



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

115060

WİNGATE TESTİ ETKİSİYLE OLUŞAN KAN BASINCI, KALP ATIM HIZI,
FEMORAL ARTER KAN AKIM HIZI ve SERUM NİTRİK OKSİT
DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİNİN İNCELENMESİ

115060

Dt.Hilmi S.KARATOSUN

TIP- FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANİSTAN MÜHÜRÜ

DANIŞMAN

Prof.Dr.Sadettin ÇALIŞKAN

2002-İSPARTA

T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

WİNGATE TESTİ ETKİSİYLE OLUŞAN KAN BASINCI, KALP ATIM HIZI,
FEMORAL ARTER KAN AKIM HIZI ve SERUM NİTRİK OKSİT
DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Dt.Hilmi S.KARATOSUN

TIP- FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

115060

DANIŞMAN

Prof.Dr.Sadettin ÇALIŞKAN

Bu Tez, Süleyman Demirel Üniversitesi
Araştırma Fonu tarafından 279 Proje numarası ile desteklenmiştir.

2002-İSPARTA

KABUL VE ONAY

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi : 11.10.2002

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Sadettin ÇALIŞKAN, Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Üye : Prof. Dr. Sadettin Çalışkan

Üye : Prof. Dr. Nakkı GÖKBEL

Üye : Prof. Dr. Halis Köymü Halis Köymü

Üye : Doç. Dr. M. Feri ÖZGÜNER

Üye : Yrd. Doç. Dr. Mehmet AKDOĞAN

Üye:.....

ÖNSÖZ

Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 279 Proje numarası ile desteklenen bu çalışma, Mart 2001 ile Haziran 2002 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Son yirmi yıldır nitrik oksit (NO) üzerinde yapılan sayısız çalışma, onun bir çok fizyolojik olayda rolü olduğunu ileri sürmektedir. Bunlardan ikisi, egzersiz hiperemisine ve postegzersiz hipotansiyona olan katkısı üzerinedir. Mevcut bir çok çalışma bu görüşleri destekler, fakat karşı görüşler de bulunmaktadır. Biz, olanaklarımız çerçevesinde, maksimal bir anaerobik yüklenme esnasında ve yüklenme sonrası toparlanma döneminde nitrik oksidin, var ise, kantitatif artışının olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Çıkan sonuçların ilerideki çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada Danışmanın Sayın Hocam Prof.Dr.Sadettin ÇALIŞKAN'a, katkılarından dolayı Prof.Dr.Halis KÖYLÜ'ye, Doç.Dr.Fehmi ÖZGÜNER'e, Yard.Doç.Dr. Ahmet KOYU'ya, Yard.Doç.Dr.Mehmet AKDOĞAN'a ve Laboratuar analizlerini yapan, Pakize Tarzi Biyokimya Laboratuarları Müdürü Sayın Dr.Nezihi Hekim'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Nitrik Oksit (NO)	2
2.1.1. Nitrik Oksidin Biyosentezi	4
2.1.2. Nitrik Oksidin Salınım Mekanizmaları	6
2.1.2.1. Mekanik Etki ile NO Salınımı	8
2.1.2.2. Nöronal Aracılı NO Salınımı	8
2.1.2.3. Bazal NO Salınımı	8
2.1.2.4. Nitrik Oksidin Asetilkolin (Ach) Aracılı Salınımı	9
2.1.2.5. Vazodilatasyonun Metabolik Mekanizmaları	10
2.1.3. Nitrik Oksidin Fizyolojik Özellikleri	12
2.1.3.1. Nitrik Oksidin Mikrosirkülasyona Katkısı	15
2.1.4. Nitrik Oksidin Hiperemik Durumlara Katkısı	16
2.1.4.1. Reaktif Hiperemi.....	16
2.1.4.2. Aktif Hiperemi (Egzersiz Hiperemisi)	18
2.1.4.3. Wingate Testi	20
2.2. Nitrik Oksit ve Egzersiz	23
2.2.1. Vazodilatatör Reaktiviteye Egzersizin Etkileri.....	24
2.2.2. Vazokonstriktör Reaktiviteye Egzersizin Etkileri	26
2.2.3. Egzersizin Yol Açtığı Adaptasyonlardaki Olası Mekanizmalar	26
3.GEREÇ ve YÖNTEM	28
4.BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	38
ÖZET.....	45
SUMMARY.....	46
KAYNAKLAR.....	47

Kısaltmalar

NO: Nitrik oksit

L-NMMA: Nitro Monometil L-Arginin

L-NAME: Nitro L-Arginin metil ester

EDRF: Endotel kökenli gevşetici faktör

EDNO: Endotel kaynaklı nitrik oksit

DD: Damar direnci

KA: Kan akım hızı

SB: Sistolik kan basıncı

DB: Diyastolik kan basıncı

KAH: Kalp atım hızı

NOS: Nitrik oksit sentaz

B: Bazal ölçümler. Isınma öncesi, tam istirahat halinde alınan ölçümler

YS1: Wingate testinden bir dakika sonra alınan ölçümler

YS15: Wingate testinden on beş dakika sonra alınan ölçümler

Tablo Listesi

Tablo 1. Tüm deneklerin fiziksel özellikleri	28
Tablo 2. Bazal ve yüklenme sonrası NO ortanca değerleri	31
Tablo 3. Bazal ve yüklenme sonrası kan akım hızı ortanca değerleri	32
Tablo 4. Bazal ve yüklenme sonrası sistolik basınç değerleri	33
Tablo 5. Bazal ve yüklenme sonrası diyastolik basınç değerleri	34
Tablo 6. Bazal ve yüklenme sonrası KAH değerleri	35
Tablo 7. Bazal ve yüklenme sonrası damar direnci değerleri	36
Tablo 8. Deneklerin tüm fizyolojik ölçüm değerleri	37



Şekil Listesi

Şekil 1.Nitrik oksidin biyosentezi	5
Şekil 2.Nitrik oksidin salınım mekanizmaları	7
Şekil 3.Nitrik oksidin vazodilatasyon yolağı	12
Şekil 4.NO ortanca değerleri (Bokser torbası)	31
Şekil 5.KA ortanca değerleri (Bokser torbası)	32
Şekil 6.NO, kan akımı hızı değişiklikleri	32
Şekil 7.Sistolik basınç ortanca değerleri (Bokser torbası)	33
Şekil 8.NO, sistolik kan basıncı değişiklikleri	33
Şekil 9.Diyastolik basınç ortanca değerleri (Bokser torbası)	34
Şekil 10.NO, diyastolik basınç değişiklikleri	34
Şekil 11.KAH ortanca değerleri (Bokser torbası)	35
Şekil 12.NO, KAH değişiklikleri	35
Şekil 13.Damar direnci ortanca değerleri (Bokser torbası)	36
Şekil 14.NO, damar direnci değişiklikleri	36

1.GİRİŞ

Furchgott ve Zawadzki 1980'lerde organ banyosunda, izole arter preparatlarında asetilkolinin (ACh) oluşturduğu relaksasyonun, kesinlikle endotele bağımlı olduğunu ve bu etkinin labil hormonal bir faktörle sağlandığını deneysel çalışmaları ile gösterdiler. Asetilkoline bağlı olan bu relaksan etki, izole arter preparatında endotel harap edildiği veya uzaklaştırıldığı zaman görülmemektedir. Bu faktör, yalnız arterde değil bazı venlerde, küçük damarlarda da aynı etkiyi oluşturmaktadır. Bu, "endothelium-derived relaksing factor"- EDRF (Endotel kaynaklı gevşetici faktör) olarak adlandırılmıştır. Normalde endotel hücrelerinin bir ürünü olan bu maddenin damar tonusunun bir düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. Şimdilerde EDRF'nin nitrik oksit (NO) olduğu kabul görmüştür (1-3).

Moncada (4) 1988'de, NO'in damar endotel hücrelerinde L-Argininden sentezlendiğini, çalışmalarında EDRF'nin çok kısa ömürlü olduğunu ve aktivitesinin yalnızca saniyeler sürdüdüğünü tespit etmiştir. Moncada, bu maddeyi daha iyi tanıyabilmek için yıkımını geciktirerek, ortamda kalış süresini uzatmaya yönelik çalışmalarında superoksid dismutaz enzimini (SOD) kullanarak, yarı ömrünü birkaç saniye daha uzatmış olduğu EDRF'nin, SOD ile ilişkisini ortaya koymuştur. Bu bulgu aynı zamanda, NO ile EDRF'nin benzer maddeler olarak düşünülmesine yol açmıştır. Çeşitli çalışmalar EDRF'yi inhibe eden ajanların, oksijen üretmek etki gösterdiğini belirtmektedir. Moncada, SOD'nin inhibitör ajanların EDRF üzerindeki etkilerini azalttığını göstermiştir (5).

Bugün, vasküler endoteryal hücrelerin ürettiği lokal vasküler tonusun regülasyonuna katılan bir çok vazoaaktif maddenin varlığı bilinmektedir. Endoteryal hücrelerden salınan bu faktörlerin, düz kasların gevşemesine ve kan damarlarının vazodilatasyonuna neden olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (6-9)

EDRF'nin orijinal olarak tanımından bu yana vasküler tonusu endotelyumun düzenlemesiyle ilişkili klinik ve deneysel bir çok çalışma yapılmıştır. Yine de, insanda NO'in fizyolojik önemi tamamen anlaşılamamıştır. Yakın zamanlarda N^G – Monometil -L-Arginin (L-NMMA) kullanımı ile NO üretimini bloke eden çalışmalarda, bazal NO sentezinin insan ön kolunda, dinlenme esnasında kan akımına önemli katkı sağladığını göstermiştir (9).

Son yıllar boyunca yapılan bir çok çalışma, nitrik oksidin egzersiz esnasında damar tonusunun düzenlenmesine katkı sağladığını, egzersiz esnasında artan kan akımını damar genişlemesi yaparak artırdığını belirten çalışmaların yanında (7,8,10), bu görüşe katılmayan çalışma sonuçları da bulunmaktadır (Wilson & Kapoor 1993, Gilligan 1994, Dyke 1995, Dietz ve ark. 1997) (10-12).

Biz bu çalışmamızda, maksimal bir egzersiz yüklenmesinde, dinlenme değerine göre, yüklenmeden bir dakika sonra ve yüklenmeden on beş dakika sonraki inaktif toparlanma döneminde NO'nin kantitatif artışı ile damar direnci, kan akım hızı, sistolik-diastolik kan basıncı ve kalp atım hızı (KAH) arasındaki değişiklikleri karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Nitrik Oksit (NO)

Son yirmi yıldan beri önemli oranda araştırma konusu olan nitrik oksidin (NO) bir çok fizyolojik olayda etkili olduğu yapılan araştırmalar sonucu rapor edilmiştir. Bu kapsamda dikkatler nitrik oksidin insan derisi ve iskelet kasındaki hiperemik tepkilerin düzenlenmesinde olası katkısı üzerine yoğunlaşmıştır.

Nitrik oksit ya da nitrojen monoksit (NO), oksijen ve nitrojenin yanmasıyla oluşan renksiz bir gazdır. Yüksek oranda reaktiftir, birçok kimyasal reaksiyonlara katılır. Otomobil egzozunda bulunan nitrojen oksitlerinden ("NOx") biridir. Nitrik oksit, oksijen (O₂) ya da hava ile nitrojen (NO₂) formunda kolayca birleşir, ultraviyole ışınlarıyla nitrik oksit üretmek için ayrılabilir ve yüksek derecede O₂ atomlarıyla reaksiyona girer. Bu O₂ atomları, canlı organizma membranlarını irrite eden, zararlı bileşikler oluşturan hidrokarbonlar ile birleşir ve bitki örtüsünü harap eder. Nitrik oksit miktarı katalizden okside gaza geçerken önemli ölçüde azalır. Böylece kendisini oluşturan O₂ ve nitrojene geri döner. Çevrede, nitrik oksit asit yağmurunun prekürsörüdür. NO bazı bakterilerde bir dakikalık enerji kaynağıdır. Vücutta, geniş bir fonksiyonel alanda kimyasal haberci olarak hizmet görür. Peroksinitriti oluşturmak için hidroksil radikali ile reaksiyona girer. Beyinde yüksek oranda bulunur ve nöromediyatör olarak görev yapar (1,13,14) .

Endotel, bir miktar vazodilatör ve vazokonstriktör substratlar salarak vasküler tonusun ayarlanmasında önemli rol oynar. Bunlardan en önemli bir tanesi EDRF olarak bilinen nitrik oksittir. NO vasküler tonusun regülasyonunda anlamlı bir role sahiptir, süperoksit radikali tarafından çabucak yıkılır ve onun aktivitesi süperoksit dismutazın varlığında (SOD) artar. Bu gözlem oksidan–antioksidan sistemin aralarındaki önemli bir etkileşimini ve vasküler tonusun regülasyonunda damar endotelinin yeteneğini açıklamaktadır. Araştırmalar sağlıklı bireylerde, kısa süreli egzersizde, SOD aktivitesinde önemli bir artışın olduğunu göstermektedir (15).

NO bazı bakterilerde bir dakikalık enerji kaynağıdır. Vücutta, geniş bir fonksiyonel alanda kimyasal haberci olarak hizmet görür. Bir hücre tarafından iletilen NO diğer hücrelerin membranlarına penetre olur ve bu hücrelerin fonksiyonlarını düzenler. NO diğer bilinen sinyal moleküllerinden tamamen farklıdır, 6 saniye içinde nitrit veya nitrate dönüşür.

Son derece toksik bir madde olan nitrik oksidin sitotoksik özelliği vardır. İmmün hücreler tarafından mikropları ya da tehlikeli hücreleri “öldürücü” olarak kullanılır. Hücreler için toksik olan bu maddenin, hücrenin kendisi tarafından üretildiği, dokularda NO tayinleri yapılarak kanıtlanmıştır. Son yayınlar, insan örneklerinde NO'nin direkt metotlarla da ölçülebildiğini göstermektedir (16). Bugün için EDRF'nin tam olarak tanımlanmayan birçok vasodilatör madde içerdiği, bunlardan predominant olanının NO olduğu bilinmektedir. Ancak bugün yine bilinmektedir ki endotel, NO için tek bir kaynak değildir. NO üreten hücre tipleri konusunda açık bir bilgi bulunmama ile beraber endotelde nötrofil ve monositler tarafından üretildikleri bilinmektedir.

Deri ve iskelet kası damarları, bir çok fizyolojik uyarıcıya tepki olarak önemli vasodilatasyon yeteneğine sahiptir. Bu uyarıcılara tepki olarak vasodilatasyona neden olan fizyolojik mekanizmalar hakkındaki bilgiler bugün hâlâ yeterince açık değildir. Ortaya çıkan tablo, reaktif hiperemi esnasında görünen damar genişleme tepkisinde NO'nin temel bir bileşen olmadığı, egzersiz hiperemisinde orta dereceli bir rol oynadığı şeklindedir. Ancak, postegzersiz hipotansiyonda artmış NO'nin yol açtığı vazodilatasyonun güçlü bir desteği olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. Yine de bu sonuçlar herkes tarafından kabul görmüş değildir. Bununla birlikte, egzersiz

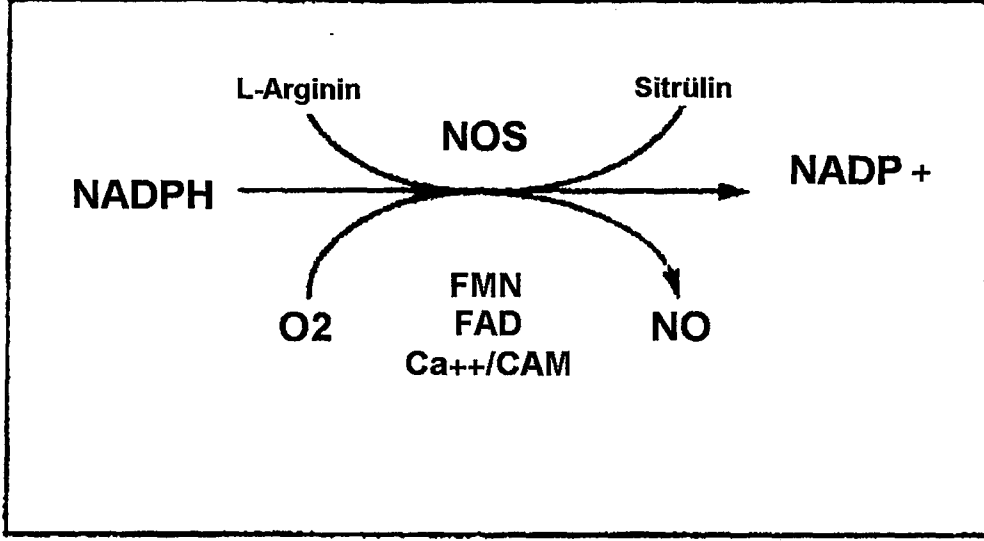
esnasında nitrik oksit üretiminde artış olmadığını, hatta azaldığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır.

NO endotel yüzeyinde, önemli bir anti-trombotik etkinliğe sahiptir (17). NOS aktivitesinin inhibisyonu, mikrovasküler permeabiliteyi artırarak lökositlerin imigrasyonu ve adezyonunu artırmaktadır. Garg ve Hassid (18) in vitro olarak NO'in damar düz kas hücresinin büyümesi ve gelişmesini inhibe ettiğini, dolayısıyla damar hücre proliferasyonunu NO'in düzenlediğini göstermişlerdir. İn vivo çalışmalar bu bulguları doğrulamıştır. Damarların hasarlanmış bölgesindeki endotel NOS'u, intimanın proliferatif yanıtını azaltmıştır. Bu etkiler, olasılıkla yüksek konsantrasyondaki NO'in düz kas hücresine direkt toksik etkisine bağlı olmaktadır ve sonucunda, endotel hücre proliferasyonunu hızlandıran, fibroblastik büyüme faktörü salınmaktadır (1,14,16).

Kısaca, mevcut bilgiler, 1933'lerde ilk olarak Dale tarafından tanıtılan NO'in, biyolojik mediyator olarak tanımlanabilmesi için yeterli kriterin bulunduğunu göstermektedir. Böylece NO, orijinal olarak potent bir vasodilatör olmakla birlikte ayrıca nörotransmitter, immunomodülatör, sitotoksik etkili ve bu arada doku hasarı oluşturmeyen bir otakoid (opioid benzeri bir madde, histamin, bradikinin, angiotensin gibi lokal etkili hormon) olarak da görülmektedir.

2.1.1. Nitrik Oksidin Biyosentezi

Major EDRF olarak bilinen NO omurgalılarda sitokrom p-450 redüktaz homoloğu olan ve kalsiyum tarafından aktive edilen bir nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından argininden sentezlenir. L-Arginin hücre içine taşınır ile, NO sentaz (NOS) tarafından aktive edilir, NO ve sitrülün şekillenir (1). Şekil 1'de nitrik oksidin Argininden sentezinin açık formülü gösterilmiştir.



Şekil 1. Nitrik oksidin biyosentezi

Başka bir deyişle, nitrik oksit L-Argininin L-Sitrüline dönüşüm ürünüdür. Reaksiyon elektron vericisi olan, NADPH, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin gibi bir çok kofaktörler gerektirir. Ayrıca, L-Arginin'den NO yapımı, N^G-Monometil -L-Arginin (L-NMMA) ya da N^G-Nitro-L-Arginin metil ester (L-NAME) gibi analoglar tarafından yarışmalı olarak inhibe edilir. Son görüşler, iki oksijen molekülünün aktivasyonu ile bir çift oksijen atomunun arginin substratına girmesiyle NO erken bir ara ürün olarak oluştuğu şeklindedir, ancak bunun oksidatif yıkımı konusunda ayrıntılı bilgi bulunmamaktadır.

Üç farklı nitrik oksit sentaz (NOS) bilinmektedir ;

-nNOS (ya da NOS-1); nöronlarda bulunur, bu yüzden "n" ile tanımlanır,

-iNOS (ya da NOS-2); makrofajlarda bulunur "i" harfi "inducible" i simgeler.

nNOS ve eNOS seviyesi değişmez kalır, dengesini korur. Fakat iNOS genleri üretimi, uygun bir uyarın ile hazır duruma geçerler (örneğin, parazitlerin sindirimi gibi). iNOS, diğer NOS izoformlarıyla karşılaştırıldığında, uzun sürede daha fazla miktarda NO üretebilir.

-eNOS (ya da NOS-3); kan damarları lümeninde sıralanan endotel hücrelerinde bulunur, böylece "e" simgesini alır .

NOS'un bütün türleri, moleküler O₂ ve NADPH'in yardımıyla argininden NO üretirler. NO serbestçe hücre membranlarına difüze olur. Hem nöronal NOS (nNOS) ve hem endotelial NOS (eNOS) izoformları iskelet kasında açığa çıkmaktadır. nNOS'un iskelet kasının nöromüsküler bağlantılarında ve iskelet kasının subsarkolemmal bölgesinde lokalize olduğu düşünülmektedir. Oysa ki eNOS damar duvarında tek biçimli olarak dağılmıştır. Üstelik hızlı ve yavaş tip iskelet kasları nNOS ve eNOS protein salabilirler nNOS izoformun miktarı kasın fibril tipi dağılımı ile ilişkili görülmektedir. Yüksek nNOS düzeyi hızlı-glikolitik kas fibrilleri ile uyumludur. Diğer taraftan eNOS düzeyi daha fazla oksidatif iskelet kaslarıyla uyumludur. NO mitokondriyal respirasyon ve eksitasyon–kontraksiyon süreçlerinin düzenlenmesine katkı sağlar. Ayrıca, NO üretimi bazı ortamlarda L-Argininin verilmesi ile arttırılır. L-Argininin varlığı NO sentezinin oran-sınırı olduğuna dair öneriler vardır (1,10,20,21).

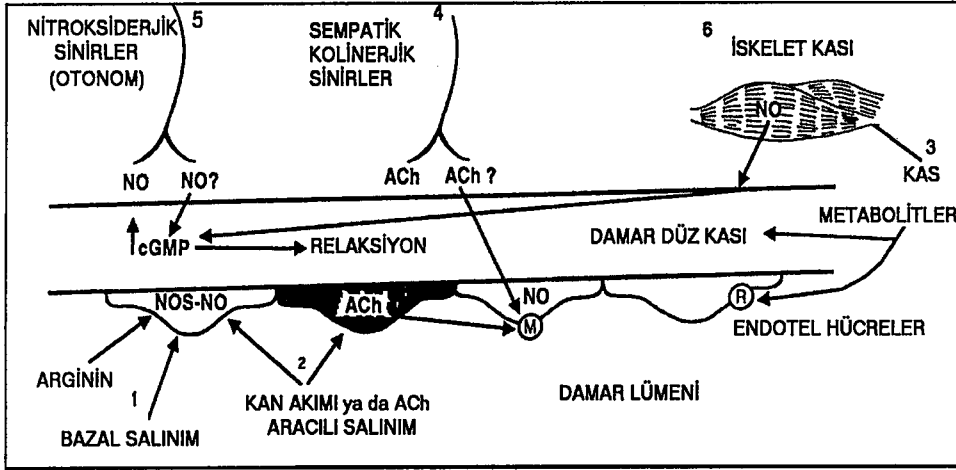
Hipertansiyon, obezite, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, diyabet (tip I, tip II), kalp yetersizliği, ateroskleroz, sigara, yaşlılık ve damar yaralanmaları gibi etkenler NO üretimini azaltmaktadır.

2.1.2. Nitrik Oksidin Salınım Mekanizmaları

Damar endotelinden bazal miktarda NO salınımı mevcuttur ve NO salınımı, endotel üzerinde kolinerjik (muskarinik) ve diğer tipte reseptörlerin uyarılması ile tetiklenir. Endotel hücreler kan damarları içinde damar düz kası ve dolaşım kanı arasında stratejik bir konum işgal ederler. Bu hücreler hem mekanik (hemodinamik kuvvetler) hem kimyasal (bradikinin, katekolamin ve histamine tepki gösteren hücre yüzey reseptörleri) etkilere karşı duyarlıdırlar.

İskelet kası gibi bazı dokular da önemli miktarda NOS ihtiva ederler ve kan akışını artıracak tarzda NO salınımına yol açabilirler. Ayrıca, NO oksijene hassas bir şekilde hemoglobine bağlanabilir, oksijen satürasyonu düştüğünde, hemoglobinden NO salınabilir. Bu mekanizma, yerel vasodilatasyonu teşvik edebilir ve sonuç olarak, egzersiz yapan iskelet kası gibi dokularda yüksek bir oksijen talebi ile birlikte dokulara olan kan akışı artabilir. İnsan ve diğer türlerde, vasküler tonus ve kan

akımın düzenlenmesinde, hemoglobinden veya iskelet kaslarından NO salınımının katkısı hakkında az şey bilinmektedir. Nitrik oksidin çeşitli fizyolojik kaynakları şekil 2'de gösterilmiştir;



Şekil 2. Nitrik oksidin salınım mekanizmaları

- (1) vasküler endotelden bazal miktarda salınım olabilir
- (2) kan damarı ile vasküler endotel içinden akan sıvı arasındaki mekanik girişimler ile ilişkili olarak akıştan ileri gelen salınımlar mevcut olabilir
- (3) iskelet kas kasılması ile serbest hale geçen metabolitler, vasküler endotelyum üzerindeki reseptörleri (R) uyarabilir veya vazodilatasyona doğrudan sebep olabilir ve böylece kan akışından ileri gelen NO salınımına yol açabilirler
- (4) sempatik kolinerjik sinirler, vasküler endotelyum üzerinde muskarinik (M) reseptörleri uyaran ACh salabilirler. Kan damarlarının dış taraflarında serbest bırakılan ACh'in, vasküler endotelyuma ulaşarak, NO salınımını başlatması muhtemel gözükmemektedir.
- (5) NO serbest bırakan nitroksiderjik (otonom) sinirler de mevcut olabilir
- (6) NO'in iskelet kası dahil, dokulardan doğrudan salınımı olabilir (1,10,12,22).

NO, dokularda var olan cNOS (Constitutive NOS) tarafından bazal koşullarda sürekli olarak üretilir ve sistemik enflamasyon, septik şok, egzersiz gibi durumlarda iNOS salındığı zaman üretimi 10.000 kez artabilir.

2.1.2.1. Mekanik Etki ile NO salınımı

Kan akımı ile vasküler endotelyum arasındaki mekanik etkileşimler (mesela, artan shear stresler), izole kan damarlarında ve kültür ortamındaki endotelial hücrelerde NO salınımına neden olur. Çeşitli araştırmalar, sürtünme streslerinin NO salınımına yol açan vasküler endotelial hücrelerdeki potasyum kanallarını aktive ettiğine dair deliller ortaya koymuştur. Mekanik faktörler ayrıca, endotelial hücrelerin alt popülasyonundan yerel olarak ACh salınımına neden olabilirler ve bu da daha sonra, muskarinik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla, komşu dokulardan NO salınımına yol açabilir (21-23).

2.1.2.2. Nöronal Aracılı NO salınımı

Sinirsel olarak aracılık edilen NO salınımı iki yol ile meydana gelebilir. Birincisi, nitroksiderjik (otonom veya nitroderjik) sinirlerden NO doğrudan salınabilir. Bu durum, kedi türleri serebral dolaşımında görülür ve pek çok türde ise penis sertleşmesine yol açabilir. İnsan iskelet kasının veya derisinin, nitroksiderjik sinirlerle donatılmış olduğu henüz bilinmemektedir. İkincisi, Vagal fibrillerden, köpekte koroner ve kedide pulmoner damarlara gidenler dahil, çeşitli kolinerjik sinirlerin uyarılması NO aracılı vasodilasyona neden olabilir. Benzer şekilde, kedi türleri bacak sempatik-kolinerjik vazodilatasyonuna da NO aracılık etmektedir. Bu durum, çeşitli otonom sinirlerden gelen ACh'in vasküler endotelyuma ulaşarak NO salınımını uyarması ile olmaktadır (21-24).

2.1.2.3. Bazal NO Salınımı

İnsanlarda, N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA), NOS'ları inhibe etmek için yoğun bir şekilde kullanılan arginin analoglarından birisidir. Yapılan bir çalışmada, bu bileşik, 10 dakika süre ile 1-4 mg/dak dozlarda brakial arter yoluyla verildiğinde (toplam doz 10-50 mg), L-NMMA verilen koldaki kan akışı %25-50 oranında azaldığı ve ayrıca, bu kol kasına ve derisine olan kan akışının da aynı şekilde azaldığı görülmüştür. Ayrıca, girişim yapılmayan diğer koldaki kan akışında her hangi bir değişiklik olmadığı ve sistemik arter basıncının da değişmediği görüldü. Kan akışındaki bu azalma, bazal NO salınımının azalması olarak yorumlanmaktadır.

Benzer şekilde, sistemik L-NMMA dozları (15 dakika boyunca 3.0-6.7 mg/kg) insanlara verildiğinde, hem sistemik ve hem de pulmoner vazokonstriksiyon olduğu ve ayrıca, pulmoner orta arter basıncının yükseldiği görülmüştür. Bu araştırmalarda "bloke" edilen NO'in kaynağının vasküler endotelyum olduğu kabul edilmektedir, ancak Toda, vazodilasyon yapan otonom sinirlerden tonik olarak salınan NO'in, bazal vasküler tonusu düzenleyen NO'in ana kaynağı olduğunu ileri sürmüştür. İnsanlarda otonom sinirlerden tonik olarak salınan NO'in bazal kan basıncı düzenlenmesine olan katkısı henüz ele alınacak bir konu olarak kalmaya devam etmektedir (1,3,10,22,23).

2.1.2.4. Nitrik Oksidin Asetilkolin (ACh) Aracılı Salınımı

Brakiyal arter içine ACh veya diğer kolinerjik agonistler zerk edildiğinde, ön kol kas ve derisinde, belirgin bir endotel aracılı vasodilasyon oluşmaktadır. Ön kola L-NMMA infüzyonu, her zaman olmamakla birlikte, bireyler arasında çok değişken bir şekilde ACh'a olan vasodilatör tepkileri azaltmaktadır. L-NMMA'nın ACh aracılığıyla yapılan vazodilatasyona olan bu değişken etkisinin, bazal kan akışındaki değişikliklerden bağımsız olduğu anlaşılmaktadır. İlave olarak, ACh'a olan vasodilatör tepki sadece minimum derecede etkilenmiş olsa bile, bazı bireylerde L-NMMA, bazı fizyolojik uyarıcılara karşı vazodilatör cevabı önleyebilir. Tavşan arka ayaklarına NOS aktivitesini önleyen L-NAME ya da L-NMMA gibi arginin analoglarının verilmesi, belirgin bir damar daralmasına neden olur, fakat bu durum, arter içi ACh akımının yükselmesi üzerine çok az bir etkiye sahiptir, yani vazokonstriksiyon ACh ile alakalı değildir.

Bu gözlemler, ACh'in çoklu damar genişletici maddelerin salınmasını tetiklediğini (L-NMMA tarafından inhibe edilmeyen bir madde dahil) belirtmektedir ve ACh'in aracılık ettiği vazodilatasyonun NO'in aracılık ettiği vazodilatasyon ile farklı olduğu anlamına gelmektedir. Bu ikinci tip damar genişletici madde, eğer varsa, henüz bilinmemektedir.

Asetilkolin aracılı insan ön kol vazodilatasyonu, östrojenin akut olarak brakiyal arter yoluyla verilmesi ile artar ve bu da, vazodilatasyon yapıcı bileşiklerin daha fazla salınımına ya da endotelial sentezine neden olduğu düşüncesini ileri sürer. Bu bulgular, östrojenin bazı "kardiyak koruyucu" etkilerini açıklayabilir. ACh'in aracılık

ettiği vazodilasyonun, hipertansiyonlu insanlarda ve buna ilave olarak, ailesinde kuvvetli bir hipertansiyon, diyabet, kalp krizi, değişik şekillerde hiperlipidemi ve diğer vasküler hastalıklara sahip olan kişilerde, azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir. Bazı patolojik durumlarda, ACh'e olan azalmış vasodilatör etki, L-Argininin infüzyonu ile geri getirilebilir; bu, normal kişilerde ACh'in aracılık ettiği dilatasyonu normal şartlarda artırmaz. Bu gözlemler, değiştirilmiş NO sentezinin veya salınımının insan vasküler hastalıkların pek çoğunda ve ilgili koşullarda önemli olduğunu belirtir (10,22,23,24).

2.1.2.5. Vazodilatasyonun Metabolik Mekanizmaları

Vücudun çoğu organlarında kan akımı ve metabolik aktivite arasında sıkı bir ilişki vardır. Örneğin; beynin nöronal aktivitesindeki ya da kas kasılması esnasında oluşan değişiklikler (aktif hiperemi) gibi doku metabolizmasındaki bir artış, kan akımında bir artışa neden olur. Bu gün, arteriyoller etrafında metabolizmaları aktif olan hücrelerin vazodilatasyona neden olan vazoaaktif maddeleri salgıladığına dair önemli kanıtlar vardır. Bu, kan akımı regülasyonunun metabolik teorisi olarak adlandırılır. Metabolizmanın azalışı ya da artışı vazodilatör maddelerin salınımını artırır ya da azaltır (22-24).

Bu mekanizmalar, CO₂, H⁺, laktat gibi metabolizma ürünlerini uzaklaştıracak ve dokuya yeterli oksijen desteği sağlayacak şekilde işlev görür. Kan akımı ve metabolizmayı birbirine bağlayabilen diğer bir mekanizma PO₂ deki değişiklikleri kapsar.

Aşağıda kan akımının metabolik regülasyonuna katılan birkaç farklı mekanizma verilmiştir.

Hipoksi: Artan O₂ talebi ya da azalan O₂ temininden kaynaklanan doku PO₂'sinin azalması vazodilatasyona yol açar. Hipoksinin neden olduğu vazodilatasyon, vazodilatör metabolitlerin üretimi yoluyla doğrudan (düz kas kasılmasını sürdürmek için yetersiz O₂) ya da dolaylı olabilir. Bununla birlikte, hipoksi pulmoner dolaşımda vazokonstriksiyona neden olur (16,22).

Doku metabolitleri ve iyonları;

Adenozin; 5'-nükleotidase enzim aracılığıyla hücresel AMP'den şekillenir. Hücre içi ATP ve ADP'nin derivesidir. Hipoksi ve artmış O₂ tüketimi esnasında adenozin formasyonu artar, bu artış, özellikle yetersiz O₂ alımı ile birlikte ise adenozin formasyonu belirgindir.

Potasyum iyonu; iskelet ve kalp kasının kasılması ile salınır. Na⁺ un hücre içine K⁺un hücre dışına akmasına bağlı olarak gelişen kas kasılması, membran depolarizasyonu tarafından başlatılır. Normal olarak Na⁺/K⁺ -ATPase pompası iyon gradyanını önceki durumuna döndürür; bununla birlikte pompa kas kasılması esnasında hızlı depolarizasyona yetişemez, bu durumda küçük bir miktar K⁺ ekstrasellüler alanda birikir. Ekstrasellüler sıvıda K⁺ miktarındaki küçük bir artış damar düz kas hücrelerinin hiperpolarizasyonuna ve elektrojenik Na⁺/K⁺ ATPase pompasını stimüle etmek suretiyle relaksasyona neden olur. Kasılan iskelet kasında aktif hiperemiye neden olmada K⁺un önemli bir rol oynadığı açıktır (16,25).

Karbondiyoksit; oksidatif metabolizmanın arttığı durumlarda oluşumu artar. CO₂, vazodilatasyona neden olduğu, üretildiği yer olan damar düz kaslarının parankimal hücrelerinden kolayca difüze olur. CO₂, serebral kan akımı regülasyonunda önemli bir rol oynar.

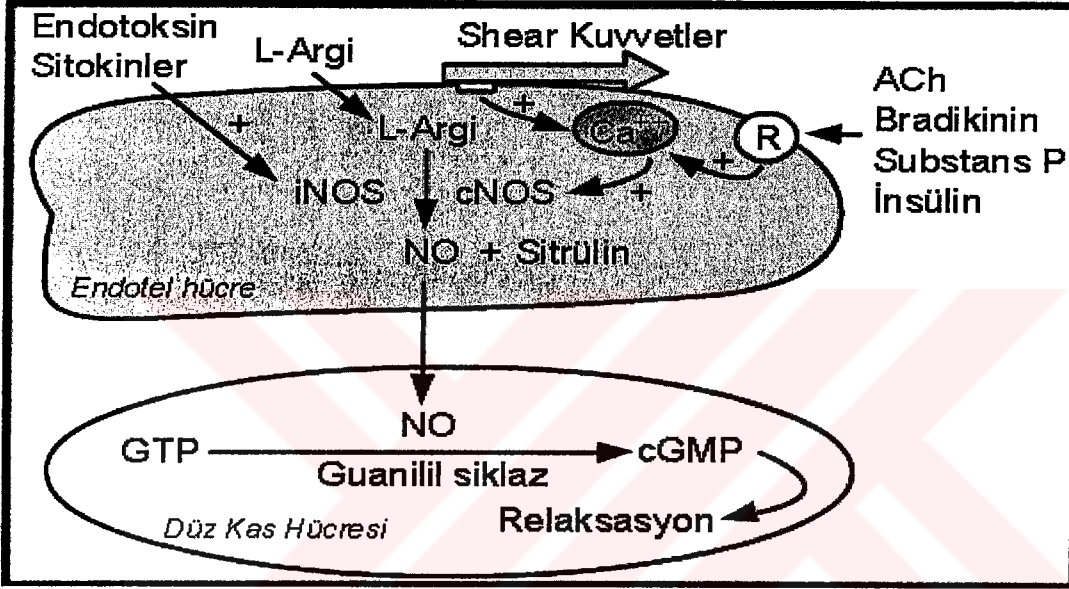
Hidrojen iyonu; anaerobik metabolizmanın ya da CO₂ üretiminin arttığı durumlarda H⁺ iyonları artar. CO₂ gibi, artan H⁺ iyonu özellikle serebral dolaşımında, vazodilatasyona neden olur.

Laktik asit; anaerobik metabolizma ürünüdür, geniş bir oranda pH azaltıcı etkisine rağmen kendisi bir vazodilatördür.

İnorganik fosfat; adenin nükleotidlerin hidrolizi ile salınırlar. Kasılan iskelet kasında bir miktar vazodilatör aktiviteye sahip olabilir.

Nitrik Oksidin Vazodilatasyon Yolağı

cNOS aktivitesi subsarkolemal depolardan salınan Ca^{++} tarafından modüle edilir. Asetilkolin, bradikinin, insülin ve substans P gibi maddeler NO üretimini bu mekanizmalar ile uyarır. NO, guanililsiklazı ve cGMP'yi aktive ederek güçlü bir vazodilatasyona yol açar. Şekil 3'de bu olaylar şematize edilmiştir.



Şekil 3. NO'nin vazodilatasyon yolağı

2.1.3. Nitrik Oksidin Fizyolojik Özellikleri

Araştırmalar NO'nin kardiyovasküler sistem için bir sinyal molekülü olduğunu ve bir seri fonksiyonlarda yer aldığı doğrulanmıştır. Bu gün, NO' in, enfeksiyonlara karşı silah olarak sinir sisteminde bir sinyal molekül, kan basıncı regülatörü ve farklı organlara kan akımının denetleyicisi olarak işlev gördüğünü biliyoruz. NO canlıların çoğunda vardır ve bir çok farklı tip hücre tarafından üretilir.

-NO, endotelden üretildiği zaman çabucak alt tabakalardaki hücre membranlarına doğru yayılır, onların kasılmalarını durdurur, sonuçta arterlerde

dilatasyon oluşur. Bu şekilde NO, kan basıncını ve dağılımını kontrol eder. Ayrıca trombin oluşumunu da önler.

-NO, makrofajlar gibi beyaz kan hücrelerinde büyük miktarlarda üretildiği zaman bakteri ve parazitlere karşı toksik etki gösterir "Respiratory Burst".

-NO, beynin bazı bölgelerinde sinirsel uyarının bir nörondan diğerine iletilmesini sağlayan bir haberci olarak işlev görür. Ayrıca koku alma duyusu ve farklı kokuları seçme kapasitemiz için önemlidir. Hafıza ve düşünme mekanizmalarında işlev görür.

Çeşitli viral hastalıkların patojenezinde serbest radikal türlerinin etkinliği yakın yıllarda önemli oranda tanımlanmıştır. Süperoksit gibi (O_2^-) oksijen radikalleri ve hidroksil (.OH) radikali viral hastalıkların patojenezine olası patojenik moleküller olarak katılır. Diğer bir basit inorganik radikal olan nitrik oksit virüs enfeksiyonlarının patojenezinde ve konağın mekanizmasında daha fazla önem kazanmıştır. NO sentezi, gamma-nterfon gibi proenflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu ile değişik hastalıklarda ortaya çıkar.

Son çalışmalar NO ve süperoksidin, değişik mikroplara karşı konağın savunma cevabı esnasında aşırı olarak üretildiğini ortaya koymuştur. Proksinitrit (ONOO -) ve NOx(NO_2 ve N_2O_3) gibi reaktif nitrojen türleri, hem süperoksit hem de O_2 ile nitrik oksitin reaksiyonu vasıtasıyla biyolojik sistemde üretilir. NO sistemlerinde bozulma, yerleşmiş hastalık kadar, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, sigarayı içine alan kardiovasküler risk faktörleri ile birlikte görülmektedir (16).

Kalp: Aterosklerozda endotelin NO üretme kapasitesi azalmıştır, nitrogliserin verilmeyle NO iyileşmeye katkı sağlar.

Kan basıncı: NO arter duvarlarındaki düz kasları gevşetir. Her sistolde, endotel hücreler bir miktar NO salarlar. Düz kas hücrelerine difüze olan NO kan basıncını kontrol eder, kan damarlarının gevşemesini ve genişlemesini kontrol eden kaslara sinyal gönderir, bu durum kanın kolayca geçişime olanak sağlar.

Kan akımı: Arterler tıkanmaya başladığı zaman normalden daha az NO üretirler. Nitrogliserin tedavisi NO düzeyini artırabilir. Kan damarları genişler ve kan akımı artar.

Hipertansiyon: Genellikle göğüs ağrısını azaltmak için reçete edilen nitrogliserin nitrik oksit tarafından üretilir, bu nitrogliserin koroner arterlerin ve arteriyollerin duvarlarını genişletir. Ayrıca NO trombositlerin agregasyonunu inhibe eder. Böylece kan akımını kesen istenmeyen pıhtılaşmayı önler.

Enfeksiyon: Beyaz kan hücreleri, saldırgan bakteri ve parazitleri öldürmek için büyük miktarlarda nitrik oksit üretirler.

Şok: Bakteriyel enfeksiyonlar sepsise ve dolaşım şokuna neden olabilir. Bu durumda NO zararlı bir rol oynayabilir. Beyaz kan hücreleri fazla miktarda NO üreterek bakteriyel ürünlere tepki gösterir, sonuç olarak kan damarları genişler, kan basıncı düşer, hastada bilinç kaybı görülür. Bu durumda NO üretimini inhibe eden ilaçlar yararlı olabilir.

Akciğerler: Yoğun bakım hastaları NO gazı inhalasyonu ile tedavi edilebilir. Örneğin, NO gazı, bebek akciğerlerindeki tehlikeli yüksek kan basıncını düşürmek için kullanılabilir.

Sinir Sistemi: NO sinir hücrelerinde üretildiği zaman, beyni uyarabilir ve davranıştan gastrointestinal aktiviteye kadar birçok fonksiyonları düzenleyebilir.

Kanser: Beyaz kan hücreleri NO' i yalnızca bakteri, mantar ve parazit gibi enfeksiyöz ajanları öldürmek için kullanmaz, konağı tümörlere karşı savunmak için de NO üretirler. Bilim adamları NO' in tümör büyümesini durdurup durdurmadığını araştırmaktadırlar.

Böbrek fonksiyonu: Böbrek glomerulus tarafından NO salınımı kan akımını, filtrasyon oranını artırır ve idrar formasyonunu artırır.

Penil Ereksiyonu: Seksüel eksitasyon esnasındaki penis ereksiyonu, penisin kan damarlarına yakın, parasempatik vazodilatör sinir uçlarından salınan NO

tarafından sağlanır. Bu damarların gevşemesi bir ereksiyon oluşturmak üzere kan sinüslerindeki havuzda kanın birikmesine, bu da ereksiyona neden olur. Popüler olarak reçete edilen sildenafil citrate "viagra" NO yıkımını inhibe eder, böylece etkinin uzamasını sağlar (18).

Son bulgular göstermiştir ki nitrik oksit üretilmedeki rolü sadece ereksiyon oluşturmakla sınırlı değildir, temas esnasında spermin akrozomundan salınan NO, mayoz II ve diğer fertilizasyon basamaklarının tamamlanmasını da aktive eder.

Diagnostik analiz: Enflamatuar hastalıklar NO üretimi analiz edilerek ortaya çıkarılabilir. Bu diagnoz astma, kolit ve diğer hastalıklar için kullanılabilir.

Yararlı işlevine karşın, nitrik oksit vücut hücrelerinde toksik etkilere de sahip olabilir, Alzheimer ve Huntington hastalığında olumsuz etkiye sahip olabilmektedir (1,3,14,16,17,19,26).

2.1.3.1. Nitrik Oksit'in Mikrosirkülasyona Katkısı

Doku kan akımını kontrol eden lokal mekanizma sadece dokunun yakınındaki küçük mikrodamarları genişletebilir. Bunun nedeni vazodilatatör maddelerin ve oksijen azlığının sadece çevre damarlara ulaşabilmesi, orta ve büyük damarlara etkili olamamasıdır. Dolaşımın mikrovasküler yatağında kan akımı arttırıldığında sekonder olarak, farklı bir mekanizma ile büyük arterlerde de dilatasyon oluşur.

Bu mekanizma şöyle açıklanabilir; arteriyoller ve küçük arterlerdeki endotel hücreleri arteriyel duvarın kasılma derecesini etkileyebilen çeşitli maddeleri sentez edip salabilirler. Bu vazodilatatör maddelerden en önemlisi *endotel-kaynaklı gevşetici faktör* adı verilen bir moleküldür. Bu faktör büyük olasılıkla kan yarı ömrü sadece 6 saniye olan nitrik oksit molekülüdür. Arterler içinden hızla akan kanın damar duvarına yaptığı sürtünme endotel hücreleri üzerinde sürtünme stresi (shear-stres) adı verilen olaya neden olur. Meydana gelen stres endotel hücrelerine akım yönünde bası uygulayarak nitrik oksit serbestlemesini önemli miktarda artırır. Nitrik oksit arteriyel duvarı gevşeterek dilatasyona neden olur.

Bu olay, mikrovasküler kan akımı arttığı zaman büyük damarların çapında sekonder bir artışa neden olduğu için önemli bir mekanizmadır. Böyle bir etkinin

olmadığı düşünülürse, lokal kan akımı kontrol mekanizmalarının etkinliğinin azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı görülecektir. Çünkü kan akımına karşı oluşan rezistansın büyük bir bölümü arterler ve arteriyoller tarafından meydana getirilmektedir.

Nitrik oksidin damar endotelinden salınımına neden olan başka faktörler de vardır. Bunlar arasında; asetilkolin, bradikinin, ATP ve diğer faktörler sayılabilir. Nitrik oksid, daha sonra lokal kan damarlarının genişlemesine neden olur. Örneğin otonom sinir uçlarından salınan asetilkolin önce endotel hücrelerinden nitrik oksit serbestlemesine neden olur, nitrik oksid de lokal kan damarlarını genişletir. Eğer endotel hücreleri haraplaşırsa veya non-fonksiyonel bir hale gelirse otonomik stimülasyona karşı dilatör bir yanıt meydana gelmeyecektir (1,3,13,14,16,22).

2.1.4. Nitrik Oksidin Hiperemik Durumlara Katkısı

Dokuların metabolik gereksinimine cevap olarak gelişen mekanizmalara metabolik mekanizmalar denir. Bu mekanizmalara ilave olarak, lokal kan akımının metabolik kontrolünde iki özel durum daha vardır. Bunlar; reaktif hiperemi ve aktif hiperemi olarak adlandırılır (16).

2.1.4.1. Reaktif Hiperemi

Bir dokuya, birkaç saniye veya daha uzun süreli iskemi sonrası yeniden kan akımı sağlanırsa, dokuya giden kan akımı normale göre dört-yedi kat artar; eğer iskemi süresi birkaç saniye ise kan akımında meydana gelen artış da birkaç saniye süreyle olur. Ancak kan akımı bir saat veya daha fazla süreyle engellenirse bunu takip eden tekrar kanlanma döneminde kan akımında görülen artış da bir saat kadar sürebilir. Bu olaya reaktif hiperemi adı verilmektedir. Reaktif hiperemi lokal kan akımının metabolik kontrolünün bir başka boyutu olarak karşımıza çıkar. Bunun nedeni, kan akımı engellendiğinde vazodilatasyona neden olan bütün faktörlerin harekete geçmesidir. Kısa süreli vasküler tıkanmayı takip eden reaktif hiperemi döneminde kan akımında görülen artış, tıkanma sırasında meydana gelen oksijen azlığını geri ödemeye yetecek kadardır. Bu mekanizma dokuya giden oksijen ve diğer besin maddeleriyle lokal kan akımı regülasyonu arasındaki ilişkiyi net bir şekilde göstermektedir.

Kol-bacak iskemik dönemlerinden sonra reaktif hiperemi oluşur, kan akımında hızla zirve noktasına ulaşılan dramatik bir artış gözlenir ve daha sonra bu artış üstel olarak azalır. İskeminin ortaya çıkmasından sonra zirve kan akışının büyüklüğü, iskeminin süresi 3-5 dakikaya doğru uzadıkça artar ve genellikle ön kolda $20-30 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{dak}^{-1}$ ve baldırda $40-50 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml}^{-1} \cdot \text{dak}^{-1}$ ortalama değere sahiptir. İskeminin süresi 5 dakikayı aştığında, zirve kan akımının süresi de uzar ve azalma hızı yavaşlar. Reaktif hiperemi muhtemelen, önceden iskemik olan hücrelerde sadece yetersiz oksijeni tamamlamak veya metabolik "borcu" geri ödemek için oluşmaz, çünkü, iskeminin oluşmasından sonraki kan akımı, oksijen yetersizliğini veya metabolik borcu bariz şekilde aşar (3,16,22,24,25).

Vazodilatasyona yol açan prostanooidler, insan ön kol reaktif hiperemisinde aracı olarak orta dereceli bir rol oynayabilir. Cyclooxygenase'ın nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla inhibisyonu istirahat kan akışı üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir, fakat reaktif hiperemi döneminde zirve kan akışı tepkisini %15-30 oranında düşürebilir (iskeminin ortaya çıkışından sonra, bu bileşenlerin kan akışı üzerindeki etkileri açık değildir. Bazı araştırmalar, bunların, kan akımını birkaç dakika boyunca düşürdüklerini belirtirken, bazıları ise bunların çok az etkiye veya orta dereceli bir artışa neden olduğunu belirtmektedir.

Ön koldan birine, L-NMMA verilmesinden önce ve sonra reaktif hiperemi denemeleri yürütüldüğünde, dinlenme ön kol kan akımı girişim yapılan kolda seçimli olarak azalır. Ancak, 3-10 dakika aralıklarda süren iskemi dönemlerini takiben zirve ön kol kan akım cevapları, L-NMMA'dan sadece minimum bir düzeyde etkilenir ve bazal değerler üzerindeki kan akımı zirve artışı L-NMMA'dan etkilenmez. Aksine, iskemiden sonraki ikinci ve üçüncü dakika esnasında kan akımında orta derecede azalma görülmüş ve bazal farklılıklar göz önüne alınmadığında, L-NMMA'dan sonra toplam kan akımı %15-30 oranında azalmıştır . Ancak, ön kol kan akımı üzerinde L-NMMA'nın tesirleri göz önüne alındığında, NOS inhibisyonunun toplam aşırı kan akımı üzerinde çok az etkiye sahip olduğu gözükmektedir. Reaktif hiperemi esnasında brakial arter çapı %5-15 oranında artabilir ve dilatasyonun, NO salınımını uyaran, artmış brakial arter kan akımının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. L-NMMA, iskemi oluşumundan sonra görülen brakial arter çapındaki değişiklikleri azaltmaktadır (22-25,27).

Koroner arter ve diğerk vasküler hastalıklı kişilerde, ön kol iskemisinden sonra vazodilatatör ve kan akım cevapları azalır. Bu hastalarda, ACh'e olan dilatatör etkiler ve brakiyal arter çapındaki artışlar da azalır. Ancak, NO'in aracılık ettiğı mekanizmalarla bu eksikliklerin açıklanmasında ihtiyatlı davranılması gereklidir. ACh'in aracılık ettiğı dilatasyon sadece endotelyumdan NO salınması ile oluşmaz ve aksi durumda tamamen sağlıklı olan kişilerde, hemen hemen tamamen normal bir reaktif hiperemiyi görmek için NO mutlak bir şekilde gerekli değildir. Ayrıca, büyük arterlerin cevapları ile direnç damarlarının cevapları farklıdır. Örneğın, ön kol iskemisinden sonra östrojen uygulanması direnç damarlarının zirve vazodilatör cevabı artırmazken brakiyal arter çapını artırabilir (22-28).

2.1.4.2. Aktif Hiperemi (Egzersiz Hiperemisi)

Egzersiz halindeki kas, hipersekresyon periyodundaki gastrointestinal bezler veya ani olarak mental aktivite gösteren beyin örneğindeki gibi, eğer bir doku aktif hale gelirse bu dokuya giden kan miktarı da artar. Lokal kan akımının kontrolündeki temel mekanizmalar hatırlanırsa, burada oluşan aktif hiperemi kolaylıkla anlaşılabilir. Lokal metabolizma hızındaki artış, hücrelerin doku sıvılarındaki besin maddelerini harcayarak büyük miktarlarda vazodilatör maddelerin birikmesine yol açmaktadır. Sonuç olarak lokal kan damarlarında gevşeme ve kan akımında artma olacaktır. Bu şekilde aktif doku yeni fonksiyon düzeyine göre ihtiyacı olan besin maddelerini daha fazla alacaktır. Yoğun egzersiz esnasında iskelet kasında meydana gelen aktif hiperemi, lokal kan akımını iki kat artırabilir (16,22). Sınırlı araştırmalar sempatik β -adrenerjik ve sempatik α -kolinerjik reseptörlerin, egzersiz hiperemisi esnasında, iskelet kasında rol oynayabileceğini ileri sürmektedir (7).

Egzersiz ile iskelet kas vazodilasyonuna neden olan etken veya etkenler, yüz senelik araştırmalardan sonra hala tam olarak açık değildir. Bir çok temel mekanizma ispatlanmıştır. Bunlar; 1) kasılma aktivitesi ile orantılı olarak açığa çıkan metabolit veya diğerk etkenlerin dilatasyona etkisi, 2) sinirlerden salınan maddeler, 3) kan ile taşınan bazı maddeler (mesela, karbon dioksit veya oksijen), ve 4) kas kasılmaları ve kan damarları arasındaki mekanik girişimlerdir (shear stress) (16,22).

Bu güne kadar, egzersiz esnasında kan akımındaki artışta, bu önerilen mekanizmaların bir veya fazlasının etkisini gidermek ya da ortaya çıkarmak için gösterilen çok yönlü çabalar yetersiz kalmıştır. Bazı durumlarda, kasılmanın başlaması ile kan akışındaki artmayı yavaşlatmak veya kasılma devam ederken, steady-state kan akım değerlerinde ılımlı bir azalma oluşturmak olasıdır. Ancak, gözlenen azalmalar genel olarak geçici karakterlidir ve vazodilasyon etkisi gösteren faktörlerden birisi önlenmiş olsa bile, kan akışını normal seviyeye döndüren diğer mekanizmaların hala etkilerini sürdürdüğünü göstermektedir (4,22,28,29).

ılımlı veya orta düzey bir handgrip egzersizi esnasında ön kola L-NMMA uygulandığında, ön kol kan akımının %25-30 oranında azaldığı gözlenmiştir. NOS inhibisyonu statik handgrip egzersizinden sonra gözlenen kan akımı cevaplarını orta derecede azaltmaktadır. Ancak, statik egzersiz iskelet kas damarlarını sıkıştırabilir ve bu nedenle statik egzersizden sonra gözlenen kan akımı cevabı, hem egzersiz ve hem de reaktif hipereminin neden olduğu cevapların birlikteliği olabilir. Bu gözlemler, NO'in, egzersizin başlangıcında kan akımında normal artış gözlemek için elzem olmadığını, fakat, daha uzun süreli egzersizler esnasında veya sonrasındaki kan akımına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Olası bir mekanizma ise, dilatasyonun sürdürülmesine katkı sağlayan, egzersiz ile uyumlu artan akımın damar endotelinden NO'in salınımına neden olduğu şeklindedir (22,30,31).

Hayvan deneylerinde, örneğin, bilinçli köpeklerde, NO'in, egzersizin neden olduğu vazodilatasyonu azalttığı sonuçları bulunmaktadır. Ancak bunun sadece bazal kan akımında bir azalmadan dolayı olup olmadığı açık değildir. Spontan soluyan köpeklerde phrenic arter içine NOS'u inhibe eden arginin analogları uygulandığında, diyafram kan akımının azaldığı belirlenmiştir (22,42).

Ağır egzersiz esnasında NO'in anahtar bir vazodilatasyon olarak rolünü değerlendirmek zordur, çünkü, NO aracılığı ile yürüyen dilatasyon "bloke" edilmiş olsa bile, kan akımı ve metabolizma arasındaki ilişki, diğer vazodilatasyon yapıcı başka faktörlerin yığılmasına ve akımın normale dönmesine neden olabilir. İnsanlarda yapılan çalışmalarla birlikte ele alındığında, hayvan araştırmaları, egzersiz hiperemisinde NO'in orta dereceli bir rolü olduğunu, fakat varlığının

neredeysi normale yakin tepkiyi gormek icin elzem olmadigini belirtmektedir (9,10,22,32).

NO oksijenli hemoglobine baglanır, oksijen kandan alınırken hemoglobinden NO salinabilir. Daha sonra, sistemde venöz kan akciğerlerden geçerken, NO hemoglobine yeniden baglanır. Eğer bu mekanizma iskelet kasında aktif ise, artan seviyede oksijen ekstraksiyonu ile metabolik olarak aktif dokulara olan kan akımı artmasına hizmet edebilir. Kısa yerel infüzyonlar ile verilen NOS inhibitörlerinin kaslar arası NOS'u etkin bir şekilde engelleyip engellemediği bilinmemektedir. İlave olarak, NOS'u bloke eden arginin analoglarının yerel olarak infüzyon edilmesinin, hemoglobin yoluyla NO'in sistematik olarak açığa çıkarılmasını kısıtlaması muhtemel gözükmemektedir. Bu mekanizmaların vasküler regülasyona muhtemel katkılarının hem insan ve hem de hayvanlarda daha fazla incelenmesi gerekir.

Son olarak, sempatoktemize veya siniri olmayan iskelet kasının kasılmalara tepki olarak açık bir şekilde vazodilatasyon yapabilmesine rağmen, sinirlerin egzersiz hiperemisinde bir rol oynaması da mümkündür. Segal ve Kurjika, kısa bir süre önce, motor sinirlerden yapılan "asetilkolin saçılmasının" egzersiz vazodilatasyonu üzerinde bir rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Bu ACh, vasküler endotelden NO salınımını uyarabilir (22,33-35).

2.1.4.3. Wingate Testi

Wingate testi israil'de, Wingate Beden Eğitimi ve Spor Enstitüsünde 1970'lerde geliştirildi. Cumming'in 1972'de yayınladığı bir çalışmadan yola çıkarak hazırlanan ilk prototipi Ayalon tarafından 1974'te sunuldu, ilk sunulduğundan beri birçok laboratuvarda hem anaerobik performansın ölçülmesinde hem de supramaksimal bir egzersize oluşan cevapların izlenmesinde kullanılmaktadır.

Wingate testi uygulaması basit, özel becerili personel gerektirmeyen, ucuz ve kolay edinilebilir aletlerle yapılabilen, invaziv olmayan ve toplumun her kesimine, hatta çocuklara ve özürülere bile uygulanabilen bir testtir. Wingate testi alt ekstremitelere olduğu kadar üst ekstremitelere de uygulanabilir.

1. Metod: Wingate testi 30 saniye süre ile sabit bir yüke karşı maksimal hızda pedal çevirmeye dayanır. Uygulanacak sabit yük, en yüksek mekanik gücü sağlayacak şekilde önceden belirlenir. 30 saniye süresince her beş saniyedeki pedal dönüş sayıları tespit edilir. Bu testin sonunda anaerobik performansı ifade eden üç veri tanımlanır:

a) Pik güç: Herhangi bir beş saniyede erişilebilen en yüksek mekanik güçtür (PP= Peak power).

b) Ortalama güç: 30 saniye boyunca meydana getirilen ortalama güçtür (MP= Mean power).

c) Yorgunluk indeksi: Test sırasındaki güç azalmasını yüzde olarak gösterir. Pik güç ile herhangi bir beş saniye içinde meydana getirilen en düşük güç arasındaki farkın pik güce bölünmesiyle bulunur (FI=Fatigue index). Yorgunluk indeksi kas fibril dağılımı hakkında bilgi veren bir orandır. İndeks rakamı ne kadar küçük olursa anaerobik kapasite o kadar yüksek, dolayısıyla FT fibril oranı yüksek olarak kabul edilir.

Orijinal olarak pik gücün alaktik (ATP-CP) anaerobik işlemlere dayandığı ve maksimal anaerobik güce karşılık geldiği, ortalama gücün ise kastaki anaerobik glikoliz hızını gösterdiği varsayılmaktadır. Çoğu yayınlarda 30 saniye içinde yapılan toplam iş, anaerobik glikoliz hızını gösterdiği varsayılmaktadır. Birçok yayında ise 30 saniye içinde yapılan toplam iş, anaerobik kapasite olarak tanımlanmaktadır. MP, toplam işin birim zamandaki miktarı olduğu için, bazı yazarlar tarafından anaerobik kapasitelerin göstergesi olarak tanımlanmasının daha doğru olacağını bildirmiştir. Ayrıca oluşturulan gücün aktif kas kitlesinin büyüklüğü ile doğru orantılı olduğu bilindiği için, Wingate testi değerlerinin vücut ağırlığının kg'ı başına ifadesinin daha anlamlı olduğu bildirilmiştir.

2. Donanım: Wingate testi en basit şekliyle bir mekanik bisiklet ergometresi ve pedal sayılarının gözle saymak üzere bir kronometre ile uygulanabildiği gibi, bilgisayar bağlantılı paket programlar yardımıyla da mevcuttur. Biz çalışmamızda A Teknoloji tarafından hazırlanmış paket programı kullandık.

3. Optimal Yük: Wingate testinde elde edilen ortalama güç ve pik güç değerleri iki ayrı faktörden etkilenir. Bunlar yük ve pedal çevirme sayıdır. Bu iki parametrelerin belirli değerlerinde Wingate testi sonuçları maksimumdur ve bu değerler kişiden kişiye değişir. Bu yüzden maksimal anaerobik gücün değerlendirilmesinde, her denek için en yüksek pik güç ve ortalama güç değerlerine ulaşabilecekleri yükün ayarlanması çok önemlidir. Maksimum güç değerlerinin elde edilmesinde yükün optimize edilmesi pedal hızının optimizasyonundan daha fazla önem taşır. Monark ergometre için Wingate enstitüsünün önerdiği yük 75-95 g/kg vücut ağırlığıdır.

4. Testin Süresi: Wingate testi Cumming tarafından tanımlanan 30 saniyelik bisiklet ergometresi testine dayanmaktadır. Bu süre anaerobik glikojenolizinin devreye girmesi için yeterlidir; ancak anaerobik enerji depolarını tüketmek için çok kısadır. 30 saniyelik sürenin seçiminde asıl belirleyici olan 30, 45, 60 saniyelik protokollerle yapılan denemelerin karşılaştırılması olmuştur.

Wingate testinde yorulmanın ana nedeni enerji kaynaklarını tükenmesi değildir. Test sonunda yapılan kas biyopsilerinde ATP ve kreatin fosfat seviyelerinin düştüğü, ancak tamamen tükenmediği gösterilmiştir. Vandewalle. Wingate testinde periferik yorgunluğa ek olarak santral yorgunluğun da söz konusu olduğunu bildirmiştir. Kısa süreli yüksek şiddetteki egzersizde yorgunluğun ana etkenlerinden biri kas içinde oluşan asidozdur. Sharp, Wingate testi öncesinde alkali uygulandığında MP'da anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir.

5. Wingate testinin Güvenirliliği: Wingate testinin test-retest güvenirliliğini inceleyen bir çok yayın vardır. Bildirilen korelasyon katsayıları 0.89-0.90 arasındadır, bütün veriler Wingate testinin güvenirliliğini göstermektedir.

6. Wingate testinde aerobik ve anaerobik katkı: Bir işin yapılmasında aerobik veya anaerobik enerji yollarının tek başına rol alması olası değildir, çalışma başlar başlamaz her iki enerji yolu da devreye girer.

Anaerobik katkı daha baskın olmasına rağmen Wingate testinde açığa çıkan enerjinin bir kısmının aerobik yoldan kaynaklandığı düşünülür. Göreceli aerobik katkıyı hesaplamak için test esnasındaki net oksijen tüketimini ölçmek ve o iş için gerekli toplam enerji ile karşılaştırarak hesaplanabilir. Dayanıklılık antrenmanları ile aerobik güce ek olarak Wingate testi sonuçlarının da gelişme göstermesi Wingate testindeki aerobik katkının dolaylı göstergeleridir (36).

2.2. Nitrik Oksit ve Egzersiz

İnsan ve hayvan verilerinin toplanması sonucu NO'nun egzersiz esnasında hem koroner hem periferel hemodinamik kontrolde ve egzersiz esnasında metabolik regülasyonda önemli olduğu fikri ileri sürülmektedir. Hala çelişkili olmakla birlikte, endotelyal kökenli NO'nun periferel ve koroner dolaşımın her ikisinde egzersizin yol açtığı hiperemide potansiyel rolü olduğu düşünülür. Salınım mekanizmasına nöromüsküler kavşaktan salınan ACh ve vasküler shear stress'in her ikisi de yol açabilir. Kan akımının olası düzenleyicisi olmasına ilaveten iskelet kasından üretilen NO, kas kasılması ve kas metabolizmasının önemli düzenleyicisidir (2). Özellikle, yakın zamanlardaki insan verileri NO'nun kan akımından bağımsız olarak egzersiz esnasında kas glikoz alımını düzenlediğini gösterir. Egzersiz sağlıklı bireylerde, değişik NO sistem adaptasyonlarını geliştirir (2).

Egzersiz esnasında kan akışındaki kronik artışlar, yüksek akışa maruz kalan damarların vasküler edotelyumundan NO sentezini ve salınımını artırır. Hayvan modellerinde, dayanıklılık egzersizleri, egzersiz esnasında artan kan akımına maruz kalan taşıyıcı arterlerin (mesela aort) endotelyal hücrelerinde NO genleri açılımını artırabilir. Bu damarlar ayrıca, artan endotelyal bağımlı vazodilasyon gösterebilir. Ancak, insanlarda artan endotelyal bağımlı vazodilasyonu egzersizin zenginleştirip zenginleştirmediğini belirlemek zor olmaktadır. Ağıştırmadan önce ve sonra, ACh'in brakial arter infüzyonuna olan önkol dilatatör tepkilerini veya tenis oyuncularının baskın olan ve olmayan kollarında yapılan kıyaslama çalışmaları, iki önkol arasında önemli farklılıklar göstermemiştir ve bu da antrenmanın ön kol direnç damarlarında NO sentezi ve salınımını artırmadığını göstermektedir. Bu cevap eksikliği, kombine

egzersizden sonra önkol vazodilatasyonu ve kan akımı, alıştırmadan sonra iskemi artsa bile, yine de gözlenmektedir (22).

Hayvan ve insan arasındaki bu fark, insanlarda brakial arter yoluyla verilen ACh'e olan dilatatör etkilerin, hayvan modellerinde incelenen taşıyıcı arterlerden değil de direnç damarlarındaki olayları yansıtmaması gerçeğinden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, insanlarda yetersiz alıştırmaya uyarıcısını veya endotelial fonksiyon için "deney" ilacı olarak verilen daha önceden ele alınan intra-arter ACh kısıtlamalarını temsil edebilir. İlave olarak, dayanıklılık antrenmanlı bireyler, "alıştırma yapmayan" üyelerinde (mesela koşucuların kolları) ACh aracılığıyla artmış vazodilasyona sahip olabilirler. Bu gözlemlerle alakalı mekanizmalar, kan lipit seviyelerinde egzersiz ile sağlanan azalmalar ile alakalıdır, bu nedenle, eğer egzersiz insanlarda bir etkiye sahip ise, bu lokal adaptasyonlardan değil de sistemik adaptasyonlardan olabileceği görüşü ileri sürülmektedir.

Shan ve Ark (22), egzersiz sonrası artan NO sentezinin, mitokondriyal etkinliği artırdığını ve belli bir mutlak egzersiz ile alakalı kas oksijen gereksinimini azalttığını ileri sürmüşlerdir. Ancak, aynı mutlak çalışma oranındaki oksijen tüketiminin alıştırmadan sonra azalmaması nedeniyle bu pek muhtemel gözükmemektedir. Bu da, mitokondride ATP üretmek için gereken oksijen talebinin antrenman ile değişmediğini belirtmektedir (22,33,37,38).

2.2.1. Vazodilatatör Reaktiviteye Egzersizin Etkileri

Egzersizin arteriyollerde dilatatör cevaba neden olduğu açıktır. Bu etkilerin vasküler tonusun değişmesinden mi yoksa diğer bir lokal kontrol mekanizması yüzünden mi oluştuğu konusu henüz kesinlik kazanmamıştır. Egzersiz ile iskelet kas vazodilatasyonuna neden olan faktör veya faktörler yüz senelik araştırmalara rağmen tam olarak açıklık kazanmamıştır. Ancak, olası bir çok temel mekanizma ispatlanmıştır. Bunlar; (1) kasılma aktivitesi ile orantılı olarak açığa çıkan metabolit veya diğer faktörlerin dilataasyona etkisi, (2) sınırlardan açığa çıkan maddeler, (3) kan ile taşınan bazı maddeler (mesela, karbon dioksit veya oksijen), ve (4) kas kasılmaları ve kan damarları arasındaki mekanik etkileşimler, gibi faktörlerdir.

Hashimoto (3), dayanıklılık antrenmanlarının endotel aracılı dilatasyona yol açtığı hipotezini test eden ilk araştırmacıdır, sedanter ve antrenmanlı ratlarda yaptığı araştırma sonucu, endotel bağımlı vazodilatör asetilkoline hassasiyette (maksimal relaksasyon ya da konstriksiyonun %50'sini sağlayan, vazodilatör ya da vazokonstriktör maddenin konsantrasyonu olarak bilinir) ve cevap verebilirlik yeteneğinde (maksimal cevap verebilirlik, bir vazokonstriktör ya da vazodilatör madde tarafından sağlanan maksimal konstriksiyon ya da relaksasyondur) fark olmadığını rapor etmiştir. Onun bu bulgularının aksine, diğer araştırmacılar antrenmanın endotel aracılı dilatasyonu modifiye edebileceğini belirttiler. Örneğin, Delp ve arkadaşları, normal (7) ve hipotiroidli (8) ratlarda 10 haftalık treadmill koşusu sonrası asetilkoline hassasiyetin arttığını rapor etmişlerdir.

L-Arginin analoglarından biri olan N^G-nitro-L-Arginin metil ester (L-NAME), NO sentaz yolunun antrenmanın yol açtığı endotel değişikliklerine katkısının olup olmadığını belirlemede kullanılmaktadır. NO sentaz aktivitesinin L-NAME ile inhibisyonu ve böylece EDNO oluşumu; ACh aracılı maksimal vazodilatasyonda sedanter ve antrene hayvanlardan alınan ring segmentleri arasındaki farkı tamamen ortadan kaldırmaktadır. Yani, sedanterler ile antrenmanlı bireylerde nitrik oksit damarların vazodilatasyon cevabı farklıdır, NO sentaz inhibisyonu sonrası bu farklılık ortadan kalkar. L-NAME'nin inhibitör etkisi L-Arginin eklenerek tersine çevrilir, bu da L-NAME etkisinin NOS inhibisyonuna özel olduğunu gösterir. Hatta, L-NAME'nin ya da L-Argininin varlığına ya da yokluğuna bakmaksızın, endotelial hücre tabakasının kaldırıldığı damarlarda ACh'in, damarlar üzerine hiçbir etkisi olmamıştır. Bu veriler, egzersizin yol açtığı endotel bağımlı vazodilatasyon artışına NOS-EDNO mekanizmasının aracılık ettiğini göstermektedir. Bu demektir ki, antrenmanlı bireylerde NO cevabı artmaktadır, dolayısıyla vazodilatör cevap sedanter bireylerden daha fazla olmaktadır (6,22,23).

Dayanıklılık antrenmanlı bireyler egzersiz yapmayan üyelerinde (mesela koşucuların kolları) ACh aracılığıyla artmış vazodilatasyona sahip olabilirler. Asetilkolin düz kasların dilatasyonuna, düz kas hücrelerini (guanilat siklaz) aktive eden endotel kökenli nitrik oksit (EDNO) salınımına yol açarak aracılık eder. Guanil siklaz aktivitesinin artışı, guanozin 3'-5'-siklik monofosfatın (cGMP) hücre içi konsantrasyonunun artışı ile düz kas gevşemesine neden olur (6,22,23,39,40).

2.2.2. Vazokonstriktör Reaktiviteye Egzersizin Etkileri

Egzersiz yalnızca endotel aracılı gevşemeyi geliştirmez, aksine norepinefrin (NE) aracılı vazokonstriksiyonu da azaltır. Örneğin, Wiegman ve arkadaşları ratlarda 6 haftalık yüzme antrenmanı uygulayarak yaptıkları çalışmalarında, kremaster kası mikrodolaşımında NE'e vasküler hassasiyetin azaldığını belirttiler. Bununla birlikte, NE'e hassasiyetin azalması, endotelyum ya da düz kasın bir adaptasyonundan kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirlenememiştir. Benzer şekilde Delp ve meslektaşları, dayanıklılık antrenmanlı normal ve hipotiroidli ratlardaki çalışmalarında NE'e hassasiyette bir azalmanın olduğunu gözlemlediler.

Edwards ve arkadaşları antrenmanın NE'e karşı damar hassasiyetinde hiçbir değişikliğe yol açmadığını rapor ettiler. Edwards ve arkadaşları ile Delp ve arkadaşlarının sonuçları arasındaki fark, vasküler reaktiviteyi ölçmek için kullandıkları farklı deney preparatlarından, örneğin damarın helezoni veya halka şeklinde kesilmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

NE'in yol açtığı düz kas kontraksiyonu üzerine endotelial hücre tabakasının inhibitör etkisine ilaveten, deliller endotelin, adrenerjik sinirlerden NE salınımını da inhibe edebildiğini göstermektedir. Bu yüzden, olasıdır ki, egzersiz nedeniyle endotelyumun yol açtığı adaptasyonlar birkaç yolla vasküler kontrol mekanizmalarını değiştirebilir, net etki vazodilatasyonun artışıdır. Bunlar; (1) çeşitli uyarılar ile (akım nedeniyle EDNO salınımı doğrudan düz kas gevşemesine neden olur), (2) NE'in endotel hücrelerde vasokonstriktör hassasiyetinin azalması, (3) NE' nin adrenerjik nöronal salınımının inhibisyonudur (12,22,31,40,41).

2.2.3. Egzersizin Yol Açtığı Adaptasyonlardaki Olası Mekanizmalar

Egzersizin ürettiği uyarılar endotelyumun adaptasyonuna yol açar, bu adaptasyonlar fiziksel (kan akımının artışı) ve/veya kimyasal (metabolitler, katekolaminler ve diğer vazoaaktif maddeler) olabilir. Kan akımının artışı ve buna uyumlu olarak kan damarlarında shear stresin artışı, endotelyumun adaptasyonu için potansiyel uyarı olarak gösterilmektedir. Egzersizin lokal olarak fiziksel ve kimyasal çevrede neden olduğu değişiklikler, endotelyumda artmış endotel aracılı dilatasyon ile açıklanabilen bazı özel adaptasyonları başlatabilir. Bunlar, EDNO

(endotel kaynaklı NO) formasyonu için L-Arginin substratında varolan bir artışı, nitrik oksit sentaz aktivitesinin up-regülasyonunu içerir. Endotel hücrelerin intrensek duyarlılığında egzersizin yol açtığı değişiklikler, egzersiz esnasında kas tonusunu ve kas perfüzyonunu ayarlayan kontrol mekanizmalarını modifiye edebilir.

Egzersizin başlangıcında, kaslar aktiviteye başladığı zaman, vazodilatatör lokal metabolitlerin salınımı, kanın kas pompası yoluyla mekanik itici güç etkisi ve/veya sempatik nöronal tonusun geri çekilmesi, iskelet kası damarlarında dilatasyona neden olan uyarının başlamasına yardım edebilir, böylece aktif kasa kan akımı artar. Kanın direnç arterlerine doğru hızlanması, intralüminal duvar boyunca shear-stres'in artışına neden olur. Yerleşimleri nedeniyle endotel hücreler shear-stres'in arttığını algılar ve buna EDNO salınımı ile cevap verirler, sonuç olarak vasodilatasyon oluşur ve aktif kasın perfüzyonu artar (52). Bu nedenle EDNO salınımı diğer mekanizmalar tarafından indüklenen vazodilatasyonun yükselticisi olarak hareket edebilir. Antrenmanın neden olduğu, endotel aracılı dilatasyonun potansiyel artışı, dayanıklılık egzersizini takiben iskelet kasının akım kapasitesini ve artan perfüzyona katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu ilişkinin spekülatif olduğuna dikkat etmek gerekir; gelecek araştırmaların endotel bağımlı vasküler duyarlılıkta değişikliklerin önemini ve kas kan akımında ve vasküler akım kapasitesinde antrenmanın yol açtığı artış ile ilişkili olup olmadığını belirlemeye ihtiyaç vardır (11,22,37,39,42).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamıza denek olarak Süleyman Demirel Üniversitesi öğrencileri, antrenman yaşları ortalama olarak 6 yıl olan 12 erkek hentbol takım sporcusu katıldı. Fiziksel özellikleri tablo 1’de gösterilen sporculara, çalışma protokolü ve çalışmanın invaziv bir girişim olduğu açıklanarak onayları alındı. Tüm deneklerin anamnezleri alınarak, tıbbi ve fiziksel muayeneleri sonrası yüklenme protokolü uygulandı.

Tablo 1.Deneklerin fiziksel özellikleri

n=12	AO	SD	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	21.40	1.50	19	23
Boy (m)	179.00	4.01	174	189
Ağırlık (kg)	81.65	13.30	65	100
BMI (kg/m ²)	25.40	4.40	19	32

Deney gününden 48 saat öncesi tüm deneklere salam, sucuk, sosis gibi baharatlı, konserve türü yiyeceklerin ve kafeinli içeceklerin alınmaması önerildi. Toplu halde saat 8.30 da sabah kahvaltısı yapıldı. Anaerobik yüklenme için Wingate testi uygulamasına saat 10.00 da başlandı.

Egzersiz protokolü: Anaerobik yüklenme için, Monark 824 ergobisiklet ile Wingate anaerobik güç testi yapıldı. Test başlangıcında ağırlığın bırakılacağı hızı tespit etmek için, boş kefe ile sporcuların maksimal pedal hızları alınarak not edildi. Isınma çalışmaları için sporcular, 60-80 RPM de 3-4 dakika pedal çevirdiler, birkaç kez 3-5 saniye maksimal hız ile tekrarlar sonrası kalp atım hızı (KAH)150 nabız/dakikaya çıkarıldı, teste başlamak için KAH'nın 90 nabız/dakikaya inmesi beklendi. Denek, maksimal pedal hızının %70'ine ulaştığında, 75gr/vücut ağırlığı, yük uygulanarak test başladı. Denekler, 30 saniye test süresince olabildiğince hızlı pedal çevirebilmeleri için motive edildi.

Tüm ölçümler üç aşamada tekrarlandı, ısınma öncesi tam istirahat esnasında alınan ilk ölçümler bazal (B)" olarak, Wingate testi sonrası birinci dakikada alınan ikinci ölçümler, yüklenme sonrası (YS1) olarak tanımlandı. Yüklenme sonrası ilk ölçümler alındıktan sonra denekler oturarak on dört dakika beklediler. Yüklenme sonrası ikinci ölçümler on beşinci dakika (YS15) alındı.

Kan örneklerinin alımı ve diğer parametrelerin ölçümü: Kan örnekleri, antekübital bölgeden, bazal, YS1 ve YS15 dakika olmak üzere üç girişim ile elde edildi. Sistolik basınç (SB), kalp atım hızı (KAH), kan akım hızı (KA) ve damar direnci (DD) gibi fizyolojik parametreler yüklenme öncesi, ısınma çalışmalarından önce, tam dinlenme esnasında (bazal), yüklenmeden bir dakika sonrası (YS1) ve yüklenmeden on beş dakika sonra (YS15) olmak üzere üç aşamada elde edildi.

Kan akım hızı ve damar direnci, sporcu hemen ergobisikletten inince, ayakta sağ femoral arterden ATL-HDI 1500 Doppler ultrasonography ile ölçüldü. Bu işlem yaklaşık 20 saniye sürdü, sonra sporcu oturtularak sağ koldan manşon yardımıyla tansiyon alınırken sol antekübital bölgeden 5cc kan örneği alındı, bu girişimler ortalama olarak bir dakikada tamamlandı. Aynı işlemler, egzersiz sonrası on beşinci dakikada tekrarlandı. Kalp atım hızı dijital nabız ölçer (Polar) ile sol koldan alındı.

Kan örnekleri 1500g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumları proteinize etmek için Sartorius USA'nın (cat no.13239) ultrafiltrasyon sistemi kullanıldı; 45 dakika 2000 g'de santrifüj edilerek ultrafiltrat elde edildi. Ultrafiltrattan nitrik oksit düzeyleri Boehringer Mannheim (cat no. 1756281) firmasının kitleri ile "Philipss UV-nea red" marka spektrofotometre ile numunede bulunan nitratın, nitrat redüktaz enziminin varlığında indirgenmiş NADPH⁺H⁺ yoluyla nitrite indirgenmesi ve oluşan nitrit, sülfanilamid ve N-(1-naftil)-etilenediamin dihidroklorür ile diazo rengini oluşturması ve 550 nm'de absorpsiyonun okunması ile tayin edildi.

İstatistiksel analiz: Yapılan homojenlik testi sonrası varyansların homojen olmadığı görüldü ($p>0.05$) ve gruplar arası farklılığı karşılaştırmak için Friedman testi uygulandı. Gruplar arasında fark görülenlerde bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için 2 Related Samples (Nonparametrik Wilcoxon) testi

uygulandı. Bonferroni düzeltmesi yapılarak (α/k , k =karşılaştırma sayısı) $p<0.017$ düzeyi anlamlı kabul edildi.



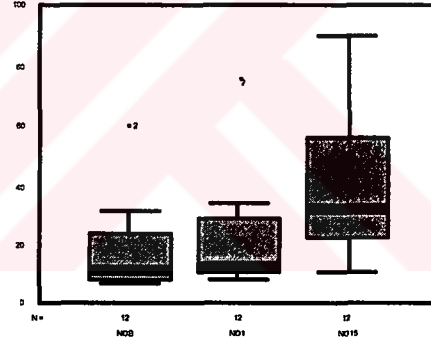
4.BULGULAR

1.Nitrik Oksit: Deneklerden elde edilen sonuçlarda, NO, bazale göre yüklenme sonrası birinci dakikada %9, YS15'da %180 ve yüklenme sonrası on beşinci dakikada, yüklenme sonrası birinci dakikaya göre %156 oranında artış göstermiştir. Tablo 2 ve Şekil 4'de bu değişiklik görülmektedir.

Tablo 2. Bazal ve yüklenme sonrası NO ortanca değerleri ($\mu\text{mol/L}$)

NO	n	Ortanca	Minimum	Maksimum
Bazal	12	11,30	6.9	60
YS1	12	12,35	7.7	74.7
YS16	12	31,65	9.9	90.2

Yapılan istatistik analizi sonucu üç ölçüm dönemindeki ortanca değerler arasındaki farklılığın anlamlı olduğu görüldü (Friedman, $p<0,001$, Wilcoxon, $p<0.017$).



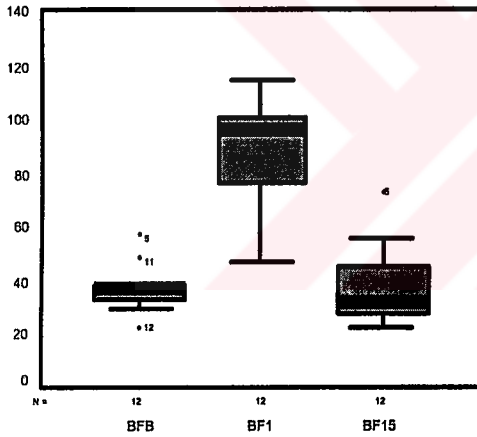
Şekil 4.NO ortanca değerleri

2. Kan akım hızı: Üç ölçüm dönemindeki kan akımı ortanca değerleri dağılımı Tablo 3, Şekil 5'de, görülmektedir. Bu dağılım Friedman analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Wilcoxon testi ile farkın hangi dönem ölçümlerden kaynaklandığı araştırıldı. Buna göre, bazal ile YS1 dönem ölçümleri anlamlı ($p<0.017$), diğer ölçümler arasındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.017$).

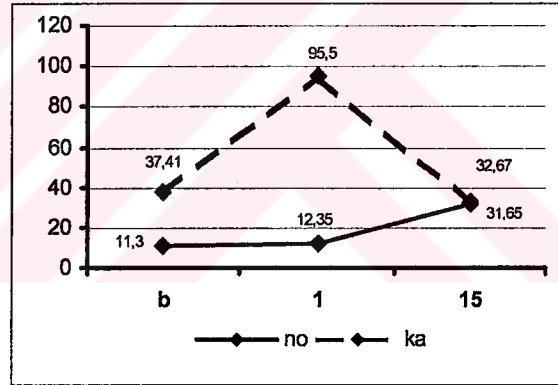
Tablo 3. Bazal ve yüklenme sonrası kan akım hızı ortanca değerleri (cm/sn)

Kan akımı	n	Ortanca	Minimum	Maksimum
Bazal	12	37.41	22,99	56,79
YS1	12	95.50	46,00	114.48
YS15	12	32.67	22,99	73.36

Elde edilen sonuçlara göre, egzersiz sonrası birinci dakikada alınan ölçümlerde, kan akımı bazal değerine göre %155 oranında artış göstermiştir. Kan akımı egzersiz sonrası on beşinci dakikada, bazal değerine göre %12, YS1'e göre %191 oranında düşük bulunmuştur. Şekil 6'da NO ve kan akım hızı seyri gösterilmiştir.



Şekil 5. Kan akımı ortanca değerleri



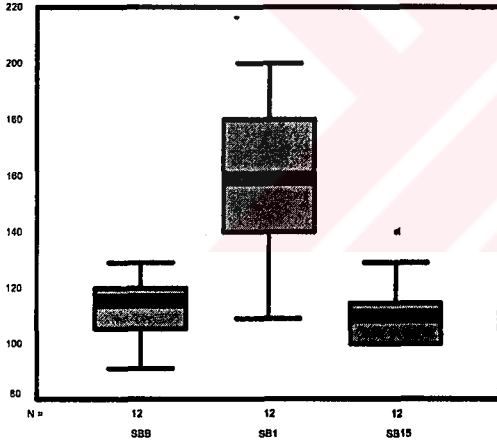
Şekil 6.NO, kan akımı değışiklikleri

3.Sistolik Kan Basıncı: Tablo 4 ve Şekil 7'de görüldüğü gibi, sistolik kan basıncı YS1'de bazale göre %39 oranında artmış, YS15'de YS1'e göre %37 oranında azalmıştır. Bu azalma bazal değere göre %13 oranında düşük bulunmuştur.

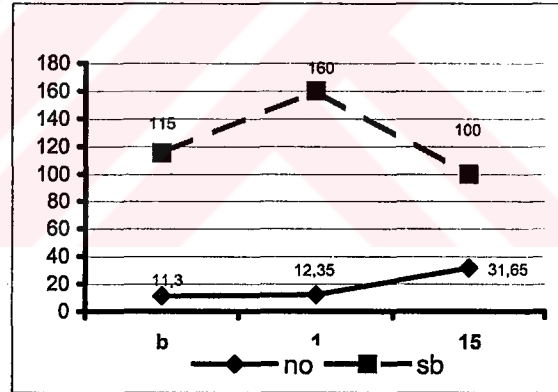
Tablo 4. Bazal ve yüklenme sonrası sistolik basınç değerleri (mmHg)

Sistolik Kan basıncı	n	Ortanca	Minimum	Maksimum
Bazal	12	115	90	130
YS1	12	160	110	200
YS15	12	100	100	140

Alınan üç ölçüm arasındaki farkın anlamlı olması nedeniyle (Friedman, $p < 0.001$), farkın hangi ölçümden kaynaklandığı incelendi ve bazal ile YS1, YS1 ile YS15 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.017$), bazal ile YS15 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.017$). Şekil 8'de NO kan akımı değişiklikleri görülmektedir.



Şekil 7. Systolik basınç ortancaları



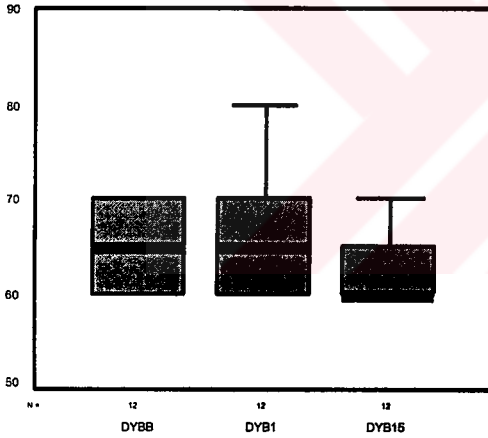
Şekil 8. NO sistolik basınç değişiklikleri

4. Diyastolik Kan Basıncı: Tablo 5 ve Şekil 9'da görüldüğü gibi, diyastolik kan basıncı ölçümlerinde, her üç ölçüm arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Friedman, $p > 0.05$).

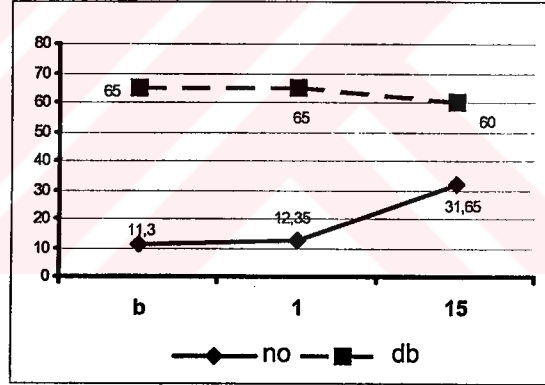
Tablo 5. Bazal ve yüklenme sonrası diyastolik basınç değerleri (mmHg)

Diyastolik Basınç	n	Ortanca	Minimum	Maksimum
Bazal	12	65	60	70
YS1	12	65	60	80
YS15	12	60	60	70

Fizyolojik beklentilere uygun olarak, YS1'deki ölçümde, diyastolik basınç bazal değerlere göre değişiklik görülmedi. Fakat yüklenmeden on beş dakika sonra diyastolik basınç, bazal değerine göre %7 oranında bir azalma gösterdi. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Şekil 10'da NO düzeyleri ve diyastolik basınçtaki değişiklikler görülmektedir.



Şekil 9. diyastolik basınç ortanca değerleri



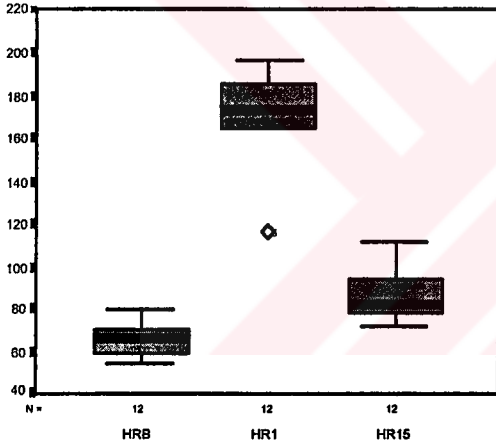
Şekil 10. NO, diyastolik basınç değişiklikleri

5. Kalp Atım Hızı (KAH): Yüklenme öncesi tam istirahat esnasında, YS1 ve YS15'de alınan KAH değerlerine uygulanan Friedman analizi sonucu, üç aşamada alınan ölçümler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$). Tablo 6 ve Şekil 11'de gösterildiği gibi, Wilcoxon testine göre her üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,017$).

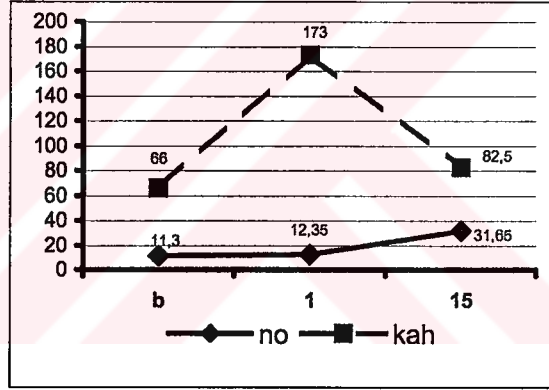
Tablo 6. Bazal ve yüklenme sonrası KAH değerleri (jurum/dakika)

KAH	n	Ortanca	Minimum	Maksimum
Bazal	12	66	55	80
YS1	12	173	116	196
YS15	12	82.50	72	112

Belirlenen sonuçlara göre, KAH, YS1'de bazal değerine göre %162 oranında artış gösterdi, bu andan itibaren YS15'de %52 oranında, istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.017$) bir azalma göstermesine rağmen hala dinlenme değerine dönmediği görüldü. Şekil 12'de NO ve kalp atım hızındaki değişiklikler görülmektedir.



Şekil 11. KAH ortanca değerleri



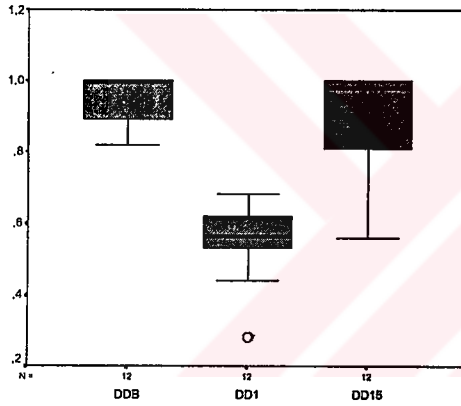
Şekil 12. NO, KAH değişikliği

6. Damar Direnci: Tablo 7 ve Şekil 13'de görüldüğü gibi, bulgularımıza göre damar direnci, YS1'de bazal değerine göre %43 oranında bir azalma göstermiştir. YS15'de YS1'e göre %75 oranında artarak bazal değerine dönmüştür.

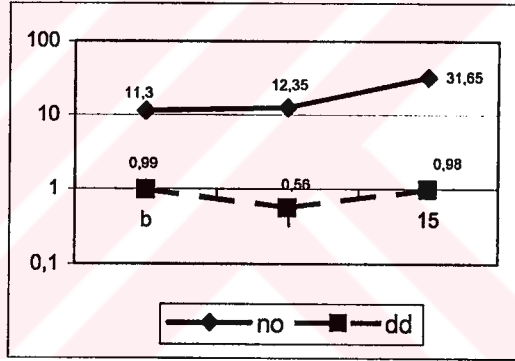
Tablo 7. Bazal ve yüklenme sonrası damar direnci değişiklikleri

Damar Direnci	n	Ortanca	Minimum	Maksimum
Bazal	12	0.99	0.82	1
YS1	12	0.56	0.28	0.68
YS15	12	0.98	0.56	1

Üç aşamada alınan damar direnci değerleri genel olarak farklı bulundu (Friedman, $p < 0.001$). Bu fark, bazal ve YS15 ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamsız ($p > 0.017$), diğer ölçümler arasında ise anlamlı idi ($p < 0.017$). Şekil 14'de NO ve damar direnci değişiklikleri görülmektedir.



Şekil 13. Damar direnci ortanca değerleri



Şekil 14. NO, damar direnci değişiklikleri

Deneklerin tüm fizyolojik değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Deneklerin tüm fizyolojik değerleri

No	NO			KA			SB			DB			DD			KAH		
	B	YS1	YS15	B	YS1	YS15	B	YS1	YS15	B	YS4	YS15	B	YS1	YS15	B	YS1	YS15
1	10.9	12.5	31.3	37.0	78.0	26.1	120	190	140	70	70	70	1.0	0.7	1.0	80	164	80
2	60.0	75.0	90.2	39.0	99.0	23.0	100	150	110	60	60	60	1.0	0.6	1.0	55	186	95
3	9.1	10.1	25.0	32.4	92.4	29.8	110	160	100	70	60	60	0.8	0.6	1.0	56	171	72
4	20.0	18.1	45.0	30.2	97.0	34.0	120	160	120	70	80	70	1.0	0.4	1.0	75	196	80
5	8.0	12.2	27.0	57.0	115.0	73.3	120	160	110	70	60	60	0.9	0.5	1.0	64	116	75
6	16.4	25.0	51.0	39.0	100.0	32.0	130	170	130	70	70	70	1.0	0.6	0.6	59	183	85
7	9.0	11.1	32.0	38.3	76.0	55.0	100	110	110	60	80	60	1.0	0.2	0.7	68	180	112
8	7.0	8.0	17.0	33.3	100.0	25.4	90	140	100	60	60	60	0.9	0.6	1.0	60	170	80
9	26.1	32.1	61.0	33.3	46.0	30.2	110	140	100	60	70	60	1.0	0.6	1.0	70	176	75
10	12.0	12.0	20.0	38.0	61.0	36.0	120	200	110	60	70	60	1.0	0.6	0.8	69	166	89
11	8.0	9.0	10.0	48.2	115.0	54.0	120	190	110	60	60	60	1.0	0.7	1.0	68	164	93
12	31.0	34.1	84.2	23.0	94.4	37.4	110	120	100	70	60	60	0.8	0.7	0.9	59	195	102
Ortn	11.3	12.3	31.7	37.4	95.5	32.7	115	160	100	65	65	60	1.0	0.6	1.0	66	173	83
Min.	7.0	8.0	10.0	23.0	46.0	23.0	90	110	100	60	60	60	0.8	0.2	0.6	55	116	72
Mak	60.0	75.0	90.2	57.0	115.0	73.2	130	200	140	70	80	70	1.0	0.7	1.0	80	196	112

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yirmi yılda yapılan çalışmalar nitrik oksidin organizmada bir çok fizyolojik işleve katıldığını kanıtlamaktadır. Ancak yine de bazı konular henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. Öncelikli olarak, damar endotelinden salınan nitrik oksidin damar düz kas genişlemesine yol açarak vazodilatasyona neden olduğu, damar tonusunu ayarladığı, kan akımı regülasyonuna katıldığı, kan basıncını düzenlediği ve egzersiz sonrası hipotansiyonada rol oynadığını ileri süren önemli sayıda çalışma bulunmaktadır (9,11,27,43,44).

Bu güne kadar yapılan çalışmalardan çıkan sonuçların büyük çoğunluğu, damar endotelinden salınan NO'in, insanlarda deri ve iskelet kası düzeyinde bazal vasküler tonusu düzenlemedeki rolünün gayet açık olduğu, buna karşın, reaktif hiperemi esnasında zirve kan akışı cevabını gözlemek için NO'in elzem olmadığı ve genel cevaptaki rolünün de muhtemelen orta derecede olduğu şeklindedir.

Egzersiz esnasında iskelet kas damarlarındaki vazodilatasyonun düzenlenmesinde NO'in katkısını araştırmak ve tespit etmek ise, egzersiz hiperemisine katkıda bulunan pek çok mekanizmanın varlığı nedeniyle ve ayrıca, egzersiz esnasında aktif iskelet kaslarındaki vazodilatasyon üzerine katkıda bulunabilecek pek çok potansiyel kaynak nedeniyle, çok zor bir işlemdir. Egzersizin başlangıcında, lokal olarak salınan NO'in kan akımındaki normal artış için elzem olmadığını, fakat egzersiz devam ettikçe orta derecede katkı sağlayabileceğini ve özellikle ılımlı veya orta düzey egzersiz esnasında yavaş fibrillerde bu durumun söz konusu olabileceğini ileri süren bulgular kabul görmektedir. Yakın zamanlarda Segal ve Kurjika, motor sinirlerden salınan asetilkolinin, NO salınımını uyararak egzersiz esnasındaki vazodilatasyon üzerinde etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (6,22,27,28,42,45).

NO tarafından neden olunabilen fizyolojik vazodilatör cevapların her birinde, vazodilatasyonun kesin aracısının artan NO sentezi mi olduğu, yoksa, NO'in kolaylaştırıcı bir rol mü oynadığı ve diğer faktörlerce neden olunan dilatör etkilerin tam ortaya çıkmasında ne miktarda gerekli olduğu konusu tam olarak bilinmemektedir.

İnsan üzerinde yapılan çalışmalar akut egzersiz sonrası NO üretiminde artış olduğunu göstermektedir (3). Daniel L.Lawson ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında NO düzeyinde miktarsal bir artışın olmadığını hatta azalmanın görüldüğünü belirlediler (15). Benzer şekilde, antrenmanın NO sentezi ve salınımını artırmadığını ileri süren çalışmalar bulunmaktadır. Yine de egzersiz ile NO üretiminde artışın olduğunu belirten çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte, ancak negatif sonuçların yetersiz antrenman yüklenmesinden kaynaklanabileceğini ileri süren araştırmacılar vardır (Delp 1995) (20,22). Öyleyse, bulgularımız, maksimal bir anaerobik yüklenmeyi izleyen inaktif toparlanma döneminde, NO üretiminde önemli miktarda artışın olduğunu ortaya koymaktadır.

Kalp Atım Hızı (KAH): Literatürde NO'in KAH ile olan ilişkisine yönelik önemli bir çalışma bulamadık. Yalnız Redegran G., ve Saltin B. (41), dinlenmede, NOS inhibisyonu sonucu kalp atım hızında bir değişikliğin olmadığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, hemen egzersiz sonrası birinci dakikada ortanca değeri 173 vuruş/dakika olan KAH, egzersiz sonrası on beşinci dakikada, NO zirve düzeyinde iken ve sistolik basınç bazal değer altına düşüş göstermesine rağmen, hala dinlenme değerine dönmediği gözlenmiştir. KAH hala yüksek olması oksijen açığının henüz tamamlanmaması ile açıklanabilir.

Kan Basıncı: Çalışma yükü arttıkça kalp dakika volümü ve sistolik basınç artar, diyastolik basınç çok az değişir ya da değişmez kalır. Dinamik bir yüklenme esnasında arter basıncının koruma ve yükseltmede merkezi sinir sistemi ve iskelet kas pompası önemli rol oynar. Bu olay aktif kaslarda vazodilatasyon ile birlikte oluşur. Egzersiz sonrası toparlanma dönemindeki arter basıncı regülasyonunda, merkezi sinir sisteminin ve kas pompasının nispi rolü henüz bilinmemektedir (16,47).

ACh ve bradikinin tarafından sürdürülen nitrik oksidin sürekli olarak bazal salınımı arteriyel vasküler vazodilatör tonusu, adrenerjik sistem tarafından NE salınımı ise vazokonstriktör tonusu sağlar. Shyamal Das ve arkadaşları yaptıkları çalışmaları sonucu, NO'in bazal salınımının vazodilatör tonusu sürdürmek için önemli bir faktör olduğunu açıkladılar. Bu araştırmacılar çalışmaları sonucu, L-NAME'nin doza bağımlı olarak ilyak arter içine direkt infüzyonu sonrası orta arter basıncının 25.6 mmHg arttığını rapor etmişlerdir (9). Diğer bir çalışmada, sistemik L-NMMA dozları (15 dakika boyunca 3.0-6.7 mg/kg) insanlara verildiğinde, hem

sistemik ve hem de pulmoner vazokonstriksiyon oluştuğu ve ayrıca, pulmoner orta arter basıncının yükseldiği görülmüştür (22,43,46,47).

Benzer şekilde, Weiqun Shen (40), Redegran G., ve Saltin B., (41) ve arkadaşları, EDRF sentezinin inhibisyonu ile orta arter basıncının anlamlı olarak yükseldiğini gözlemladiler. Çıkan sonuçlar, NO üretiminin inhibisyonu sonucu arter basıncının arttığını göstermektedir.

Robert Carter III (46) ve arkadaşları, maksimal kalp atım hızının yaklaşık % 60'ında uyguladıkları dinamik bir egzersizden 1-2 dakika sonra, inaktif toparlanma döneminde, arter basıncının çabucak azaldığını gözlemladiler. Bu çalışma, aerobik bir yüklenme sonrası sonuçları yansıtmaktadır. Çalışmamızda, uyguladığımız maksimal bir yüklenmeden bir dakika sonra, sistolik kan basıncının hala bazal değerin %39 oranında üzerinde olduğu görüldü, bunun yanında diyastolik basınçta bir değişiklik olmamıştır. Bu değerler yaklaşık olarak egzersiz esnasındaki değerleri yansıtmaktadır ve fizyolojik beklentilere uygundur.

Shyamal Das ve ark. istirahatte, L-NAME infüzyonu sonucu orta arter basıncında %25 artış olduğunu rapor ettiler. YS1'daki bizim bulgularımıza göre NO %9 artarken, SB %39 artış göstermiştir. şayet, egzersiz esnasında NO üretilmediğini varsayacak olursak, SB yaklaşık %60 oranında artış göstermiş olacaktı. Belki de, NO'in %9 oranındaki bir artışı SB'daki daha fazla artışı engellemektedir.

Egzersiz bitiminden on beş dakika sonraki değerlere baktığımızda, NO üretimi bazale göre %180, egzersiz sonrasına göre ise %156 oranında istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir (Friedman, $p < 0.001$, Wilcoxon, $p < 0.017$). Bunun yanında bazale göre, sistolik basınç %13, diyastolik basınç %7 oranında istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmalar göstermişlerdir (sırasıyla, Wilcoxon, $p > 0.017$, Friedman, $p > 0.05$).

Bu sonuçlar, YS1'dan sonra NO üretiminin artışı ile birlikte, sistolik ve diyastolik kan basınçlarının her ikisinde de azalmanın olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, bulgularımız, Shyamal D., Weiqun S., Redegran G., ve Saltin B., gibi araştırmacıların buldukları sonuçları destekler görülmektedir.

Kan Akım Hızı ve Damar Direnci: Egzersizin başlamasıyla birlikte, çalışma yoğunluğu arttıkça buna paralel olarak kalp dakika volümü de artış gösterir, böylelikle, aktif kasa kan akımı çarpıcı biçimde artar. Bu artış sinir sistemi, baroreflleksler ve kas pompası tarafından sağlanır, sonuç olarak aktif kaslarda vazodilatasyon oluşur ve iş yükü arttıkça damar direnci git gide azalır (22,41).

Egzersiz esnasında kan akımında görülen büyük artışın yanında, shear stresin de artışı NO üretimi için güçlü bir uyarıdır ve sonuçta, artan NO üretimi periferel vasküler direncin düşmesine katkı sağlar. Bu görüşü ileri süren önemli sayıda çalışma bulunmaktadır (16,22,37,29,48).

İnsanda yapılan çalışmalar NO'in egzersize cevabında, iskelet kası kan akımına katılımı hakkında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. NO sentaz inhibisyonunu takiben doku kan akımının anlamlı olarak azaldığını gösteren çalışmaların yanında (6) yapılan bazı hayvan çalışmalarından çıkan sonuçlar, NO'in egzersiz hiperemisinde orta dereceli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (22). Shyamal Das ve arkadaşları (3) NOS inhibisyonu sonucu bazal iliyak arter kan akımının % 48.6 oranında azaldığını, Tadakazu Hirai ve arkadaşları (6), ratlarda uyguladıkları treadmill egzersizi esnasında L-NAME infüzyonunu takiben kan akımının azaldığını rapor ettiler. Redegran G., ve Saltin B., (41), ise çalışmaları sonucunda, NO'in bazal vasküler tonusu ve femoral arter kan akımını düzenleme yaklaşık %50-60 oranında rolü bulunduğunu, ayrıca aşırı egzersiz sonrası toparlanma dönemindeki kan akımına % 35 oranında katkı sağladığını rapor ettiler (3).

Weiqun Shen ve arkadaşları (37), akut ılımlı egzersizde, nitrik oksidin bölgesel damar direnci ve doku kan akımının ayarlanmasına katılımını bilinçli köpekler üzerinde çalıştılar. L-Arginin analogu, nitro-L-Arginin infüzyonu (L-NMMA) ile EDRF'nin sentezini inhibe ederek yaptıkları çalışmalarında, kalpte, iskelet kasında, renal ve splanik dolaşımda damar direncinde anlamlı artış ile dinlenme esnasında, bu bölgelerde doku kan akımında uyumlu bir azalışı gözlemlediler. Sonuç olarak belirttiklerine göre, EDRF'nin bazal vasküler tonusun, egzersiz esnasında vasküler direncin düzenlenmesinde fonksiyon gördüğünü ve EDRF'nin egzersiz esnasında doku kan akımının yeniden dağılımının paternini belirlemede minör bir role sahip olduğunu rapor ettiler. Benzer şekilde, NO'in vasküler tonusun regülasyonunda anlamlı bir role sahip olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (10). Bununla

birlikte, çalışan kasta kan akımı düzenlenmesinde NO'in olası katkısı henüz tam olarak açık değildir (6).

Çalışmamızda, yüklenme bitiminden bir dakika sonra alınan ölçümlerde, damar direnci dinlenme değerine göre %43 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken (Wilcoxon, $p<0.017$), bu esnada NO üretimi %9 oranında istatistiksel olarak artış göstermiştir (Friedman, $p<0.001$, Wilcoxon, $p<0.017$) artış göstermiştir. Diğer taraftan kan akımı, dinlenme değerine göre egzersiz sonrasında %155 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme göstermiştir ($p<0.001$). Bu bulgular, otuz saniye süren maksimal bir yüklenme esnasındaki, yaklaşık değerleri açıklamaktadır. Egzersiz yüklenmesi ile birlikte NO düzeyinde istatistiksel olarak önemli bir artış görülmüş, damar direnci anlamlı olarak azalmış ve femoral kan akım hızı önemli oranda yükselmiştir.

Bulgularımız göre literatürdeki, bazı karşı görüşlerin aksine, egzersiz esnasında NO üretiminde istatistiksel olarak anlamlı bir artışı ortaya koymaktadır. Bu artış egzersizden on beş dakika sonra görülen artışa oranla, istatistiksel olarak anlamlı fakat düşük düzeydedir, ancak, yine de bu bulgu, NO'in egzersiz esnasında damar direncinin düzenlenmesinde rolü olduğunu ileri süren Weiqun Shen ve arkadaşlarının görüşlerini destekler görülmektedir.

Egzersiz bitiminden on beşinci dakika sonra alınan değerlere baktığımızda, NO üretimi, bazal ve egzersiz sonrasına göre önemli oranda artış göstererek zirve düzeyine ulaşmıştır ($p<0.001$). Bu anda, egzersiz esnasında anlamlı olarak artan kan akımı ($p<0.001$) ve anlamlı olarak azalan damar direnci (Wilcoxon, $p<0.017$) dinlenme değerine dönmüştür. Bu bulgulara dayanarak, nitrik oksidin egzersiz esnasındaki hiperemiden çok, egzersiz sonrası vazodilatasyona katkısının daha etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Postegzersiz hipotansiyona bakış: İskelet kas pompası egzersiz esnasında venöz dönüşün artışına katkı sağlar. Şayet egzersiz sonrası inaktif toparlanma olarak sürdürülürse bu pompa işlev görmez; bu durumda arter basıncı çabucak azalır ve bu durumda, serebral kan akımı azalması, ortostatik hipotansiyon ve senkop ortaya çıkar. Ortostatik hipotansiyon, sistolik basınç, venöz dönüş ve sol ventrikül dolum basıncının azalmasından kaynaklanır (46).

Dinamik bir egzersiz sonrası arteriyel basıncı düzenleyen ve belirleyen mekanizmalarda, postegzersiz hipotansiyon ile sonuçlanan önemli değişiklikler olmaktadır, bu durum sağlıklı bireylerde yaklaşık iki saat sürebilmektedir. Postegzersiz hipotansiyon, max.VO₂'nin %50-60 şiddetindeki 30-60 dakika süren ılımlı yüklenme sonrası sürekliliğini korur (48), bununla birlikte, kısa ve düşük şiddetli egzersiz protokolleri normal bireylerde arteriyel basınçta kararsız değişikliklere yol açar. Genel olarak, çoğu bireylerde postegzersiz hipotansiyonun, kalp dakika volümü artışı ile tam olarak dengelenemeyen periferal damar direncinin düşmesinden kaynaklandığı kabul edilir (3,48,49).

Halliwill, Taylor ve Eckberg (50), egzersiz sonrası vazodilasyonu sürdürmek için, sempatik vasküler regülasyonda, birincisi "nöral" ikincisi "vasküler" olmak üzere iki seçenek olduğunu açıklarlar. Postegzersiz hipotansiyonun vasküler komponentinin doğası henüz bilinmiyor, fakat vasküler dirençte sempatik deşarjın zayıflamış iletimi, lokal vazodilatör maddelerin salınması gibi arteriyel düz kas düzeyinde bu maddelerin sempatik sistem ile yarışmasının etkileri sonucu olabilir. Kan akımı artışı, pulsatil kan akımı ile ilişkili siklik duvar stresi ve katekolaminler gibi akut egzersiz ile uyumlu faktörler NO salınımını uyarırlar. NO in α adrenerjik reseptör stimülasyonuna vazokonstriktör cevabı azalttığı iyi bilinmektedir. Gerçekten, egzersiz sonrası adrenerjik stimülasyona vasküler duyarlılığın azalması bilinçli tavşanlar ve ratlar gibi değişik hayvan modellerinde ispat edilmiştir (48,49,50).

Patil ve arkadaşları (51) egzersiz sonrası hipotansiyonda artmış NO'in yol açtığı vazodilatasyonun güçlü bir desteği olduğunu, böylece NO'in bölgesel ve sistemik vazodilatasyon oluşturmasıyla insanlarda egzersiz sonrası hipotansiyon gelişiminde rol oynadığı düşüncesini ileri sürmüşlerdir. John R.Halliwill ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında, NOS inhibisyonuna rağmen egzersiz sonrası arteriyel basıncın düşmeye devam ettiğini gördüler, bu nedenle, insanda postegzersiz hipotansiyonun NO üretimi artışına bağlı olmadığını rapor ettiler. John R.Halliwill ve arkadaşları, postegzersiz hipotansiyonun, egzersiz bitiminden sonra yaklaşık iki saat devam ettiğini bildirmektedir.

Yukarıda açıklandığı gibi, postegzersiz hipotansiyona damar direncinin azalması ve NO üretimi artışının etken olduğu fikri, karşı görüşler olmasına rağmen kabul görmektedir. Çalışmamızın amacı postegzersiz hipotansiyon üzerine kurulmuş değildir. Ancak, yüklenme bitiminden sonraki inaktif toparlanma dönemindeki (YS15) bulgularımızı, bir fikir edinmek amacıyla, literatür bulguları ile karşılaştırdığımızda; egzersiz kesilmesine rağmen NO üretimi artışı hala devam etmiş ve on beş dakika sonra dinlenme düzeyine göre %180 oranında ileri derecede anlamlı bir artış göstermiştir ($p < 0.001$). Bu sonuca göre, postegzersiz hipotansiyona NO'nin önemli bir etkisinin olduğunu söyleyemeyiz. Ancak, bu bulgu, Patil ve arkadaşlarının bulgularını destekler görülmektedir.

Sonuç:

-Maksimal bir anaerobik yüklenme esnasında NO üretimi artış göstermektedir. Bu artış, shear stresin etkisinin azaldığı inaktif toparlanma döneminde zirve düzeye ulaşmıştır. Muhtemelen bu artış diğer fizyolojik etkenlerden kaynaklanmaktadır. Bu durumda akla kas metabolitleri gelmektedir.

-KAH, yüklenme testi esnasında bazal değerine göre %162 oranında artış göstermiştir; *ancak, yüklenmeden on beş dakika sonra KAH'nın istirahat değerinin üzerinde olduğu görülmüştür.* Bu durum oluşan oksijen borcunun henüz karşılanmadığının belirtisidir.

-Dinlenme değerine göre YS1'da %155 oranında artış gösteren kan akımı yüklenmeden on beş dakika sonra, NO zirve düzeyinde iken, bazal değerine dönmüştür; *maksimal bir yüklenme sonrası doku kan akımı on beş dakika sonra istirahat düzeyine dönmektedir.*

-Nitrik oksidin zirve düzeyde olduğu, egzersiz sonrası on beşinci dakikada, sistolik ve diyastolik kan basınçları dinlenme değerine dönüş göstermiştir; *anaerobik maksimal bir yüklenmeden on beş dakika sonra kan basınçları normal değerine dönmektedirler.*

-Damar direnci, egzersiz esnasında beklenen şekilde azalmış, fakat egzersizden on beş dakika sonra, NO zirve düzeyine ulaştığı esnada, dinlenme değerine dönüş göstermiştir; *damar direnci maksimal bir yüklenmeden on beş dakika sonra bazal değerine dönmektedir.*

ÖZET

Çalışmamızda, egzersiz öncesi ve sonrasında alınan venöz kan örneklerinde yapacağımız ölçümler ile maksimal bir anaerobik yüklenmeye bağlı olarak NO üretiminde kantitatif bir artışın olup olmadığını, şayet artış var ise bunun egzersiz esnasında mı yoksa egzersizden sonra mı gerçekleştiğini, ayrıca NO üretimi ile kan basıncı, kalp atım hızı (KAH), femoral arter kan akımı ve damar direnci arasındaki ilişkileri araştırmayı amaçladık.

Araştırmamıza denek olarak, ortalama antrenman yaşları 6 yıl olan 12 erkek hentbol takım sporcusu katıldı. Anaerobik yüklenme için Wingate testi yapıldı. Test esnasında 75gr/vücut ağırlığı yük uygulandı. Deneklerden, test öncesi alınan tüm ölçümler, test sonrası birinci dakikada ve test sonrası on beşinci dakikada tekrarlandı.

Kan örnekleri antekübital bölgeden üç girişim ile elde edildi. Femoral arter kan akım hızı ve damar direnci, ATL-HDI 1500 Doppler ultrasonoography ile ölçüldü. Kalp atım hızı digital nabız ölçer (Polar) ile sol koldan alındı.

Sonuç olarak; Wingate testi esnasında NO üretiminin bazal değerine göre %9 oranında arttığını, egzersiz bitiminden on beş dakika sonra bu artışın dinlenme düzeyine göre %180 oranında gerçekleştiğini bulduk ($p<0.001$). Bulgularımız, NO'in egzersiz hiperemisine olan katkısından ziyade, egzersiz sonrası vazodilasyona olan katkısını ileri süren, literatür bulgularını destekler görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Nitrik oksit, Egzersiz, Wingate, Damar direnci

SUMMARY

In this study, our aim was to investigate, in the first place, whether there was any increase in NO production as a result of maximal exercise loading, which would be indicated by our venous blood measurements during and after the exercise, and if so, to determine whether this took place during or after the exercise. In addition, investigation of relations between NO production and blood pressure, heart rate (HR), femoral arterial blood flow and venous pressure was another matter of interest in the study.

The subjects in our study consisted of 12 handball players whose average of training age was 6 years. Wingate test was performed for Anaerobic loading. A load of 75 gr/body weight was applied during the test. All measurements taken from the subjects were repeated at the 1st and 15th minutes after the test.

Blood samples were obtained from antecubital region with three interventions. Femoral artery blood flow rate and venous pressure were measured using an ATL-HDI 1500 Doppler Ultrasonograph. Heart rate was taken from the left arm using a digital pulse meter (Polar).

Results of Wingate tests indicated that NO level elevated by 9% at the 1st minute and by 180% at the 15th minute after the loading as compared to the initial level of the loading, and the rate of increase at 15th minute was 156% higher than the level observed at 1st minute ($p < 0.01$).

This present study shows that NO production increases after a maximal anaerobic loading, and that this increase progressively develops at the rest period after the loading. Therefore, our results seem to support the view that exercise hyperemia caused by elevated NO levels has an important support in the vasodilation after the exercise.

Key words: Nitric oxide, exercise, Wingate,

KAYNAKLAR

- 1- Sezen, K. Nitrik oksid'in patolojik olaylardaki rolü. Ege Üniversitesi Basımevi. 1996; Bornova-İzmir.
- 2- Kingwell, B.A. Nitric Oxide as a metabolic regulator during exercise: effects of training in health and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000; 27(4):239 – 50.
- 3- Shyamal, D., and Kumar, N. K., NO: Its Identity and role in blood pressure control. *Life Sciences.* 1995; 57(17):1547 – 1556.
- 4- Moncado, S.,Palmer, R.M.J., Higgs, E.A: Biosynthesis of NO from L-Arginin; a pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol.* 1989; 38: 1709-1715.
- 5- Moncado, S.,Palmer, R.M.J., Gryglewski, R.J: Mechanism of action of some inhibitors of endothelium-derived relaxing factor. *Proc Nactl Acad Sci USA.* 1986 (83) : 9164-68.
- 6- Tadakazu, H., Mark, D., Kearns, K. J., Zelis, R., and Timothy, I. M. Effects of NO synthase inhibition on the muscular blood flow response to treadmill exercise in rats. *J Appl. Physiol.* 1994; 77(3):1288 – 1293.
- 7- Buckwalter, J. B., Stephen, B. R., Patrick, J. M., and Philip, S. C. Skeletal muscle vasodilation at onset of exercise. *J Appl Physiol.* 1998; 85 (4): 1649-1654.
- 8- Griffith, T.M., Edwards, D.H., Davies, R.L., Newby, A.C., Harrison T.J.,and Evans K.T. Endothelium-Derived relaxing factor (EDRF) and resistance vessels in an intact vascular bed; a microangiographic study of the rabbit isolated ear. *Br J Pharmacol.* Mar 1988; 93 (3): 654-662.
- 9- Gilligan, M. D., Panza, J. A., Crescence, M., Kilcoyne, R. N; Myron, A., et al. Contribution of Endothelium-Derived Nitric Oxide to Exercise-Induced Vasodilation Circulation. December 1994; 90 (6).
- 10- Mcallister, R. M., Tadakazu, H., and Timothy, I. M. Contribution Of Endothelium – Derived Nitric Oxide (EDNO) to The skeletal muscle blood flow response to exercise. *Med. Sci. Sports Exercise.* 1995;27(8):1145-1151.
- 11- Franke, W. D., Stephens, G. M. and Schmid, P. G. III. Effects of Intense Exercise Training on Endothelium-Dependent Exercise-Induced Vasodilatation. *Clinical Physiology.* 1998. 18 (6) 521-528.
- 12- Wilson, J. R. and Kapoor, S. Contribution of endothelium-derived relaxing factor to exercise-induced vasodilation in humans. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75:2740-2744.
- 13- Halliwell, B. Free Radicals in Brain Metabolizm and Pathology, *Br Med Bull.* 1993; 49(3), 577-587.
- 14- Akkuş, İ. Serbest Radikaller ve Fizyolojik Etkileri. MIMOZA Yayınları: 38, Sağlık dizisi: 5, KONYA (1995).

- 15- Lawson, D. L., Liying, C., and Jawahar, L. M.,. Effects of Exercise-Induced Oxidative Stress on Nitric Oxide Release and Antioxidant Activity. By Exerpta Medica, Inc. 1997.
- 16- Guyton, A. C., Hall, J. H. Medical Physiology, 9th edition. October 1996.
- 17- Mendelson, M.E., O'Neil, S., George, D., Loscalzo, J: Inhibition of fibrinogen binding to human platelets by S-nitro-N-acetylsysteine. J Biol Chem. 1990; 265: 19028-19034.
- 18- Garg, U.C., Hassid, A: Nitric oxide generation vasodilators and 8-bromocyclic guanosin monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation cultured rat smooth muscle cells. J Clin Invest. 1989; 83: 1374-1377.
- 19- Fukuo K., Inoue T., Morimoto S., et al. Nitric oxide mediates cytotoxicity and basic fibroblast growth factor release in cultured vascular smooth cells. J Clin. Invest. 1995; 95: 669-76.
- 20- Yoshitaka, F., Yang, G and Hussain, S. N. Regulation of nitric oxide production in response to skeletal muscle activation. J Applied Physiology. December 1998; 85 (6): 2330 – 2336.
- 21- Christian, K. Roberts, R. Barnard, J., Arnie, J., and Balon, T. W. Acute exercise increases nitric oxide synthase activity in skeletal muscle. Am J Physiol. August 1999; 277(2): E390 – 394.
- 22- Boyner, J. M.,and Dietz N. M. Nitric Oxide and Vasodilation in human limbs . J. Appl. Physiol. 1997; 83(6):1785-1796.
- 23- Buse, R., Mülsch, I., Hecker, M. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. Circulation. 1993; 87, Suppl. V: V-18-V-25.
- 24- Broten, T. P., Miyashiro, S., Moncada, S., and Feigl, E. O. Role of endothelium-derived relaxing factor in parasympathetic coronary vasodilation. Am. J. Physiol. 1992; 262 (31): H1579-H1584.
- 25- Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Bull, E., Robinson, J., and Deanfield, J. E. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J. Am. Coll. Cardiol. 1994;24: 1468-1474.
- 26- Burnett, A. L., Lowenstein, C. J., Brecht, D. S., Chang, T. S. K., and Snyder, S. H. Nitric oxide, a physiologic mediator of penile erection. Science. 1992; 257: 401-403.
- 27- Gilligan, D. M., Panza, J. A., Kilcoyne, C. M., Waclawiw, M.A., Casino, P.R., and Quyyumi, A A.. Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. Circulation. 1994; 90: 2858.

- 28- Dinerman, J. L., Lowenstein, C. J., and Snyder, S. H. Molecular mechanisms of nitric oxide regulation. Potential relevance to cardiovascular disease. *Circulation Res.* 1993; 73: 217-222.
- 29- Green, D. J., Cable, N. T., Fox, C., Rankin, J. M., and Taylor, R. R. Modification of forearm resistance vessels by exercise training in young men. *J. Appl. Physiol.* 1994; 77: 1829- 1833.
- 30- Brown, M.D., Sirinivasan, M., Hogikyan, R.V., Dengel, D.R., Glickman, S. G., Galecki A., et al. Nitric Oxide Biomarkers Increase During Exercise-Induced Vasodilation in the Forearm. *Int J Sports Med.* 2000; 21: 83-89.
- 31- Hotloszy, J. O., and Coyle, E. F. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J. Appl. Physiol.* 1984; 56: 831-838.
- 32- Carlsson, I., Solveti, A., and Wennmalm, A. The role of myogenic relaxation, adenosine and prostaglandins in human forearm reactive hyperaemia. *J. Physiol.* 1987; 389: 147-161.
- 33- Calver, A., Collier, J., Moncada, S., and Valence, P. Effect of local intra-arterial monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *J. Hypertens.* 1992; 10: 1025-1031.
- 34- Dyke, C. K, Proctor, D. N., Dietz, N. M., and Joyner, M. J. Role of nitric oxide in exercise hyperemia during prolonged rhythmic handgripping in humans. *J. Physiol.* 1995; 488: 259-265.
- 35- Green, D.J., Fowler, D. T., O'Driscoll, J. G., Blanksby, B. A, and Taylor, R. R.. Endothelium-derived nitric oxide activity in forearm vessels of tennis players. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 943-948.
- 36- Gökbel, H., Bediz, C.Ş., Wingate Anaerobik testi. *Spor Hekimliği Dergisi.* 1994; 29: 119-134.
- 37- Weiqun, S., Xiaoping, Z., Zhao G., Wolin, M.S., Sessa, W., and Hintze, T.H. Nitric oxide production and NO synthase gene expression contribute to vascular regulation during exercise. *Medicine and Science in sports and exercise.* 1995; 27 (8):1125-1134.
- 38- Akihiro, M., Yasunobu, H., Momomura, S., Hideo, F., Atsushi, Y., Masataka S., et al. Increased Nitric Oxide Production During Exercise. *The Lancet.* April 1994; 343.
- 39- Maddali, S., Rodeo, S. A., Barnes, R., Warren, R. F., Murrell, G. A. Postexercise increase in nitric oxide in football players with muscle cramps. *Am J Sport Med.* Sep – Oct 1999; 5: 688-9.
- 40- Weiqun, S., Lundborg, M., Wang, J., Stewart, J. M., Xiaobin, X., et al. Role of EDRF in the regulation of regional blood flow and vascular resistance at rest and during exercise in conscious dogs. *J. Appl. Physiol.* 1994; 77(1):165 – 172.
- 41- Radegran, G., Saltin, B. Nitric oxide in the regulation of vasomotor tone in human skeletal muscle. *AJP-Heart and Circulatory Physiology.* June 1999; 276 (6) H1951-H1960.

- 42- Dietz, N. M., Engelke, K. A., Samuel, T. T., Fix, R. T, and Joyner, M. J.. Evidence for nitric oxide mediated sympathetic forearm vasodilatation in humans. *J. Physiol.* 1997; 498: 531-540.
- 43- Blitzer, M. L., Loh, E., Roddy, M. A., Stamler, J. S., and Creager, M. A. Endothelium-derived nitric oxide regulates systemic and pulmonary vascular resistance during acute hypoxia in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 591-596.
- 44- Hansen, J., Jacobsen, T. N, and Victor, R. G.. Is nitric oxide involved in the tonic inhibition of central sympathetic outflow in humans. *Hypertension.* 1994; 24: 439-444.
- 45- Dietz, N. M., Halliwill, J. R., Spielmann, J. M., Papouchado, B. G, Etekhoff, T. J., and Joyner, M. J.. Sympathetic withdrawal and forearm vasodilation during vasovagal syncope in humans. *J. Appl. Physiol.* 1997; 82: 1785-1793.
- 46- Carter, R III., Watenpaugh, D.E., Wasmund, W. L., Wasmund ,S. L., and Smith, M. L. Muscle pump and central command during recovery from exercise in humans. *J of Applied Physiol.* October 1999; 87(4): 1463-1469,
- 47- Duf, F., and Sheperd, J. T. The Circulation in the chronically denerved forearm. *Clin. Sci.* 1973; 12: 407-416.
- 48- Halliwill, J. R., Christohper, T. M., and Joyner, M. J.. Effect of sistemic nitric oxide synthase inhibition on postexercise hypotension in humans *J Appl Physiol.* 2000; 89: 1830-1836.
- 49- Cleroux, J., Kouame, N., Nadeau, A., Coulombe, D., and Lacurciere, Y., After effects of exercise on regional and systemic hemodynamics in hypertension. *Hypertension.* 1992; 19: 183-191.
- 50- Halliwill, J. R., Taylor, J. A., and Eckberg, D. L. Impaired sympathetic vascular regulation in humans after acute dynamic exercise. *J Physiol.* 1996; 495: 279-288.
- 51- Patil, R.D., DiCarlo, S.E., and Collins, H.L., Acute exercise enhances nitric oxide modulation of vascular response to phenylephrine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1993; 265: H1184-H1188.