DENEYSEL HİPERTANSİYON MODELİNDE EGZERSİZİN NÜKLEER FAKTÖR-KB LİGANDI, OSTEOPROTEGERİN VE İRİSİN DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Sümeyya ÇELİK
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU

Yüksek lisans Tezi – 2024

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL HİPERTANSİYON MODELİNDE EGZERSİZİN NÜKLEER FAKTÖR-KB LİGANDI, OSTEOPROTEGERİN VE İRİSİN DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Sümeyya ÇELİK

Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU

Tez jüri üyeleri

Prof. Dr. Halil DÜZOVA
Doç. Dr. Gülsün MEMİ

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından **TYL-2023-3245** 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 Egzersizin Nükleer Faktör-KB Ligandı, Osteoprotegerin ve İrisin Düzeylerine Etkisinin Araştırılması " başlıklı Yüksek Lisans/Doktora 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. 09/07/2024

Sümeyya ÇELİK

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
2.1.1. Kan basıncının düzenlenmesi 3
2.1.2. Kan Basıncı Düzenlenme Mekanizması 4
2.1.3. Kısa Vadeli Mekanizma 4
2.1.4. Uzun vadeli mekanizma 4
2.1.5. Renin- Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi 5
2.1.6. Antidiüretik Hormon 5
2.2. Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırılması 6
2.2.1. Epidomiyoloji 7
2.2.2. Hipertansiyon Risk Faktörleri 8
2.2.3. Hipertansiyonda Rol Oynayan Genetik Faktörler 8
2.2.4. Hipertansiyonda rol oynayan Çevresel Faktörler 8
2.2.5. Nitrik Oksit 9
2.2.6. Oksitatif Stres 9
2.3. Deneysel Hipertansiyon Modelleri 10
2.3.1. Renovasküler Hipertansiyon 11
2.3.2. Diyet Kaynaklı Hipertansiyon Modelleri 11
2.3.3. Genetik Hipertansiyon Modelleri 11
2.3.4. Psikojenik Hipertansiyon Modelleri 11
2.3.5. Kronik Nitrik Oksit İnhibisyonu ile Oluşturulan Hipertansiyon Modeli 12
2.3.6. Anjiyotensin 2 İle Oluşturulan Hipertansiyon Modeli 12
2.4. Nükleer Faktör-KB / Nükleer Faktör-KB Ligandı / Osteoprotegerin Yolağı 12
2.4.1. Nükleer Faktör-KB 13
2.4.2. Nükleer Faktör-KB Ligandı 13
2.4.3. Osteoprotegerin 14

2.5. İrisin 15
2.6. Egzersiz 16
2.6.1. Egzersiz ve Kardiovasküler Hastalıklar 16
2.6.2. Egzersiz ve Kan Basıncı 17
3. MATERYAL VE METOD 19
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar: 19
3.2. Kan Basıncı Ölçümü 19
3.3. Koşu Egzersizi 20
3.4. Deneyin Sonlandırılması ve Serum ile Doku Örneklerinin Alınması: 21
3.5. Kullanılan Cihazlar 21
3.6. Kullanılan Kimyasal Malzemeler 22
3.7. Analizlerin Yapılması 22
3.7.1. Doku Örneklerinin Homojenizasyonu 23
3.7.2. Malondialdehit Miktar Tayini 23
3.7.3. Glutatyon Düzeyinin Ölçümü 23
3.7.4. ELİSA Yöntemi ile Nükleer Faktör-KB, Nükleer Faktör-KB Ligandı, Osteoprotegerin ve İrisin Düzeylerinin Belirlenmesi 24
3.8. İstatistik: 24
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 58
KAYNAKÇA 60
EKLER 73
1. EK-1. Özgeçmiş 73
2. EK-2. Etik Kurul Onayı 74

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan, tezimin tüm aşamalarında desteklerini esirgemeyen, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU'ya,

Lisansüstü eğitimimde emeği geçen İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalındaki öğretim üyesi hocalarım Prof. Dr. Süleyman SANDAL, Prof. Dr. Sedat YILDIZ, Prof. Dr. Halil DÜZOVA, Prof. Dr. Alaadin POLAT, Prof. Dr. Suat TEKİN ve Arş. Gör. Faruk DİŞLİ' ye,

Yaşadığım bu süreçte her anımı paylaşan, bana olan inançlarını kaybetmeyen, mutluluğumla mutlu olan, umutsuzluğa kapıldığımda yeniden devam etmemi sağlayan, en büyük şansım olan arkadaşlarım Fzt. Betül ÇİFÇİ, Fzt. Merve KARAÇOBAN, Arş. Gör. Emine NACAR ve Nuray TEPE' ye,

Hayatım boyunca hep arkamda olduklarını hissettiren, sevgi ve yardımlarını esirgemeyen aileme,

Yüksek lisans tez çalışmama maddi destek sağlayan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje no: TYL-2023-3245), Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Sümeyya ÇELİK

ÖZET

Deneysel Hipertansiyon Modelinde Egzersizin Nükleer Faktör-KB Ligandı, Osteoprotegerin Ve İrisin Düzeylerine Etkisinin Araştırılması

Amaç: RANK/RANKL/OPG yolağının kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda; RANK, RANKL, OPG ve irisinin hipertansiyon fizyopatolojisindeki rolünü, egzersizin RANK, RANKL, OPG, irisin düzeylerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmada *Sprague Dawley* erkek sıçanlar eşit olarak 4 gruba ayrıldı (n=32). Kontrol, kontrol+egzersiz, hipertansiyon ve hipertansiyon+egzersiz grupları oluşturuldu. Hipertansiyon ve hipertansiyon+ egzersiz gruplarındaki sıçanlara L-NAME (400 mg/L) içme sularına katılarak 6 hafta verildi. Kontrol+egzersiz, hipertansiyon+ egzersiz grubundaki sıçanlara, 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; kan, kas, kalp ve her iki böbreği alınarak ötenazi uygulandı.

Bulgular: Kontrol grubuna göre; kontrol+egzersiz grubunda GSH düzeyleri kaslarda azaldı ve kalpte arttı ($p<0.05$), hipertansiyon grubunda ortalama arteriyel kan basıncı, kalp ve böbrek GSH düzeyleri ile serum irisin düzeyi yükseldi ($p<0.05$). Hipertansiyon grubuna göre; hipertansiyon+egzersiz grubunda MDA kas düzeyinde artış görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: Egzersizin kan basıncını düşürücü etkisinin mekanizması ile RANK/RANK/OPG yolağının hipertansiyon üzerindeki olası mekanizmasının anlaşılabilmesi için L-NAME dozu, verilme süresi ile egzersizin türü, şiddeti, uygulama süresinde yapılacak düzenlemeler sonucu yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Nükleer Faktör-κB Ligandı, Osteoprotegerin, İrisin, Hipertansiyon, Egzersiz

ABSTRACT

Investigation Of The Effect Of Exercise On Nuclear Factor-KB Ligand, OsteoprotegerİN And Irisin Levels In An Experimental Hypertension Model

Aim: It has been reported that the RANK/RANKL/OPG pathway plays a role in the pathophysiology of cardiovascular diseases. In our study, we aimed to investigate the role of RANK, RANKL, OPG, and irisin in the pathophysiology of hypertension, and to explore the effect of exercise on the levels of RANK, RANKL, OPG, and irisin.

Materials and Methods: Male *Sprague Dawley* rats were divided equally into 4 groups (n=32): control, control+exercise, hypertension, and hypertension+exercise. Rats in the hypertension and hypertension+exercise groups were given L-NAME (400 mg/L) in their drinking water for 6 weeks. Rats in the control+exercise and hypertension+exercise groups underwent chronic running exercise on a treadmill at a speed of 20 m/min for 45 minutes during the last 4 weeks. On the first day of the 7th week, 24-hour urine samples were collected, and euthanasia was performed to collect blood, muscle, heart, and both kidneys.

Results: Compared to the control group, GSH levels decreased in muscles and increased in the heart in the control+exercise group ($p<0.05$). In the hypertension group, mean arterial blood pressure, heart, and kidney GSH levels, and serum irisin levels increased ($p<0.05$). Compared to the hypertension group, the hypertension+exercise group showed an increase in MDA levels in muscles ($p<0.05$).

Conclusion: We believe that further studies are needed to understand the mechanism by which exercise lowers blood pressure and the potential mechanism of the RANK/RANK/OPG pathway in hypertension. Adjustments in the dose and duration of L-NAME, as well as the type, intensity, and duration of exercise, should be considered in future studies.

Keywords: Nuclear Factor-κB Ligand, Osteoprotegerin, Irisin, Hypertension, Exercise

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ADH : Antidiüretik Hormon

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

Ca^{+2} : Kalsiyum

CK : Kreatin Kinaz

GSH : Glutatyon

HT : Hipertansiyon

K^{+} : Potasyum

KVH : Kardiyovasküler Hastalıklar

L-NAME : Nitro-L-arginin metilesteri

MDA : Melondialdeit

Mg^{+2} : Magnezyum

Na^{+} : Sodyum

NO : Nitrik Oksit

NOS : Nitrik Oksit Sentaz

OPG : Osteoprotegerin

P^{-3} : Fosfor

PBS : Soğuk Fosfat Tamponu

RAAS : Renin-Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi

RANK : Nükleer Faktör-KB Ligandı Reseptörü

RANKL : Nükleer Faktör-KB Ligandı Reseptör Aktivatörü

RNS : Reaktif Nitrojen Türleri

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

TNFSF : Tümör Nekroz Faktörü Üst Ailesi

TRAF : Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü İle İlişkili Faktör

VMC : Vazomotor Merkez

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 2.1. Renin-Anjiotensin-Aldesteron Sistemi Kontrol Mekanizması 6
Şekil 2.2. Nükleer Faktör-KB Ligandı 14
Şekil 3.1. Kan basıncı ölçüm cihazı 20
Şekil 3.2. Metabolik kafes 21
Şekil 4.1. Gruplar arası sistolik kan basıncı değerleri dağılımı 30
Şekil 4.2. Gruplar arası diastolik kan basıncı değerleri dağılımı 31
Şekil 4.3. Gruplar arası ortalama arteryel kan basıncı değerleri dağılımı 32
Şekil 4.4. Kas Osteoprotegerin düzeylerinin gruplar arası dağılımı 32
Şekil 4.5. Serum Osteoprotegerin düzeylerinin gruplar arası dağılımı 33
Şekil 4.6. Kas İrisin düzeylerinin gruplar arası dağılımı 33
Şekil 4.7. Serum İrisin düzeylerinin gruplar arası dağılımı 34
Şekil 4.8. Kas RANKL düzeylerinin gruplar arası dağılımı 34
Şekil 4.9. Serum RANKL düzeylerinin gruplar arası dağılımı 35
Şekil 4.10. Kas RANK düzeylerinin gruplar arası dağılımı 35
Şekil 4.11. Serum RANK düzeylerinin gruplar arası dağılımı 36
Şekil 4.12. Serum kreatinin düzeylerinin gruplar arası dağılımı 36
Şekil 4.13. AST düzeylerinin gruplar arası dağılımı 37
Şekil 4.14. ALT düzeylerinin gruplar arası dağılımı 37
Şekil 4.15. Serum CK düzeylerinin gruplar arası dağılımı 38
Şekil 4.16. Serum P^{-3} düzeylerinin gruplar arası dağılımı 38
Şekil 4.17. Serum Ca^{+2} düzeylerinin gruplar arası dağılımı 39
Şekil 4.18. Serum Cl^{-} düzeylerinin gruplar arası dağılımı 39
Şekil 4.19. Serum Mg^{+2} düzeylerinin gruplar arası dağılımı 40
Şekil 4.20. Serum K+ düzeylerinin gruplar arası dağılımı 40
Şekil 4.21. Serum Na^{+} düzeylerinin gruplar arası dağılımı 41
Şekil 4.22. İdrar kreatinin düzeylerinin gruplar arası dağılımı 42
Şekil 4.23. İdrar üre azotu düzeylerinin gruplar arası dağılımı 42
Şekil 4.24. İdrar fosfor düzeylerinin gruplar arası dağılımı 43
Şekil 4.25. İdrar Ca^{+2} düzeylerinin gruplar arası dağılımı 43
Şekil 4.26. İdrar Mg^{+2} düzeylerinin gruplar arası dağılımı 44
Şekil 4.27. İdrar K^{+} düzeylerinin gruplar arası dağılımı 44

Şekil 4.28. İdrar Na^+ düzeylerinin gruplar arası dağılımı 44
Şekil 4.29. İdrar kreatinin klirensi düzeylerinin gruplar arası dağılımı 45
Şekil 4.30. Fraksiyonel Na^+ atılımının gruplar arası dağılımı 45
Şekil 4.31. Fraksiyonel K^+ atılımının gruplar arası dağılımı 46
Şekil 4.32. Fraksiyonel Mg^+ atılımının gruplar arası dağılımı 46
Şekil 4.33. Fraksiyonel Ca^+ atılımının gruplar arası dağılımı 47
Şekil 4.34. Fraksiyonel P^{-3} atılımının gruplar arası dağılımı 47
Şekil 4.35. Kas GSH düzeylerinin gruplar arası dağılımı 48
Şekil 4.36. Böbrek GSH düzeylerinin gruplar arası dağılımı 48
Şekil 4.37. Kalp GSH düzeylerinin gruplar arası dağılımı 49
Şekil 4.38. Kas MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı 49
Şekil 4.39. Kalp MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı 50
Şekil 4.40. Böbrek MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı 50

TABLOLAR DİZİNİ

Sekil No **Sayfa No**

Tablo 2.1. Kan Basıncı Değerlerinin Sınıflandırılması 7

Tablo 4.1. Grupların sistolik kan basıncı ortalamaları ve istatistiksel sonuçları 26

Tablo 4.2. Grupların diastolik kan basıncı ortalamaları ve istatistiksel sonuçları 26

Tablo 4.3. Grupların ortalama arteryel kan basıncı ortalamaları ve istatistiksel sonuçları 27

Tablo 4.4. Grupların Osteoprotegerin, İrisin, Nükleer Faktör-KB Ligandı, Nükleer Faktör-KB parametrelerine ait ortalamaları ve istatistiksel sonuçları 27

Tablo 4.5. Grupların serumlarına ait parametrelerin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları 28

Tablo 4.6. Grupların idrarlarına ait parametrelerin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları 28

Tablo 4.7. Grupların fraksiyonel atılımlarına ait parametrelerin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları 29

Tablo 4.8. Grupların glutatyon, malondialdehid değişkenlerine ait parametrelerin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları 29

1. GİRİŞ

Hipertansiyon, dünyadaki yetişkin nüfusun yaklaşık üçte birini etkilemektedir. Farmakolojik tedavilerdeki ilerlemelere rağmen halen önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Hipertansiyon tedavisiyle ilişkili küresel tıbbi maliyetlerin yılda 370 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir ve bu durumun etkin yönetiminden elde edilen sağlık tasarruflarının 100 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (1). Hipertansiyon dünya çapında yaygın olarak görülen ve yaşlı popülasyonda morbidite ve mortalite oranlarını önemli ölçüde artıran bir durumdur (2). Hipertansiyon; kalp krizi, inme ve böbrek yetmezliğininde içinde olduğu birçok hastalıklarda önemli bir risk faktörüdür (3).

Nükleer faktör-KB ligandı reseptör aktivatörü (RANKL) , Nükleer faktör-KB reseptörü (RANK) ve çözünür tuzak reseptör osteoprotegerin (OPG) yolağı üç temel sinyal molekülünden oluşur (4). RANK/RANKL/OPG yolağı, osteoklast olgunlaşması, kemik modelleme ve kemiğin yeniden şekillenmesindeki rolleriyle bilinir (5). RANK/RANKL/OPG yolağı aynı zamanda vasküler kalsifikasyon, miyokard enfarktüsü sonrası ventriküler yeniden şekillenme, hipertansiyon ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (6). Hipertansiyon hastalarında plazma OPG, RANKL seviyelerinin genel popülasyondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7). RANK ayrıca iskelet kasında da ifade edilir. RANK/RANKL/OPG yolağının aktivasyonu miyojenik farklılaşmayı engelleyebilmekte, bu da iskelet kası işlev bozukluğuna yol açabilmektedir. RANK/RANKL/OPG yolağının diğer bir işlevi, glukoz homeostazının düzenlenmesidir (8).

Pichler ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, osteoporotik sıçanlarda koşu bandı ve titreşim stimülasyon eğitiminin, RANKL' da bir düşüş ve OPG düzeylerinde bir artış gösterdiğini bildirmişlerdir (9). Sıçanlarda yürütülen başka bir çalışmada ise kronik egzersizin RANKL ekspresyonunu azaltarak OPG/RANKL oranında bir artış gösterdiği bildirilmiştir (10). Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada 32 haftalık kombine yükleme egzersizinin RANKL ve OPG seviyeleri ve oranları üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (11). Egzersiz ve fiziksel aktiviteler, OPG' yi artırarak ve RANKL düzeylerini düşürerek kemik sağlığını desteklediği bildirilmiştir. Bununla birlikte, egzersizden sonra OPG ve RANKL düzeylerinde değişiklik olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur. Egzersizin çeşitli hastalıklarda RANK/RANKL/OPG yolağını düzenlediği bildirilmiştir (12). RANK/RANKL/OPG yolağının hipertansiyon fizyopatolojisindeki rolü ve egzersizin deneysel hipertansiyon modelinde

RANK/RANKL/OPG yolağına olan etkisinin araştırılması çalışmamızın özgün yönünü oluşturmaktadır.

Bir endokrin organ olarak kabul edilen iskelet kası, farklı organlarda farklı işlevlere katkıda bulunan 600'den fazla miyokin sentezler ve salgılar (13). Bir miyokin olan irisin disfonksiyonunun hipertansiyon, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü ve miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarınında içinde olduğu kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisinde rol aldığı bildirilmiştir. İrisin, vasküler endotelyal hücrelerinde nitrik oksit sentaz sinyali yoluyla kan basıncını ve endotel disfonksiyonunu modüle etmektedir (14). Boström ve arkadaşlarının farelerde ve insanlarda yürüttüğü çalışmalarda fiziksel egzersizden sonra farelerde ve insanlarda kandaki irisin seviyesinin arttığını göstermişlerdir. 3 hafta boyunca düzenli olarak koşan farelerde irisin konsantrasyonunda %65 artış meydana gelmiştir. 10 haftalık egzersiz eğitiminden sonra sağlıklı insanların kanında da irisin seviyesinde iki kat artış bulunmuştur (15).

Tez çalışmamızda deneysel hipertansiyon modelinde RANK/RANKL/OPG yolağının ve irisinin hipertansiyon fizyopatolojisindeki rolünü, egzersizin RANK, RANKL, OPG, irisin düzeylerine etkisi ve RANK, RANKL, OPG düzeylerinin irisin düzeyiyle ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kan Basıncı

Kan basıncı, kanın damar duvarına uyguladığı basınçtır ve dinamik dalgalanmalarla karakterize edilen fizyolojik bir parametredir. Bu dalgalanmalar, kan basıncı değişikliklerine neden olan çevresel, fiziksel ve duygusal faktörler ile kan basıncı **"**homeostazını**"** sürdürmeyi amaçlayan çeşitli düzenleyici mekanizmalar arasındaki etkileşimin bir sonucudur (16, 17). Bu mekanizmalar, organlardaki değişen taleplere yanıt olarak kan basıncı düzeylerini değiştirebilmekte ve yeterli organ perfüzyonunu sağlayabilmektedir (16). Arteryel basıncın ana belirleyicisi, damar duvarının içerdiği hacime göre gerilmesidir. Hacimin artması nedeniyle sistolde basınç artmakta, diyastolde ise azalmaktadır (17).

2.1.1. Kan basıncının düzenlenmesi

Kan basıncı vücutta en sıkı kontrol edilen parametrelerden biridir. Kan basıncının düzenlenmesi baroreseptörlerin regülasyonu yoluyla gerçekleşir ancak lokal otoregülasyonda bölgesel mekanizmalar ve metabolik aktivite de etkilidir (17). Kan basıncının normal sınırlar içinde tutulmasının genel sağlık üzerinde önemli etkileri vardır. Kan basıncındaki düşüş, kan akışını ve periferik dokulara oksijen iletimini azaltabilmektedir. Sonuç olarak hücresel ve organ sistemi fonksiyonu tehlikeye girebilmektedir. Tersine, kan basıncındaki artış ise organ hasarına neden olabilmektedir. İnsanlarda kan basıncı yaşla birlikte yükselme eğilimindedir. Bu artış günlük sodyum alımı ve renal sodyum atılımı ile lineer olarak ilişkilidir. Bu nedenle, düşük sodyum tüketen toplumlarda, kan basıncında yaşa bağlı minimum artışlar görülmektedir. Buna karşılık, yüksek sodyum alımına sahip toplumlarda, 30 yaşından sonra kan basıncında yıllık ortalama 1 mmHg artış gösterdiği bildirilmektedir (18).

Böbrekler, arter basıncı ve vücut sıvı bileşiminin düzenlenmesinde hayati organlardır. Sempatik sinir sistemi, kan basıncının renal regülasyonunu etkileyebilen birkaç faktörden biridir (19). Renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi ve renal basınç natriürez yanıtı dahil olmak üzere diğer negatif geri bildirim mekanizmaları, arteriyel baroreseptör reflekslerinden daha yavaş bir zaman süreciyle arteriyel kan basıncı düzenlemesine katkıda bulunmaktadır (20).

2.1.2. Kan Basıncı Düzenlenme Mekanizması

Kan basıncının fizyolojik düzenlenmesinde etkili olan çeşitli girdiler genel faktörler ve dolaşım faktörleri olarak gruplandırılmıştır. Genel faktörler kan basıncı aralığını belirleyen fizyolojik faktörlerdir; yani yaş, cinsiyet, kalıtım, beslenme düzeni, uyku, duygular, yerçekimi vb. durumlardır. Dolaşım faktörleri ise başlıca atım hacmine ve periferik dirence bağlı olan kalp debisidir. Tüm bu girdiler, kan basıncı değişimlerini normal sınırlar içinde tutmak için vücutta meydana gelen çeşitli fizyolojik süreçlere yol açmaktadır (6).

2.1.3. Kısa Vadeli Mekanizma

Kısa süreli mekanizma genel olarak 3 başlık altında incelenmektedir. Bunlar kemoreseptör refleks, baroreseptör refleks ve merkezi sinir sisteminin iskemik yanıtıdır.

Kemoreseptör refleks dokudaki iskemi periferik kemoreseptörleri uyarmaktadır. Vazomotor merkezin ve solunum merkezinin uyarılması yoluyla kan basıncında, kalp atış hızında, solunum hızında ve derinliğinde artışa neden olmaktadır (21).

Baroreseptör refleksi, karotis sinüs ve aortik arkta bulunan baroreseptörler ile düzenlemektedir. Bu hücreler basınca duyarlıdır; basınç yükseldiğinde, vazomotor merkeze (VMC) impulslar göndermekte ve kan basıncını normal sınırlar içinde tutmak için parasempatik tonusu arttırmaktadırlar (22).

Merkezi sinir sisteminin iskemik yanıtı ise kan basıncında 50 mmHg'nin altına düşmesi ile doğrudan vazomotor merkezin uyarılabilmesidir. Bunun sonucunda sempatik sinir sisteminin uyarılması kalp atış hızını, kalp debisini ve kan basıncını artırmaktadır (23).

2.1.4. Uzun vadeli mekanizma

Bu mekanizma, yaşam boyunca kan basıncını dar aralıkta tutmada en etkili olanlardır. Bu, doğrudan ve dolaylı mekanizmalarla sağlanmaktadır. Uzun vadeli regülasyonun doğrudan mekanizmaları, esas olarak basınç diürezi ve basınç natriürezi yoluyla sağlanmakta ve dolaylı mekanizmalar ise hormonal mekanizmalar yoluyla sağlanmaktadır. Hormonal mekanizmalar, renal arterlerin duvarında vazokonstriksiyon gibi mekanik değişikliklere neden olmakta ve ayrıca renal tübüllerin emilim özelliklerini de değiştirmektedir (24).

2.1.5. Renin- Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi (RAAS), kan basıncı ve sıvı dengesi için ana kontrol sistemlerinden biridir. RAAS'ın birincil işlevi, vücut sıvı hacimlerini koruyan dolaşım homeostazıdır ve RAAS'ın anormal aktivasyonu, hipertansiyon, kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği gelişimine neden olabilmektedir (25).

Anjiyotensinojen, RAAS'ın hız sınırlayıcı enzimi olan renin için bilinen tek substrattır. Anjiyotensinojen birincil olarak hepatik hücreler tarafından oluşturulur ve yapısal olarak dolaşıma salınır, renin ise esas olarak böbreğin jukstaglomerüler hücrelerinden salınır ve anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e dönüştürür (26).

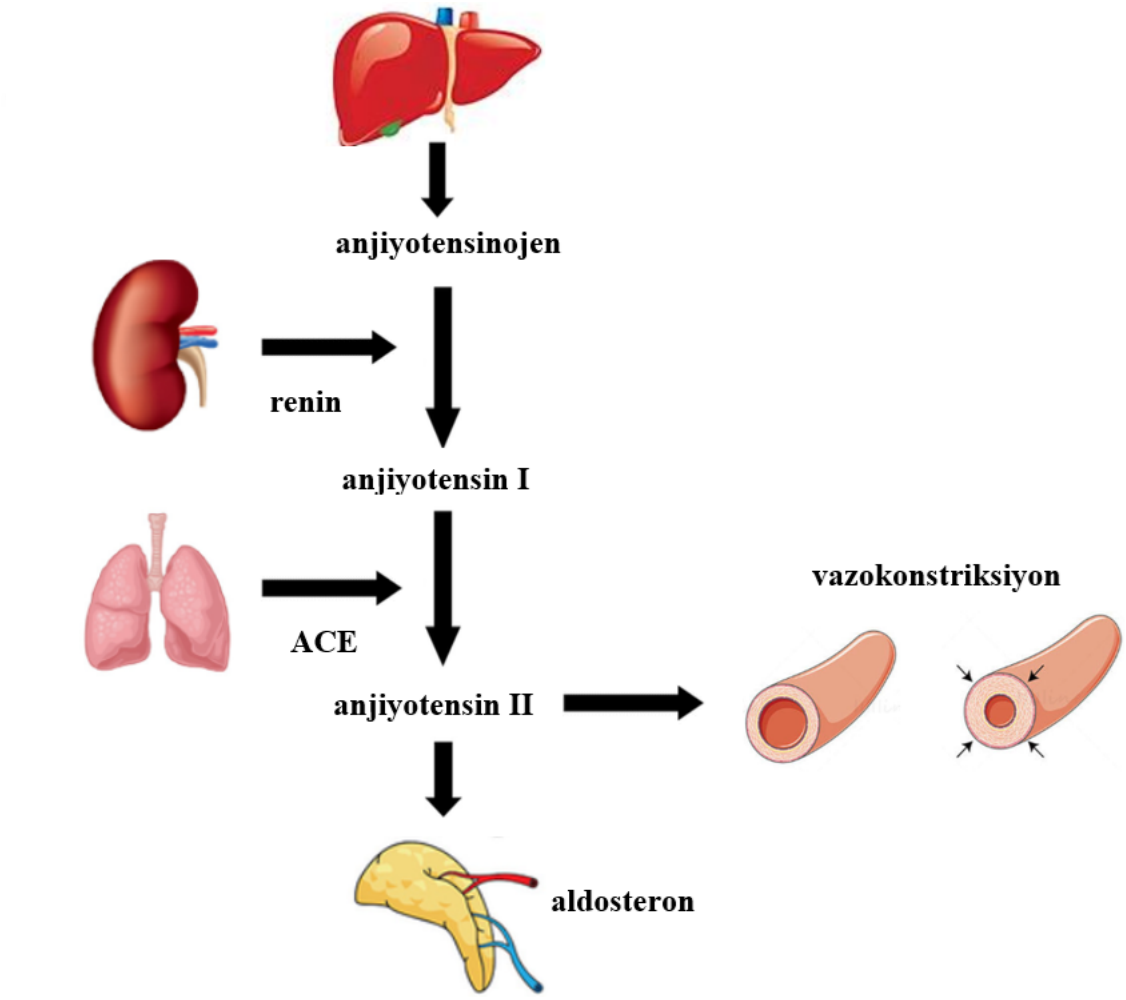
Böbrekte renin eksprese eden hücreler, glomerüllerin girişindeki afferent arteriyollerin duvarlarında bulunur ve bu nedenle jukstaglomerüler hücreler olarak adlandırılırlar. Jukstaglomerüler hücreler, kan basıncındaki küçük değişikliklere ve hücre dışı sıvının bileşimine ve hacmine yanıt olarak renin üreten ve serbest bırakan sensörlerdir. Dolaşıma ulaştıktan sonra renin, kan basıncını ve hücre dışı sıvı hacmini yükselten güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II' nin üretimiyle sonuçlanan enzimatik bir kaskadı başlatmaktadır (Şekil 2.1.5) (27). Artan renin sentezi ve salınımı, düşük sistemik kan basıncı, hipovolemi, sodyum yoksunluğu ve sempatik stimülasyon durumlarında ortaya çıkmaktadır. Anjiyotensin II'nin, Anjiotensin II tip 1 reseptöründeki etkileri, artan sodyum retansiyonu, vazokonstriksiyon, susuzluğun ve tuz isteğinin uyarılması, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi ve adrenal bezin zona glomerülozasından aldosteron salınımına yol açmasıdır (28). RAAS sistemi, kan basıncını ve sıvı/elektrolit dengesini düzenleyen bir sistemdir. Anjiotensin II , vasküler düz kas hücreleri ve tübüller üzerindeki AT1 reseptörüne bağlanarak vazokonstriksiyona ve sodyum geri emilimine neden olarak kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır (23) .

2.1.6. Antidiüretik Hormon

Vazopressin, antidiüretik hormon (ADH) veya arginin vazopressin olarak bilinir ve hipotalamusta üretilen bir nonapeptittir. Bu hormon, vücudun ozmotik dengesi, kan basıncı düzenlemesi, sodyum homeostazındaki rolleriyle bilinmektedir (29). Hipovolemi veya hipernatremi durumlarında, ADH arka hipofiz bezinden salınmakta ve böbrekte toplayıcı tübüllerdeki tip-2 reseptörüne bağlanmaktadır. Bu bağlanma, hücre içi siklik adenozin monofosfat yolunu tetiklemekte ve aquaporin-2 proteininin fosforilasyonuna

yol açmaktadır (30). Ozmolaritedeki hafif yükselmeler ADH salgılanmasını tetiklemektedir. ADH suyun geri emilimini artırmak için öncelikle böbreklere etki etmekte, böylece ozmolariteyi fizyolojik sınırına döndürmektedir (31).

ADH salgılanması ayrıca hipovolemi durumlarında da meydana gelmektedir. Bu durumlarda, baroreseptörler sol atriyum, karotid arter ve aortik arktaki arteriyel kan hacmini algılamaktadır. Bu reseptörler tarafından algılanan düşük kan basıncı ile ilgili bilgi, doğrudan ADH salınımını uyaran vagus sinirine iletilmektedir. ADH daha sonra böbreklerde suyun geri emilimini arttırmaktadır (32).



Şekil 2.1. Renin-Anjiotensin-Aldesteron Sistemi Kontrol Mekanizması (33)

2.2. Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırılması

Hipertansiyon genel popülasyonun %15 ini etkileyen ve önümüzdeki 30 yıl içinde prevelansının %50 den fazla artacağı tahmin edilen bir hastalıktır. Özellikle yaşlı

popülasyonda morbidite ve mortalite oranlarını önemli ölçüde artıran ciddi bir tıbbi durumdur (34). Hipertansiyonun genel popülasyon için ciddi bir hastalık yüküne yol açacağı ve tedavisiyle ilişkili küresel tıbbi maliyetlerin önemli oranda artacağı tahmin edilmektedir (35).

Patofizyolojisi tam olarak bilinmeyen hipertansiyon, kan basıncının normal seviyelerinin üstünde seyretmesi ile karakterize edilen bir durumdur (Tablo 2.2.1.)(36).

Hipertansiyon, esansiyel ve sekonder hipertansiyon olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm vakaların yaklaşık %95'i, kan basıncının yükselmesi için tetikleyici bir faktörün tanımlanamaması ile karakterize edilen esansiyel hipertansiyon olarak, vakaların geri kalan %5'i ise böbrek hastalığı veya tümörler gibi çeşitli patolojik durumların neden olduğu sekonder hipertansiyon olarak sınıflandırılmaktadır (37) .

Tablo 2.1. Kan Basıncı Değerlerinin Sınıflandırılması (36)

	SİSTOLİK (MM HG)	**DİYASTOLİK (MM HG)**
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Yüksek Normal	130-139	85-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	160-179	100-109
Evre 3 Hipertansiyon	≥ 180	≥ 110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥ 140	< 90

2.2.1. Epidomiyoloji

Hipertansiyon, dünya çapında bir milyardan fazla insanı etkileyen çağımızın en ciddi epidemiyolojik problemlerinden birisidir (38). Düşük, orta ve yüksek gelirli ülkelerde sağlık sistemine önemli derecede ekonomik yük getiren küresel bir hastalıktır (39). Günümüzde hipertansiyonu olan kişilerin sayısı 1.4 milyarı aşmaktadır, 2025 yılında hasta sayısının 1,5 milyarı aşacağı tahmin edilmektedir. Farmakoterapik ilerlemelere ve hipertansiyon konusunda artan farkındalığa rağmen, bu durum hala tehlikesini korumaktadır (40).

Yetişkinlerde hipertansiyonun genel prevalansı %30-45 civarındadır ve 2015'te küresel yaşa göre standardize edilmiş prevalans erkeklerde %24 ve kadınlarda ise %20 olduğu bildirilmiştir. Hipertansiyon ilerleyen yaşla birlikte daha yaygın hale gelmektedir.

60 ve üzeri yaşlarda ise prevalans >%60 civarını bulmaktadır (41). Küresel olarak, kardiyovasküler hastalıklar yılda yaklaşık 17 milyon ölüme neden olmaktadır. Bunlar arasında, hipertansiyon komplikasyonları her yıl dünya çapında 9.4 milyon ölüme yol açmaktadır (42). Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar için önde gelen bir risk faktörüdür; İskemik kalp hastalığının neden olduğu ölümlerin %45'i ve serebrovasküler hastalığın neden olduğu ölümlerin %51'i hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir (43) .

2.2.2. Hipertansiyon Risk Faktörleri

Hipertansiyon, uzun yıllardır yapılan kapsamlı araştırmalara ve birçok terapötik yaklaşıma rağmen miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı ve inme için önemli bir risk faktörü olmaya devam etmektedir (44). Genel olarak, gelişmiş ülkelerde yetişkin nüfusun hipertansiyon prevalansı %35 iken, gelişmekte olan ülkelerde %40'tır. Hipertansiyonun yüksek prevalansı; nüfus artışı, yaşlanma, beslenme şekli, alkol, fiziksel inaktivite, obezite ve sürekli strese maruz kalma gibi birçok risk faktöründen kaynaklanmaktadır (45). Genetik faktörler, çevresel faktörler, uygun olmayan beslenme, sedanter yaşam tarzı ve vücut kitle indeksindeki artışlar doğrudan kan basıncını etkilemekte ve hipertansiyon prevalansını artırmaktadır (38) .

2.2.3. Hipertansiyonda Rol Oynayan Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin kan basıncı üzerindeki etkisinin %30 ile %50 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (46). Hipertansiyonun patogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir. Son zamanlarda, bu hastalığa genetik yaklaşımların uygulanması, kan basıncı değişiminin altında yatan moleküler yolakları tasvir etmeye, hastalık patogenezini tanımlamaya ve terapötik müdahale için hedefleri belirlemeye başlanmıştır. Kan basıncı üzerinde ki genetik etkiye dair önemli kanıtlar olduğu bildirilmiştir. İkiz çalışmaları, tek yumurta ikizlerinin kan basınçlarının dizigotik ikizlerden daha fazla uyumlu olduğunu belgelemektedir (47). Moleküler genetik çalışmalar, insanlarda Mendelyen hipertansiyon formlarına neden olan 8 gende ve Mendelyen hipotansiyon formlarına neden olan 9 gende mutasyonlar tanımlamıştır. Bu genlerin kan basıncı üzerinde etkileri olduğu bildirilmiştir (47).

2.2.4. Hipertansiyonda rol oynayan Çevresel Faktörler

Esansiyel hipertansiyon; kalp krizi, konjestif kalp yetmezliği, inme ve periferik damar hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Çoklu

genetik ve çevresel belirleyicilerin etkileşimlerinden kaynaklanan karmaşık bir tıbbi durumdur. Beslenme ve yaşam tarzı arasındaki tutarsızlıkların, obezite, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz ve diğer metabolik sendrom semptomlarında önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (48). Obezite, fiziksel hareketsizlik, yüksek sodyum alımı, tütün ve alkol tüketimi, düşük sosyoekonomik durum ve psikososyal stres faktörleri hipertansiyon için çevresel risk faktörleridir. Hava kirliliğine, soğuğa ve gürültüye maruz kalmanın yetişkinlerde kan basıncını artırdığına dair orta ila güçlü kanıtlar olduğu bildirilmiştir (49).

Epidemiyolojik çalışmalar, fiziksel aktivite ile kan basıncı seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir; bu, hem aerobik hem de direnç egzersizinin sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürdüğünü düşündürmektedir (50).

2.2.5. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO), insan vücudunda üretilen en önemli moleküllerden biri olarak kabul edilmektedir ve kan basıncı, bağışıklık tepkisi ve nöral iletişim gibi çok çeşitli fizyolojik işlevlerde önemli bir düzenleyici olarak görev görmektedir (51). NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından L-arginin, moleküler ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ve diğer kofaktörlerden sentezlenmektedir. Üç farklı NOS tipi vardır: endoteliyal (eNOS), nöronal (nNOS) ve sitokinle indüklenebilir (iNOS) (52) .

Nöronal NOS, hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde NO üreterek hücre iletişiminde rol oynamaktadır (53). Endotelyal NOS, vasküler hemostazın kontrolünde merkezi bir rol oynayan vazoprotektif nitrik oksit molekülünü üretmektedir (54). Endotel kaynaklı nitrik oksit, damar sisteminde güçlü bir vazodilatördür ve nitrik oksit ile çeşitli endotel kaynaklı vazokonstriktörler ve sempatik sinir sistemi arasındaki denge, kan damarı tonusunu korumaktadır. Ek olarak, nitrik oksit trombosit agregasyonunu, lökosit migrasyonunu ve endotele hücresel adezyonu baskılamakta ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu azaltmaktadır (55). Azalan nitrik oksit biyoyararlanımının hipertansiyon, ateroskleroz, inme, kardiovasküler hastalıklar, iskemi/reperfüzyon hasarı ve diğer birçok sistemik hastalığın patogenezine ve ilerlemesine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (33, 56).

2.2.6. Oksitatif Stres

Antioksidan savunma sistemi ile serbest radikallerin üretimi arasındaki dengenin bozulması, oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır (57). Serbest radikaller, bir veya daha

fazla eşlenmemiş elektron içeren türler olarak tanımlanır. Hücrelerde sinyal molekülleri olarak işlev görmekteler ancak aynı zamanda aerobik metabolizmanın kaçınılmaz toksik yan ürünleri olarak da düşünülmektedirler. Serbest radikaller birçok elementten üretilebilir ancak biyolojik sistemlerde en önemlileri oksijen ve nitrojen içerenleridir. Fizyolojik koşullar altında, en yaygın serbest oksijen radikali süperoksit anyonudur ve mitokondri ana kaynak olarak kabul edilmektedir (58, 59). Serbest oksijen radikalleri, reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) , süperoksit serbest radikalleri, hidrojen peroksit, nitrik oksit ve peroksinitrit içerebilmektedir. Çoğu tür, normal fizyolojik koşullar sırasında düşük seviyelerde üretilmekte ve süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, C ve E vitaminleri gibi küçük moleküllü maddeleri içeren endojen antioksidan sistemler tarafından temizlenmektedir (60, 61).

Genel olarak ROS, süperoksit anyonu , hidrojen peroksit , hidroksil radikali , singlet oksijen , nitrik oksit ve çok daha fazlası, DNA'ya zarar vermenin yanı sıra hücre hasarına neden olmaktadır (62). ROS'un kısa yarı ömrü, hastalardan alınan biyolojik numunelerde ölçülmesini çok zorlaştırmaktadır. Kısa yarı ömürlerine rağmen, ROS'u doğrudan ölçmek için geliştirilmiş bir dizi metodoloji olduğu bilinmektedir. Ancak, in vitro veya hayvan çalışmalarında yaygın olarak uygulanmış olsalarda, hastalara henüz kolayca uygulanamamaktadırlar. Bu nedenle, oksidatif stres genellikle oksidasyon ürünleri ölçülerek değerlendirilmektedir. Biyobelirteçlere bağlı olarak kanda, idrarda veya solunan nefeste ROS tarafından hücresel moleküllerin belirlenmesi için biyobelirteçler vardır. Bunlar, lipit oksidasyonunun (malondialdehit (MDA) veya izoprostanlar gibi), protein oksidasyonunun ve nükleik asit oksidasyonunun biyobelirteçlerini içermektedir (63).

Redoks dengesizliği, hipertansif deneklerde yüksek oksidatif stres seviyesi olarak ölçülmüştür. ROS, nitrik oksitin biyoyararlanımını azaltmaktadır. Hipertansiyonun endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve bu nedenle, hipertansiyon endoteline bağlı vazodilatasyondaki bozulmanın oksidatif stresin bir sonucu olduğu öne sürülmektedir. Oksidatif stresin hipertansiyonda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (35).

2.3. Deneysel Hipertansiyon Modelleri

Hipertansiyon, dünyadaki en yaygın kronik hastalıklardan biridir ancak yüksek tansiyonun kesin nedeni çoğu zaman belirlenememektedir. Hayvan modelleri hipertansiyonun patogenezini aydınlatmak ve yeni terapötik stratejileri test etmek için

kullanılmaktadır. Hipertansiyon da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda hayvan modelleri, insan çalışmalarında mümkün olmayan deneysel çalışmalara imkan sağlamaktadır. Hipertansiyonu hayvan modelleri üzerinde çalışmanın temel amacı, yüksek tansiyonu ve komplikasyonlarını önlemek ve tedavi etmek için daha iyi yaklaşımlar geliştirilmesine olanak sağlamasıdır (64).

Hipertansiyon için ideal bir hayvan modeli oluşturmak için çeşitli kriterlerin dikkate alınması gerekmektedir. Bu faktörler arasında hayvanların fizibilitesi ve boyutu, modelin tekrarlanabilirliği, insan hastalığına benzerliği ve ekonomik olması yer almaktadır (65). Hipertansiyon araştırmaları için deneysel hipertansiyon modellerinde kullanılacak ideal hayvanın hemodinamik ve fizyolojik özelliklerinin yanı sıra kardiyovasküler sistem yapısı ve anatomisi açısından da insana benzer özelliklere sahip olması gerekmektedir.

2.3.1. Renovasküler Hipertansiyon

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, renovasküler hipertansiyonda önemli bir rol oynamaktadır (66). Renovasküler hipertansiyon modellerinin paylaştığı ortak bir patofizyolojik özellik, hipertansiyon ve hedef organ hasarının etkenidir: böbreklere giden kan akışının azalması, perfüzyon basıncının azalması ve RAAS'ın aktivasyonuyla sonuçlanarak vazokonstriksiyona, tuz ve su tutulmasına yol açmasıdır (67).

2.3.2. Diyet Kaynaklı Hipertansiyon Modelleri

Bazı hayvan türlerinde ve insanlarda uzun süre yüksek miktarda tuz, yağlı yiyecekler veya şeker içeren bir diyetle beslenmeleri durumunda hipertansiyon gelişebildiği bilinmektedir (66, 68).

2.3.3. Genetik Hipertansiyon Modelleri

Genetik modeller genelllikle genotip ve fenotipe dayalı deneysel modelleri olmak üzere iki başlık altında toplanmaktadır. Genetik hipertansiyon modelleri, esansiyel hipertansiyonun tedavisinin yanı sıra esansiyel hipertansiyonun profilaksisi ve komplikasyonlarının patogenezine yönelik çalışmalarda da kullanılabilmektedir (69).

2.3.4. Psikojenik Hipertansiyon Modelleri

Stresli olarak algılanan çevresel durumlara maruz kalmak ciddi kardiyovasküler değişikliklere neden olabilmektedir (70). Stresörlere tekrar tekrar maruz kalma sonucu

gelişen kan basıncı artışının kalıcı hipertansiyona yol açabileceği bilinmektedir. Duygusal uyaranlar, psikososyal stres, immobilizasyonun neden olduğu stres ve elektriksel uyaranlar gibi farklı stres faktörleri hipertansiyonun gelişmesine neden olmaktadır (71). Stresin insanlarda hipertansiyon gelişiminde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle hipertansiyonun patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda bu hipertansiyon modeli sıklıkla tercih edilmektedir (69).

2.3.5. Kronik Nitrik Oksit İnhibisyonu ile Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

Nitrik oksit damar düz kaslarında güçlü bir vazodilatör etkiye sahiptir ve endotelyal NO sentaz tarafından indüklenmektedir. NO biyoyararlanımının bozulması endotel bağımlı vazorelaksasyonun azalmasına neden olmakta ve sonuçta hipertansiyona yol açmaktadır (72). Nitro-L-arginin metilesterinin (L-NAME) kronik oral uygulaması zamana ve doza bağlı olarak hipertansiyona neden olmaktadır. Modelin patolojik ve fizyolojik özellikleri esansiyel hipertansiyona benzerlik göstermektedir (66, 73).

2.3.6. Anjiyotensin 2 İle Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

RAAS normal sodyum ve su homeostazisinin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Deney hayvanları çalışmalarında kullanılan hipertansiyon modellerinden biri olan bu yöntem; anjiyotensin II 'nin uzun süreli deri altı infüzyonunu içermektedir. Dört haftalık anjiyotensin II infüzyonunun ardından kan basıncında artış, hedef organ hasarı, kalp hipertrofisi, kardiyovasküler yeniden şekillenme ve kronik böbrek hastalığı gibi durumlar gözlenmektedir (67).

2.4. Nükleer Faktör-KB / Nükleer Faktör-KB Ligandı / Osteoprotegerin Yolağı

RANK/RANKL/OPG yolağı ilk olarak 1990'ların sonunda kemikteki düzenleyici rolleriyle tanımlanmıştır. RANK/RANKL/OPG yolağı üç ana sinyal molekülünden oluşur: RANKL, RANK ve çözünür tuzak reseptör OPG (4).

RANK/RANKL/OPG yolağı, osteoklast olgunlaşması, kemik modelleme ve kemiğin yeniden şekillenmesindeki rolleriyle bilinmektedir (5). RANK/RANKL/OPG yolağının kemik homeostazında yer alması bu yolağın tek etkisi değildir (12). RANK/RANKL/OPG yolağının aynı zamanda vasküler kalsifikasyon, miyokard enfarktüsü sonrası ventriküler yeniden şekillenme, hipertansiyon ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (6). RANK/RANKL/OPG yolağının kardiyovasküler hastalık süreçlerine

katılabileceğini ve bu hastalıkların prognostik bir göstergesi olabileceğini doğrulayan giderek daha fazla araştırma verisi bulunmaktadır (74).

Hipertansiyon hastalarında plazma RANK/RANKL/OPG seviyesinin genel popülasyondan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7). RANK/RANKL/OPG yolağı ayrıca iskelet kasında da ifade edilmektedir. RANK/RANKL/OPG yolunun aktivasyonu miyojenik farklılaşmayı engellemekte, bu da iskelet kası işlev bozukluğuna yol açmaktadır. RANK/RANKL/OPG yolağının diğer bir işlevi, glukoz homeostazının düzenlenmesidir (75).

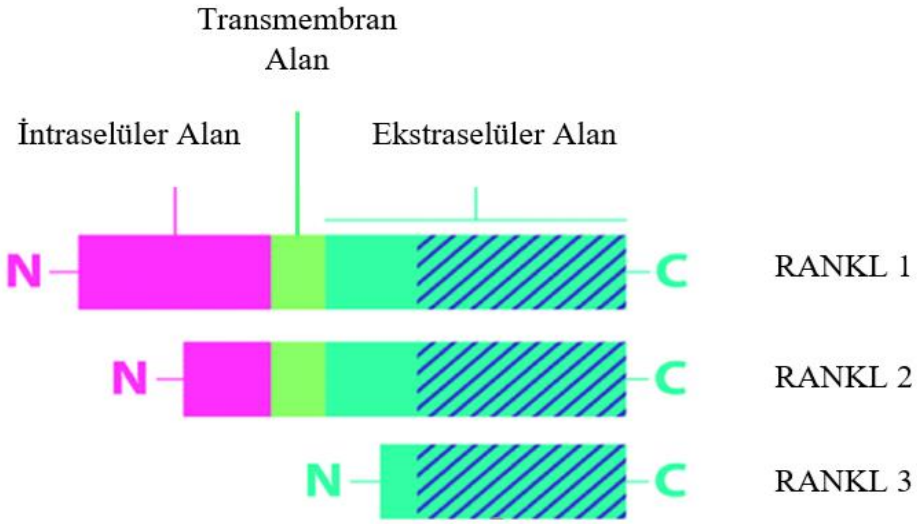
2.4.1. Nükleer Faktör-KB

RANK, tümör nekroz faktörü üst ailesinin (TNFSF) bir üyesidir ve RANKL için sinyalleme reseptörüdür (76, 77) . Hücre dışı kısmı 28 amino asitlik sinyal peptid olan RANK, 21 amino asitlik kısa transmembran ve geniş sitoplazmik kısımları ile toplam 616 amino asitlik bir transmembran proteinidir. RANK'ı kodlayan insan geni, Tnfrsf11a, 18q22.1 kromozomunda bulunmaktadır. RANK timus, karaciğer, kolon, meme bezi, prostat, pankreas, kemik iliği, kalp, akciğer, beyin, iskelet kası, böbrek, karaciğer ve deride eksprese edilmektedir (78). Ayrıca mezenkimal kök hücrelerde de bulunmaktadır (79).

RANK, içsel kinaz aktivitesinden yoksundur ve aşağı akış sinyal yollarını aktive edebilen faktörlere ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle, RANK hücre içi sinyal iletimine, tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili faktörler (TRAF'ler) ile doğrudan etkileşim yoluyla aracılık etmektedir (76).

2.4.2. Nükleer Faktör-KB Ligandı

RANKL, TNFSF 11 tarafından kodlanan bir tip II homotrimerik zar proteinidir. RANKL'ın üç izoformu vardır: RANKL1 tam uzunlukta olan formudur, RANKL 2 daha kısa hücre içi alana sahip olan formu ve RANKL 3' te transmembran alandan yoksun olan formudur (79). RANKL, 40-45 kDa'luk membrana bağlı hücresel ve 32 kDa'luk biyolojik olarak aktif, çözünür iki formdan oluşmuş 317 amino asitlik bir peptiddir (78). RANKL, RANK'a ve tuzak reseptör olan OPG' ye bağlanmaktadır (80) . RANKL, RANK'a bağlandıktan sonra oluşacak sinyallerden ilki TRAF'larin RANK'ın sitoplazmik kısmındaki kendine özgü bölüme bağlanmasıdır. TRAF2, TRAF5 ve TRAF6 hepsi RANK'a bağlanmasına rağmen bunlardan sadece TRAF6'nın osteoklastlar için önemli olduğu bildirilmiştir (78) .



Şekil 2.2. Nükleer Faktör-KB Ligandı (81)

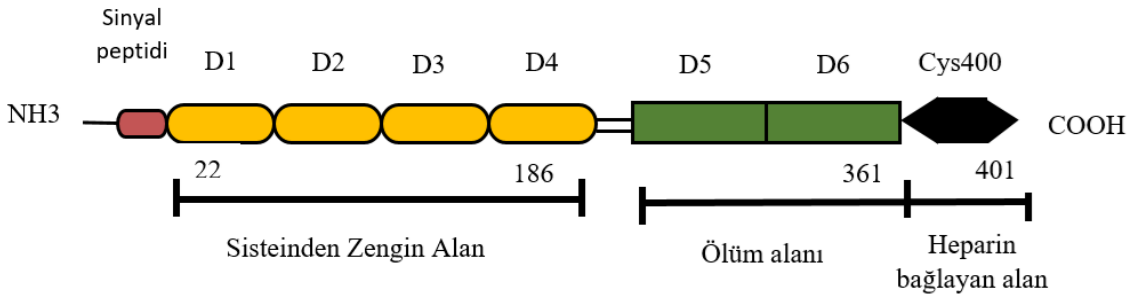
2.4.3. Osteoprotegerin

Osteoprotegerin, TNFSF'ye ait bir glikoproteindir. TNFSF, tümü tümör nekroz faktörü reseptör süper ailesini oluşturan 20'den fazla farklı ligand ve 30'dan fazla ilişkili reseptör içeren, yapısal ve işlevsel olarak ilişkili büyük bir sitokin grubudur (74). OPG, 401 amino asit olarak sentezlenen bir polipeptiddir. Hücre dışına 60 kDa'luk monomerik ve 120 kDa'luk disülfit bağı içeren homodimerik, çözünür bir glikoprotein olarak salgılanmaktadır. OPG, TNFSF'nin diğer reseptörlerinden farklı olarak transmembran ve sitoplazmik kısımlar içermemektedir (78). OPG molekülünde, spesifik biyolojik aktivitelerini belirleyen 7 yapısal alan vardır (74). 1-4 alanları, TNF reseptörüne homolog motifler barındıran sistein açısından zengin N-terminal alanlarıdır ve RANKL'ye bağlanmak için gerekmektedir, böylece osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini inhibe etmektedir; 5. ve 6. alanlar, apoptoza aracılık eden ölüm alanı-homolog bölgeleri içermektedir; ve alan 7, OPG ve proteoglikanlar arasındaki etkileşim için önemli olan bir C-terminal heparin bağlama alanıdır (78).

OPG esas olarak iki liganda bağlanmaktadır; RANKL ve tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand (82). OPG, RANKL için bir tuzak reseptör görevi görmektedir. OPG, RANKL'a bağlandığında, RANK ile etkileşimini önlemektedir (7).

OPG, osteoblastlar dışında kardiyovasküler sistem dahil, böbrek, karaciğer, dalak, beyin, akciğer ve kemik iliği gibi pek çok doku ve hematopoetik ve immün hücreler tarafından sentezlenmektedir (83). OPG başlangıçta kemik metabolizması açısından tartışılsa da, son zamanlarda yapılan araştırmalar, OPG serum konsantrasyonundaki

artışın, ateroskleroz, periferik vasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon ile ilişkili olabileceğini bildirmektedir (7).



Şekil 2.3. Osteoprotegerin (78)

2.5. İrisin

2012'de bir grup araştırmacı, adını Yunan tanrıçası Iris'ten alan, irisin adında yeni bir kas sitokini keşfetmiştir (84). İrisin, 112 amino asitten oluşur ve transmembran protein fibronektin tip III alanı içeren protein 5 proteininin bir proteolitik parçalanma alt ürünüdür. FNDC5, farelerde 209 ve insanlarda 212 amino asit içeren bir tip 1 zar proteinidir. İrisin fonksiyonel karakterizasyonuna dayanarak, bir miyokin ve egzersiz sırasında salınan bir adipokin olarak tanımlanabilmektedir (85). İrisin egzersizle indüklenen bir miyokin olduğundan, dolaşımdaki irisin seviyesi egzersizle indüklenen faaliyetlerde bulunan kişilerde artmaktadır. Sedanter ve daha az aktif olanlarda giderek azalmaktadır (86) .

İnsanlarda FNDC5, iskelet kasında ve kalp gibi kas içeren organlarda yüksek oranda ifade edilir. İskelet ve kalp kasına ek olarak irisin ayrıca beyinde, deride de tespit edilmiştir (87). İrisin deri altı beyaz yağın esmerleşmesiyle sonuçlanarak vücut ağırlığını azaltmaktadır. Ayrıca hipertansiyon, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, ateroskleroz gibi durumlarda hastalık riskini azaltmaktadır (88). İrisinin; insülin direncini, glikoz homeostazını ve karaciğer lipid birikimini düzenlediği de bilinmektedir. İrisinin, egzersizle düzeldiği bilinen metabolik hastalıklar ve diğer bozukluklar için anahtar bir molekül olabileceği düşünülmektedir. Artan sayıda çalışma, bazı kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dolaşımdaki irisin konsantrasyonlarının normal insanlara kıyasla değiştiğini göstermektedir. Özellikle irisin uygulamasının bazı kardiyovasküler hastalıkların patolojik süreçlerini etkileyebileceği ve hastalık durumunu iyileştirebileceği gösterilmiştir (89). İrisin disfonksiyonunun hipertansiyon, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü ve miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarınında içinde olduğu kardiyovasküler hastalıkların fizyopatolojisinde rol aldığı bildirilmiştir. İrisin,

vasküler endotelyal hücrelerinde nitrik oksit sentaz sinyali yoluyla kan basıncını ve endotel disfonksiyonunu modüle etmektedir (14).

2.6. Egzersiz

Egzersiz 'fiziksel uygunluğu, fiziksel performansı ve sağlığı geliştirmek veya sürdürmek için tasarlanmış planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan fiziksel aktiviteler' olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel aktivite 'enerji harcanmasıyla sonuçlanan iskelet kası hareketi' olarak tanımlanabilmektedir. Egzersiz, kan basıncını, kan şekerini ve vücut ağırlığını düşürmektedir. İnsülin duyarlılığını, oksijen alımını ve kalp debisini ise arttırmaktadır (90).

Fiziksel aktivite, süre ve yoğunluk cinsinden ölçülür. Fiziksel uygunluk, maksimum oksijen tüketimi düzeyi ile değerlendirilir. Egzersiz, kas-iskelet, dolaşım, solunum, endokrin ve bağışıklık sistemlerini etkiler ve son derece geniş etkilere sahiptir. Bu çeşitli etkiler, kardiyovasküler riski azaltmaya katkıda bulunmakta ve özellikle hipertansif hastalarda fayda sağlamaktadır (91).

Giderek artan fiziksel hareketsizlik, bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanan tüm ölümlerin %6-10'una neden olduğu tahmin edilmektedir. Fiziksel olarak aktif bir yaşam tarzını benimsemek tüm nedenlere bağlı ölümleri geciktirmektedir. Aynı zamanda yaşam süresini uzatmakta ve kardiovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi %42-44 oranında azaltmaktadır (92).

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(93).

2.6.1. Egzersiz ve Kardiovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin ve kardiovasküler hastalıkların kontrolü için uzun vadeli bir yaklaşım olan egzersiz eğitimi, kardiyak nedenli ölüm oranını ve hastalık nüksünü azalttığı gösterilmiştir (94). Fiziksel aktivitenin teşviki, kardiyovasküler hastalık riski üzerinde yararlı bir etkiye sahip olan değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir. Egzersiz müdahale programlarıyla yapılan birkaç randomize klinik çalışma, yetişkin popülasyonda kardiyovasküler hastalık riskinde azalma olduğunu bildirmiştir. Yapılan çalışmalarda, kardiovasküler hastalık riskine sahip olan hastaların egzersiz

eğitimi programlarına katılmaları sonucunda vücut kompozisyonu, kan basıncı, lipid profili ve insilün duyarlılığında önemli ölçüde düzelme olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, egzersiz eğitiminin kardiyovasküler sistem üzerindeki olumlu etkisi sayesinde, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği olan hastalarda da önemli klinik faydalar sağlamaktadır (95).

Egzersiz kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere çeşitli kronik hastalıklar için yaşam tarzı değişikliği ile birlikte farmakolojik olmayan tedavilerin öncüsü olarak kabul edilmektedir. Egzersiz, katekolaminler ve dolaşımdaki substratlarda değişiklikler meydana getirmekte ve sonuç olarak kardiyak metabolizmayı olumlu yönde etkilemektedir (96). Egzersiz , kardiyovasküler mortaliteyi, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü riskini ve yaşa bağlı arteriyel ve kardiyak sertleşmeyi azaltmaktadır. Düşük aerobik kapasite seviyeleri kardiyovasküler mortalitenin güçlü belirteçleridir (97). Egzersiz ile indüklenen karmaşık moleküler değişiklikler, eNOS'un aktivasyonunu indüklemektedir. Dolayısıyla vazodilatasyona ve daha yüksek vasküler nitrik oksit konsantrasyonu yoluyla artan perfüzyona yol açmaktadır (98).

2.6.2. Egzersiz ve Kan Basıncı

Egzersizin kan basıncı üzerindeki etkileri akut ve uzun vadede farklı şekilde ortaya çıkmaktadır. Egzersizin kan basıncı üzerindeki akut etkileri, efor sırasında ve hemen sonrasında dikkate alınmalıdır. Egzersiz sırasında, yapılan egzersizin türü ve yoğunluğuna, ilgili kas gruplarına bağlı olarak kan basıncında bir artış gözlenmektedir (91). Akut fiziksel egzersiz, aktif kas bölgelerinde metabolik aktiviteyi ve kan akışı talebini artırmaktadır. Sempatik aktivasyona ve artan kalp hızına yanıt olarak, miyokardiyal fonksiyon, pozitif inotropi ve lusitropi yoluyla kalp debisi yükselmektedir (99).

Kronik etkide ise istirahat kan basıncında düşme gözlemlenir ve kan basıncındaki azalma hipertansif hastalarda normotansiflere göre daha belirgindir. Bu etki, fiziksel aktiviteye eşlik eden kilo kaybından bağımsız olup, çok faktörlü mekanizmalardan kaynaklanan periferik vasküler direncin azalmasına bağlanmaktadır (91).

Hipertansif hastalarda kronik egzersiz çalışmalarından sonra kan basıncı seviyelerinde değişimler gözlenmektedir. Bu değişimler; periferik vasküler direncin ve kalp debisinin azalması, vazodilatör biyoyararlanımının artması, sempatik sinir aktivitesinin azalması, parasempatik modülasyonun artması ve barorefleks duyarlılığının artması gibi çeşitli mekanizmalardaki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkmaktadır

(100). Egzersiz müdahalesi yoluyla programlanan 26 randomize klinik çalışmanın bir meta-analizinde, hipertansif deneklerde sistolik kan basıncında 8.3 mmHg ve diyastolik kan basıncda 5.2 mmHg azalma olduğu bildirilmiştir (101) .

Artan nitrik oksit üretimi yoluyla ile endotele bağımlı vazodilatasyon gelişmesi egzersizin bir sonucudur. Aerobik egzersiz ayrıca, artan NO üretimi yoluyla koroner mikrosirkülasyonda endotele bağımlı vazodilatasyon da geliştirmektedir (102).

Hipertansiyonun yüksek prevalansı ve olumsuz sonuçları göz önüne alındığında, bu durumun tedavisinde ilaç tedavisi dışında stratejilere ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu bağlamda yapılabilecek yaşam tarzı değişikliği fiziksel egzersizdir (103). Düzenli aerobik egzersiz, esansiyel hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisinde birinci basamak stratejidir (104).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada yerel etik kurul onayı alınarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde yetiştirilen ve standart laboratuvar koşullarında (22±2ºC ısıda, %50- 60 nem oranı, 12 saat gece – 12 saat gündüz ışık periyodu olan ortamda) tutulan, 200-300 gr ağırlığında *Spraque-Dawley* erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar rastgele seçilerek, her biri 8'erli dört grup oluşturuldu.

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar:

1. Grup: Kontrol Grubu: Sıçanlara 6 hafta boyunca standart yem ve içme suyu verildi.

2. Grup: Kontrol+Egzersiz Grubu: Sıçanlara 6 hafta boyunca standart yem ve içme suyu verildi. Bu gruptaki sıçanlara son 4 hafta boyunca 45 dk süreyle 20 m/dk hızda koşu bandında kronik koşu egzersizi yaptırıldı.

3. Grup: Hipertansiyon Grubu: Sıçanlara 6 hafta boyunca standart yem ve içme sularına L-NAME (400 mg/L) katılarak verildi (105, 106).

4. Grup: Hipertansiyon+Egzersiz Grubu: Sıçanlara 6 hafta boyunca standart yem ve içme sularına L-NAME (400 mg/L) katılarak verildi Bu gruptaki sıçanlar son 4 hafta boyunca 45 dk süreyle 20 m/dk hızda koşu bandında kronik koşu egzersizi yaptırıldı (107).

3.2. Kan Basıncı Ölçümü

Her hafta, tüm gruplardaki sıçanlardan, kuyruktan tail-cuff pletismografi yöntemi ile kan basıncı ölçümleri yapıldı. Kan basıncı ölçümleri 9:00 ve 12:00 saatleri arasında ölçüldü. Ölçümlere başlamadan önce, sıçanların restrainera uyum sağlamaları ve kabinlerin ortam ısısının yükseltilmesi gibi süreçler için 15 dakikalık bekleme süreleri belirlendi. Bu süre sonunda, sıçanlar sakinleşti ve kuyruk arterinin dilatasyonu sağlandı, böylece ölçümler için hazır hale getirildi. Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı ölçümleri tüm sıçanlardan alındı. Her hayvan için 1'er dakika arayla 15 adet olacak şekilde ölçüm yapıldı. Bu ölçümlerden standart ölçüm kriterlerine uygun olanlar kabul edildi. Kabul edilen ölçümlerden en yüksek ve en düşük ölçümler çıkartılarak, kalan 3 ölçümün ortalamaları alınıp kan basıncı değeri olarak kabul edildi. Ortalama kan basıncı:

OKB = DKB + (SKB – DKB) /3 formülü ile hesaplandı. (OKB: Ortalama kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı)



Şekil 3.1. Kan basıncı ölçüm cihazı

3.3. Koşu Egzersizi

Koşu egzersizi; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde bulunan sıçan koşu bandında gerçekleştirildi. Koşu bandı sekiz hayvanın aynı anda koşabileceği şekilde tasarlanmıştır. Ek olarak zaman ayarı ve düşük şiddette ayarlanabilir elektriksel impuls üreten teknik donanıma da sahiptir. Egzersizler, hipertansiyon + egzersiz grubunda L-Name ile hipertansiyon oluşturmak adına 14 gün sonra başlandı. Kontrol + egzersiz grubunda ise hipertansiyon + egzersiz ile eş zamanlı olması için egzersize 14 gün sonra başlandı. 28 gün süreyle 45 dakikalık koşu egzersizleri şeklinde uygulandı. Koşu egzersizine tabi tutulan hayvanların koşu bandına ve egzersize alışması için iki gün 15 m/dk hızda, 15'er dakika süreyle koşturuldu. Alıştırma koşusundan sonra hayvanlar 28 gün boyunca günde 20 m/dk hızda, 45 dakika süreyle koşturuldu (107).

3.4. Deneyin Sonlandırılması ve Serum ile Doku Örneklerinin Alınması:

Kontrol ve hipertansiyon grubu son tansiyon ölçümünden; koşma egzersizine tabi tutulan hayvanlar ise son koşma egzersizinden sonra metabolik kafeslere alındı. 24 saat sonra idrarları toplandı (24 saatlik idrarları ve kanda bakılacak metabolik parametrelerin standart şekilde ölçülmesi için sıçanlar metobolik kafeste aç bırakıldı). 10 mg/kg rompun ve 50 mg/kg ketamin anestezisi altında kanları, kalpleri, sol gastroknemius kasları ve her iki böbrekleri 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. Kalp ve sol gastroknemius kasları 4 eşit parçaya ayrıldı. Doku parçaları soğuk fosfat tamponununda (PBS) bekletilip, hemen ardından kurutma kağıdına koyulup kuruduktan sonra mikrosantrifüj tüplere alındı ve -80°C derin dondurucuya konulana kadar sıvı azot içinde tutuldu. Kan ve idrar numuneleri oda sıcaklığında 2 saat beklemenin ardından +4°C'de 3000 devirde 15 dk santrifüj edildi. Doku, serum ve idrar örnekleri analizler yapılıncaya kadar mikrosantrifüj tüplerinde –80°C'deki derin dondurucuda saklandı.



Şekil 3.2. Metabolik kafes

3.5. Kullanılan Cihazlar

Kan basıncı ölçüm cihazı : KENT SCIENTIFIC CORPORATION, Amerika

ELİSA Okuyucu : Synergy LX, İngiltere

ELİSA Yıkama Cihazı : Biotek, USA

Spektrofotometre : Biotek Synergy HT, Amerika

Hassas terazi : OHAUS, Çin

Soğutmalı santrifüj : NUVE NF 800R, Türkiye

Su banyosu : NUVE NB 9, Türkiye

Otomatik pipetler : EPENDORF

Vorteks : DLAB, Çin

pH metre : OHAUS, Çin

Manyetik karıştırıcı : DLAB, Çin

Homojenizatör : NEXT ADVANCE Bullet Blender 24 Gold, USA

3.6. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

NG-nitro-L-arjinin metil ester : abcr, Almanya

Tiyobarbitürik asit : Sigma Aldrich, Almanya

Sülfanilamid : Sigma Aldrich, Almanya

NaCl : Sigma, Almanya

EDTA : Merck, Almanya

Sodyum dodesil sülfat : Sigma Aldrich, Almanya

NaOH : Merck, Almanya

KH2PO4 : Merck, Almanya

Na2HPO4 : Merck, Almanya

Glisin : Merck, Almanya

KCl : Merck, Almanya

HCl : Merck, Almanya

Butanol : Riedel de Haen, Almanya

Etanol : Riedel de Haen, Almanya

Asetik asit : Riedel de Haen, Almanya

Na2CO3 : Riedel de Haen, Almanya

3.7. Analizlerin Yapılması

ELİSA yöntemiyle RANK, RANKL, OPG düzeyleri ve malondialdehit, glutatyon düzeylerinin ölçümü İnönü Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Serum örneklerinde 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 örneklerinde ise kreatinin, K^{+}, Na^{+}, Ca^{+2}, Mg^{+2} ve P^{-3} seviyeleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarı'nda bulunan otoanalizör kullanılarak ölçüldü.

3.7.1. Doku Örneklerinin Homojenizasyonu

Tüm gruplardan elde edilen böbrek, kas, kalp dokuları, çalışma yapılıncaya kadar -80°C'de saklandı. MDA ve glutatyon (GSH) düzeylerini belirlemek için 0.15 KCL solüsyonu kullanıldı, Homojenizatör yardımıyla tüpler buz üzerinde tutularak homojenize edildi ve 1500 g hızında 15 dakika süreyle +4°C'de santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. ELISA çalışmalarında kullanılan doku homojenatları ise pH 7.2 olan 0.01 M PBS tamponu içinde %10'luk (w:v) konsantrasyonda hazırlanarak 5000 g hızında 5 dakika süreyle +4°C'de santrifüj edildi ve hazırlandı.

3.7.2. Malondialdehit Miktar Tayini

Lipit peroksidasyonunun bir belirleyicisi olan Malondialdehit (MDA), sıcak ve asit ortamda tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girerek pembe renk oluşturmaktadır. Bu pembe renk, spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (108).

Deneyin yapılışı: 0.2 ml doku homojenatına 0.2 ml %8.1'lik sodyum dodesil sülfat, 1.5 ml %20'lik asetik asit, 1.5 ml %0.8'lik tiyobarbitürik asit ve 0.6 ml distile su eklenerek karıştırıldı. Karışım, 1 saat boyunca 95°C'deki sıcak su banyosunda tutuldu. Daha sonra musluk suyu altında soğutuldu. Spektrofotometrede 650 nm dalga boyunda ayıraç körüne karşı absorbans değerleri ölçüldü.

3.7.3. Glutatyon Düzeyinin Ölçümü

Total glutatyon düzeyini belirlemek için doku homojenatlarındaki serbest sülfidril gruplarının oluşturduğu renk, spektrofotometrik olarak saptanması için Ellman ayıracı kullanıldı (109).

Deneyin yapılışı: 0.25 ml doku homojenatına 0.75 ml 0.15 M potasyum klorür ve 1.5 ml proteinsizleştirme çözeltisi eklenerek karıştırıldı. Bu karışım, 20 dakika boyunca 3000 rpm hızında santrifüj edildi. 0.5 ml süpernatant üzerine 2 ml 0.3 M disodyum sülfat ve 0.5 ml Ellman ayıracı eklenerek karıştırıldı. Spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda ayıraç körüne karşı absorbans değerleri ölçüldü.

3.7.4. ELİSA Yöntemi ile Nükleer Faktör-KB, Nükleer Faktör-KB Ligandı, Osteoprotegerin ve İrisin Düzeylerinin Belirlenmesi

Tüm gruplardan elde edilen kas dokuları ve serumlar çalışma yapılıncaya kadar -80°C'de saklandı ELİSA çalışmalarında kullanılan doku homojenatları ise proteaz inhibitor kokteyl kullanılarak homojenizatör yardımıyla tüpler buz üzerinde tutularak homojenize edildi ve 10000 g hızında 5 dakika süreyle +4°C'de santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. Daha sonra ELISA ticari test kitleri (RANKL Katalog No: SEA855Ra, RANK Katalog No: SEC057Ra, OPG Katalog No: SEA108Ra, İrisin Katalog No: SEN576Ra) kullanılarak analiz gerçekleştirildi. Deneye başlamadan önce her kit içinde bulunan kendine özgü konsatrasyonlara sahip standartlar belirtilen kurallara göre seyreltilerek hazırlandı. Referans standarttın seyreltildiği distile su sıfır olarak kullanıldı.

Analizler ise aşağıdaki basamaklar takip edilerek yapıldı:

1-Standart dilüsyonlar, kör ve örnekler için kuyular belirlendi. Her kuyuya 100 µl örnekler, kör ve standart dilüsyonlar eklendi ve ardından 1 saat 37 °C'de inkübe edildi.

2- Kuyular boşaltıldı ancak yıkanmadı.

3-Her kite özgün olan ayıraç A reaktifi her kuyuya 100 µl eklendi ve ardından 1 saat 37 °C'de inkübe edildi.

4- Kuyular boşaltıldı ve her kuyuya 350 µl yıkama solüsyonu eklenerek 3 kez yıkama yapıldı.

5- Her kite özgün olan ayıraç B reaktifi her kuyuya 100 µl eklendi ve ardından 30 dakika 37 °C'de inkübe edildi.

6- Kuyular boşaltıldı ve her kuyuya 350 µl yıkama solüsyonu eklenerek 5 kez yıkama yapıldı.

7- Her kuyucuğa 90 µl substrat çözeltisi eklendi ve plaka kapağı kapatılarak ışık almayan ortamda inkübe edildi (37 °C'de 10-20 dk).

8- Her kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi eklendi ve plaka hafifçe çalkalandı.

9- Son olarak plakalar 450 nm dalga boyunda ELISA cihazında okundu. Sonuçlar RANK ve İrisin için ng/ml olarak, RANKL VE OPG için ise pg/ml olarak ifade edildi.

3.8. İstatistik: Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Niceliksel verilerin normal dağılım uygunluğu Shapiro Wilk test ile incelendi. Çalışmada grupları

arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 32 adet *Spraque Dawley* erkek sıçanlar kullanıldı. Deneysel hipertansiyon modeli sıçanların içme sularında 400 mg/L dozunda L-NAME'in 42 gün verilmesiyle oluşturuldu. 7. haftanın ilk günü 24 saatlik idrarları toplandı. Daha sonra sıçanlar anestezi altında sakrifiye edilerek kan ve doku örnekleri alındı.

RANK, RANKL, OPG ve İrisin düzeylerinin belirlenmesi için ELISA ticari test kitleri kullanıldı. Ancak K 2, K+E 4, K+E 7, HT 5, HT 6 VE HT+E 8. hayvanların irisin serum örnekleri okunamadı.

Gruplara ait istatistiksel veriler tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların sistolik kan basıncı ortalamaları ve istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	K	K+E	HT	HT+E	P (p<0,05 ise anlamlı)
	ORT ±SD	ORT ±SD	ORT ±SD	ORT ±SD	
0.hafta	122.04±6.24	120.17±5.53	125.71±4.75	120.33±5.78	K-K+E =0.535
					K-HT =0.207
					HT-HT+E =0.082
1.hafta	120.30±3.91	120.79±6.62	156.08±10.10	159.46±9.10	K-K+E =0.875
					K-HT =0.001
					HT-HT+E =0.345
2.hafta	124.87±1.81	120.50 ±3.77	166.92±9.65	160.75± .61	K-K+E =0.031
					K-HT =0.001
					HT-HT+E =0.189
3.hafta	122.42±6.49	121.96±5.44	160.17±7.07	162.46±4.87	K-K+E =0.874
					K-HT =0.001
					HT-HT+E =0.430
4.hafta	117.62±7.66	120.46±2.78	170.42±6.37	147.37±5.96	K-K+E =0.352
					K-HT =0.000
					HT-HT+E =0.000
5.hafta	122.71±3.86	116.96±6.32	168.62±9.73	132.50±6.55	K-K+E =0.052
					K-HT =0.001
					HT-HT+E =0.001
6.hafta	123.30±2.63	119.58±5.34	170.71±9.87	131.38±7.96	K-K+E =0.268
					K-HT =0.001
					HT-HT+E =0.001

Tablo 4.2. Grupların diastolik kan basıncı ortalamaları ve istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	K	K+E	HT	HT+E	P (p<0,05 ise anlamlı)
	ORT ±SD	ORT ±SD	ORT ±SD	ORT ±SD	
0.hafta	80.33±4.78	80.42±3.56	84.58±4.36	84.62±5.35	K-K+E =0.969
					K-HT =0.840
					HT-HT+E =0.817
1.hafta	79.58±6.24	82.00±3.57	106.71±12.60	114.17±10.09	K-K+E =0.358
					K-HT = 0.000
					HT-HT+E =0.212
2.hafta	83.75±2.97	79.83±4.35	111.42±6.52	114.91±8.52	K-K+E =0.054
					K-HT =0.000
					HT-HT+E =0.372

3.hafta	83.79±5.59	85.04±3.34	108.62±9.35	117.04±10.74	**K-K+E** =0.596 **K-HT** =0.000 **HT-HT+E** =0.212
4.hafta	80.79±7.30	83.33±2.40	119.46±8.66	107.50±7.59	**K-K+E** =0.365 **K-HT** =0.000 **HT-HT+E** =0.011
5.hafta	80.33± 5.99	81.21±4.56	121.87±11.90	89.46±15.76	**K-K+E** =0.747 **K-HT** =0.000 **HT-HT+E** =0.000
6.hafta	81.46 ±7.06	78.50±5.21	114.25±12.56	89.08±12.85	**K-K+E** =0.344 **K-HT** =0.000 **HT-HT+E** =0.002

Tablo 4.3. Grupların ortalama arteryel kan basıncı ortalamaları ve istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	**K**	**K+E**	**HT**	**HT+E**	**P (p<0,05 ise anlamlı)**
	ORT ±SD	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	
0.hafta	94.24± 4.11	93.67± 3.38	98.30± 3.99	95.35± 5.46	**K-K+E** =0.916 **K-HT** =0.103 **HT-HT+E** =0.203
1.hafta	120.29± 3.90	120.79± 6.61	156.08± 10.99	159.46± 9.94	**K-K+E** =0.857 **K-HT** =0.000 **HT-HT+E** =0.530
2.hafta	97.46 ±2.17	93.39± 3.51	129.92± 7.07	130.19± 7.99	**K-K+E** =0.021 **K-HT** =0.001 **HT-HT+E** =0.916
3.hafta	122.42± 6.48	121.96± 5.43	160.17± 7.06	162.46± 4.87	**K-K+E** =0.880 **K-HT** =0.000 **HT-HT+E** =0.463
4.hafta	117.62 ±7.66	120.46± 2.78	170.42± 6.36	147.37± 5.96	**K-K+E** =0.352 **K-HT** =0.000 **HT-HT+E** =0.000
5.hafta	94.46± 3.95	93.12± 4.59	137.46± 10.97	103.80± 11.03	**K-K+E** =0.462 **K-HT** =0.001 **HT-HT+E** =0.001
6.hafta	95.40± 5.33	92.19± 4.86	133.07± 10.94	103.08± 9.89	**K-K+E** =0.172 **K-HT** =0.001 **HT-HT+E** =0.001

Tablo 4.4. Grupların Osteoprotegerin, İrisin, Nükleer Faktör-KB Ligandı, Nükleer Faktör-KB parametrelerine ait ortalamaları ve istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	**K**	**K+E**	**HT**	**HT+E**	**P (p<0,05 ise anlamlı)**
	ORT ±SD	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	
KAS OPG (pg/ml)	170.29±49.86	174.84± 20.22	140.46± 37.60	132.22± 41.33	**K-K+E** =0.816 **K-HT** =0.198 **HT-HT+E**=0.683
SERUM OPG (pg/ml)	97.34±35.12	91.25±48.50	137.54±101.02	127.18±36.45	**K-K+E** =0.834 **K-HT** =0.528 **HT-HT+E**=0.875
KAS İRİSİN (ng/ml)	181.66±137.50	189.83±92.73	162.80±67.70	145.06±95.04	**K-K+E** =0.401 **K-HT** =0.916 **HT-HT+E**=0.401
SERUM İRİSİN (ng/ml)	0.66±0.42	1.01±0.74	2.5±1.90	1.21±0.95	**K-K+E** =0.478 **K-HT** =0.034 **HT-HT+E**=0.514
KAS RANKL (pg/ml)	1770.04±1007.42	1664.19±412.63	1380.31±413.20	1502.04±556.09	**K-K+E** =0.789 **K-HT** =0.337 **HT-HT+E**=0.627
SERUM	20.89±6.97	23.98±5.04	23.76±7.60	25.24±4.40	**K-K+E** =0.328

RANKL (pg/ml)					**K-HT** =0.444 **HT-HT+E**=0.644
KAS RANK (ng/ml)	1.30±0.41	1.30±0.25	1.09±0.32	1.01±0.26	**K-K+E** =0.977 **K-HT** =0.262 **HT-HT+E**=0.599
SERUM RANK (ng/ml)	0.17±0.15	0.17±0.05	0.18±0.06	0.15±0.10	**K-K+E** =0.113 **K-HT** =0.187 **HT-HT+E**=0.292

Tablo 4.5. Grupların serumlarına ait parametrelerin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	**K**	**K+E**	**HT**	**HT+E**	**P (p<0,05 ise anlamlı)**
	ORT ±SD	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	
AST (U/L)	234.50±46.40	250.50±56.49	233.50±49.55	234.50±49.98	**K-K+E** =0.546 **K-HT** =0.967 **HT-HT+E**=0.969
ALT (U/L)	48.88±8.32	68.50±8.18	59.50±23.39	44.00±16.89	**K-K+E** =0.011 **K-HT** =0.370 **HT-HT+E**=0.247
P^{-3} (mg/dl)	10.150±0.65	10.42±0.54	10.63±0.82	11.10±1.25	**K-K+E** =0.373 **K-HT** =0.223 **HT-HT+E**=0.388
Ca^{+2} (mg/dl)	10.24±0.17	9.90±0.33	9.35±0.65	9.64±0.60	**K-K+E** =0.023 **K-HT** =0.006 **HT-HT+E**=0.371
Cl^{-} (mg/dl)	103.50±0.08	105.63±1.40	101.25±3.20	102±1.77	**K-K+E** =0.033 **K-HT** =0.104 **HT-HT+E**=0.779
Kreatinin (mg/dl)	0.61±0.08	0.51±0.04	0.58±0.07	0.51±0.04	**K-K+E** =0.012 **K-HT** =0.340 **HT-HT+E**=0.042
Mg^{+2} (mg/dl)	2.60±0.18	2.48±0.14	2.66±0.23	2.64±0.09	**K-K+E** =0.149 **K-HT** =0.555 **HT-HT+E**=0.766
K^{+} (mmol/l)	6.25±0.52	6.46±0.42	6.45±1.17	6.55 ±0.73	**K-K+E** =0.381 **K-HT** =0.668 **HT-HT+E**=0.837
Na^{+} (mmol/l)	144.38±1.06	144.13±2.23	142.62±1.92	143.88±2.53	**K-K+E** =0.781 **K-HT** =0.045 **HT-HT+E**=0.285
Üre (mg/dl)	42.63±5.63	38.75±4.65	52.38 ±21.68	45.09±12.06	**K-K+E** =0.170 **K-HT** =0.206 **HT-HT+E**=0.916
CK (U/L)	1756.38±478.42	1199.12±421.04	756.12±223.76	1140.13±388.00	**K-K+E** =0.027 **K-HT** =0.000 **HT-HT+E**=0.033

Tablo 4.6. Grupların idrarlarına ait parametrelerin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	**K**	**K+E**	**HT**	**HT+E**	**P (p<0,05 ise anlamlı)**
	ORT ±SD	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	
Kreatinin (mg/dl)	122.50 ±29.10	125.63± 59.91	97.63±26.74	126.75±23.69	**K-K+E** =0.897 **K-HT** =0.097 **HT-HT+E** =0.037
Üre (mg/dl)	4864.13±1188.37	4984.5±2367.6	4344.88±939.85	5349.38±1177.04	**K-K+E** =0.900 **K-HT** =0.350 **HT-HT+E** =0.081
P-3 (mg/dl)	170.1 ±138.12	467.75±717.33	1523.5±564.5	945.00±867.64	**K-K+E** =0.834 **K-HT** =0.001

					HT-HT+E =0.093
Ca^{+2} (mg/dl)	10.63±3.42	12.25±6.09	27.88±7.45	25.00±8.14	**K-K+E** =0.712 **K-HT** =0.001 **HT-HT+E** =0.561
Mg+2 (mg/dl)	21.38 ±2.07	17.63±6.93	22.62±0.52	23.00±0.00	**K-K+E** =0.701 **K-HT** =0.154 **HT-HT+E** =0.063
K+ (mmol/dl)	173.00±51.98	157.38±76.98	137.38±27.50	183.13±53.40	**K-K+E** =0.642 **K-HT** =0.116 **HT-HT+E** =0.055
Na+ (mmol/dl)	80.62±25.41	87.25±42.23	67.50±12.10	62.25±33.18	**K-K+E** =0.674 **K-HT** =0.461 **HT-HT+E** =0.189
Kreatinin Klirensi (ml/dk)	1.37±0.31	1.65±0.35	1.49±0.45	1.62±0.28	**K-K+E** =0.118 **K-HT** =0.566 **HT-HT+E** =0.510

Tablo 4.7. Grupların fraksiyonel atılımlarına ait parametrelerin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları

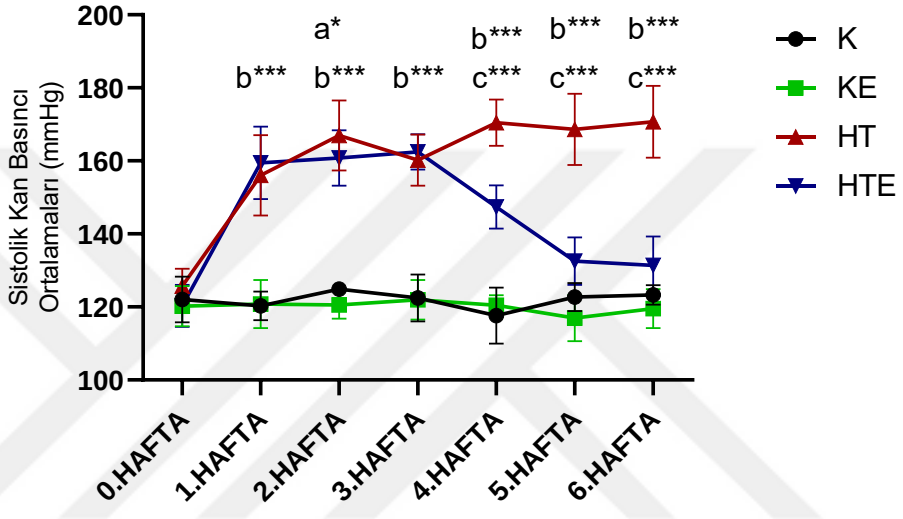
GRUPLAR	**K**	**K+E**	**HT**	**HT+E**	**P (p<0,05 ise anlamlı)**
	ORT ±SD	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	
$FeNa^{+}$ (%)	0.28+0.08	0.25+0.08	0.31+0.17	0.18+0.09	**K-KE** =0.462 **K-HT** =0.916 **HT-HTE** =0.036
FeK^{+} (%)	13.80+3.15	10.11+1.54	14.46+8.55	11.27+2.32	**K-KE** =0.016 **K-HT** =0.294 **HT-HTE** =0.600
$FeCa^{+}$ (%)	0.52+0.12	0.53+0.19	1.98+1.10	1.10+0.50	**K-KE** =0.753 **K-HT** =0.001 **HT-HTE** =0.036
$FeMg^{+}$ (%)	4.29+1.08	3.05+0.63	5.63+2.81	3.68+0.98	**K-KE** =0.036 **K-HT** =0.294 **HT-HTE** =0.027
FeP^{-3} (%)	0.52+0.11	0.52+0.31	0.69+0.44	0.42+0.11	**K-KE** =0.462 **K-HT** =0.563 **HT-HTE** =0.027

Tablo 4.8. Grupların glutatyon, malondialdehid değişkenlerine ait parametrelerin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	**K**	**K+E**	**HT**	**HT+E**	**P (p<0,05 ise anlamlı)**
	ORT ±SD	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	**ORT ±SD**	
KAS GSH µmol/ gr doku	427.15±189.35	251.41±106.76	418.57 ±196.60	296.6 ±154.88	**K-K+E** =0.038 **K-HT** =0.930 **HT-HT+E**=0.190
GSH BÖBREK µmol/ gr doku	179.93 ±74.26	131.91±20.18	436.81±279.46	520.99±233.63	**K-K+E** =0.172 **K-HT** =0.036 **HT-HT+E**=0.462
GSH KALP µmol/ gr doku	122.47±27.84	166.56±49.79	185.28±69.54	151.02±54.97	**K-K+E** =0.016 **K-HT** =0.016 **HT-HT+E**=0.172
MDA KAS nmol/ gr doku	0.35±0.06	0.38±0.07	0.32±0.05	0.42±0.05	**K-K+E** =0.335 **K-HT** =0.289 **HT-HT+E**=0.002
MDA BÖBREK nmol/ gr doku	0.37±0.03	0.37±0.03	0.37±0.02	0.38±0.04	**K-K+E** =0.913 **K-HT** =0.895 **HT-HT+E**=0.548
MDA KALP nmol/ gr doku	4.85±0.63	4.96±0.52	4.75±0.72	4.86 ±.82	**K-K+E** =0.600 **K-HT** =0.600

					HT-HT+E=0.916

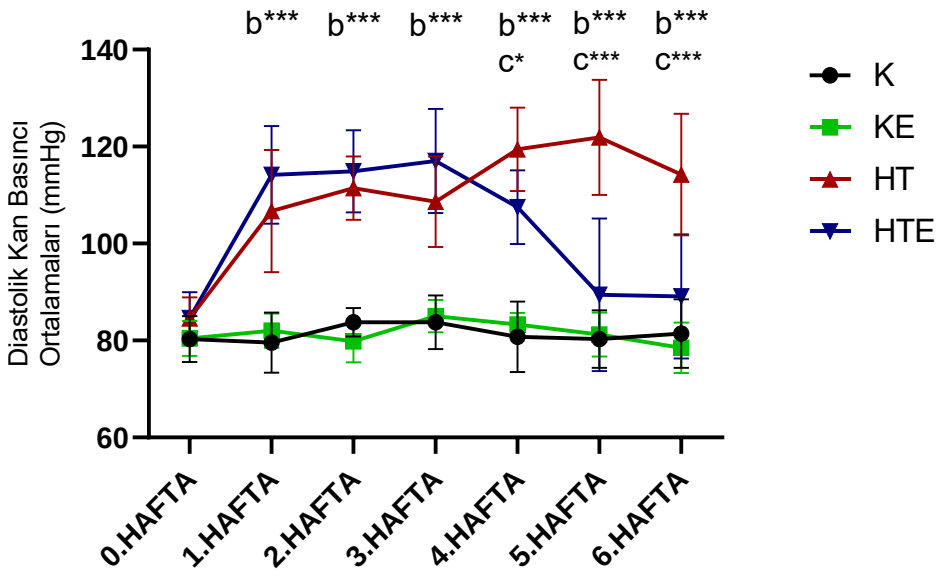
Sistolik kan basıncı değerlerinin 0.haftadaki dağılımında K grubuna kıyasla KE, HT ve HT+E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (p>0.05). K grubuna kıyasla KE grubunda 2.haftada p>0.05 düzeyinde istatiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlendi. K grubuna göre HT grubunda p≤0.001 düzeyinde, 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. haftalarda istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi. HT grubuna göre HT+E grubunda p≤0.001 düzeyinde, 4., 5., 6., haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi.



Gruplar arası karşılaştırmalar: a: kontrol ile kontrol+egzersiz, b: kontrol ile hipertansiyon, c: hipertansiyon ile hipertansiyon+egzersiz karşılaştırıldığında; *:p≤0.05, **: p≤0.01,***: p≤0.001

Şekil 4.1. Gruplar arası sistolik kan basıncı değerleri dağılımı

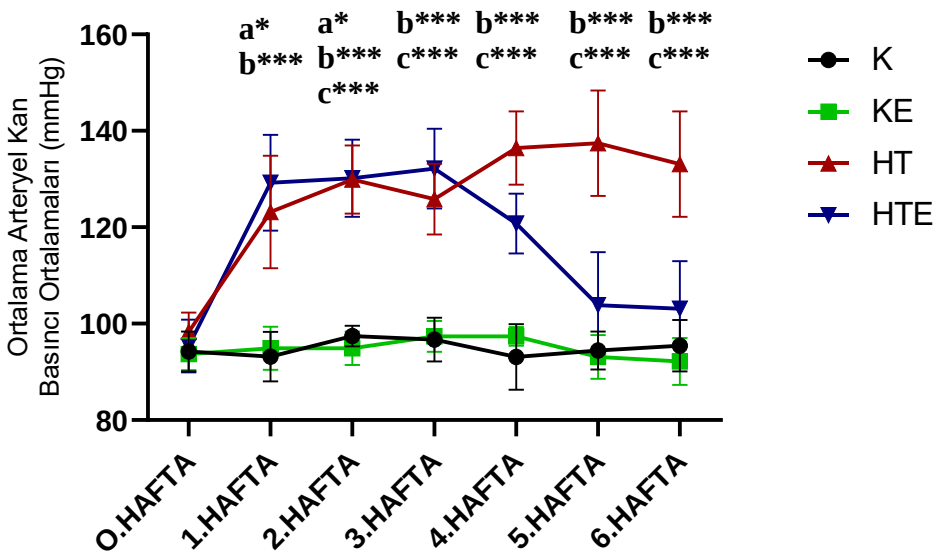
Gruplar arası diastolik kan basıncı değerlerinin 0.haftadaki dağılımında K grubu ile KE, HT grupları ve HT ile HT+E grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). K grubuna göre HT grubunda p≤0.001 düzeyinde, 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. haftalarda istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi. HT grubuna göre HT+E grubunda p>0.05 düzeyinde 4.hafta, p≤0.001 düzeyinde, 4., 5., 6., haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi.



Gruplar arası karşılaştırmalar: a: kontrol ile kontrol+egzersiz, b: kontrol ile hipertansiyon, c: hipertansiyon ile hipertansiyon+egzersiz karşılaştırıldığında; *:p≤0.05, **: p≤0.01,***: p≤0.001

Şekil 4.2. Gruplar arası diastolik kan basıncı değerleri dağılımı

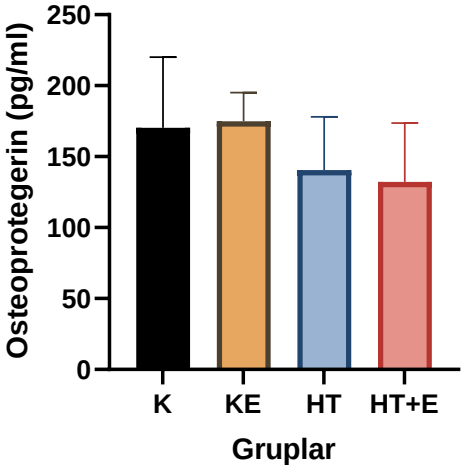
Gruplar arası ortalama arteryel kan basıncı değerlerinin 0.haftadaki dağılımında K grubu ile KE, HT grupları ve HT ile HT+E grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). K grubuna göre KE grubunda $p\leq0.05$ düzeyinde, 1. ve 2. haftalarda istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi. K grubuna göre HT grubunda $p>0.001$ düzeyinde 1., 2., 3., 4., 5. Ve 6. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi. HT grubuna göre HTE grubunda $p>0.001$ düzeyinde 2., 3., 4., 5. Ve 6. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi.



Gruplar arası karşılaştırmalar: a: kontrol ile kontrol+egzersiz, b: kontrol ile hipertansiyon, c: hipertansiyon ile hipertansiyon+egzersiz karşılaştırıldığında; *:p≤0.05, **: p≤0.01,***: p≤0.001

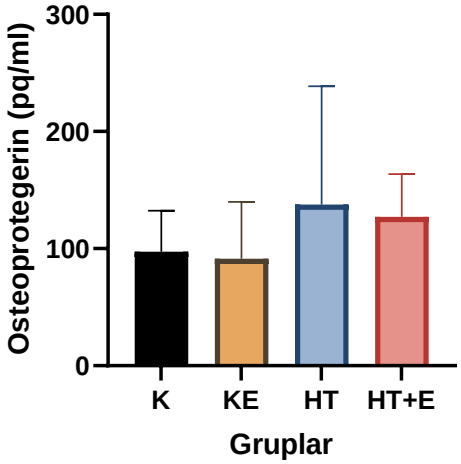
Şekil 4.3. Gruplar arası ortalama arteryel kan basıncı değerleri dağılımı

Gruplar arası kas OPG düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Gruplardaki kas OPG seviyelerinin dağılımı şekil 4.4'te gösterildi.



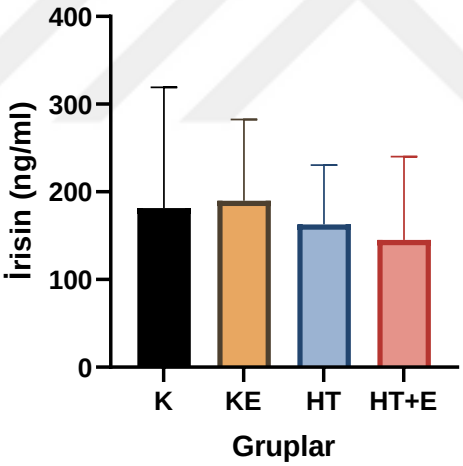
Şekil 4.4. Kas Osteoprotegerin düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası serum OPG düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Gruplardaki serum OPG seviyelerinin dağılımı şekil 4.5'te gösterildi.



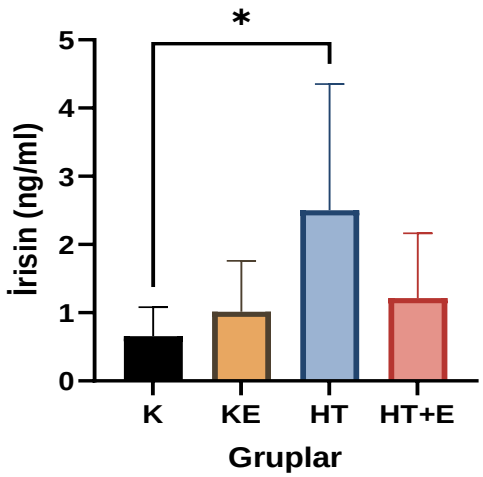
Şekil 4.5. Serum Osteoprotegerin düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Kas irisin düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Gruplardaki kas irisin seviyelerinin dağılımı şekil 4.6'da gösterildi.



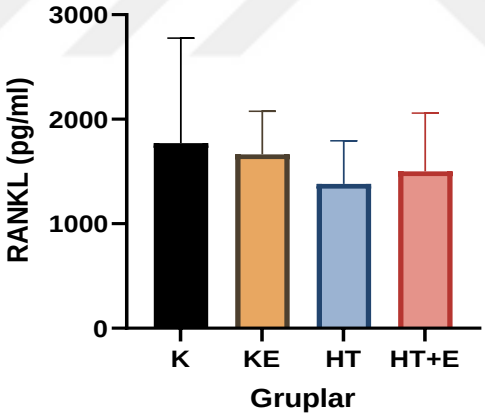
Şekil 4.6. Kas İrisin düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası serum irisin düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. K grubu ile HT grubu arasında istatiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlendi ($p\leq0.05$). K grubu ile HT ve HT grubu ile HT+E arasında istatiksel olarak bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Gruplardaki serum irisin seviyelerinin dağılımı şekil 4.7' de gösterildi.



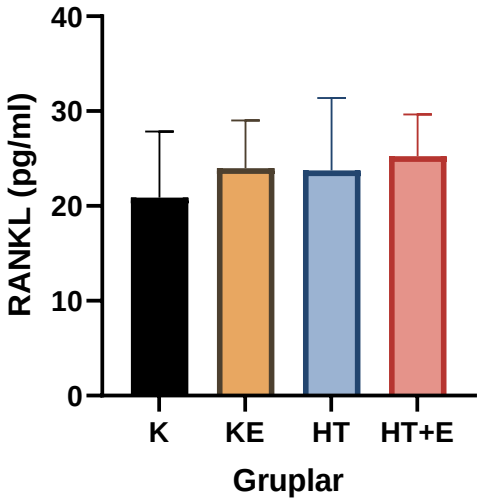
Şekil 4.7. Serum İrisin düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası kas RANKL düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Gruplardaki kas RANKL seviyelerinin dağılımı şekil 4.8'de gösterildi.



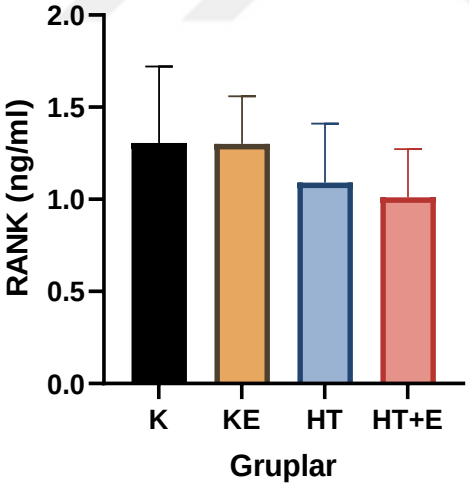
Şekil 4.8. Kas RANKL düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası serum RANKL düzeyleri dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Gruplardaki serum RANKL seviyelerinin dağılımı şekil 4.9'da gösterildi.



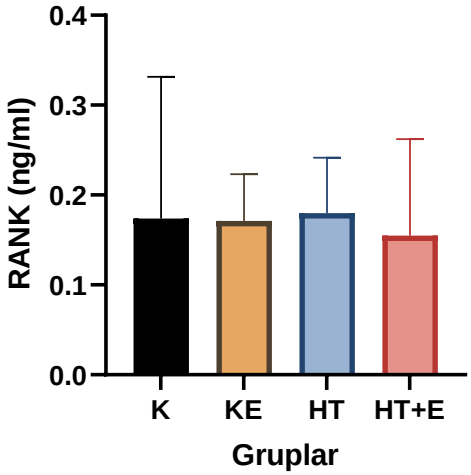
Şekil 4.9. Serum RANKL düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası kas dokusu RANK düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Gruplardaki kas RANK seviyelerinin dağılımı şekil 4.10'da gösterildi.



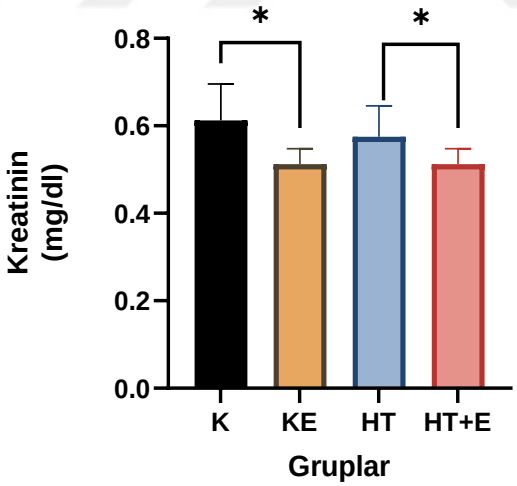
Şekil 4.10. Kas RANK düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası serum RANK düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Gruplardaki serum RANK seviyelerinin dağılımı şekil 4.11'de gösterildi.



Şekil 4.11. Serum RANK düzeylerinin gruplar arası dağılımı

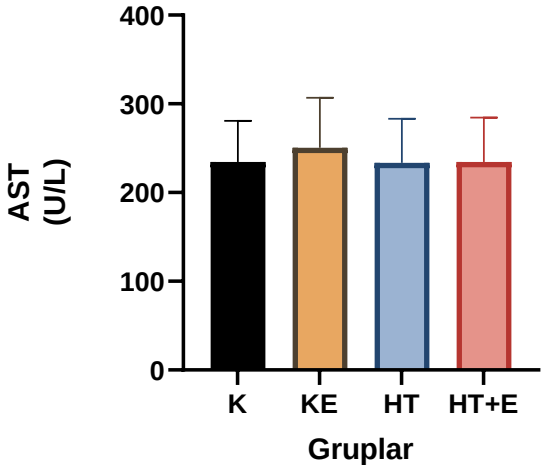
Gruplar arası serum kreatinin düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. K grubu ile KE; HT grubu ile HT+E grubu arasında istatiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlendi ($p \leq 0.05$). K grubu ile HT grubu arasında istatiksel olarak bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Gruplardaki serum kreatinin seviyelerinin dağılımı şekil 4.12'de gösterildi.



*:$p \leq 0.05$

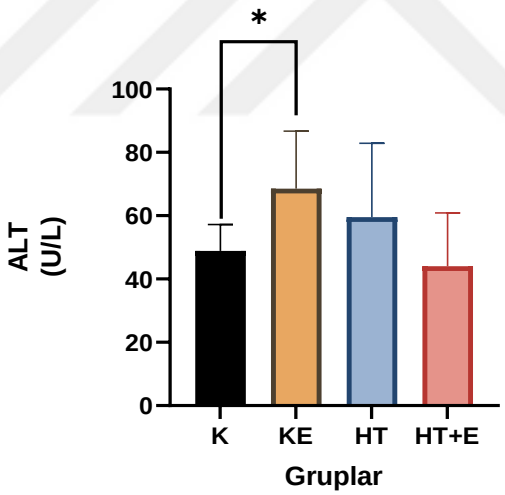
Şekil 4.12. Serum kreatinin düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası AST düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$). AST düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.13'te gösterildi.



Şekil 4.13. AST düzeylerinin gruplar arası dağılımı

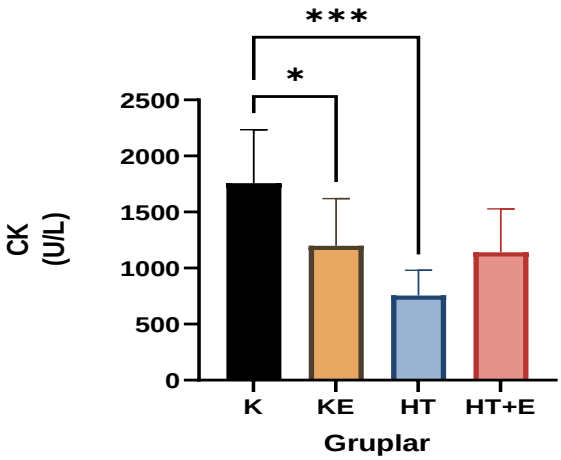
Gruplar arası ALT düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). ALT düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.14'te gösterildi.



*:p≤0.05

Şekil 4.14. ALT düzeylerinin gruplar arası dağılımı

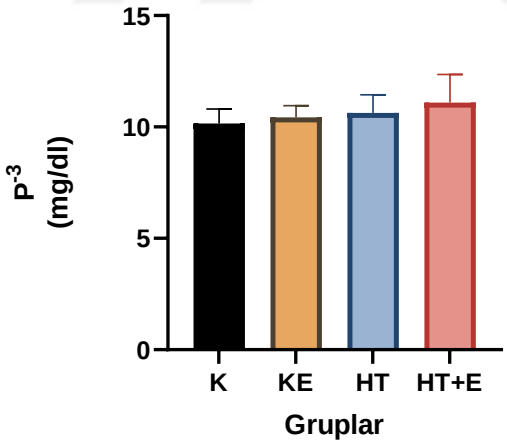
Serum CK düzeyi, K grubuna kıyasla KE grubunda p≤0.05 düzeyinde anlamlı bir azalma, K grubuna kıyasla HT grubunda p≤0.001 düzeyinde anlamlı bir azalma gözlendi. HT grubuna kıyasla HT+E grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Serum CK düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.15'de gösterildi.



*:p≤0.05, ***: p≤0.001

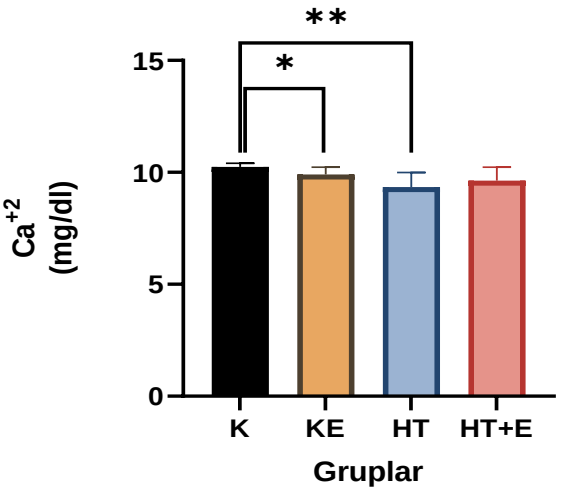
Şekil 4.15. Serum CK düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası serum P^{-3} düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Serum P^{-3} düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.16'da gösterildi.



Şekil 4.16. Serum P^{-3} düzeylerinin gruplar arası dağılımı

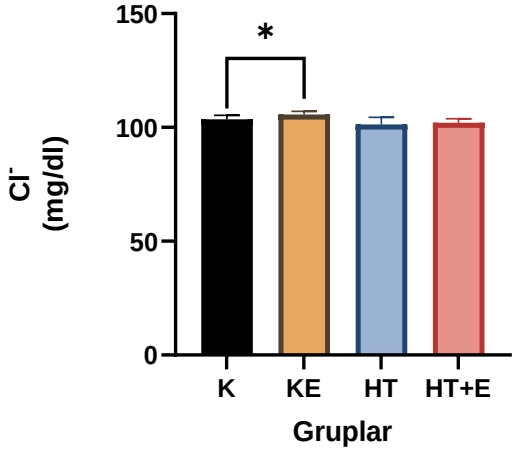
Serum Ca^{+2} düzeyi, K grubuna kıyasla KE (p≤0.05) ve HT (p≤0.01) grubunda düzeyinde anlamlı bir azalma gözlendi. HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatiksel olarak bir fark görülmedi (p>0.05). Serum Ca^{+2} düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.17'de gösterildi.



*:p≤0.05, **: p≤0.01

Şekil 4.17. Serum Ca^{+2} düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası Cl^- düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Serum Cl^- düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.18'de gösterildi.

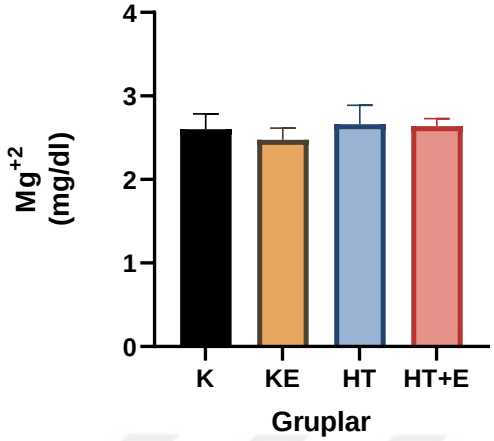


*:p≤0.05

Şekil 4.18. Serum Cl^- düzeylerinin gruplar arası dağılımı

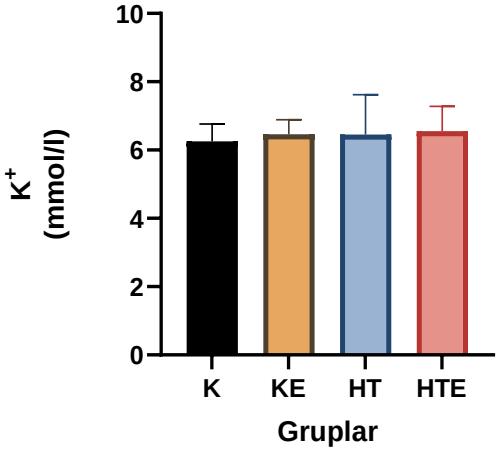
Gruplar arası Mg^{+2} düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark

gözlenmedi (p>0.05). Serum Mg^{+2} düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.19'da gösterildi.



Şekil 4.19. Serum Mg^{+2} düzeylerinin gruplar arası dağılımı

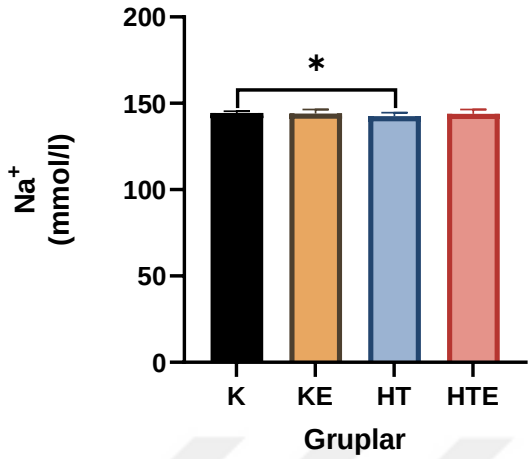
Gruplar arası serum K^{+} düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Serum K^{+} düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.20'de gösterildi.



Şekil 4.20. Serum K+ düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası Na^{+} düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz grubunda, hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+egzersiz grubunda istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). Kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda anlamlı bir

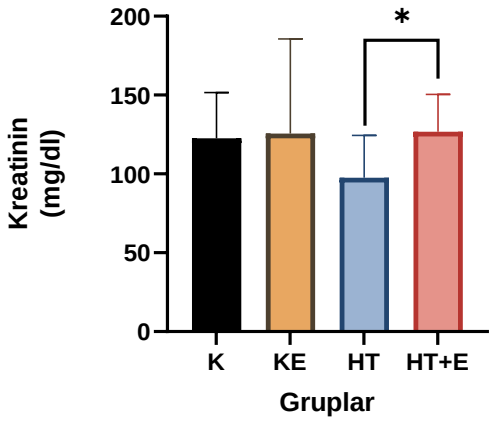
azalma gözlendi ($p \leq 0.05$). Serum Na^+ düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.21'de gösterildi.



*:$p \leq 0.05$

Şekil 4.21. Serum Na^+ düzeylerinin gruplar arası dağılımı

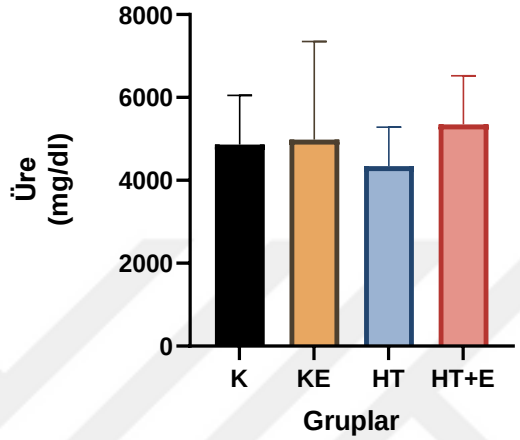
Gruplar arası idrar kreatinin düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. HT grubuna göre HT+E grubunda $p \leq 0.05$ düzeyinde fark gözlendi. İdrar kreatinin düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.22'de gösterildi.



*:$p \leq 0.05$

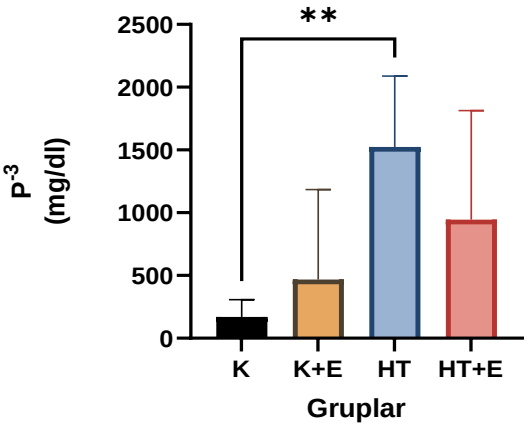
Şekil 4.22. İdrar kreatinin düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası idrar üre azotu düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). İdrar üre azotu düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.23'te gösterildi.



Şekil 4.23. İdrar üre azotu düzeylerinin gruplar arası dağılımı

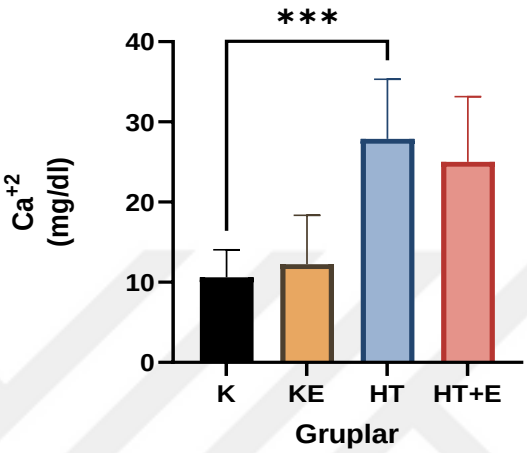
Gruplar arası idrar P^{-3} düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. K grubuna kıyasla HT grubunda istatiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p\leq0,01$). İdrar P^{-3} düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.24'te gösterildi.



**: $p\leq0.01$

Şekil 4.24. İdrar fosfor düzeylerinin gruplar arası dağılımı

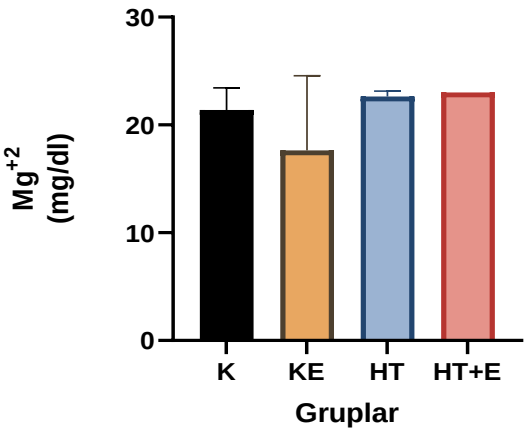
İdrar Ca^{+2}, K grubuna kıyasla HT grubunda $p \leq 0.001$ düzeyinde anlamlı bir azalma gözlendi. K grubuna kıyasla KE ve HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatiksel olarak bir fark görülmedi. İdrar Ca^{+2} düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.25'te gösterildi.



***: $p \leq 0.001$

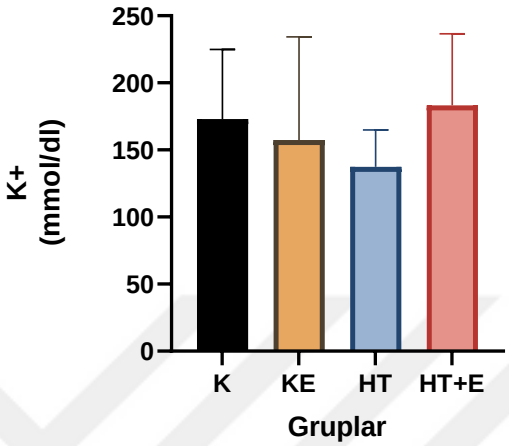
Şekil 4.25. İdrar Ca^{+2} düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası idrar Mg^{+2} düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$). İdrar Mg^{+2} düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.26'te gösterildi.



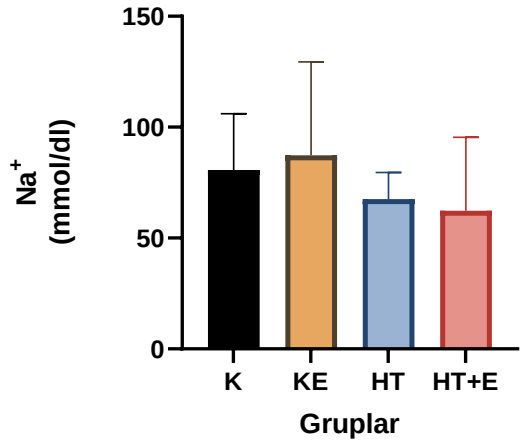
Şekil 4.26. İdrar Mg^{+2} düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası idrar K^+ düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). İdrar K^+ düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.27'da gösterildi.



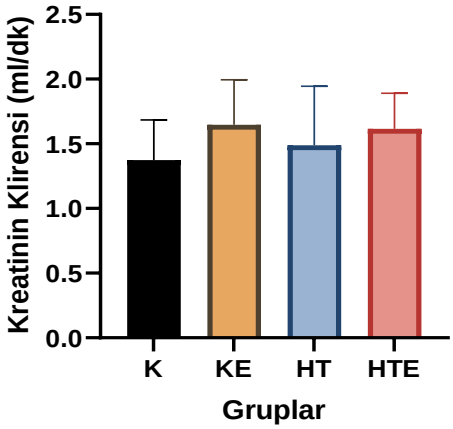
Şekil 4.27. İdrar K^+ düzeylerinin gruplar arası dağılımı

İdrar Na^+ düzeylerinde K grubuna kıyasla KE ve HT; HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatiksel olarak anlamalı bir fark görülmedi ($p>0.05$). İdrar Na^+ düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.28'de gösterildi.



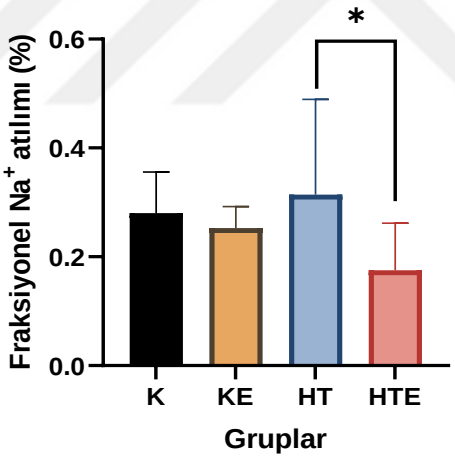
Şekil 4.28. İdrar Na^+ düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Kreatinin klirensi düzeylerinde K grubuna kıyasla KE ve HT; HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatiksel olarak anlamalı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Gruplar arasındaki kreatinin klirensi düzeyleri dağılımı şekil 4.29'de gösterildi.



Şekil 4.29. İdrar kreatinin klirensi düzeylerinin gruplar arası dağılımı

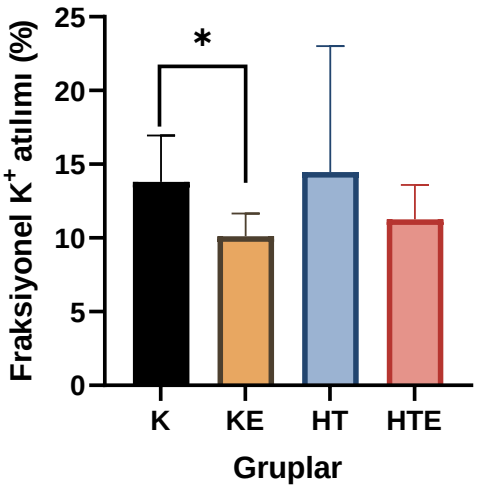
Fraksiyonel Na^+ atılımını düzeylerinde K grubuna kıyasla KE ve HT grubunda anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatiksel olarak anlamalı bir fark görüldü ($p\leq0.05$). Gruplar arasındaki fraksiyonel Na^+ atılımı düzeyleri dağılımı şekil 4.30'da gösterildi.



*:$p\leq0.05$

Şekil 4.30. Fraksiyonel Na^+ atılımının gruplar arası dağılımı

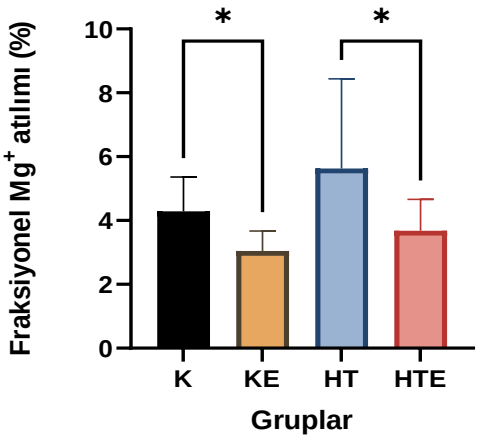
Fraksiyonel K^+ atılımı düzeylerinde K grubuna kıyasla KE grubunda istatiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p\leq0.05$). K grubuna kıyasla HT; HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatiksel olarak anlamalı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Fraksiyonel K^+ atılımı düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.31'da gösterildi.



*:p≤0.05

Şekil 4.31. Fraksiyonel K^+ atılımının gruplar arası dağılımı

Fraksiyonel Mg^+ atılımı düzeylerinde K grubuna kıyasla KE grubunda; HT grubuna kıyasla HTE grubunda anlamlı bir fark görüldü ($p\leq0.05$). K grubuna kıyasla HT grubunda istatiksel olarak anlamalı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Fraksiyonel Mg^+ atılımı düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.32'de gösterildi.

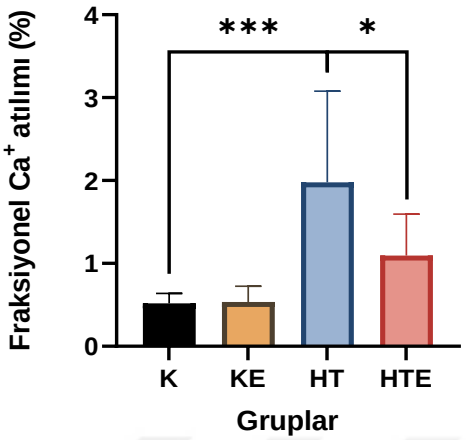


*:p≤0.05

Şekil 4.32. Fraksiyonel Mg^+ atılımının gruplar arası dağılımı

Fraksiyonel Ca^+ atılımı düzeylerinde K grubuna kıyasla KE grubunda anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). K grubuna kıyasla HT grubunda istatiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p\leq0.001$). HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatiksel olarak anlamalı bir

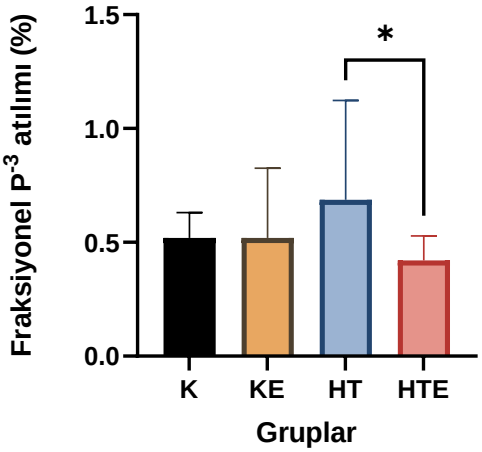
fark görüldü (p≤0.05). Gruplar arasındaki fraksiyonel Ca^{+} atılımı düzeylerinin dağılımı şekil 4.33'de gösterildi.



*:p≤0.05, ***: p≤0.001

Şekil 4.33. Fraksiyonel Ca^{+} atılımının gruplar arası dağılımı

Fraksiyonel P^{-3} atılımı düzeylerinde K grubuna kıyasla KE ve HT grupları arasında anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05). HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatiksel olarak anlamlı bir fark görüldü (p≤0.05). Fraksiyonel P^{-3} atılımı düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.34'te gösterildi.

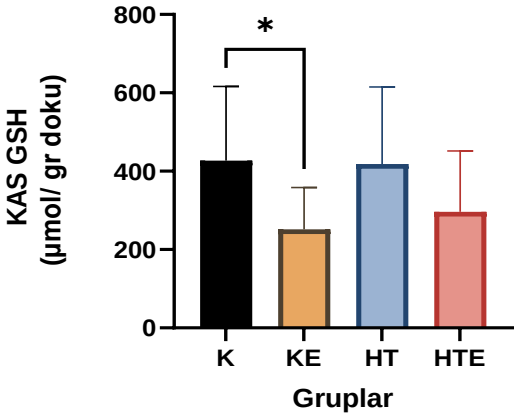


*:p≤0.05

Şekil 4.34. Fraksiyonel P^{-3} atılımının gruplar arası dağılımı

Gruplar arası kas GSH düzeylerinin dağılımında K grubu ile KE ve HT; HT grubu ile HT+E grupları karşılaştırıldı. K grubuna göre KE grubunda istatiksel olarak

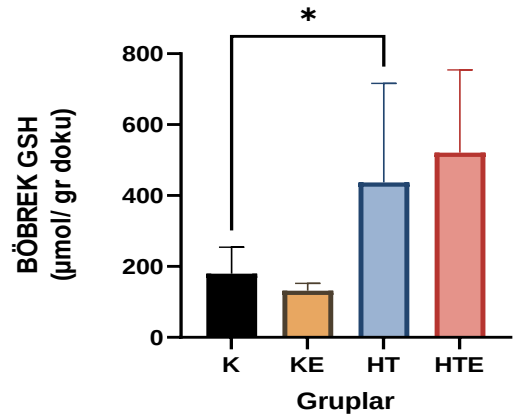
anlamlı bir fark gözlendi (p≤0.05). Kas GSH düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.35'te gösterildi.



*:p≤0.05

Şekil 4.35. Kas GSH düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası böbrek GSH dağılımında , K grubuna kıyasla HT grubunda p≤0.05 düzeyinde anlamlı bir azalma gözlendi. K grubuna kıyasla KE ve HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatiksel olarak bir fark görülmedi (p>0.05). Böbrek GSH düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.36' de gösterildi.

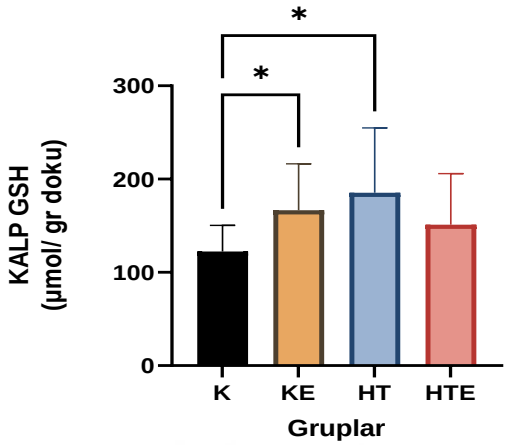


*:p≤0.05

Şekil 4.36. Böbrek GSH düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası kalp GSH dağılımında , K grubuna kıyasla KE ve HT gruplarında p≤0.05 düzeyinde anlamlı bir azalma gözlendi. HT grubuna kıyasla HTE grubunda

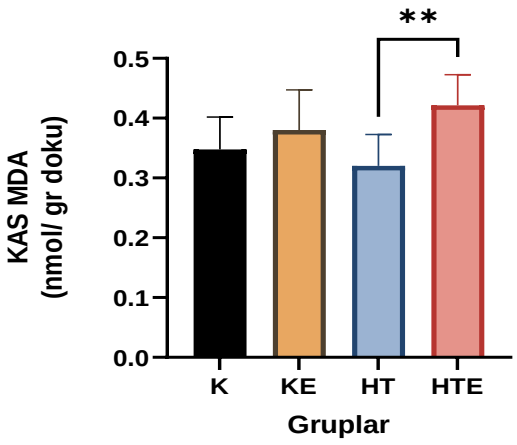
istatiksel olarak bir fark görülmedi (p>0.05). Kalp GSH düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.37'da gösterildi.



*:p≤0.05

Şekil 4.37. Kalp GSH düzeylerinin gruplar arası dağılımı

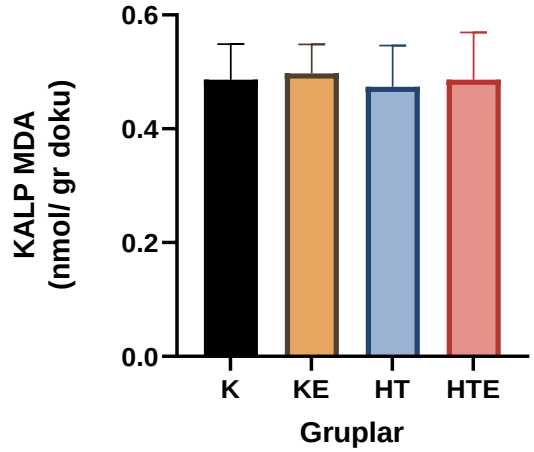
Kas MDA, HT grubuna kıyasla HTE grubunda p≤0.01 düzeyinde anlamlı bir azalma gösterdi. K grubuna kıyasla KE ve HT gruplarında istatiksel olarak bir fark görülmedi (p>0.05). Kas MDA düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.38'de gösterildi.



**:p≤0,01

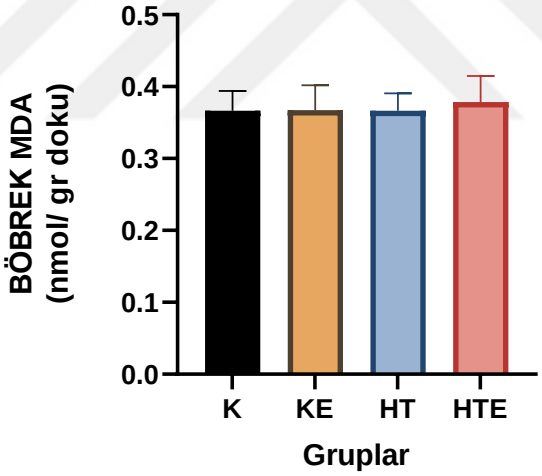
Şekil 4.38. Kas MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Kalp MDA düzeylerinde K grubuna kıyasla KE ve HT; HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatiksel olarak anlamalı bir fark görülmedi (p>0.05). Kalp MDA düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.39'de gösterildi.



Şekil 4.39. Kalp MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Böbrek MDA düzeylerinde K grubuna kıyasla KE ve HT; HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatiksel olarak anlamalı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Böbrek MDA düzeylerinin gruplardaki dağılımı şekil 4.40'da gösterildi.



Şekil 4.40. Böbrek MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon, artmış kalp debisi ve artmış toplam periferik vasküler direnç ile karakterize edilen kronik dejeneratif bir hastalıktır. Kardiovasküler hastalıklar, inme, böbrek hasarı ve bilişsel bozukluklar için önde gelen bir risk faktörüdür. Dünya çapında yaklaşık 1,5 milyar insan hipertansiyon hastasıdır. Hipertansiyon prevalansının bu pandemik doğası, dünya çapında çok büyük sağlık ve sosyoekonomik yüklere neden olmaktadır (110). Hipertansiyon tek başına gelişebilen bir hastalık değildir. Hipertansiyonda epigenetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerde rol oynamaktadır. Bu da patofizyolojisinin anlaşılmasını zorlaştırmaktadır. Hipertansiyon patofizyolojisin anlaşılabilmesi ve etkin bir tedavi geliştirilebilmesi için deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir (111). Birçok deneysel hipertansiyon modeli geliştirilmesine rağmen insanda oluşan hipertansiyon modeline en yakın hipertansiyon modeli NOS inhibitörü kullanılarak oluşturulan model olduğu ve yaygın olarakta kullanıldığı bilinmektedir (112). L-arginin analogları, başta L-NAME olmak üzere nitrik oksit sentaz aktivitesinin yaygın olarak kullanılan inhibitörleridir (113).

Çalışmamızda L-NAME verilen hipertansiyon ve hipertansiyon+egzersiz gruplarında 1. haftadan itibaren kan basınçları yükseldi. Hipertansiyon grubunda kan basınçları 6. hafta ölçtüğümüz son ölçümde de anlamlı düzeyde yüksekti. Elde ettiğimiz bu sonuçlar deneysel hipertansiyon modelinin geliştiğini gösterdi. Simko ve ark. tarafından erkek wistar sıçanlara 400 mg/L dozunda içme suyuyla L-NAME verilen grupta, çalışmamız ile benzer şekilde 1.haftadan itibaren sistolik kan basıncının anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (114). Kumar ve ark. wistar albino sıçanlara, çalışmamızda olduğu gibi içme suyuyla 400 mg/L dozunda L-NAME vererek, ortalama arteryel kan basıncının arttığını bildirmişlerdir (115). Muskara ve ark. 200-250 gr ağırlığında olan erkek wistar sıçanlarda, çalışmamızla aynı dozda (400 mg/L) L-NAME verilen gruplarda, ikinci hafta yaptıkları ilk ölçümde sistolik kan basıncının çalışmamızda olduğu gibi anlamlı düzeyde yükseldiğini bildirmişlerdir (116).

Egzersizin türüne, süresine, sıklığına bağlı olarak etki derecesi değişmekle birlikte, egzersiz hipertansiyonu olan kişilerde kan basıncını düşürür, hipertansiyon gelişimini önler, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltır (117, 118). Çalışmamızda sistolik, diastolik ve ortalama arteryel kan basınçları, kontrol grubuna kıyasla hipertansiyon ve hipertansiyon+egzersiz grubundada 1. haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldi. Hipertansiyon+egzersiz grubuna 3.

haftadan itibaren her gün 20 m/dk, 45 dk süreyle koşu bandında egzersiz yaptırıldı. Hipertansiyon grubuna kıyasla hipertansiyon+egzersiz grubunda sistolik, diastolik ve ortalama arteryel kan basınçları, 4. haftanın sonunda yaptığımız ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmeye başladı. Deneyin sonlandırıldığı gün yapılan ölçümlerdede hipertansiyon+egzersiz grubunda hipertansiyon grubuna göre kan basınçları anlamlı düzeyde düşüktü. Lopes ve ark. yaptıkları çalışmada, egzersizin uygulandığı farmakolojik tedaviye direnç gösteren hipertansif hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı azalma olduğunu göstermiştir (119). Rosque ve ark. normotansif ve spontan hipertansif sıçanlar ile oluşturduğu deney protokolünde, motorlu koşu bandında 12 hafta boyunca, haftada 5 gün olmak üzere, 60 dakika süreyle, hızı her 3 dakikada bir kademeli olarak 5 m/dk artırılarak egzersiz programı uygulanan spontan hipertansif sıçanlarda kan basıncının azaldığını bildirmişlerdir (120). Çalışmamızda hipertansiyon grubundaki, egzersiz programı ile birlikte görülen kan basıncının azalması mevcut literatürler ile uyum göstermektedir.

RANK /RANKL/ OPG yolağının KVH süreçlerine katılabileceğini ve OPG'nin KVH'lerin prognostik bir göstergesi olabileceğini doğrulayan giderek daha fazla araştırma verisi bulunmaktadır. Bu nedenle, artan OPG konsantrasyonu, diyabet ve arteryel hipertansiyonla ilişkili vasküler patolojilerin bir belirteci ve aynı zamanda endotel disfonksiyonunun ve yüksek riskin bir göstergesi olabileceği rapor edilmektedir (74). Çalışmamızda gruplar arası kas ve serum dokusundaki RANK, RANKL ve OPG düzeylerinde anlamlı fark gözlemlenmedi. Stepien ve ark. tarafından yapılan çalışmada, hipertansif bireylerde normotansif bireylere göre önemli ölçüde serum OPG düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (121). Lu ve ark., hipertansif sıçanların kalp dokusundaki RANK, RANKL ve OPG düzeylerini, 12 haftalık süreç sonunda, normotansif sıçanlarla karşılaştırarak hipertansif sıçanlarda bu düzeylerin anlamlı derecede yükseldiğini belirtmişlerdir (6). Çalışmamızda gruplar arası kas ve serum dokusundaki RANK, RANKL ve OPG düzeylerinde değişiklik olmaması deney protokolümüzün süresine, uygulanma şekline ve modeli oluştumak amacıyla kullanılan yönteme bağlı olabilir. Daha kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz grubunda; hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+egzersiz grubunda serum ve kas dokusundaki OPG, RANK ve RANKL düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi. Egzersizin RANKL ve OPG' ye olan akut ve kronik etkilerinin araştırıldığı çalışmada, 12 hafta boyunca kronik egzersiz programı uygulanan katılımcılarda OPG:RANKL oranının, akut egzersizden 1

saat sonra arttığı, 12 haftalık kronik egzersizten sonra, RANKL yanıtında bir düşüş gösterdiği ve OPG:RANKL oranı yanıtında anlamlı bir artışa yol açtığı rapor edilmiştir (122). Yapılan diğer bir çalışmada ise 12 hafta boyunca yapılan kombine egzersizin RANK, RANKL ve OPG'ye olan etkileri araştırılmıştır. RANKL, OPG konsantrasyonları ve tüm RANK/RANKL/OPG yolağı mRNA ekspresyonunda anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (123). Literatürde egzersizin türü, şiddeti ve süresi ile RANK, RANKL ve OPG düzeyleri arasındaki ilişki ile ilgili bir fikir birliği sağlanamamıştır. Egzersizin türü, şiddeti, süresi gibi değişkenlerden kaynaklı farklılıkların belirlenebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İrisin fonksiyon bozukluğunun hipertansiyon, koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü ve miyokard iskemi-reperfüzyon hasarı gibi kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiştir (124). Tez çalışmamızda hipertansiyon grubundaki serum irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Ancak gruplar arasında kas dokusundaki irisin düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. Chen ve ark. tarafından yapılan çalışmada, hipertansif bireylerde normotansif bireylere göre serumdaki irisin seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (125). Laboratuvarımızda hipertansiyon ve hipertansiyon+irisin gruplarını, sıçanların içme sularına üç hafta süreyle L-NAME (150 mg/L) ekleyerek deneysel model oluşturuldu. Deneyin ikinci haftasında irisin ve hipertansiyon + irisin gruplarındaki sıçanlara irisin (50 nmol/gün), kontrol ve hipertansiyon grubundaki sıçanlara ise subkutan olarak yerleştirilen ozmotik mini pompalar aracılığıyla iki hafta süreyle salin uygulandı. Fizyolojik dozda kronik irisin ile tedavinin, deneysel hipertansiyon modelinde kan basıncını düşürmediği görüldü (126). İrisinin hipertansiyon üzerindeki olası mekanizmasının anlaşılabilmesi için farklı deneysel modellerin oluşturulmasıyla, uzun ve kısa süreli daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz grubunda serum ve kas irisin düzeylerinde anlamlı bir fark görülmedi. Yüksek yağlı diyet ve yüksek yağlı diyet+egzersiz gruplarının karşılaştırıldığı çalışmada karaciğer, iskelet kası ve plazmadaki irisin düzeyleri araştırılmıştır. Yüksek yağlı diyet+egzersiz grubuna 13 haftalıktan itibaren 8 hafta boyunca 12-20 m/dk hızında haftada 5 gün koşu bandı egzersizi yaptırılmış ve çalışma sonucunda yüksek yağlı diyet+egzersiz grubunda tutarlı bir şekilde, iskelet kası ve plazmadaki irisin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (127). Sonucumuzun mevcut literatürden farklı olması, egzersiz protokolümüzün süresi, yoğunluğu, egzersizin türü ve deneysel modeldeki farklılıktan kaynaklı olabilir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu ile hipertansiyon arasındaki ilişki giderek daha fazla önem kazanmaktadır (128). Çalışmamızda ALT ve AST düzeylerinde kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda anlamlı farklılık gözlenmedi. Rahman ve ark. normotansif ve hipertansif bireyleri karşılaştırdığı çalışmada, hipertansif bireylerde ALT ve AST konsantrasyonlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (128). Serum ALT düzeyleri incelendiğinde kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi. Kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz grubunda; hipertasiyon grubuna göre hipertansiyon+egzersiz grubunda ALT ve AST düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmedi. Hazar ve ark. 31 genç profesyonel çim hokeyi oyuncusu ile yaptıkları bir çalışmada sporculardan sırasıyla egzersizden hemen sonra ve bir saat sonra kan örnekleri almışlardır. Sporcularda egzersizden hemen sonra ALT düzeyinin anlamlı şekilde arttığını ve 1 saatlik dinlenme sonrasında ALT düzeyinin dinlenme değerlerinin altına düştüğünü bildirmişlerdir (129).

Çalışmamızda serum CK seviyelerinde kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda; kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz grubunda anlamlı azalma görüldü. Nekooeian ve ark. renovasküler hipertansif sıçanlarda yaptıkları çalışmada, hipertansif sıçanların daha düşük CK konsantrasyonu gösterdiğini bildirmişlerdir (130). Yu ve ark. 17 m/dak hızda, 16° eğimde 90 dakika boyunca motorlu koşu bandında koşu egzersizi yaptırılan sıçanlarda, egzersizden 5 gün sonra serum CK düzeyinin önemli ölçüde arttığını rapor etmişlerdir (131).

Çalışmamızda kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda idrar fosfor düzeylerinde anlamlı bir şekilde artış görüldü. Hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+egzersiz grubunda idrar fosfor düzeyinde bir azalma gözlemlendi ancak istatiksel olarak anlamlı değildi. Serum fosfor düzeylerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Yapılan bir çalışmada dahl tuzuna duyarlı sıçanlarda tuz yüklemesi, serum fosfat seviyelerini değiştirmeden idrar fosfat atılımında önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (132).

Hipertansiyon ve obezite gibi durumlarda kalsiyum metabolizmasında bozukluklar rapor edilmiştir. Hipertansif hastalarda kalsiyum homeostazisi değişmektedir. Birçok araştırmacı sodyuma duyarlı hipertansiyonun hiperkalsiüri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (133). Çalışmamızda kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz grubunda, kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda serum kalsiyumda istatiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü. Bir çalışma düzenli, uzun süreli fiziksel aktivitenin sağlıklı yetişkinlerde kalsiyum düzeylerinin artmasına yol açtığını bildirmiştir (134).

Başka bir çalışmada, egzersiz sırasında, özellikle iş yükü belirli bir eşiği aştığında, plazma iyonize kalsiyum düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir (135).

Çalışmamızda kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz; hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+egzersiz grubunda serum kreatinin düzeyleri anlamlı şeklide azaldı. Kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda idrar kreatinin düzeyinde bir azalma görüldü ancak istatiksel olarak anlamlı değildi. Hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+egzersiz grubunda idrar kreatinin düzeyleri anlamlı artış gösterdi. Manna ve ark. yaptığı bir çalışmada, yeni teşhis edilen hipertansif hastalarda idrar kreatinin düzeyinin normal bireylere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir (136). Hipertansif hastalarda serum kreatinin düzeyinin daha yüksek olduğunu belirten bir çalışmada aynı zamanda bu yüksekliğin hastalığın prognozuylada ilgili olduğunu belirtmişlerdir (137).

Tez çalışmamızda, serum potasyum, idrar sodyum ve potasyum seviyelerinde gruplara arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ancak kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda serum sodyum seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlendi. Normotansif bireylerde yapılan bir araştırmada, başlangıçtaki serum potasyum ve sodyum seviyeleri ile hipertansiyon gelişme riski arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırmada, serum potasyum seviyesindeki her 1 mEq/L artışın, hipertansiyon riskini %75 oranında artırdığı bulunmuştur. Ancak, serum sodyum seviyeleri ile hipertansiyon riski arasında anlamlı bir bağlantı tespit edilmemiştir (138).

Stumpe ve ark. normatansif ve hipertansif sıçanlarla oluşturduğu deney protokolünde tüm hayvanlara saatte 1.2 ml izotonik salin standart infüzyonu uygulanmıştır. Arteriyel kan basıncının kronik yükselmesiyle birlikte sodyum ve su atılımındaki artış olduğunu bildirmişlerdir (139). Çalışmamızda kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz ve hipertansiyon grubunda $FeNa^{+}$, FeP^{-3} aktivitelerinde istatiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda $FeCa^{+}$ aktivitesinde anlamlı bir artış görüldü. Hipertansiyon grubunda $FeCa^{+}$ aktivitesindeki artış böbrek hasarının oluşmaya başlamış olabileceğini göstermektedir. Hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+egzersiz grubunda $FeMg^{+}$, $FeCa^{+}$, FeP^{-3} ve $FeNa^{+}$ aktivitesinde istatiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Bu sonuç egzersizin hipertansiyon ile ilişkili böbrek hasarını azaltmada etkili olabileceğini göstermektedir. Egzersiz, kan basıncını düşürerek böbreklerdeki vasküler direnci ve enflamasyonu azaltalarak bu etkiyi gösteriyor olabilir. Kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz grubunda FeK^{+} ve $FeMg^{+}$ aktivitesinde istatiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Egzersiz

ile birlikte bu elektrolitlere ihtiyacın artmasının fraksiyonel atılımı azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Hipertansif bireylerde ve farklı hayvan modelleri üzerinde yapılan birçok çalışmada oksitatif stresin hipertansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Oksitatif stresin kan basıncında artışa neden olmasının yanı sıra hipertansiyonun kardiyovasküler komplikasyonlarından da sorumlu olabileceği rapor edilmiştir (140). Çalışmamızda kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda böbrek dokusundaki GSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldi. Kas ve kalp dokusundaki GSH düzeylerinde ise anlamlı bir fark yoktu. Rybka ve ark. normotansif ve başarılı bir şekilde tedavi edilen hipertansif bireylerde GSH düzeylerini karşılaştırmak için yaptığı çalışmada, GSH düzeylerinin tedavi edilen hipertansif bireylerde normotansif bireylere göre anlamlı düzeyde arttığını bildirmişlerdir (141). İqbal ve ark. tarafından 42 gün boyunca 50 mg/kg dozunda L - NAME verilerek elde edilen hipertansif sıçanların, GSH düzeylerinin normotansif sıçanlara göre belirgin şekilde azaldığı rapor edilmiştir (142). Kas ve kalp dokusundaki GSH düzeylerinde değişiklik olmaması deney protokolümüzün süresine, uygulanma şekline ve modeli oluştumak amacıyla kullanılan yönteme bağlı olabilir.

Lipid peroksidasyonu, hücre zarlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif hasara uğramasıyla gerçekleşir ve lipit peroksidasyon ürünü olan MDA, oksidatif stresin değerlendirilmesinde belirteç olarak kullanılmaktadır (143). Çalışmamızda kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda kas, kalp ve serum dokusundaki MDA düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Hipertansif ve normotansif bireylerde serum MDA düzeylerini karşılaştırmak için yapılan çalışmada, MDA düzeylerinin hipertansif bireylerde normotansif bireylere göre anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir (144). Aekthammarat ve ark. 3 hafta boyunca içme suyunda, 50 mg/kg dozunda L-NAME verilerek hipertansiyon modeli oluşturulan sıçanlarda, plazma ve aorttaki MDA seviyelerinde artış görüldüğünü belirtmişlerdir (145). Çalışmamızda MDA düzeylerinde değişiklik olmaması, deney protokolümüzün süresine ve verilen L-NAME'nin dozuna bağlı olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz grubunda kas GSH düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenirken kalp dokusundaki GSH düzeylerinde ise anlamlı bir artış gözlendi. Hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+egzersiz grubunda kas, kalp ve böbrek dokusundaki GSH düzeylerinde anlamlı bir fark görülmedi. Kumral

ve ark. tarafından yapılan çalışmada, renovasküler hipertansiyonu olan sıçanlara 9 hafta boyunca ardışık olarak haftada 5 gün ve günde 30 dakika yapılan yüzme egzersizi sonucu böbrek dokusundaki glutatyon seviyelerinde anlamlı düzeyde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (146). Mevcut literatür ile olan farklılığımız egzerzisin türü, şiddeti, süresi ve deneysel modelin oluşturulması için kullanılan yöntemdeki farklılıktan kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz grubunda kas, kalp ve böbrek dokusundaki MDA düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. Hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+egzersiz grubunda kas MDA düzeylerinde anlamlı bir fark gözlendi. MDA artışı, genellikle oksidatif stresin bir göstergesidir ve hücre zarındaki lipitlerin serbest radikaller tarafından hasara uğraması sonucu oluşur. Sağlıklı erkek bireylerle yapılan çalışmada, akut egzersiz ile birlikte MDA seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiğini rapor etmişlerdir (147). Kontrol+egzersiz grubunda, mevcut literatürden farklı olarak değişiklik göstermeme sebebi egzersiz protokolümüzün süresi, yoğunluğu ve egzersiz türündeki farklılıktan kaynaklı olabilir. Aynı protokol uygulanmasına rağmen hipertansiyon+egzersiz grubunda kas dokusundaki MDA düzeylerinin artış göstermesi hipertansiyona bağlı kas disfonksiyonunun bir sonucu olarak kas dokusunun hasara daha açık olmasını gösteriyor olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez çalışmamızda, içme suyuyla hazırlanan L-NAME (400 mg/L) çözeltisi verilen ve koşu egzersizi yaptırılan sıçanlarda RANK/RANKL/OPG yolağının ve irisinin hipertansiyonla ilişkisi, egzersizin RANK/RANKL/OPG yolağı ve irisin düzeylerine olan etkisi incelendi. Elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1. 400 mg/L dozundaki L-NAME çözeltisinin 6 hafta boyunca sıçanlara verilmesiyle sistolik, diastolik ve ortalama arteryel kan basınçları yükseldi. Elde ettiğimiz bu sonuçlar deneysel hipertansiyon modelinin geliştiğini gösterdi. Hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+egzersiz grubunda kan basıncında anlamlı düşüş gözlendi. Egzersizin kan basıncını düşürücü etkisi çalışmamızda da açıkça görülmektedir.

2. Kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda serum irisin düzeyleri arttı. Hipertansiyonun zararlı etkilerini en aza indirebilmek için vücudun adaptasyon mekanizmalarının bir sonucu olarak artmış olabilir.

3. Hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+egzersiz grubunda $FeMg^{+}$, $FeCa^{+}$, FeP^{-3} ve $FeNa^{+}$ aktivitesinde istatiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Bu sonuç egzersizin hipertansiyon ile ilişkili böbrek hasarını azaltmada etkili olabileceğini göstermektedir.

4. Kontrol grubuna göre kontrol+egzersiz grubunda kalp dokusunda GSH düzeyleri artış gösterdi. GSH artışı, egzersizin vücutta yarattığı etkilere karşı kalp dokusunun adaptasyon sürecine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

5. Kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda böbrek dokusunda GSH artışı görüldü. Bunun nedeni hipertansiyonun erken evrelerinde böbreği, hipertansiyonun neden olabileceği oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumak için artmış olabilir. Çalışmamızda total GSH ölçümü yapıldı. Okside GSH artışı sonucu mu veya redükte GSH sonucu mu artış olduğunun araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

6. Hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+egzersiz grubunda kas MDA düzeyi artış gösterdi. Hipertansiyon+egzersiz grubunda kas dokusundaki MDA düzeylerinin artış göstermesi hipertansiyona bağlı kas disfonksiyonunun bir sonucu olarak kas dokusunun hasara daha açık olmasının sonucu olabilir.

Bütün bu bulgular ve literatür sonuçları bir arada değerlendirildiğinde deneysel hipertansiyon modelinde RANK/RANKL/OPG yolağının ve irisinin hipertansiyon fizyopatolojisindeki rolünü, egzersizin RANK, RANKL, OPG, irisin düzeylerine etkisini

ve RANK, RANKL, OPG düzeylerinin irisin düzeyiyle ilişkisinin mekanizmasını kesin olarak göstermede çalışmamız yetersiz kalmaktadır. Bundan dolayı L-NAME dozu, veriliş yolu, verilme zamanı, verilme süresi ve egzersizin türü, şiddeti, sıklığı, uygulama süresi gibi parametrelerde yapılacak düzenlemeler ile moleküler düzeyde araştırmalarında dahil edildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKÇA

1. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Gálvez BG, Ruiz-Hurtado G, Ordovas JM, Ruilope LM, et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. Nature Reviews Cardiology. 2021;18(4):251-75.
2. Adams J, Hosseini M, Peng W, Sibbritt D. Health care utilisation and out-of-pocket expenditure associated with hypertension: an analysis of Australian adults from the 45 and Up Study. Journal of Human Hypertension. 2020;34(12):833-40.
3. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. Arthritis research & therapy. 2007;9(1):1-7.
4. Infante M, Fabi A, Cognetti F, Gorini S, Caprio M, Fabbri A. RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: involvement in breast cancer and clinical perspectives. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2019;38:1-18.
5. Kenkre J, Bassett J. The bone remodelling cycle. Annals of clinical biochemistry. 2018;55(3):308-27.
6. Lu J, Liu F, Liu D, Du H, Hao J, Yang X, et al. Amlodipine and atorvastatin improved hypertensive cardiac hypertrophy through regulation of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/receptor activator of nuclear factor kappa B/osteoprotegerin system in spontaneous hypertension rats. Experimental Biology and Medicine. 2016;241(11):1237-49.
7. Czerwińska K, Poręba M, Prokopowicz A, Januszewska L, Jaremków A, Markiewicz-Górka I, et al. Association between serum selenium concentration and OPG/RANKL/RANK axis in patients with arterial hypertension. Cardiovascular Toxicology. 2022;22(7):620-30.
8. Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, Douni E, Ferrari S. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. The Journal of clinical investigation. 2023;129(8):3214-23.
9. Pichler K, Loreto C, Leonardi R, Reuber T, Weinberg AM, Musumeci G. RANKL is downregulated in bone cells by physical activity (treadmill and vibration stimulation training) in rat with glucocorticoid-induced osteoporosis. 2013.
10. Notomi T, Karasaki I, Okazaki Y, Okimoto N, Kato Y, Ohura K, et al. Insulinogenic sucrose+ amino acid mixture ingestion immediately after resistance

exercise has an anabolic effect on bone compared with non-insulinogenic fructose+ amino acid mixture in growing rats. Bone. 2014;65:42-8.

11. Marques EA, Mota J, Viana JL, Tuna D, Figueiredo P, Guimarães JT, et al. Response of bone mineral density, inflammatory cytokines, and biochemical bone markers to a 32-week combined loading exercise programme in older men and women. Archives of gerontology and geriatrics. 2013;57(2):226-33.
12. Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, Jafarnejad S. RANKL/RANK/OPG pathway: a mechanism involved in exercise-induced bone remodeling. BioMed research international. 2020;2020.
13. Korta P, Pocheć E, Mazur-Biały A. Irisin as a multifunctional protein: implications for health and certain diseases. Medicina. 2019;55(8):485.
14. Ho M-Y, Wang C-Y. Role of irisin in myocardial infarction, heart failure, and cardiac hypertrophy. Cells. 2021;10(8):2103.
15. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012;481(7382):463-8.
16. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. The Journal of Clinical Hypertension. 2018;20(7):1133-7.
17. Magder S. The meaning of blood pressure. Critical Care. 2018;22:1-10.
18. Joyner MJ, Charkoudian N, Wallin BG. A sympathetic view of the sympathetic nervous system and human blood pressure regulation. Experimental physiology. 2008;93(6):715-24.
19. Nishi EE, Bergamaschi CT, Campos RR. The crosstalk between the kidney and the central nervous system: the role of renal nerves in blood pressure regulation. Experimental physiology. 2015;100(5):479-84.
20. Raven PB, Chapleau MW. Blood pressure regulation XI: overview and future research directions. European journal of applied physiology. 2014;114:579-86.
21. Conde SV, Sacramento JF, Melo BF, Fonseca-Pinto R, Romero-Ortega MI, Guarino MP. Blood pressure regulation by the carotid sinus nerve: clinical implications for carotid body neuromodulation. Frontiers in Neuroscience. 2022;15:725751.

22. Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2002;283(4):R815-R26.
23. Miyakawa K. Mechanisms of blood pressure oscillation caused by central nervous system ischemic response. The Japanese journal of physiology. 1988;38(4):399-425.
24. Waghmare LS, Srivastava TK. Conceptualizing physiology of arterial blood pressure regulation through the logic model. Advances in Physiology Education. 2016;40(4):477-9.
25. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotsou M, Coffman TM. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. Comprehensive Physiology. 2014;4(3):1201.
26. Baylis C, Engels K, Hymel A, Navar LG. Plasma renin activity and metabolic clearance rate of angiotensin II in the unstressed aging rat. Mechanisms of ageing and development. 1997;97(2):163-71.
27. Sequeira-Lopez MLS, Gomez RA. Renin cells, the kidney, and hypertension. Circulation research. 2021;128(7):887-907.
28. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. Journal of veterinary internal medicine. 2019;33(2):363-82.
29. Cuzzo B, Padala SA, Lappin SL. Physiology, vasopressin. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2021.
30. Fushimi K, Sasaki S, Marumo F. Phosphorylation of serine 256 is required for cAMP-dependent regulatory exocytosis of the aquaporin-2 water channel. Journal of Biological Chemistry. 1997;272(23):14800-4.
31. Sparapani S, Millet-Boureima C, Oliver J, Mu K, Hadavi P, Kalostian T, et al. The biology of vasopressin. Biomedicines. 2021;9(1):89.
32. Boone M, Deen PM. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2008;456:1005-24.
33. Kandemir N. Deneysel hipertansiyon oluşturulan sıçanlarda likopenin etkilerinin araştırılması: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2019.
34. Kirby ER, Broom AF, Sibbritt DW, Refshauge KM, Adams J. Health care utilisation and out-of-pocket expenditure associated with back pain: a nationally representative survey of Australian women. PLoS One. 2013;8(12):e83559.

35. Larsen MK, Matchkov VV. Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. Medicina. 2016;52(1):19-27.
36. Aşkin UDL, Tanriverdi ADO, Türkmen S, Aktürk E. 2018 Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Hipertansiyon Derneği Kılavuzu: Hipertansiyona Güncel Yaklaşımlar ve Tedavi Stratejileri.
37. Behrens G, Leitzmann M. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. British journal of cancer. 2013;108(4):798-811.
38. Pamukcu B. Profile of hypertension in Turkey: from prevalence to patient awareness and compliance with therapy, and a focus on reasons of increase in hypertension among youths. Journal of Human Hypertension. 2022;36(5):437-44.
39. Elnaem MH, Mosaad M, Abdelaziz DH, Mansour NO, Usman A, Elrggal ME, et al. Disparities in Prevalence and Barriers to Hypertension Control: A Systematic Review. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19(21):14571.
40. Dziedziak J, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik JP, Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of arterial hypertension on the eye: a review of the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment of hypertensive retinopathy. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2022;28:e935135-1.
41. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European heart journal. 2018;39(33):3021-104.
42. Saiz LC, Gorricho J, Garjon J, Celaya MC, Erviti J, Leache L. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(9).
43. Yurekli AA, Bilir N, Husain MJ. Projecting burden of hypertension and its management in Turkey, 2015-2030. PloS one. 2019;14(9):e0221556.
44. Stoll S, Wang C, Qiu H. DNA methylation and histone modification in hypertension. International journal of molecular sciences. 2018;19(4):1174.

45. Vallee A, Safar ME, Blacher J. Essential hypertension: Definitions, hemodynamic, clinical and therapeutic review. Presse Medicale (Paris, France: 1983). 2019;48(1 Pt 1):19-28.
46. Tanira M, Al Balushi K. Genetic variations related to hypertension: a review. Journal of human hypertension. 2005;19(1):7-19.
47. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell. 2001;104(4):545-56.
48. Kuneš J, Zicha J. The interaction of genetic and environmental factors in the etiology of hypertension. Physiological research. 2009;58(Suppl 2):S33-S41.
49. Warembourg C, Maitre L, Tamayo-Uria I, Fossati S, Roumeliotaki T, Aasvang GM, et al. Early-life environmental exposures and blood pressure in children. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(10):1317-28.
50. Schweiger V, Niederseer D, Schmied C, Attenhofer-Jost C, Caselli S. Athletes and hypertension. Current Cardiology Reports. 2021;23:1-11.
51. Armstrong D. Advanced protocols in oxidative stress II: Springer; 2010.
52. Garcia X, Stein F, editors. Nitric oxide. Seminars in pediatric infectious diseases; 2006: Elsevier.
53. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. Journal of pharmacological sciences. 2015;129(2):83-94.
54. Fleissner F, Thum T. Critical role of the nitric oxide/reactive oxygen species balance in endothelial progenitor dysfunction. Antioxidants & redox signaling. 2011;15(4):933-48.
55. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. Heart. 2001;85(3):342-50.
56. Vallance P, Hingorani A. Endothelial nitric oxide in humans in health and disease. International journal of experimental pathology. 1999;80(6):291.
57. Alexandrova ML, Bochev PG. Oxidative stress during the chronic phase after stroke. Free Radical Biology and Medicine. 2005;39(3):297-316.
58. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2011;25(3):287-99.
59. Mittler R. ROS are good. Trends in plant science. 2017;22(1):11-9.
60. Niki E. Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers. Biofactors. 2008;34(2):171-80.

61. Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. Oxidative medicine and cellular longevity. 2017;2017.
62. Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. European journal of medicinal chemistry. 2019;178:687-704.
63. Ghezzi P. Environmental risk factors and their footprints in vivo–A proposal for the classification of oxidative stress biomarkers. Redox biology. 2020;34:101442.
64. Lerman LO, Kurtz TW, Touyz RM, Ellison DH, Chade AR, Crowley SD, et al. Animal models of hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2019;73(6):e87-e120.
65. Leong X-F, Ng C-Y, Jaarin K. Animal models in cardiovascular research: hypertension and atherosclerosis. BioMed research international. 2015;2015.
66. Ganong WF. Review of medical physiology. Dynamics of blood and lymph flow. 1995;30:525-41.
67. Lerman LO, Chade AR, Sica V, Napoli C. Animal models of hypertension: an overview. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 2005;146(3):160-73.
68. Hsu C-N, Lin Y-J, Tain Y-L. Maternal exposure to bisphenol A combined with high-fat diet-induced programmed hypertension in adult male rat offspring: Effects of resveratrol. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(18):4382.
69. Jama HA, Muralitharan RR, Xu C, O'Donnell JA, Bertagnolli M, Broughton BR, et al. Rodent models of hypertension. British Journal of Pharmacology. 2022;179(5):918-37.
70. Friedman R, McCaughran Jr JA. Psychogenic hypertension. Stress Medicine. 1985;1(1):5-8.
71. Nalivaiko E. Animal models of psychogenic cardiovascular disorders: what we can learn from them and what we cannot. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2011;38(2):115-25.
72. Ramanathan V, Thekkumalai M. Role of chrysin on hepatic and renal activities of Nω-nitro-l-arginine-methylester induced hypertensive rats. International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases. 2014;4(1):58-63.
73. Zatz R, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. Hypertension. 1998;32(6):958-64.

74. Dutka M, Bobiński R, Wojakowski W, Francuz T, Pająk C, Zimmer K. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases. Heart Failure Reviews. 2022;27(4):1395-411.
75. Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, Douni E, Ferrari S. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. The Journal of Clinical Investigation. 2020;130(6):3329-.
76. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL–RANK–OPG system in immunity, bone, and beyond. Frontiers in immunology. 2014;5:511.
77. Das S, Sepahi I, Duthie A, Clark S, Crockett J. RANK receptor oligomerisation in the regulation of NFκB signalling. Journal of Molecular Endocrinology. 2014;53(1):81.
78. Kobayashi-Sakamoto M, Tamai R, Kiyoura Y. Beyond bone remodeling–emerging functions of osteoprotegerin in host defense and microbial infection. pathways (Figure 2A). 2015;15:16.
79. Takegahara N, Kim H, Choi Y. RANKL biology. Bone. 2022:116353.
80. Glasnović A, O'Mara N, Kovačić N, Grčević D, Gajović S. RANK/RANKL/OPG signaling in the brain: a systematic review of the literature. Frontiers in neurology. 2020;11:590480.
81. Ordaz-Ramos A, Rosales-Gallegos VH, Melendez-Zajgla J, Maldonado V, Vazquez-Santillan K. The role of LGR4 (GPR48) in normal and cancer processes. International journal of molecular sciences. 2021;22(9):4690.
82. Montagnana M, Lippi G, Danese E, Guidi GC. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease. Annals of Medicine. 2013;45(3):254-64.
83. Kurban S, Mehmetoğlu İ. Osteoprotegerin, rank ve rank ligand. Türk Biyokimya Dergisi. 2007;32(4):178-84.
84. Zhang Y, Zhang X, Lin S. Irisin: A bridge between exercise and neurological diseases. Heliyon. 2022:e12352.
85. Alves HR, Lomba GSB, Gonçalves-de-Albuquerque CF, Burth P. Irisin, exercise, and COVID-19. Frontiers in Endocrinology. 2022;13.
86. Waseem R, Shamsi A, Mohammad T, Hassan MI, Kazim SN, Chaudhary AA, et al. FNDC5/irisin: physiology and pathophysiology. Molecules. 2022;27(3):1118.
87. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. Nature reviews endocrinology. 2017;13(6):324-37.

88. Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu P, Wang D, et al. Role of irisin in physiology and pathology. Frontiers in Endocrinology. 2022;13.
89. Ma C, Ding H, Deng Y, Liu H, Xiong X, Yang Y. Irisin: a new code uncover the relationship of skeletal muscle and cardiovascular health during exercise. Frontiers in physiology. 2021;12:620608.
90. Rijal A, Nielsen EE, Hemmingsen B, Neupane D, Gaede PH, Olsen MH, et al. Adding exercise to usual care in patients with hypertension, type 2 diabetes mellitus and/or cardiovascular disease: a protocol for a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Systematic reviews. 2019;8(1):1-17.
91. Chanudet X, Lambert de Cremeur G, Bonnevie L. Physical activity in hypertension management. Presse Medicale (Paris, France: 1983). 2006;35(6 Pt 2):1081-7.
92. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH. Vascular adaptation to exercise in humans: role of hemodynamic stimuli. Physiological reviews. 2017;97(2):495-528.
93. Edwards KM, Booy R. Effects of exercise on vaccine-induced immune responses. Human vaccines & immunotherapeutics. 2013;9(4):907-10.
94. Perez-Terzic CM. Exercise in cardiovascular diseases. PM&R. 2012;4(11):867-73.
95. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhäuserer D, Stettler C, et al. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT working group. Sports medicine. 2018;48:1781-97.
96. Wu NN, Tian H, Chen P, Wang D, Ren J, Zhang Y. Physical exercise and selective autophagy: benefit and risk on cardiovascular health. Cells. 2019;8(11):1436.
97. Jakovljevic DG. Physical activity and cardiovascular aging: Physiological and molecular insights. Experimental gerontology. 2018;109:67-74.
98. Villella M, Villella A. Exercise and cardiovascular diseases. Kidney and Blood Pressure Research. 2014;39(2-3):147-53.
99. Schultz MG, La Gerche A, Sharman JE. Blood pressure response to exercise and cardiovascular disease. Current hypertension reports. 2017;19:1-7.
100. Nascimento L, Santos A, Lucena J, Silva L, Almeida A, Brasileiro-Santos M. Acute and chronic effects of aerobic exercise on blood pressure in resistant

hypertension: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2017;18(1):1-8.

101. Arija V, Villalobos F, Pedret R, Vinuesa A, Jovani D, Pascual G, et al. Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial. Health and quality of life outcomes. 2018;16:1-11.
102. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee D-c, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. Circulation research. 2015;117(2):207-19.
103. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, Lucia A. Exercise reduces ambulatory blood pressure in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the American Heart Association. 2020;9(24):e018487.
104. Pedralli ML, Marschner RA, Kollet DP, Neto SG, Eibel B, Tanaka H, et al. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: A randomized clinical trial. Scientific reports. 2020;10(1):7628.
105. Sander M, Hansen J, Victor RG. The sympathetic nervous system is involved in the maintenance but not initiation of the hypertension induced by N ω-nitro-l-arginine methyl ester. Hypertension. 1997;30(1):64-70.
106. 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(2):643-52.
107. 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. Biological Trace Element Research. 2022;200:699-705.
108. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Analytical biochemistry. 1979;95(2):351-8.
109. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Archives of biochemistry and biophysics. 1959;82(1):70-7.
110. Deussen A, Kopaliani I. Targeting inflammation in hypertension. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2023;32(2):111.

111. Kunes J, Kadlecova M, Vaneckova I, Zicha J. Critical developmental periods in the pathogenesis of hypertension. Physiological research. 2012;61:S9.
112. JT S. Endothelium-derived vasoactive factors: I. Endothelium-dependent relaxation. Hypertension. 1991;18:III76-III85.
113. Kopincová J, Púzserová A, Bernátová I. L-NAME in the cardiovascular system—nitric oxide synthase activator? Pharmacological Reports. 2012;64(3):511-20.
114. Simko F, Baka T, Krajcirovicova K, Repova K, Aziriova S, Zorad S, et al. Effect of melatonin on the renin-angiotensin-aldosterone system in l-NAME-induced hypertension. Molecules. 2018;23(2):265.
115. Kumar S, Prahalathan P, Raja B. Syringic acid ameliorates L-NAME-induced hypertension by reducing oxidative stress. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2012;385:1175-84.
116. Muscará MN, Lovren F, McKnight W, Dicay M, Soldato Pd, Triggle CR, et al. Vasorelaxant effects of a nitric oxide-releasing aspirin derivative in normotensive and hypertensive rats. British journal of pharmacology. 2001;133(8):1314-22.
117. Pescatello LS, Wu Y, Gao S, Livingston J, Sheppard BB, Chen M-H. Do the combined blood pressure effects of exercise and antihypertensive medications add up to the sum of their parts? A systematic meta-review. BMJ Open Sport & Exercise Medicine. 2021;7(1):e000895.
118. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American heart association. 2013;2(1):e004473.
119. Lopes S, Mesquita-Bastos J, Garcia C, Bertoquini S, Ribau V, Teixeira M, et al. Effect of exercise training on ambulatory blood pressure among patients with resistant hypertension: a randomized clinical trial. JAMA cardiology. 2021;6(11):1317-23.
120. Roque FR, Briones AM, García-Redondo AB, Galán M, Martínez-Revelles S, Avendaño MS, et al. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. British journal of pharmacology. 2013;168(3):686-703.
121. Stępień E, Wypasek E, Stopyra K, Konieczyńska M, Przybyło M, Pasowicz M. Increased levels of bone remodeling biomarkers (osteoprotegerin and osteopontin) in hypertensive individuals. Clinical biochemistry. 2011;44(10-11):826-31.

122. Kurgan N, Skelly LE, Ludwa IA, Klentrou P, Josse AR. Twelve weeks of a diet and exercise intervention alters the acute bone response to exercise in adolescent females with overweight/obesity. Frontiers in Physiology. 2023;13:2686.
123. Kim J-y, Kim H-J, Kim C-S. Effects of 12-week combined exercise on RANKL/RANK/OPG signaling and bone-resorption cytokines in healthy college females. Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry. 2019;23(1):13.
124. Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu P, Wang D, et al. Role of irisin in physiology and pathology. Frontiers in Endocrinology. 2022;13:962968.
125. Chen K, Zhou M, Wang X, Li S, Yang D. The role of myokines and adipokines in hypertension and hypertension-related complications. Hypertension Research. 2019;42(10):1544-51.
126. Aydoğdu N, Yavuz ÖY, 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 Medical Journal. 2019;36(6):337.
127. Zhu W, Sahar NE, Javaid HMA, Pak ES, Liang G, Wang Y, et al. Exercise-induced irisin decreases inflammation and improves NAFLD by competitive binding with MD2. Cells. 2021;10(12):3306.
128. Rahman S, Islam S, Haque T, Kathak RR, Ali N. Association between serum liver enzymes and hypertension: a cross-sectional study in Bangladeshi adults. BMC cardiovascular disorders. 2020;20:1-7.
129. Hazar M, Otağ A, Otağ İ, Sezen M, Sever O. Effect of increasing maximal aerobic exercise on serum muscles enzymes in professional field hockey players. Global journal of health science. 2015;7(3):69.
130. Nekooeian AA, Khalili A, Khosravi MB. Effects of short-term renovascular hypertension and type 2 diabetes on cardiac functions in rats. Iranian Journal of Medical Sciences. 2014;39(1):51.
131. Yu T, Chang Y, Gao XL, Li H, Zhao P. Dynamic expression and the role of BDNF in exercise-induced skeletal muscle regeneration. International journal of sports medicine. 2017;38(13):959-66.
132. Wang Q, Ishizawa K, Li J, Fujii W, Nemoto Y, Yamazaki O, et al. Urinary phosphate-containing nanoparticle contributes to inflammation and kidney injury in a salt-sensitive hypertension rat model. Communications Biology. 2020;3(1):575.

133. Petrazzuolo O, Trepiccione F, Zacchia M, Capasso G. Hypertension and renal calcium transport. J Nephrol. 2010;23(Suppl 16):S112-S7.
134. Yusni Y, Rahman S. The effect of chronic exercise on a biomarker of bone resorption in healthy adults. Family Medicine & Primary Care Review. 2019(3):270-6.
135. Ljunghall S, Joborn H, Benson L, Fellström B, Wide L, Åkerstrom G. Effects of physical exercise on serum calcium and parathyroid hormone. European journal of clinical investigation. 1984;14(6):469-73.
136. Manna K, Agrawal H, Meena L, Meena PK, Pandey GP. Role of Urine Creatine Level in Newly Diagnosed Hypertensive Patients for Early Digonosis of Renal Diseases-A Hospital Based Study.
137. Chen X, Jin H, Wang D, Liu J, Qin Y, Zhang Y, et al. Serum creatinine levels, traditional cardiovascular risk factors and 10-year cardiovascular risk in Chinese patients with hypertension. Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1140093.
138. Xi L, Hao Y-C, Liu J, Wang W, Wang M, Li G-Q, et al. Associations between serum potassium and sodium levels and risk of hypertension: a community-based cohort study. Journal of geriatric cardiology: JGC. 2015;12(2):119.
139. Stumpe KO, Lowitz HD, Ochwadt B. Fluid reabsorption in Henle's loop and urinary excretion of sodium and water in normal rats and rats with chronic hypertension. The Journal of Clinical Investigation. 1970;49(6):1200-12.
140. Ates I, Ozkayar N, Topcuoglu C, Dede F. Relationship between oxidative stress parameters and asymptomatic organ damage in hypertensive patients without diabetes mellitus. Scandinavian Cardiovascular Journal. 2015;49(5):249-56.
141. Rybka J, Kupczyk D, Kędziora-Kornatowska K, Motyl J, Czuczejko J, Szewczyk-Golec K, et al. Glutathione-related antioxidant defense system in elderly patients treated for hypertension. Cardiovascular toxicology. 2011;11:1-9.
142. Iqbal H, Yadav P, Verma AK, Mishra D, Vamadevan B, Singh D, et al. Anti-inflammatory, anti-oxidant and cardio-protective properties of novel fluorophenyl benzimidazole in L-NAME-induced hypertensive rats. European Journal of Pharmacology. 2022;929:175132.
143. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. Analytical biochemistry. 2017;524:13-30.

144. Ahmad A, Singhal U, Hossain MM, Islam N, Rizvi I. The role of the endogenous antioxidant enzymes and malondialdehyde in essential hypertension. Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR. 2013;7(6):987.
145. Aekthammarat D, Pannangpetch P, Tangsucharit P. Moringa oleifera leaf extract lowers high blood pressure by alleviating vascular dysfunction and decreasing oxidative stress in L-NAME hypertensive rats. Phytomedicine. 2019;54:9-16.
146. Kumral ZÖ, Şener G, Yeğen B. Regular swimming exercise performed either before or after the induction of renovascular hypertension alleviates oxidative renal injury in rats. Marmara Pharmaceutical Journal. 2014;18(2):66-72.
147. Penkowa M, Keller P, Keller C, Hidalgo J, Giralt M, Pedersen BK. Exercise-induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres. Experimental physiology. 2005;90(4):477-86.

EKLER

1. **EK-1. Özgeçmiş**

2. EK-2. Etik Kurul Onayı