*, 1(1), 65-66.
- Kuyumcu, A., Düzgün, A. P., Ozmen, M. M., and Besler, H. T. (2004) The role of nitric oxide in trauma and infection. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.*, 10(3):149-159.
- Laskowski, E. R. (2000) Concepts in sports medicine. In: Braddom, R. L., Buschbacher, R. M., Dumitru, D., Johnson, E. W., Matthews, D. J. editors. *Physical Medicine and Rehabilitation*, 2nd edition. USA: W.B. Saunders Company, 957-984s.
- Lauer, T., Kleinbongard, P., and Kelm, M. (2002) Indexes of NO bioavailability in human blood. *News Physiol. Sci.*, 17: 251-255.
- Lee, A., Craig, B. W., Lucas, J., Pohlman, R., and Stelling, H. (1990) The effect of endurance training, weight training, and a combination of endurance and weight training upon the blood lipid profile of young male subjects. *J. Appl. Sports Sci. Res.*, 4: 68-75.
- Lee, C. Y., and Yen, M. H. (2009) Nitric oxide and carbon monoxide, collaborative and competitive regulators of hypertension. *Chang Gung Med. J.*, 32(1):12-21.
- Leeuwenhoeck, V. A. (1702) Concerning the circulation and stagnation of the blood in the tadpoles, Philos. Transactions, London 22: 447-455.
- Leffler, C. W., Balabanova, L., Fedinec, A. L., and Parfenova, H. (2005) Nitric oxide increases carbon monoxide production by piglet cerebral microvessels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 289(4):p H1442-7.
- Leffler, C. W., Balabanova, L., Fedinec, A. L., Waters, C. M., and Parfenova, H. (2003) Mechanism of glutamate stimulation of CO productions in cerebral microvessels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 285(1):p H74-80.
- Leffler, C. W., Balabanova, L., Fedinec, A. L., Waters, C. M., and Parfenova, H. (2003a) Regulation of CO production in cerebral microvessels of newborn pigs. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 285(1):p. H292-7.
- Leffler, C. W., Parfenova, H., and Jaggar, J. H. (2011) Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 301(1):p. H1-H11.
- Lehnen, A. M., Leguisamo, N. M., Pinto, G. H., Markoski, M. M., De Angelis, K., Machado, U. F., and Schaan, B. (2010) The beneficial effects of exercise in rodents are preserved after detraining: a phenomenon unrelated to GLUT4 expression. *Cardiovasc. Diabetol.*, 28,9:67.

- Lemon, R., and Dunnett, S. B. (2005) Surveying the literature from animal experiments. *BMJ*, 330:977-8.
- Letcher, R. L., Pickering, T. G., Chien, S., Laragh, J. H. (1981) Effects of exercise on plasma viscosity in athletes and sedentary normal subjects. *Clin. Cardiol.*, 4: 172179.
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., and Collins, R., (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.*, 360,1903-13.
- Li, H., and Förstermann, U. (2000) Nitric oxide in the pathogenesis of vascular diseases. *J. Pathol.*, 190, 244254.
- Lipowsky, H. H. (2005) Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirc.*, 12: 5-15.
- Lloyd-Jones, D. M., and Bloch, K. D. (1996) The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu. Rev. Med.*, 47: 365-375.
- Lominadze, D., Dean, L., Schuschke, D. A., Joshua, I. G., and William, L. D. (2002) Increased ability of erythrocytes to aggregate in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens.*, 24(5): 397.
- London, M. (1997) The role of blood rheology in regulating blood pressure. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 17: 93-106.
- Lowe, G. D. (2005) Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J. Thromb. Haemost.*, 3: 1618-1627.
- Lowe, G. D. O., and Barbenel, J. C. (1988) Plasma and blood viscosity, in Clinical Blood Rheology, Vol 1, (Lowe, G.D.O., Eds.), *FL: CRC Press; Boca Raton*, s11-44.
- Lowe, G. D. O., Rumley, A., Whincup, P. H., and Danesh, J. (2002) Hemostatic and rheological variables and risk of cardiovascular disease. *Semin. Vasc. Med.*, 2: 429-439.
- Lowe, G. D. O., Smith, W. C. S., Tunstall-Pedoe, H., Crombie, I. K., Lennie, S. E., Anderson, J., and Barbenel, J. C. (1988) Cardiovascular risk and hemorheology. Results from the Scottish Heart Study and the MONICA Project, Glasgow. *Clin. Hemorheol.*, 8: 517-524.
- Lüthy, J., and Schlatter, C. (1983) Biogene Amine in Lebensmitteln: Zur Wirkung von Histamin, Tyramin und Phenylethylamin auf den Menschen. *Springer-Verlag.*, s. 439-443.
- MacDonnell, S. M., Kubo, H., Crabbe, D. L., Renna, B. F., Reger, P. O., Mohara, J., Smithwick, L. A., Koch, W. J., Houser, S. R., and Libonati, J. R. (2005) Improved myocardial beta-adrenergic responsiveness and signaling with exercise training in hypertension. *Circulation.*, 111: 3420-3428.

- Mahler, D. A., Froelicher, V. F., Miller, N. H., Kenney, T., and York, D. Y. (1995) General Principles of Exercise Prescription. In: Kenney, W. L., Humphrey, R. H., Bryant, C. X. editors. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, *USA: Lippincott Williams and Wilkins*, 153-177s.
- Maines, M. D., Trakshel, G. M., and Kutty, R. K. (1986) Characterization of two constitutive forms of rat liver microsomal heme oxygenase. Only one molecular species of the enzyme is inducible. *J. Biol. Chem.*, 261(1):p 411-9.
- Malinski, T. The vital role of nitric oxide. <http://www2.oakland.edu/oujournal/files/Malinski.pdf> adresinden 07.02.2006 tarihinde ulağılmı tr.
- Manetta, J., Brun, J. F., Micallef, J. P., and Orsetti, A. (1996) Hemorheologic effects of a 3 months specific training in elite cyclists. (abstr.), *Haemostasis*, 26: 3.
- Mansoor, G. A., White, W. B., McCabe, E. J., and Giacco, S. (2000) The relationship of electronically monitored physical activity to blood pressure, heart rate and the circadian blood pressure profile. *Am. J. Hyperten.*, 13: 262-267.
- Marazioti, A., Bucci, M., Coletta, C., Vellecco, V., Baskaran, P., Szabó, C., Cirino, G., Marques, A. R., Guerreiro, B., Gonçalves, A. M. L., Seixas, J. D., Beuve, A., Romão, C. C., and Papapetropoulos, A. (2011) Inhibition of Nitric Oxide- Stimulated Vasorelaxation by Carbon Monoxide-Releasing-Inhibition of Nitric Oxide Molecules. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 10.1161.
- Marin, J., and Rodriguez-Martinez, M. A. (1997) Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. *Pharmacol. Ther.*, 75: 111-134.
- Marks, G. S., Brien, J. F., Nakatsu, Kanji., and McLaughlin, B. E. (1991) Does carbon monoxide have a physiological function? *Trends pharmacol. sci.*, 12(5): 185-188.
- Martins e Silva, J. (1988) Blood rheological adaptation to physical exercise. *Rev. Port.Hemorreol.*, 2: 63-67.
- Mary, A., Modat, G., Gal, L., and Bone, C. (1989) Leukotriene B4 decreases red Cell deformability as assessed by increased filtration index. *Clin. Hemorheol.*, 9: 209-217.
- Mateo, A. O., and de Artinano, M. A. (2000) Nitric oxide reactivity and mechanisms involved in its biological effects. *Pharmacol. Res.*, 42: 421-427.
- Matsuda, M. (2003) Exercise causes a tissue-specific change of NO production in the kidney and lung. *J. Appl. Physiol.*, 94: 60-68.

- Maulik, N., Engelman, D. T., Watanabe, M., Engelman, R. M., and Das, D. K. (1996) Nitric oxide—a retrograde Messenger for carbon monoxide signaling in ischemic heart. *Mol. Cell Biochem.*, 157(1-2): 75-86.
- May, B. K., Bhasker, C. R., Bawden, M. J., and Cox, T. C. (1990) Molecular regulation of 5-amino synthase. Disease related to heme biosynthesis. *Mol. Biol. Med.*, 7(5): 405-421.
- McCoubrey Jr, W. K., Huang, T. J., and Mains, M. D. (1997) Isolation and characterization of a cDNA from the rat brain that encodes hemoprotein heme oxygenase-3. *Eur. J. Biochem.*, 247(2): 725-732.
- Mchedlishvili, G., Gobejishvili, L., Beritashvili, N. (1993) Effect of Intensified Red Blood Cell Aggregability on Arterial Pressure and Mesenteric Microcirculation. *Microvascular Research*, Vol. 45, Issue 3, s. 233–242.
- Meiselman, H. J. (1993) Red blood cell role in RBC aggregation: 1963– 1993 and beyond. *Clin. Hemorheol.*, 13: 575-592.
- Meiselman, H. J. (1999) Hemorheologic alterations in hypertension: chicken or egg? *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 21 195-200.
- Melo, R., Martinho, E., and Michelini, L. (2003) Training-Induced, Pressure-Lowering Effect in SHR Wide Effects on Circulatory Profile of Exercised and Nonexercised Muscles. *Hypertension.*, 42(2), 851-857.
- Messina, E.J., D., Koller, S. A., Wolin, M. S., and Kaley, G. (1994) An increase in oxygen tension evokes arteriolar constriction by inhibiting endothelial prostaglandin synthesis. *Microvasc. Res.*, 48 151–160.
- Miall, W. E., and Oldham, P. D. (1958) Factors influencing arterial blood pressure in the general population. *Clin. Sci.*, 17: 409-444s.
- Mitchell, J. B., Costill, D. L., Houmard, J. A., Flynn, M. G., Fink, W. J., and Beltz, J. D. (1990) Influence of Carbohydrate Ingestion on Counterregulatory Hormones During Prolonged Exercise. *Int. J. Sports Med.*, 10.1055/s-2007-1024758.
- Miyauchi, T., Maeda, S., Iemitsu, M., Kobayashi, T., Kumagai, Y., Yamaguchi, I., Mizutani, T., and Syon, A. J. (1996) Clinical applications of nitric oxide. *Chest.*, 110: 506- 524,.
- Mogensen, C. E. (2000) Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and NIDD. The candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.*, 321:1440-4.
- Mohandas, N. (1992) Molecular basis for red cell membrane viscoelastic properties. *Biochem. Soc. Trans.*, 20: 776-782.

- Mohandas, N., Chasis, J.A., and Shohet, S. B. (1983) The influence of membrane skeleton on red cell deformability, membrane material properties, and shape. *Semin. Hematol.*, 20: 225-242.
- Mohandas, N., and Chasis, J. A. (1993) Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin. Hematol.*, 30: 171-192.
- Moncada, S. (1999) Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J. R. Soc. Med.*, 92: 164-169.
- Moncada, S., and Higgs, A. (1993) The L-arginine-nitric oxide pathway. *The New Eng. J. of Med.*, 2002-2012.
- Moncada, S., Palmer, R. M. J., and Higgs, E. A. (1991) Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, 109-142.
- Moraes-Teixeira, J. De. A., Félix, A., Fernandes-Santos, C., Moura, A. S., Mandarim-de-Lacerda, C. A., and de Carvalho, J. J. (2010) Exercise training enhances elastin, fibrillin and nitric oxide in the aorta wall of spontaneously hypertensive rats. *Exp. Mol. Pathol.*, 89(3), 351-357.
- Morita, T., and Kourembanas, S. (1995) Endothelial cell expression of vasoconstrictors and growth factors is regulated by smooth muscle cell-derived carbon monoxide. *J. Clin. Invest.*, 96(6): 32804-9.
- Morita, T., Perrella, M. A., Lee, M. E., and Kourembanas, S. (1995) Smooth muscle cell-derived carbon monoxide is a regulator of vascular c GMP. *Proc, Natl, Acad, Sci, U S A.*, 92(5): 1475-9.
- Moser, M. (2005) Are Lifestyle Interventions in the Management of Hypertension Effective? How Long Should You Wait Before Starting Specific Medical Therapy? An Ongoing Debate. *J. of Clin. Hypertension.*, 7(6):324-326.
- Moser, M., Franklin, S.S., and Handler, J. (2007). The Nonpharmacologic Treatment of Hypertension: How Effective Is It? An Update. *J. of Clin. Hypertension.*, 9(3): 209-216.
- Moss, M. B., Brunini, T. M. C., De Moura, R. S., Novaes-Malagris, L. E., Roberts, N. B., Ellory, J. C., Mann, G. E., and Mendes, R. A. C. (2004) Diminished l-arginine bioavailability in hypertension. *Clin sci.*, 107: 391-397.
- Mujika, L., and Padilla, S. (2000) Detraining, loss of training-induced physiological and performance adaptations. Part I: short term insufficient training stimulus. *Sports Med.*, 30:79-87.

- Mulvany, M. J. (1991) Are vascular abnormalities a primary cause or secondary consequence of hypertension? *Hyperten.*, 18 : 52–57.
- Muravyov, A. V., Draygin, S. V., Eremin, N. N., and Muravyov, A. A. (2002) The microrheological behavior of young and old red blood cells in athletes. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 26(3): 183-188.
- Ndisang, J. F., Tabien, H. E., and Wang, R. (2004) Carbon monoxide and hypertension . *J. Hyperten.*, 22(6): 1057-1074.
- Ndisang, J. F., Zhao, W., and Wang, R. (2002) Selective regulation of blood pressure by heme oxygenase-1 in hypertension. *Hyperten. F*, 40(3): 315-321.
- Nelson, L., Jennings, G. L., Esler, M. D., and Korner, P. I. (1986) Effects of changing levels of physical activity on blood pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet.*, 2(8505):473-476s.
- Németh, N., Kiss, F., Furka, I., and Mikó, I. (2013) Hemorheological investigations in experimental surgery. *Magy Seb.*, 10.1556.
- Neto, O. B., Abate, D. T. R. S., Júnior, M. M., Mota, G. R., Orsatti, F. L., Rossi, S., Renata, C., Reis, M. A., and Dias da Silva, V. J. (2013) Exercise Training Improves Cardiovascular Autonomic Activity and Attenuates Renal Damage in Spontaneously Hypertensive Rats. *J. of Sports Sci. and Medi.*, 12, 52-59.
- Neu, B., and Meiselman, H. J. (2002) Depletion-Mediated Red Blood Cell Aggregation in Polymer Solutions. *Biophys. J.*, 83: 2482-2490.
- Neuhaus, D., and Gaehtgens, P. (1994) Haemorheology and long term exercise. *Sports Med.*, 18(1): 10-21.
- Nevin, B. J., and Broadley, K. J. (2002) Nitric oxide in respiratory diseases. *Pharmacol Ther.*, 95: 259 – 293.
- Nicklas, B. J., Hackney, A. C., and Sharp, R. L. (1989) The menstrual cycle and exercise: performance, muscle glycogen, and substrate responses. *Int. J. Sports Med.*, 10(4): 264-9.
- O uz, ., ve Sevim, Y. (1992). Elit Türk Hentbol Oyuncularının Bazı Kondisyonel De erlerinin Ölçümü ve Yabancı Ülke Sporcuları le Kar ıla tırılması, Spor Bilimleri II.Ulusal Kongresi Bildirileri, *Spor Bilimleri ve Teknolojisi Yüksekokulu Yayını*, Yayın no.3, Ankara, s. 272 – 276.
- Okamoto, A. K. (1963) Development of a strain of spontaneously hypertensive rat. *Jap. Circ. J.*, 27, 282-293.

- Omaye, S. T. (2003) Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxico.*, 180(2): 139-150.
- Otterbein, L. E., Hedblom, A., Harris, C., Csizmadia, E., Gallo, D., and Wegiel, B. (2011) Heme oxygenase-1 and carbon monoxide modulate DNA repair through ataxia-telangiectasia mutated (ATM) protein. *PNAS.*, 10-1073.
- Pal, R. (2003) Rheology of concentrated suspensions of deformable elastic particles such as human erythrocytes. *J. Biomech.*, 36(7):981-989.
- Palmer, R. M., Ferrige, A. G., and Moncada, S. (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.*, 327(6122):524-526.
- Panza, J. A., Casino, P. R., Kilcoyne, C. M., and Quyyumi, A. A. (1993) Role of endothelium derived nitric oxide in the abnormal endothelium dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation.*, 87:1468-1474.
- Patel, R. P. (2000) Biochemical aspects of the reaction of hemoglobin and NO: implications for Hb-based blood substitutes. *Free Radic. Biol. Med.*, 28: 1518-1525.
- Pavlik, G. (1985) Effects of physical training and detraining on resting cardiovascular parameters in albino rats. *Acta. Physiol. Hung.*, 66(1), 27-37.
- Perez, G. J., Boney, A. D, and Nelson, M. T. (2001) Micromolar Ca (2+) from sparks activates Ca (2+) –sensitive K (+) channels in rat cerebral artery smooth muscle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 281(6): 1769-1775.
- Pescatello, L. S., Franklin, B. A., Fagard, R., Farquhar, W. B., Kelley, G. A., and Ray, C. A. (2004) American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 36, 533-553.
- Petrache, I., Otterbein, L. E., Alam, J., Wiegand, G. W., and Choi A. M. K. (2000) Heme oxygenase-1 inhibits TNF-A-induced apoptosis in cultured fibroblasts. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 278: L312–L319.
- Petrov, V., Amery, A., and Lijnen, P. (1994) Role of cyclic GMP in atrial-natriuretic peptide stimulation of erythrocyte Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange. *Eur. J. Biochem.*, 221: 195-199.
- Petrov, V., and Lijnen, P. (1996) Regulation of human erythrocyte Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange by soluble and particulate guanylate cyclase. *Am. J. Physiol.*, 271: 1556-1564.
- Peyreigne, C., Bouix, D., Micallef, J.P., Mercier, J., Bringer, J., Préfaut, C., and Brun, J. F. (1998) Exercise-induced growth secretion and hemorheology during exercise in elite athletes. *Clin. Hemorheol.*, 19: 169-176.

- Pinto, Y. M., Paul, M., and Ganten, D. (1998) Lessons from rat models of hypertension: from Goldblatt to genetic engineering. *Cardiovasc. Res.*, 39(1), 77-88.
- Pirrelli, A. (1999) Arterial hypertension and hemorheology. What is the relationship? *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 21(3-4): 157-160.
- Plasenzotti, R., Stoiber, B., Poschb, M., and Windberger, U. (2004) Red blood cell deformability and aggregation behaviour in different animal species. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 31: 105–111.
- Pluim, B. M., Zwinderman, A. H., van der Learse, A., and Van Der Wall, E. E. (1999) The athlete's heart: a metanalysis of cardiac structure and function. *Circulation.*, 100:336-344.
- Pohl, U., and Busse, R. (1989) Hypoxia stimulates release of endothelium-derived relaxant factor. *Am. J. Physiol.*, 256: 1595-1600.
- Prasad, D. S., and Das, B. C. (2009) Physical inactivity: A cardiovascular risk factor. *Indian J. Med. Sci.*, 63:33-34.
- Pries, A. R., Reglin, B., and Secomb, T. W. (2001) Structural adaptation of microvascular networks: functional roles of adaptive responses. *Am. J. Physiol.*, 281: 1015-1025.
- Pries, A. R., and Secomb, T. W. (2003) Rheology of the microcirculation. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 29: 143-148.
- Prisco, D., Paniccchia, R., Bandinelli, B., Fedi, S., Cellai, A. P., Liotta, A. A., Gatteschi, L., Giusti, B., Colella, A., Abbate R., and Gensini, G. F. (1998) Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted exercise. *Thromb. Res.*, 89: 73-78.
- Qiu, W., Kass, D. A., Hu, Q., and Ziegelstein, R. C. (2001) Determinants of shear stress-stimulated endothelial nitric oxide production assessed in real-time by 4,5-diaminofluorescein fluorescence. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 286: 328-335.
- Radegran, G., and Saltin, B. (1999) Nitric oxide in the regulation of vasomotor tone in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 276: H1951-1960.
- Radomski, J. W., Dursun, S. M., Reveley, M. A., and Kutcher, S. P. (2000) An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med. Hypotheses.*, 55: 218 – 224
- Ramplung, M. W., Meiselman, H. J., Neu, B., and Baskurt, O. K. (2004) Influence of cell specific factors on red blood cell aggregation. *Biorheo.*, 41: 91-112.
- Reid, C.M., and Thrift, A. G. (2005) Hypertension 2020: Confronting Tomorrow's Problem Today. *Clin. and Exp. Pharma. and Physio.*, 32:374-376.



- Reinhart, W. H., Staubli, M., and Straub, P. W. (1983) Impaired red cell filterability with lamination of old cells during a 100-km race. *J. Appl. Physiol.*, 54: 827-830.
- Ren, Y., D'Ambrosio M. A., Wang, H., Falck, J. R., Peterson, E. L., Garvin, J. L., and Carretero, O. A. (2012) Mechanisms of carbon monoxide attenuation tubuloglomerular feed back. *Hypertension.*, 59(6): 1139-44.
- Roberto, Z., and Baylis, C. (1998) Chronic nitric oxide inhibition model six years on. *Hypertension.*, 32(6): 958-964.
- Rhodes, M. A., Carraway, M. S., Piantadosi, C. A., Reynolds, C. M., Cherry, A. D., Wester, T. E., Natoli, M. J., Massey, E. W., Moon, R. E., and Suliman, H. B. (2009) Carbon monoxide, skeletal muscle oxidative stress, and mitochondrial biogenesis in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 297(1):H392-399.
- Rodrigues, A. C., de Melo Costa, J., Alves, G. B., Ferreira da Silva, D., Picard, M. H., Andrade, J. L, Mathias, W. Jr, and Negrão C. E. (2006) Left ventricular function after exercise training in young men. *Am. J. Cardiol.*, 97:1089–1092.
- Root, P. (2004) Chemical, biochemical, and physiological aspects of nitric oxide, S-nitrosothiols and protein disulfide isomerase, *Windsor University*, 1-212.
- Ross, J. J (1990) Cardiovascular System: Heart failure, hypertrophy, and other abnormal cardiovascular states, in Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice, *Williams & Wilkins*, 12th edition, 315-318s.
- Ross, J., and Schmid-Schönbein, G. (1990) Dynamics of the peripheral circulation, in Physiological Basis of Medical Practice, (West, J.B., Eds.), *MD: Williams & Wilkins; Baltimore*, s138-158.
- Ruetter, C. A., Barry, B. K., McNamara, D. B., Gruetter, D. Y., Kadowitz, P. J., and Ignarro, L. J. (1979) Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosoamine. *J. Cyclic Nucleotide Protein Phosphoryl. Res.*, 5: 211-224.
- Rupp, J. C. (2001) Exercise Physiology, In: Roitman J. L, Bibi, K. W, Thompson, W. R, eds. ACSM health fitness certification review, Philadelphia: *Lippincott Williams&Wilkins*.
- Rupp, J. C. (2005) Exercise Physiology. In: Roitman, J. L., Bibi, K. W., Thompson, W. R., eds. ACSM health fitness certification review, Philadelphia, *Lippincott Williams&Wilkins*.
- Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Appel, L. J., Bray, G. A., and Harsha, D. (2001). Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *The N. Eng. J. of Med.*, 344(1), 3-10.

- Sakuma, I., Shundo, H., Togashi, H., Yoshioka, M., Saito, H., Nakamura, T., Fujioka, Y., Kitabatake, A., and Levi, R. (1994) A chronic model of hypertension with increased sympathetic drive in the rat by inhibition of nitric oxide synthase, in *Biology of Nitric Oxide-3. Physiological and clinical aspects*, **Portland Press.**, s. 245-247.
- Saldanha, C., Sargento, L., Monteiro, J., Perdigão, C., Ribeiro, C., and Martins-Silva, J. (1999) Impairment of the erythrocyte membrane fluidity in survivors of acute myocardial infarction. A prospective study. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 20(2):111-116.
- Schechter, A. N., Cannon III, R. O., and Gladwin, M. T. (2003) Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat. Med.*, 9: 1498-1505.
- Scheinkestel, C. D., Bailey, M., Myles, P. S., Jones, K., Cooper, D. J., Millar, I. L., and Tuxen, D. V. (2000) Hyperbaric or Normobaric Oxygen for Acute Carbon Monoxide Poisoning: A Randomised Controlled Clinical Trial. *Undersea Hyperb. Med.*, 163-164.
- Schenk, J., and McNeill, J. H. (1992) The pathogenesis of DOCA-salt hypertension, *J. of Pharmaco. and Toxicol. Methods*, Canada, s161-170
- Schindler, H., and Bogdan, C. (2001) NO as a signaling molecule: effects on kinases. *Int. Immunopharmacol.*, 1: 1443-1455.
- Schols, H. (1997) Pharmacological aspects of calcium channel blockers. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 10: 869-872.
- Seto, C. (2005) Basic principles of exercise training. In: O'Connor F, Sallis R, eds. *Sports Med.: just the facts*. New York: McGraw-Hill, s. 105.
- Shamloul, R. (2009) The potential role of the heme oxygenase/carbon monoxide system in male sexual dysfunctions. *J. Sex. Med.*, 6: 324-333.
- Shepherd, R. E., Kuehne, M. L., Kenno, K. A., Durstine, J. L., Balon, T. W., and Rapp, J. P. (1982) Attenuation of blood pressure increases in Dahl salt-sensitive rats by exercise. *J. Appl. Physiol.*, 52(6): 1608-1613.
- Sherman, D. L. (2000) Exercise and endothelial function. *Coron. Artery. Dis.*, 11,117-22.
- Silva, D. M. R., Gomes-Filho, A., Olivon, V. C., Santos, T. M. S., Becker, L. K., Santos, R. A. S., and Virginia, S. (2011) Swimming training improves the vasodilator effect of angiotensin-(1-7) in the aorta of spontaneously hypertensive rat. *Appl. Physiol.*, 10.1152.
- Sjogaard, S., Adams, R. P., and Saltin, B. (1985) Water and ion shifts in skeletal muscle of humans with intense dynamic knee extension. *Am. J. Physiol.*, 248: 190-196.

- Skinner, P., Kopecky, L., Seburg, S., Roth, T., Eich, J., and Lewis, N. M. (2001) Development of a medical nutrition therapy protocol for female collegiate athletes. *J. Am. Diet Assoc.*, 101: 914-917.
- Small, M. P., Murray, D. L., Mealing, C. L., Poulter, G. A., Durkin, M. O., Jon, P., and Stanimirovic, D. B. (1998) Evidence that functional glutamate receptors are not expressed on rat or human cerebrovascular endothelial cells. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 18(4) : 396-406.
- Smith, J.A. (1995) Exercise, training and red blood cell turnover. *Sports Med.*, 19: 931.
- Starzyk, D., Korbut, R., and Gryglewski, R. J. (1997) The role of nitric oxide in regulation of deformability of red blood cells in acute phase of endotoxaemia in rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, 48(4):731-735.
- Starzyk, D., Korbut, R., and Gryglewski, R. J. (1999) Effects of nitric oxide and prostacyclin on deformability and aggregability of red blood cells of rats ex vivo and in vitro. *J. Physiol. Pharmacol.*, 50: 629-637.
- Stec, D. E., Drummond, H. A., Vera, T., (2008) Role of carbon monoxide in blood pressure regulation. *Hyperten.*, 51:597-604.
- Stephenson, L. A., and Kokla, M. A. (1988) Plasma volume during heat stress and exercise in women. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 57: 373-381.
- Sternbach, G. L., Varon, J., and Bernard, C. (2003) On the origin of carbon monoxide poisoning. *Resuscita.*, 58, 127-130.
- Stoiber, B., Zachb, C., Izaya, B., and Windberger, U. (2005) Whole blood, plasma viscosity, and erythrocyte aggregation as a determining factor of competitiveness in Standard bred trotters. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 32: 31-41.
- Stoltz, J. F., Singh, M., and Riha, P. (1999) Hemorheology in Practice, *IOS Pres*, Amsterdam, s. 128.
- Stuart, J., and Nash, G. B. (1990) Red cell deformability and haematological disorders. *Blood Rev.*, 4: 141-147.
- Stuehr, D. J. (1997) Structure-function aspects in the nitric oxide synthases. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 37: 339-359.
- Stuehr, D. J., Cho, H. J., Kwon, N. S., Wiese, M. F., and Nathan, C. F. (1991) Purification and characterization of the cytokine-induced macrophage nitric oxide synthase: an FAD-and FMN-containing flavoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 88: 7773-7777.
- Sturza, A., Leisegang, M. S., Babelova, A., Schröder, K., Benkhoff, S., Loot, A. E., Fleming, I., Schulz, R., Muntean, D. M., and Brandes, R. P. (2013) Monoamine

- oxidases are mediators of endothelial dysfunction in the mouse aorta. *Hyperten.*, 10:1161.
- Suematsu, M., Suzuki, H., Tamatani, T., Iigou, Y., DeLano, F. A., Miyasaka, M., Forrest, M. J., Kannagi, R., Zweifach, B. W., Ishimura, Y., and Schmid-Schonbein, G. W. (1995) Impairment of selectin-mediated leukocyte adhesion to venular endothelium in spontaneously hypertensive rats. *J. Clin. Invest.*, 96(4): 2009-2016.
- Sun, Z. J., and Zhang, Z. E. (2005) Historic perspectives and recent advances in major animal models of hypertension. *Acta. Pharmacol. Sin.*, 26:295-301.
- Sun, M.-W., Mei-Fang, Z., Jun, G., Feng-Lei, Q., Jian-Zhong, G., and Hong, C. (2008) Effects of Different Levels of Exercise Volume on Endothelium-Dependent Vasodilation: Roles of Nitric Oxide Synthase and Heme Oxygenase. *Hyperten. Res.*, 31: 805–816.
- Suzuki, H., Schmid-Schönbein, G. W., Suematsu, M., DeLano, F. A., Forrest, M. J., Miyasaka, M., and Zweifach, B. W. (1994) Impaired leukocyte-endothelial cell interaction in spontaneously hypertensive rats. *Hyperten.*, 24(6):719-727.
- Szygula, Z. (1990) Erythrocytic system under the influence of physical exercise and training. *Sports Med.*, 10: 181-197.
- entürk, U.K., Gündüz, F., Kuru, O., Aktekin, M.R., Kipmen, D., Yalcın, O., Bor Küçükataş, M., Ye ilkaya, A., ve Ba kurt, O. K. (2001) Exercise-induced oxidative stress affects erythrocytes in sedentary rats but not exercise-trained rats. *J. Appl.Physiol.*, 91: 1999-2004.
- Taddei, S., Mattei, P., Viridis, A., Sudano, I., Ghiadoni, L., and Salvetti, A. (1994) Effect of potassium on vasodilation to acetylcholine in essential hypertension. *Hyperten.*, 23: 485-90.
- Taddei, S., Viridis, A., Mattei, P., Ghiadoni, L., Fasolo, Ciro B., Sudano, I., and Salvetti, A., (1997) Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *Hyperten.*, 29:736-43.
- Tanindi, A., Topal, F. E., Topal, F., and Celik, B. (2012) Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood Press.*, 21(3):177-81.
- Teillet, T., Pilardeau, P., Libercier, P., Vaysse, J., and Hermant, J. L. (1991) Variation des protéines plasmatiques pendant un exercice de courte durée. *Sci. Sports.*, 6: 173-178.
- Telezhkin, V., Brazier S. P., Mears, R., Müller, C. T., Riccardi, D., Kemp, P. J. (2011) Cysteine residue 911 in C-terminal tail of human BK(Ca) $\alpha$  channel subunit is crucial for its activation by carbon monoxide. *Pflugers Arch.*, 461(6):p 665-675.

- Tenhunen, R., Marver, H. S., and Schmid., R. (1969) Microsomal hme oxygenase characterization of the enzyme. *J. Biol. Chem.*, 244(23):p 6388-6394.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, (2003). *JAMA*, 289: 2560-2571.
- The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure(JNC VI), (1997), *NIH*, 98-4080.
- Tipton, C. M., Matthes, R. D., Callahan, A., Tcheng, T. K, and Lias, L. T. (1977) The role of chronic exercise on resting blood pressures of normotensive and hypertensive rats; *Med. and Sci. in Sports*, s. 168-177.
- Tsuda, K. (2013) Chronic kidney disease predicts impaired membrane microviscosity of red blood cells in hypertensive and normotensive subjects. *Int. Heart J.*, 54(3):154-159.
- Tobin, B. W., and Beard, J. L. (1989) Interactions of iron deficiency and exercise training in male Sprague Dawley rats: ferrokinetics and hematology. *J. Nutr.*, 119(9):1340-7.
- Torossov, M., Singh, A., and Fein, S. A. (1999) Clinical presentation, diagnosis, and hospital outcome of patients with documented aortic dissection: The Albany Medical Center Experience, 1986 to 1996. *Am. Heart J.*, 137: 154-61.
- Usami, S. (2000) Development of hemorheology: perspective in instrumentation development. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 23: 77–83.
- Ushiyama, M., Morita, T., and Katayama, S. (2002) Carbon monoxide regulates blood pressure cooperatively with nitric oxide in hypertensive rats. *Heart Ves.*, 16(5), 189-95.
- Valensi, P., Gaudey, F., and Attali, J. R. (1986) La déformabilité érythrocytaire est réduite par le glucagon (abstr.). *Diabetes Metab.*, 12: 281.
- Valensi, P., Gaudey, F., and Attali, J. R. (1989) Norepinephrine reduces erythrocyte deformability (abstr.). *Biorheo.*, 26: 630.
- Vandewalle, H., Lacombe, C, Lelièvre, J. C., and Poirot, C. (1988) Blood viscosity after a 1-h submaximal exercise with and without drinking. *Int. J. Sports Med.*, 9: 104107.
- Vanhoutte, P. M. (1998) Vascular biology: Old-timer makes a comeback. *Nature.*, 396., 10.1038/24261.
- Varin, R., Mulder, P., Richard, V., Tamion, F., Devaux, C., Henry, J. P., Lallemand, F., Lerebours, G., and Thuillez, C. (1999) Exercise improves flowmediated Vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, and oxidant stres. *Circul.*, 99: 2951-2957.

- Varlet-Marie, E., and Brun, J. F. (2004) Reciprocal relationships between blood lactate and hemorheology in athletes: another hemorheologic paradox? *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 30: 31-37.
- Varlet-Marie, E., Gaudard, A., Monnier, J. F., Micallef, J. P., Mercier, J., Bressolle, F., and Brun, J. F. (2003) Reduction of red blood cell disaggregability during submaximal exercise: relationship with fibrinogen levels. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 28(3): 139-149.
- Vicaut, E., Hou, X., Decuyper, L., Taccon, A., and Duvelleroy, M. (1994) Red blood cell aggregation and microcirculation in rat cremaster muscle. *Int. J. Microcirc.*, 14:14-21.
- Viera, A. J., Kshirsagar, A. V., and Hinderliter, A. L. (2008) Lifestyle Modifications to Lower or Control High Blood Pressure: Is Advice Associated With Action? The Behavioral Risk Factor Surveillance Survey. *The J. of Clin. Hyperten.*, 10(2): 105-111.
- Villeneuve, P. J., Morrison, H. I., Craig, C. L., and Schaubel, D. E. (1998) Physical activity, physical fitness, and risk of dying. *Epidemiol.*, 9:626-631.
- Vito, V. (1999) Endothelin, microcirculation and hemorheology. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 273-276 273.
- Volpe, M., Sosa, E., Müller, F. B., Camargo, M. J. F., Glorioso, N., Laragh, J. H., Maack, T., and Atlas, S. A. (1986) Differing Hemodynamic Responses to Atrial Natriuretic Factor in Two Models Of Hypertension. *Am. J. Physiol.*, 250: H871-H878.
- Wagner, S. E., Burch, J.B., Bottai, M., Pinney, S. M., Puett, R., Porter, D., Vena, J. E., and Hébert, J. R. (2010) Hypertension and hematologic parameters in a community near a uranium processing facility. *Environ. Res.*, 110(8): 786-797.
- Wang, R., and Wu, L. (1997) The chemical modification of KCa channels by carbon monoxide in vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 272(3):p 8222-8226.
- Wang, R., Wang, Z., and Wu, L. (1997) Carbon monoxide-induced vasorelaxation and the underlying mechanism. *Br. J. Pharmacol.*, 121(5):p. 927-934.
- Wannamethee, S. G., and Shaper, A. G. (2001) Physical activity in the prevention of cardiovascular disease: an epidemiological perspective. *Sports Med.*, 31(2): 101-114.
- Warburton, D. E. R., Nicol, C. W., and Bredin, S. S. (2006) Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ*, 174(6): 801-809.
- Watson, K., and Jamerson, K. (2003). Therapeutic Lifestyle Change for Hypertension and Cardiovascular Risk Reduction. *The J. of Clin. Hyperten.*, 5(1): 32-37.
- Weight, L. M., Byrne, M. J., and Jacobs, P. (1991) Haemolytic effects of exercise. *Clin. Sci.*, (Lond), 81: 147-152.

- Wen, Y. (2010) High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol.Fall.*, 15(3):37-40.
- Whelton, P. K., He, J., Appel, L. J., Cutler, J. A., Havas, S., and Kotchen, T. A. (2002). Primary Prevention of Hypertension, Clinical and Public Health Advisory From the National High Blood Pressure Education Program. *J. of The Am. Med. Associatio.*, 288 (15), 1882-1888.
- WHO. (1993) World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines for The Management of Mild Hypertension Subcommittee of WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee. *BMJ.*, 307: 1541-1546.
- William, F. (2005) Section VI. Circulation. Review of Medical Physiology (22nd edition), *McGraw-Hill*, s. 515.
- Williams, B., Poulter, N. R., Brown, M. J., Davis, M., McInnes, G. T., Potter, J. F., Sever, S., and Thom, S. McG. (2004). Guidelines for Management of Hypertension:Report of the Fourth Working Party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J. of Human Hyperten.*, 18, 139-185.
- Williams, G. H. (2001) Approach to the Patient With Hypertension. (Braunwald, E., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L.,Jameson, J. L., Eds), *Princip. of Internal Med.*, America: McGraw-Hill Companies, (s.211-214).
- Wilmore, J. H., and Costill, D. L. (1999) Physiology of Sports and Exercise, *2nd ed. Human Kinetics*, Champaign, 490–507s.
- Wintrobe, M. M., Lee, G. R., Boggs, D. R., Bithell, T. C., Foerster, R. J., Athens, J. W., and Lukens, J. N. (1981) The mature erythrocyte, in Clinical Hematology, (Jamieson,G.A., and Greenwalt, T.J., Eds.), *JB Lipponcott*, Philadelphia, s75-144
- Wood, S. C., Doyle, M. P., and Appenzeller, O. (1991) Effects of endurance training and long distance running on blood viscosity. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 3: 1265-1269.
- World Health Organization (WHO) (1999) Carbon Monoxide, *Environmental Health Criteria 213*, Geneva: World Health Organization.
- Wu, L., and Wang, R. (2005) Carbon monoxide :endogenous production,physiological functions,and pharmalog,cal application. *Pharmacol. Rev.* , 57(4): 585-630.
- Wyse, C., Cathcart, A., Sutherland, R., Ward, S., McMillan, L., Gibson, G., Padgett M., and Skeldon, K. (2005) Effect of maximal dynamic exercise on exhaled ethane and carbon monoxide levels in human, equine, and canine athletes. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.*, 141(2): 239-246.

- X , Q., Tcheranova, D., Parfenova, H., Horowitz, B., Leffler, C. W., and Jaggar, J. H. (2004) Carbon monoxide activates K<sub>Ca</sub> channels in newborn arteriolar smooth muscle cells by increasing apparent Ca<sup>2+</sup> sensitivity of alpha subunits. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 286(2):p H610-8.
- Yalçın, O., Bor-Küçükataş, M., Entürk, U.K., ve Ba kurt, O.K. (2000) Effects of swimming exercise on red blood cell rheology in trained and untrained rats. *J. Appl. Physiol.*, 88(6): 2074-2080.
- Yalçın, O., Erman, A., Muratlı, S., Bor-Küçükataş, M., and Ba kurt, O.K. (2003) Time course of hemorheological alterations after heavy anaerobic exercise in untrained human subjects. *J. Appl. Physiol.*, 94(3): 997-1002.
- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., and Masaki, K. (1988) A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.*, 31;332(6163):411-415.
- Yi, L., Morgan, J.T., and Ragsdale, S.W. (2010) Identification of a thiol/disulfide redox switch in the human BK channel that controls its affinity for heme and CO. *J Biol Chem.*, 285(26):p 20117-27.
- Yoshida, T., and Migita, C. T. (2000) Mechanism of heme degradation by heme oxygenase. *J. Inorg. Biochem.*, 82: 33-41.
- Young N. S., Gerson, S. L., High K. A., eds. Mohandas, N., Reid, M. E. (2006) Erythrocyte structure, *Clin. Haematol.*, p 36-38.
- Yu, H., Rkugi, H., Higaki, J., Morishita, R., Mikami, Y., and Ogihara, T. (1993) The Role of Activated Vascular Angiotensin II Generation in Vascular Hypertrophy in One-Kidney, One-Clip Hypertensive Rats. *J. Hypertens.*, 11: 1347-1355.
- Zamir, N., Tuvia, S., Riven-Kreitman, R., Levin, S., and Korenstein, R. (1992) Atrial natriuretic peptide: direct effects on human red blood cell Dynamics. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 188: 1003-1009.
- Zhao, G., Neeb Z. P., Leo, M. D, Pachuau, J., Adebisi, A., Ouyang, K., Chen, J., and Jaggar H. J. (2010) Type 1 P<sub>3</sub> receptors activate BK<sub>Ca</sub> channels via local molecular coupling in arterial smooth muscle cells. *J. Gen Physiol.*, 136(3):p 283-291.
- Zamo, F. S, Barauna, V. G, Chiavegatto, S., Irigoyen, M. C., and Oliveira, E. M. (2011) The renin-angiotensin system is modulated by swimming training depending on the age of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.*, 18;89(3-4): 93-99.
- Zhao, J. X., Tian, Y., Cao, J. M., Jin, L., and Xie, M. H. (2009) Effect of treadmill exercise and nutrition supplement on activity and gene expression of rate-limiting enzyme of heme metabolism and globin. *Z. Y. Y. S. L. Xue Za Zhi.*, 25(4):440-444.



Zungur, M., ve Yıldız, A. (2004) Hipertansif Hastaya Yaklaşım. *Sted.*, 13(8), 297-303.

<http://www1.akdeniz.edu.tr/tip/fizyoloji/d2/kan/eritrosit.htm>, 27.03.10 tarihinde ulaşılmıştır.

<http://www.mechatronics.nl/products/lorrca/body.htm>, 27.03.10 tarihinde ulaşılmıştır.

## 8.ÖZGEÇM

29.07.1987 tarihinde Zürih'te dünyaya gelen Özgen KILIÇ-ERKEK ilk öğrenimini Schulhaus Lindenbüel'de, orta öğrenimini Zentralschulhaus İlkokulu'nda ve Doğan Demircioğlu Okulu'nda, lise öğrenimini ise Denizlispor Koleji'nde tamamladı. 2011 yılında Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü bitirdi. 2011 yılının Eylül ayında Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.