DENEYSEL HİPERTANSİYON MODELİNDE METEORİN-LİKE ve MİYONEKTİN DÜZEYLERİNE EGZERSİZİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayşegül DOLANBAY DEMİRCİ

Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL HİPERTANSİYON MODELİNDE METEORİN-LİKE ve MİYONEKTİN DÜZEYLERİNE EGZERSİZİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayşegül DOLANBAY DEMİRCİ

Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TYL-2021-2715** Proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA
2024

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak Prof. Dr. Nurettin Aydoğdu danışmanlığında hazırlayıp sunduğum "Deneysel Hipertansiyon Modelinde Meteorin-like ve Miyonektin Düzeylerine Egzersizin Etkisinin Araştırılması" başlıklı Yüksek Lisans tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 03/01/2024

AYŞEGÜL DOLANBAY DEMİRCİ

İÇİNDEKİLER

ÖZET vii
ABSTRACT viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ix
ŞEKİLLER DİZİNİ x
TABLOLAR DİZİNİ xii
1. GİRİŞ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1.Kan Basıncı 3
2.2.Kan Basıncının Düzenlenmesi 3
2.3.Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi 4
2.4.Hipertansiyon 4
2.5.Deneysel Hipertansiyon Modelleri 6
2.6.Genetik Hipertansiyon Modeli 6
2.7.Transgenik Hipertansiyon Modeli 6
2.8.Renovasküler Hipertansiyon Modeli 6
2.9.Ang II – Bağımlı Hipertansiyon Modeli 6
2.10.Mineralokortikoid-Tuz Hipertansiyon Modeli 6
2.11.Psikojenik Hipertansiyon Modeli 6
2.12.Farmakolojik Hipertansiyon Modeli 7
2.13.Egzersizin Fizyolojik Rolü 7
2.14.Deneysel Olarak Uygulanan Egzersiz Modelleri 8
2.15.Aerobik Egzersizler 8
2.16.Anaerobik Egzersiz 9
2.17.Akut Egzersiz 9
2.18.Kronik Egzersiz 9
2.19.Dayanıklılık Egzersizleri 9
2.20.Egzersizin Kan Basıncı Düzenlemesindeki Rolü 9
2.21.Egzersiz+Hipertansiyon 10
2.22.Bir Endokrin Organ Olarak İskelet Kası 10
2.23.Meteorin-Like 10
2.24.Miyonektin 11
3.MATERYAL VE METOT 13

3.1.Deney Hayvanları ve Gruplar 13
3.2.Vücut Ağırlığının Belirlenmesi 13
3.3.Kan Basıncının Ölçülmesi 13
3.4.Koşu Egzersizi.....14
3.5.Deneyin Sonlandırılması ve Serum ile Doku Örneklerinin Alınması 15
3.6.Kullanılan Cihazlar.....16
3.7.Kullanılan Kimyasallar 16
3.8.Serum ile Doku Örneklerinde Yapılan Analizler 17
3.9.Metabolik incelemeler: 17
3.10.Doku Örneklerinin Homojenizasyonu 17
3.11.Malondialdehit Miktar Tayini 17
3.12.Glutatyon (GSH) Düzeyinin Ölçümü 17
3.13.Nitrat ve Nitrit Tayini 17
3.14.İstatistik:.....18
4.BULGULAR.....19
5.TARTIŞMA 51
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....56
KAYNAKLAR 58
EKLER 70
EK-1 70
EK-2...……..71

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin ve tezimin her aşamasında bütün bilgi ve birikimini benimle paylaşan, özveriyle destek olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU'ya,

Fizyoloji Anabilim Dalı'ndaki yüksek lisans eğitimim boyunca bana emek veren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Süleyman SANDAL'a, Prof. Dr. Sedat YILDIZ'a, Prof. Dr. Halil DÜZOVA'ya, Prof. Dr. Alaadin POLAT'a, Doç. Dr. Suat TEKİN'e,

Tez sürecimde takıldığım her noktada tecrübelerini benden esirgemeyen Kevser TANBEK'e ve Faruk DİŞLİ'ye,

Bu süreçte her türlü zorluğu paylaşıp beraber aştığımız değerli arkadaşım Mihriban EMEKSİZ'e,

Deney sürecinde bana destek olan bütün ekip arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca beni yalnız bırakmayan ve her daim destekçim olan rahmetli dedem Ramazan DOLANBAY'a, annem Nurhayat DOLANBAY, babam Abdulkadir DOLANBAY'a,

Desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Mehmet Hikmet DEMİRCİ'ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayşegül DOLANBAY DEMİRCİ
Malatya, 2023

ÖZET

Deneysel Hipertansiyon Modelinde Meteorin-Like ve Miyonektin Düzeylerine Egzersizin Etkisinin Araştırılması

Amaç: Hipertansiyon %95 nedeni bilinmemektedir. Düzenli egzersizin hipertansiyon üzerinde yararlı etkileri vardır. Ancak egzersizin yararlı etkilerinin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Egzersiz sırasında salınan miyokinler bu süreçte önemli rol oynayabilir. Miyonektin ve Meteorin-like miyokinlerinin egzersize bağlı olarak salındığı bildirilmektedir. Tez çalışmamızda Meteorin like ve Miyonektin'in hipertansiyon fizyopatolojisindeki rolü, böbrek fonksiyonları ile ilişkisi ve egzersizin Meteorin like ve Miyonektin düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda 250-300 gram ağırlığında *Sprague Dawley* cinsi erkek sıçanlar eşit şekilde 3 gruba ayrıldı (n=24). 1. Grup Kontrol, 2. grup Hipertansiyon, 3. grup Hipertansiyon+Egzersiz grupları oluşturuldu. Hipertansiyon ve Hipertansiyon+Egzersiz gruplarındaki sıçanlara L-NAME (400 mg/L) içme sularına katılarak 6 hafta verildi. Hipertansiyon+Egzersiz grubundaki sıçanlar son 4 hafta boyunca 45 dk süreyle 20 m/dk hızda koşu bandında kronik koşu egzersizi yaptırıldı. Sıçanların 7. hafta ilk gün 24 saatlik idrarları toplandıktan sonra; anestezi altında kan, kas ve her iki böbreği alınarak ötenazi uygulandı.

Bulgular: Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarının arttığı ve böbrek nitrik oksit, kas Miyonektin ve Meteorin-like konsantrasyonlarının azaldığı saptandı ($p<0.05$). Hipertansiyon grubuna göre Hipertansiyon+Egzersiz grubunda 4. ve 6. haftalarda diyastolik kan basıncında ve melondialdehit ve serum glikoz seviyesinin azaldığı görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: Meteroin-like ve Miyonektin kas kontraksiyonlarının azalması, hipertansiyon fizyopatolojisindeki rolleri olabileceğini göstermektedir. Egzersizin uygulama süresi, egzersiz türü, uygulamaya başlama zamanı ve L-NAME çözeltisinin dozu tekrar gözden geçirilerek ileriki araştırmalar için yeni bir egzersiz modelinin planlanması ve uygulanması ile daha kapsamlı araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz, Hipertansiyon, Meteorin-like, Miyokin, Miyonektin

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Exercise on Meteorin-Like and Myonectin Levels in an Experimental Hypertension Model

Aim: The cause of hypertension is unknown in 95% of cases. Regular exercise has beneficial effects on hypertension. However, this mechanisms aren't understood. Myokines released during exercise may play an important role. It has been reported that Myonectin and Meteorin-like are released due to exercise. In our thesis, we aimed to investigate the role of Meteorin-like and Myonectin in the pathophysiology of hypertension, its relationship with kidney functions, and the effect of exercise on Meteorin-like and Myonectin levels.

Materials and Methods: In our study, male *Sprague Dawley* rats were divided equally into 3 groups (n = 24; Control, Hypertension, Hipertension+Exercise). Rats in the Hypertension and Hipertension+Exercise were given L-NAME by adding it to their drinking water (6 weeks). Rats in the Hipertension+Exercise were subjected to running exercise on the treadmill 20 m/min, 45 minutes for the last 4 weeks. After collecting the 24-hour urine of the rats; Euthanasia was performed under anesthesia by removing blood, muscle and kidneys.

Results: It was determined that systolic, diastolic and mean arterial blood pressures increased and renal nitric oxide, muscle Myonectin and Meteorin-like concentrations decreased in the Hypertension compared to the C ($p<0.05$). It was observed that diastolic blood pressure, melondialdehyde and serum glucose levels decreased (4th-6th weeks) in the Hipertension+Exercise compared to the Hypertension ($p<0.05$).

Conclusion: The decrease in this myokines muscle concentration indicates that they may have a role in the pathophysiology of hypertension. We think that the duration/type/starting time of exercise and dose of L-NAME should be reviewed. It should be investigated thoroughly for future research.

Key Words: Exercise, Hypertension, Meteorin-like, Myokine, Myonectin

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

Ca^{+2} : Kalsiyum

CD36 : Cluster of Differentiation

CK : Kreatin Kinaz

GSH : Glutatyon

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HT : Hipertansiyon

K^{+} : Potasyum

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

L-NAME : Nitro-L-arginin metilesteri

MDA : Melondialdehit

Mg^{+2} : Magnezyum

Na^{+} : Sodyum

NO : Nitrik Oksit

P^{-3} : Fosfor

PBS : Soğuk Fosfat Tamponu

RAAS : Renin Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi

SHR : Spontan Hipertansif Rat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 2.4.1. Kan basıncı kategorileri 5
Şekil 3.4.1. Kan basıncı ölçüm cihazı 14
Şekil 3.4.2. Sıçan koşu bandı.....15
Şekil 4.1. Sistolik kan basıncı değerlerinin gruplara göre dağılımı 27
Şekil 4.2. Diyastolik kan basıncı değerlerinin gruplara göre dağılımı.....28
Şekil 4.3. Ortalama arteryel kan basıncı değerlerinin gruplara göre dağılımı.....29
Şekil 4.4. Kalp atım sayısı ortalamalarının gruplara göre dağılımı 29
Şekil 4.5. Miyonektin serum seviyelerinin gruplara göre dağılımı 30
Şekil 4.6. Miyonektin idrar seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....30
Şekil 4.7. Miyonektin kas seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....31
Şekil 4.8. Meteorin-like serum seviyelerinin gruplara göre dağılımı 31
Şekil 4. 9. Miyonektin idrar seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....32
Şekil 4.10. Meteorin-like kas seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....32
Şekil 4.11. GSH seviyelerinin gruplara göre dağılımı 33
Şekil 4.12. MDA seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....33
Şekil 4.13. Nitrik Oksit seviyelerinin gruplara göre dağılımı 34
Şekil 4.14. Serum kreatinin seviyelerinin gruplara göre dağılımı 34
Şekil 4.15. Serum üre seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....35
Şekil 4.16. Serum Na^{+} seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....35
Şekil 4.17. Serum K^{+} seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....36
Şekil 4.18. Serum Ca^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....36
Şekil 4.19. Serum Mg^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı 37
Şekil 4.20. Serum P^{-3} seviyelerinin gruplara göre dağılımı 37
Şekil 4.21. Serum glikoz seviyelerinin gruplara göre dağılımı 38
Şekil 4.22. Serum trigliserit seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....38
Şekil 4.23. Serum total kolesterol seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....39
Şekil 4.24. Serum LDL seviyelerinin gruplara göre dağılımı 39
Şekil 4.25. Serum HDL seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....40
Şekil 4.26. Serum VLDL seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....40
Şekil 4.27. Serum ALT seviyelerinin gruplara göre dağılımı 41
Şekil 4.28. Serum AST seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....41

Şekil 4.29. Serum CK seviyelerinin gruplara göre dağılımı 42
Şekil 4.30. İdrar kreatinin seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....42
Şekil 4.31. İdrar üre seviyelerinin gruplara göre dağılımı 43
Şekil 4.32. İdrar Na^{+} seviyelerinin gruplara göre dağılımı 43
Şekil 4.33. İdrar K^{+} seviyelerinin gruplara göre dağılımı 44
Şekil 4.34. İdrar Ca^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı 44
Şekil 4.35. İdrar Mg^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı 45
Şekil 4.36. İdrar P^{-3} seviyelerinin gruplara göre dağılımı 45
Şekil 4.37. 24 saatlik idrar seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....46
Şekil 4.38. Kreatin klirens seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....46
Şekil 4.39. Na^{+} fraksiyonel seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....47
Şekil 4.40. K^{+} fraksiyonel seviyelerinin gruplara göre dağılımı 47
Şekil 4.41. Ca^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....48
Şekil 4.42. Mg^{+2} fraksiyonel seviyelerinin gruplara göre dağılımı 48
Şekil 4.43. P^{-3} fraksiyonel seviyelerinin gruplara göre dağılımı 49
Şekil 4.44. Ağırlık ortalamalarının gruplara göre dağılımı.....49
Şekil 4.45. Lee Index'in gruplara göre dağılımı.....50

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 4.1. Grupların sistolik kan basıncı düzeylerinin istatistiksel sonuçları 19
Tablo 4.2. Grupların diyastolik kan basıncı düzeylerinin istatistiksel sonuçları 20
Tablo 4.3. Grupların ortalama arteryel kan basıncı değerlerinin istatistiksel sonuçları .21
Tablo 4.4. Grupların ortalama kalp atım sayısı düzeylerinin istatistiksel sonuçları 21
Tablo 4.5. Grupların Meteorin-like/Miyonektin değerlerinin istatistiksel sonuçları 22
Tablo 4.6. Grupların böbrek değişkenlerine ait parametrelerinin istatistiksel sonuçları 23
Tablo 4.7. Grupların serum örneklerine ait parametrelerinin istatistiksel sonuçları 23
Tablo 4.8. Grupların idrarlarına ait parametrelerinin istatistiksel sonuçları 25
Tablo 4.9. Grupların fransiyonel atılımlarının istatistiksel sonuçları 26
Tablo 4.10. Grupların ağırlık ortalamalarının istatistiksel sonuçları.....26

1.GİRİŞ

Hipertansiyonun (HT) %95 nedeni bilinmemektedir yani esansiyeldir (1). Sistemik kan basıncını belirleyen birçok faktör bulunmaktadır, bu nedenle HT'nin etyoloji veya patofizyolojisinde birçok mekanizma bulunmaktadır. Mevcut antihipertansif tedaviler, renin-anjiyoyensin-aldosteron sistemi (RAAS) veya sempatik sinir sistemi dahil olmak üzere kan basıncını düzenleyen klasik fizyolojik sistemleri kontrol etmeyi amaçlamaktadır. Ancak bu tedavilerin, vakaların ~%40'ında başarısız olduğu bilinmektedir (2). HT tedavisine yönelik araştırmalar günümüzde yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Miyokinler, kas dokusu tarafından üretilen, aktarılan, salınan, aynı zamanda çeşitli sinyal iletimi yollarıyla etkiler gösteren peptitler olarak tanımlanmaktadır (3). Kas hücreleri tarafından salınan miyokinler, beyin, yağ dokusu, kemik, karaciğer, bağırsaklar, pankreas, damarlar ve deri gibi birçok organ ile kasların etkileşimine aracılık etmektedirler (4-6). Kan basıncının düzenlenmesinde ve HT fizyopatolojisinde miyokinlerin rolüyle ilgili çalışmaların sınırlı olduğu bildirilmektedir (7).

Meteorin-like 2004 yılında tanımlanmış bir miyokindir ve Meteorin-like, IL-41, Metrnβ şeklinde farklı isimlerle adlandırılmıştır (8). Meteorin-like, beyaz yağ dokusunun esmerleşmesi, insülin duyarlılığı, anti-inflamatuar etki, iskelet kası rejenerasyonu ve kalp üzerinde koruyucu etkileri olan adipositlerde, makrofajlarda, miyositlerde ve kardiyomiyositlerde farklı hücre içi sinytal yollarını aktive eden bir proteindir (9). Anjiyotensin 2 ile farelerde oluşturulan HT modelinde fare kalbinde Meteorin-like ekspresyon seviyeleri önemli ölçüde arttığı rapor edilmiştir (10).

Miyonektin diğer adıyla CTRP15, iskelet kası tarafından salgılanan bir hormon olarak tanımlanmıştır (11). Egzersiz sırasında Miyonektin salınımının akut miyokardiyal iskemik hasara karşı koruyucu rol oynadığı bildirilmektedir (12).

Oksidatif stresin HT fizyopatolojisindeki rolü ile ilgili araştırmaların giderek arttığı görülmektedir.

Fiziksel aktivitenin kan basıncını düşürmede uzun vadeli bir etkisi olduğu düşünülmekte ve bu nedenle HT tedavisi için farmakolojik olmayan bir seçenek olarak önerilmektedir (13). Miyonektin ve Meteorin-like ile ilgili yapılan araştırmalarda, metabolik etkileri ve egzersizle olan ilişkileri ön plana çıkmaktadır. Ancak HT patofizyolojisindeki rolleriyle ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu

bağlamda deneysel HT modelinin Meteorin-like ve Miyonektin ilişkisi ile deneysel HT modelinde egzersizin Miyonektin ve Meteorin-like düzeylerine etkisini araştırılması çalışmamızın özgünlüğünü yansıtmaktadır.

Yukarıdaki bilgiler ışığında 'Deneysel HT oluşturulan sıçanlarda Meteorin-like ve Miyonektin'in HT fizyopatolojisindeki rolü ile egzersizin Meteorin-like ve Miyonektin düzeylerine etkisi var mıdır?' araştırma sorusunu geliştirdik.

Çalışmamızın amacı, deneysel HT modelinde Meteorin-like ve Miyonektin'in HT fizyopatolojisindeki rolü, egzersizin Meteorin-like ve Miyonektin düzeylerine etkisi ve böbrek fonksiyonları ile ilişkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kan Basıncı

Damar yüzeyinin kesit alanı başına uygulanan kuvvete kan basıncı denilmektedir. Kan basıncının ana belirleyicisi, arter duvarının içerdiği hacme göre gerilmesi olarak belirtilmektedir. Bu hacim sistolde artmakta, diyastolde ise azalmaktadır (14).

Kan basıncının zamana ve duruma göre oldukça değişkenlik gösteren fizyolojik bir işleve sahip olduğu belirtilmektedir (15). Sinir sistemi, vasküler sistemdeki sıvı hacmi, kalp debisi, arter sertliği ve böbrek perfüzyonu gibi birçok hormon ve kimyasal mediatörler tarafından kontrol edilmektedir (16).

2.2.Kan Basıncının Düzenlenmesi

Kan basıncı, vücudun en sıkı düzenlenen değişkenlerinden biri olarak bilinmektedir (14).

Kan basıncındaki değişiklikler, çeşitli mekanik nedenlerle deforme olabilen aortik ark ve karotis sinüs gibi vücutta stratejik yerlerde bulunan baroreseptörler tarafından algılanmaktadır. Bu mekanik deformasyonlar, kan basıncıyla orantılı afferent sinir sinyallerini uyarmaktadır. Bu sinyaller daha sonra beyin sapı kardiyovasküler merkezlerine iletilmektedir. Buna bağlı olarak kalp hızında ve efferent sempatik yolda uygun ayarlamalar yapılmaktadır (17).

Normal sağlıklı böbrek fonksiyonun, kan basıncının düzenlenmesindeki önemli unsurlardan biri olduğu belirtilmektedir (18). Kardiyovasküler ve böbrek hastalığı riskinin, sistolik basınçta meydana gelen 20 mmHg'lik artışla iki katına çıktığı belirtilmiştir (19).

Böbrekler, sodyum ve su dengesini kontrol ederek dolaşım hacmini düzenlemektedir. Sodyum ve su tüketimindeki artış hücre dışı sıvı hacminde artışa yol açmaktadır ve bu da kan hacmini arttırmaktadır. Bu, kalbe venöz dönüşü arttırmakta, atriyal gerilmeye neden olmakta ve kalp debisini arttırmaktadır. Böylece sistemik kan basıncını arttırıcı yönde etki etmektedir. Arter basıncı arttığı zaman nefron sodyum ve su emilimini azaltmaktadır. Böylelikle hücre dışı sıvı hacmini ve kan basıncını normale döndürmek için sodyum ve su atılımını arttırmaktadır. Tersine, kan basıncında bir azalma olursa nefron, hücre dışı su hacmini artırmak ve böylece kan basıncını artırmak için sodyum ve su geri emilimini arttırmaktadır (18).

Sempatik sinir sisteminin, kan basıncının hem kısa hem de uzun vadeli kontrolünde önemli olduğu gösterilmiştir (20). Otonom sinir sisteminin işlev bozukluğunun ve özellikle artan sempatik dal aktivitesinin, HT ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişimine neden olduğu bilinmektedir (21).

2.3.Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi, vücut sıvısı, kan, plazma, lenf, interstisyel sıvı, kalp ve böbreklerin çalışması üzerinde etkili olan bir sistemdir. Bu sistemin çalışmasındaki herhangi bir aksaklık kan basıncını bozabilmekte, kronik veya akut hastalıklara ve hatta ani ölüme yol açabilmektedir (22). RAAS'nin uzun süreli aktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, sistemik HT ve kronik böbrek hastalığı sendromlarına meyili arttırmaktadır (23).

Anjiyotensinojen, diğer kritik bileşen olan renin'in tek substratı özelliğini taşımaktadır. Renin esasen, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştüren ana enzim olarak tanımlanmaktadır (24). Baroreseptörler tarafından tespit edilen kan basıncındaki düşüşe, distal tübüllere iletilen sodyum konsantrasyonundaki azalmaya ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna yanıt olarak hızla salgılanmaktadır (25). Aşırı aktivitesi vazokonstriksiyona ve sodyum ve suyun tutulmasına yol açmaktadır (26). Anjiyotensinojen II, esasen glomerüler kılcal damarların efferent arteriyolleri üzerinde vazokonstriktif bir etki uygulayarak glomerüler kılcal hidrolik basıncını arttırmaktadır (27). Ayrıca aldosteron salgılaması için adrenal bez korteksini uyarmaktadır (28). Anjiyotensin II ayrıca renal vazokonstriksiyonda rolü olan prostaglandinlerin salınımını da etkileyebilmektedir (29). Ayrıca sistemik dolaşım üzerinde de etkili olmaktadır: sıvı dengesini ve hacmini düzenlemek için aldosteron sentezini uyarmaktadır (30). RAAS'ın son hormonu olan aldosteron, sodyum, potasyum ve vücut sıvı dengesinin anahtar düzenleyicisi özelliğini taşımaktadır (31). Mineralokortikoid reseptörü aracılığıyla hareket eden aldosteron, epitel dokularındaki iyon kanallarının, pompaların ve değiştiricilerin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu sayede transepitelyal Na ve su geri emilimi ve K 'da bir artışa yol açmaktadır (32).

Doku RAAS bileşenleri aynı zamanda miyokard ve damarların mekanik gerilmesini, adiposit sekresyonlarını ve reaktif oksijen türlerini düzenlemektedir (33-34).

2.4.Hipertansiyon

HT, kan basıncı değerlerinin 140/90 mmHg veya bu değerden fazla olduğu durumlar şeklinde tanımlanmıştır. Dünya çapında 30 ile 79 yaşları arasında, tahminen

1,28 milyar yetişkin HT'a sahip olduğu bildirilmiştir. HT, erken ölümlerin önemli bir nedeni olarak belirtilmektedir. HT'a sahip olan yetişkinlerin %42'sine teşhis konulup tedavi edildiği, yetişkinlerin tahminen %46'sının ise HT'a sahip olduklarından habersiz oldukları bildirilmiştir. HT'a sahip yetişkinlerin ise %21'i yani 5 yetişkinden 1'inin kontol altında olduğu bildirilmiştir.

HT prevelansı, bölgelere ve ülke gelirlerine göre değişken rol oynamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün son dönemlerdeki çalışmalarının birinde, Afrika'nın en yüksek HT prevelansına (%27), Amerika'nın ise en düşük prevalansa (%18) sahip olduğu bildirilmiştir (35).

KAN BASINCI KATEGORİSİ	SİSTOLİK mm Hg (üstteki sayı)	ve/veya	DIASTOLIC mm Hg (alt sayı)
NORMAL	120'DEN AZ	ve	80'DEN AZ
YÜKSEK	120 – 129	ve	80'DEN AZ
YÜKSEK KAN BASINCI (HİPERTANSİYON) 1. AŞAMA	130 – 139	veya	80 – 89
YÜKSEK KAN BASINCI (HİPERTANSİYON) 2. AŞAMA	140 VEYA DAHA YÜKSEK	veya	90 VEYA DAHA YÜKSEK
HİPERTANSİF KRİZ (hemen doktorunuza danışın)	180'DEN YÜKSEK	ve/veya	120'DEN YÜKSEK

Şekil 2.4.1. Kan basıncı kategorileri (36)

HT, kardiyak mortalite, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve inme dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardan en mühim değiştirilebilir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, HT'un nasıl önleneceği HT için optimal tıbbi tedaviyi uygulamak, kardiyovasküler ölümleri aza indirgemek, hastalık yükünü ve sosyoekonomik yükün azaltılması için büyük bir etkiye sahip olmaktadır (37).

HT çoğu durumda asemptomatik ilerlemektedir ve bu nedenle inme, miyokard enfarktüsü veya kalp yetmezliği gibi organ hasarı meydana gelene kadar fark edilmemektedir (38).

Bununla birlikte, yüksek tansiyonun farkında olanlar bile sıklıkla tedavi görmemekte ve tedavi edilen hastalarda ise kan basıncı kontrol oranları düşük kalmaktadır (39-40). Mevcut teşhis ve tedavi yöntemlerinin yaygın kullanımına ek

olarak, bu küresel problemin üstesinden gelmek için yeni yaklaşımların olması gerektiği açıkça belirtilmektedir (38).

2.5.Deneysel Hipertansiyon Modelleri

HT modelleri küçük hayvanlarda, verilen ajanın etkilerini göstermeli ve tekrarlanabilir olmalıdır (41).

2.6.Genetik Hipertansiyon Modeli

Genetik HT modeli, fenotipe ve genotipe bağlı HT modeli olarak incelenmektedir. Hipertansif sıçan soyları ise belirli nesillerce beklenen fenotipi ortaya çıkaran hayvanların seçici olarak çoğaltılmasıyla sağlanmaktadır (42). Genetik HT modelinde kullanılan sıçan türleri arasında spontan hipertansif sıçan, açık kahverengi kapüşonlu hipertansif sıçan, Milan hipertansif suşu, Lyon hipertansif sıçan, Sabra hipertansif sıçan bulunmaktadır (43).

2.7.Transgenik Hipertansiyon Modeli

Bu model, bir genin HT'daki rolüne anlamak için, temel işlevini, belirli bir yola katılımını, primer HT'a katkısını belirlemeyi ve insan HT'unun patogenezinin modellenmesi olarak tanımlanmaktadır (43). Kan basıncını düzenleyen genlerin aşırı ekspresyonu ile oluşturulmaktadır (42).

2.8.Renovasküler Hipertansiyon Modeli

Renovasküler HT modeli, böbreklere kan akışındaki azalmayı takiben perfüzyon basıncının azalması ve RAAS'nin aktive edilmesi, vazokonstriksiyon, tuz ve su tutulmasına yol açılması ile sonuçlanmaktadır (43).

2.9.Ang II – Bağımlı Hipertansiyon Modeli

Ang II'nin uzun süreli deri altı infüzyonu şeklinde tanımlanmaktadır (43). Ang II'nin (0.7 mg/kg/gün) mini pompa aracılığıyla 28-56 günlük süre zarfında HT meydana getirebilmektedir (42).

2.10.Mineralokortikoid-Tuz Hipertansiyon Modeli

Mineralokortikoidlerin yüksek tuzlu bir diyetle birlikte uygulanması hem büyük hem de küçük hayvanlarda HT'u indükleyebilmektedir (43).

2.11.Psikojenik Hipertansiyon Modeli

Bu HT modeli, borderline hipertansif sıçanlar ile uygulanmaktadır. Borderline hipertansif sıçanların her gün 20 dakika veya 120 dakika stres uygulanması,14 günlük süre zarfında HT meydana getirmektedir (44).

2.12.Farmakolojik Hipertansiyon Modeli

Visseral kaslar açısından mühim bir vazodilatatör olan nitrik oksit, endotelyal nitrik oksit sentaz tarafından katalize edilmekte ve lokal salınımı sürekli olarak gerçekleşmektedir. Böylece lokal ve sistemik vazokonstriktörlerin etkilerini düzenleyerek, kan basıncı ve organ kan akışının ince ayarını yapmaktadır (43).

Nitrik oksit sentaz inhibitörleri ile uzun süreli oral uygulama sırasında kan basıncında artış görülmektedir (45-46).

L-Name (Nitro-L-arginin metilesteri)'in uygulama şekilleri ve doz aralığı bakımından farklı protokolleri vardır. Bizim için uygun dozu, 400 mg/L içme suyuna katılarak vermek şeklinde belirledik (47).

2.13.Egzersizin Fizyolojik Rolü

Egzersiz, günlük hayat koşullarında kas-iskelet sisteminin enerji tüketimiyle gerçekleşen, kalp ve solunum ritmini hızlandıran aktiviteler olarak tanımlanmaktadır (48). Egzersizle birlikte, oksijen ihtiyacını karşılamak için kalp debisinde artış ve kan akışında belirgin bir değişiklik olmaktadır. Metabolik hız yükselmekte ve kas hücrelerindeki anaerobik metabolizma nedeniyle oluşan ürünlerleri takiben glikoz tüketimi artmaktadır. Katekolaminler, adrenal bezlerden artan salınım yoluyla birlikte egzersiz sırasında önemli ölçüde yükselmektedir (49). Çeşitli hastalıklarda fizyolojik işlevin yeniden sağlanması açısından güvenli ve etkili bir yaklaşım olduğu kabul edilmektedir (50).

Egzersiz, kalp yetmezliğini önlemede koruyucu fayda sağlamaktadır. Wilson ve ark. yakın zamanda, egzersize yanıt olarak kalpte meydana gelen fonksiyonel, yapısal, hücresel ve moleküler adaptasyonları inceleyerek, egzersizin kardiyovasküler faydasını gözden geçirmiştir. Bu çalışma sonucunda, kardiyovasküler yapıda meydana gelen bu adaptasyonlar için daha düşük bir egzersiz eşiği olmadığı sonucuna varılmıştır (51). Hastaların önemli miktarda kilo kaybetmeden bile, haftanın çoğu günü 30 ila 60 dakika yürümek gibi yaptığı düşük yoğunluklu egzersizler, kardiyo-solunum zindeliğini hızla iyileştirmekte ve hipertrofi gibi kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde olumlu etkilere sahip olmaktadır (52-53). Egzersizin bir seansı bile nitrik oksidin biyoyararlanımını artırabilmekte ve egzersiz sonrası kan basıncını düşürebilmektedir (54).

Aerobik antrenmanın, sistolik kan basıncını 5.2 ila 11.0 mmHg ve diyastolik kan basıncını 3.0 ila 7.7 mmHg azalttığı gösterilmiştir. Dayanıklılık aerobik antrenmanının hipotansif etkisine, sempatik ve RAAS aktivitesinin azalması ve insülin duyarlılığının artması yoluyla sistemik vasküler direncin azalmasının aracılık ettiği düşünülmektedir.

Dinamik direnç egzersizinin aerobik egzersizden daha az etkili olduğu ancak sistolik kan basıncını 0.5 ila 4.8 mmHg ve diyastolik kan basıncını 0.5 ila 4.1 mmHg azalttığı gösterilmiştir. İzometrik direnç egzersizi küçük kardiyovasküler faydalarla ilişkilendirilmiştir, ancak sistolik kan basıncını 10.5 ila 16.5 mmHg ve diyastolik kan basıncını 0.62 ila 16.4 mmHg azalttığı gösterilmiştir (55).

Bazı veriler, HT'u olan kişilerin, HT'u olmayanlara göre fiziksel olarak daha az aktif olduğunu göstermektedir (56). Yüksek kardiyorespiratuar zindeliğin, prehipertansiyondan HT'a ilerlemeye karşı koruyucu olduğu, koroner kalp hastalığından ve tüm nedenlere bağlı gelecekteki ölümlere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (57). Evre 1 veya 2 HT'u olan yaşlı sedanter erkekler arasında yapılan bir çalışmada, sadece 45 dakikalık akut egzersiz döneminde kan basıncındaki azalma hemen görülmekte ve 24 saat kadar sürdürülmektedir (58). HT'u olan kişilerde, aerobik ve direnç egzersizi genel sağlığı desteklemekte ve majör kan basıncı düşürücü etkileri ve gelecekteki kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi azaltan kardiyovasküler risk faktörlerindeki iyileşmeyi desteklemektedir (59).

2.14.Deneysel Olarak Uygulanan Egzersiz Modelleri

Deneysel çalışmalar için kullanılan hayvanlara koşu, yüzme, tırmanma vb. egzersiz türleri kullanılmaktadır (60).

2.15.Aerobik Egzersizler

Aerobik egzersizlerin deney hayvanlarında yüzme ve koşma olarak kullanıldığı egzersiz türü olarak kullanılmaktadır. Bu egzersizler treadmill veya metal yüzme havuzlarıyla uygulanmaktadır (60).

Koşu bandında yapılan aerobik egzersizlerin çeşitli protokolleri bulunmaktadır. Roque ve ekibi, sıçanları 84 gün süresince haftada 5 kez, 1 saat, hızlarını kontrollü şekilde çoğaltarak 15–20 m/dk'da treadmillde koşturularak egzersiz türü kullanmışlardır (61). Literatüre geçen başka bir araştırmadaysa, sıçanlar, ilk önce 10 m/dk ile koşuya başlatılmış, 2 haftalık alışma sürecinin sonunda 72 gün süresince haftada 5 gün, 30 m/dk hızla, 30 dakika koşu protokolü uygulanarak egzersiz yaptırılmıştır (62).

Bizim uyguladığımız egzersiz modeli 4 hafta boyunca her gün, günlük 45 dakikalık koşu şeklindedir. Koşu egzersizi uygulanan hayvanların koşu bandına adaptasyonları için 2 gün 15 m/dk hızla 15 dakika koşturuldu. Hayvanlar daha sonra 20 m/dk hızla 4 hafta boyunca günde 45 dakika koşturuldu (63).

2.16.Anaerobik Egzersiz

Anaerobik egzersiz, kısa vadeli ve şiddetli fiziksel hareketlilik şeklinde tanımlanmaktadır (60). Flora ve ark. sıçanları iki gruba ayırıp bir grupta aerobik egzersiz, diğer grupta ise anaerobik egzersiz türü kullanmışlardır. Aerobik egzersiz türünü kullandıkları grubu koşu bandında 30 dk, 20 m/dk hızla koştururken, diğer grubu ise 20 dakika süresince 35 m/dk olarak koşturmuşlardır (64).

2.17.Akut Egzersiz

Akut egzersiz, bir defalık uygulanan ve uzun vadeli olmayan şiddetli egzersiz grupları için kullanılmaktadır (60).

2.18.Kronik Egzersiz

Akut egzersiz için uygulanan koşulların uzun vadeli sürdürülmesiyle yapılan egzersizlerdir (60).

2.19.Dayanıklılık Egzersizleri

Kas kontraksiyonuna karşı dirençle yapılan egzersizleri ifade etmektedir. Yani treadmillde hızın / eğimin yükseltilmesiyle ya da ağırlık kullanılarak uygulanan egzersiz türlerini kapsamaktadır (65).

2.20.Egzersizin Kan Basıncı Düzenlemesindeki Rolü

Fiziksel aktivitenin kan basıncı düşürmede uzun vadeli etkisi olduğu gösterilmiş ve bu nedenle HT tedavisi için farmakolojik olmayan bir seçenek olarak önerilmiştir (13).

Yapılan çalışmalar, HT'lu hastalarda egzersizin kan basıncını neredeyse 11/5 mmHg azalttığı göstermiştir (66).

Aerobik egzersizin koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalık, Tip 2 Diyabet'i tedavi etmek ve önlemek için etkili bir farmakolojik olmayan yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Artan kanıtlar, aerobik egzersizin HT'lu bireylerde kardiyovasküler risk faktörleri, kardiyak otonomik fonksiyon ve endotelyal patofizyoloji üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (67). Ancak egzersizin sıklığının, yoğunluğunun, süresinin ve türünün belirlenmesinin çok önemli olduğu ayrıca belirtilmiştir (68). Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan Spor Hekimliği Koleji'nin birlikte yayınladığı yönergeleriyle, günde minimum yarım saat, haftada 5 gün orta yoğunlukta aerobik egzersiz veya minimum düzeyde şiddetli yoğunlukta haftada 3 gün, günde 20 dakika aerobik egzersiz önerilmiştir (69). Ancak, farklı egzersiz sürelerinin HT hastalarının tedavi sonuçları üzerinde farklı etkileri vardır (70).

2.21.Egzersiz+Hipertansiyon

HT'deki endotel disfonksiyon, endotelyal sentaz tarafından nitrik oksit üretimi veya nitrik oksitin serbest radikal peroksinitrite dönüşümü arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (71). Egzersiz bu hipertansif endotelyal işlevi olumlu yönde etkilemektedir (72).

Gözlemsel bir çalışma, HT'lu bireylerin yaşam kalitesinin normotansif olanlardan daha kötü olduğu ve sedanter popülasyona kıyasla fiziksel olarak aktif popülasyonda daha iyi değerler olduğu sonucuna varmıştır (73-75).

Arteriyel HT'un yönetimine ilişkin Avrupa kılavuzları, besin tüketimi kontrolü ve fiziksel aktivite de içinde olmak koşuluyla sağlıklı yaşam şekli seçimlerinin HT'un başlamasını önleyebileceğini veya geciktirebileceğini ve kardiyovasküler riski azaltabileceğini belirtmektedir (76).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılında yayınladığı yönergede, daha önceki belirttiği egzersiz tavsiyelerini 150-300 dakikalık orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite ve haftada 2 veya daha fazla gün ek kas güçlendirme eğitimi şeklinde değiştirerek, önceki kılavuz setinde belirtilen gereklilikleri arttırmıştır (77).

2.22.Bir Endokrin Organ Olarak İskelet Kası

İskelet kası dokusunun miyokinleri ürettiği ve salgıladığı yapılan birçok araştırma sonucunda kesin olarak kanıtlanmıştır (78). Böylece, iskelet kası endokrin bir organ olarak sınıflandırılmaktadır. İskelet kası dokusundan salgılanan miyokinlerin listesi sürekli olarak artmaktadır. İskelet kaslarından bazıları aynı anda birden çok miyokin salgılarken, bazıları ise geçici veya sadece belirli şartlarda birden fazla miyokin salgılayabilmektedir. Bu bağlamda tespit edilen miyokinlerin çoğu için, kasılma aktivitesi salgılama için anahtar düzenleyici olarak rol oynamaktadır (79).

Egzersiz, iskelet kasında üretilen miyokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin fonkdiyonlarını gerçekleştirmek için salınımını uyarmaktadır (80).

2.23.Meteorin-Like

Meteorin-like 2004 yılında tanımlanmıştır ve Metrnl, IL-41, Metrnβ şeklinde farklı isimlerle adlandırılmıştır. Meteorin adını, glia hücrelerinin uzun kuyruklu meteorlara benzeyen hücrelere dönüştürme işlevinden almıştır (8). Meteorin-like ise dizi benzerliklerinden yola çıkılarak meteorinin adını almıştır (81).

Meteorin-like, esas olarak mukoza, deri, yağ dokusu ve solunum yolu dahil olmak üzere bariyer dokular tarafından eksprese edilen nörotrofine homolog olan bir protein olarak tanımlanmıştır (82-84).

Bu proteinin, yağ depolarında alternatif olarak aktive edilmiş makrofajların indüklenmesi ve yağ dokusu esmerleşmesiyle enerji harcamasını ve glikoz toleransını desteklediği belirtilmiştir (83). İskelet kasında adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz ve peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör deltaya bağlı yolları kullanarak insülin direncini azalttığı tespit edilmiştir (85). İnsülin direnciyle bağlantılı olarak yapılan araştırmalarda, Tip-2 Diyabet'li bireylerde serum Meteorin-like düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu ortaya konmuştur (86-88).

Bir çalışmada, lokal kas hasarına yanıt olarak makrofajlardan salgılandığı, inflamasyonun inhibisyonunu sağladığı ve insülin benzeri büyüme faktörü 1'in indüklenmesinde etkili olduğundan, kas yenilenmesini desteklediği belirtilmiştir (89). İskelet kası üzerindeki bir diğer önemli etkisi ise azalmış insülin salgısı varsa bunu düzenlemektir (85).

2021 yılında yapılan bir araştırmada, aynı zamanda pankreasın β hücre proliferasyonunu desteklediği ve β hücre apopitozunu engellediği belirtilmiştir (90).

2021 Aralık'ta, Covid19 hastaları üzerinde yapılan çalışmada ise Meteorin-like protein düzeylerinin anlamlı derecede düşük çıktığı belirtilmiştir (91).

2.24.Miyonektin

Miyonektin diğer adıyla CTRP15, iskelet kası tarafından salgılanan bir hormon olarak tanımlanmıştır (11). Glikoz ve yağ asidi metabolizmasını düzenlediği bilinen C1q/TNF ile ilişkili protein ailesine ait olduğu bildirilmiştir (92).

2014 yılında Kautz ve arkadaşlarının demir metabolizmasıyla ilgili yaptıkları çalışma sonucunda Miyonektin'in, eritroferron olarak da tanımlanabileceği bildirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada eritroblastlarda indüklenen Miyonektin'in, kan kaybına yanıt olarak karaciğerde stres eritropoezi ile demir mobilizasyonu arasında bağlantı kurduğu ortaya konmuştur (93).

Miyonektin'in, daha çok iskelet kası hücreleri tarafından salgılandığı belirtilmiş, bununla birlikte diğer dokulardan da salgılandığı ancak daha düşük ekspresyonlara sahip olduğu gösterilmiştir. Dolaşımda ise daha az bulunduğu belirtilmiştir (11). İskelet kası tarafından besin alımı, Miyonektin'in ekspresyonunu ve salgılanmasını artırmaktadır ve proteinin dolaşımdaki seviyesinin artmasını sağlamaktadır. Ayrıca Miyonektin, hepatositlerde ve adipositlerde cluster of differentiation 36 (CD36), yağ asidi taşıma proteinleri ve yağ asidi bağlayıcı proteinlerin ekspresyonunu indüklemektedir. Bu da hepatositlere ve adipositlere yağ asidi alımının artmasına neden olmaktadır (94).

Egzersize bağlı olarak Miyonektin'in mRNA ekspresyonu ve dolaşımdaki düzeyleri artış göstermektedir (11). Ekspresyonunun, hızlı kasılan kaslara kıyasla yavaş kasılan kaslarda daha baskın olduğu belirtilmiştir (95).

Metabolik durumun, myonektini ve dolaşımdaki Miyonektin düzeyini regüle eden yollardan biri olduğu bildirilmiştir. Uzun süreli açlıkta, özellikle gece açlıklarında, Miyonektin düzeyi baskılanırken, yeniden beslenmeyi takip eden periyotta bu düzey, artış göstermektedir. Obezitede de ekspirasyonu ve dolaşımdaki düzeyi düşmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, uygulanan rekombinant Miyonektin'in, yağ dokusu lipolizini değiştirmeden dolaşımdaki serbest yağ asitleri seviyelerini azalttığı ortaya koymuştur (11).

Myonektinin, adipogenezin erken aşamasını baskıladığı belirtilmiştir (96). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, sağlıklı kontrollere kıyasla Tip-2 Diyabet hastalarında dolaşımdaki Miyonektin düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (97).

Taka ve ark.'nın yürüttükleri çalışmada, Miyonektin'in farelerde kardiyak miyosit apoptozunu ve makrofajla ilişkili inflamasyonu azaltarak miyokardiyak hasarını iyileştirdiğini bildirmişlerdir (12).

3.MATERYAL ve METOT

Deneyimiz için İnönü Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan onay alındı (EK-1).

Çalışmamızda; İnönü Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yetiştirilen ve standart laboratuvar koşullarında (22±1ºC ısıda, %50-60 nem oranı, 12 saat gece – 12 saat gündüz ışık periyodu) tutulan, 8-10 haftalık olan *Sprague Dawley* cinsi 250-300 gram ağırlığında 24 adet erkek sıçan kullanıldı. Sular 2 günde bir tazelendi.

Sıçanlar rastgele seçilerek her biri 8'erli olmak üzere üç tane grup oluşturuldu.

3.1.Deney Hayvanları ve Gruplar:

Kontrol: 6 hafta süresince normal yem ve içme suyu verildi.

Hipertansiyon: L-NAME (400 mg/L) içme sularına katılarak 6 hafta verildi.

Hipertansiyon+Egzersiz: L-NAME (400 mg/L) içme sularına katılarak 6 hafta verildi. Bu gruptaki sıçanlara, son 28 gün, 45 dk, 20 m/dk treadmillde koşu egzersizi yaptırıldı.

3.2.Vücut Ağırlığının Belirlenmesi:

Sıçanların, deneyin başlangıcında, haftada bir ve sakrifikasyondan hemen önce olmak üzere vücut ağırlıkları ölçüldü. Beslenme periyodunun sonunda sıçanlar anestezi altındayken nazo-anal uzunlukları ölçüldü. Nazo-anal uzunluğun ölçümü, hayvanların burun ucu ile anüs arasındaki mesafenin ölçülmesiyle belirlendi. Obeziteyi belirlemek amacıyla Lee indeksi kullanıldı.

3.3.Kan Basıncının Ölçülmesi:

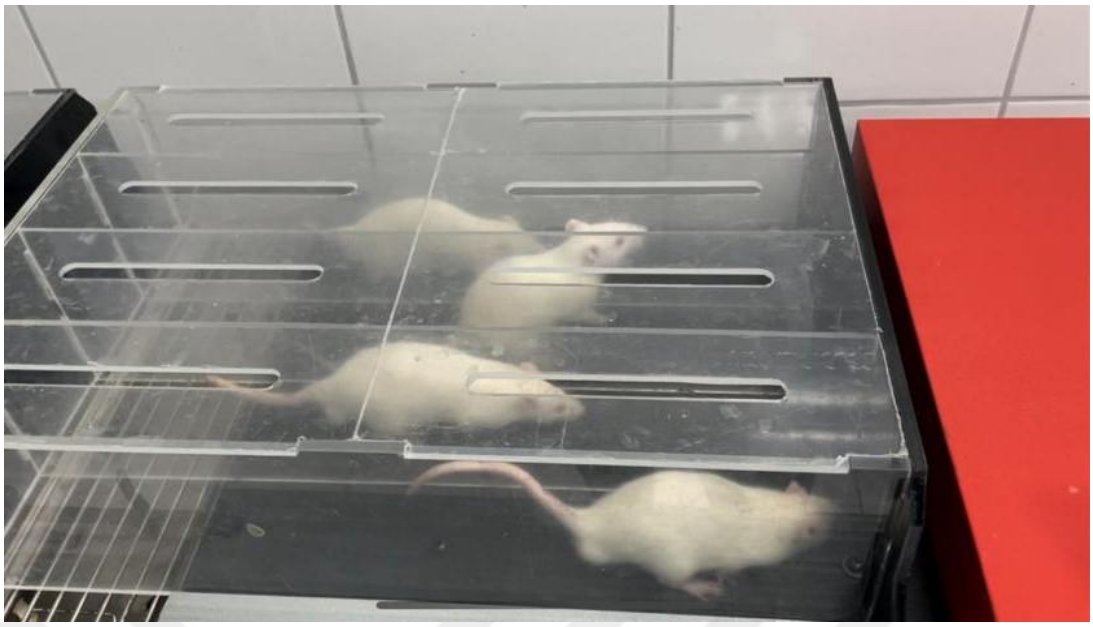
Bütün gruplardaki sıçanlardan deney süresi boyunca tail-cuff pletismografi metoduyla kuyruktan kan basıncı ölçüldü ve ölçümlerin öncesinde ısı ile ilgili süreçler ve sıçanların adaptasyonunu sağlamak için 15 dk beklendi. 15 dk sonunda sıçanlarınların adaptasyonuna ve ısı düzeylerinin istenilen seviyeye gelmesine bağlı olarak kuyruk arterinin dilatasyonu sağlanmış ve ölçümlere hazır hale getirilmiş oldu. Bütün gruplardan kan basıncı ölçümü yapıldı. Her hayvan için birer dakika arayla 15 adet olacak ölçüm alındı. Bu ölçümlerden standart ölçüm kriterlerine uygun olanlar kabul edildi. Kabul edilen ölçümlerden minimum ve maksimum değerler çıkartılarak, kalan 3 ölçümün ortalamaları alınıp kan basıncı değeri olarak kabul edildi.



Şekil 3.4.1. Kan basıncı ölçüm cihazı

3.4.Koşu Egzersizi

Koşu egzersizi, İnönü Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yer alan sıçan treadmillinde gerçekleştirildi. Sıçan koşu bandının, bir grubun aynı zamanda koşu egzersizi yapabileceği, zamanın ayarlanabildiği ve az şiddette elektriksel impuls uyarımının verilmesine olanak sağlayan özellikleri vardır. Egzersizlere, L-NAME verilmesinden 14 gün sonra başlandı. 28 gün süreyle 45 dakikalık koşu egzersizleri şeklinde uygulandı. Sıçanlarda yarım saatten bir saate kadar yaptırılan fiziksel aktivitenin orta düzeyde strese sebep olduğu bilinmektedir. Buna bağlı olarak deneyimizde egzersiz süreleri stres düzeylerini minimuma indirmek hedefiyle her gün 45 dakikalık koşma egzersizleri olarak programlandı. Koşma egzersizi yaptırılan sıçanlar, treadmille ve koşu egzersizine adaptasyonları sebebiyle ilk 2 gün 15 m/dk,15 dk koşturuldu. Sıçanlar kalan 26 günde, her gün 45 dakika, 20 m/dk olarak koşturuldu (98).



Şekil 3.4.2. Sıçan koşu bandı

3.5.Deneyin Sonlandırılması ve Serum ile Doku Örneklerinin Alınması:

Sekizerli gruplar halinde koşturulan deney hayvanları, son koşma egzersizinin sonunda metabolik kafeslere koyularak 1. günün sonunda idrarları toplandı ve hacimleri not edildi (7. hafta ilk gün 24 saatlik idrarları toplandıktan sonra ve kanda bakılacak metabolik parametrelerin standart şekilde ölçülmesi için sıçanlar bir gece boyunca aç bırakıldı). 10 mg/kg Rompun ve 50 mg/kg Ketamin uygulanarak anestezi altındaki sıçanlardan intrakardiyak kan alındı ve her iki böbrek ve m.gastrocnemius buz kalıpları üzerine konuldu ve ötenazi uygulandı. Böbrekler önce kapsülünden ayrıldı. Daha sonra sağ böbrek bistüri ile 2 eşit parçaya, sol böbrek ise 4 eşit parçaya ayrıldı. Sol m.gastrocnemius 4 eşit parçaya ayrıldı. Doku parçaları soğuk fosfat tamponununda (PBS) bekletilip, hemen ardından kurutma kağıdına koyulup kuruduktan sonra mikrosantrifüj tüplere alındı ve analizlere kadar –83 °C' de tutuldu. Kan ve idrar numuneleri oda sıcaklığında 2 saat beklemenin ardından +4°C'de 3000 devirde 15 dk santrifüj edildi. Numuneler mikrosantrifüj tüplerde –83°C'de laboratuvar çalışmalarına kadar saklandı.

3.6.Kullanılan Cihazlar

Kan Basıncı Ölçüm Cihazı: KENT SCIENTIFIC CORPORATION, Amerika

Elisa Okuyucu : Synergy LX, İngiltere

Spektrofotometre : Biotek Synergy HT, Amerika

Hassas Terazi : OHAUS, Çin

Soğutmalı Santrifüj : NUVE NF 800R, Türkiye

Su Banyosu : NUVE NB 9, Türkiye

Otomatik Pipet : EPPENDORF

Vorteks : DLAB, Çin

pH Metre : OHAUS, Çin

Manyetik Karıştırıcı : DLAB, Çin

Homojenizatör : NEXT ADVANCE Bullet Blender 24 Gold Amerika

3.7.Kullanılan Kimyasallar

Fosfat yıkama tamponu : PBS tablet, Kanada

Tiyobarbitürik asit : Sigma Aldrich, Almanya

Sülfanilamid : Sigma Aldrich, Almanya

Glisin : Sigma Aldrich, Almanya

NaCl : Sigma Aldrich, Almanya

$CuSO_4$: Sigma Aldrich, Almanya

$ZnSO_4$: Sigma Aldrich, Almanya

EDTA : Sigma Aldrich, Almanya

Sodyum dodesil sülfat : Sigma Aldrich, Almanya

NaOH : Merck KGaA, Sigma Aldrich, Almanya

KH_2PO_4 : Sigma Aldrich, Almanya

Na_2HPO_4 : Riedel-de Haen, Sigma Aldrich, Almanya

KCl : Sigma Aldrich, Almanya

HCl : Sigma Aldrich, Almanya

Asetik asit : Sigma Aldrich, Almanya

Na_2CO_3 : Merck KGaA, Almanya

DTNB : Sigma Aldrich, Almanya

3.8.Serum ile Doku Örneklerinde Yapılan Analizler:

Serum, idrar ve kastaki Meteorin-like ve Miyonektin seviyeleri ELISA (Rat Myonectin, CTRP15, Cat. No:E1364Ra/ Rat Meteorin-like, METRNL, Cat. No:E1436Ra) ile yapıldı. Serum üre, kreatinin, sodyum (Na^{+}), potasyum (K^{+}), kalsiyum (Ca^{+2}), magnezyum (Mg^{+2}), Fosfor (P^{-3}), kreatin kinaz (CK), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), idrar kreatinin, K^{+}, Na^{+}, Ca^{+2}, Mg^{+2} ve P^{-3} seviyeleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Laboratuvarı'nda incelendi. Kreatinin klirensi; fraksiyonel K^{+}, Na^{+}, Ca^{+2}, Mg^{+2} ve P^{-3} atılımı standart formüller ile hesaplandı.

3.9.Metabolik incelemeler:

Serum numuneleri oda sıcaklığında çözülmesinin ardından glukoz, trigliserit, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri hesaplandı.

3.10.Doku Örneklerinin Homojenizasyonu

Kontrol, Hipertansiyon ve Hipertansiyon+Egzersiz'den temin edilen böbrek dokuları incelemelere kadar -83 °C'de muhafaza edildi. 0.15 KCl solüsyonu, Malondialdehit (MDA), NO ve GSH düzeyleri için; 0.01 M PBS NO düzeyleri için %10'luk olacak şekilde ayarlandı. Tüpler buz üstündeyken homojenizatör ile homojenize edilen homojenatlar santrifüj edilerek süpernatantlar oluşturuldu. ELISA'da kullanılan doku homojenatları 0.01 M PBS ile %10'luk olacak şekilde hazırlanarak santrifüj edildi.

3.11.Malondialdehit Miktar Tayini

Lipit peroksidasyonun ürünü olan MDA, lipit peroksidasyonun sıcak ve asidik ortamda Tiyobarbitürik Asit ile reaksiyona girmesi sonucunda oluşan pembe rengin spektrofotometrede 650 nm'deki absorbansları ile tayin edildi (99-100).

3.12.Glutatyon (GSH) Düzeyinin Ölçümü

Ellman ayıracı yöntemiyle, doku homojenatlarındaki serbest sülfidrilin meydana getirdiği renge, spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda GSH düzeylerine bakıldı (101).

3.13.Nitrat ve Nitrit Tayini

Nitrat ve nitrit düzeyleri, Cartos ve Wakid yöntemi kullanılarak spektrofotometre ile bakıldı. Önce deproteinizasyon yapıldı. Daha sonra kadmiyum granüllerinin aktivasyonu sağlanıp kurutma kağıdında kurutuldu ve ardından sonuçlar hesaplandı (102).

3.14.İstatistik:

Sonuçlarımız ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Sonuçlarımızda normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilk test ile analiz edildi. Çalışmada grupları arasında normal dağılım gösterenlerin kıyaslanmasında Student T, normal dağılım göstermeyenlerin kıyaslanmasında Mann Whitney U test ile analiz edildi. $P<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamız, 24 adet *Spraque Dawley* erkek sıçanların sularına 400 mg/L dozunda L-NAME'in 6 hafta verilmesiyle deneysel HT modeli oluşturuldu. 7. haftanın ilk günü 1 günlük idrarlarının alınmasının ardından sıçanlar anestezi etkisinde sakrifiye edilerek kan ve doku numuneleri alındı.

Deney sürecinde Hipertansiyon+Egzersiz grubundan 3. hayvan, kilo verme ve kamburlaşma gibi sorunlardan dolayı deneyden çıkarıldı. Metabolik kafesten 24 saatlik idrarları toplanırken kontrol grubundan 4. Hayvanın idrarı döküldü. Bu nedenle 4. hayvanın idrar değerleri hesaplanamadı.

Gruplara ait istatistiksel veriler tablo 4.1-4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların sistolik kan basıncı düzeylerinin istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	**KONTROL (K)**	**HİPERTANSİYON (HT)**	**HİPERTANSİYON +EGZERSİZ (HT+E)**	**P (p<0.05 ise anlamlı)**	
	ORT ±SD n:8	**ORT ±SD n:8**	**ORT ±SD n:7**	**ORT ±SD**	
0.hafta	127.12±12.9	124.21±13.02	125.57±8.5	**K-HT**	0.659
				K-HT+E	0.791
				HT-HT+E	0.817
1.hafta	123.12±12.46	143.58±13.48	146.04±6.8	**K-HT**	0.007
				K-HT+E	0.001
				HT-HT+E	0.670
2.hafta	128.25±5.91	147.29±10.43	146.80±10.4	**K-HT**	0.001
				K-HT+E	0.001
				HT-HT+E	0.930
3.hafta	131.7±9.46	151.96±10.76	142.96±15.94	**K-HT**	0.001
				K-HT+E	0.115
				HT-HT+E	0.217
4.hafta	117.46±15.46	145.96±14.87	140.52±14.7	**K-HT**	0.002
				K-HT+E	0.011
				HT-HT+E	0.490
5.hafta	118.33±14.82	158.71±14.2	146.86±17.95	**K-HT**	<0.001
				K-HT+E	0.005
				HT-HT+E	0.177
6.hafta	129.08±15.72	166.83±14.87	158.52±17.95	**K-HT**	<0.001

				K-HT+E	0.005
				HT-HT+E	0.344

Tablo 4.2. Grupların diyastolik kan basıncı düzeylerinin istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	**KONTROL (K)**	**HİPERTANSİYON (HT)**	**HİPERTANSİYON+EGZERSİZ (HT+E)**	**P (p<0.05 ise anlamlı)**	
	ORT ±SD n:8	**ORT ±SD n:8**	**ORT ±SD n:7**	**ORT ±SD**	
0.hafta	84.85±8.9	84.12±6.89	82.43±6.83	**K-HT**	0.861
				K-HT+E	0.572
				HT-HT+E	0.641
1.hafta	79.96±12.28	98.96±11.72	96.38±8.42	**K-HT**	0.007
				K-HT+E	0.011
				HT-HT+E	0.638
2.hafta	87.17±4.74	105.59±7.3	98.33±9.73	**K-HT**	<0.001
				K-HT+E	0.013
				HT-HT+E	0.124
3.hafta	89.92±8.83	105.17±6.04	93.66±12.7	**K-HT**	0.001
				K-HT+E	0.514
				HT-HT+E	0.039
4.hafta	81±11.99	101.92±12.68	93.86±9.43	**K-HT**	0.004
				K-HT+E	0.040
				HT-HT+E	0.191
5.hafta	79.71±13.5	110.8±13.12	95.52±13.81	**K-HT**	<0.001
				K-HT+E	0.043
				HT-HT+E	0.047
6.hafta	89.87±14.12	119.3±12.04	109.14±12.14	**K-HT**	0.001
				K-HT+E	0.015
				HT-HT+E	0.129

Tablo 4.3. Grupların ortalama arteryel kan basıncı değerlerinin istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	KONTROL (K)	HİPERTANSİYON (HT)	HİPERTANSİYON +EGZERSİZ (HT+E)	P (p<0.05 ise anlamlı)	
	ORT ±SD n:8	ORT ±SD n:8	ORT ±SD n:7	ORT ±SD	
0.hafta	98.66±10.04	97.12±8.88	96.43±7.17	K-HT	0.750
				K-HT+E	0.633
				HT-HT+E	0.871
1.hafta	94.12±11.96	113.46±11.93	112.62±7.05	K-HT	0.006
				K-HT+E	0.003
				HT-HT+E	0.873
2.hafta	100.46±4.99	119.17±7.72	114.14±9.56	K-HT	<0.001
				K-HT+E	0.004
				HT-HT+E	0.280
3.hafta	103.42±86	120.46±7.16	109.67±13.1	K-HT	0.001
				K-HT+E	0.288
				HT-HT+E	0.065
4.hafta	95.75±12.94	116.25±12.93	109±10.78	K-HT	0.003
				K-HT+E	0.021
				HT-HT+E	0.264
5.hafta	92.20±13.59	126.43±13.20	112.33±14.81	K-HT	<0.001
				K-HT+E	0.017
				HT-HT+E	0.073
6.hafta	102.58±14.27	134.87±12.56	125.19±13.92	K-HT	<0.001
				K-HT+E	0.009
				HT-HT+E	0.180

Tablo 4.4. Grupların ortalama kalp atım sayısı düzeylerinin istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	KONTROL (K)	HİPERTANSİYON (HT)	HİPERTANSİYON+EGZERSİZ (HT+E)	P (p<0.05 ise nlamlı)	
	ORT ±SD n:8	ORT ±SD n:8	ORT ±SD n:7	ORT ±SD	
0.hafta	345.21±19.34	337.42±19.36	339.96±20.64	K-HT	0.434
				K-HT+E	0.619
				HT-HT+E	0.810
1.hafta	329.21±32.99	285.33±35.15	303.19±35.54	K-HT	0.022
				K-HT+E	0.165

				HT-HT+E	0.347
2.hafta	332.37±23.71	307.67±36.23	303.38±30.4133	**K-HT**	0.129
				K-HT+E	0.058
				HT-HT+E	0.810
3.hafta	339.21±17.74	291.67±22.90	285.38±44.28	**K-HT**	<0.001
				K-HT+E	0.007
				HT-HT+E	0.730
4.hafta	302.17±61.49	298.33±19.51	288.76±26.02	**K-HT**	0.141
				K-HT+E	0.730
				HT-HT+E	0.487
5.hafta	296.79±78.91	302±13.75	269.81±46.11	**K-HT**	0.857
				K-HT+E	0.443
				HT-HT+E	0.081
6.hafta	531.96±628.16	275.42±51.62	251.43±33.54	**K-HT**	0.210
				K-HT+E	0.015
				HT-HT+E	0.064

Tablo 4.5. Grupların Meteorin-like/Miyonektin değerlerinin istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	**KONTROL (K)**	**HİPERTANSİYON (HT)**	**HİPERTANSİYON+ EGZERSİZ (HT+E)**	**P (p<0.05 ise anlamlı)**	
	ORT ±SD n:7	**ORT ±SD n:8**	**ORT ±SD n:7**	**ORT ±SD**	
Miyonektin Serum	2.36±0.31	2.21±0.37	2.37±0.24	**K-HT**	0.423
				K-HT+E	0.918
				HT-HT+E	0.358
Miyonektin İdrar	2.33±0.39	2.21±0.61	1.61±0.50	**K-HT**	0.668
				K-HT+E	0.011
				HT-HT+E	0.060
Miyonektin Kas	1.9±0.64	0.94±0.09	1.05±0.18	**K-HT**	0.002
				K-HT+E	0.005
				HT-HT+E	0.247
Meteorin-like Serum	2.76±0.20	2.53±0.38	2.669±0.41	**K-HT**	0.158
				K-HT+E	0.654
				HT-HT+E	0.478
Meteorin-like İdrar	2.81±0.46	2.53±0.95	1.99±0.72	**K-HT**	0.497
				K-HT+E	0.026
				HT-HT+E	0.239
Meteorin-	1.59±0.53	0.67±0.17	0.75±0.09	**K-HT**	0.002

like Kas	**K-HT+E**	0.003
	HT-HT+E	0.418

Tablo 4.6. Grupların böbrek değişkenlerine ait parametrelerinin istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	**KONTROL (K)**	**HİPERTANSİYON (HT)**	**HİPERTANSİYON+EGZERSİZ (HT+E)**	**P (p<0.05 ise anlamlı)**	
	ORT ±SD n:8	**ORT ±SD n:8**	**ORT ±SD n:7**	**ORT ±SD**	
GSH µmol/gr doku	343.76±163.38	293.41±155.75	271.02±142.05	**K-HT**	0.600
				K-HT+E	0.298
				HT-HT+E	0.908
MDA nmol/gr doku	0.45±0.22	0.37±0.15	0.25±0.36	**K-HT**	0.294
				K-HT+E	0.002
				HT-HT+E	0.024
Nitrik Oksit µmol/gr doku	522.96±78.33	455.005±76.84	517.06±123.52	**K-HT**	0.046
				K-HT+E	0.643
				HT-HT+E	0.298

Tablo 4.7. Grupların serum örneklerine ait parametrelerinin istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	**KONTROL (K) n:8**	**HİPERTANSİYON (HT) n:8**	**HİPERTANSİYON+ EGZERSİZ (HT+E) n:7**	**P (p<0.05 ise anlamlı)**	
	ORT ±SD	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	
Kreatinin mg/dL	0.45±0.053	0.46±0.05	0.41±0.03	**K-HT**	0.626
				K-HT+E	0.157
				HT-HT+E	0.066
Üre mg/dL	41±3.74	43.37±4.66	42.42±5.91	**K-HT**	0.280
				K-HT+E	0.582
				HT-HT+E	0.733
Na^+ mmol/L	143.62±2.07	145.75±5.85	144.29±2.50	**K-HT**	0.484
				K-HT+E	0.594
				HT-HT+E	0.724
K^+ mmol/L	5.07±0.76	5.25±0.96	5.06±0.93	**K-HT**	0.691
				K-HT+E	0.970
				HT-HT+E	0.700
Ca^{+2}	9.75±0.31	9.45±0.42	9.4±0.51	**K-HT**	0.126

mg/dL				**K-HT+E**	0.127
				HT-HT+E	0.838
Mg^{+2} mg/dL	2.36±0.26	2.33±0.18	2.41±0.20	**K-HT**	0.828
				K-HT+E	0.679
				HT-HT+E	0.457
P^{-3} mg/dL	19.94±3.49	13.64±2.73	8.33±0.88	**K-HT**	0.050
				K-HT+E	0.001
				HT-HT+E	0.002
Glikoz mg/dL	170.62±24.72	174.87±38.32	116.57±12.69	**K-HT**	0.796
				K-HT+E	0.001
				HT-HT+E	0.002
Trigliserit mg/dL	24.75±4.03	29.25±4.47	25±7.30	**K-HT**	0.053
				K-HT+E	0.935
				HT-HT+E	0.190
Total Kolesterol mg/dL	53.25±7.25	41.87±7.43	42.57±8.52	**K-HT**	0.008
				K-HT+E	0.021
				HT-HT+E	0.868
LDL mg/dL	10.8±2.65	7.52±4.35	9.29±3.88	**K-HT**	0.090
				K-HT+E	0.388
				HT-HT+E	0.426
HDL mg/dL	37.5±4.99	28.5±4.31	28.29±31.57	**K-HT**	0.002
				K-HT+E	0.005
				HT-HT+E	0.934
VLDL mg/dL	4.95±0.81	5.85±0.89	5±1.46	**K-HT**	0.053
				K-HT+E	0.935
				HT-HT+E	0.190
ALT U/L	45.5±6.28	4212±871	47.86±9.84	**K-HT**	0.389
				K-HT+E	0.584
				HT-HT+E	0.252
AST U/L	238±47.90	201.25±60.87	224.43±32.63	**K-HT**	0.201
				K-HT+E	0.539
				HT-HT+E	0.385
CK U/L	1692.25±644.29	1066.75±483.33	1188±391.35	**K-HT**	0.036
				K-HT+E	0.064
				HT-HT+E	0.524

Tablo 4.8. Grupların idrarlarına ait parametrelerinin istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	**KONTROL (K) n:7**	**HİPERTANSİYON (HT) n:8**	**HİPERTANSİYON+ EGZERSİZ (HT+E) n:7**	**P (p<0.05 ise nlamlı)**	
	ORT ±SD	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	
Kreatinin mg/dL	116.7±30.05	122.4±47.5	147.14±45.8	**K-HT**	0.791
				K-HT+E	0.167
				HT-HT+E	0.324
Üre mg/dL	4028.56±1254.14	3394.84±1908.23	4921.85±1703.98	**K-HT**	0.468
				K-HT+E	0.286
				HT-HT+E	0.128
Na^{+} mmol/dL	75±18.58	61.25±37.87	62.57±28.41	**K-HT**	0.400
				K-HT+E	0.352
				HT-HT+E	0.941
K^{+} mmol/dL	151.2±47.05	199.06±63.54	225.75±59.79	**K-HT**	0.165
				K-HT+E	0.025
				HT-HT+E	0.563
Ca^{+2} mg/dL	5.14±1.07	5.75±2.12	7±2.16	**K-HT**	0.507
				K-HT+E	0.064
				HT-HT+E	0.279
Mg^{+2} mg/dL	18.86±4.18	19.87±4.42	22.29±1.11	**K-HT**	0.478
				K-HT+E	0.055
				HT-HT+E	0.414
P^{-3} mg/dL	205±53.34	251±101.42	257.43±72.94	**K-HT**	0.302
				K-HT+E	0.151
				HT-HT+E	0.892
24 saatlik idrar ml/24s	11.71±2.29	11.37±5.21	8.14±3.29	**K-HT**	0.560
				K-HT+E	0.034
				HT-HT+E	0.220
Kreatin Klirensi mL/dk	2.02±0.34	1.79±0.27	1.82±0.33	**K-HT**	0.164
				K-HT+E	0.291
				HT-HT+E	0.832

Tablo 4.9. Grupların fransiyonel atılımlarının istatistiksel sonuçları

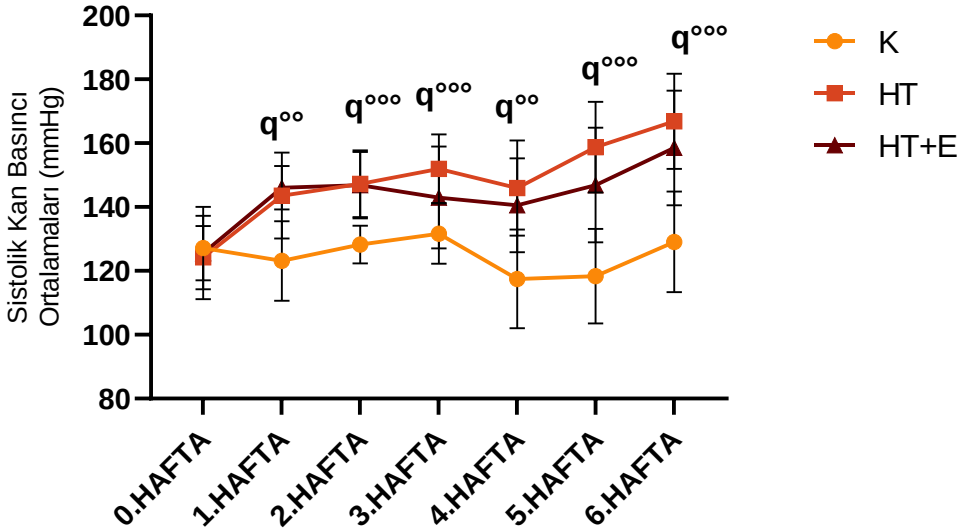
GRUPLAR	KONTROL (K) n:7	HİPERTANSİYON (HT) n:8	HİPERTANSİYON +EGZERSİZ (HT+E) n:8	P (p<0.05 ise anlamlı)	
	ORT ±SD n:7	ORT ±SD n:8	ORT ±SD n:7	ORT ±SD	
$FeNa^{+}$	0.21±0.054	0.15±0.06	0.13±0.05	K-HT	0.092
				K-HT+E	0.015
				HT-HT+E	0.406
FeK^{+}	11.5±1.67	15.2±3.40	13.14±3.01	K-HT	0.022
				K-HT+E	0.233
				HT-HT+E	0.238
$FeCa^{+2}$	0.21±0.043	0.23±0.03	0.21±0.05	K-HT	0.243
				K-HT+E	0.901
				HT-HT+E	0.358
$FeMg^{+2}$	3.02±0.88	3.43±0.59	2.83±0.91	K-HT	0.585
				K-HT+E	0.434
				HT-HT+E	0.148
FeP^{-3}	4.17±1.11	7.24±1.99	8.99±2.37	K-HT	0.003
				K-HT+E	<0.001
				HT-HT+E	0.144

Tablo 4.10. Grupların ağırlık ortalamalarının istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	KONTROL (K)	HİPERTANSİYON (HT)	HİPERTANSİYON +EGZERSİZ (HT+E)	P (p<0.05 ise anlamlı)	
	ORT ±SD n:8	ORT ±SD n:8	ORT ±SD n:7	ORT ±SD	
0.Hafta	278.25±13.19	279.25±14.67	279.71±16.91	K-HT	0.888
				K-HT+E	0.854
				HT-HT+E	0.955
1.Hafta	290.62±14.28	298.75±15.48	291.14±14.89	K-HT	0.294
				K-HT+E	0.946
				HT-HT+E	0.352
2.Hafta	316.62±14.14	316.25±19.07	310.29±18.52	K-HT	0.965
				K-HT+E	0.466
				HT-HT+E	0.551
3.Hafta	330.12±14.35	322.25±21.82	313.57±21.63	K-HT	0.408

				K-HT+E	0.100
				HT-HT+E	0.454
4.Hafta	338.5±19.38	327.37±22.84	312.57±23.11	**K-HT**	0.311
				K-HT+E	0.034
				HT-HT+E	0.235
5.Hafta	348.62±21.27	327.75±22.6	311±24.26	**K-HT**	0.078
				K-HT+E	0.007
				HT-HT+E	0.190
6.Hafta	351.75±21.71	333.75±21.65	315.86±26.00	**K-HT**	0.119
				K-HT+E	0.012
				HT-HT+E	0.169
Lee İndexi	0.30±0.003	0.29±0.008	0.29±0.004	**K-HT**	0.147
				K-HT+E	<0.001
				HT-HT+E	0.071

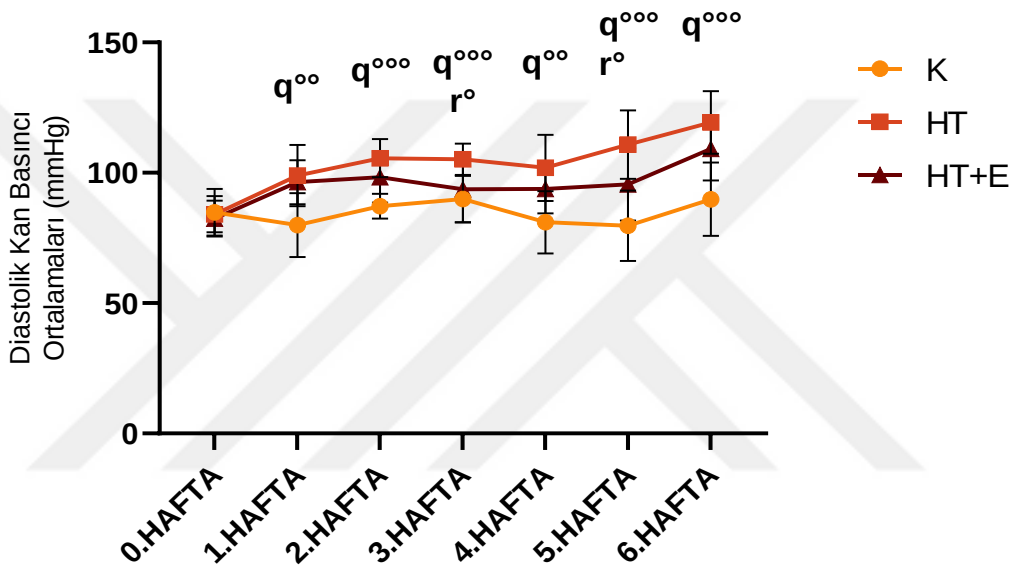
Grupların sistolik kan basıncı değerlerinde 0.haftada; Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi (p>0.05). 1. ve 4. haftalarda Kontrol ile Hipertansiyon karşılaştırıldığında p<0.01, 2., 3., 5. ve 6. haftalarda Kontrol ile Hipertansiyon karşılaştırıldığında p<0.001 seviyesinde, istatistiksel açıdan anlamlı artış vardı. 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. haftalarda Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi (p>0.05). Sistolik kan basıncı değerlerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile karşılaştırıldığında, °° p<0.01, °°° p<0.001

Şekil 4.1. Sistolik kan basıncı değerlerinin gruplara göre dağılımı

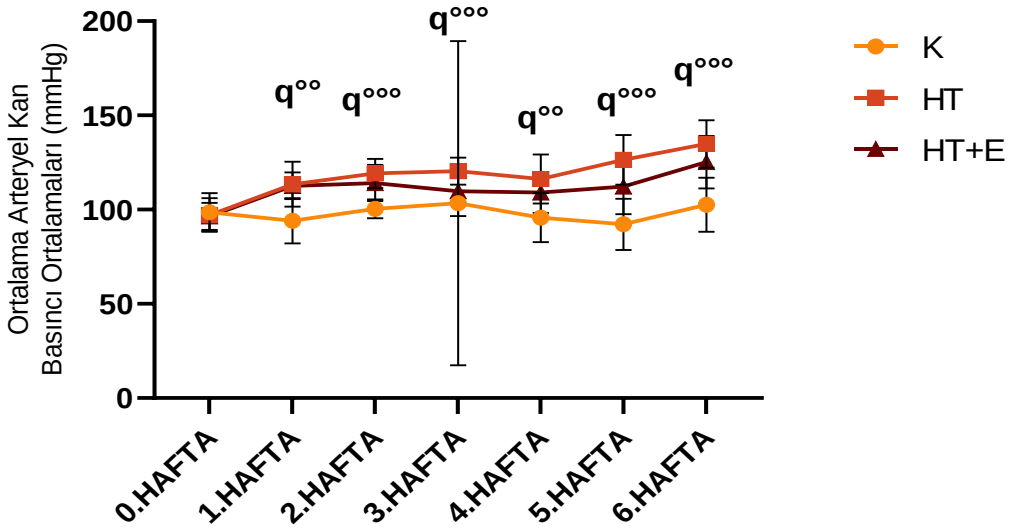
Grupların diyastolik kan basıncı değerlerinde 0. haftada; Kontrol ile Hipertansiyon arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Diyastolik kan basıncı değerleri 1. ve 4. haftalarda Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da $p<0.01$, 2., 3., 5. ve 6. haftalarda Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da $p<0.001$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı artış vardı. 0., 1., 2., 4. ve 6. haftalarda Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). 3. ve 5. haftalarda Hipertansiyon'a kıyasla Hipertansiyon+Egzersiz'de $p<0.05$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı artış vardı. Diyastolik kan basıncı değerlerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.2.'de gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile r: hipertansiyon ile karşılaştırıldığında,° $p<0.05$,°°$p<0.01$,°°°$p<0.001$

Şekil 4.2. Diyastolik kan basıncı değerlerinin gruplara göre dağılımı

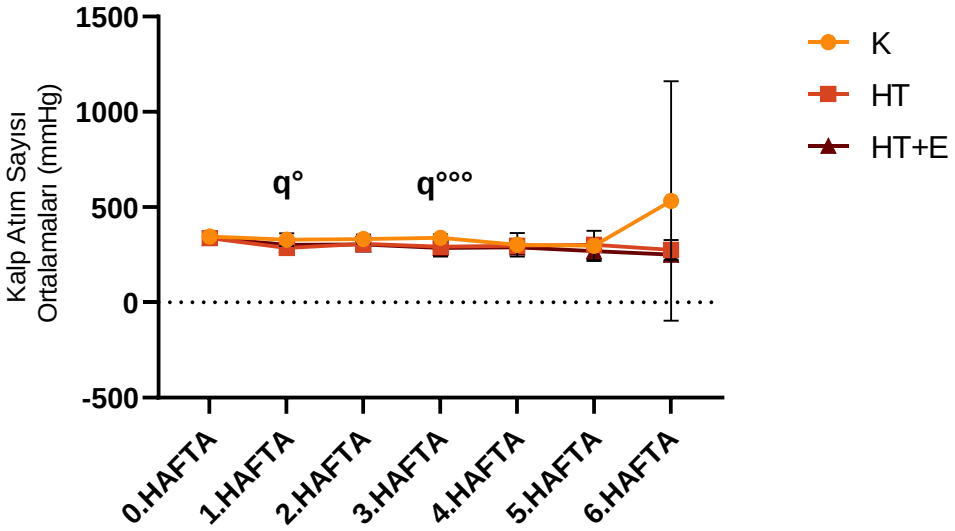
Grupların ortalama arteryel kan basıncı değerlerinde 0.haftada; Kontrol ile Hipertansiyon arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da 1. ve 4. haftalarda $p<0.01$, 2., 3., 5. ve 6. haftalarda $p<0.001$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı artış vardı. Bütün haftalarda Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Ortalama arteryel kan basıncı değerlerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.3.'te gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile karşılaştırıldığında, °°° p<0.001

Şekil 4.3. Ortalama arteryel kan basıncı değerlerinin gruplara göre dağılımı

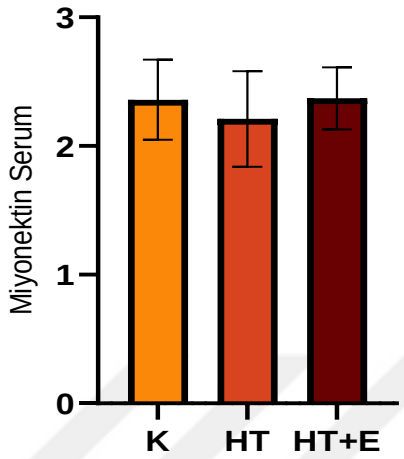
Grupların kalp atım sayısı değerlerinde 1. haftada; Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da p<0.05, 3. haftada Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da p<0.001 seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş vardı. Bütün haftalarda Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi (p>0.05). Kalp atım sayısı değerlerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.4.'te gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile karşılaştırıldığında, ° p<0.05, °° p<0.01, °°° p<0.001

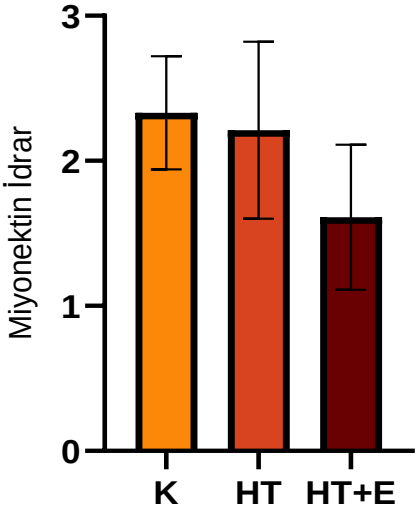
Şekil 4.4. Kalp atım sayısı ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Grupların Miyonektin serum seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi (p>0.05). Miyonektin serum seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.5.'te gösterilmiştir.



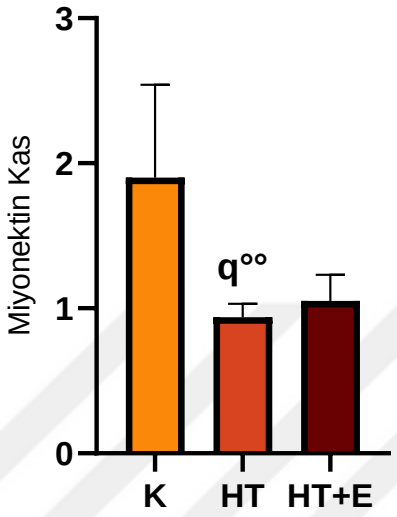
Şekil 4.5. Miyonektin serum seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların Miyonektin idrar seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi (p>0.05). Miyonektin idrar seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.6.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Miyonektin idrar seviyelerinin gruplara göre dağılımı

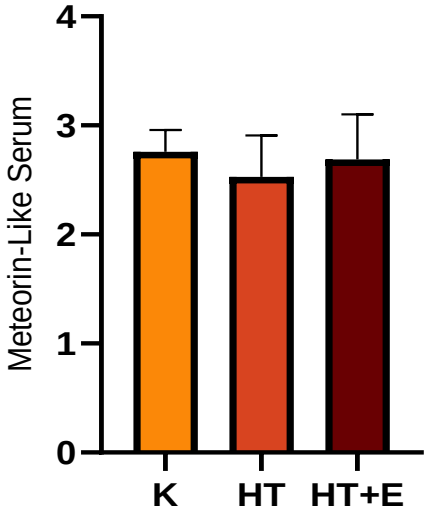
Grupların Miyonektin kas seviyelerinde Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da $p<0.01$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş vardı. Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Miyonektin kas seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.7.'de gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile karşılaştırıldığında,°° $p<0.01$

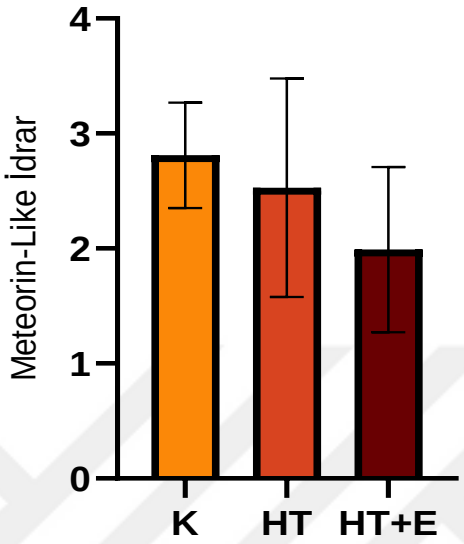
Şekil 4.7. Miyonektin kas seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların Meteorin-like serum seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Meteorin-like serum seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.8.'de gösterilmiştir.



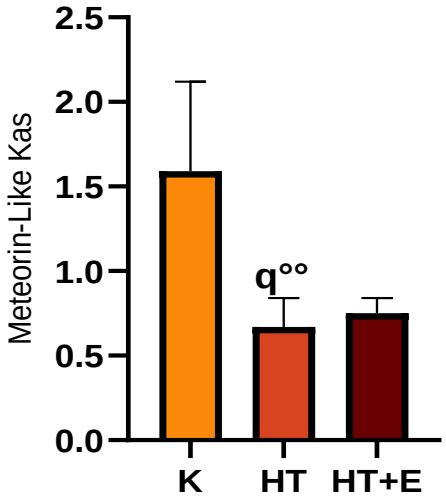
Şekil 4.8. Meteorin-like serum seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların Meteorin-like idrar seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi (p>0.05). Meteorin-like idrar seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.9.'da gösterilmiştir.



Şekil 4. 9. Miyonektin idrar seviyelerinin gruplara göre dağılımı

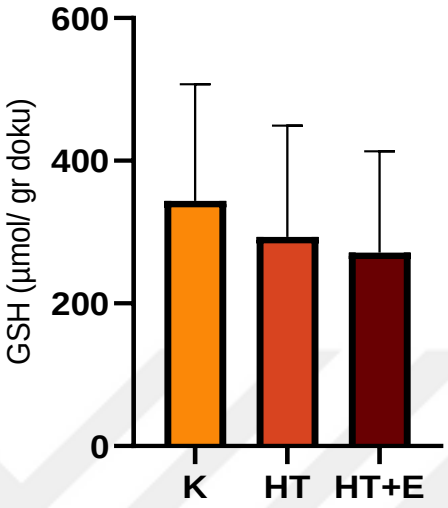
Grupların Meteorin-like kas seviyelerinde Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da p<0.01 seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş vardı. Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi (p>0.05). Meteorin-like kas seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.10.'da gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile karşılaştırıldığında, °° p<0.01

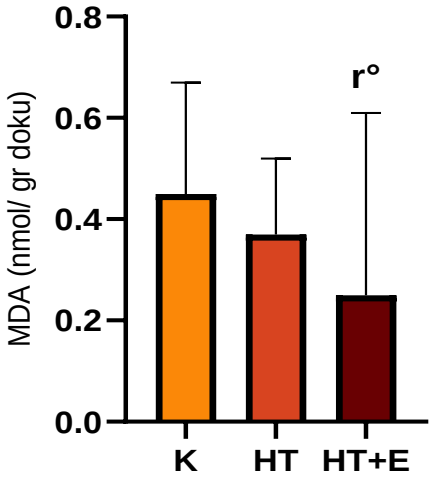
Şekil 4.10. Meteorin-like kas seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların GSH seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). GSH seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.11.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.11. GSH seviyelerinin gruplara göre dağılımı

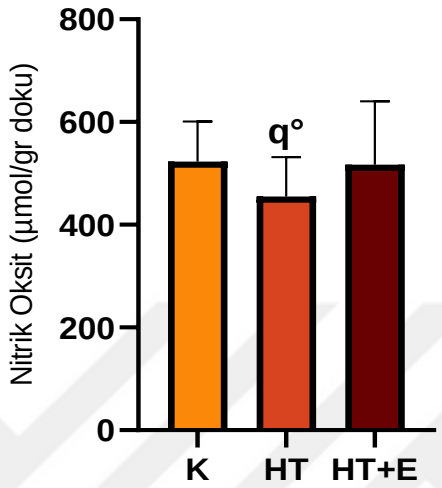
Grupların MDA seviyelerinde Hipertansiyon'a kıyasla Hipertansiyon+Egzersiz'de $p<0.001$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma vardı. Kontrol ile Hipertansiyon arasında fark görülmedi ($p>0.05$). MDA seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.12.'de gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: r: hipertansiyon grubu ile karşılaştırıldığında, ° $p<0.05$

Şekil 4.12. MDA seviyelerinin gruplara göre dağılımı

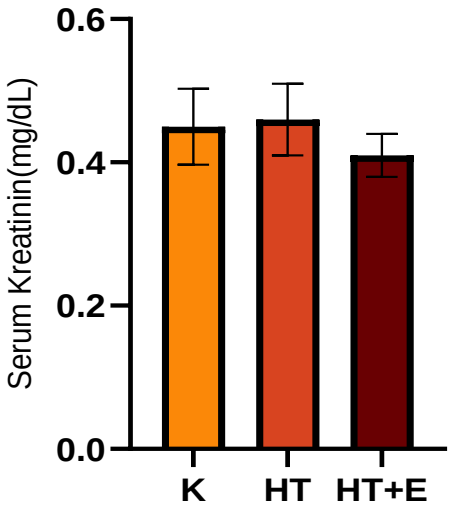
Grupların NO seviyelerinde Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da $p<0.05$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş vardı. Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). NO seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.13.'te gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile karşılaştırıldığında, ° $p<0.05$

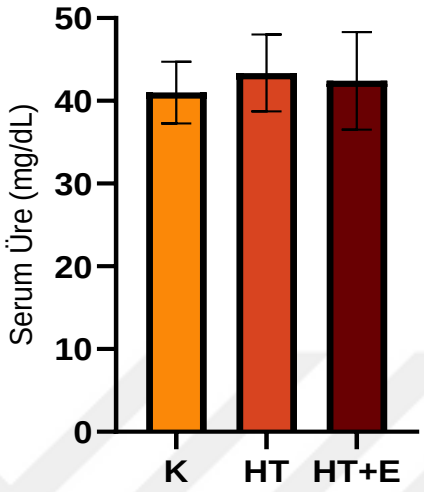
Şekil 4.13. Nitrik Oksit seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların serum kreatin seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum kreatinin seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.14.'te gösterilmiştir.



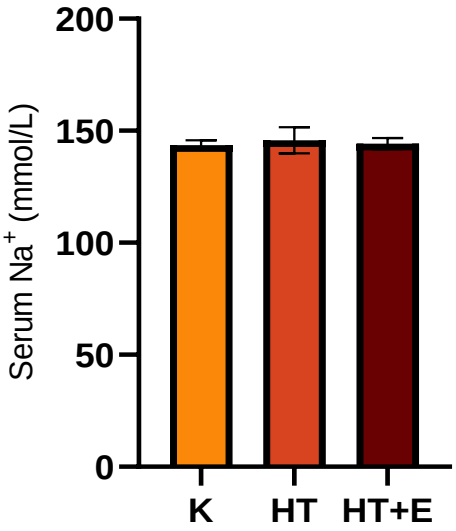
Şekil 4.14. Serum kreatinin seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların serum üre seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum üre seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.15.'te gösterilmiştir.



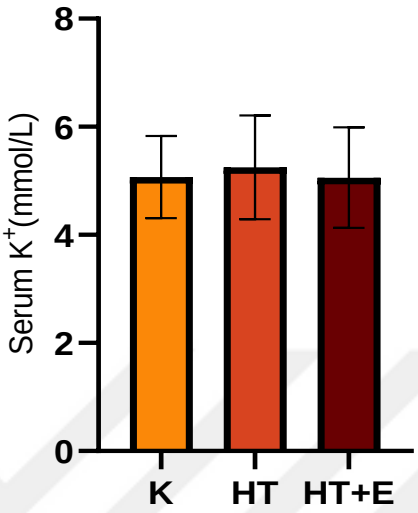
Şekil 4.15. Serum üre seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların serum Na^+ seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum Na^+ seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.16.'da gösterilmiştir.



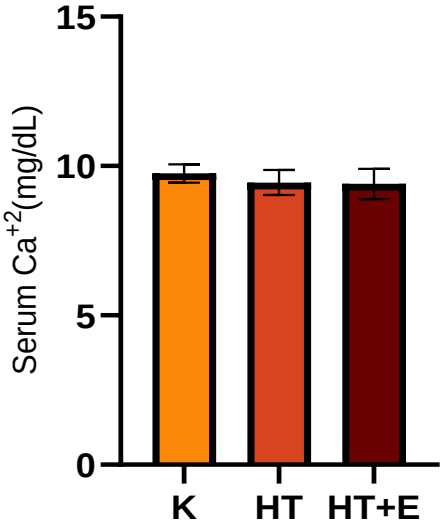
Şekil 4.16. Serum Na^+ seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların serum K^+ seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum K^+ seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.17.'de gösterilmiştir.



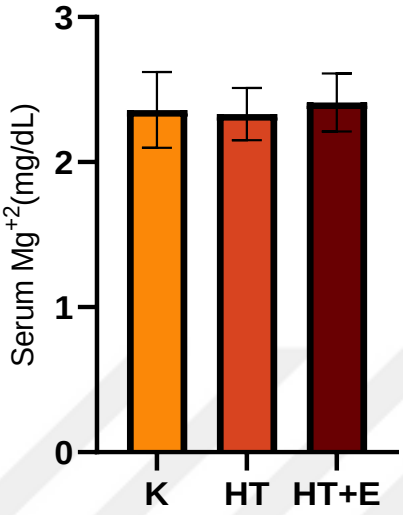
Şekil 4.17. Serum K^+ seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların serum Ca^{+2} seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum Ca^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.18.'de gösterilmiştir.



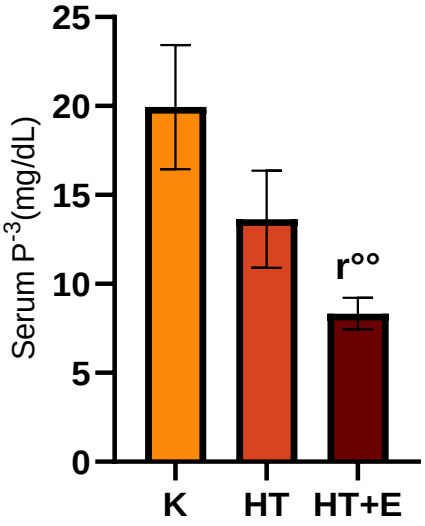
Şekil 4.18. Serum Ca^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların serum Mg^{+2} seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum Mg^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.19.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.19. Serum Mg^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı

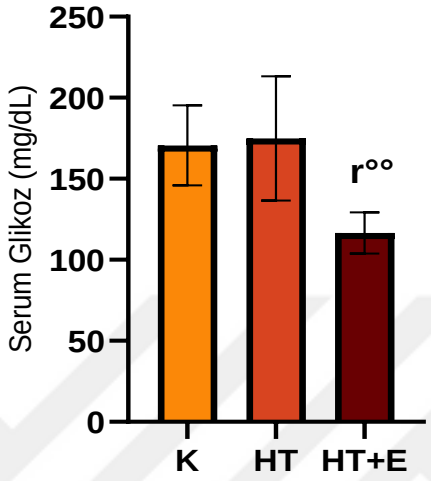
Grupların serum P^{-3} seviyelerinde Hipertansiyon'a kıyasla Hipertansiyon+Egzersiz'de $p<0.01$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş vardı. Serum P^{-3} seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.20.'de gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile r: hipertansiyon grubu ile karşılaştırıldığında, ° $p<0.05$, °° $p<0.01$

Şekil 4.20. Serum P^{-3} seviyelerinin gruplara göre dağılımı

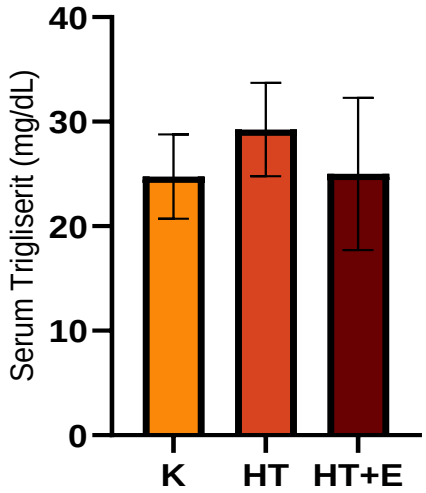
Grupların serum glikoz seviyelerinde Hipertansiyon'a kıyasla Hipertansiyon+Egzersiz'de $p<0.01$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş vardı. Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum glikoz seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.21.'de gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile r: hipertansiyon grubu ile karşılaştırıldığında, ° $p<0.05$

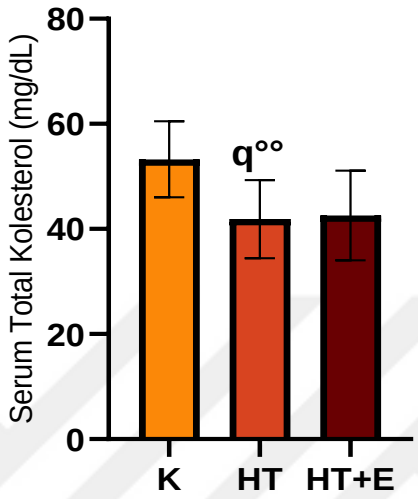
Şekil 4.21. Serum glikoz seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların serum trigliserit seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum trigliserit seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.22.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.22. Serum trigliserit seviyelerinin gruplara göre dağılımı

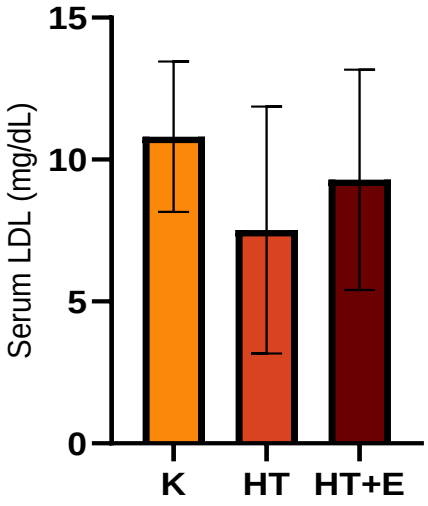
Grupların serum total kolesterol seviyelerinde Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da $p<0.01$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş vardı. Hipertansiyon'a kıyasla Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum total kolesterol seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.23.'te gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile karşılaştırıldığında, $^{\circ\circ}$ $p<0.01$

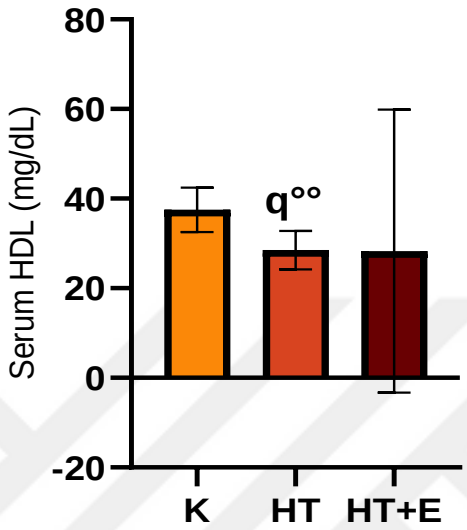
Şekil 4.23. Serum total kolesterol seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların serum LDL seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum LDL seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.24.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.24. Serum LDL seviyelerinin gruplara göre dağılımı

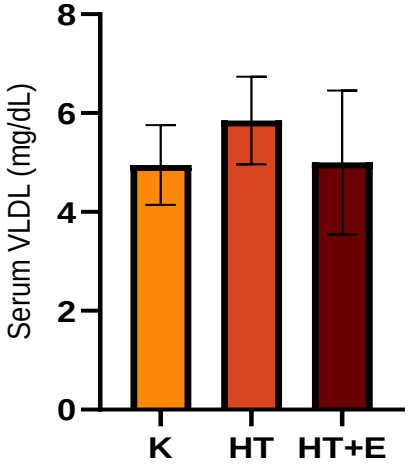
Grupların serum HDL seviyelerinde Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da $p<0.01$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş vardı. Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum HDL seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.25.'te gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile karşılaştırıldığında, °° $p<0.01$

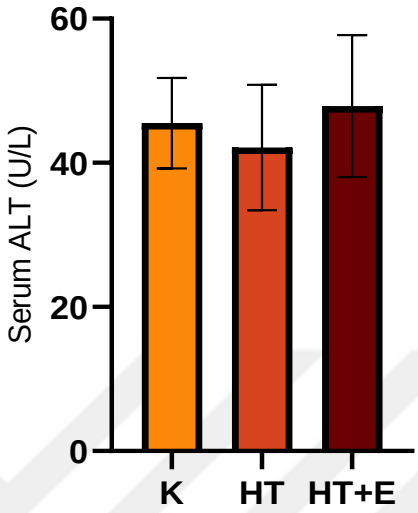
Şekil 4.25. Serum HDL seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların serum VLDL seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum VLDL seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.26.'da gösterilmiştir.



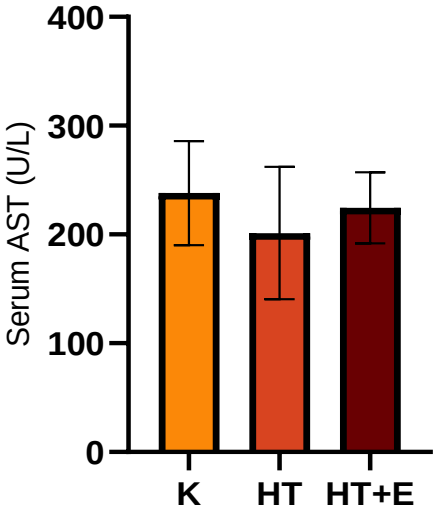
Şekil 4.26. Serum VLDL seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların serum ALT seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum ALT seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.27.'de gösterilmiştir.



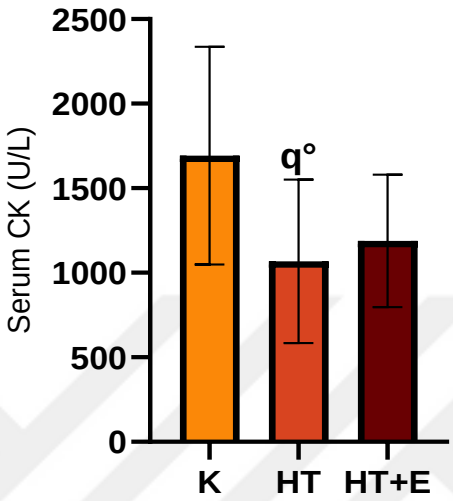
Şekil 4.27. Serum ALT seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların serum AST seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum AST seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.28.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.28. Serum AST seviyelerinin gruplara göre dağılımı

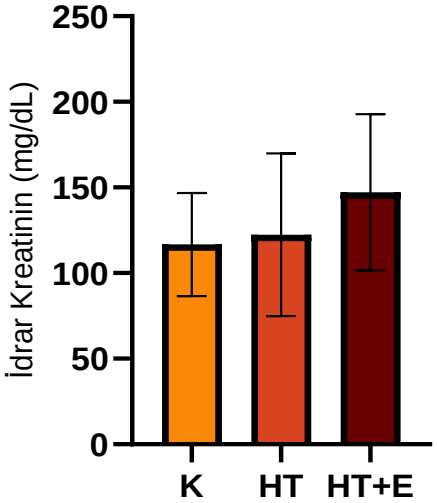
Grupların serum CK seviyelerinde Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da $p<0.05$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı düşüş vardı. Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum CK seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.29.'da gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol karşılaştırıldığında, ° $p<0.05$

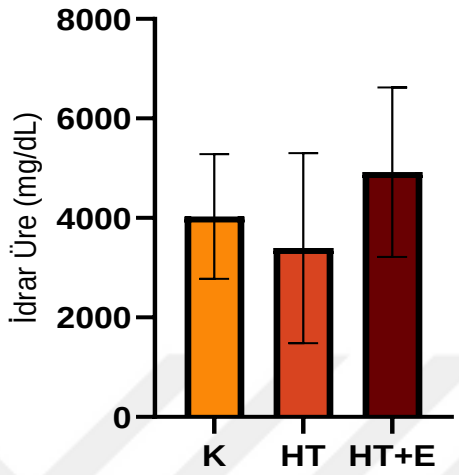
Şekil 4.29. Serum CK seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların idrar kreatinin seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). İdrar kreatinin seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.30.'da gösterilmiştir.



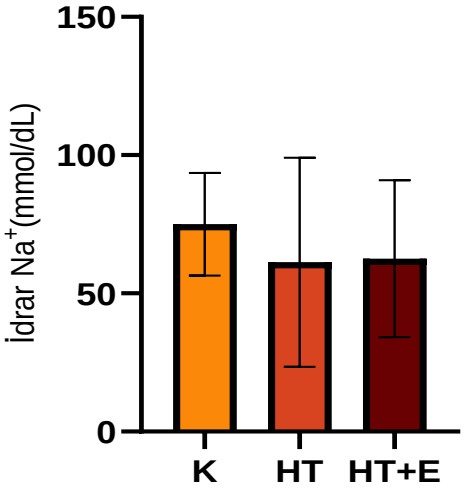
Şekil 4.30. İdrar kreatinin seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların idrar üre seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). İdrar üre seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.31.'de gösterilmiştir.



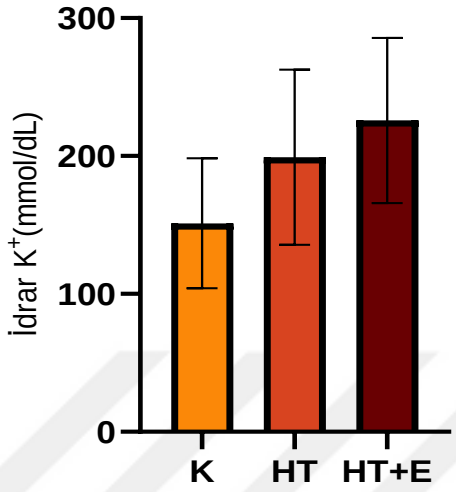
Şekil 4.31. İdrar üre seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların idrar Na^+ seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). İdrar Na^+ seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.32.'de gösterilmiştir.



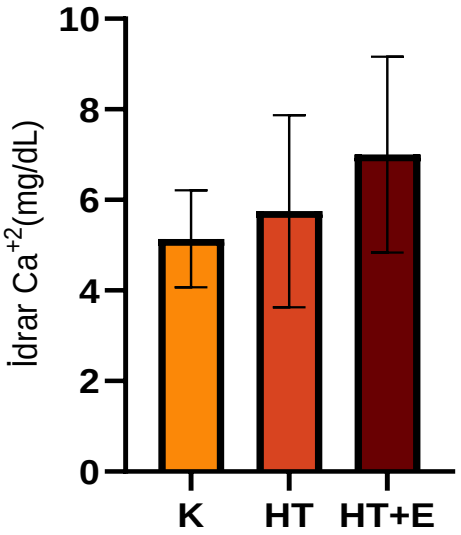
Şekil 4.32. İdrar Na^+ seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların idrar K^+ seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). İdrar K^+ seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.33.'de gösterilmiştir.



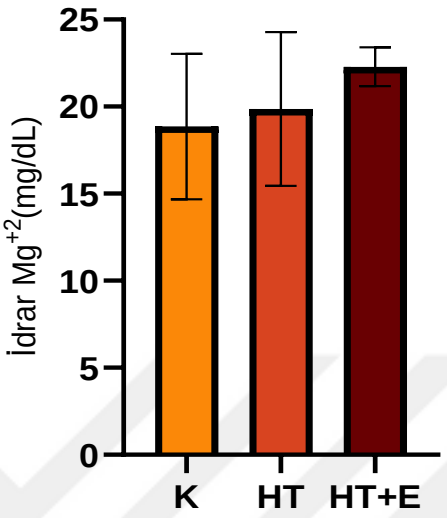
Şekil 4.33. İdrar K^+ seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların idrar Ca^{+2} seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum Ca^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.34.'de gösterilmiştir.



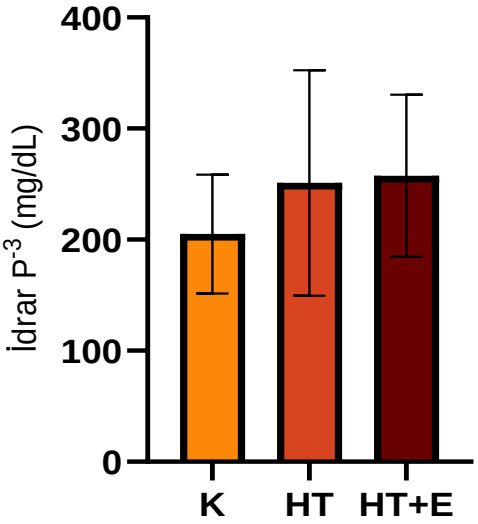
Şekil 4.34. İdrar Ca^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların idrar Mg^{+2} seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum Mg^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.35.'de gösterilmiştir.



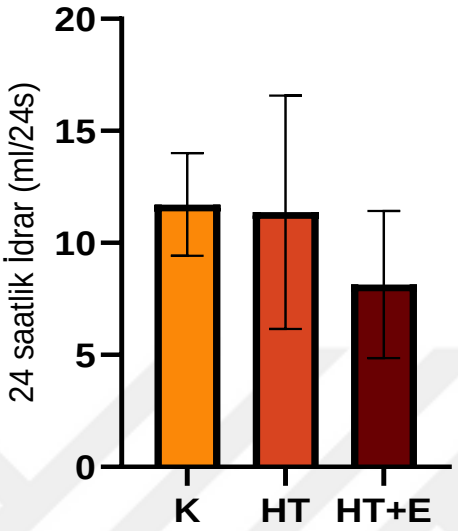
Şekil 4.35. İdrar Mg^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların idrar P^{-3} seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Serum P^{-3} seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.36.'da gösterilmiştir.



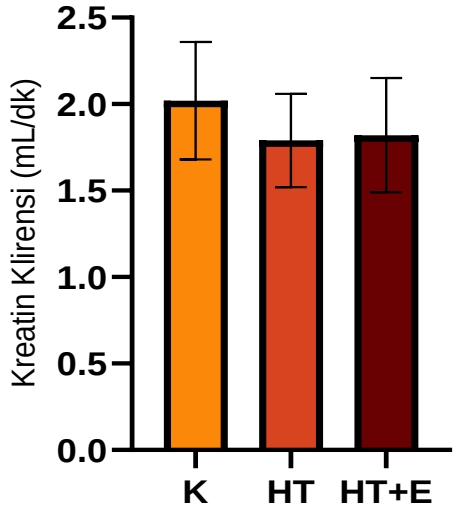
Şekil 4.36. İdrar P^{-3} seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların 24 saatlik idrar seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). 24 saatlik idrar seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.37.'de gösterilmiştir.



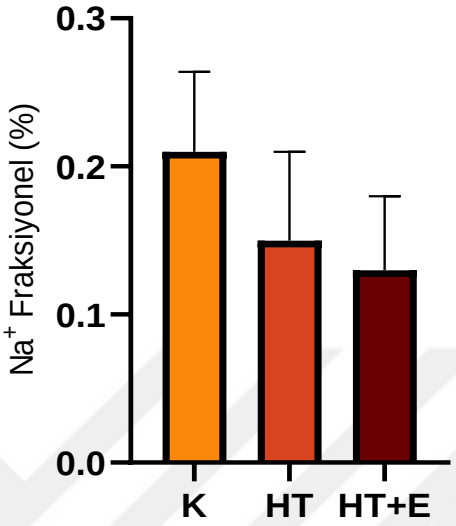
Şekil 4.37. 24 saatlik idrar seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların kreatin klirensi seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Kreatin klirensi seviyelerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.38.'de gösterilmiştir.



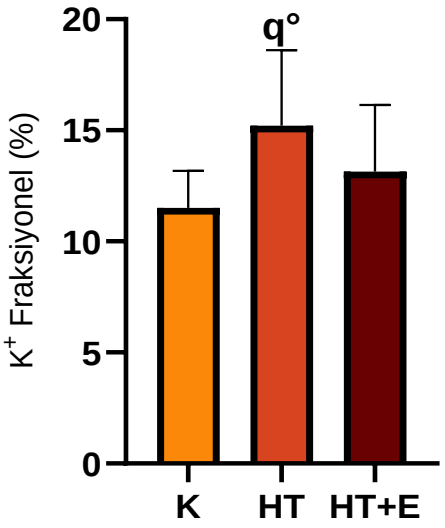
Şekil 4.38. Kreatin klirens seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların Na^+ fraksiyonel seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Na^+ fraksiyonel seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.39.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.39. Na^+ fraksiyonel seviyelerinin gruplara göre dağılımı

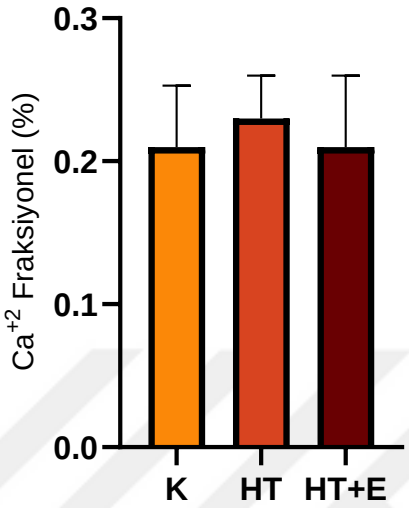
Grupların K^+ fraksiyonel düzeylerinde Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da $p<0.05$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı artış olduğu sonucuna varıldı. Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). K^+ fraksiyonel seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.40.'ta gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile karşılaştırıldığında, °: $p<0.05$

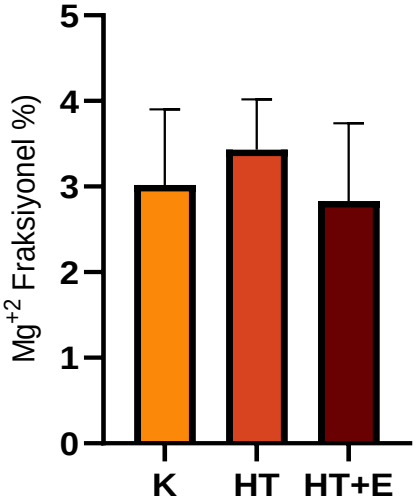
Şekil 4.40. K^+ fraksiyonel seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların Ca^{+2} fraksiyonel düzeylerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Ca^{+2} fraksiyonel seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.41.'de gösterilmiştir.



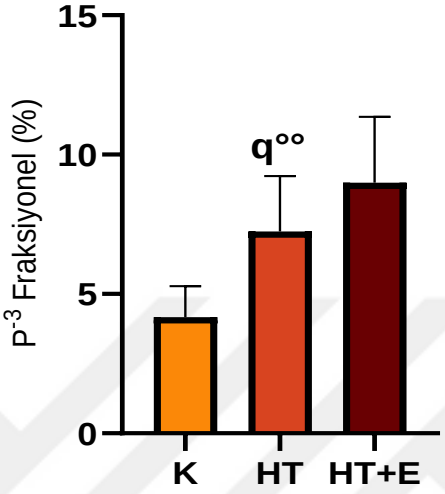
Şekil 4.41. Ca^{+2} seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların Mg^{+2} fraksiyonel seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Mg^{+2} fraksiyonel seviyelerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.42.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.42. Mg^{+2} fraksiyonel seviyelerinin gruplara göre dağılımı

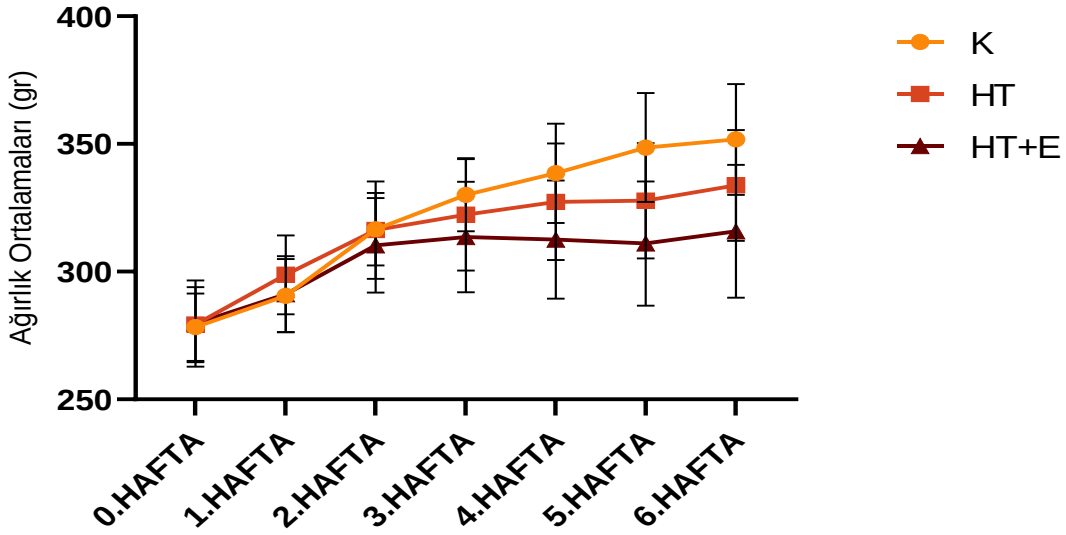
Grupların P^{-3} fraksiyonel düzeylerinde Kontrol'e kıyasla Hipertansiyon'da $p<0.01$ seviyesinde istatistiksel açıdan anlamlı artış vardı. Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). P^{-3} fraksiyonel düzeylerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.43.'te gösterilmiştir.



Karşılaştırmalar: q: kontrol ile karşılaştırıldığında, °° p<0.01

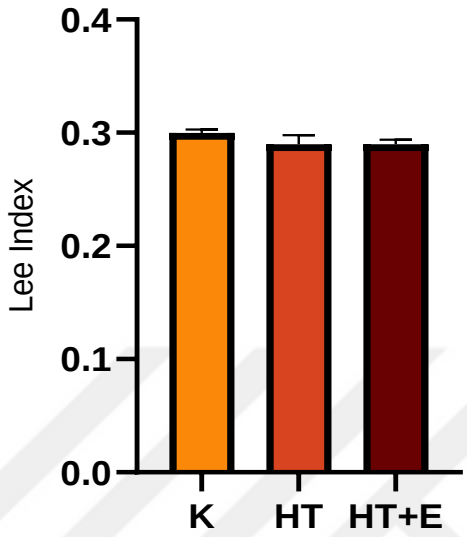
Şekil 4.43. P^{-3} fraksiyonel seviyelerinin gruplara göre dağılımı

Grupların ağırlık ortalamalarının 0., 1., 2., 3., 4., 5., 6., haftalardaki dağılımında Kontrol grubu ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Ağırlık ortalamalarının gruplara göre dağılımı şekil 4.44.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.44. Ağırlık ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Grupların Lee Index'i düzeylerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Lee Indexi düzeylerinin gruplara göre dağılımı şekil 4.45.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.45. Lee Index'in gruplara göre dağılımı

5.TARTIŞMA

Fiziksel aktivitenin genel nüfusun sağlığı açısından faydaları iyi bilinmektedir; büyük ölçekli gözlemsel çalışmalarda, egzersiz ile daha iyi yaşam kalitesi, daha düşük hastalık ve ölüm riski yönünden açık bir ilişki bulunmuştur. Randomize kontrollü çalışmalar, egzersizin kalp ve solunum hastalıkları, kanser, artrit ve diyabet gibi kronik hastalıklarda benzer etkilerini göstermiştir. Egzersizin koroner kalp hastalığı olan hastalarda ölüm riskini azaltmada herhangi bir temel ilaç kadar etkili olduğu gösterilmiştir (103). L-NAME ile oluşturulan deneysel HT modelinde düzenli egzersizin kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkilerini araştıran Lee ve ark., kontrol grubu, sadece L-NAME verilen grup, sadece egzersiz yapan grup ve L-NAME+Egzersiz grubu olmak üzere 4 grup oluşturmuşlardır. 8 hafta boyunca haftada 5 gün ve 30 dakika süren yüzme protokolünü uygulamışlardır. Deneyin sonunda düzenli egzersizin L-NAME+Egzersiz ve sadece egzersiz yapan gruplarda sistolik ve diyastolik kan basıncını anlamlı ölçüde azalttığını göstermişlerdir (104). Roque ve ark., spontan hipertansif sıçanlar (SHR) ve *Wistar* sıçanlarla oluşturdukları deney protokolünde, 12 hafta boyunca haftada 5 kez, 60 dakika ve belirli aralıklarla hızı arttırarak egzersiz uygulamışlardır. 12 haftalık egzersiz sonunda SHR'ler arasındaki karşılaştırmada egzersizin sistolik kan basıncını ve kalp hızını düşürdüğü rapor edilmiştir (61). Bizim çalışmamızda egzersiz grubunda kan basıncı değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmaması; yukarıda belirtilen literatürlerin sonuçları ile uyumlu olmaması, verilen L-NAME dozu, veriliş yolu ve veriliş süresi ile uygulanan egzersizin türü, yoğunluğu, süresi, egzersizin yapılma zamanı gibi farklı değişkenlere bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Arija ve ark. hipertansif bireylerde fiziksel aktivite kontrolünü araştırmışlardır. Haftalık 120 dakikalık yürüyüş yapan katılımcılarda, fiziksel aktivitenin kan basıncı kontrolündeki etkisi araştırılmıştır. Bir yıldan daha uzun bir süre önce teşhis edilen arteriyel HT'a sahip kişilerde, fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalıklar ve kan basıncının kontrolü üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği 9 ay süren randomize klinik çalışmada, fiziksel aktivitenin kardiyovasküler sağlığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği ve HT'u olan birinci basamak kullanıcılarında kan basıncı kontrolünü desteklediği rapor edilmiştir (105). Çalışmamızdaki Hipertansiyon+Egzersiz grubunda diyastolik kan basıncının 4. ve 6. haftalardaki değerlerinde istatistiksel olarak görülen anlamlı azalma

bu çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Yapılacak ileri araştırmalarla egzersiz türü, yoğunluğu, uygulama süresi gibi değişkenlerden kaynaklı farklılıklar göz önüne alınarak planlanacak yeni araştırmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Egzersizin kardiyovasküler sistem üzerindeki fizyolojik faydaları uzun zamandır iyi bilinmektedir. Orta düzeyde egzersizin, kan basıncının azaltılması, obezitenin azaltılması, hiperlipideminin azalması ve insülin toleransının iyileştirilmesi dahil olmak üzere kardiyovasküler sağlığa faydalarını gösteren birçok hayvan ve insan çalışmasının yapıldığı rapor edilmektedir. Egzersizin vücudun organ sistemleri üzerindeki faydaları göz önüne alındığında, iskelet kasında humoral faktörlerin salınması, egzersizin kardiyovasküler sağlık üzerinde olumlu etkilerinin görülmesinde rolleri olabilir. Bu bağlamda, egzersiz sırasında salgılanan biyoaktif moleküller olan miyokinlerin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruma sağlayabileceğine dair çalışmalar giderek artmaktadır. Son zamanlarda, fiziksel aktiviteyle indüklenen iskelet kası kaynaklı sitokinler olan miyokinlerin, belirli hücresel stres türlerine karşı koruma sağladığı ileri sürülmüştür (106).

Miyonektin büyük ölçüde iskelet kası tarafından salgılanmaktadır (11). Egzersize bağlı olarak dolaşımdaki düzeyi artış göstermektedir (95). Miyonektin'in HT hastalarındaki konsantrasyonuna dair bir araştırmaya rastlanmamıştır. Ancak metabolik etkilerine dair yapılan bir çalışmada Miyonektin düzeyinin uzun süreli açlıkta baskılandığı, yeniden beslenmeyi takiben arttığı belirtilmiştir (11). Grupların Miyonektin serum, idrar seviyelerinde Kontrol ile Hipertansiyon ve Hipertansiyon ile Hipertansiyon+Egzersiz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Miyonektin'in gastrocnemius kasındaki konsantrasyonu Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda anlamlı düzeyde azalma gösterdi. Özçatal ve ark.'nın diyabetik miyopatide yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin iskelet kası atrofisi, fonksiyonu ve miyokin profili üzerine etkilerinin araştırdıkları bir çalışmada, her grupta 15 sıçan olmak üzere Kontrol, Diyabet, Egzersiz ve Diyabet+Egzersiz olarak 4 gruba ayırmışlardır. Egzersiz gruplarına, koşu bandında eğimi sabit, hızın kademeli olarak arttığı yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz protokolü uygulamışlardır. Ayrıca her hayvanın maksimum egzersiz kapasitesi belirlenmiş ve bu kapasiteye göre egzersiz eğitimi verilmiştir. 11 hafta süren bu deneyde adaptasyon koşularının sonunda, 3. hafta koşu egzersizine başlanmıştır. 11 haftanın sonunda elde edilen sonuçlara göre m.soleus'taki Miyonektin konsantrasyonu, Kontrol grubuna göre Diyabet+Antrenman grubunda anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (107). Otaka ve arkadaşlarının farelerde

haftada 5 gün günde 60 dakika (22 cm/s, 4 eğim) yapılan egzersizin Miyonektin'in indüksiyonu ile inflamasyon ve apoptoz yolaklarının modülasyonuna neden olarak akut miyokardiyal iskemik hasara karşı koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (12). Çalışmamızda 28 gün boyunca her gün 45 dk egzersiz yaptırılan Hipertansiyon+Egzersiz grubunda serum ve gastrokinemius kasındaki Miyonektin konsantrasyonundaki artış anlamlı değildi. Bu durumun egzersiz türü, yoğunluğu, uygulama süresi ve eğim gibi değişkenlerden kaynaklı olabileceğini düşündürtmektedir.

Meteorin-like egzersiz sırasında iskelet kası tarafından üretilen ve dolaşıma katılan bir miyokindir (9). Çalışmamızda serum Meteorin-like düzeyindeki değişiklikler anlamlı değildi. Meteorin-like'ın m.gastocnemius'taki konsantrasyonun Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda anlamlı ölçüde düşüş gösterdi. Hipertansiyon+Egzersiz grubundaki artış ise anlamlı değildi. Literatürde egzersiz ve Meteorin-like üzerine yapılan araştırmalar daha çok metabolik sendrom ve obezite gibi metabolik hastalıklar üzerinde yapıldığı görülmektedir. Lee ve ark. egzersizle Meteorin-like seviyesinin yükselmesini hedefledikleri çalışmada, egzersizi taklit etmek amacıyla elektriksel uyaran kullanmışlardır. Aynı zamanda akut ve kronik egzersizin Meteorin-like ekspresyonunu nasıl etkilediğini araştırdıkları çalışmalarında; kandaki Meteorin-like konsantrasyonu, akut egzersiz sonrasında artmadığı rapor edilmiştir. Ancak günde 1 saat 3 hafta kronik egzersize maruz kalan farelerde arttığı bildirilmiştir (108). Oskay A. ve ark yapmış olduğu çalışmalarında; farelerde akut egzersiz (bir kez 30 dk) ve kronik egzersiz (6 hafta boyunca, haftada 5 gün, her gün 30 dk) grupları oluşturulmuş ve yüzme egzersizi uygulanmıştır. Plazma ve gastroknemius-soleus kas kompleksinde akut ve kronik egzersizin 3 ve 48. saatlerinde gastroknemius-soleus kas kompleksinde Meteorin-like konsantrasyonlarının anlamlı değişmediği bildirilmiştir. Kronik egzersizden 3. ve 48. saat sonra plazma Meteorin-like düzeylerinin istatistiksel olarak arttığı gösterilmiştir. Kronik egzersiz yapılan farelerde plazma Meteorin-like düzeylerinin artması; Meteorin-like sadece uzun süreli egzersizlere bağlı olarak düzeyinin artabileceği rapor edilmiştir (109). Çalışmamızda 28 gün süreyle koşu bandında her gün 45 dk orta düzeyde bir egzersiz uygulandı. Çalışmamızdaki Meteorin-like düzeylerinin Hipertansiyon+Egzersiz grubundaki değişimin anlamlı olmaması; deneysel modelin farklılığı ile egzersizin tipi, uygulama süresine ve uygulama zamanına bağlı olabilir. Meteorin-like düzeylerininde hayvan türü ile egzersiz türü, yoğunluğu, uygulama süresi gibi değişkenlere bağlı olarak arttığı görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki egzersiz uygulama süresinin mevcut çalışmadan daha uzun olmasına

rağmen, Meteorin-like düzeylerinindeki artışın anlamlı olmaması, egzersiz türü ve yoğunluğunun farklılığı sonucu olabilir. Lipit peroksidasyon ürünü olan ve oksidatif stresin değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılan MDA, Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda anlamlı farklılık saptanmadı. Hipertansiyon grubuna göre Hipertansiyon+Egzersiz grubunda anlamlı düzeyde azalma gösterdi. Yayınlanan bir çalışmada L-NAME'e bağlı hipertansif sıçanlara 6 haftalık yüzme egzersizi protokolü uygulanmıştır. Bu çalışmadaki veriler, hipertansif sıçanlara göre egzersiz eğitimi alan hipertansif sıçanlardaki MDA seviyesinde düşüş olduğunu göstermektedir. Kan basıncı arttıkça MDA değerinin de arttığı söylenmektedir (110). Çalışmamızdaki MDA değerindeki azalma, bu çalışmanın sonuçları ile uyumluluk gösterdi. Egzersiz grubunda MDA düzeyindeki azalma, egzersizin kardiyovasküler sistem üzerindeki koruyucu etkisini desteklemektedir.

L-NAME, NO sentaz inhibitörlerinin, NO sentezinde azalmaya bağlı olarak kan basıncında yükselmeye neden olmaktadır (110). Buna bağlı olarak NO sentezi HT'de ve böbrek hastalıklarında azalmaktadır (111). Çalışmamızda NO seviyesi Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda anlamlı ölçüde düşüş gösterdi. Yine yukarıda bahsettiğimiz çalışmada NO seviyelerine bakılmıştır ve NO seviyeleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında L-NAME grubunda düşüş göstermiştir (110). Bizim elde ettiğimiz verilerle uyumluluk göstermektedir.

Nihayet Kandemir'in yapmış olduğu tez çalışmasında; HT oluşturulan grupların içme sularına 3 hafta boyunca 150 mg/L dozunda L-NAME verilmiştir. Hipertansiyon grubunda Kontrol grubuna göre böbrek NO düzeylerinin çalışmamızda olduğu gibi azaldığı bildirilmiştir. Benzer şekilde çalışmamız sonuçları ile uyumlu olarak MDA düzeylerindeki değişikliklerinde anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada incelenen serum üre, kreatinin, Na, K düzeyleri ve kreatinin klirensi, FeNa, FeK ile AST, ALT aktivitelerinin anlamlı olarak değişmediği gösterilmiştir (41). Bu çalışmadaki bahsedilen verilerin sonuçları çalışmamızdaki verilerin sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Bu sonuçlar böbrek fonksiyonlarındaki değişimlerin geç dönemde olabileceğini düşündürtmektedir.

Serum P^{-3} düzeyinin düzenlenme mekanizmasındaki bozulmaların kronik böbrek hastalıkları için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (112). Serum P^{-3} seviyesi Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda anlamlı ölçüde düşüş gösterdi. Yine Hipertansiyon grubuna göre Hipertansiyon+Egzersiz grubunda da anlamlı ölçüde düşüş gösterdi. M.Flesch ve ark.'nın plazma lipit ve lipoproteinlerinin HT ile olan ilişkisini

araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada serum HDL düzeyi, hipertansif olan ve olmayan gruplar kıyaslandığında anlamlı bir sonuca varılamamıştır (113). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarda Serum HDL seviyesi Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda anlamlı ölçüde düşüş gösterdi. Bu sonuçlar çalışmamızla uyumluluk göstermemektedir. Ancak literatürde çalışmamızla kıyaslayacağımız başka benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

Bir başka çalışmada, L-NAME ile HT meydana getirilen sıçanlara, yüzme egzersizi uygulanmasıyla oluşturulan modelde, serum parametreleri incelenmiş ve kolesterol değerleri L-NAME uygulanan grupta kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır (110). Ancak bizim çalışmamızda serum total kolesterol seviyesi Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda anlamlı ölçüde düşüş gösterdi. Çalışmalarımızın arasında farklılık bulunmaktadır. Bu farklılığın sebebi uygulanan L-NAME dozu ve verilme süresinden kaynaklanmış olabilir.

Franklin ve ark.'nın HT ve kronik böbrek hastalığında egzersizin rolünü araştırdıkları çalışmalarında, Kontrol ve Egzersiz olarak iki grup oluşturmuşlardır. Her iki grup da HT hastasıdır. Egzersiz yaptırılan grubun 16. hafta sonundaki ölçümlerinde glikoz seviyesi anlamlı ölçüde düşüş göstermiştir (103). Çalışmamızda serum glikoz seviyesi Hipertansiyon grubuna göre Hipertansiyon+Egzersiz grubunda anlamlı ölçüde düşüş gösterdi. Bu sonuçlar çalışmalarımızın sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Johnsen ve ark., CK'nın kan basıncıyla olan ilişkisini araştırmak adına yaptıkları çalışmalarında, CK'daki artışın sistolik kan basınıcını ve diyastolik kan basıncını arttırdığını ortaya koymuşlardır (114). Çalışmamızda serum CK seviyesi Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda anlamlı düşüş gösterdi. İki çalışma arasındaki uyumsuzluğun nedeni HT oluşturma şeklimizden kaynaklanmış olabilir.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez çalışmamızda içme suyuyla hazırlanan L-NAME (400 mg/L) çözeltisi 6 hafta boyunca verilen ve koşu egzersizi uygulanan sıçanlarda Meteorin-like ve Miyonektin düzeylerinin böbrek fonksiyonlarıyla ilişkisi, aynı zamanda egzersizin Meteorin-like ve Miyonektin düzeylerine etkisi incelendi. Elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1. İçme suyuyla hazırlanan L-NAME çözeltisinin 6 hafta boyunca sıçanlara verilmesi sonucunda sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama arteryel basıncının yükseldiği görüldü. Aynı zamanda NO seviyesinin Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda azaldığı görüldü. Bu sonuçlar sıçanlarda HT oluştuğunu gösterdi.
2. Çalışmamızda Kontrol grubu ile Hipertansiyon grubu karşılaştırıldığında Miyonektin ve Meteorin-like kas konsantrasyonlarının azaldığı görüldü. Bu sonuç, HT'nin Meteorin-like ve Miyonektin konsantrasyonlarını olumsuz yönde etkilediğini düşündürmektedir.
3. MDA düzeyinin, Hipertansiyon grubuna göre Hipertansiyon+Egzersiz grubunda azaldığı görüldü. MDA değerindeki bu düşüş, egzersizin oksidatif stres üzerinde iyileştirici etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.
4. Serum glikoz seviyesi Hipertansiyon grubuna göre Hipertansiyon+Egzersiz grubunda düşüş gösterdi. Bu düşüş egzersizin serum glikoz seviyesi üzerine iyileştirici etkisini göstermektedir.
5. Serum HDL seviyesi Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda düşüş göstermektedir. Bu durum HDL'nin hipertansif durumlarda azalabileceğini düşündürmektedir.
6. Serum P^{-3} değerinin Hipertansiyon grubuna göre Hipertansiyon+Egzersiz grubunda azalma, serum total kolesterol ve CK seviyelerinin Kontrol'e göre Hipertansiyon'da artış gösterdi. Böbrek fonksiyonlarıyla ilişkilendirilen FeK^{+} ve FeP^{-3} değerleri ise Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda azalma gösterdi. Gruplar arası Miyonektin serum ve idrar, Meteorin-like serum ve idrar, GSH, serum kreatinin, üre, $Na^{+,}$ K^{+}, Ca^{+2}, Mg^{+2}, trigliserit, LDL, VLDL, ALT, AST; idrar kreatinin, üre, Na^{+}, K^{+}, Ca^{+2}, Mg^{+2}, P^{-3}, 24 saatlik idrar/kreatin klirensi, $FeNa^{+}$,$FeCa^{+2}$, $FeMg^{+2}$, Lee Indeksi ve ağırlık ortalamalarında anlamlı bir farklılık tespit edemedik.

Bu sonuçlardan yola çıkarak L-NAME ile oluşturulan HT modelinde Miyonektin ve Meteorin-like'ın kas dokusundaki konsantrasyonunun azalması, HT'nin bu miyokinlerin etkilerini olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürdü. Ayrıca oluşturduğumuz modelin, kan basıncını arttırıcı yönde etki ettiği görüldü. Egzersizle birlikte MDA değerinin düşmesi, kan basıncı değerlerinin de düşebileceğini düşündürmektedir. Böbrek fonksiyonlarını incelemek için elde ettiğimiz bulgularımız yetersiz kalmıştır. Bu sebeple böbrek fonksiyonlarının Meteorin-like ve Miyonektin ile ilişkisi, benzer çalışmalarla desteklenmelidir. Meteorin-like ve Miyonektin'in egzersizle olan ilişkisini araştırmak için uyguladığımız koşu egzersizinin uygulama süresi, egzersiz türü, uygulamaya başlama zamanı ve L-NAME çözeltisinin dozu tekrar gözden geçirilerek ileriki araştırmalar için yeni bir egzersiz modelinin planlanması ve uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Aydoğdu N, Yalçınkaya YÖ, Taştekin E, Tayfur P, Kaya O, Kandemir N. The effects of irisin on nω-nitro-l-arginine methyl ester hydrochloride-induced hypertension in rats. *Balkan Med J* 2019, 36: 337-46.
2. Vinh A, Drummond GR, Sobey CG. Immunity and hypertension: new targets to lighten the pressure. *Br J Pharmacol* 2019, 176: 1813-7.
3. Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr Rev* 2020, 41: 594-609.
4. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 2015, 11: 86-97.
5. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol* 2019, 15: 383-92.
6. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012, 8: 457-65.
7. Chen K, Zhou M, Wang X, Li S, Yang D. The role of myokines and adipokines in hypertension and hypertension-related complications. *Hypertens Res* 2019, 42: 1544-51.
8. Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, Fujii H, Shimazaki T, Hamada H. Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. *Embo j* 2004, 23: 1998-2008.
9. Alizadeh H. Meteorin-like protein (metrnl): a metabolic syndrome biomarker and an exercise mediator. *Cytokine* 2022, 157: 155952.
10. Rupérez C, Ferrer-Curriu G, Cervera-Barea A, Florit L, Guitart-Mampel M, Garrabou G, Zamora M, Crispi F, Fernandez-Solâ J, Lupôn J, Bayes-Genis A, Villarroya F, Planavila A. Meteorin-like/meteorin-β protects heart against cardiac dysfunction. *J Exp Med* 2021, 218: e20201206.
11. Seldin MM, Peterson JM, Byerly MS, Wei Z, Wong GW. Myonectin (CTRP15), a novel myokine that links skeletal muscle to systemic lipid homeostasis. *J Biol Chem* 2012, 287: 11968-80.

12. Otaka N, Shibata R, Ohashi K, Uemura Y, Kambara T, Enomoto T, Ogawa H, Ito M, Kawanishi H, Maruyama S, Joki Y, Fujikawa Y, Narita S, Unno K, Kawamoto Y, Murate T, Murohara T, Ouchi N. Myonectin is an exercise-induced myokine that protects the heart from ischemia-reperfusion injury. *Circ Res* 2018, 123: 1326-38.

13. Diaz KM, Shimbo D. Physical activity and the prevention of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013, 15: 659-68.

14. Magder S. The meaning of blood pressure. *Crit Care* 2018, 22: 257.

15. James GD. Ambulatory blood pressure variation: allostasis and adaptation. *Auton Neurosci* 2013, 177: 87-94.

16. James GD, Gerber LM. Measuring arterial blood pressure in humans: auscultatory and automatic measurement techniques for human biological field studies. *Am J Hum Biol* 2018, 30: e23063

17. Hart EC, Joyner MJ, Wallin BG, Charkoudian N. Sex, ageing and resting blood pressure: gaining insights from the integrated balance of neural and haemodynamic factors. *J Physiol* 2012, 590: 2069-79.

18. Van BJ, Inscho EW. Regulation of renal function and blood pressure control by P2 purinoceptors in the kidney. *Curr Opin Pharmacol* 2015, 21: 82-8.

19. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002, 360: 1903-13.

20. Briant LJ, Charkoudian N, Hart EC. Sympathetic regulation of blood pressure in normotension and hypertension: when sex matters. *Exp Physiol* 2016, 101: 219-29.

21. Lall VK, Bruce G, Voytenko L, Drinkhill M, Wellershaus K, Willecke K, Deuchars J, Deuchars AS. Physiologic regulation of heart rate and blood pressure involves connexin 36-containing gap junctions. *Faseb j* 2017, 31: 3966-77.

22. Iravanian S, Dudley SC, Jr. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2008, 5: S12-7.

23. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med* 2019, 33: 363-82.

24. Campbell DJ. Angiotensin II generation in vivo: does it involve enzymes other than renin and angiotensin-converting enzyme? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012, 13: 314-6.

25. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006, 86: 747-803.

26. Brown MJ. Renin: friend or foe? *Heart* 2007, 93: 1026-33.

27. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007, 59: 251-87.

28. Yatabe J, Yoneda M, Yatabe MS, Watanabe T, Felder RA, Jose PA, Sanada H. Angiotensin III stimulates aldosterone secretion from adrenal gland partially via angiotensin II type 2 receptor but not angiotensin II type 1 receptor. *Endocrinology* 2011, 152: 1582-8.

29. Cao X, Peterson JR, Wang G, Anrather J, Young CN, Guruju MR, Burmeister MA, Iadecola C, Davisson RL. Angiotensin II-dependent hypertension requires cyclooxygenase 1-derived prostaglandin E2 and EP1 receptor signaling in the subfornical organ of the brain. *Hypertension* 2012, 59: 869-76.

30. Russo LM, Brammar GC, Jerums G, Comper WD, Osicka TM. The effect of ramipril on albumin excretion in diabetes and hypertension: the role of increased lysosomal activity and decreased transforming growth factor-beta expression. *J Hypertens* 2003, 21: 419-28.

31. Seeliger E, Wronski T, Ladwig M, Rebeschke T, Persson PB, Reinhardt HW. The 'body fluid pressure control system' relies on the renin-angiotensin-aldosterone system: balance studies in freely moving dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005, 32: 394-9.

32. Jaisser F, Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: toward new paradigms in clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2016, 68: 49-75.

33. Rossier MF, Lenglet S, Vetterli L, Python M, Maturana A. Corticosteroids and redox potential modulate spontaneous contractions in isolated rat ventricular cardiomyocytes. *Hypertension* 2008, 52: 721-8.

34. Welch WJ. Angiotensin II-dependent superoxide: effects on hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension* 2008, 52: 51-6.

35. World Health Organization. Hypertension. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension. Son Erişim Tarihi 04 Mayıs 2023.

36. American Heart Association. Understanding Blood Pressure Readings. https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings. Son Erişim Tarihi 01 Haziran 2023.

37. Lee JH, Kim KI, Cho MC. Current status and therapeutic considerations of hypertension in the elderly. *Korean J Intern Med* 2019, 34: 687-95.

38. Delles C, Carrick E, Graham D, Nicklin SA. Utilizing proteomics to understand and define hypertension: where are we and where do we go? *Expert Rev Proteomics* 2018, 15: 581-92.

39. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet Reg Health Am* 2015, 385: 117-71.

40. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, Damasceno A, Delles C, Gimenez-Roqueplo AP, Hering D, Lôpez-Jaramillo P, Martinez F, Perkovic V, Rietzschel ER, Schillaci G, Schutte AE, Scuteri A, Sharman JE, Wachtell K, Wang JG. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the lancet commission on hypertension. *Lancet* 2016, 388: 2665-712.

41. Kandemir N. Deneysel Hipertansiyon Oluşturulan Sıçanlarda Likopenin Etkilerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans, Edirne: Trakya Üniversitesi, 2019

42. Temiz RM GD, Şahan FS. Experimental models used in hypertension research. *Clin Exp Health Sci* 6(1): 35-43.

43. Lerman LO, Kurtz TW, Touyz RM, Ellison DH, Chade AR, Crowley SD, Mattson DL, Mullins JJ, Osborn J, Eirin A, Reckelhoff JF, Iadecola C, Coffman TM. Animal models of hypertension: a scientific statement from the american heart association. *Hypertension* 2019, 73: e87-e120.

44. Hatton DC, DeMerritt J, Coste SC, McCarron DA. Stress-induced hypertension in the borderline hypertensive rat: stimulus duration. *Physiol Behav* 1993, 53: 635-41.

45. Rauchová H, Pecháňová O, Kuneš J, Vokurková M, Dobešová Z, Zicha J. Chronic n-acetylcysteine administration prevents development of hypertension in nω-nitro-l-arginine methyl ester-treated rats: The Role of Reactive Oxygen Species. *Hypertens Res* 2005, 28: 475-82.

46. Xavier F, Magalhães AM, Gontijo JA. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on blood pressure and renal sodium handling in renal denervated rats. *Braz J Med Biol Res* 2000, 33: 347-54.

47. Kumar S, Prahalathan P, Raja B. Vanillic acid: A potential inhibitor of cardiac and aortic wall remodeling in l-name induced hypertension through upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2014, 38: 643-52.

48. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002, 136: 493-503.

49. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, Fleshner M, Green C, Pederson BK, Hoffman-Goetz L, Rogers CJ, Northoff H, Abbasi A, Simon P. Position statement. part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011, 17: 6-63.

50. Diego AM, Serghiou M, Padmanabha A, Porro LJ, Herndon DN, Suman OE. Exercise training after burn injury: a survey of practice. *J Burn Care Res* 2013, 34: e311-7.

51. Cattadori G, Segurini C, Picozzi A, Padeletti L, Anzà C. Exercise and heart failure: an update. *ESC Heart Fail* 2018, 5: 222-32.

52. Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? a review of the metabolic syndrome. *Sports Med* 2004, 34: 371-418.

53. Shaibi GQ, Ryder JR, Kim JY, Barraza E. Exercise for obese youth: refocusing attention from weight loss to health gains. *Exerc Sport Sci Rev* 2015, 43: 41-7.

54. Asano RY, Sales MM, Browne RA, Moraes JF, Coelho Júnior HJ, Moraes MR, Simões HG. Acute effects of physical exercise in type 2 diabetes: A review. *World J Diabetes* 2014, 5: 659-65.

55. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, Ogedegbe G, Bisognano JD, Elliott WJ, Fuchs FD, Hughes JW, Lackland DT, Staffileno BA, Townsend RR, Rajagopalan S. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the american heart association. *Hypertension* 2013, 61: 1360-83.

56. Churilla JR, Ford ES. Comparing physical activity patterns of hypertensive and nonhypertensive US adults. *Am J Hypertens* 2010, 23: 987-93.

57. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *Jama* 2009, 301: 2024-35.

58. Taylor-Tolbert NS, Dengel DR, Brown MD, McCole SD, Pratley RE, Ferrell RE, Hagberg JM. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000, 13: 44-51.

59. Sharman JE, La Gerche A, Coombes JS. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2015, 28: 147-58.

60. DergiPark. Egzersiz çeşitlerinin ratlarda uygulama protokolleri ve akut yorucu egzersizin oksidatif stres ile ilişkisi. https://dergipark.org.tr/tr/pub/ahievransaglik/issue/64371/935116#article_cite. Son Erişim Tarihi 23 Mayıs 2023.

61. Roque FR, Briones AM, García-Redondo AB, Galán M, Martínez-Revelles S, Avendaño MS, Cachofeiro V, Fernandes T, Vassallo D, Oliveira EM, Salaices M. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol* 2013, 168: 686-703.

62. Tel A. Egzersiz uygulanan ratlarda çinko pikolinat takviyesinin glikoz ve lipid metabolizması ile çinko taşıyıcıları üzerine etkisi. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Elazığ Fırat Üniversitesi, 2017.

63. Jiménez-Maldonado A, Virgen-Ortiz A, Melnikov V, Rodríguez-Hernández A, Gamboa-Domínguez A, Montero S, et al. Effect of moderate and high intensity chronic exercise on the pancreatic islet morphometry in healthy rats: BDNF receptor participation. *Islets* 2017, 9: 1-10.

64. Rostika F, Hans-Joachim F, Frans F, Septelia IW, Mohamad S. Correlation of hypoxia inducible factor-1Î± and vascular endothelium growth factor in rat myocardium during aerobic and anaerobic exercise. *Med J Indones* 2012, 21: 121-84

65. Mansouri M, Nikooie R, Keshtkar A, Larijani B, Omidfar K. Effect of endurance training on retinol-binding protein 4 gene expression and its protein level in adipose tissue and the liver in diabetic rats induced by a high-fat diet and streptozotocin. *J Diabetes Investig* 2014, 5: 484-91.

66. Börjesson M, Onerup A, Lundqvist S, Dahlöf B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med* 2016, 50: 356-61.

67. Cao L, Li X, Yan P, Wang X, Li M, Li R, et al. The effectiveness of aerobic exercise for hypertensive population: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019, 21: 868-76.

68. Villafuerte FU, Cànaves JL, Montalvo PL, Sancho MLM, Oliver BO, Flores PB, Mantolan AE, Bordoy JP, Ruiz TR, Hernández AR, Leiva A, Quetglas MT, Benejam JMC, Foteza PD, Carratalà FR. Effectiveness of a multifactorial intervention, consisting of self-management of antihypertensive medication, self-measurement of blood pressure, hypocaloric and low sodium diet, and physical exercise, in patients with uncontrolled hypertension taking 2 or more antihypertensive drugs. *Medicine (Baltimore)* 2020, 99: e19769.

69. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the american college of sports medicine and the american heart association. *Med Sci Sports Exerc* 2007, 39: 1423-34.

70. Montero D, Roche E, Martinez-Rodriguez A. The impact of aerobic exercise training on arterial stiffness in pre- and hypertensive subjects: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014, 173: 361-8.

71. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017, 956: 511-40.

72. Pedralli ML, Eibel B, Waclawovsky G, Schaun MI, Nisa-Castro-Neto W, Umpierre D, Pescatello LS, Tanaka H, Lehnen AM. Effects of exercise training on endothelial function in individuals with hypertension: a systematic review with meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2018, 12: e65-e75.

73. Kitaoka M, Mitoma J, Asakura H, Anyenda OE, Nguyen TTT, Hamagishi T, Hori D, Suzuki F, Shibata A, Horii M, Tsujiguchi H, Hibino Y, Kambayashi Y, Hitomi Y, Shikura N, Hiroyuki N. The relationship between hypertension and health-related quality of life: adjusted by chronic pain, chronic diseases, and life habits in the general middle-aged population in Japan. *Environ Health Prev Med* 2016, 21: 193-214.

74. Rodrigo EP, García-Garrido AB, Torres LM, García Martínez A, Pérez MM, López JA, Cabanillas NO, Barrón MCR. Health-related quality of life in hypertension: a gender-differentiated analysis in population of cantabria. *Rev Esp Salud Publica* 2020, 94: e202010139.

75. Trevisol DJ, Moreira LB, Fuchs FD, Fuchs SC. Health-related quality of life is worse in individuals with hypertension under drug treatment: results of population-based study. *J Hum Hypertens* 2012, 26: 374-80.

76. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DS, Coca A, Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018, 39: 3021-104.

77. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Carty C, Chaput J, Chastin S, Chou R, Dempsey PC, DiPietro L, Ekelund U, Firth J, Friedenreich CM, Garcia L, Gichu M, Jago R, Katzmarzyj PT, Lambert E, Leitzmann M, Milton K, Ortega FB, Ranasinghe C, Stamatakis E, Tiedemann A, Troiano RP, Ploeg HP, Wari V, Willumsen JF. World health organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020, 54: 1451-62.

78. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008, 88: 1379-406.

79. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1α, myokines and exercise. *Bone* 2015, 80: 115-25.

80. Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017, 7: a029793

81. Li ZY, Zheng SL, Wang P, Xu TY, Guan YF, Zhang YJ, Miao CY. Subfatin is a novel adipokine and unlike meteorin in adipose and brain expression. *CNS Neurosci Ther* 2014, 20: 344-54.

82. Li ZY, Song J, Zheng SL, Fan MB, Guan YF, Qu Y, Xu J, Wang P, Niao CY. Adipocyte metrnl antagonizes insulin resistance through pparγ signaling. *Diabetes* 2015, 64: 4011-22.

83. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, Jedrychowski MP, Ruas JL, Wrann CD, Lo JC, Camera DM, Lachey J, Gygi S, Seehra J, Hawley JA, Spiegelman BM. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell* 2014, 157: 1279-91.

84. Ushach I, Arrevillaga-Boni G, Heller GN, Pone E, Hernandez-Ruiz M, Catalan-Dibene J, Hevezi P, Zlotnik A. Meteorin-like/meteorin-β is a novel immunoregulatory cytokine associated with inflammation. *J Immunol* 2018, 201: 3669-76.

85. Jung TW, Lee SH, Kim HC, Bang JS, El-Aty AMA, Hacımüftüoğlu A, Shin YK, Jeong JH. Metrnl attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via ampk or pparδ-dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Exp Mol Med* 2018, 50: 1-11.

86. Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, Ghorban K. Lower serum levels of meteorin-like/subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. *PLoS One* 2018, 13: e0204180.

87. El-Ashmawy HM, Selim FO, Hosny TAM, Almassry HN. Association of low serum meteorin like (metrnl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019, 150: 57-63.

88. Fadaei R, Dadmanesh M, Moradi N, Ahmadi R, Nahrkhalaji AS, Aghajani H, Ghorban K. Serum levels of subfatin in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with vascular adhesion molecules. *Arch Physiol Biochem* 2020, 126: 335-40.

89. Baht GS, Bareja A, Lee DE, Rao RR, Huang R, Huebner JL, Bartlett DB, Hart CR, Gibson JR, Lanza IR, Kraus VB, Gregory SG, Spiegelman BM, White JP. Meteorin-like facilitates skeletal muscle repair through a Stat3/IGF-1 mechanism. *Nat Metab* 2020, 2: 278-89.

90. Hu W, Wang R, Sun B. Meteorin-like ameliorates β cell function by inhibiting β cell apoptosis of and promoting β cell proliferation via activating the WNT/β-catenin pathway. *Front Pharmacol* 2021, 12: 627147.

91. Yu P, Zhang L, Liu M, Wu Y, Gong H, Ji Y. Cryptococcal meningitis in a patient with sjogren's syndrome: a case report. *Clin Lab* 2021, 67: 210412

92. Byerly MS, Swanson R, Wei Z, Seldin MM, McCulloh PS, Wong GW. A central role for C1q/TNF-related protein 13 (CTRP13) in modulating food intake and body weight. *PLoS One* 2013, 8: e62862.

93. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014, 46: 678-84.

94. Seldin MM, Wong GW. Regulation of tissue crosstalk by skeletal muscle-derived myonectin and other myokines. *Adipocyte* 2012, 1: 200-2.

95. Li F, Li Y, Duan Y, Hu CA, Tang Y, Yin Y. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine Growth Factor Rev* 2017, 33: 73-82.

96. Park TJ, Park A, Kim J, Kim JY, Han BS, Oh KJ, Lee EW, Lee SC, Bae KH, Kim WK. Myonectin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by regulating p38 mapk pathway. *BMB Rep* 2021, 54: 124-9.

97. Li Z, Yang YL, Zhu YJ, Li CG, Tang YZ, Ni mL, Chen LM, Niu WY. Circulating serum myonectin levels in obesity and type 2 diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021, 129: 528-34.

98. Ugurlu I, Baltaci SB, Unal O, Mogulkoc R, Ucaryilmaz H, Baltaci AK. Chronic running exercise regulates cytotoxic cell functions and zinc transporter SLC39A10/ZIP10 levels in diabetic rats. *Biol Trace Elem Res* 2022, 200: 699-705.

99. Devi GS, Prasad MH, Saraswathi I, Raghu D, Rao DN, Reddy PP. Free radicals antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different types of leukemias. *Clin Chim Acta* 2000, 293: 53-62.

100. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979, 95: 351-8.

101. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959, 82: 70-7.

102. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990, 36: 1440-3.

103. Barcellos FC, Del Vecchio FB, Reges A, Mielke G, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC. Exercise in patients with hypertension and chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens* 2018, 32: 397-407.

104. Lee J, Cho HS, Park S, Kim WK. Regular exercise produced cardioprotective effects on rat's heart with hypertension induced by l-name administration. *Clin Exp Hypertens* 2009, 31: 364-75.

105. Arija V, Villalobos F, Pedret R, Vinuesa A, Jovani D, Pascual G, Baora J. Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial. *Health Qual Life Outcomes* 2018, 16: 184.

106. Rabinovich-Nikitin I, Kirshenbaum LA. Exercise-induced myonectin protects against ischemia-reperfusion injury. *Circ Res* 2018, 123: 1264-6.

107. Özçatal Y, Akat F, Tatar Y, Fıçıcılar H, Serdaroğlu B, Topal Çelikkan F, Baştuğ M. Effects of high-intensity interval training (HIIT) on skeletal muscle atrophy, function, and myokine profile in diabetic myopathy. *Cytokine* 2023, 169: 156279.

108. Lee JO, Byun WS, Kang MJ, Han JA, Moon J, Shin MJ, Lee HJ, Chung JH, Lee JS, Son CG, Song KH, Kim TW, Lee E, Kim HM, Chung CH, Ngoei KRW, Ling NXY, Oakhill JS, Galic S, Murray-Segal L, Kemp BE, Kim KM, Lim S, Kim HS. The myokine meteorin-like (metrnl) improves glucose tolerance in both skeletal muscle cells and mice by targeting AMPKα2. *Febs j* 2020, 287: 2087-104.

109. Oskay A. Kısa ve uzun süreli yüzme egzersizini takiben gastroknemius-soleus kas kompleksi ve plazma miyokin cevaplarının zamana bağlı değişimlerinin incelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı. Doktora, Denizli: Pamukkale Üniversitesi, 2022.

110. Cardoso AM, Martins CC, Fiorin Fda S, Schmatz R, Abdalla FH, Gutierres J, Zanini D, Fiorenza AM, Stefanello N, Serres JDS, Carvalho F, Castro VP, Mazzanti CM, Royes LFF, Bello-Klein A, Goularte JF, Morsch VM, Bagatini MD, Schetinger MRC. Physical training prevents oxidative stress in l-name induced hypertension rats. *Cell Biochem Funct* 2013, 31: 136-51.

111. Hsu CN, Tain YL. Regulation of nitric oxide production in the developmental programming of hypertension and kidney disease. *Int J Mol Sci* 2019, 20: 681.

112. Lederer E. Regulation of serum phosphate. *J Physiol* 2014, 592: 3985-95.

113. Flesch M, Sachinidis A, Ko YD, Kraft K, Vetter H. Plasma lipids and lipoproteins and essential hypertension. *Clin Investig* 1994, 72: 944-50.

114. Johnsen SH, Lilleng H, Wilsgaard T, Bekkelund SI. Creatine kinase activity and blood pressure in a normal population: the tromsø study. *J Hypertens* 2011, 29: 36-42.

EKLER

EK-1

EK-2