

Nur ÖZEN

DOKTORA TEZİ

2021-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**NİTRİK OKSİT SENTAZ İNHİBİSYONU
HİPERTANSİYON MODELİNDE EGZERSİZİN İLETİM
TİPİ DAMARLARDA ANJİYOTENSİN (1-7) ARACILI
GEVŞEME YANITLARINA ETKİSİ**

Nur ÖZEN

DOKTORA TEZİ

2021-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

NİTRİK OKSİT SENTAZ İNHİBİSYONU
HİPERTANSİYON MODELİNDE EGZERSİZİN İLETİM
TİPİ DAMARLARDA ANJİYOTENSİN (1-7) ARACILI
GEVŞEME YANITLARINA ETKİSİ

Nur ÖZEN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Filiz BASRALI

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
TDK-2018-4057 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2021-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;

Bu alışma j¼rimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı Fizyoloji Programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir. 09/07/2021

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Filiz BASRALI
Akdeniz Üniversitesi

¼ye : Prof. Dr. Sadi ¼ZDEM
Akdeniz Üniversitesi

¼ye : Prof. Dr. Mustafa EDREMİTLİOğLU
anakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

¼ye : Prof. Dr. Vural K¼¼KATAY
Pamukkale Üniversitesi

¼ye : Doç. Dr. Pınar ¼LKER
Akdeniz Üniversitesi

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri ¼yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstit¼ M¼d¼r¼

Prof. Dr. Erol G¼RPINAR

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Nur ÖZEN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Filiz BASRALI

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim ve tez çalışmalarım süresince üstün bilgi birikimlerini ve deneyimlerini benden esirgemeyen Danışman Hocam Prof. Dr. Filiz BASRALI' ya, yine lisansüstü eğitimim esnasında tüm katkılarından dolayı başta Prof. Dr. Ümit Kemal ŞENTÜRK ve Doç. Dr. Pınar ÜLKER olmak üzere Anabilim Dalımızın değerli Hocalarına, her konuda destek ve yardımını esirgemeyen Erol NİZAMOĞLU' na, çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Leyla ABUEİD ve Ahmet YILDIRIM' a, vermiş oldukları desteklerden dolayı Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün tüm çalışanlarına, manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim ailem Engin – Berrin ve Nil ÖZEN' e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Amaç: Hipertansiyon patogenezinde yer alan Renin-Anjiyotensin Sisteminin (RAS) düzenli egzersizle koruyucu yönde değiştiği bilinmektedir. Yeni tanımlanan RAS üyesi Anjiyotensin (1-7) [Ang (1-7)]'nin ise antihipertansif etkilere sahip olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamızda nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonu ile oluşturulan hipertansiyon modelinde düzenli egzersizin iletim tipi damarlarda Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarını nasıl etkilediğinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 8 haftalık erkek Wistar sıçanlar Kontrol (K), Egzersiz (E), Hipertansiyon (H) ve Hipertansiyon+Egzersiz (HE) grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Hipertansiyon modeli, içme suyuna NOS inhibitörü (25 mg.kg-1.gün-1, 6 hafta) ilavesiyle oluşturuldu. Egzersiz gruplarına (5 gün/hafta, 1 saat/gün) 6 hafta boyunca yüzme egzersizi uygulandı. Torasik aortun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarını incelemek için organ banyosu sistemi kullanıldı. Yanıtlara endotel kaynaklı faktörlerin katkısı NOS, siklooksijenaz (COX) ve endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF) inhibitörleri; reseptör katkısı ise Mas [A-779 ve D-Pro⁷-Ang(1-7)] ve Anjiyotensin II Tip 2 (AT2) reseptör antagonistleri (PD123,319) kullanılarak incelendi.

Bulgular: H grubunun kan basıncı, K grubuna kıyasla önemli oranda artarken; HE grubunda egzersiz ile birlikte kan basıncında düşüş gözlemlendi. K grubuna kıyasla, E ve H gruplarının Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarında artış izlendi. Tüm grupların Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları, NOS ve EDHF inhibisyonu ile azalırken; COX inhibisyonunun bir katkısı bulunmadı. Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları; K grubunda sadece D-Pro⁷-Ang(1-7) uygulaması ile azalma gösterirken, E ve HE gruplarında Mas reseptörünün her iki antagonisti ile bu etki görüldü. H grubunda ise, D-Pro⁷-Ang(1-7) ve PD123,319 antagonistleri varlığında gevşeme yanıtlarında azalma izlendi.

Sonuç: NOS inhibisyonu hipertansiyon modelinde egzersizin iletim tipi damarlarda Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarına etkisinin, NOS ve EDHF üzerinden Mas reseptörü aracılığıyla gerçekleştiği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: NOS inhibisyonu, hipertansiyon, egzersiz, Ang (1-7)

ABSTRACT

Objective: Although Renin-Angiotensin System (RAS) is involved in the pathogenesis of hypertension, its effects turn into protective with regular exercise. It has been revealed that newly identified RAS member Angiotensin (1-7) [Ang (1-7)] has antihypertensive effects. In our study, we aimed to investigate the affects of regular exercise on Ang (1-7)-mediated relaxation responses in hypertension.

Method: 8-week-old male Wistar rats were divided into four groups as Control (C), Exercise (E), Hypertension (H) and Hypertension+Exercise (HE) groups. Hypertension was induced by nitric oxide synthase inhibitor administration to drinking water (25 mg.kg⁻¹.day⁻¹, 6 weeks). Swimming exercise was applied to the exercise groups for 6 weeks. The organ bath system was used to examine Ang (1-7)-mediated relaxation responses of the thoracic aorta. Contribution of endothelium-derived factors [NOS, cyclooxygenase (COX) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)], receptor antagonists of Mas [A-779 and D-Pro⁷-Ang(1-7)] and Angiotensin II Type 2 (AT₂) receptor (PD123,319) were examined.

Results: While blood pressure of the H group significantly increased compared to the C group; exercise treatment caused decreament in the HE group. Ang (1-7)-mediated relaxation responses was increased in E and H groups compared to C. While Ang (1-7) mediated relaxation responses found to be decreased in all groups with NOS and EDHF inhibition; COX inhibition had no effect. While relaxation responses decreased only with D-Pro⁷-Ang(1-7) application in the K group, this effect was onservred with both Mas receptor antagonists in the E and HE groups. In group H, Ang (1-7) mediated relaxation responses were decreased in the presence of D-Pro⁷-Ang(1-7) and PD123,319 antagonists.

Conclusion: We showed that the effect of exercise on Ang (1-7)-mediated relaxation responses in conductive vessels is mediated by the Mas receptor via NOS and EDHF pathways in the NOS inhibition hypertension model.

Key words: NOS inhibition, hypertension, exercise, Ang (1-7)

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyon	3
2.1.1. Kan Basıncı ve Hipertansiyon	3
2.1.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Hipertansiyon Çeşitleri	6
2.1.4. Deneysel Hipertansiyon Modelleri	9
2.1.5. Nitrik Oksit Sentaz İnhibisyonu Hipertansiyon Modeli	15
2.1.6. Hipertansiyon Patogenezi	16
2.2. Anjiyotensin (1-7)	24
2.2.1. Anjiyotensin (1-7) Oluşumu ve Metabolizması	24
2.2.2. Anjiyotensin (1-7) Çalışmalarında Kullanılan Farmakolojik Yaklaşımlar	28

2.2.3.	Anjiyotensin (1-7) Reseptörleri ve Sinyalizasyonu	29
2.2.4.	Anjiyotensin (1-7)'nin Kan Basıncını Düzenleme Mekanizmaları	30
2.3.	Hipertansiyonu Tedavi Edici ve Önleyici Uygulamalar	34
2.3.1.	Farmakolojik Tedavi Uygulamaları	34
2.3.2.	Tedavi Edici ve Önleyici Hayat Tarzı Değişiklikleri	35
2.4.	Hipertansiyon ve Egzersiz	37
2.4.1.	Egzersizin Kan Basıncını Düzenleme Mekanizmaları	38
2.5.	Hipertansiyon, Egzersiz ve Anjiyotensin (1-7) İlişkisi	43
2.6.	Amaç	45
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	47
3.1.	Gruplandırma	47
3.2.	Hipertansiyon Oluşturma Protokolü	47
3.3.	Egzersiz Protokolü	48
3.4.	Kan Basıncı Ölçümü	48
3.5.	Deneyin Sonlandırılması	50
3.6.	Damar İzolasyonu	50
3.7.	Organ Banyosu Sistemi	51
3.7.1.	Endotel Fonksiyonu	51
3.8.	Damar Protokolü	52

3.8.1.	Aşama I: Endotel Kaynaklı Faktörlerin Katkısı	52
3.8.2.	Aşama II: Reseptörlerin Katkısı	53
3.9.	Sitrat Sentaz Enzim Aktivitesi Ölçümü	53
3.9.1.	Doku Örneklerinin Hazırlanması	53
3.9.2.	Doku Örneklerinin Çalışılması	54
3.10.	Verilerin Değerlendirilmesi	54
4.	BULGULAR	55
4.1.	Kan Basıncının Değerlendirilmesi	55
4.2.	Endotel Fonksiyonu	56
4.3.	Anjiyotensin (1-7) Aracılı Gevşeme Yanıtları	57
4.3.1.	Aşama I: Anjiyotensin (1-7) Aracılı Gevşemeye Endotel Kaynaklı Faktörlerin Katkısı	58
4.3.2.	Aşama II: Anjiyotensin (1-7) Aracılı Gevşemeye Reseptörlerin Katkısı	60
4.4.	Vasküler Dokunun Endotel Bağımsız Yanıtları	63
4.5.	Damar Yanıtlarının Özeti	64
4.6.	Sitrat Sentaz Aktivitesi	64
5.	TARTIŞMA	65

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	75
ÖZGEÇMİŞ	123



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Kan Basıncı Ölçüm Parametreleri	3
Tablo 2.2.	Kan Basıncının Sınıflandırılması	5
Tablo 4.1.	Grupların Vücut Ağırlığı ve Su Tüketimi Değerleri	55
Tablo 4.2.	Ang (1-7) Aracılı Gevşeme Yanıtları	64



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Ang (1-7)'nin kimyasal yapısı	24
Şekil 2.2.	ACE2'nin aktifleşmesi	26
Şekil 2.3.	RAS kaskadı	27
Şekil 3.1.	Egzersiz akvaryumu	48
Şekil 3.2.	Kan basıncı ölçümü	49
Şekil 3.3.	Damar izolasyonu	50
Şekil 3.4.	Organ banyosu sistemi	51
Şekil 4.1.	Grupların ortalama arteriyel kan basınçları	56
Şekil 4.2.	Grupların endotel fonksiyonu grafiği	57
Şekil 4.3.	Aort Ang (1-7) gevşeme yanıtları	58
Şekil 4.4.	L-NAME, Indo ve TEA varlığında ve yokluğunda K grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları	58
Şekil 4.5.	L-NAME, Indo ve TEA varlığında ve yokluğunda E grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları	59
Şekil 4.6.	L-NAME, Indo ve TEA varlığında ve yokluğunda H grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları	60
Şekil 4.7.	L-NAME, Indo ve TEA varlığında ve yokluğunda HE grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları	60

Şekil 4.8.	A779, D-Pro7 ve PD123,319 varlığında ve yokluğunda K grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları	61
Şekil 4.9.	A779, D-Pro7 ve PD123,319 varlığında ve yokluğunda E grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları	62
Şekil 4.10.	A779, D-Pro7 ve PD123,319 varlığında ve yokluğunda H grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları	62
Şekil 4.11.	A779, D-Pro7 ve PD123,319 varlığında ve yokluğunda HE grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları	63
Şekil 4.12.	Aort SNP aracılı gevşeme yanıtları	64
Şekil 4.13.	Grupların sitrat sentaz enzim aktivitesi	64

SİMGELER ve KISALTMALAR

1K1C	: 1-Böbrek 1-Klip
20-HETE	: 20-Hidroksieikosatetranoik asit
2K1C	: 2-Böbrek 1-Klip
2K2C	: 2-Böbrek 2-Klip
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACE2	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2
ACh	: Asetilkolin
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADAM17	: ADAM metallopeptidaz bölge 17
ADMA	: Asimetrik dimetil-L-arjinin
Akt	: Protein kinaz B
Ang (1-7)	: Anjiyotensin (1-7)
Ang I	: Anjiyotensin I
Ang II	: Anjiyotensin II
AT2	: Anjiyotensin II Tip 2
AT2R	: Anjiotensin 2 reseptörü
BH₄	: Tetrahidrobiopterin
BK	: Bradikinin 2
cAMP	: Siklik adonezin monofosfat
cGMP	: Siklik guanozin-mono-fosfat
COX	: Siklooksijenaz
CRP	: C-reaktif protein

CYP450	: Sitokrom P450
DDAH-2	: Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz-2
DE	: Dekarboksilasyon
DIZE	: Diminazen aseturat
DOCA	: 11-desoxycorticosterone acetate
DSS	: Dahl tuz-duyarlı
DTNB	: 5,5'- dithio -bis (2 - nitrobenzoic acid)
ECM	: Ekstraselüler matriks
EDCF	: Endotel kaynaklı kasıcı faktör
EDHF	: Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör
E_{max}	: Maksimal gevşeme
ERK1/2	: Ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz 1/2
eNOS	: Endotelyal NO sentaz
ET-1	: Endotelin-1
FHH	: Fawn-hooded
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HPβCD	: Hidroksipropil-siklodekstrin
IL	: İnterlökin
IP₃	: İnositol-trifosfat
JAK2	: Janus kinaz 2
KCa	: Kalsiyum aracılı potasyum kanalları
L-NAME	: N ^G -nitro-L-arginine methyl ester
LOX	: Lipoksijenaz

MAPK	: Mitojenle aktive protein kinaz
mmHg	: Milimetre civa
NE	: Noradrenalin
NEP	: Nötral endopeptidaz
NF-κB	: Nükleer faktör- κ B
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz inhibitörü
NOX	: NAPH oksidaz
NPFF	: Nöropeptid FF
PDGF	: Platelet-kaynaklı büyüme faktörü
PGI2	: Prostatiklin
Phe	: (R)-(-)-Phenylephrine hydrochloride
PLA₂	: Fosfolipaz A ₂
POP	: Prolil Oligopeptidaz 21.26
PRCP	: Prolilkarboksipeptidaz
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RAS	: Renin-Anjiyotensin Sistemi
ROS	: Reaktif oksijen türleri
sGC	: Çözünür guanilil siklaz
SHR	: Spontan hipertansif sıçan
sICAM-1	: İnterselüler adhezyon molekülü 1
SOD	: Süperoksit dismutaz
STAT3	: Transkripsiyon 3 'ün sinyal transdüseri ve aktivatörleri

sVCAM-1 : Vasküler hücresel adezyon molekülü 1

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa (

TOP : Timet Oligopeptidaz 24.15

UT-II : Ürotensin II

WKY : Wistar-Kyoto

XO : Ksantin oksidaz



1. GİRİŞ

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların ve buna bağlı ölümlerin başında gelmektedir. Hipertansiyonun oluşumunda; sempatik sinir sistemi aktivasyonu, vazokonstriktörlerin üretiminde artış, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivitesindeki artış gibi pek çok sebep gösterilmektedir. Son yıllarda özellikle endotel disfonksiyonu, oksidatif stres artışı, vasküler yeniden düzenlenme ve azalmış komplians gibi damarlarda gözlenen yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin; hipertansiyon patogenezinin katkı sağladığı ve belki de nedeni olduğu üzerine pek çok görüş birliği vardır (Sever ve Poulter, 1989; Oparil ve ark., 2003). Endotel disfonksiyonu ise, başta nitrik oksit (NO) olmak üzere endotel kaynaklı vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır (Konukoglu ve Uzun, 2017). Bu durum vasküler tonusun değişimi ile doğrudan kan basıncını etkilemektedir. Endotel kaynaklı vazodilatör ajanların başında gelen NO'nun uzun süreli kan basıncının düzenlenmesinde başlıca rolü oynadığı, NO üretiminin kronik olarak inhibisyonu ile oluşturulan deneysel hipertansiyon modellerinde gösterilmiştir. NO sentezinin inhibisyonunda ilk kullanılan inhibitör N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) olup, hipertansiyon gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (Baylis ve ark., 1992; Ribeiro ve ark., 1992). NO sentezinin inhibisyonu ile oluşturulan bu modele katkısı olduğu öne sürülen mekanizmalar arasında; total periferik vasküler direnç artışı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, çeşitli vazoaktif maddelerin üretiminin artışı, renal sodyum tutulumu ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonundaki değişimler gösterilmektedir (Zatz ve Baylis, 1998; Chen ve ark., 2013). Öte yandan RAS'ın hem fizyolojik hem patolojik koşullarda kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesine önemli katkılar sağladığı bilinmektedir. RAS'ın yeni üyelerinden birisi olarak tanımlanan anjiyotensin (1-7) [Ang (1-7)]'nin ise kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkilerde bulunduğu ve bu etkilere vazodilatör, antiaritmik, antihipertansif ve pozitif inotropik mekanizmaların aracılık ettiği gösterilmiştir (Iusuf ve ark., 2008; R. A. Santos ve ark., 2013). Başlıca anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) tarafından üretilen Ang (1-7) kan damarlarında önemli miktarda bulunmakta ve endotel hücreleri tarafından da üretilmektedir (R. A. Santos ve ark., 2000; R. A. Santos ve Ferreira, 2007). Ang (1-7)'nin antihipertansif etkisinin önemli

bir bölümü oluşturduğu vazodilatör etkiye bağlanmakta ve bu etkiye aracılık ettiği öne sürülen mekanizmalar arasında, damar endoteli ve düz kas hücrelerinde bulunduğu gösterilen Mas reseptörü yer almaktadır. Ang (1-7)-Mas reseptör yolağının çeşitli vazodilatör ajanların salgısını arttırarak vazodilatasyon oluşturduğu savunulmaktadır. Ancak Ang (1-7)'nin vazodilatör etkisine Mas reseptörünün yanı sıra anjiotensin 2 (AT2R) ve bradikinin (BK) 2 reseptörlerinin de aracılık edebileceği bildirilmektedir (Porsti ve ark., 1994; Soares de Moura ve ark., 2004). Damar tonusunun düzenlenmesinde RAS'ın doğal bir üyesi olan Ang (1-7)'nin etki ve etki mekanizmalarının ortaya çıkarılması, bu ajanın fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki rolünün belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Düzenli egzersiz, hipertansiyonun önlenmesi ve sağlıklı yaşam açısından oldukça önemli bir aktivitedir (Sharman ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda egzersizin NO üretimini arttırdığı gösterilmiştir (Maiorana ve ark., 2003; Yang ve ark., 2007). Ayrıca egzersizin RAS aktivitesi üzerine baskılayıcı etkisinin olduğu gözlenirken, Ang (1-7) yolağı üzerine uyarıcı etkide bulunduğu da gösterilmiştir (T. Fernandes ve ark., 2011; G. G. Guimaraes ve ark., 2012). Sınırlı sayıda yapılan hipertansiyon çalışmalarında ise egzersiz uygulamasının aort dokusunda Ang II/Ang (1-7) oranında azalmaya, asetilkolin (ACh) ve Ang (1-7) aracılı vazodilasyon yanıtında ise artışa neden olduğu saptanmıştır (D. M. Silva ve ark., 2011; Gu ve ark., 2014; Endlich ve ark., 2017).

NOS enzim inhibisyonu ile oluşturulan L-NAME hipertansiyon modelinde, düzenli egzersizin kan basıncını düşürdüğü bilinmektedir (Kuru ve ark., 2009). Öte yandan; egzersizin RAS üzerine olan etkileri ve iletim tipi arterlerde Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarında artışa neden olduğu göz önüne alındığında, egzersizin NOS inhibisyonu hipertansiyon modelinde kan basıncını düşürücü etkisinde RAS yolağı üzerine olan etkilerinin de katkıda bulunuyor olması muhtemeldir. Ancak yapılan literatür araştırmasında bu konuda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda, NOS enzim inhibisyonu ile oluşturulan hipertansiyon modelinde düzenli egzersizin iletim tipi damarlarda Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarını nasıl etkilediği ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Kan Basıncı ve Hipertansiyon

Vücudumuzdaki kan akımı, kalbin sürekli ve ritmik şekilde pompalanması sayesinde sağlanmaktadır. Kanın sol ventrikülden aortaya pompalanması, pulsatil bir akım yaratmaktadır. Sol ventrikül kasılırken maksimum şekilde iletilen kan akımı, damarların iç duvarına basınç uygulamaktadır. Bu maksimum basınca, sistolik kan basıncı denmektedir. Diyastolik kan basıncı ise, kalbin relaksasyonu ve dilatasyonu sırasında uygulanan basınçtır. Diyastolik kalp sıradaki kontraksiyon için kan ile dolmaktadır ve bu sırada uygulanan basınç minimumdur. Sistolik ve diyastolik kan basınçları, arteriyel kan basıncının iki temel parametresidir. Arteriyel kan basıncı da kısaca, kanın damar duvarına uyguladığı basınç olarak tanımlanmaktadır (O'Rourke, 1990; James ve Ice, 2007). Kan basıncının temel olarak sistolik ve diyastolik kan basıncı parametrelerinden bahsetmiş olsak da ölçümünde kullanılan başka parametreleri de bulunmaktadır (Tablo 1) (Whelton ve ark., 2018).

Tablo 2.1. Kan Basıncı Ölçüm Parametreleri

Kan Basıncı Ölçümü	Tanım
Sistolik Kan Basıncı	İlk duyulan Korotkof Sesi
Diyastolik Kan Basıncı	Son Duyulan Korotkof Sesi
Nabız Basıncı	Sistolik Kan Basıncı – Diyastolik Kan Basıncı
Ortalama Kan Basıncı	Diyastolik Kan Basıncı + 1/3 Nabız Basıncı
Medyan Kan Basıncı	$(\text{Sistolik Kan Basıncı} - \text{Diyastolik Kan Basıncı}) / 2$

Sistolik ve diyastolik kan basıncının invaziv olmayan bir metod olan oskültasyon yöntemi ile kolay şekilde ölçümü Rus cerrah olan Nikolai Korotkoff tarafından bulunmuştur. Oskültasyon yönteminin sfingomanometre kullanımı ile değerlendirilmesi; evrensel olarak günümüzde kullandığımız ve teknolojiye de uyarladığımız bir metoddur. Arteriyel kan basıncı değerleri, milimetre civa (mmHg) cinsinden belirtilmektedir (James ve Gerber, 2018).

Kan basıncı ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki süreklilik arz etmektedir. Yapılan çalışmalar, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerindeki yükselme ile kardiyovasküler risk artışı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (Lewington ve ark., 2002; Ettehad ve ark., 2016). Normotansiyon ve hipertansiyon arasında ayırım yapılmasını, sınır kan basıncı değerleri sağlamakla birlikte aslında bu değerler tanı ve tedavi ile ilgili kararları basitleştirmek için pragmatik nedenlerle kullanılmaktadır. Kan basıncı ve kardiyovasküler risk arasındaki epidemiyolojik ilişkiler aslında oldukça düşük kan basıncı değerlerine dayanmaktadır (sistolik kan basıncı değerinin 115 mmHg'den yüksek olduğu değerler gibi). Bununla birlikte klinik çalışmalarla da belirtildiği üzere hipertansiyon, tedavinin faydalarının tedavinin risklerine ağır bastığı şekilde olan kronik olarak yüksek kan basıncı seviyesi olarak tanımlanmaktadır (Giles ve ark., 2009; Williams ve ark., 2018).

Günümüzde kabul edilen kan basıncı ve hipertansiyon derecesine göre sınıflandırmaya bakacak olursak ise hem Avrupa hem de Amerika kardiyoloji derneklerinin ortak şekilde bildirdiği değerler baz alınmaktadır. Normal kan basıncı kategorisine giren değerler 3 kısım altında toplanırken, hipertansiyon kategorisi de 3 kısma ayrılmıştır (Tablo 2) (Chobanian ve ark., 2003; Whelton ve ark., 2018).

Tablo 2.2. Kan Basıncının Sınıflandırılması

Kategori	Sistolik Kan Basıncı Değerleri (mmHg)		Diyastolik Kan Basıncı Değerleri (mmHg)
Optimal	< 120	ve	< 80
Normal	120 – 129	ve / veya	80 – 84
Yüksek Normal (Prehipertansiyon)	130 – 139	ve / veya	85 – 89
Evre 1 Hipertansiyon	140 – 159	ve / veya	90 – 99
Evre 2 Hipertansiyon	160 – 179	ve / veya	100 – 109
Evre 3 Hipertansiyon	≥ 180	ve / veya	≥ 110

2.1.2. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi

Hipertansiyon, dünya çapında kardiyovasküler hastalıklar ve tüm sebepli ölümler arasında başı çeken önlenebilir risk faktörlerinden biridir (GBD 2017 Risk Factor Collaborators, 2018). 2015 yılında hipertansiyonun küresel prevalansının yaklaşık olarak 1,13 milyar olduğu bildirilmiştir. Yine 2015 yılında yetişkinlerin hipertansiyon prevalansının % 35-45 civarında olduğu, bu oranın ise yaklaşık olarak % 24'ünün erkeklere %20'sinin ise kadınlara ait olduğu bilinmektedir. (Chow ve ark., 2013; NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Ayrıca prevalans yaşla birlikte artış göstermektedir. 60 yaş üzeri popülasyona bakıldığı zaman prevalansın % 60'tan fazla olduğu gösterilmiştir (Chow ve ark., 2013). Hipertansiyon prevalansının dünya çapında incelendiği zaman homojen şekilde dağılmadığı görülmektedir. Son 20 yılda yüksek gelirli ülkelerde prevalansta azalma eğilimi gözlenirken, orta ve düşük gelirlielerde ise anlamlı olarak artış gözlenmektedir (Mills ve ark., 2016). Gelecek yıllarda, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere global şekilde hipertansiyon prevalansının ve yükünün artması beklenmektedir

(Mills ve ark., 2020). 2025 yılında hipertansiyon hastalığına sahip insan sayısının 1,5 milyarın üzerinde olması öngörülmektedir (Kearney ve ark., 2005). Nüfus yaşlandıkça, daha çok sedanter yaşam tarzı benimsendikçe ve global obezite oranı arttıkça, hipertansiyon prevalansı da yükselmeye devam edecektir (Williams ve ark., 2018).

Hipertansiyon ve komplikasyonları, Türkiye için de önemli toplumsal sağlık olaylarının başında gelmektedir (Altun ve ark., 2005; Kilickap ve ark., 2018). Son yıllarda Türk popülasyonunun hipertansiyon profiline dayalı pek çok çalışma yapılmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği'nin yaptığı çalışmaya göre 1990 yılında hipertansiyon prevalansı %33,7 olarak bildirilmiştir. PantenT çalışması ise ülkedeki genel prevalansın 2003 yılında %31,8 olduğunu bulmuştur (Altun ve ark., 2005). Yine PatenT çalışmasında, 2007 yılındaki hipertansiyon insidansının %44,1 olduğu kaydedilmiştir (Arici ve ark., 2010). 2013 yılında TURDEP II çalışması ise, prevalansın %31,4 olduğunu ve 2002 yılında gerçekleştirilen TURDEP I çalışmasına göre insidansın %11 oranında azaldığını göstermişlerdir (Satman ve ark., 2013). Türk İstatistik Enstitüsü verilerine göre 2020 yılında ülke nüfusu 83 milyonun üzerinde olduğu bilinmektedir. PatenT2 çalışmasına göre yetişkinlerdeki hipertansiyon prevalansı %31,2 olarak bildirilmiştir (Sengul ve ark., 2016). Kronolojiden de görüldüğü üzere yıllar geçtikçe ülkemizde hastalığın prevalansı azalma göstermekle birlikte yine de hala yüksek şekilde seyretmektedir. Bu durum da hipertansiyon hastalığının anlaşılmasının, farkındalığının, tedavisinin ve önlenmesinin ne kadar önem taşıdığını bizlere göstermektedir.

2.1.3. Hipertansiyon Çeşitleri

Hipertansiyon, primer (esansiyel) ve sekonder olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Primer hipertansiyon, hipertansiyon çeşitlerinin %95'lik kısmını oluşturmakla birlikte etiyolojisi net bir şekilde belli olmayan bir hipertansiyon çeşididir. Sekonder hipertansiyon ise, olguların %5'lik kısmını oluşturmaktadır. Bu hipertansiyon çeşidinde ise, hipertansiyon oluşumunun nedeni bilinmektedir ve neden olan patolojiye sekonder olarak gelişmektedir. Genellikle, hastalığın tedavisi ile hipertansiyon hastalığı problem olmaktan çıkmaktadır (Weber ve ark., 2014).

Primer hipertansiyon oluşumuna neden olduğu düşünülen faktörler ise şu şekilde sıralanmaktadır (Beevers ve ark., 2001; Weber ve ark., 2014; Di Giosia ve ark., 2018; Saxena ve ark., 2018):

- Genetik faktörler ve bozukluklar
- Parental yatkınlık
- Yüksek tuz tüketimi
- Yüksek alkol tüketimi
- Obezite
- Yaş
- Sedanter yaşam tarzı
- Stres
- İnsülin direnci
- Cinsiyet
- Irk ve etnik faktörler
- Sempatik sinir sistemi aktivasyonu artışı
- Periferik vasküler direnç artışı
- Endotel fonksiyonunda bozulma
- Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminde Değişiklikler
- Vazoaktif maddelerde dengenin bozulması
- Düşük doğum ağırlığı
- İntrauterin beslenme bozuklukları
- Hiperkoagulasyon
- Çevresel faktörler (hava ve ses kirliliği, soğuk)

Sekonder hipertansiyon oluşumuna neden olan faktörler ise şu şekilde sıralanmaktadır (Rimoldi ve ark., 2014; Siddiqui ve ark., 2019; Umemura ve ark., 2019; Flack ve Adekola, 2020):

- Kardiyovasküler nedenler
 - Aorta koarktasyonu
 - Sol ventrikül hipertrofisi

- Renovasküler hipertansiyon

- Renal parankimal hastalık

- Page böbrek hastalığı

- Endokrin nedenler

-Adrenal bez kaynaklı : Primer hiperaldosteronizm (Conn-sendromu)

Paraganglioma ve Feokromositoma

-Cushing sendromu : Adrenokortikotropik hormon (ACTH)-bağımlı

ACTH-bağımsız

-Hipofiz bezi kaynaklı : ACTH-bağımlı Cushing sendromu

Akromegali

-Paratiroid bez kaynaklı : Hiperparatiroidizm

-Tiroid bezi kaynaklı : Hipotiroidizm

Hipertiroidizm

- Uyku apnesi

- Merkezi sinir sistemi ve Beyin hastalıkları

- Gebelik

- İlaça bağlı nedenler

- Yasa-dışı ilaç kullanımı (amfetamin, kokain ve benzeri ilaç türleri)
- Kortikosteroidler (glukokortikoidler ve mineralokortikoidler)
- Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar

- Kilo verme amacıyla kullanılanlar (fenilpropanolamin, sibütramin gibi)
- Konjesyonu azaltıcı ilaçlar (fenilefrin, hidroklorid gibi)
- Doğum kontrol ilaçları
- Antidepresanlar
- İmmün-baskılayıcılar
- Diğer ilaçlar [vasküler endotelyel büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü, tirozin kinaz (TK) inhibitörü, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar vb.]

2.1.4. Deneysel Hipertansiyon Modelleri

İnsanlardaki hipertansiyonu anlamak için kat edilen yolun önemli bir kısmı, deneysel hayvan modellerinin geliştirilmesiyle başarılmıştır. Reverend Stephen Hales 1700'lü yılların başında, atın arterine kanül yerleştirdikten sonra cam bir tüpte kanın yüksekliğini gözlemleyerek kan basıncını ölçmüştür. Deney hayvanlarının kullanımı o yıllardan itibaren; normal kan basıncının, hipertansiyonun ve kardiyovasküler hastalıkların çalışılmasında önem arz etmiştir (Felts, 1977).

İnsanlarda gözlenen hipertansif cevapları taklit etmek için çeşitli deneysel hipertansiyon modelleri geliştirilmiştir (Lin ve ark., 2016). Tek bir hayvan modeli; hipertansiyon etiyolojisi, gelişimi ve ilerlemesini ya da antihipertansif tedavinin etkilerinin belirlenmesi için yeterli olmamaktadır. Çünkü kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan pek çok faktör söz konusudur. Bu yüzden de, kardiyovasküler değişikliklerin incelenmesi için birden fazla deneysel hayvan modeline ihtiyaç duyulmaktadır.

Farklı etiyolojilerde kullanılan hipertansiyon modellerini genel olarak;

-Genetik hipertansiyon

-Endokrin hipertansiyon

-Çevresel hipertansiyon

-Farmakolojik hipertansiyon

-Renal hipertansiyon şeklinde sıralanabilmektedir (Leong ve ark., 2015).

Daha detaylı inceleme ise, aşağıdaki şekildedir. Tezin konusu olan ve çalışmamızda uyguladığımız nitrik oksit sentaz inhibisyonu ile oluşturulan hipertansiyon modeline ise bir sonraki başlıkta (2.1.5) ayrıntılı olarak değinilmiştir.

- Genetik hayvan modelleri

-Spontan hipertansif sıçan (SHR) modeli: SHR suşunun orijini; hafifçe kan basıncı yükselmiş Wistar-Kyoto (WKY) dişinin, kan basıncı spontan olarak yükselmiş saf erkek Wistar sıçanlarla çiftleştirilmesine dayanmaktadır. En az 20 jenerasyon çaprazlamanın ardından, >150 mmHg sistolik kan basıncına sahip olanlar seçilerek elde edilmektedir (Okamoto ve Aoki, 1963). Doğduktan sonraki 4-6 haftalarda hipertansiyon gelişimi başlamakta ve yetişkinliklerinde hipertansif halde bulunmaktadırlar. Herhangi bir cerrahi, farmakolojik veya fizyolojik girişim gerektirmeden; hayvanların gelişimi sırasında hipertansiyon gelişmektedir (Zicha ve Kunes, 1999). Özellikle insanlardaki primer/esansiyel hipertansiyon patofizyolojisini aydınlatma çalışmalarında kullanılmaktadır.

-İnmeye yatkın hipertansif sıçan (SHRSP) modeli: SHR'lerin alt suşu olarak bilinmektedir. SHR'ler felce %10 oranında yatkınken, SHRSP'lerde bu oran %80'e çıkmaktadır. Ayrıca SHR'lere kıyasla kan basınçları dramatik olarak çok daha ağır seyretmektedir. Bu model, insanlarda hipertansiyonla seyreden felç şüphesinde (serebral kanama gibi ağır hasarlarda) altta yatan genetik mekanizmayı aydınlatmak amacıyla kullanılmaktadır (Nabika ve ark., 2012; Reza ve ark., 2019).

-Dahl tuz-duyarlı (DSS) sıçan modeli: 1950'lerde düşük sodyum içeren diyetlerin yararlı etkilerini inceleyen Lewis Dahl tarafından geliştirilmiştir. Sprague-Dawley suşuna dayanan bu model, yüksek tuzlu (%8) diyetle beslenip hipertansiyon geliştiren sıçanların kendi içerisinde çiftleştirilmesi sonucu elde edilmiştir. Bu sıçanlar normal tuz diyeti ile beslendikleri zaman hipertansiyon gelişimi göstermektedirler (Joe, 2015). Tuz duyarlı hipertansiyona direnç gösteren sıçanların çiftleştirilmesi sonucu ise Dahl tuz-dirençli sıçanlar oluşmasını sağlamıştır (Terry ve ark., 2001).

-Fawn-hooded (FHH) sıçan modeli: Kanama bozukluğu olan saf açık kahverengi başlı sıçanın çiftleştirilmesi ile elde edilmiştir. Bu sıçanların ortalama arteriyel kan basınçları, Wistar sıçanlara göre çok daha yüksektir. Modelin kontrol grubu olarak ise yine kendi içinde çiftleştirilmesi ile elde edilmiş normotansif fawn-hooded (FHL) sıçanlar kullanılmaktadır. Hipertansiyon ve kronik böbrek hastalıklarının genetik olarak değerlendirilmesinde kullanılan bir modeldir (Datta ve ark., 2003; Dolezelova ve ark., 2016).

-Milan hipertansif sıçan modeli: Milan hipertansif rat suşu, yüksek kan basıncına sahip Wistar sıçanlardan elde edilmiştir. Sıçanlar süten kesildikten 7-8 hafta sonra yüksek kan basıncında plato dönemine ulaşmaktadır. Özellikle primer hipertansiyon çalışmaları için kullanılmaktadırlar. Bu model, proteinüri ve renal hasar gelişimine duyarlılık göstermekle birlikte bozulmuş miyojenik yanıt mekanizmalarını açıklamak için kullanılmaktadır (Ge ve ark., 2017; Lerman ve ark., 2019).

-Lyon hipertansif sıçan modeli: 1960'ların sonunda Sprague Dawley sıçanların düşük, normal ve yüksek kan basıncına sahip olmasına göre çiftleştirilmesi ile elde edilmiştir. Doğumdan sonraki 5. Haftadan itibaren kan basıncında yükselme gözlenmektedir (M. C. J. Ma ve ark., 2017).

-Sabra hipertansif sıçan modeli: Tek taraflı nefrektomi ve tuz yüklemesinin ardından kan basıncı yükselen Sabra sıçanların çiftleşmesi sonucu elde edilmektedir. Yakın bir zamanda uygulanan Sabra hipertansifler arası tekrar çiftleşme, aynı zamanda 11-desoxycorticosterone acetate (DOCA)-tuz uygulamasına duyarlı ve dirençli de olan Sabra hipertansiyona yatkın ve dirençli iki türün keşfedilmesini sağlamıştır (Yagil ve ark., 1996; Khalid ve ark., 2002). Bu yüzden de özellikle çevresel hipertansiyon modeli olarak çalışmalarda kullanılmaktadır.

-Sınırdaki (Borderline) hipertansif sıçan modeli: Sınırdaki hipertansiyon aslında prehipertansiyon olarak isimlendirdiğimiz; sistolik kan basıncının 130-139 mmHg ve diyastolik kan basıncının 85-89 mmHg arasında seyrettiği kan basıncı değerleridir (Whelton ve ark., 2018). Ayrıca okul çağında ve ergenlik çağında olan bireylerde yüksek prevalans göstermektedir (Redwine ve Daniels, 2012). Prehipertansiyonun patogenezinin

esas tetikleyicisi bilinmemekle birlikte hem genetik hem de çevresel faktörler olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla sınırda hipertansif sıçan modeli geliştirilmiş olup, SHR'ler ile Wistar sıçanların ilk çiftleşmesi sonucu elde edilmiştir (Kluknavsky ve ark., 2020).

-Transgenik hipertansiyon modelleri: Spesifik bir genin olması gerekenden fazla veya çok daha az ifade edilmesi, genin hedef dokuda veya global olarak işlevli veya işlevsiz hale getirilmesi gibi yöntemlerle elde edilmektedir. Direkt olarak insan hipertansiyonunu temsil edemese de; tek bir genin işleyişinin sonuçlarını, hipertansiyon mekanizmasına katkısını veya terapötik yaklaşımları in-vivo olarak incelemeye izin vermektedir (Lerman ve ark., 2019).

- Renal hipertansiyon hayvan modelleri

-Renovasküler hipertansiyon modeli: 1934 yılında Goldblatt ve arkadaşlarının köpek renal arterinin kısmen daraltılması ile kan basıncının yükseltilmesini sağlamalarının ardından ortaya çıkmış modeldir (Goldblatt ve ark., 1934). Goldblatt tekniği olarak isimlendirilen bu hipertansiyon modelinde böbreklerin biri veya ikisi birden klamplenebilmektedir. 3 şekilde uygulanabilmektedir:

a. 2-Böbrek 1-Klip (2K1C) hipertansiyon modeli: Bu modelde, sadece bir renal arter daraltılıp, diğer böbreğe herhangi bir işlem uygulanmamaktadır. Dolayısı ile tek taraflı daraltma ile ciddi bir iskemi oluşmamaktadır. Ancak artan renal perfüzyon basıncı dolayısı ile hem RAAS sistemini aktifleşip hem de total periferik vasküler direnç artarak hipertansiyon gelişimi gözlenmektedir (Chelko ve ark., 2012; Saleem ve ark., 2020).

b. 1-Böbrek 1-Klip (1K1C) hipertansiyon modeli: Bir renal arterin daraltılıp, diğer taraftaki böbreğe nefrektomi uygulanarak oluşturulan modeldir. Sodyum-sıvı hacmine bağlı olarak hacim artışına dayalı hipertansiyon gelişimi gözlenmektedir. Nefrektomi sonrası kompensasyonu sağlayacak bir böbrek olmadığı için, sodyum ve sıvı atılımı gerçekleştirilememekte ve artan sıvı muhafaza edilmektedir (Pickering, 1989).

c. 2-Böbrek 2-Klip (2K2C) hipertansiyon modeli: Her iki renal arterin veya abdominal aortun daraltılmasıyla oluşturulan modeldir. Bu model 2K1C modeli ile benzer olmakla birlikte, hipertansiyon gelişimi çok daha ağır seyretmektedir. İki taraflı renal arter

stenozuna sahip insanların sahip olduğu hipertansiyon hastalığı ile benzerlik göstermektedir (Zeng ve ark., 1998).

-Renal parankimal hipertansiyon modeli: Üç şekilde uygulanabilmektedir:

a. Böbrek kütlesini azaltarak oluşturulan model: Bu modeli oluşturmak için, böbreğe 5/6 oranında nefrektomi uygulanarak kronik böbrek hastalığı gerçekleştirilir. Bu model ile hipertansiyonun; glomerüler, tübüler ve interstitiyal hasar ile nefron kaybının olduğu gelişim gösterilir. Hipertansiyon gelişimi daha da ağırlaştırılmak istenirse, tuz diyeti uygulanır (van Koppen ve ark., 2013). Model sayesinde, glomerüler hiperfiltrasyonun zararlı etkileri ve RAAS inhibisyonu ile bir glomerüler basıncın düşürülmesinde yararlı etkilerin olduğu gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyonu olan hastalarda RAAS blokörlerinin kullanımına dair olumlu yönde sonuçlar elde edilmiştir (Lerman ve ark., 2019).

b. Page böbrek hipertansiyon modeli: 1939 yılında perinefrik renal basıncın arttırılması ile ortaya çıkmıştır. Böbrek bir sefalon kağıdı ile sarılarak parankimal kompresyon sağlanmaktadır. Böbrek transplantasyonu sonucu oluşan perinefrik fibrozisi taklit etmektedir (Page, 1939).

c. Renal mikroemboli hipertansiyon modeli: Bu modelde renal mikroemboli oluşumu sağlanarak nefroskleroz ve hipertansiyon gelişimi sağlanmaktadır (Bersani-Amado ve ark., 2019).

- Endokrin hipertansiyon hayvan modelleri

-Mineralokortikoid ve tuz ile oluşturulan hipertansiyon modeli: Bu model insanlardaki hiperaldestronizm ile benzerlik göstermektedir. DOCA veya yüksek tuzlu diyet ile hipertansiyon oluşumu gerçekleştirilmektedir. Bildiğimiz üzere mineralokortikoidler, su ve sodyum tutulumuna sebep olarak hipertansiyon gelişimi sağlamakla birlikte renin sekresyonunu da baskılamaktadırlar (Klanke ve ark., 2008; Iyer ve ark., 2010).

- Çevresel hipertansiyon hayvan modelleri

Çevresel hipertansiyon modelini oluşturmak için pek çok uyaran kullanılabilir. Temel olarak sempatik sinir sistemi aktivasyonunda ve RAAS aktivitesinde artış gözlenmesiyle birlikte hipertansiyon oluşmaktadır.

-Strese bağlı hipertansiyon modeli: Kronik sosyal stres günümüzde kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde oldukça önemli bir yer kaplamaktadır. Flaş ışıklar, yüksek ses, sallanan veya temizlenmeyen kafesler, hayvanın hareketsiz bırakılışı, besin kısıtlaması, elektriksel uyarı ve diğer canlılara karşı hayatta kalım savaşına maruziyet; dış uyaranlara bağlı stres aracılı hipertansiyon modeli oluşturmada kullanılmaktadır. Bu model kronik strese maruziyet ile, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı, sempatoadrenal medullar sistemde, RAAS'ta ve sempatik sinir sisteminde değişiklikler meydana getirerek hipertansiyon gelişimini sağlamaktadır (Z. J. Sun ve Zhang, 2005).

-Soğuğa bağlı hipertansiyon modeli: Bu model özellikle soğuk hava koşullarında kronik olarak çalışan insanlarda gelişen hipertansiyonu taklit etmek için uygulanmaktadır. Bu insanlarda özellikle mevsime bağlı olarak hipertansiyon gelişimi gözlenmektedir. Yaklaşık 1°C'de 1-3 hafta arası maruz bırakılarak oluşturulmaktadır (Z. Sun ve ark., 1997; Z. J. Sun ve Zhang, 2005).

- Nörojenik hipertansiyon hayvan modeli

Kan basıncını düzenleyen santral sinir sisteminin hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı da aşîkârdır. Hipertansiyonun santral mekanizmasını açıklamak için pek çok denervasyon modeli uygulanmaktadır. Sinoaortik baroreseptör denervasyonu en çok kullanılan teknik olup, intra-vasküler hacim ve periferik vasküler direncin artışına bağlı olarak hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır (Silveira ve ark., 2008; Rodrigues ve ark., 2011).

- Diyet ile ilişkili hipertansiyon hayvan modelleri

-Yüksek tuz diyetine bağlı gelişen hipertansiyon modeli: Yüksek tuz diyeti ile beslenmek; idrarla nitratların atılımını azaltmakta, damarlardaki süperoksit radikali üretimini arttırmakta, endotel-bağımlı gevşemede bozulmalara neden olmaktadır. Tüm hepsi hipertansiyon gelişimine aracılık etmektedir (Y. Ma ve ark., 2015; Grillo ve ark., 2019).

-Yüksek yağ ve şeker diyetine bağlı gelişen hipertansiyon modeli: Bu model oluşumunda yüksek yağ veya şeker ile beslenen hayvanlarda tuz duyarlılığı oluşmakla birlikte nitrik oksit biyoyararlanımı azalmakta, reaktif oksijen radikallerinin oluşumu artmakta, yine endotel hasarı gözlenmekte ve sonucunda hipertansiyon gelişimi görülmektedir. Özellikle kronik olarak yüksek yağ ve şeker ile beslenmek hipertansiyon ile birlikte metabolik sendroma, ilerlemiş evrelerinde ise kronik böbrek hasarına neden olmaktadır(Myrie ve ark., 2012; Mansoori ve ark., 2019).

- Anjiyotensin II (Ang II) aracılı hipertansiyon hayvan modeli

Ang II, fizyolojik olarak vasküler tonusun ve kan basıncının düzenlenmesinin yanı sıra hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarda da oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Periferal sistemde güçlü bir vazokonstriktör aracıdır. Ang II'nin doza ve hıza bağlı olarak infüzyonu, kan basıncını akut ve dereceli olarak yükseltmektedir. Ancak yine de infüzyonu çok hızlı bir şekilde sistemik kan basıncında yükselmeye sebep olmamakla birlikte, 6-10 gün içerisinde hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır (Dornas ve Silva, 2011).

2.1.5. Nitrik Oksit Sentaz (NOS) İnhibisyonu Hipertansiyon Modeli

NO, vazodilatör bir ajan olup endotelden salındığı bilinmektedir. Endotel tabakası bütünlüğünü endotel-kaynaklı gevşetici faktörler ile korumaktadır. Bu faktörlerin başında NO gelmektedir. NO, kan basıncının düzenlenmesinde oldukça önemli bir role sahiptir. NO oluşumu, NOS enzimi tarafından katalizlenmektedir. NOS enzim eksikliği, NO sentezinde azalmaya neden olmaktadır. NO biyoyararlanımının bozulması, endotel-bağımlı vazodilatasyon cevabında azalmaya neden olarak sonucunda hipertansiyon gelişimine sebebiyet vermektedir (Hermann ve ark., 2006; Ahmad ve ark., 2018).

NO eksikliği yaratmak için en temel yol NOS enziminin inhibisyonunu sağlamaktır. L-arjinin analogu L-NIO, L-NMA ve L-NAME kullanarak, bu analogların L-arjininin yerine geçmesi sağlanıp NOS enziminin inhibisyonu sağlanmaktadır. Analoglar yarışmalı olarak L-arjinin eNOS bağlanmasını engelleyerek, NO üretimini inhibe etmektedirler. NO eksikliği ise; Ang II, norepinefrin ve tromboksan gibi vazokonstriktör ajanların baskın

gelmesine neden olarak total periferik vasküler direncin artışına dolayısı ile de arteriyel hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır. Hipertansiyon gelişimine neden olduğu mekanizmalar arasında; sempatik sistem aktivasyonu ve renal sodyum tutulumunun artışı da bulunmaktadır. Araştırmalar; düşük dozda NOS enzim inhibitörleri kullanarak oluşturulan hipertansiyondan esas olarak sodyum tutulumunun, yüksek dozda NOS enzim inhibitörleri kullanarak oluşturulan hipertansiyondan ise artan periferik vasküler direncin sorumlu olduğunu göstermişlerdir (Rees ve ark., 1990; Zatz ve Baylis, 1998; Vapaatalo ve ark., 2000; Yuasa ve ark., 2000).

İlk olarak 1992 yılında uygulanan NOS enzim inhibisyonu hipertansiyon modelinde, L-NAME ilk olarak kullanılmış inhibitördür. Birbirlerinden haberi olmayan iki ayrı araştırma grubu tarafından L-NAME uygulaması sonrası hipertansiyon gelişimi gözlenmiştir. 8 haftalık L-NAME uygulaması sonrasında, stabil hipertansiyonun sağlanması ile birlikte glomeruloskleroz da gözlenmiştir. Daha uzun süreli L-NAME uygulamasında ise hipertansiyon ve glomeruloskleroz gelişiminin yanı sıra; glomerular iskemisi ve renal interstisyel alan artışı da gözlenmiştir (Baylis ve ark., 1992; Ribeiro ve ark., 1992).

Primer hipertansiyon modeli oluşturmak için L-NAME oldukça uygun bir farmakolojik ajandır. L-NAME'in hem içme suyunda kolayca çözünmesi hem de sindirim sistemi tarafından rahatça emilebilmesi, kullanım açısından uygunluk sağlamaktadır. L-NAME, içme suyuna karıştırılmasının haricinde intraperitonel enjeksiyon ile de uygulanarak hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır (Luetic ve ark., 2017). Ayrıca hem farklı deney hayvanı suşlarında hem de farklı doz ve sürelerde L-NAME uygulamasının, farklı düzeylerde hipertansiyon gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (Kopincova ve ark., 2012). Tüm bunlar, primer arteriyel hipertansiyon patofizyolojisinin aydınlatılmasında önem arz etmektedir (Navarro ve ark., 1994).

2.1.6. Hipertansiyon Patogenezi

Kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan mekanizmalardaki bozulmalar hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır. Bu mekanizmalar arasında; periferik vasküler

direnç, sempatik sinir sistemi, RAAS sistemi, endotel fonksiyonu ve vazoaaktif madde dengesi yer almaktadır.

- Periferik vasküler direnç ve hipertansiyon

Hipertansiyon hastalarının periferik vasküler direncinde net bir artış gözlenmektedir. Kalp debisi ve atım hacmi genelde aynı kalmakla veya azalmakla birlikte, kalp hızında ise artış gözlenebilmektedir. Büyük elastik arterler ve kas arterleri periferik vasküler dirençten sorumlu olmamakla arteriyel kompliyansı etkilemektedirler. Ayrıca hipertansiyonla birlikte büyük arterlerin intima-media kalınlığı artmaktadır. Kasa ait arterlerde ise duvar kalınlığı ile birlikte, duvar/lümen oranında da artış gözlenmektedir. Hipertansiyon çalışmalarında arteriyel kompliyansın azaldığı gösterilmiştir. Direnç damarları ise direkt olarak periferik vasküler dirençten sorumlu olan damarlardır ve hipertansiyonda bu damarların lümen/duvar oranında azalma gözlenmektedir. Ayrıca bu damarların maksimum dilatasyonları azalmaktadır (Mayet ve Hughes, 2003; Yannoutsos ve ark., 2014).

- Sempatik sinir sistemi ve hipertansiyon

Sempatik sinir sisteminin fazla aktivasyonu; kalp hızında, periferik vasküler dirençte, kalp debisinde, plazma ve üriner noradrenalin (NE) seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Özellikle primer hipertansiyonun ilk evresinde NE salınımındaki artış ile birlikte alfa-adrenerjik reseptör aracılı vazokonstriksiyon gözlenmektedir. Hipertansiyon hastalarında olduğu gibi hipertansif hayvanlarda da; sempatik sinir sistemi aktivitesinde ve buna bağlı olarak da NE salınımında artış ve parasempatik sinir sistemi aktivitesinde de azalma gözlenmiştir (Esler ve Kaye, 2000; Fisher ve Paton, 2012; Mancina ve Grassi, 2014). Ayrıca renal sempatik sinir sistemi, efferent ve afferent yollarla hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Efferent yolak, santral sinir sisteminden aldığı uyarıyı böbreğe getirir ve renin salınımında artışa yol açarak RAAS sistemini aktive eder. Sodyum ve su tutulumu ile birlikte, volüm artışına neden olarak kan basıncında yükselmeye sebep olmaktadır (Sata ve ark., 2018).

- Endotel fonksiyonu ve hipertansiyon

Hipertansiyon patogenezi ile vasküler endotel disfonksiyon gelişimi oldukça ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu, kan damarlarının içini döşeyen bölgenin pro-trombotik, pro-inflamatuvar, pro-kontraktil fenotipe dönüşümü şeklinde tanımlanmaktadır. Özellikle hipertansiyonda, kan basıncını düşürücü tedavinin aynı zamanda endotel fonksiyonunu iyileştirici yönde etki etmesinin çok daha etkili olduğu gösterilmiştir ve önerilmektedir (Modena ve ark., 2002; Widlansky ve ark., 2003; Kitta ve ark., 2009). Vasküler oksidatif stres ise ana sebebi oluşturmaktadır.

-Vasküler oksidatif stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu ve antioksidan sistem arasındaki dengesizlikten oluşmakta ve ROS konsantrasyonunda artış ön plana çıkmaktadır. Sağlıklı koşullarda ROS mediyatörleri normal biyolojik aktivite gösterirken, seviyeleri arttığı zaman redox-duyarlı kan basıncı modülatörleri şeklinde davranarak patolojik sürecin oluşmasına katkıda bulunurlar (Kimura ve ark., 2005). Primer hipertansiyon hastalarında ve pek çok hipertansiyon hayvan modelinde ROS konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (Touyz, 2004; Montezano ve ark., 2015). Ayrıca bu artışın yanı sıra antioksidan kapasitede azalma gözlenmiştir (Zhou ve ark., 2006; Briones ve Touyz, 2010). Tüm bu veriler, oksidatif stresin primer hipertansiyon gelişiminde yer aldığını kanıtlamaktadır (Paravicini ve Touyz, 2006). ROS oluşturan enzimlerin genetik olarak eksik olduğu fare modelinde kontrol hayvanlarına göre daha düşük kan basıncı düzeyleri tespit edilmiştir (Gavazzi ve ark., 2006). Ek olarak, hipertansif sıçanların ve insanların izole vasküler düz kas dokularında ise ROS üretiminin arttığı gösterilmiştir (Touyz ve Schiffrin, 2001). Vasküler sistemdeki ROS enzimatik kaynakları başlıca NAPH oksidaz (NOX), ksantin oksidaz (XO) ve eşleşmemiş NOS enzimleri iken, mitokondri non-enzimatik kaynağı oluşturur (Touyz ve Briones, 2011).

Vasküler duvarda süperoksit anyonları enzimatik olarak özellikle NOX aktivitesi aracılığı ile oluşmakta ve vasküler hasar gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Touyz, 2004). Hipertansiyonda artmış NOX aktivitesine özellikle Ang II, endotelin-1 (ET-1) ve ürotensin-II (UT-II) katkıda bulunmaktadır. NOX'lar vazodilatasyona aracılık eden prostasiklin (PGI₂) sentezini azaltmaktadırlar. Ayrıca NOX-kaynaklı süperoksit anyonu, peroksinitrit anyonu oluşumuna neden olarak NO biyo-yararlanımında azalmaya neden

olmaktadır. Son olarak da oksidatif stres eNOS eşleşmemesine neden olmaktadır. Tüm bu faktörler aracılığıyla da hipertansiyon gelişimine katkıda bulunurlar (Lassegue ve Clempus, 2003).

XO, süperoksitlerin endotelial kaynağıdır. XO tarafından katalizlenmiş reaksiyonlar, oksijen azalımı aracılığı ile süperoksit oluşumuna neden olarak arteriyel tonusta artışa sebep olmaktadır (Laakso ve ark., 2004; Feairheller ve ark., 2009).

Mitokondri ise diğer bir ROS kaynağı olup, süperoksit oluşumu iki membran arasındaki alanda gerçekleştikten sonra sitoplazmaya taşınmaktadır (Han ve ark., 2003).

- Vasküler inflamasyon ve hipertansiyon

İnflamasyonun, hipertansiyonda eNOS aktivitesinde azalmaya neden olduğu ve ROS üretimini artırarak endotelial disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Endotelin hasar görmesi ise, anti-inflamatuvar özelliğini kaybedip pro-inflamatuvar özellik kazanmasına ve pozitif geri besleme ile durumun daha da kötüleşmesine neden olmaktadır. Yapılan çalışmaların bazılarında ise inflamasyonun, endotel disfonksiyonundan bağımsız olabileceği söylenmektedir. Bağışıklık ve kan hücrelerinin, vasküler ve perivasküler dokuya infiltre olarak vasküler düz kas hücrelerinde oksidatif stresi arttırabileceği; ekstraselüler matriks (ECM) yıkımına ve perivasküler fibroze neden olduğu savunulmaktadır (Schiffrin, 2013; Dinh ve ark., 2014).

- Endotel kaynaklı vazodilatör maddeler ve hipertansiyon

İlk defa izole tavşan aortunda, endotel hücrelerinin asetilkoline (ACh) karşı gösterdiği gevşeme yanıtı ile vazodilatör varlığı gösterilmiş olup; “endotel kaynaklı gevşetici faktör” olarak nitelendirilmiştir (Furchgott ve Zawadzki, 1980). Bu faktör NO olarak tanımlanmış olup; fizyolojik/patofizyolojik olarak özellikle kan basıncının ve vasküler tonusun düzenlenmesinde anahtar rol oynamakta olup, bu nedenle farmakolojik çalışmalarda önem kazanmıştır. Ardından endotel kaynaklı vazodilatasyonun sadece NO ile açıklanamadığı fark edilip, diğer faktörler araştırılmıştır ve ilerleyen zamanda da sadece vazodilatör ajanların değil endotelden salınan kontraktıl faktörlerin de vazomotor tonusun düzenlenmesinde etkili olduğu ve tüm bu faktörlerin bazı hastalık durumlarında ortaya

çıkan vasküler tonus değişikliklerine katkı sağladığı gösterilmiştir (Vanhoutte, 2009; Vanhoutte ve ark., 2009). Bu faktörlere ve hipertansiyonda oynadığı rollere kısaca değinecek olursak:

-NO: NO, vasküler sistemde endotelial NO sentaz (eNOS) aracılığı ile L-arjininden üretilmektedir ve vasküler düz kasa ulaşarak vazodilatasyonu gerçekleştirmektedir (R. C. Jin ve Loscalzo, 2010). Hipertansiyonda NO'nun üretiminde ve biyoyararlanımında azalma, hücresel etkilerinde bozulma gözlenmektedir. L-arjinin eksikliğinde eNOS, süperoksit anyonları ve bunların NO ile birleşiminden peroksinitrit üretmektedir. L-arjinin eksikliğinin in vivo olarak eNOS aracılığı ile NO üretimini sınırlandırıp sınırlandırmadığı hala tartışma konusu olmasına rağmen; L-arjinin desteği hipertansiyonda endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkide bulunmaktadır. Ayrıca asimetrik dimetil-L-arjinin (ADMA) gibi endojen analogları, L-arjininin spesifik membran taşıyıcısına yarışmalı olarak bağlanır ve inhibitör etki gösterir. ADMA, endotel hücrelerinde dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz-2 (DDAH-2) ile metabolize olmaktadır. Oksidatif stres ve Ang II uygulaması ile DDAH-2 aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. DDAH-2 geni susturulduğunda ise endotel aracılı vazodilatasyonda ve NO üretiminde azalma oluşmuştur. Endotel hücreleri, arjinazın özellikle arjinaz-2 formunu ekspresse etmektedirler. Arjinaz-2 ise L-arjinini, L-ornitin ve üreye dönüştürmektedir. Arjinaz-2, eNOS'un substratı için yarışmakta ve hipertansiyonda arjinaz aktivitesinde artış gözlenmektedir. Arjinaz-2'nin susturulması veya inhibisyonu gerçekleştirildiğinde; endotel aracılı vazodilatasyonu ve NO üretimini arttırdığı, oksidatif stresi ise azalttığı ve hipertansiyon gelişimini önlediği gösterilmiştir (Xu ve Touyz, 2006; Ryoo ve ark., 2008). eNOS ekspresyonunun azalması da NO üretimindeki azalmadan sorumlu olabilir, ancak endotel disfonksiyonunun kötüleştiği durumlarda eNOS ekspresyonu artış göstermektedir. Çünkü oksidatif stres, hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturmakta ve oluşan H_2O_2 , eNOS ekspresyonunu arttırmaktadır. Ancak artmış eNOS ekspresyonunun NO oluşturma gücü ve/veya NO biyoyararlanımı azalmıştır. NO oluşumundaki azalma eNOS eşleşmemesi yüzünden olabilmektedir ve eNOS'un eşleşmemesi süperoksit anyon kaynağı haline gelerek endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Tetrahidrobiopterin (BH_4) ise; eNOS'un aktivitesi için önemli bir kofaktör olup, endotel seviyelerinin azalması NO üretiminin azalmasından ve eNOS eşleşmemesinden sorumludur. BH_4 'ün

prekürsörünü veya direkt kendisini vermek, hipertansiyon hastalarında ve hayvan modellerinde endotel fonksiyonunu düzeltmektedir (Schulz ve ark., 2008). Hipertansiyon patogenezinde eşleşmemiş eNOS dışında NOX da reaktif oksijen radikallerinin (ROS) en önemli kaynağıdır. Süperoksit anyonlarının inaktivasyonunun sağlanması veya ROS'un ortamdan süpürülmesi, NO biyoyararlanımının artışında en önemli yollardan biridir (Sedek ve ark., 2009). NO aktivitesi ayrıca, çözünür guanilil siklaz (sGC) tarafından da düzenlenmektedir ve uyaranları hipertansiyon tedavisi için yeni yaklaşımlar sunmaktadır (Schmidt ve ark., 2009).

-Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF): EDHF aracılı vazodilatasyon hipertansiyonda kısmen de olsa NO biyoyararlanımındaki azalmadan kaynaklanan endotel disfonksiyonunu kompanse edebilmektedir. Ancak endotel kaynaklı hiperpolarizasyonda azalma özellikle de hipertansiyonda arteriyel disfonksiyona neden olmaktadır. PGI₂'leri de içeren araşidonik asit metabolizması ürünleri, H₂O₂, potasyum iyonları ve C-natriüretik peptid gibi farklı pek çok faktör EDHF aracılı vazodilatasyonu sağlamaktadır. EDHF sinyal yolağı kimyasal olmayıp; hücreler arası sıkı bağlantılarla negatif yükü endotelden düz kasa ileterek, potasyum kanallarından potasyumun dışarı verilmesini sağlayıp hiperpolarizasyona neden olmaktadır (Feletou ve Vanhoutte, 2009). Ayrıca hayvan çalışmalarında kalsiyum aracılı potasyum kanallarının (KCa) yokluğu, kan basıncında yükselmeye ve EDHF aracılı vazodilatasyon yanıtında bozulmaya neden olmaktadır (Kohler ve ark., 2010). H₂O₂, hem KCa kanalları ile hiperpolarizasyon yapmakta hem de inositol-trifosfat (IP₃) aracılı kalsiyum salınımına neden olarak endotelial kalsiyum sinyalizasyonunu arttırmaktadır. Bu yüzden hipertansiyon tedavisinde kullanımı düşündürücüdür (Garry ve ark., 2009). Araşidonik asit metabolitlerini oluşturan lipoksijenaz (LOX) enzimlerinden endotelde oluşan 12-LO ve 15-LO, vazodilatasyonu sağlayan lökotrienleri oluştururken, 5-LO'dan oluşan lökotrien vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Bu yüzden LOX inhibisyonunun kan basıncına katkısı tartışmalıdır. Diğer bir araşidonik asit metabolitlerini oluşturan enzim ise sitokrom P450 (CYP450) olup, endotelde bulunan türleri 4A, 4C ve 4J'dir. 4A'dan temel olarak kasıcı bir ajan olan 20-Hidroksieikosatetranoid asit (20-HETE) oluşur. Hipertansiyon patogenezinde rolü olduğu ve NO biyoyararlanımını azalttığı gösteriştir. Öte yandan diğer enzimlerden kaynaklanan eikozanoidler vazodilatör etkiye sahiptirler (Chawengsub

ve ark., 2009). Yine de potasyum kanalları bakımından; LOX ve CYP450 enzimlerinin fonksiyonlarını arttırıcı polimorfizmlerinin hipertansiyon riskini azaltıcı, azaltıcı polimorfizmlerinin ise hipertansiyon riskini arttırıcı hedef olmasının kayda değer olduğu belirtilmektedir (Kohler, 2010).

-Endotel kaynaklı kasıcı faktör (EDCF): EDCF'ler özellikle hipertansiyon gelişimini EDHF'lerin tam tersi etki göstererek tetikleyen faktörlerdir. Sağlıklı insanlarda EDCF'ler, EDHF ve NO ile denge halindeyken hipertansiyonda ön plana çıkarlar. Ancak hipertansiyonda ön plana çıkmaktadırlar. Endotel hücrelerinin aktivasyonu sonucu hücre içi kalsiyum artışıyla birlikte tetiklenen, hücre membranı fosfolipidlerinden fosfolipaz A₂ (PLA₂) aracılığı ile oluşan araşidonik asit metabolitleri EDCF'ler olarak anahtar rol oynamaktadırlar (Tang ve ark., 2007). Araşidonik asidi metabolize eden siklooksijenazların (COX), 1 ve 2 olmak üzere iki izoformu var olup prostanooidlerin oluşumuna aracılık etmektedirler. Endotelden salınan prostanooidler vasküler düz kasa ulaşp reseptörlerine bağlanarak hücre içi kalsiyum seviyelerini arttırmaktadırlar. Primer hipertansiyonda COX'un ekspresyonu, mRNA ve protein düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (Tang ve Vanhoutte, 2008).

-Endotelin 1 (ET-1): Endotelden üretilen diğer bir kontraktıl mediyatör ise endotelinlerin başlıca üyesi olan ET-1'dir. ET-1, ETA ve ETB olmak üzere iki reseptörü üzerinden etki göstermektedir. ETA reseptörü, vasküler düz kas üzerinde bulunmaktadır ve vazokonstriktör etkisini ROS üzerinden göstermektedir. ETB reseptörleri ise, ETB1 ve ETB2 olmak üzere iki alt tipten oluşmaktadır. ETB2 reseptörü vasküler düz kas üzerinde bulunup vazokonstriksiyonu tetiklerken, ETB1 reseptörü ise endotel üzerinde yer alır ve NO aracılı vazodilatasyona aracılık eder. Yapılan çalışmalarda özellikle primer hipertansiyonun ilk evresinde ET-1 aracılı vazokonstriksiyonun arttığı, ETB aracılı NO üretiminde azalma olduğu ve NO biyoyararlanımında azalma olduğu gösterilmiştir (Kowalczyk ve ark., 2015; Schiffrin, 2018).

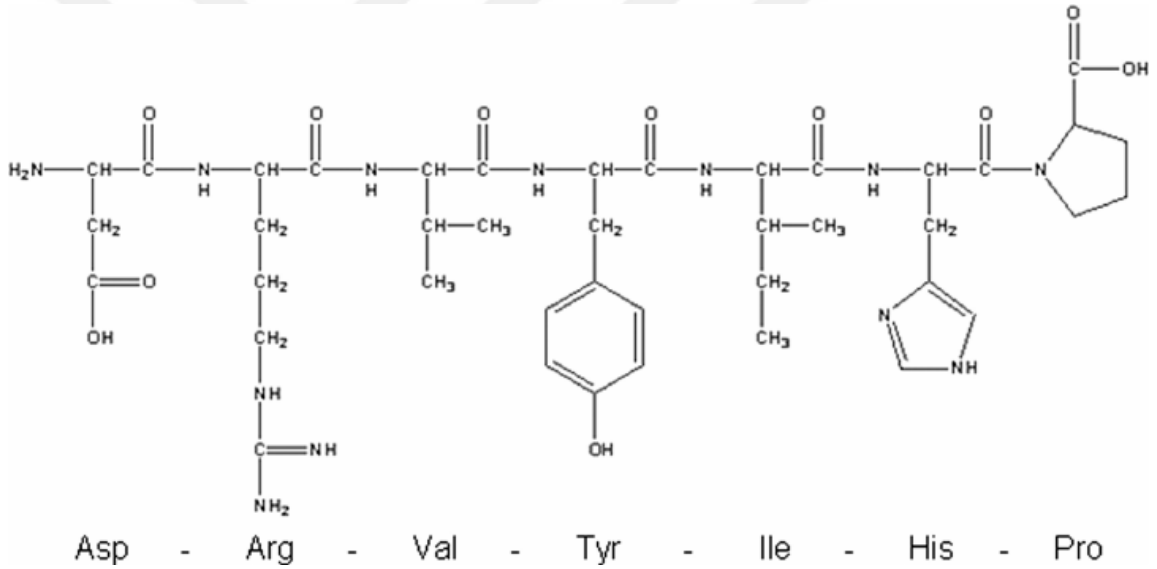
-Ürotensin II (UT-II): UT-II endotelden salınan vazoaktif bir mediyatör olup, reseptörü vasküler düz kas üzerinde bulunmakta ve vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Özellikle primer hipertansiyonda konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (Watanabe ve ark., 2006; Watanabe ve ark., 2009; H. Peng ve ark., 2013).

- Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

RAAS, kan basıncının ve kan hacminin düzenlenmesinde oldukça önemli bir mekanizmadır. Renin böbrekten salınan proteolitik bir enzim olup, ilk başta pro-renin olarak sentezlenmekte ve karaciğerde üretilen anjiyotensinojenin anjiyotensin I (Ang I)'e dönüşümünü sağlamaktadır. Ang I ise herhangi bir vazoaaktif özelliği olmasa da, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığı ile Ang II'ye çevrilmesi açısından önem taşır. Ang II'nin insanlarda, AT1 ve AT2 olmak üzere iki tip reseptörü olduğu kanıtlanmıştır ve etkilerinin büyük bir çoğunluğunu AT1 reseptörü ile oluşturduğu da gösterilmiştir. AT1, G-proteini ile eşleşen 359 aminoasit içeren bir reseptördür (Cain ve Khalil, 2002; Becher ve ark., 2011). Ang II, AT1 reseptörüne bağlandığı zaman; vasküler düz kas kasılmasını ve NE salınımını arttırarak santral ve periferik sinir sistemlerinde sempatik sinir aktivitesinin uyarılmasını, vazopressin salınımını, aldostoren sentezini sağlamaktadır. Ayrıca böbrekte özellikle de efferent arteriyol ve vaza rekta olmak üzere renal vazokonstriksiyona, renal kan akımının azalmasına ve renal vasküler direncin artışına neden olmaktadır (Cody, 1997). Ayrıca proksimal tübüller üzerine direkt etki ederek doğrudan, aldosteron salgısı aracılığıyla ise dolaylı olarak sodyum geri emilimini uyarmakta ve tübüloglomerüler geri besleme cevabının duyarlılığını da arttırmaktadır (Atlas, 2007). Ang II'nin diğer önemli etkisi ise NOX'ların aktivasyonuna neden olarak vasküler sistemde ROS oluşumunu arttırmak ve sitokin ekspresyonunda artışa neden olmaktadır (Duprez, 2006). AT2 reseptörü ise, AT1'in tam tersi etki göstermekte ve vazodilatasyona neden olmaktadır (Kaschina ve Unger, 2003). Sistemik RAAS dışında; damarların, kalbin ve böbreğin de lokal RAAS'ı bulunmaktadır (Saxena ve ark., 2018). Primer hipertansiyonda RAAS'ın rolü karışıktır. Primer hipertansiyonlu hastaların %20'sinde renin aktivitesinde artış gözlenmektedir. Hipertansiyonun erken evresinde ise, yüksek renin seviyelerinin sebebi artan sempatik sinir sistemi aktivitesi olabilir (Takahashi ve ark., 2011; Moon, 2013). RAAS'ın Ang II'ye tam ters etki gösteren çok daha yeni keşfedilmiş mediyatörlerinden biri ve bizim çalışmamızın da konusu olan Ang (1-7) ise bir sonraki başlıkta anlatılmıştır.

2.2. Anjiyotensin (1-7)

Ang (1-7) ilk olarak, 1988 yılında Ang I'in yıkım ürünü olarak beyin sapında keşfedilmiştir (R. A. Santos ve ark., 1988). ACE klasik bilinen bir enzim olarak; Ang I'den Ang II oluşturmakla birlikte, Ang (1-7)'yi Ang (1-5) gibi inaktif peptidlere dönüştürmektedir. Bir heptapeptid olan Ang (1-7)'nin fizyolojik sınırların çok üzerindeki konsantrasyonlarda Ang II reseptörü olan AT1'i aktive ettiği gösterilerek, yeni RAS yolağının ilk elemanı olarak tanımlanmıştır. ACE2 enzimi ile Mas reseptörü bilinmeden önce Ang (1-7) molekülünün oluşumundan fizyolojik etkilerine kadar hiçbir rolü bilinmemiştir (Bader, 2013) (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Ang (1-7)'nin kimyasal yapısı

2.2.1. Anjiyotensin (1-7) Oluşumu ve Metabolizması

Farmakokinetik çalışmalar; insanlarda Ang (1-7)'nin yarılanma ömrünün yaklaşık yarım saat gibi kısa bir süre olduğunu göstermiştir. Subkutan enjeksiyonuyla ise peptid çok çabuk kana karışarak, yaklaşık bir saat içinde maksimum noktaya ulaşmaktadır. Ang (1-7)'nin sıçan plazmasında yarılanma ömrü ise sadece 9 saniyedir (Petty ve ark., 2009). Şekil 2.3.'te RAS kaskadını görmekteyiz.

-Sentezi

Ang (1-7)'nin sentezini sağlayan 5 adet enzim bulunmaktadır.

- Neprilysin 24.11/Nötral endopeptidaz (NEP)

1992 yılında keşfedilen bir enzim olan NEP, Ang I'den Ang (1-7) oluşumuna neden olmaktadır. NEP; Ang I'den direkt olarak Ang (1-7) oluşumuna neden olmakla birlikte koyun renal proksimal tübül membranlarında Ang II'yi de Ang (1-4) ve Ang (3-4)'e dönüştürebilmektedir (K. Yamamoto ve ark., 1992; Shaltout ve ark., 2007).

- Timet Oligopeptidaz 24.15 (TOP, THOP)

TOP; Ang I'den direkt olarak Ang (1-7) oluşumunu sağlamakla birlikte, inhibisyonunun Ang (1-7)'nin oluşumunu tamamen engellemediği gösterilmiştir (Chappell ve ark., 2000).

- Prolil Oligopeptidaz 21.26 (POP)

İlk olarak 1971 yılında insan uterusunda keşfedilen POP enziminin; sadece oksitosinin ve bradikininin prolin sonrası bağını yıkmayıp Ang II'den Ang (1-7) oluşumuna da neden olduğu bulunmuştur (Koida ve Walter, 1976). Ardından yapılan çalışmalarda da SHR'lerde Ang I'den Ang (1-7) oluşturduğu da gösterilmiştir (Yamada ve ark., 1998).

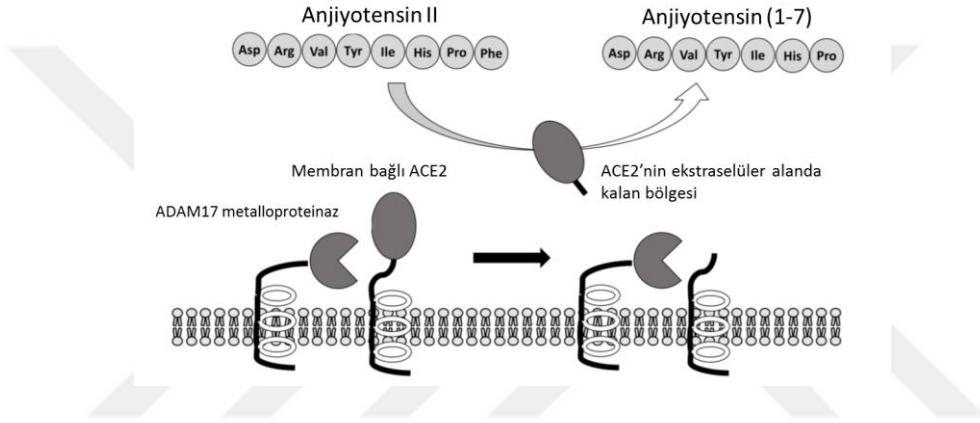
- Prolilkarboksipeptidaz (PRCP)

PRCP, Ang II'nin direkt olarak Ang (1-7)'ye parçalanmasını sağlayan enzimdir (Skidgel ve Erdos, 1998).

- Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2)

2000 yılında ACE2'nin keşfiyle birlikte RAS yolağı yeni bir özellik kazanmıştır (Donoghue ve ark., 2000). ACE2, ACE'in katalitik bölgesi ile %42 sekans benzerliği göstermektedir ancak ACE inhibitörlerine duyarlıdır. ACE2; direkt olarak Ang II'yi Ang (1-7)'ye de dönüştürebildiği gibi, dolaylı yoldan da Ang (1-7) oluşumunu sağlamaktadır. Dolaylı yoldan ise Ang I'in Ang (1-9)'a dönüşümünü sağlar, ardından Ang (1-9) ACE aracılığı ile Ang (1-7)'yi oluşturur. ACE2, substrat olarak Ang II'yi Ang I'e nazaran 400

kat fazla tercih etmektedir (Vickers ve ark., 2002). Ancak ACE2; Ang (1-9), Ang (1-7) ve des-Arg bradikinine karşı peptidaz aktivitesi göstermemektedir (Tipnis ve ark., 2000; Vickers ve ark., 2002). N-terminal ekstraselüler katalitik bölge, transmembran segmenti ve kısa bir C-terminal intraselüler kuyruktan oluşan ACE2, ADAM metalloproteinaz bölge 17 (ADAM17) gibi çeşitli metalloproteinazlarla koparılarak enzimatik olarak aktif olan hücrenin ekstraselüler alanında kalan çözünür formu oluşur (Şekil 2.2.) (Donoghue ve ark., 2000).



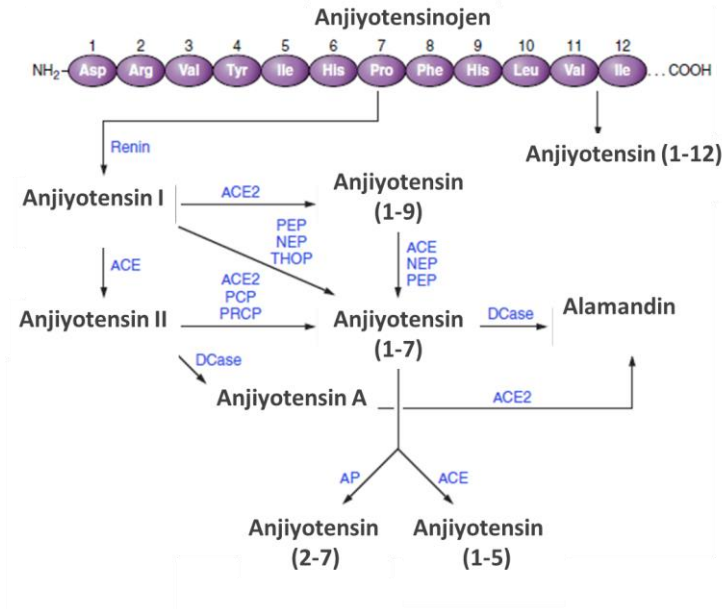
Şekil 2.2. ACE2'nin aktifleşmesi

ACE2 başlıca renal damarlarda, podositlerde ve proksimal tübül epitel hücrelerinin apikal membranlarında ACE ile birlikte lokalize olmakla birlikte; endotelde, vasküler sistem düz kas hücrelerinde, akciğerde, karaciğerde, santral sinir sisteminde ve bağırsaklarda da eksprese olmaktadır (Kuba ve ark., 2005; Paizis ve ark., 2005; Durand ve ark., 2016). ACE2 yokluğunda Ang II'nin kardiyak dokuda birikiminden kaynaklı ciddi bir kardiyak disfonksiyonun olduğu, fazladan eksprese edildiği zaman ise kardiyak hipertrofi ve fibrozisi engellediğinin gösterilmesi ile birlikte oldukça önemli bir kompensatuvar enzim olduğu keşfedilmiştir (Crackower ve ark., 2002; Huentelman ve ark., 2005). Ayrıca ACE2 yokluğunda renal NOX aktivitesinin ve pro-inflamatuvar sitokinlerin arttığı, rekombinant ACE2 uygulaması ile inflamasyon, oksidatif stres ve artmış kan basıncının düştüğü ve Ang (1-7) seviyesinin artıp Ang II seviyesinin ise azaldığı bulunmuştur (C. X. Liu ve ark., 2011; Wysocki ve ark., 2014; H. Y. Jin ve ark., 2015).

-Yıkımı

- Alamandin

2013 yılında biyolojik olarak aktif bir anjiyotensin molekülü olan Alamandin keşfedilmiştir. Ang (1-7) pozisyon 1'indeki Asp ile Ala'nın yer değiştirmesiyle oluşmuştur. Alamandin, Ang (1-7)'den Asp rezidüsünün dekarboksilasyonu (DE) ile oluşabilmektedir. Bilinen RAS reseptörlerine bağlanamamaktadır. Reseptörü, Mas ile ilişkili G-proteini ile eşleşen reseptör D (MrgD)'dir. MrgD reseptörü; spesifik Mas reseptörü inhibitörü A779 ile inhibe olmamakla birlikte, diğer bir Mas reseptörü inhibitörü olan (D-Pro⁷)-Angiotensin I/II (1-7) ve AT2 reseptör blokörü PD123,319 ile inhibe olabilmektedir. Alamandin reseptörü MrgD, Ang (1-7) reseptörü ile endotel hücrelerinde birlikte lokalize bulunmaktadır. Alamandin reseptörüne bağlandığı zaman Ang (1-7) gibi NO üzerinden vazodilatör etki göstermektedir. Ayrıca AMPK'ın da alamandin aracılı vazodilatasyonda önemli rol oynadığı söylenmektedir. Ancak alamandinin Ang (1-7)'den farklı olarak vazokonstiktör etki gösterdiği de bulunmuştur (Qaradakhi ve ark., 2016).



Şekil 2.3. RAS kaskadı

2.2.2. Anjiyotensin (1-7) Çalışmalarında Kullanılan Farmakolojik Yaklaşımlar

ACE2/Ang (1-7)/Mas sinyalizasyonunu çalışmak için çok çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır.

NO üretimini ve salınmasını uyarmak için Mas reseptör agonistleri olarak; Ang (1-7), siklik Ang (1-7), CGEN 856, CGEN 856S, CGEN 861, AVE 0991, NorLeu3-A(1-7) kullanılmaktadır. AVE 0091; selektif Mas agonisti olup Mas reseptörüne bağlanma duyarlılığı oldukça yüksektir ve Ang (1-7) ile spesifik bağlanma bölgesine bağlanabilmek için yarışır (Wiemer ve ark., 2002). Çok fazla agonisti olmasına rağmen, D-Ala⁷-Ang (1-7) (A779) ve D-Pro⁷-Ang (1-7) olmak üzere iki tane antagonisti bulunmaktadır. A779; Mas reseptörüne yüksek bağlanma afinitesi gösterirken, AT1 ve AT2 reseptörlerine bağlanma durumu ihmal edilebilir düzeydedir. D-Pro⁷-Ang (1-7)'nin ise farmakolojik özellikleri tam bilinmemekle birlikte; 10 µM düzeyinde A779 ile aynı etkiyi gösterdiği bulunmuştur, AT1 ve AT2 reseptörlerine bağlanma afinitesi ise düşüktür (R. A. Santos, Haibara, ve ark., 2003; R. A. Santos, Simoes e Silva, ve ark., 2003). Peptid olmayan Mas ligandı agonistler ise AR234960, AR244555 ve nöropeptid FF (NPFF)'tir. Ancak bunlar Ang (1-7)'nin efektif olmadığı başka yolları aktifleştirmektedirler (Rodgers ve ark., 2003; Ferreira ve ark., 2007; Kluskens ve ark., 2009; Savergnini ve ark., 2013; Karnik ve ark., 2015; Aboye ve ark., 2016). Ang (1-7)'nin sindirim enzimlerince aktivitesi önlenmeden oral olarak kullanılabilmesi için ise hidroksipropil-siklodekstrin/Ang (1-7) [HPβCD-Ang (1-7)] geliştirilmiştir (Lula ve ark., 2007). Ayrıca araştırmaları süren siklik Ang (1-7), Ang (1-7)'ye nazaran enzimatik hidrolize daha dirençlidir (Marques ve ark., 2011). Bunların haricinde Mas agonisti olarak rekombinant insan ACE2'si kullanılabilir. Ayrıca dengeyi klasik olmayan RAS yolağına (ACE2/Ang (1-7)/Mas) kaydırabilmek için diminazen aseturat (DIZE) gibi ACE2 aktivatörleri de kullanılmaktadır (Hernandez Prada ve ark., 2008; Haschke ve ark., 2013).

Farmakolojik yaklaşımların haricinde hem ACE2 hem de Mas reseptörünün ekspresyonunun arttırıldığı veya azaltıldığı genetik modeller de kullanılmaktadır.

2.2.3. Anjiyotensin (1-7) Reseptörleri ve Sinyalizasyonu

Ang (1-7)'nin bağlanabildiği; Mas, AT2 ve MrgD olmak üzere 3 tip reseptörü bulunmaktadır. Mas reseptörü kalp, böbrek, vasküler (endotel), beyin, testis ve adrenal dokularda eksprese olmaktadır (Bader, 2013). MrgD reseptörünün ise, Mas reseptörü ile lokalize bulunduğu gösterilmesinden sonra Mas reseptörünün olduğu her yerde bulunduğu gösterilmiştir (Schleifenbaum, 2019). AT2 reseptörü fetal dokularda yaygın bir şekilde eksprese olmakla birlikte, ekspresyonu doğumdan sonra oldukça ciddi şekilde düşmektedir. AT2 reseptörünün düşük düzeylerde de olsa beyin, kalp, böbrek, miyometriyum, ovaryum, vasküler dokularda eksprese olduğu gösterilmekle birlikte; patolojik koşullarda ekspresyonunun arttığı bilinmektedir (Kaschina ve Unger, 2003).

Ang (1-7)'nin bağlandığı temel reseptör Mas reseptörü olup, düşük afinite ile de olsa AT2 reseptörüne de bağlandığı gösterilmiştir. Ang (1-7)'nin ayrıca Mas yoksunu olup MrgD reseptörü transfekte edilen hücrelerde NO üretimine neden olduğu için MrD reseptörü aracılığı ile de etki gösterdiği keşfedilmiştir (Karnik ve ark., 2015).

Ang (1-7) aracılığıyla aktive olan Mas reseptörü pek çok sinyal yolağını içermektedir. Bunlar; fosfolipaz A2 aktivasyonu, kalsiyum-bağımsız NOS aktivasyonu, fosfatidilinositol 3-kinaz/Akt, MAP kinaz, RhoA ve cAMP/PKA yolağıdır (Lopez Verrilli ve ark., 2012). Mas reseptörünün; Gas, Gai, Gaq ve Ga12/13 ile de eşleştiği gösterilmiştir. Bu durumun Mas reseptörünün farklı ligandlarla farklı sinyal yollarını aktive etmesinden kaynaklı olabileceği söylenmektedir. Ang (1-7)'nin AT2 ve MrgD reseptörlerine bağlanması ile, kalsiyum-bağımsız NOS'un ve Gi/o aracılı cAMP sinyalinin aktifleştiği gösterilmiştir (Bikkavilli ve ark., 2006). Öte yandan AT2 yoksunu hayvanların aortlarında Ang (1-7) aracılı vazodilatasyon cevabının değişmemesinden yola çıkılarak, Ang (1-7)'nin vazodilatasyon etkisinde AT2'nin rolü olmadığı da söylenmektedir. Bu görüşe göre; AT2 yoksunu hayvan aortlarında AT2 reseptör antagonisti PD123,319 kullanınca Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtındaki azalma gözlenmesinin nedeni, PD123,319 aslında Ang (1-7) yıkım ürünü olan alamandinin kendi reseptörü MrgD'ye bağlanmasını engellediği için ortaya çıktığını savunulmaktadır (Lautner ve ark., 2013). Ancak bu savın doğruluğu henüz netlik kazanmamıştır.

Ayrıca AT1 ve Mas reseptörlerinin heterodimer etkileşime girdikleri, bunun sonucunda da AT1 sinyalizasyonunun değiştiği bulunmuştur (Villela ve ark., 2015). Mas reseptörünün AT1 reseptörünün fizyolojik antagonisti olduğu ve buna bağlı olarak Ang II yanıtlarının değiştiği; Ang (1-7)/Mas sinyalinin Ang II aracılı etkileri baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca Mas reseptörünün bradikinin B2 reseptörü ile etkileşimde bulunduğu ve vazodilatasyon cevabını potansiyelize ettiği de bilinmektedir (Cerrato ve ark., 2016). Bunun yanı sıra Mas reseptörünün G proteinlerinden bağımsız olarak “scaffold” proteinleri ile etkileşimi gösterilerek, G proteini aracılı ikincil habercilere bağlı kalmadan yolların etkileşimini nasıl sağladığına dayalı çalışmalara dayanak oluşturmuştur (Tirupula ve ark., 2015).

2.2.4. Anjiyotensin (1-7)’nin Kan Basıncını Düzenleme Mekanizmaları

Ang (1-7), kan basıncını 3 sistem üzerinden düzenlemektedir. Bunlar; nöral, vasküler ve renal sistemdir.

- **Vasküler Sistem Üzerine Etkileri**

-Vasküler tonus: Kan damarları, Ang (1-7)’nin olduğu ve etkilediği çok önemli alanlardır. Çeşitli vasküler yataklarda endotel aracılı gevşemeye neden olduğu gösterilen Ang (1-7), endotel hücrelerinde üretilip metabolize edilmektedir (D. M. Silva ve ark., 2011). Damar çapına ve damar yatağının bulunduğu bölgeye göre Ang (1-7), çeşitli mekanizmalarla vazodilatör etki göstermektedir. ACE2/Ang (1-7)/Mas yolu; PGI₂, NO ve EDHF salınımına neden olarak vazodilatasyonu sağlamaktadır (Porsti ve ark., 1994; L. Fernandes ve ark., 2001; Heitsch ve ark., 2001). İzole tavşan afferent arteriollerinde Ang (1-7)’nin; EDHF, NO ve COX ürünleri aracılığı ile vazodilatasyona neden olduğu bulunmuştur (Y. Ren ve ark., 2002a). Bazı damar yataklarında ise vazodilatasyona NO’nun aracılık ettiği, prostaglandinlerin ise görev almadığı gösterilmiştir (Dharmani ve ark., 2007; Gu ve ark., 2014). İnsanlarda yapılan çalışmalarda normotansif ve primer hipertansiyona sahip insanlarda Ang (1-7)’nin NOS-bağımsız bir yolak aracılığı ile vazodilatasyona neden olduğu ileri sürülmüştür (Sasaki ve ark., 2001). Ek olarak hipertansif insanlarda Ang (1-7)’nin renal vazodilatasyona neden olması düşük sodyum alımı ile engellenmektedir. Bu da Ang (1-7) aracılı renal vazodilatasyonunun RAS

aktivasyonu ile kontrol edildiğini bize göstermektedir (van Twist ve ark., 2013). Köpek koroner arterlerinde ise Ang (1-7) aracılı vazodilatasyonun direkt ve indirekt olarak (bradikininin vazodilatör etkisini potansiyelize ederek veya Ang II'nin etkilerini bloklayarak) gerçekleştiği bulunmuştur (P. Li ve ark., 1997). Sığır koroner arterlerinde Ang (1-7) aracılı vazodilatasyona NO aracılık ederken, domuz koroner arteri gibi farklı türlerin koroner arterlerinde ise Ang (1-7)'nin sadece bradikininin vazodilatör etkisini arttırarak vazodilatasyona aracılık ettiği gösterilmiştir (Gorelik ve ark., 1998). Ang (1-7)'nin bradikininin vazodilatör etkisini, COX ve PI3K-Akt-eNOS-cGMP yolları üzerinden arttırdığı da gösterilmiştir (L. Fernandes ve ark., 2001). Ek olarak; Ang (1-7)'nin bradikininin aracılı gevşemeyi arttırıcı etkisinde Mas reseptörünün yanı sıra ACE aktivitesinin lokal olarak düzenlenmesinin de rolü olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada Ang (1-7)'nin bradikininin yıkılmasını önlediği ve ACE aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir (P. Li ve ark., 1997). Pek çok çalışma ile Ang II aracılı vazokonstriksiyonu inhibe ettiği de saptanmıştır. Bu inhibisyonu, AT1 reseptörünü bloke ederek veya ACE'yi baskılayarak yaptığı söylenmektedir (Mahon ve ark., 1994; Deddish ve ark., 1998).

-Vasküler inflamasyon ve oksidatif stres: Vasküler inflamasyon ve oksidatif stresin hipertansiyon patogenezinde rol aldığı bilinmektedir. Klasik RAS yolağı (ACE/Ang II/AT1) özellikle NOX'lar üzerinden ROS üretimi ve proinflamatuvar sitokin aktivasyonu ile patogeneze başlangıcına ve sürecine eşlik etmektedir (Griendling ve ark., 2000). ACE2/Ang (1-7) yolağı ise inflamasyonun baskılanmasında ve oksidatif stresin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır. ACE2/Ang (1-7) yolağı aktivasyonunun; hipertansif sıçanların bozulan endotel fonksiyonunu oksidatif stresi azaltarak iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca bu yolaktaki inhibisyonun, Ang II aracılı aortik inflamatuvar sitokin ve kemokin ekspresyonunu, NOX ve ROS üretimini dramatik olarak arttırdığı bulunmuştur. ACE2 ekspresyonundaki artış veya Ang (1-7) uygulanması ile aortlardaki NOX aktivasyonu, ROS oluşumu ve plazma Ang II/Ang (1-7) seviyeleri azalmıştır (Fraga-Silva ve ark., 2013; Lo ve ark., 2013). Damarlarda klasik RAS yolağı aktivasyonu, ROS üretiminin artmasına ve sonucunda nükleer faktör- κ B (NF- κ B) transkripsiyonunda artışa neden olmaktadır. Ang (1-7) infüzyonu, sıçan serebral arterlerinde NF- κ B aktivitesinin ve oksidatif stresin azalmasına neden olmuştur (T. Jiang ve ark., 2012). Endotel hücre inflamasyonunun oluşumunda monositlerin vasküler endotel hücrelerine

adezyonu da rol almaktadır. Ang (1-7) hasarlanmış arterlerde, monosit adezyonunun ve süperoksit anyon üretiminin azalmasına neden olmaktadır (Ohshima ve ark., 2014).

-Vasküler proliferasyon ve hipertrofi: Klasik RAS yolağının (ACE/Ang II/AT1); vasküler düz kas hücre büyümesi, farklılaşması ve proliferasyonu aracılığı ile vasküler hipertrofi ve yeniden modellenmede rol aldığı bilinmektedir. ACE2/Ang (1-7) sinyalizasyonu ise, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve vasküler hipertrofiyi baskılamaktadır. ACE2 yokluğu, vasküler proliferasyona ve düz kas hücre göçünde artışa neden olurken; ACE2'nin fazla ekspresyonu vasküler proliferasyonu ve hipertrofiyi inhibe ederek aortik duvar kalınlaşmasını önlemektedir (Strawn ve ark., 1999; Mehta ve Griendling, 2007; Zhong ve ark., 2010; H. Y. Jin ve ark., 2012; Patel ve ark., 2012). İnsan rekombinant ACE2'si kullanılarak; vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve yeniden modellenmesinin anahtar yolağı olan Janus kinaz 2 (JAK2)/ Transkripsiyon 3 'ün sinyal transdüseri ve aktivatörleri (STAT3)'nin inhibe olduğu gösterilmiştir (Zhong ve ark., 2010; Zhong ve ark., 2011; Song ve ark., 2013). Aktin-bağlayıcı protein olan profilin-1'in; aktin polimerizasyonunu ve sitoskelet yeniden modellenmesini düzenleyerek, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve vasküler patoloji ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. ACE2 fazla ekspresyonunun profilin-1 ekspresyonunu ve ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz 1/2 (ERK1/2)/ Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolağını baskıladığı bulunmuştur (H. Y. Jin ve ark., 2012). Ang (1-7)'nin, Ang II ve platelet-kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) aracılı uyarılmış vasküler düz kas hücre proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Ang II reseptör blokörlerinin vasküler media tabakasının kalınlığında artış saptanan SHR aortlarında vasküler hipertrofiyi azalttığı, ayrıca vasküler Ang (1-7) ve ACE2 seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir (Strawn ve ark., 1999; Igase ve ark., 2005).

- Nöral Sistem Üzerine Etkileri

ACE2/Ang (1-7) yolağının beyin kardiyovasküler fonksiyonlarının düzenlendiği bölgelerinde de bulunduğu gösterilmiştir. Bu bölgeler; nükleus traktus solitarius (NTS), beyin sapında kaudal ventrolateral medulla (CVLM) ve rostral ventrolateral medulla (RVLM), hipotalamusta paraventriküler nükleus (PVN) ve arkuat nükleus (ARC)'dir. Mas reseptörünün de bu beyin bölgelerinde varlığı gösterilmiştir (Becker ve ark., 2007).

Bu bölgelerde saptanan Ang peptidlerinin kaynağı ile ilgili olarak yapılan çalışmalardan bazıları bu peptidlerin lokal olarak sentez edildiğini savunurken, bazıları da sistemik dolaşım kaynaklı oldukları üzerinde durmaktadır (Uijl ve ark., 2018). Ang (1-7)'nin santral sinir sistemine uygulanması Ang II'nin tersine; kan basıncını düşürmekte, kardiyak ve renal sempatik tonusu azaltmakta, kalp hızı ve barorefleks duyarlılığında parasempatik tonusu ön plana çıkarmaktadır. Ang (1-7)'nin kan basıncını etkileyen bu düzenleyici etkilerine Mas reseptörü aracılık etmektedir (Diz ve ark., 2011; Garcia-Espinosa ve ark., 2012; P. S. Guimaraes ve ark., 2014). Ek olarak sempatik kardiyovasküler kontrolün sağlanmasında görevli RVLM ve PVN'de ACE2'nin fazla ekspresyonu, hipertansif sıçanlarda kan basıncını düşürmüştür (Yamazato ve ark., 2007). Ang (1-7), normotansif ve hipertansif sıçanların hipotalamuslarından, presinaptik NE salınımını azaltmaktadır. Bu azalma, Mas ve AT2 reseptörleri üzerinden bradikinin ve NO salınım mekanizması aracılığı ile gerçekleşmektedir (Gironacci ve ark., 2004). Mas reseptör yoksunu farelerin dinlenim kan basınçlarında artış ve barorefleks duyarlılıklarında azalma bulunmuştur (de Moura ve ark., 2010). Ang (1-7)'nin santral etkileri, kompleks ve bölgeye özeldir. Örneğin; NTS, CVLMM veya anterior hipotalamusa Ang (1-7) uygulanması, Ang II ile paralel olarak bradikardik etki gösterir. Ancak araştırmalar bu iki peptidin farklı yollar üzerinden baskılayıcı yanıt oluşturdıklarını söylemektedir. PVN veya RVLM'ye Ang (1-7) uygulanması; kan basıncını ve sempatik sinir aktivitesini arttırmaktadır. Ayrıca bu etkide glutamate salınımını arttırıp, gaba ve glisin salınımını azaltarak; eksitator uyarıya neden olmaktadır (R. A. S. Santos ve ark., 2018; Miller ve Arnold, 2019).

- Renal Sistem Üzerine Etkileri

Böbrek nefronlarında da tanımlanan Ang (1-7), kan basıncının ve hidroelektrik dengenin düzenlenmesinde böbrek üzerinden de etki gösterir (R. A. S. Santos ve ark., 2018). Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda idrar artışı ile sistemik Ang (1-7) seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu; hipertansif insanlarda ise Ang (1-7) sentezinin azaldığının bir göstergesi olan idrar Ang (1-7) atılımında azalmanın ve bu durumun kan basıncı artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ferrario ve ark., 1998). Tavşan renal damarlarında, Ang (1-7)'nin Mas-bağımlı ve NO aracılı afferent arteriyol dilatasyonu yaptığı bulunmuştur (Y. Ren ve ark., 2002b). İnsanlarda yapılan çalışmalarda, Ang (1-7)

infüzyonunun renal vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir (van Twist ve ark., 2013; Van Twist ve ark., 2014). Global olarak Mas reseptör yokluğunda, vasküler direncin arttığı ve renal kan akımının azaldığı bulunmuştur (Botelho-Santos ve ark., 2012). Normotansif ve hipertansif sıçanlarda, Ang (1-7)'nin diürez ve natriüze neden olduğu gösterilmiştir (DelliPizzi ve ark., 1994).

Literatürde yapılan çoğu çalışmada; Ang (1-7)'nin renal sistem üzerinde vazodilatör, natriüretik ve diüretik etkide bulunduğu söylene de özellikle in vivo çalışmalarda farklı sonuçlar da bulunmaktadır. Su yüklemesi yapılan sıçan ve farelerde, Ang (1-7)'nin AT1 reseptörü aracılığı ile anti-diüretik etki gösterdiği bulunmuştur (Baracho ve ark., 1998). Farklı sonuçların; cins, tür, nefron segmenti, hücre tipi farklılıkları veya reseptör etkileşimleri sebebiyle elde edilebileceği vurgulanmaktadır. Böbrek patolojilerinde Ang (1-7)'nin; proteinüri, lipid birikimi, renal inflamatuvar ve oksidatif stres seviyelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (J. Mori ve ark., 2014; Kangussu ve ark., 2019). Ang (1-7), distal ve proksimal tübüllerde ve kalın çıkan Henle kulbunda sodyum taşınımını etkileyerek natriüze neden olmaktadır (Dibo ve ark., 2019). Mas yoksunu farelerde ise; idrar hacmi ve fraksiyonel sodyum atılımının azaldığı ve beraberinde mikroalbuminüri görüldüğü belirtilmiştir (Pinheiro ve ark., 2009).

2.3. Hipertansiyonu Tedavi Edici ve Önleyici Uygulamalar

Hipertansiyonun tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan yöntemler, farmakolojik ve farmakolojik olmayan (tedavi edici ve önleyici hayat tarzı değişiklikleri) uygulamalar olarak iki başlık altında toplanabilir.

2.3.1. Farmakolojik Tedavi Uygulamaları

Hipertansiyon tedavisinde kan basıncını düşürmek için kullanılan farmakolojik ajanları, etki mekanizmaları yönünden aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz (Israili ve ark., 2007; Weber ve ark., 2014):

-Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri: RAS'ı inhibe ederek ve vazodilatör bir ajan olan bradikininin yıkımını engelleyerek kan basıncının düşmesine katkıda bulunurlar.

-Anjiyotensin reseptör blokörleri: Bu inhibitörler de RAS'ı inhibe ederler. AngII'nin AT1 reseptörüne bağlanmasını engelleyip, vazokonstriksiyonu önleyerek kan basıncını düşürürler.

-Tiazid ve tiazid benzeri diüretikler: Kan basıncını, idrarla sodyum atılımını arttırarak düşürmektedirler.

-Kalsiyum kanal blokörleri: Arteriyel düz kasta kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum girişini ve dolayısı ile vazokonstriksiyonu engelleyerek kan basıncını düşürmektedirler.

- β -blokörler: Kalp debisini ve böbreklerden renin salınımını azaltarak kan basıncını düşürmektedirler.

- α -blokörler: Arteriyel α -adrenerjik reseptörleri bloke edip vazokonstriksiyonu engelleyerek kan basıncında düşüş oluşturlar.

-Mineralokortikoid reseptör antagonistleri: Aldosteronun sodyum ve su geri emilimini sağlayıcı etkisini inhibe ederek kan basıncını düşürmektedirler.

-Direkt vazodilatör ajanlar: Vasküler düz kasta vazodilatasyona neden olarak kan basıncında düşüş yaratırlar.

2.3.2. Tedavi Edici ve Önleyici Hayat Tarzı Değişiklikleri

Hayat tarzında yapılan değişiklikler, hem hipertansiyonun medikal tedavisi sırasında destekleyici olarak, hem de özellikle hipertansiyon gelişiminin önlenmesinde oldukça önem taşımaktadır. İlaç tedavisi alan tüm hipertansiyon hastalarının aynı zamanda hayat tarzı değişiklikleri için eğitim ve rehberlik alması gerektiği söylenmekte ve bu sayede ilaç tedavisinde dozun azaltılması hedeflenmektedir. Hayat tarzının değiştirilmesinde uygulanması gereken uygulamalar şu şekildedir:

-Tuz tüketiminin azaltılması: Yüksek tuz tüketimi ve kan basıncında artış arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarla, tuz tüketimini ciddi bir

şekilde düşürmenin hipotansif bir etkiye neden olduğu kanıtlanmıştır (INTERSALT, 1988; Sacks ve ark., 2001; Whelton ve ark., 2018).

-Beslenme ve diyet şekli: Potasyum sodyumun hipertansif etkilerini antagonize ettiği için, özellikle potasyumdan zengin yiyeceklerin tüketilmesi önerilmektedir. Potasyumdan zengin beslenmenin, kan basıncını düşürücü ve inmeyi önleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (Vinceti ve ark., 2016; Iwahori ve ark., 2017; Poorolajal ve ark., 2017). Ayrıca yiyecekler ile hipotansif etki sağlamanın tek bir besinden ziyade beslenmenin bütünü ile sağlanması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca kahve ve çay tüketimi ile hipertansiyon gelişimi arasında da pozitif bir ilişki gözlenmiştir (Xie ve ark., 2018).

-Vücut kitle indeksi: Obezite ve artan hipertansiyon insidansı arasında çok net bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Hem beyaz adipoz doku artışı, hem metabolik sendromu tetiklemesi, hem ilerleyen dönemde renal hasara yol açması gibi sebeplerin hipertansiyonu tetiklemesinden dolayı kilo kontrolünün öneminden sıklıkla bahsedilmektedir (Huang ve ark., 1998; Field ve ark., 2001; Shihab ve ark., 2012).

-Alkol tüketiminin azaltılması: Alkol tüketim alışkanlığı, kan basıncında artışa neden olabilmektedir. Özellikle alkol bağımlılığı ile hipertansiyon gelişiminin haricinde pek çok kardiyovasküler hastalık gelişimi de gözlenmektedir. Kronik alkol tüketiminin kesilmesi ile kan basıncında haftalar içerisinde düşme gözlenmektedir (Ueshima ve ark., 1993; Kawano, 2010; T. A. Mori ve ark., 2016; Roerecke ve ark., 2017).

-Tütün kullanımı: Tütün kullanımının uzun vadede kan basıncını nasıl etkilediği tam olarak bilinmese de, kardiyovasküler problemlere yol açtığı oldukça açıktır. Tütün kullanımı; akut süreçte sempatik sinir sistemini aktivasyonu ile vazokonstriksiyona neden olarak kan basıncını yükseltirken, kronik süreçte ise ateroskleroza neden olduğu için hipertansiyon gelişimine katkı sağlamaktadır (Howard ve ark., 1998; Barutcu ve ark., 2004). Ayrıca yapılan çalışmalarla, hipertansiyon insidansını arttırdığı gösterilmiştir (Bowman ve ark., 2007; Halperin ve ark., 2008).

-Çevresel faktörleri: Özellikle soğuğa maruziyet (en çok kış mevsiminde) ile kan basıncında artış arasında ilişki gösterilmiştir (Chen ve ark., 2013; M. Y. Liu ve ark., 2017)

. Yine yapılan çalışmalarda, emosyonel/sosyal stresin hipertansiyon insidansını arttırdığı bulunmuştur (Dickinson ve ark., 2006; M. Y. Liu ve ark., 2017). Uyku düzensizliğinin ise erkeklerde kan basıncında artışa neden olduğu ve hipertansiyon insidansını arttırdığı kanıtlanmıştır (Cano-Pumarega ve ark., 2017).

-Fiziksel aktivite: Meditasyon ve yoga yapmanın özellikle kronik stres ile tetiklenen kan basıncı artışını düşürücü etkisi olduğu savunulmaktadır (Hagins ve ark., 2013; Solano Lopez, 2018). Ayrıca sedanter hayat tarzının hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı, fiziksel aktivite olarak egzersiz yapılmasının ise kan basıncını düşürücü rolü olduğu pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Egzersizin, hipertansiyondaki rolüne detaylı olarak bir sonraki başlıkta (2.4.) değinilmiştir.

2.4. Hipertansiyon ve Egzersiz

Biraz fiziksel aktivite hiç olmamasından iyidir ve daha fazla aktivite daha fazla fayda sağlar denilmiştir (Brook ve ark., 2013). Daha az aktif ve fit olan insanların, yüksek kan basıncına sahip olma riskinin %30-%45 oranında daha fazla olduğu gösterilmiştir. Egzersiz, hipertansiyon başta olmak üzere tüm kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranının düşmesinde önemli rol oynamaktadır (Oza ve Garcellano, 2015). Düzenli egzersizin hipertansiyon riskini net olarak azalttığını gösteren 1980'lerde yapılmış olan iki kohort çalışması ile de kronik egzersizin önemi belirtilmiştir (Paffenbarger ve ark., 1983; Blair ve ark., 1984). Bu çalışmaların ardından düzenli egzersizin kan basıncını düşürücü etkisini inceleyen pek çok çalışma gerçekleştirilmiştir (Pagonas ve ark., 2014; Wen ve Wang, 2017; Cao ve ark., 2019). Yine düzenli fiziksel aktivitenin, farmakolojik olarak kan basıncının düzenlenmesinde kullanılan ajanların terapötik dozlarının düşürülmesinde de etkili olduğu kanıtlanmıştır. Aerobik dayanıklılık türü egzersizin, direnç egzersizi gibi diğer egzersiz çeşitlerine nazaran kan basıncını düşürmede daha etkili olduğu ve egzersizin olumsuz etkilerine maruziyetin de bir o kadar az olduğu gösterilmiştir. Aerobik egzersiz olarak da; yürüyüş, hafif koşu, bisiklet ve yüzme gibi egzersiz türleri uygulanabilir (Mancia ve ark., 2007; Igarashi ve Nogami, 2018). Brezilya Kardiyoloji Topluluğu, Kanada Hipertansiyon Eğitim Programı, Avrupa Hipertansiyon ve Kardiyoloji Toplulukları, Amerika Kardiyoloji ve Kalp Topluluklarının hepsi düşük/orta dereceli (VO₂ max: %50-%70) aerobik egzersizi önermektedir (Rego ve ark., 2019).

2.4.1. Egzersizin Kan Basıncını Düzenleme Mekanizmaları

Egzersizin kan basıncını düşürücü etkisine aracılık eden pek çok mekanizma bulunmaktadır.

- Periferik vasküler dirençte azalma

Ortalama arteriyel kan basıncı, kardiyak debi ve total periferik vasküler dirençten etkilenmektedir ki; iki faktörden birindeki veya her ikisindeki değişiklik kan basıncını etkilemektedir. Egzersiz ise kardiyak debinin birleşenleri olan atım hacmi ve kalp hızı parametrelerinin ikisini birlikte etkilemektedir. Kan basıncının esas belirteci de böylece periferik vasküler direnç olmaktadır. Primer hipertansiyon hastalarının çoğunda periferik vasküler dirençte artış gözlenmektedir (Mayet ve Hughes, 2003; Bolivar, 2013). Egzersiz uygulaması ile birlikte ise, periferik vasküler direnç azalmaktadır (Laughlin, 1999; Hogan, 2009; Gielen ve ark., 2010).

- Sempatik sistem aktivitesinin azalması

Esansiyel hipertansiyon gelişiminde, sempatik sistem aktivasyonunda artışın rolü olduğu düşünülmektedir. Hatta esansiyel hipertansiyon modeli olan SHR hayvanlarında yapılan çalışmalarda; kardiyak parasempatik aktivitenin azaldığı, sempatik sinir sistemi aktivitesinin arttığı ve NE salınımında artış olduğu gözlenmiştir (Judy ve Farrell, 1979; Simms ve ark., 2009; Esler, 2010). Hipertansiyonun ağırlığı ile de sempatik sinir sistemi aktivasyonunun miktarı arasında da pozitif yönde bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (Manolis ve ark., 2014). Ek olarak aortik ark ve karotid sinuslarında yer alan baroreseptörlerin duyarlılığında artış olduğu gösterilmiştir (Laterza ve ark., 2007; Heusser ve ark., 2010). Egzersizin sempatik sinir sistemi hiperaktivitesinde ve baroreseptör duyarlılığında azalmaya neden olduğu; beyin sapında sempato-uyarımı sınırlayarak sempato-inhibisyonu ön plana çıkardığı bulunmuştur (Mueller, 2007; Deley ve ark., 2009; Masson ve ark., 2014). Yapılan çalışmalarla 4 aylık bir aerobik egzersizin, kas sempatik sinir sistemi aktivitesini ve kan basıncını sedanter hipertansiflere oranla yaklaşık olarak %37 oranında azalttığı ortaya çıkmıştır (Laterza ve ark., 2007). Ayrıca NE seviyesi yüksek

insanların egzersiz sonrası NE seviyelerinde düşme ile birlikte kan basınçlarında da azalma gözlenmiştir (Duncan ve ark., 1985; Fagard ve Cornelissen, 2007).

- İnsülin direncinin azalması

Hipertansiyon ile, metabolik sendrom (obezite, dislipidemi ve artmış insülin direnci) arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Egzersiz, insülin direncini buna bağlı olarak da hiperinsülinemiye azaltarak kan basıncını düşürmektedir. Ayrıca düzenli egzersiz diyabet gelişim riskini de azaltmaktadır (Rinder ve ark., 2004; Fossum ve ark., 2007).

- Oksidatif stresin azalması

Esansiyel hipertansiyonda kan basıncı artışı ile oksidatif stres arasında pozitif bir korelasyon gösterilmişken; antioksidan seviyeleri ile negatif bir korelasyon gözlenmiştir (Ahmad ve ark., 2013; Dikalov ve Ungvari, 2013). Hipertansif bireylerde egzersizin yararlı etkilerinden birinin de redoks durumundaki iyileşmeler olduğu belirlenmiştir. Egzersiz başlıca; endotel-bağımlı vazodilatasyonun ve endotelial adaptasyonun iyileşmesini etkileyerek, vasküler NO oluşumunda artışa ve NO'nun ROS'lar tarafından süpürülmesinin azalmasına aracılık etmektedir (Higashi ve Yoshizumi, 2004). NO biyoyararlanımındaki bu artış, egzersizle birlikte oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlar. Egzersizle birlikte süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinde ve ekspresyonunda artış gözlenmektedir (Hambrecht ve ark., 2003). Ayrıca egzersizin, ROS oluşumunu tetikleyen pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinde ve/veya ekspresyonlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Peters ve ark., 2006; Korsager Larsen ve Matchkov, 2016).

- İnflamasyonun azalması

Hipertansiyon ve ateroskleroz gelişimi arasında oldukça sıkı bir bağlantı bulunmaktadır. Hipertansiyon, inflamatuvar bir hastalık olan aterosklerozun gelişim sürecinde anahtar rol oynamaktadır. Bu süreç; immün hücrelerin ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ile birlikte endotel disfonksiyonunu içermektedir (Ross, 1999). Kronik ve düşük seviyedeki inflamasyon genellikle hipertansiyona eşlik eder. C-reaktif protein (CRP) başta olmak

üzere, inflamatuvar sitokinler [interlökin (IL)-6, IL-1 β and tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)], hücre adezyon moleküllerinde [interselüler adhezyon molekülü 1 (sICAM-1), vasküler hücresel adezyon molekülü 1 (sVCAM-1), sP-selektin ve sE-selektin] düzeylerindeki artış ile hipertansiyon derecesi pozitif yönde korelasyon göstermektedirler (Blann ve McCollum, 1994; Ross, 1999; Peeters ve ark., 2001; Schillaci ve ark., 2003). Yapılan çalışmalarda, egzersizin kronik inflamasyon seviyesini azalttığı gösterilmiştir. Bunu da yukarıda belirtilen molekülleri azaltarak gerçekleştirmektedir (DeSouza ve ark., 1997; Geffken ve ark., 2001; Kasapis ve Thompson, 2005; Agarwal ve ark., 2009). Hipertansiyonla birlikte artan moleküllerden kaynaklı endotel aktivasyonu, egzersiz ile birlikte azalma göstermektedir (Edwards ve ark., 2007).

- Vazoaktif mediyatörlerin düzenlenmesi

Hipertansiyonun temel belirteçlerinden birinin endotel disfonksiyonu olduğu ve hem iletim hem de direnç damarlarında gözlenen bu fonksiyon bozukluğunun başlıca sebebinin NO biyoyararlanımında azalma olduğu oldukça iyi bir şekilde bilinmektedir (Vanhoutte ve ark., 2009; Phillips ve ark., 2015). Egzersizle birlikte; kayma geriliminde artma, eNOS aktivasyonu ve ekspresyonunda artış gözlenmektedir (Lou ve ark., 2017). Ayrıca hipertansiyonda bozulmuş vazodilatasyon yeteneği ve azalmış NO biyoyararlanımının haricinde, vazokonstriksiyon yanıtında da artış bulunmaktadır. Bu etkide klasik RAAS yolağının katkısı oldukça fazladır. Egzersiz ile birlikte vazokonstrüktör tonusun azalmasına, endojen ET-1 biyoyararlanımının ve klasik RAAS yolağının azalması eşlik etmektedir (Van Guilder ve ark., 2007). Ek olarak; egzersizle birlikte endorfin artışı, egzersiz sonrası kan basıncı düşüşünü sağlamaktadır (Thoren ve ark., 1990). Öte yandan EDHF'lerin katkısına dair insan çalışması bulunmamakla birlikte, deneysel modellerde yapılan çalışmalar iskelet kası damarlarında egzersizle artan endotel bağımlı gevşemeye EDHF'lerin de katkıda bulunduğunu göstermiştir (Mombouli ve ark., 1996; Griffin ve ark., 1999).

- Düz kas hücre fonksiyonunda değişiklikler

Düz kasların endotel bağımlı olmadan da gevşemeye neden olduğu bilinmektedir. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında, düz kas hücresinin NO'ya olan duyarlılığının egzersize

bağlı değişimine ilişkin bulgular değişkenlik göstermektedir. Ancak egzersizin vasküler düz kas hücrelerinin NO'ya karşı duyarlılığını arttırdığını söyleyen az da olsa çalışma bulunmakla birlikte (Lash ve Bohlen, 1997), genel olarak bu duyarlılığının değişmediği belirtilmiştir (McAllister ve ark., 2008). Sadece deneysel modellerde, egzersizin vasküler düz kasta kalsiyum dengesini sağlamak için potasyum kanallarının aktivitesini ve ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Underwood ve ark., 1994; Zhao ve Wang, 2010; Z. Li ve ark., 2014). Ancak insanlarda buna dayalı kanıt bulunmamaktadır.

- Vasküler değişiklikler

Kayma gerilimi ve transmural basıncı da içeren hemodinamik kuvvetlerdeki değişiklik, arter ve arteriyollerin yeniden modellenmesine neden olabilmektedir (Mulvany ve ark., 1978; Brown, 2003). Hipertansif bireylerin arteriyel duvar kalınlığında artış ve lümen çapında azalma görülürken; egzersiz yapan bireylerde durum tam tersine dönerek, arteriyel duvar kalınlığında azalma ve lümen çapında artış gözlenmektedir (Green ve ark., 2012). Bu da periferik vasküler direncin azalmasına neden olmaktadır.

Karotid arter intima/media kalınlığında artış ateroskleroz gelişiminin bir parçası olup, esansiyel hipertansiyona sahip hastaların çoğunda gözlenmektedir (Naseh ve ark., 2016). Egzersizle birlikte intima/media kalınlığında azalma gözlenmekle birlikte arteriyel kompliyans azalmaktadır (Casiglia ve ark., 2000). Arteriyel kompliyans, esansiyel hipertansiyonda da gözlenen ölüm oranı ve ölüm riskini arttıran risk faktörlerinden biridir. Aorta ve karotid arter gibi büyük elastik arterler, basınç dalgalanmalarını kompanse etmede oldukça önemli role sahiptirler. Hipertansiyonda azalan kompliyans; aorta direncinde ve sol ventrikül ard-yükünde artışa, ardından da sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliğine sebep olabilmektedir (Z. R. Liu ve ark., 1989; Kaess ve ark., 2012). Egzersizin hipertansiyonda gözlenen bu kompliyans azalmasını etkileyip etkilemediği konusu tartışmalı olup, egzersiz çeşidi ve şiddetinin bu noktada önemli olabileceği savunulmaktadır (Ferrier ve ark., 2001; Aizawa ve Petrella, 2008).

Ayrıca aerobik egzersizle birlikte, iskelet kası arteriyollerinin yoğunluğunda artış gözlenmektedir (Lash ve Bohlen, 1992). Egzersiz aracılı anjiyogenez sadece kapiller seviyesinde ve küçük arteriyollerde oluşmaktadır, büyük arteriyollerde söz konusu

değildir (Sabbahi ve ark., 2016). Direnç damarlarının alanının artışı ile kan basıncının azaltılması sağlanmaktadır.

- Kan profilinin düzenlenmesi

Kan viskozitesi normal şartlarda; kayma gerilimi şiddetinden, vasküler çaptan, sıcaklıktan ve hematokritten etkilenmektedir. Kan direnci ile ilişkili olan artmış viskozite, kardiyovasküler komplikasyonlar için bir risk faktörüdür. Egzersiz boyunca viskozitenin düşüşü, sistemik vasküler direncin azalmasına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Egzersizde daha fazla kayma gerilimi ile çok daha fazla NO üretilip, vazodilatasyon sağlanmaktadır (Immanuel ve ark., 2006; Connes ve ark., 2012). Hipertansiyon ise artmış viskozite ile pozitif korelasyon göstermektedir (Devereux ve ark., 2000; Taco-Vasquez ve ark., 2019). Plateletler, kan hacminin küçük bir bölümünü kaplayan hücreler olup; trombus oluşumu sağlayarak kan akımının hemostazda temel rol üstlenirler. Endotel hasarıyla birlikte aktive olarak, hasarlanan bölgede tıkaç oluştururlar (Holinstat, 2017). Hipertansiyonun ileri evresinde gerçekleşen ateroskleroz durumunda, trombositler aktive olup trombozise aracılık ederek koroner arter gibi küçük arterlerde tıkanmaya neden olabilmektedirler. Ayrıca, endotelin pro-trombotik özellik kazanarak disfonksiyon geliştirmesine de olmaktadır (Lip, 2000). Egzersizin bu etkisine, egzersizle birlikte artan kan akımı ve NO üretiminin platelet aktivasyonunu baskılayıcı etkileri aracılık eder. Egzersiz, trombosit adezyonu ve agregasyonunu, hücre içi kalsiyum seviyelerini azaltıp ve siklik guanozin-mono-fosfat (cGMP) seviyelerinde artışa neden olarak anti-trombotik etki gösterir (Heber ve Volf, 2015; Hvas ve Neergaard-Petersen, 2018; J. Yamamoto ve ark., 2018).

- RAAS'ın düzenlenmesi

Egzersizin, RAAS üzerinden etkisini inceleyen çalışmalar son yıllarda ağırlık kazanmıştır. RAAS kan basıncının düzenlenmesinde oldukça güçlü bir düzenleyici olup; bu etkiyi sodyum dengesini, ekstraselüler sıvı hacmini, renal ve sistemik vasküler direnci etkileyerek gerçekleştirmektedir (Neves ve ark., 2018). Ancak yapılan insan çalışmaları küçük örneklerde gerçekleşmiş olup, veriler net bir sonuca ulaşılamamıştır. 2005 yılında yapılan bir meta-analizde; egzersizin kan basıncını düşürücü etkisinde sistemik vasküler direnci düşürücü rolü olan RAAS'ın rolü olabileceği belirtilmiştir. Bu sonuca plazma

renin aktivitesindeki düşüş ile kan basıncındaki düşüş arasında pozitif korelasyon bulunmasıyla varılmıştır (Cornelissen ve Fagard, 2005). AT1, Ang II'nin bağlanarak vazokonstriksiyona neden olduğu reseptör olup; 4 haftalık aerobik egzersizin AT1 reseptörünün hem mRNA hem de protein ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Adams ve ark., 2005). Diğer bir çalışmada ise; egzersizin β 2-adrenerjik reseptör ekspresyonunu düzenleyerek plazma Ang II seviyelerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Azadpour ve ark., 2017). Egzersiz ile birlikte, Ang II aracılı vazokonstriksiyon azalır, kan akımı artışı ve kan basıncı düşüşü gözlenmektedir. Ek olarak egzersizin, Ang II'nin protein kinaz B (Akt) üzerine etkisini düzenlemekte ve bu etkisiyle insülin duyarlılığında artış oluşturmaktadır (Winslow ve Hall, 2019). Yine başka bir çalışmada aerobik egzersizin; klasik olmayan RAS yolağını (ACE2/Ang (1-7)/MasR) aktive ettiği ve idrar Ang (1-7) ve ACE2 konsantrasyonunda artışa neden olduğu bulunmuştur (Magalhaes ve ark., 2020). Bunların yanı sıra, insanlarda egzersizle birlikte plazma Ang I, Ang II ve aldosteron seviyelerindeki azalmanın plazma renin aktivitesindeki azalma ile pozitif şekilde korele olduğu da gösterilmiştir (Hespel ve ark., 1988). Sağlıklı hayvanlara kronik yüzme egzersizi uygulandıktan sonra kalplerinde; AT1 ve AT2 reseptörlerinin ekspresyonlarında artış, Ang II ve ACE konsantrasyonunda azalma, Ang (1-7) ve ACE2 seviyelerinde ise artış gözlenmiştir. Bu sonuçların, kardiyak iyileşmenin göstergesi olan fizyolojik sol ventrikül hipertrofisi ve dinlenme bradikardisi ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (T. Fernandes ve ark., 2011).

2.5. Hipertansiyon, Egzersiz ve Anjiyotensin (1-7) ilişkisi

Egzersizin, hipertansiyonda artmış kan basıncını düşürmedeki etkisinde ACE2/Ang1-7 yolağının rolüne dayalı çalışmalar oldukça az miktarda olmakla birlikte, daha son yıllarda çalışılmaya başlanmıştır. Bununla ilişkili çalışmalara bakacak olursak:

2019 yılında yapılan bir çalışmada SHR ve normotansif sıçanlara prehipertansiyon evresinden itibaren kronik düşük/orta dereceli egzersiz uygulanmış, ardından kardiyak fonksiyon ve yeniden modellenmedeki etkileri incelenmiştir. Egzersizin, hipertansiyonun başlangıç ve ilerleme evresini uzattığı gösterilmiş olup; miyokardiyal fibrozisi ve hipertrofiyi azalttığı, bozulmuş sol ventrikül diyastolik fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir. Hipertansiyon grubunda ACE/Ang II yolağının aktifleştiği; miyokardiyal

ACE mRNA ve protein, AT1 reseptör mRNA seviyelerinin arttığı kanıtlanmıştır. Miyokardiyal ACE2/Ang (1-7) yolağında ise baskılanma gerçekleşmiş; ACE2 mRNA ve protein, MasR mRNA seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Egzersiz uygulanan hipertansiyon grubu miyokardlarında, yukarıda belirtilen tüm bulguların tersine döndüğü bulunmuştur. Ayrıca hipertansiyon grubunda kardiyak Ang II seviyesi artıp Ang (1-7) seviyesi azalırken, egzersiz grubunda seviyelerin yükseldiği gösterilmiştir (W. W. Peng ve ark., 2019).

Hipertansiyonla birlikte kardiyak hipertrofi gözlenen çalışmalarda, plazma Ang II ve oksidatif stres belirteç seviyelerinde artış olduğu gösterilmiş; egzersiz uygulaması ile bu bulguların geri döndüğü saptanmıştır. Ayrıca egzersiz uygulaması ile hipertansif grupların kalplerinde Ang (1-7) seviyesinin ve Mas reseptörünün mRNA ve protein seviyelerinin arttığı bulunmuştur (Filho ve ark., 2008; S. D. Silva, Jr. ve ark., 2017). Sadece 2K1C renal hipertansiyon modelinde; egzersiz uygulaması yeterli olmayıp egzersizin yanı sıra Ang (1-7) infüzyonu yapıldığı zaman, kardiyak hipertrofi azalmış, kardiyak AT2 protein ekspresyonları ile birlikte fosforlanmış eNOS/eNOS oranı da hipertansiyon grubuna kıyasla artış göstermiştir (Shah ve ark., 2012).

Gerçekleştirilen bir diğer çalışmada hipertansiyonda kronik egzersiz uygulaması ile gözlenen iyileşmelerin oral olarak aktif Ang (1-7) uygulaması ile de gerçekleşip gerçekleşmediği, hipertansiyonda egzersiz uygulaması ile RAS yolağının hipertansiyonda ACE2/Ang (1-7) sinyalizasyonuna kayıp kaymadığı incelemiştir. Çalışmaların sonucunda hem oral Ang (1-7) hem de egzersiz uygulamasının; kan basıncını düşürmede, sol ventrikül diyastol sonu basıncını azaltmada, kardiyak hipertrofinin engellenmesinde, kalpteki parasempatik aktivasyonun artışında ve kardiyovasküler sistemdeki sempatik aktivitenin azalmasında benzer etkiler gösterdiği saptanmıştır (Bertagnolli ve ark., 2014).

Hipertansif hayvanların kronik egzersiz uygulanması sonrasında aort yanıtları incelendiği çalışmalarda ise; hipertansiyon gruplarının damarlarının Ang (1-7)'ye verdiği gevşeme cevaplarında azalma, Ang II'ye verdiği kasılma cevaplarında ise artış gözlenirken; egzersiz uygulamasıyla yanıtlar tersine dönmüştür. Egzersizle birlikte Ang (1-7)'ye cevaben artan gevşeme yanıtlarının NOS ve COX yolakları üzerinden olduğu da saptanmıştır. Ayrıca egzersiz uygulamasının Ang (1-7)'ye cevaben artan gevşeme

yanıtında Mas reseptörünün rolü olduğu, hem Mas reseptörü inhibitörleri kullanılarak hem de reseptörün damardaki protein ekspresyonunda ortaya çıkan artışın gösterilmesiyle kanıtlanmıştır. Ayrıca egzersiz uygulaması ile damarların Ang (1-7) seviyelerinde artış gözlenmiştir (D. M. Silva ve ark., 2011; Endlich ve ark., 2017). 2014 yılında yapılan, hipertansiyonda aortta gözlenen yeniden modellenme üzerine egzersizin etkisinin incelendiği bir çalışmada ise; egzersizin, aorta duvar kalınlığını ve endotel disfonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca damar dokusunda Ang II seviyesinde düşüş, Ang (1-7) seviyesinde ise yükseliş gözlenmiştir. Yine damar dokusunda; ACE ve AT1 reseptörünün mRNA ve protein düzeylerinde azalma, ACE2 ve Mas reseptörü mRNA ve protein düzeylerinde ise artma olduğu saptanmıştır (Gu ve ark., 2014).

SHR renal arterlerinde hipertansiyonla birlikte artmış bulunan AngII/Ang (1-7) oranının, kronik aerobik egzersiz sonrası azaldığı bulunmuştur (S. D. Silva, Jr. ve ark., 2015). Ayrıca kronik egzersiz uygulamasının, hipertansif sıçanların plazma renin konsantrasyonunda ve renin aktivitesinde azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir (Hayashi ve ark., 2000).

Dinlenme kan basıncını ve sempatik aktiviteyi düzenlemede rolü olan rostral ventrolateral medulla bölgesi incelendiğinde; hipertansiyon gruplarına egzersiz uygulaması sonrasında bu alandaki ROS miktarının, ACE ve AT1 ekspresyonlarının düştüğü, ACE2 ve Mas reseptörü ekspresyonlarının ise arttığı gözlenmiştir (C. Z. Ren ve ark., 2016).

2.6. Amaç

Egzersizin hipertansiyonda kan basıncını düşürücü ve vasküler tonusu düzenleyici etkisi bilinse de; bu etkide Ang (1-7)'nin de rolünün olduğu gösterildikten sonra, egzersizin hipertansiyonu önleyici mekanizmalarını araştırmaya dayalı çalışmalar artış göstermeye başlamıştır. Hem egzersizin hem de Ang (1-7)'nin vasküler tonus üzerine olumlu etkilerinin bulunduğu, böylece kan basıncını düşürücü etkiler gösterdikleri bilinmektedir. Yoğun olarak spontan hipertansiyon olmak üzere bazı hipertansiyon modellerinde Ang (1-7)'nin egzersizin kan basıncını düşürücü etkisine aracılık edip etmediği araştırılmış olsa da, NOS inhibisyonu hipertansiyon modelinde egzersizin kan basıncını düşürücü etkisinde Ang (1-7)'nin rolünün olup olmadığı bilinmemektedir.

Amacımız; NOS inhibisyonuyla oluşturulan hipertansiyon modelinde uygulanan düzenli egzersizin, iletim tipi damarların Ang (1-7) aracılı yanıtlarını hangi yönde etkileyeceğini ve bu etkilerin ortaya çıkmasında hangi reseptör ve mediyatörlerin rol oynadığını ortaya koymaktır. Elde edilecek bulgular ışığında, NOS inhibisyonu hipertansiyon modelinde egzersizin hipertansiyonu önleyici etki mekanizmalarının anlaşılmasına katkıda bulunulması hedeflenmiştir. Hipotezimiz; NOS inhibisyonu hipertansiyon modelinde egzersiz uygulamasının iletim tipi damarlarda Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarında artışa neden olabileceği yönündedir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı bünyesindeki laboratuvarlarda yapılan bu çalışmada 8 haftalık Wistar cinsi toplam 112 adet erkek sıçan kullanıldı. Çalışma; Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 19.10.2018/52 tarihinde onaylanmış olup, 803/2018.10-2/01 protokol numarasına sahiptir. Sıçanlar ise Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Bakım ve Üretim Ünitesinden temin edildi. Sıçanlar temin edildikten sonra; 23 ± 2 °C sıcaklığa ve %40-70 bağıl-neme sahip, gün ışığı/karanlık periyodu 12/12 saat uygulanan odada tutuldular, su ve ticari yem tüketimleri serbest (ad libitum) bırakıldı. Hayvanların tümü feda edilene kadar, haftada bir ağırlık ölçümleri ve iki günde bir su tüketimleri takibi yapıldı. Deneyin başlangıcında tüm hayvanların kan basınçları ölçülerek normotansif oldukları doğrulandı.

3.1. Gruplandırma

112 adet erkek Wistar türü sıçan, aşağıda belirtilen dört gruba rastgele olarak dağıtıldı.

- 1) Kontrol grubu (K, n=28)
- 2) Egzersiz grubu (E, n=28)
- 3) Hipertansiyon grubu (H, n=28)
- 4) Hipertansiyon + Egzersiz grubu (HE, n=28)

3.2. Hipertansiyon Oluşturma Protokolü

DeneySEL NOS inhibisyonu hipertansiyon modelini oluşturmak için spesifik olmayan NOS inhibitörü L-NAME kullanıldı. Bu amaçla 3 numaralı hipertansiyon grubu ve 4 numaralı hipertansiyon + egzersiz grubu hayvanlarının içme sularına 6 hafta süresince 25 mg.kg⁻¹.gün⁻¹ dozunda L-NAME ilave edildi. Hayvanların günlük su tüketimi ve haftalık kilo takibi yapılarak, amaçlanan dozu alabilmeleri sağlandı. İçme suları iki günde bir tazelandı.

3.3. Egzersiz Protokolü

Egzersiz uygulanan gruplarda aerobik egzersiz modeli olarak yüzme egzersizi uygulandı. Uygulanan aerobik egzersiz protokolünün şiddeti düşük/orta düzeyde olup, $VO_2\text{max}$ 'ın %55-60'ına tekabül etmekteydi (Shepherd ve ark., 1982). Hayvanların yüzme egzersizinde başarıya ulaşmaları için, egzersiz protokolü başlamadan önce bir hafta boyunca kademeli süre artışı yapılarak 1 haftanın sonunda 1 saatlik yüzme protokolüne alışmaları sağlandı. Böylece egzersiz gruplarına günde 1 saat ve haftada 5 gün olacak şekilde 6 hafta süresince yüzme egzersizi uygulandı. Hipertansiyon + Egzersiz grubu hayvanlarına egzersiz protokolüyle eşzamanlı olarak L-NAME içme suyuna katılarak uygulandı. Yüzme sahası olarak, 50x50x100 cm boyutlarında çeşme suyu doldurulmuş ve 33 ± 2 °C su sıcaklığına sabitlenmiş akvaryumlar kullanıldı (Şekil 3.1.). Her egzersizin ardından havlu ile iyice kurulan hayvanlar, tekrar kafeslerine yerleştirildi.



Şekil 3.1. Egzersiz akvaryumu

3.4. Kan Basıncı Ölçümü

Gruplardaki hayvanların ortalama arteriyel kan basınçları; kuyruk arterlerinden invaziv olmayan, tail-cuff metoduyla ölçüldü (Şekil 3.2.). Bu metod, insan kol arterinden ölçülen invaziv olmayan kan basıncı metodu ile aynı prensibi barındırmaktadır. Halka şeklindeki cuff hayvanın kuyruğuna takılan manşet görevini görür ve hava yardımıyla şişirilerek, hayvan kuyruk arterindeki kan akımının kesilmesi sağlanır. Kan akımı kesildikten sonra

manşetin kademeli şekilde sönüşü gerçekleşip, kan akımı tekrar başlar. Kan akımının tekrar başladığı değer sistolik kan basıncını, kan akımının manşet basıncı ile eşitlendiği değer ise diyastolik kan basıncını verir. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ortalaması da ortalama arteriyel kan basıncını gösterir. Cuffta bulunan basınç probundan alınan sinyaller, MAY-BPHR 9610-PC ünitesi (Commat Ltd., Ankara, TR) ve MP150 veri toplama sistemi (BIOPAC Systems, CA, USA) ile bilgisayara aktarıldı. Acknowledge programı ile oluşturulan basınç traseleri kullanılarak kan basıncı ölçümleri değerlendirildi. Her bir ölçüm için en az 3 trase kaydı alındı ve o ölçüm için ardışık traselerin ortalaması kullanıldı. İlk olarak deney öncesi bazal kan basıncı değerleri alınan hayvanların, sonrasında iki haftada bir olmak üzere kan basıncı takibi yapıldı. E ve HE gruplarındaki hayvanların kan basıncı ölçümleri, son egzersiz uygulamasından en az 24 saat sonra alındı.

Hayvanların kuyruk arterlerinin genişleyip, pulsasyonlarının daha rahat algılanabilmesi için kan basınçlarını ölçmeden önce; kuyruklarına 150 watt'lık kızılötesi ısınlı bir lamba ile 30 cm yüksekliğinden ısı verildi. Kan basıncı ölçümlerinin tümü oda sıcaklığında gerçekleştirildi.



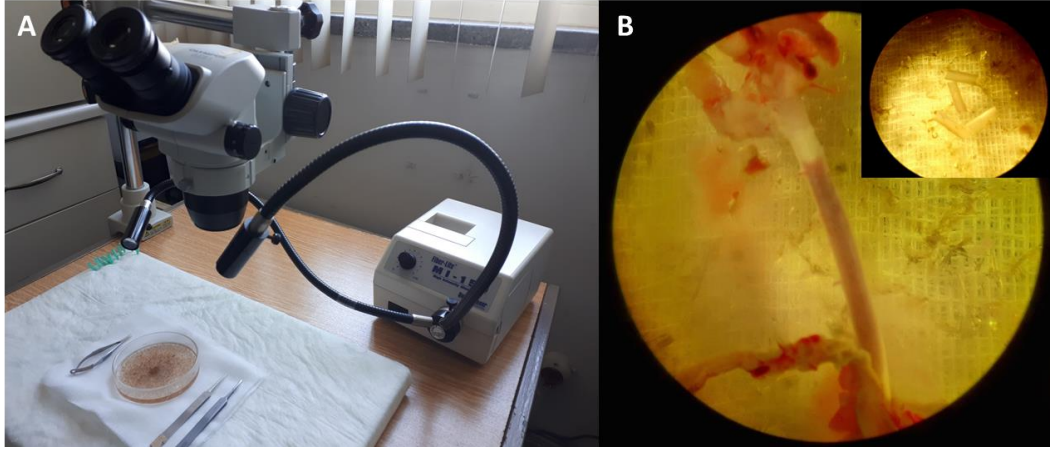
Şekil 3.2. Kan basıncı ölçümü

3.5. Deneyin Sonlandırılması

Dört deney grubundaki sıçanların tamamı, 6 haftalık deney sürelerinin sonunda tiyopental sodyum anestezisi altında (80 mg/kg, intraperitoneal) abdomenleri açıldıktan sonra abdominal aortaları kesilip kansızlaştırma yolu ile feda edildiler. Ardından göğüs kafesleri açılıp, iletim tipi damar olan torasik aortalar çıkarıldı. Torasik aorta dokusu çıkartılır çıkartılmaz, +4°C’ deki 7.4 pH’ ya ayarlanmış Krebs-Henseleit solüsyonuna (110 mM NaCl, 10 mM C₆H₁₂O₆, 5 mM KCl, 1 mM KH₂PO₄, 24mM NaHCO₃, 1 mM MgSO₄·7H₂O, 2,5 mM CaCl₂, 0,02 mM EDTA) alındı. Sitrat sentaz aktivitesini ölçmek için ise, kırmızı *musculus vastus lateralis* her iki bacadan da çıkartılıp, ölçüm gününe kadar -80°C’ de saklandı.

3.6. Damar İzolasyonu

Torasik aorta dokusunun mikrodiseksiyonu için, arter içerisinde soğuk Krebs solüsyonu bulunan petriye sabitlendi. Damar, Stereo mikroskop (OLYMPUS- SZ61) yardımı ile bağ ve yağ dokulardan uzaklaştırılarak izole edildi. İzole edilen damardan 2-2,5 mm’ lik aortik halkalar elde edilip, organ banyosuna asmaya hazır hale getirildi (Şekil 3.3.).



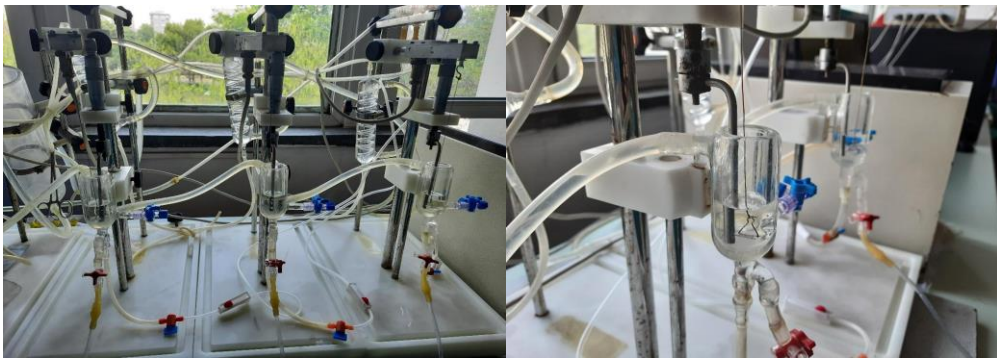
Şekil 3.3. Damar izolasyonu. A.Stereo mikroskop B.İzole edilmiş damar ve halkaları

3.7. Organ Banyosu Sistemi

Aortik halkalar, gazlanması %5 CO₂ - %95 O₂ gaz karışımı ile sağlanan krebs (37°C, pH: 7,4) içeren organ banyosuna sistemine alındı. Çelik tellere asılan damar segmentleri, izometrik transduserlere (FDT 1A- 10MAY) gergin bir iple bağlandı (Şekil 3.4.). Damarlar sisteme asıldıktan sonra, 1 gram istirahat geriliminde 15 dakikada bir solüsyonu değiştirilerek toplam 60 dakika süresince dinlenme periyoduna bırakıldı. 60 dakikalık dinlenme periyodundan sonra, vitalizasyon (ön- uyarılma) aşaması uygulandı. Vitalizasyon için damar banyolarına 10⁻⁷ M Phe[(R)-(-)-Phenylephrine hydrochloride, SigmaP6126, St. Louis, USA] ve içerisinde 20 mM KCl bulunan krebs solüsyonu birlikte eklenip, işlemin 3 kere tekrarı yapıldı. Kasılma sağlandıktan sonra, damarlar krebs solüsyonu ile yıkanıp 30 dakika dinlenme periyoduna bırakıldı. Dinlenme periyodundan sonra ise arter lümeninin iç katmanını çevreleyen endotel tabakasının sağlam olup olmadığı araştırıldı.

3.7.1. Endotel Fonksiyonu

Endotel fonksiyonunu değerlendirmek için, endotel tabakasının sağlamlığı araştırılırken; organ banyosunda 10⁻⁶ M Phe ile vazokonstriksiyon sağlandıktan sonra, banyoda 10⁻⁶ M olacak şekilde ACh(Acetylcholine chloride, SigmaA6625, St. Louis, USA) eklenerek damarların endotel sağlamlığı (yüzde dilatasyon yanıtları) saptandı. Kontrol grubunda dilatasyon yanıtları %60 ve üzeri olan damarlar, endotelleri sağlam olarak kabul edildi, düşük olanlar ise deney protokolüne alınmadı. Ardışık protokoller arası 30 dakika dinlenme periyodu uygulandı.



Şekil 3.4. Organ banyosu sistemi

3.8. Damar Protokolü

İletim tipi damarlarda Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları ve bu yanıtların oluşumunda rol oynayabilecek mekanizmaları ortaya koymak için deney protokollerimiz temel olarak iki aşamaya ayrıldı. İlk aşamada, Ang (1-7) aracılı yanıtların oluşumunda rol oynayabilecek endotel kaynaklı gevşetici faktörlerin katkısı incelendi. İkinci aşamada ise, Ang (1-7) aracılı yanıtlara aracılık edebilecek reseptörlerin bu yanıtlara katkısı incelendi.

3.8.1. Aşama I: Endotel Kaynaklı Faktörlerin Katkısı

İletim tipi arterlerde (torasik aorta) Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarının oluşumunda rol oynayabilecek endotel kaynaklı faktörlerin katkısını incelemek için aşağıdaki protokoller izlendi.

- a. Ang (1-7) aracılı damar yanıtlarının incelenmesi: Submaksimal dozda Phe (10^{-6} M) ile kasılmayı takiben kümülatif Ang (1-7) dozlarına (10^{-10} – 10^{-6} M) verilen gevşeme cevapları değerlendirildi.
- b. NO yolağının katkısının incelenmesi: Damar segmentleri NOS inhibitörü (L-NAME; 10^{-4} M) ile 30 dk. inkübe edildikten sonra submaksimal dozda Phe (10^{-6} M) ile kastırılan damar halkalarının Ang (1-7)'nin kümülatif dozlarına (10^{-10} – 10^{-6} M) verilen gevşeme cevapları değerlendirildi.
- c. PGI₂ yolağının katkısının incelenmesi: Damar segmentleri siklooksijenaz inhibitörü indometazin (Indo; 10^{-5} M) ile 20 dk. inkübe edildikten ve submaksimal dozda Phe (10^{-6} M) ile kastırıldıktan sonra, damar segmentlerinin kümülatif Ang (1-7) dozlarına (10^{-10} – 10^{-6} M) verilen gevşeme cevapları değerlendirildi.
- d. EDHF yolağının katkısının incelenmesi: Damar segmentleri spesifik olmayan potasyum kanal inhibitörü Tetraethylammonium chloride (TEA; 10^{-3} M) ile 20 dk. inkübe edildikten ve submaksimal dozda Phe (10^{-6} M) ile kastırıldıktan sonra, damar segmentlerinin kümülatif Ang (1-7) dozlarına (10^{-10} – 10^{-6} M) verilen gevşeme cevapları değerlendirildi.

3.8.2. Aşama II: Reseptörlerin Katkısı

İletim tipi arterlerde (torasik aorta) Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarına aracılık edebilecek reseptörlerin bu yanıtlara katkısını incelemek için ise aşağıdaki protokoller izlendi.

a. Mas reseptörünün katkısının incelenmesi: Damar segmentleri Mas reseptör inhibitörleri [A-779; 10^{-5} M ve (D-Pro⁷)-Angiotensin I/II (1-7) trifluoroacetate salt; 10^{-6} M] ile 20 dk. inkübe edildikten ve submaksimal dozda Phe (10^{-6} M) ile kastırıldıktan sonra damar segmentlerinin kümülatif Ang (1-7) dozlarına (10^{-10} – 10^{-6} M) verilen gevşeme cevapları değerlendirildi.

b. AT2 reseptörünün katkısının incelenmesi: Damar segmentleri AT2 reseptör inhibitörü (PD123,319; 10^{-5} M) ile 30 dk. inkübe edildikten ve submaksimal dozda Phe (10^{-6} M) ile kastırıldıktan sonra damar segmentlerinin kümülatif Ang (1-7) dozlarına (10^{-10} – 10^{-6} M) verilen gevşeme cevapları değerlendirildi.

3.9. Sitrat Sentaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Musculus vastus lateralis örneklerinde sitrat sentaz enzim aktivitesi, düzenli fiziksel aktivitede bulunan hayvanların antrene olduklarını kanıtlamak için aşağıda açıklanan yöntemle ölçüldü (Leek ve ark., 2001). Bu yöntem, sitrat sentaz varlığında oksaloasetik asit ve asetil CoA'nın, CoA-SH ve sitrata; ardından da CoA-SH' nin 5,5'- dithio -bis (2 - nitrobenzoic acid) (DTNB) varlığında 412 nm dalga boyunda ışığı güçlü şekilde absorbe edebilen merkaptid iyonuna dönüşmesi prensibine dayanmaktadır.

3.9.1. Doku Örneklerinin Hazırlanması

Daha önceden -80°C ' de saklanmış kas örnekleri buz üzerinde çözüldü. Yaş ağırlıkları kaydedildikten sonra ise, bistüri yardımı ile örnekler küçük parçalara ayrıldı. Doku parçaları 1:20 oranında 100 mM fosfat tamponu (25 mM K_2HPO_4 , 25 mM KH_2PO_4 , 5 mM EGTA, 5 mM EDTA; pH:7,4) ile dilüe edildikten sonra, sonikatör ve homojenizatör yardımıyla homojenize edildi. Fosfat tamponu ile tekrar aynı oranda (1:20) sulandırılan homojenatlar, ölçüme hazır hale geldi.

3.9.2. Doku Örneklerinin Çalışılması

50 µl Homojenat, 50 µl Asetil CoA (Sigma A2056, 3mM), 100 µl Tris tamponu (100 mM, pH:8) ve 100 µl DTNB (Sigma D8130, 1 mM) karışımı 5 dk. boyunca 30°C’ de inkübe edildi. İnkübasyonun ardından, karışıma 100 µl Oksaloasetik Asit (Sigma O4126, 5 mM) eklendikten sonra spektrofotometrede 37°C’ de 412 dalga boyunda ilk okuma gerçekleştirildi. İlk okumadan 3 dk. sonra tekrar okuma yapıldı. Kas yaş ağırlıkları, dilüsyon faktörü, 1 dakikalık absorbans değişimi ve merkaptid iyonu molar ekstinsiyon kat sayısı üzerinden enzim aktivitesi hesaplandı. Sonuçlar, $\mu\text{M} \times \text{g} \text{ yaş doku}^{-1} \times \text{dakika}^{-1}$ ($\mu\text{M} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dk}^{-1}$) şeklinde verildi.

3.10. Verilerin Değerlendirilmesi

Deneysel çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz verilerin tümü, ortalama $\pm$ standart hata olarak gösterildi. Tekrarlı ölçümlerle elde edilen, ajanların farklı dozlarına karşı gösterilen gevşeme yanıtlarını ve kan basıncı ölçümlerinin iki haftada bir olacak şekilde takibini değerlendirmek için tekrarlayan ölçümlerin iki yönlü varyans analizi (two-way repeated measures ANOVA) ve post-hoc olarak da Bonferroni testleri uygulandı. Grupların vücut ağırlığı, su tüketimi, sitrat sentaz aktivitesi, endotel fonksiyonu ve Emax (maksimum gevşeme) yanıtları farklarının değerlendirilmesi için ise tek yönlü varyans analiz testi uygulandı. Post-hoc test olarak Tukey testi kullanıldı. P’nin, 0,5’e eşit ve altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Deneye alınan hayvanlar rastgele olarak gruplara dağıtılmalarının ardından grupların vücut ağırlıkları karşılaştırıldı ve gruplar arası herhangi bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hayvanları feda ederken ölçülen vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, K ve H grupları arasında fark bulunmazken, egzersiz uygulanan grupların vücut ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (K grubundan fark, $***p<0,001$; H grubundan fark, $\#p<0,05$). H ve HE gruplarının L-NAME’i 6 hafta boyunca uygun dozda almalarını sağlamak için, grupların günlük tükettikleri içme sularının takibi yapıldı ve gruplar arası bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Grupların vücut ağırlığı ve su tüketimi değerleri

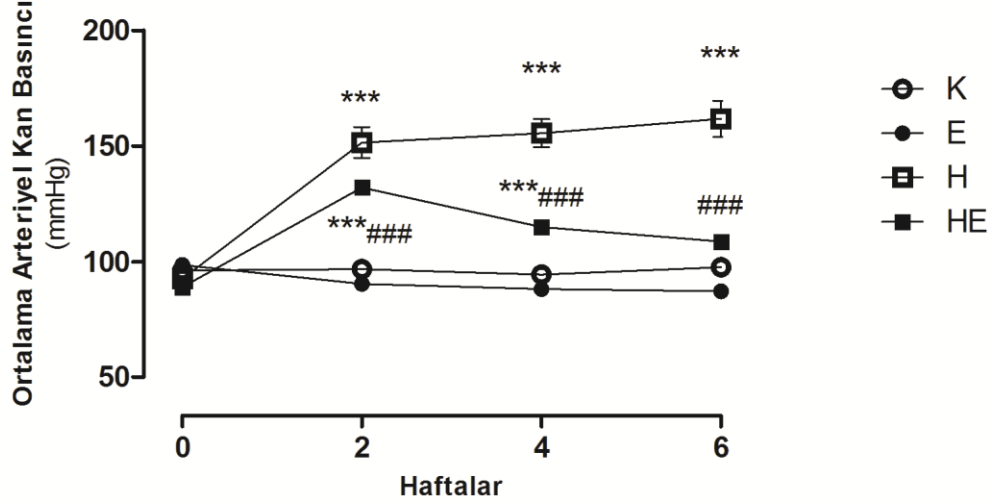
Protokol	K	E	H	HE
Deney başlangıcı vücut ağırlığı (g)	147,50 $\pm$ 3,45	141,00 $\pm$ 3,57	137,20 $\pm$ 2,75	145,60 $\pm$ 1,59
Deney sonu vücut ağırlığı (g)	303,80 $\pm$ 2,39	275,80 $\pm$ 3,09***	294,80 $\pm$ 4,05	279,00 $\pm$ 5,72 [#]
Su tüketimi (ml / gün)	35,80 $\pm$ 1,47	37,71 $\pm$ 2,67	35,60 $\pm$ 1,50	37,49 $\pm$ 2,22

(E grubunun, K grubundan farkı $***p<0,001$; HE grubunun, H grubundan farkı $\#p<0,05$)

4.1. Kan Basıncının Değerlendirilmesi

Hayvanların 6 haftalık deney sürelerinin başlangıcında kan basınçları değerlendirildiği zaman gruplar arası bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Deney süresi boyunca K ve E gruplarının ortalama arteriyel kan basınçları arasında bir fark saptanmadı ($p>0,05$). H grubunun ise L-NAME uygulanan süre boyunca kan basıncı değerleri, K grubuna kıyasla belirgin olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). HE grubuna baktığımız zaman ise, ilk 2 hafta boyunca kan basıncı yüksek seyretmesine rağmen, H grubuna kıyasla tüm deney süresi boyunca anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). HE grubu değerleri, 2. haftanın sonundan

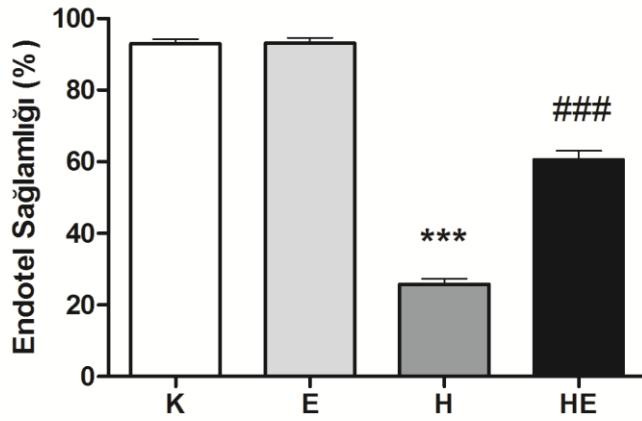
itibaren azalma eğilimine girdi ve 6. haftanın sonunda kan basıncı değerleri K grubu seviyelerine geri döndü ($p>0,05$) (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Grupların ortalama arteriyel kan basıncı grafiği. (H ve HE gruplarının, K grubundan farkı *** $p<0,001$; HE grubunun, H grubundan farkı ### $p<0,001$)

4.2. Endotel Fonksiyonu

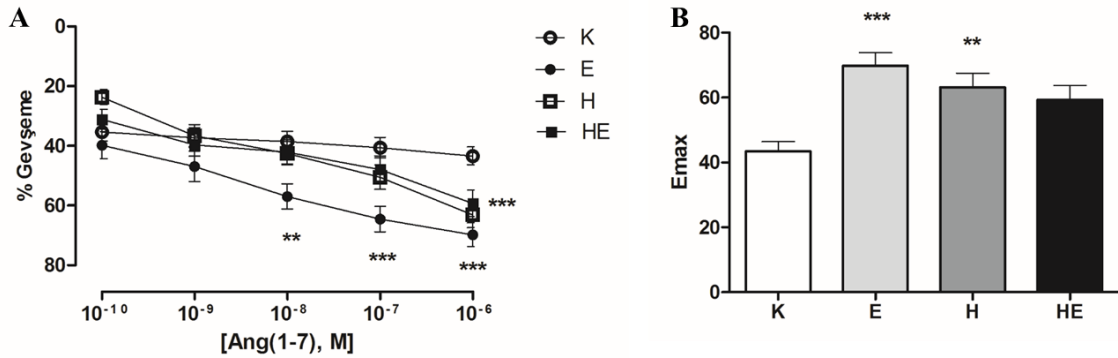
Grupların 10^{-6} M Phe'ye kasılmayı takiben 10^{-6} M ACh uygulanarak elde edilen endotel yanıtları (sağlamlıkları) karşılaştırıldığında K grubuna kıyasla; E grubunda herhangi bir farklılık gözlenmezken ($p>0,05$), H grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalma gözlemlendi ($p<0,001$). HE grubunda ölçülen endotel sağlamlığı H grubundakine kıyasla önemli derecede artış gösterdi ($p<0,001$) (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Grupların endotel fonksiyonu grafiği. 10^{-6} M Phe'ye kasılmayı takiben 10^{-6} M ACh uygulanarak elde edilen % dilatasyon değerleri. (H grubunun, K grubundan farkı *** $p<0,001$; HE grubunun, H grubundan farkı ### $p<0,001$)

4.3. Anjiyotensin (1-7) Aracılı Gevşeme Yanıtları

Grupların submaksimal dozda Phe'ye kasılmalarını takiben kümülatif şekilde (10^{-10} – 10^{-6} M) Ang (1-7)'ye karşı verdikleri gevşeme yanıtları incelendiğinde; E ve H gruplarının gevşeme cevaplarında K grubuna kıyasla anlamlı olarak artış saptandı ($p<0,001$) (Şekil 4.3.A). Grupların Ang (1-7)'ye verilen maksimal gevşeme (E_{max}) yanıtları kıyaslandığı zaman ise doz-yanıt eğrisindeki sonuçlarla uyumluluk gözlemlendi ($p<0,001$ ve $p<0,01$) (Şekil 4.3.B).

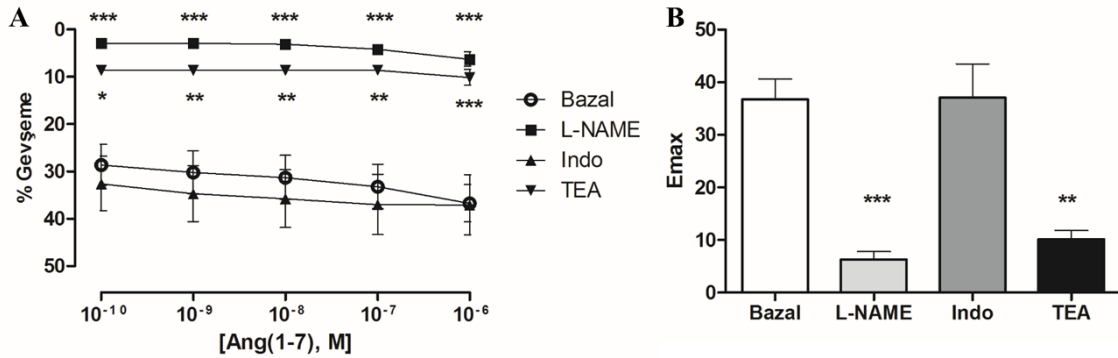


Şekil 4.3. Aort Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları. A. Kümülatif olarak ($10^{-10} - 10^{-6}$ M) Ang (1-7)'ye verilen doz-yanıt eğrisi. B. Maksimal gevşeme yanıtları (Emax). (E grubunun, K grubundan farkı $^{**}p<0,01$ ve $^{***}p<0,001$; H grubunun, K grubundan farkı $^{**}p<0,01$ ve $^{***}p<0,001$).

4.3.1. Aşama I: Ang (1-7) Aracılı Gevşemeye Endotel Kaynaklı Faktörlerin Katkısı

Ang (1-7)'ye cevaben verilen gevşeme yanıtında rol oynayabilecek endotel kaynaklı faktörleri incelemek için; tüm gruplara L-NAME, Indo ve TEA inkübasyonu öncesi (bazal) ve sonrası submaksimal Phe'ye kasılmalarının ardından kümülatif dozda Ang (1-7) uygulandı.

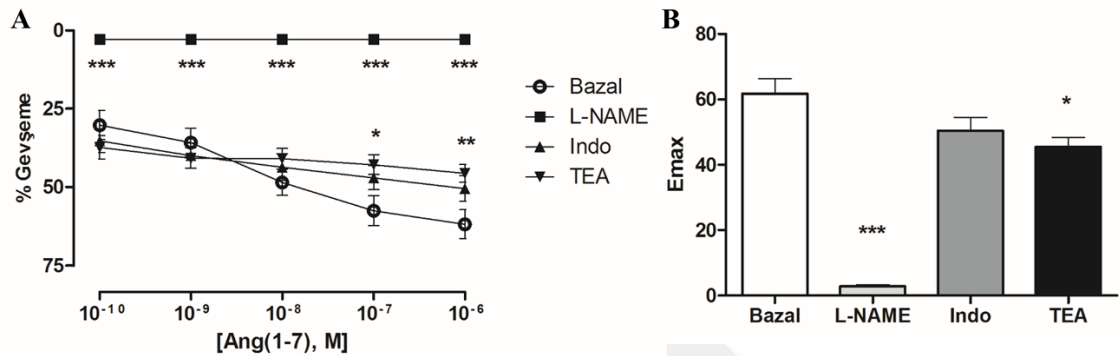
K grubunun verdiği gevşeme yanıtlarına bakıldığında; bazal Ang (1-7) gevşeme yanıtlarının hem L-NAME hem de TEA uygulaması sonrası anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ($p<0,001$, $p<0,01$ ve $p<0,05$). Indo uygulaması ise bazal Ang (1-7) gevşeme yanıtını değiştirmede ($p>0,05$) (Şekil 4.4.A.). İnhibitörlerin varlığında ve yokluğunda K grubunun Ang (1-7)'ye verdiği Emax yanıtları da, doz-yanıt eğrisi ile uyumlu bir seyir gösterdi ($p<0,001$ ve $p<0,01$) (Şekil 4.4.B).



Şekil 4.4. L-NAME, Indo ve TEA varlığında ve yokluğunda K grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları. A. Kümülatif olarak ($10^{-10} - 10^{-6}$ M) Ang (1-7)'ye verilen doz-yanıt eğrisi. B. Maksimal gevşeme yanıtları (Emax). (L-NAME varlığında, Bazalden fark $^{***}p<0,001$; TEA varlığında, Bazalden fark $^{*}p<0,05$, $^{**}p<0,01$ ve $^{***}p<0,001$).

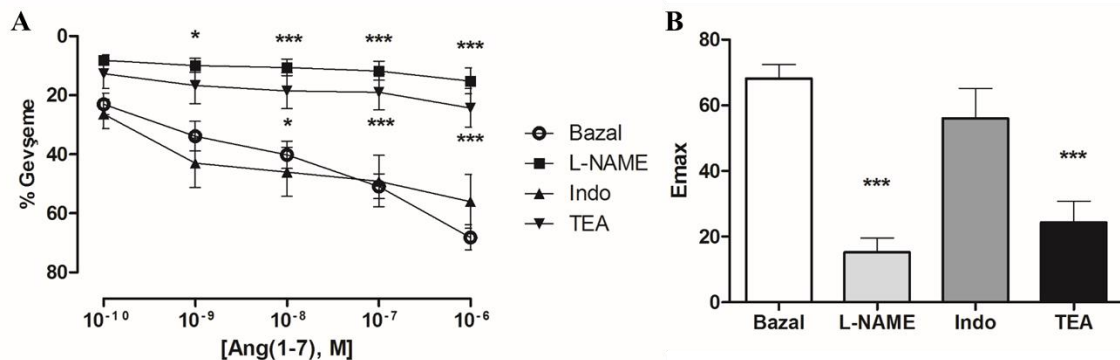
E grubunun Ang (1-7) gevşeme yanıtlarında hem L-NAME hem de TEA uygulaması sonrası anlamlı olarak azalma izlendi ($p<0,001$, $p<0,01$ ve $p<0,05$) Indo uygulaması ise

Ang (1-7)'ye verilen gevşeme yanıtını değiştirmede ($p>0,05$) (şekil 4.5.A). İnhibitörlerin varlığında ve yokluğında E grubunun Ang (1-7)'ye verdiği Emax yanıtları kıyaslandığında, doz-yanıt eğrisi ile benzer şekilde fark gözlendi ($p<0,001$ ve $p<0,05$) (şekil 4.5.B.).



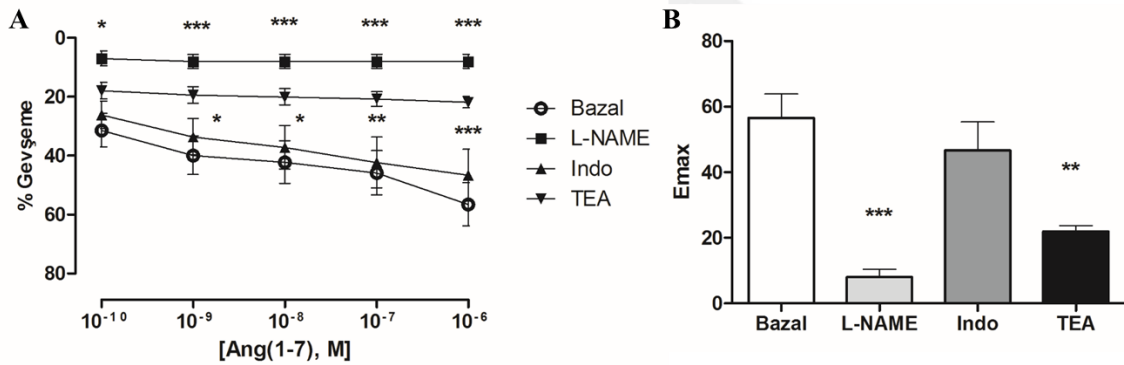
şekil 4.5. L-NAME, Indo ve TEA varlığında ve yokluğında E grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları. A. Kümülatif olarak (10^{-10} – 10^{-6} M) Ang (1-7)'ye verilen doz-yanıt eğrisi. B. Maksimal gevşeme yanıtları (Emax). (L-NAME varlığında, Bazalden fark *** $p<0,001$; TEA varlığında, Bazalden fark * $p<0,05$ ve ** $p<0,01$).

H grubunun verdiği gevşeme yanıtları incelendiğinde; bazal Ang (1-7) gevşeme yanıtlarında hem L-NAME hem de TEA uygulaması sonrası anlamlı olarak azalma gözlendi ($p<0,001$ ve $p<0,05$) Indo uygulaması ise Ang (1-7)'ye verilen gevşeme yanıtını değiştirmede ($p>0,05$) (şekil 4.6.A). İnhibitörlerin varlığında ve yokluğunda H grubunun Ang (1-7)'ye verdiği Emax yanıtı kıyaslandığında zaman ise, doz-yanıt eğrisi ile benzer şekilde fark gözlendi ($p<0,001$) (şekil 4.6.B.).



Şekil 4.6. L-NAME, Indo ve TEA varlığında ve yokluğunda H grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları. A. Kümülatif olarak (10^{-10} – 10^{-6} M) Ang (1-7)'ye verilen doz-yanıt eğrisi. B. Maksimal gevşeme yanıtları (Emax). (L-NAME varlığında, Bazalden fark * $p<0,05$ ve *** $p<0,001$; TEA varlığında, Bazalden fark * $p<0,05$ ve *** $p<0,001$).

HE grubunun verdiği gevşeme yanıtlarına bakıldığında; bazal Ang (1-7) gevşeme yanıtlarında hem L-NAME hem de TEA uygulaması sonrası anlamlı olarak azalma gözlemlendi ($p<0,001$, $p<0,01$ ve $p<0,05$). Indo uygulaması ise, Ang (1-7)'ye verilen gevşeme yanıtını değiştirmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.7.A). İnhibitörlerin varlığında ve yokluğunda HE grubunun Ang (1-7)'ye verdiği Emax yanıtı kıyaslandığında ise, doz-yanıt eğrisi ile benzer şekilde fark gözlemlendi ($p<0,01$ ve $p<0,001$) (Şekil 4.7.B.).

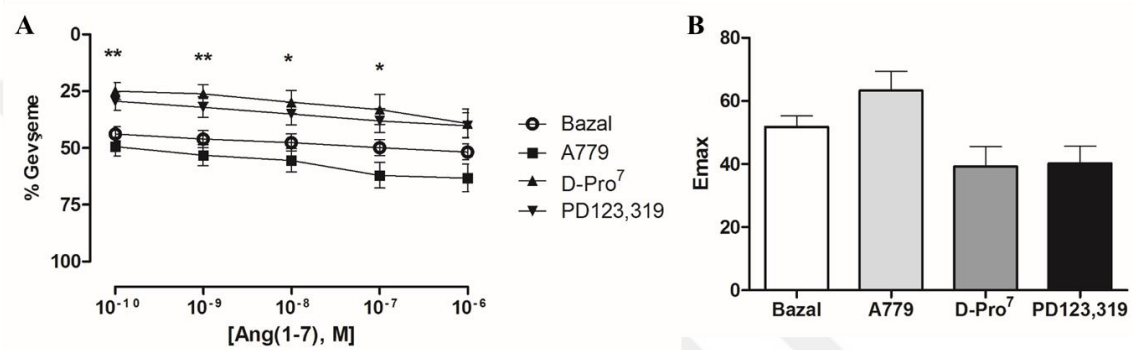


Şekil 4.7. L-NAME, Indo ve TEA varlığında ve yokluğunda HE grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları. A. Kümülatif olarak (10^{-10} – 10^{-6} M) Ang (1-7)'ye verilen doz-yanıt eğrisi. B. Maksimal gevşeme yanıtları (Emax). (L-NAME varlığında, Bazalden fark * $p<0,05$ ve *** $p<0,001$; TEA varlığında, Bazalden fark * $p<0,05$; ** $p<0,01$ ve *** $p<0,001$).

4.3.2. Aşama II: Anjiyotensin (1-7) Aracılı Gevşemeye Reseptörlerin Katkısı

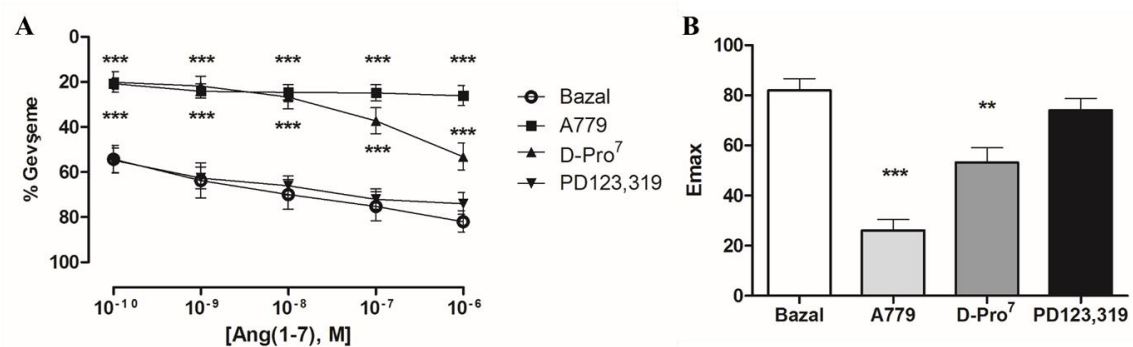
Ang (1-7)'ye cevaben verilen gevşeme yanıtına aracılık edebilecek reseptör/reseptörleri belirlemek için; tüm gruplara A779 (Mas reseptör antagonisti), D-Pro⁷ (Mas reseptör antagonisti) ve PD123,319 (AT2 reseptör antagonisti) kullanıldı. Damar banyosunda reseptör blokörlerinin varlığında ve yokluğunda, aortik segmentlerin Ang (1-7)'ye cevaben oluşan gevşeme yanıtları incelendi.

K grubunun verdiği gevşeme yanıtına bakıldığında; bazal Ang (1-7) gevşeme yanıtının sadece D-Pro⁷ uygulaması sonrası anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ($p<0,01$ ve $p<0,05$). A779 ve PD123,319 uygulamaları ise bazal Ang (1-7) gevşeme yanıtını değiştirmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.8.A.). İnhibitörlerin varlığında ve yokluğunda K grubunun Ang (1-7)'ye verdiği Emax yanıtları kıyaslandığında, inhibitörlerin varlığında elde edilen değerlerin bazal düzeyden farksız olduğu saptandı ($p>0,05$) (Şekil 4.8.B).



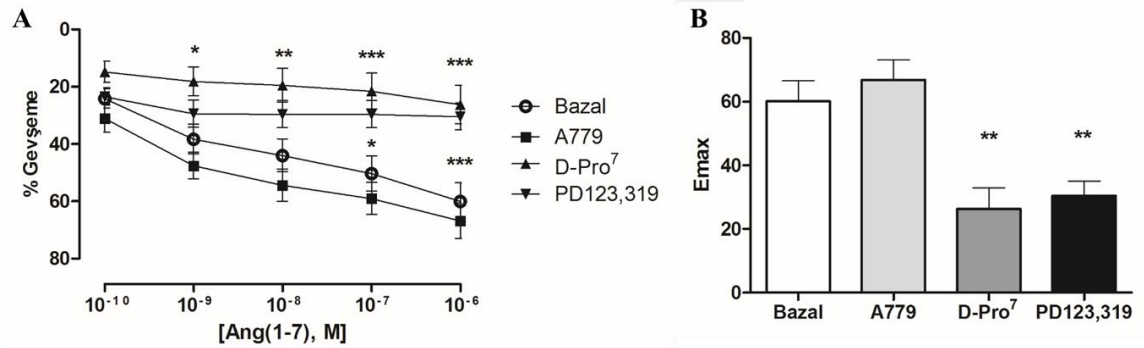
Şekil 4.8. A779, D-Pro⁷ ve PD123,319 varlığında ve yokluğunda K grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları. A. Kümülatif olarak (10⁻¹⁰ – 10⁻⁶ M) Ang (1-7)'ye verilen doz-yanıt eğrisi. B. Maksimal gevşeme yanıtları (Emax). (D-Pro⁷ varlığında, Bazalden fark * $p<0,05$ ve ** $p<0,01$).

E grubunun verdiği gevşeme yanıtları incelendiğinde; bazal Ang (1-7) gevşeme yanıtlarının hem A779 hem de D-Pro⁷ uygulaması sonrası anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ($p<0,001$). PD123,319 uygulaması ise bazal Ang (1-7) gevşeme yanıtını değiştirmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.9.A.). İnhibitörlerin varlığında ve yokluğunda E grubunun Ang (1-7)'ye verdiği Emax yanıtları, doz-yanıt eğrisiyle benzerdi ($p<0,01$ ve $p<0,001$) (Şekil 4.9.B.).



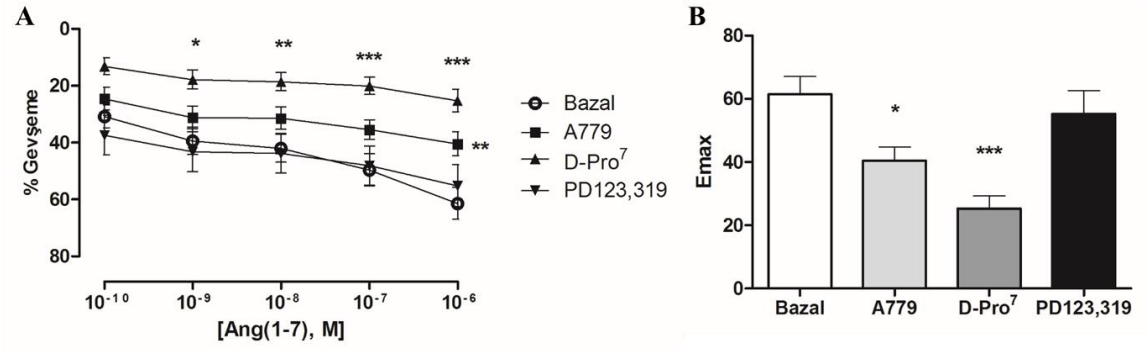
Şekil 4.9. A779, D-Pro⁷ ve PD123,319 varlığında ve yokluğunda E grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları. A. Kümülatif olarak (10^{-10} – 10^{-6} M) Ang (1-7)'ye verilen doz-yanıt eğrisi. B. Maksimal gevşeme yanıtları (Emax). (A779 varlığında, Bazalden fark ***p<0,001; D-Pro⁷ varlığında, Bazalden fark **p<0,01 ve ***p<0,001).

H grubunun verdiği gevşeme yanıtları incelendiğinde; bazal Ang (1-7) gevşeme yanıtlarının hem D-Pro⁷ hem de PD123,319 uygulaması sonrası anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi (p<0,05, p<0,01 ve p<0,001). A779 uygulaması ise bazal Ang (1-7) gevşeme yanıtını değiştirmede (p>0,05) (Şekil 4.10.A.). İnhibitörlerin varlığında ve yokluğunda H grubunun Ang (1-7)'ye verdiği Emax yanıtları kıyaslandığında doz-yanıt eğrisiyle uyumlu olduğu saptandı (p<0,01) (Şekil 4.10.B.).



Şekil 4.10. A779, D-Pro⁷ ve PD123,319 varlığında ve yokluğunda H grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları. A. Kümülatif olarak (10^{-10} – 10^{-6} M) Ang (1-7)'ye verilen doz-yanıt eğrisi. B. Maksimal gevşeme yanıtları (Emax). (D-Pro⁷ varlığında, Bazalden fark *p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001; PD123,319 varlığında, Bazalden fark *p<0,05, **p<0,01 ve ***p<0,001).

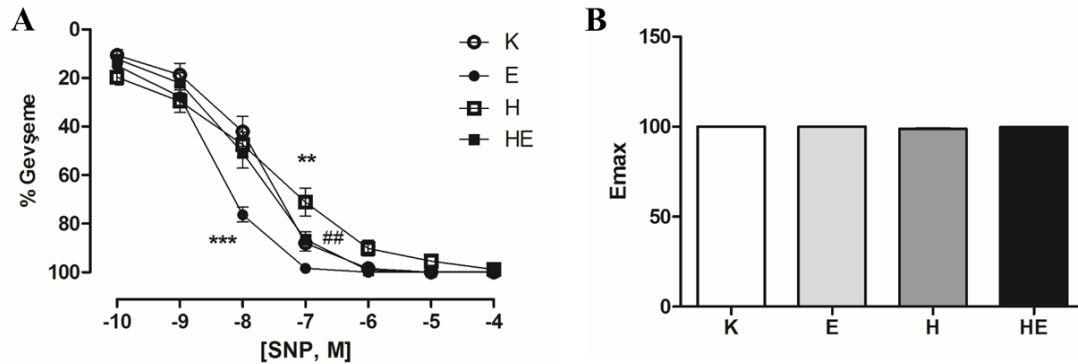
HE grubunun verdiği gevşeme yanıtları incelendiğinde; bazal Ang (1-7) gevşeme yanıtlarının hem D-Pro⁷ hem de A779 uygulaması sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi (p<0,05, p<0,01 ve p<0,001). PD123,319 uygulaması ise bazal Ang (1-7) gevşeme yanıtını değiştirmede (p>0,05) (Şekil 4.11.A.). İnhibitörlerin varlığında ve yokluğunda HE grubunun Ang (1-7)'ye verdiği Emax yanıtları karşılaştırıldığında doz-yanıt eğrisiyle uyumlu olduğu saptandı (p<0,05 ve p<0,001) (Şekil 4.11.B.).



Şekil 4.11. A779, D-Pro⁷ ve PD123,319 varlığında ve yokluğunda HE grubu aortunun Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları. A. Kümülatif olarak (10^{-10} – 10^{-6} M) Ang (1-7)'ye verilen doz-yanıt eğrisi. B. Maksimal gevşeme yanıtları (Emax). (A779 varlığında, Bazalden fark * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ ve *** $p < 0,001$; D-Pro⁷ varlığında, Bazalden fark ** $p < 0,01$ ve *** $p < 0,001$).

4.4. Vasküler Dokunun Endotel-bağımsız Yanıtları

Grupların submaksimal dozda Phe'ye kasılmalarını takiben kümülatif şekilde (10^{-10} – 10^{-4} M) SNP'ye karşı verdikleri gevşeme yanıtlarını incelediğimiz zaman; E grubunun gevşeme cevabı K grubuna kıyasla anlamlı olarak artarken H grubunun yanıtında ise azalma gözlemlendi ($p < 0,01$ ve $p < 0,001$). HE grubunda, H grubuna kıyasla gevşeme yanıtının gözlemlendi ($p < 0,01$) (Şekil 4.12.A). Grupların SNP'ye verilen maksimal gevşeme (Emax) yanıtları açısından gruplar arası bir farklılık gözlemlenmedi ($p > 0,05$) (Şekil 4.12.B).



Şekil 4.12. Aort SNP aracılı gevşeme yanıtları. A. Kümülatif olarak ($10^{-10} - 10^{-4}$ M) Ang (1-7)'ye verilen doz-yanıt eğrisi. B. Maksimal gevşeme yanıtları (Emax). (E grubunun, K grubundan farkı *** $p<0,001$; H grubunun, K grubundan farkı ** $p<0,01$; HE grubunun, H grubundan farkı ## $p<0,01$).

4.5. Damar Yanıtlarının Özeti

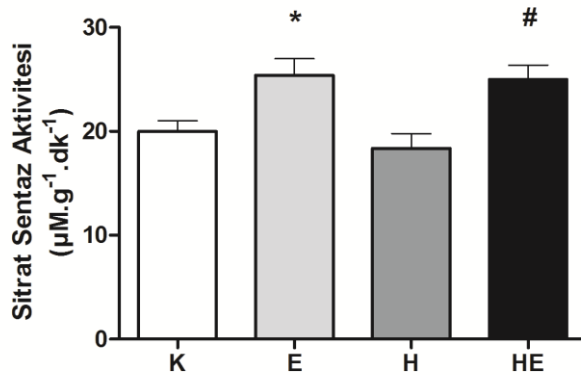
Çalışmanın özeti olarak, Tablo 4.2.de bulgulara kısaca değinilmiştir. Eğer grupların Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarında, tabloda bulunan ajan ile azalma gözleniyorsa “ ↓ ” işaretiyle, değişmiyor ise de “ — ” işaretiyle gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları

Ang (1-7) aracılı gevşeme	L-NAME	INDO	TEA	A779	D-Pro7	PD123,319
K	↘	—	↘	—	↘	—
E	↘	—	↘	↘	↘	—
H	↘	—	↘	—	↘	↘
HE	↘	—	↘	↘	↘	—

4.6. Sitrat Sentez Aktivitesi

Grupların sitrat sentaz aktivitesi karşılaştırıldığında, egzersiz uygulanan sıçanlarda (E ve HE) anlamlı olarak artış izlendi ($p<0,05$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Grupların sitrat sentaz enzim aktivitesi. (E grubunun, K grubundan farkı * $p<0,05$; HE grubunun, H grubundan farkı # $p<0,05$)

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların başında gelen ve prevalansı oldukça yüksek bir hastalıktır. Önlenebilir bir durum olmakla birlikte hem ülkemizde hem de dünyada hala artışının önüne geçilememektedir. Hipertansiyon gelişiminde altta yatan mekanizmaların tümü tam olarak açığa çıkarılamamış olmakla birlikte, periferik vasküler direnç artışı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, RAAS aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve vazoaaktif madde dengesinin bozulması mekanizmada yer aldıkları öne sürülen başlıca faktörlerdir. Özellikle primer/esansiyel hipertansiyon, olguların büyük bir bölümünü kapsamakta ve sebebi hala net olarak bilinmediğinden, altta yatan mekanizmaların aydınlatılması ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yönelik çalışmalar da devam etmektedir (Satman ve ark., 2013; Weber ve ark., 2014; GBD 2017 Risk Factor Collaborators, 2018).

Biz çalışmamızda L-NAME kullanarak NOS inhibisyonu hipertansiyon modeli oluşturduk. Bu model başlıca endotel disfonksiyonuna neden olduğu için primer hipertansiyon patogenezinin araştırılmasında sıkça kullanılmaktadır (Kung ve ark., 1995; Mali ve ark., 2012; Nagano ve ark., 2013; Prawez ve ark., 2016; Ozen ve ark., 2018; Kakabadze ve ark., 2021). Bu modelde hipertansiyon gelişimini uyarmak için kullanılan L-NAME dozu ve süresi farklı çalışmalarda çeşitlilik göstermektedir Bu çalışmada kullanılan L-NAME dozu 25 mg/kg olarak ayarlanmış ve içme suyu içerisinde H ve HE gruplarına 6 hafta boyunca uygulanmıştır. Literatürle kıyaslandığında kullandığımız doz ve süre düşük doz-orta olarak değerlendirilmektedir (Gardiner ve ark., 1992; Kone ve Baylis, 1997; Zatz ve Baylis, 1998; Pollock, 1999). Literatürde de belirtildiği gibi kan basıncı düzeyleri L-NAME uygulamasının ardından kısa bir süre içinde ortaya çıkmaktadır (Morton ve ark., 1993; Z. Zhu ve ark., 2002; Gunduz ve ark., 2003). Bu bilgiyle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da hipertansiyon oluşturulan gruplarda (H, HE) L-NAME uygulamasının ardından yapılan ilk ölçümde kan basıncı belirgin olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 4.1.). Yine literatürle uyumlu olarak (Navarro ve ark., 1994; Scrogin ve ark., 1998) su tüketimi açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bu durum, su tüketiminki herhangi bir değişime bağlı olarak hipertansiyonun gelişme sürecinin etkilenme olasılığını dışlamaktadır. Öte yandan eNOS inhibisyonu yapan ve bir

L-arginin analogu olan L-NAME'in uygulandığı gruplarda deney sonunda aort segmentlerinde yapılan endotel sağlamlığı testlerinde H grubunda belirgin derecede azalma olduğu saptanmıştır (Şekil 4.2.). Elde ettiğimiz bu bulgu da L-NAME hipertansiyon modelinde gelişen endotel disfonksiyonunu destekler niteliktedir (Ferreira ve ark., 2007; Kuru ve ark., 2009; Ding ve ark., 2019).

Hipertansiyonun başlangıcını ve gelişim sürecini kontrol altında tutmak için; farmakolojik uygulamalar, beslenmenin düzenlenmesi ve en önemlisi de sedanter yaşam tarzından uzaklaşıp fiziksel aktivitede bulunmak gibi yöntemler kullanılmaktadır (Mayet ve Hughes, 2003). Egzersizin yüksek kan basıncını kontrol altında tutmaya yardımcı olduğunu kanıtlayan ve kanıtlamaya devam eden çeşitli çalışmalar mevcuttur (Cornelissen ve ark., 2013; Carlson ve ark., 2014). Aerobik egzersizin, farmakolojik uygulamalara bile dirençli olan hipertansiyonda kan basıncını düşürmedeki etkisi oldukça iyi bilinmektedir (Dimeo ve ark., 2012). Hem egzersizin olumsuz etkilerini barındırmadığı hem de kan basıncını düşürmedeki rolü oldukça etkili olduğu için; düzenli düşük/orta dereceli egzersiz önerilen bir yaşam şekli halini almıştır (Williams ve ark., 2018; Rego ve ark., 2019; Flack ve Adekola, 2020).

Bu çalışmada 6 haftalık düşük/orta şiddetli, VO_{2max} 'ın %55-60'ına tekabül eden aerobik yüzme egzersizi uygulanmış ve egzersizin kan basıncı üzerine etkisi incelenmiştir (Shepherd ve ark., 1982). Çalışmanın başlangıcında ölçülen kan basıncı değerleri açısından gruplar arası farklılık bulunmamıştır. İki haftada bir yapılan periyodik kan basıncı ölçümlerinde, E grubunda K grubuna kıyasla fark saptanmamışken HE grubunda K grubuna kıyasla artmış olan kan basıncının düştüğü gözlenmiştir (Şekil 4.1.). Bizim laboratuvarımızda da olmak üzere; hipertansiyonda aerobik egzersizin kan basıncını düşürücü etkisi; NOS inhibisyonu, spontan, DOCA-tuz gibi çeşitli hipertansiyon modellerinde çalışılmıştır (Kuru ve ark., 2009; Cardoso ve ark., 2014; Kursunluoglu-Akcilar ve ark., 2014; Cardoso ve ark., 2015; Totou ve ark., 2018; Koc Yildirim ve ark., 2021).

Öte yandan deneyin başlangıcında deney hayvanlarının vücut ağırlıkları benzerken, 6 haftalık periyod sonunda egzersiz uygulanan E ve HE gruplarındaki hayvanların vücut ağırlıklarında azalma izlenmiştir (Tablo 4.1.). Yapılan bazı çalışmalarda egzersiz ile vücut

ağırlığında değişim gözlenmezken bazılarında bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi azalma saptanmıştır (Meziri ve ark., 2011; W. W. Peng ve ark., 2019). Ayrıca yine literatürle uyumlu olarak, H grubunda bozulan endotel fonksiyonunun, egzersiz uygulaması ile birlikte HE grubunda iyileştiği de gösterilmiştir (Şekil 4.2.) (Kuru ve ark., 2009; Pedralli ve ark., 2020).

Egzersizin kan basıncını düşürücü etki mekanizmaları arasında sempatik sistem aktivitesini, periferik vasküler direnci ve oksidan stresi azaltması, vazoaaktif mediyatörleri düzenlemesi bulunmaktadır (Kim ve Ha, 2016). Düzenli egzersiz ile ortaya çıkan ve hem periferik vasküler direncin hem de kan basıncının azalmasına aracılık eden mediyatörler arasında NO ön planda gelmektedir. Egzersizin eNOS aktivasyonunu ve NO biyoyararlanımını arttırdığı buna karşılık ET-1 gibi kasıcı mediyatörlerin sentezini azaltıcı yönde etki ettiği bilinmektedir (Van Guilder ve ark., 2007; Vanhoutte ve ark., 2009; Kursunluoglu-Akcilar ve ark., 2014; Lou ve ark., 2017). Bu bulgular daha önce yapılmış olan spontan hipertansif sıçanlarda, DOCA-tuz modelinde, L-NAME hipertansiyon modelinde yapılan çalışmalarla da ortaya konmuştur. Öte yandan egzersizin kan basıncını düşürücü etkilerine vazodilatör prostaglandinler ve EDHF'nin de katkı sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Mombouli ve ark., 1996; Lang ve ark., 1997). Genel kanı egzersizin vasküler endotelial kaynaklı mediyatörlerin üretimini ve/veya biyoyararlanımını artırarak periferik vasküler dirençte azalmaya ve kan basıncında düşüşe neden olması şeklindedir (Urata ve ark., 1987; Green ve ark., 2004).

Öte yandan, primer hipertansiyon patogenezinin altında yatan birden fazla mekanizmanın olduğu ve bunlardan birisinin de RAS yolağı olduğu bilinmektedir. Klasik RAS yolağı (ACE/AngII/AT1) olarak bildiğimiz bu yolak, özellikle vasküler tonus üzerinden kan basıncının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. RAS bu etkiyi vasküler kontraktilitede artış, dilatör aktivitede azalma yaratarak oluşturmakta ve sonuçta kan basıncında artış ortaya çıkmaktadır. Egzersizin RAS dengesini; klasik RAS yolağından, klasik olmayan RAS yolağına (ACE2/Ang (1-7)/Mas) yolağına kaydırarak kan basıncını düşürmede etkili olduğu gösterilmeye başlanmıştır. 2K1C renal hipertansiyon, spontan hipertansiyon, kalp yetmezliği bulunan hipertansiyon modellerinde yapılan çalışmalarda eNOS/NOS oranında, vazodilatör mediyatörlerin aracılık ettiği yanıtlarda ve parasempatik sinir

sistemi aktivitesinde artış, bozulmuş endotel yanıtında düzelme, sol ventrikül hipertrofisinde azalma gibi yanıtlarla kan basıncını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (İbrahim, 2006; Yim ve Yoo, 2008; Simoes ve Flynn, 2012; F. Jiang ve ark., 2014; Patel ve ark., 2016). Reseptör ekspresyonlarındaki ve AngII/Ang (1-7) düzeylerindeki değişimleri ölçememiş olsak da; biz bu çalışma ile primer hipertansiyonun önemli bir göstergesi olan ve endotel disfonksiyonunun ön plana çıktığı NOS inhibisyonu hipertansiyon modelinde, düzenli egzersizin kan basıncını düşürücü etkisine Ang 1-7 aracılı vasküler gevşeme yanıtlarının aracılık edip etmediğini araştırmayı planladık. Bu amaçla deney gruplarından elde edilen aort halkalarının Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarını iki farklı aşamada değerlendirdik. İlk aşamada, Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarında endotel kaynaklı faktörlerin olası etkisini inceledik. Ardından, Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarında rolü olabilecek reseptörlerin katkısını araştırdık.

Aşama I: Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarına endotel kaynaklı faktörlerin katkısı

Gruplarımızın Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarını incelediğimiz ve karşılaştırdığımız zaman; hem E hem de H gruplarında, K grubuna göre Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarının arttığını gördük (Şekil 4.3.). Literatürde SHR ve 2K1C renal hipertansiyon olmak üzere iki ayrı hipertansiyon modelinde bizim bulgularımızı destekleyecek şekilde; hipertansiyon gruplarının Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları kontrol gruplarına kıyasla artmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda, Mas reseptörü ve Mas reseptörü aracılı artan NO biyoyararlanımı nedeni ile hipertansiyonda kontrole kıyasla Ang (1-7) aracılı gevşemenin arttığı söylenmektedir (Olivon ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2019). Bizim çalışmamızda NOS inhibisyonu hipertansiyon modeli kullanılmış olup, K grubuna kıyasla gevşeme yanıtındaki artışta AT2 reseptörünün rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Farklı hipertansiyon modellerinde çalışılmış olması sebebiyle, aracı reseptör farklılıkları gözlenmiş olabilir. Bu konu ile ilgili daha detaylı açıklama, Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarına reseptörlerin katkısını incelediğimiz bölümde (Aşama II) yer almaktadır.

Bugüne kadar normotansif hayvanların kronik egzersiz kaynaklı Ang (1-7) aracılı vazodilatasyon yanıtlarındaki değişim sadece bir çalışmada incelenmiş olup, sedanter ve egzersiz grubu arasında Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları arasında fark bulunmamıştır. Ancak bu normotansif grupların gevşeme yanıtının altında yatan mekanizma

incelenmemiştir (D. M. Silva ve ark., 2011). Bununla birlikte, literatürde kardiyovasküler sistem dokularında kronik egzersiz uygulamasından sonra Mas reseptör ekspresyon düzeylerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Genest ve ark., 2013; S. D. Silva, Jr. ve ark., 2017; W. W. Peng ve ark., 2019; Soares ve ark., 2019). Çalışmamızda E grubunda K grubuna kıyasla Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtının artmış olmasını, E grubunun vazodilatasyon yanıtında Mas reseptörünün ön plana çıkmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Grupların her birinde, Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarına endotel kaynaklı faktörlerin katkısını inceledik. Bu amaçla organ banyosunda L-NAME, INDO veya TEA varlığında ve yokluğunda Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarını tekrarladık. Çalışmamızın sonuçlarına göre tüm deney gruplarının aort segmentlerinden elde edilen Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları hem L-NAME hem de TEA varlığında baskılanmış olarak bulundu. Ang (1-7)'nin vazodilatasyon oluşturma mekanizmasında NO ve EDHF'nin rol aldığı farklı çalışmalarla gösterilmiş olsa da (D. M. Silva ve ark., 2007; D. M. Silva ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2019), bu çalışma ile NOS inhibisyonu hipertansiyon modelinde ve bu modele eklenen egzersiz uygulamasında ilk defa gösterilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz Ang (1-7) doz-yanıt eğrileriyle ulaştığımız bu sonuçlar aynı zamanda Emax değerleriyle de desteklenmektedir. Öte yandan, damar banyosunda COX yolağının inhibitörü olan INDO varlığında Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarında herhangi değişiklik bir izlenmemiştir (Şekil 4.4.,4.5.,4.6.,4.7.). Literatürde Ang (1-7) aracılı vazodilatasyon mekanizmasında COX yolağının da katkısının olduğunu söyleyen çalışmalar bulunsa da, bizim bulgularımızı destekleyen pek çok çalışma da bulunmaktadır. Özellikle bazı damar yataklarında Ang (1-7) aracılı vazodilatasyona NO'nun aracılık ettiği, buna karşılık prostaglandinlerin bu yanıtların oluşmasına katkı sağlamadığı gösterilmiştir (Porsti ve ark., 1994; Y. Ren ve ark., 2002a; Benter ve ark., 2006; Dharmani ve ark., 2007; Gu ve ark., 2014; Yousif ve ark., 2017). Dolayısıyla bu farklı sonuçların nedeni yapılan çalışmalarda kullanılan damar yataklarının farklılığından kaynaklanabileceği gibi, kullanılan deney hayvanlarının türü, cinsi ve yaş farklılıklarından da kaynaklanıyor olabilir.

Aşama II: Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarına reseptörlerin katkısı

Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarına reseptörlerin katkısı olup olmadığını ve varsa hangi reseptör/reseptörlerin rolü olduğunu göstermek amacıyla üç adet antagonist kullandık. İki tanesi Mas reseptör antagonisti [A779 ve D-Pro7-Ang(1-7)] diğeri ise Ang (1-7)'nin bağlanabildiği AT2 reseptörü antagonistidir (PD123,319). Mas reseptörü kalp, böbrek, damar, beyin, testis ve adrenal dokularda eksprese olmaktadır (Bader, 2013). AT2 reseptörü fetal dokularda yaygın bir şekilde eksprese olmakla birlikte, ekspresyonu doğumdan sonra oldukça ciddi şekilde düşmektedir. AT2 reseptörünün düşük düzeylerde de olsa beyin, kalp, böbrek, miyometriyum, ovaryum, vasküler dokularda eksprese olduğu gösterilmekle birlikte; patolojik koşullarda ekspresyonunun arttığı bilinmektedir (Kaschina ve Unger, 2003). Mas ve AT2 reseptörleri benzer fizyolojik etkiler gösterir ve her iki reseptör de başlıca NO üzerinden vazodilatasyona neden olurlar (Villela ve ark., 2015).

Normotansif kontrol grubumuzda Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları sadece D-Pro7 antagonisti ile engellenmiş, buna karşılık oldukça spesifik bir Mas reseptör inhibitörü olan A779'un bu yanıtlar üzerine etkisi bulunmamıştır. (Şekil 4.8.). Literatürde genel olarak A779 ile inhibisyon gözlenmesinin yanı sıra bu konuda bizim bulgularımızla paralel olan çalışmalar da mevcuttur (R. A. Santos ve ark., 2000; Lemos ve ark., 2005; Dharmani ve ark., 2007; Kluskens ve ark., 2009). Bu konuda öne sürülen mekanizma, A779'a duyarlı olmayıp, D-Pro7'ye duyarlı olan, Ang (1-7) için bir başka reseptör alt tipinin (MrgD reseptörü) bulunabileceği şeklinde olup bu alt tiplerin deney hayvanlarının tür ve cinsine göre değişim gösterebileceği yönündedir. Reseptör alt tipinin, Ang (1-7)'nin bağlanabildiği esas alamandın reseptörü olan MrgD olduğu düşünülmektedir. Çünkü esasen Mas reseptör antagonisti olan D-Pro7'nin, MrgD reseptörünü de bloke edebildiği gösterilmiştir. (D. M. Silva ve ark., 2007; Kluskens ve ark., 2009). Dolayısıyla K grubunda saptanan Ang 1-7 ye alınan gevşeme yanıtların D-Pro7 ile baskılanması da böyle bir sebepten kaynaklanıyor olabilir.

Temel olarak Ang (1-7) aracılı vazodilatasyonun Mas reseptörü üzerinden olduğu savunulsa da, AT2 reseptörü üzerinden de Ang (1-7) aracılı gevşemenin gerçekleştiği pek çok çalışma ile gösterilmiştir (Durand ve ark., 2010; Raffai ve Lombard, 2016; Endlich

ve ark., 2017) (Batlle ve ark., 2008; Hussain ve Awan, 2018). Bizim çalışmamızda ise sadece hipertansiyon grubunda Ang (1-7) aracılı gevşemeye katkısı olduğu gösterilmiştir. Bazı patolojilerde, patolojik süreçle birlikte çeşitli dokularda AT2 reseptörünün ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Örneklendirecek olursak; Obez Zucker, diyabetik, renal hasar oluşturulmuş veya natriürez/diürez geliştirilen sıçanların böbreklerinde veya kardiyak hipertrofi modellerinin kalplerinde ekspresyonunun artmasının yanı sıra spontan hipertansif sıçanların ve diyabetle birlikte seyreden hipertansiyon modelinin aortalarında da AT2 reseptör ekspresyonunda artış gözlemlenmiştir. Ayrıca bu patolojilerin bir kısmında AT2 reseptör antagonisti olarak PD123,319 kullanılmış ve reseptörün etkileri bloke edilebilmiştir. Çalışmalarda, hipertansiyonu da içeren bazı patolojik durumlarda AT2 reseptör ekspresyonundaki artışın kompensatuvar bir mekanizma olarak geliştiği savunulmaktadır (Lopez ve ark., 1994; Otsuka ve ark., 1998; Touyz ve ark., 1999; Akishita ve ark., 2000; Y. Z. Zhu ve ark., 2000; Hakam ve Hussain, 2005; Lee ve ark., 2008; Ognibene ve ark., 2009; Romero-Nava ve ark., 2016; Begorre ve ark., 2017). Çalışmamızda, hayvanlarımızı 6 haftalık L-NAME uygulayarak kronik bir hipertansiyon gelişim sürecine maruz bıraktık. Sonuçlarımızda sadece hipertansiyon grubumuzun Ang (1-7)'ye cevaben gösterdiği vazodilatasyon yanıtının, PD123,319 kullanarak AT2 reseptörünü inhibe ettiğimiz zaman azaldığını gösterdik. Hipertansiyon grubunda elde ettiğimiz Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtları, aynı zamanda Mas reseptör antagonistlerinden biri olan D-Pro⁷ varlığında da azalmıştır. Elde ettiğimiz bu sonuç, Mas harici bir reseptör alt tipinin (MrgD reseptörü) de H grubunda gevşeme yanıtına katkısı olduğunu göstermektedir (Şekil 4.10). NOS inhibisyonu hipertansiyon modelinde Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtına kontrol grubundan farklı olarak, AT2 reseptörünün de aracılık ettiğini bulduk. Bu sonuç, bazal düzeyde Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtı kontrol grubundan fazla olan L-NAME hipertansiyon modelinde kompensatuvar mekanizma olarak AT2 reseptörünün ön plana çıkmış olabileceğini düşündürmektedir. Diğer gruplarımızda ise AT2 inhibitörü gevşeme yanıtlarında bir farklılık yaratmamıştır. Elde ettiğimiz bu sonuç, özellikle patolojik durumların eşlik etmediği bazal koşullarda AT2 reseptör ekspresyonunun oldukça düşük olduğunu savunan literatür bilgisi tarafından da desteklenir niteliktedir (Feterik ve ark., 2000; Haulica ve ark., 2003; D. M. Silva ve ark., 2007; Ognibene ve ark., 2009).

E grubunda, her iki Mas reseptörü antagonisti ile Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtının inhibe olduğu gösterilmiştir. Yine aynı şekilde HE grubunda da her iki Mas reseptörü ile gevşeme yanıtında azalma bulunmuştur (Şekil 4.9.,4.11). Dolayısıyla egzersiz uygulanan hem normotansif hem hipertansif grupta Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarının Mas reseptörü aracılığıyla ortaya çıktığı gösterilmiştir. Literatürde; çalışmaların bir kısmında normotansif hayvanlarda egzersiz uygulaması ile birlikte kardiyovasküler sistem Mas reseptör ekspresyonlarında bir farklılık gözlenmemişken (Filho ve ark., 2008; Shah ve ark., 2012; Gu ve ark., 2014; C. Z. Ren ve ark., 2016), egzersizin Mas reseptör ekspresyonunu arttığı çalışmalar da mevcuttur (Genest ve ark., 2013; S. D. Silva, Jr. ve ark., 2017; W. W. Peng ve ark., 2019; Soares ve ark., 2019). Bu durum kullanılan hayvanın türü, yaşı ve uygulanan egzersizin çeşidi, süresi, yoğunluğu kaynaklı olabilir. Ayrıca yoğun olarak spontan hipertansif modellerde yapılan çalışmalarla; hipertansiyonla birlikte Mas reseptörü ekspresyonunda da azalma gerçekleştiği, egzersizle birlikte ise bu durum tersine döndüğü Mas reseptörü ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (Filho ve ark., 2008; D. M. Silva ve ark., 2011; Genest ve ark., 2013; Gu ve ark., 2014; W. W. Peng ve ark., 2019).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Vasküler endotelial fonksiyon bozukluğunun ön plana çıktığı NOS inhibisyonu hipertansiyon modeli, bu özelliğiyle kısmen de olsa primer hipertansiyonla benzerlik göstermektedir. Primer hipertansiyonun özellikleri arasında bulunan periferik vasküler direnç artışının patogeneğinde yer alan faktörlerden birisi endotelial disfonksiyondur (Brandes, 2014). Vasküler tonusun düzenlenmesinde etkili olan ve son yıllarda üzerinde çokça çalışılan vazoaaktif faktörlerden birisi, yeni bir RAS üyesi olan Ang (1-7)'dir. Normalde vazodilatör etkiye sahip olan Ang (1-7)'nin çeşitli hipertansiyon modellerinde vasküler etkileri araştırılmış olmasına rağmen (Bayorh ve ark., 2002; Walters ve ark., 2005; Ognibene ve ark., 2009; Moltzer ve ark., 2010), Ang (1-7)'nin NOS inhibisyonu hipertansiyon modelinde vasküler yanıtları etkileyip etkilemediği daha önce incelenmemiştir.

Öte yandan düzenli olarak yapılan fiziksel egzersizin kan basıncını düzenleyici etkisi iyi bilinmekte ve hipertansiyon tedavisinde yer almaktadır. Egzersizin kan basıncını düşürücü etki mekanizmaları arasında endotel aracılı gevşetici faktörlerin sentezinde artışa neden olması dışında, Ang (1-7) yolağının da yer aldığı hem normotansif koşullarda hem de bazı hipertansiyon modellerinde kısmen de olsa gösterilmiştir (D. M. Silva ve ark., 2011; Endlich ve ark., 2017). Egzersizin kan basıncını düşürücü etkilerine Ang (1-7)'nin katkı sağlayıp sağlamadığı ise NOS inhibisyonu ile oluşturulan hipertansiyon modelinde gösterilmemiştir.

Yapılan bu çalışmayla Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarının hem H hem de E gruplarında arttığı saptanmıştır. Tüm gruplarda Ang (1-7) aracılı gevşeme yanıtlarına endotel kaynaklı gevşetici faktörlerden NO ve EDHF'nin aracılık ettiği de gösterilmiştir. Son olarak Ang (1-7)'nin bağlanabileceği reseptörlerin (Mas, AT2) blokörleri [(A779 ve D-Pro⁷), PD123,319] kullanılarak tüm gruplarda gevşeme yanıtları incelenmiş ve Ang (1-7)'nin etkilerini hangi reseptör veya reseptörler üzerinden oluşturduğu araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda her iki egzersiz grubunda Ang (1-7) aracılı vasküler yanıtların Mas reseptörünün üzerinden gerçekleştiği; K ve H gruplarında ise sırasıyla Mas reseptör alt tipi ve AT2 reseptörünün ön plana çıktığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada elde edilen fonksiyonel lmler NOS inhibisyonu hipertansiyon modelinde egzersiz uygulamasının Ang (1-7) aracılı vasküler gevşeme yanıtlarını ağırlıklı olarak mas reseptörü üzerinden, NOS ve EDHF yolaklarını kullanarak arttırdığını göstermiştir. Bununla birlikte, reseptörlerin ekspresyonunun değerlendirilmesi gibi immunohistokimyasal ölçümlerin de yapılması faydalı olacaktır.



KAYNAKLAR

- Aboye, T., Meeks, C. J., Majumder, S., Shekhtman, A., Rodgers, K., & Camarero, J. A. Design of a mcoti-based cyclotide with angiotensin (1-7)-like activity. *Molecules*. 2016; 21 (2): 152.
- Adams, V., Linke, A., Krankel, N., Erbs, S., Gielen, S., Mobius-Winkler, S., . . . Hambrecht, R. Impact of regular physical activity on the nad(p)h oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2005; 111 (5): 555-562.
- Agarwal, D., Haque, M., Sriramula, S., Mariappan, N., Pariaut, R., & Francis, J. Role of proinflammatory cytokines and redox homeostasis in exercise-induced delayed progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2009; 54 (6): 1393-1400.
- Ahmad, A., Dempsey, S. K., Daneva, Z., Azam, M., Li, N., Li, P. L., & Ritter, J. K. Role of nitric oxide in the cardiovascular and renal systems. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19 (9).
- Ahmad, A., Singhal, U., Hossain, M. M., 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): 987-990.
- Aizawa, K., & Petrella, R. J. Acute and chronic impact of dynamic exercise on arterial stiffness in older hypertensives. *The open cardiovascular medicine journal*. 2008; 2: 3-8.
- Akishita, M., Iwai, M., Wu, L., Zhang, L., Ouchi, Y., Dzau, V. J., & Horiuchi, M. Inhibitory effect of angiotensin ii type 2 receptor on coronary arterial remodeling after aortic banding in mice. *Circulation*. 2000; 102 (14): 1684-1689.
- Altun, B., Arici, M., Nergizoglu, G., Derici, U., Karatan, O., Turgan, C., . . . Caglar, S. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in turkey (the patent study) in 2003. *Journal of hypertension*. 2005; 23 (10): 1817-1823.

Arici, M., Turgan, C., Altun, B., Sindel, S., Erbay, B., Derici, U., . . . Caglar, S. Hypertension incidence in turkey (hint): A population-based study. *Journal of hypertension*. 2010; 28 (2): 240-244.

Atlas, S. A. The renin-angiotensin aldosterone system: Pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2007; 13 (8 Suppl B): 9-20.

Azadpour, N., Tartibian, B., & Kosar, S. N. Effects of aerobic exercise training on ace and adrb2 gene expression, plasma angiotensin ii level, and flow-mediated dilation: A study on obese postmenopausal women with prehypertension. *Menopause*. 2017; 24 (3): 269-277.

Bader, M. Ace2, angiotensin-(1-7), and mas: The other side of the coin. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2013; 465 (1): 79-85.

Baracho, N. C., Simoes-e-Silva, A. C., Khosla, M. C., & Santos, R. A. Effect of selective angiotensin antagonists on the antidiuresis produced by angiotensin-(1-7) in water-loaded rats. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 1998; 31 (9): 1221-1227.

Barutcu, I., Esen, A. M., Degirmenci, B., Acar, M., Kaya, D., Turkmen, M., . . . Kirma, C. Acute cigarette smoking-induced hemodynamic alterations in the common carotid artery--a transcranial doppler study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2004; 68 (12): 1127-1131.

Battle, D., Soler, M. J., & Wysocki, J. New aspects of the renin-angiotensin system: Angiotensin-converting enzyme 2 - a potential target for treatment of hypertension and diabetic nephropathy. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2008; 17 (3): 250-257.

Baylis, C., Mitruka, B., & Deng, A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *The Journal of clinical investigation*. 1992; 90 (1): 278-281.

Bayorh, M. A., Eatman, D., Walton, M., Socci, R. R., Thierry-Palmer, M., & Emmett, N. 1a-779 attenuates angiotensin-(1-7) depressor response in salt-induced hypertensive rats. *Peptides*. 2002; 23 (1): 57-64.

Becher, U. M., Endtmann, C., Tiyerili, V., Nickenig, G., & Werner, N. Endothelial damage and regeneration: The role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Current hypertension reports*. 2011; 13 (1): 86-92.

Becker, L. K., Etelvino, G. M., Walther, T., Santos, R. A., & Campagnole-Santos, M. J. Immunofluorescence localization of the receptor mas in cardiovascular-related areas of the rat brain. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2007; 293 (3): H1416-1424.

Beevers, G., Lip, G. Y., & O'Brien, E. Abc of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001; 322 (7291): 912-916.

Begorre, M. A., Dib, A., Habchi, K., Guihot, A. L., Bourreau, J., Vessieres, E., . . . Fassot, C. Microvascular vasodilator properties of the angiotensin ii type 2 receptor in a mouse model of type 1 diabetes. *Scientific reports*. 2017; 7: 45625.

Benter, I. F., Yousif, M. H., Anim, J. T., Cojocel, C., & Diz, D. I. Angiotensin-(1-7) prevents development of severe hypertension and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats treated with l-name. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2006; 290 (2): H684-691.

Bersani-Amado, L. E., da Rocha, B. A., Schneider, L. C. L., Ames, F. Q., Breithaupt Faloppa, A. C., Araujo, G. B., . . . Cuman, R. K. N. Nephropathy induced by renal microembolism: A characterization of biochemical and histopathological changes in rats. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2019; 12 (6): 2311-2323.

Bertagnolli, M., Casali, K. R., De Sousa, F. B., Rigatto, K., Becker, L., Santos, S. H., . . . Santos, R. A. An orally active angiotensin-(1-7) inclusion compound and exercise training produce similar cardiovascular effects in spontaneously hypertensive rats. *Peptides*. 2014; 51: 65-73.

Bikkavilli, R. K., Tsang, S. Y., Tang, W. M., Sun, J. X., Ngai, S. M., Lee, S. S., . . . Cheung, W. T. Identification and characterization of surrogate peptide ligand for orphan g protein-coupled receptor mas using phage-displayed peptide library. *Biochemical pharmacology*. 2006; 71 (3): 319-337.

Blair, S. N., Goodyear, N. N., Gibbons, L. W., & Cooper, K. H. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *Jama*. 1984; 252 (4): 487-490.

Blann, A. D., & McCollum, C. N. Circulating endothelial cell/leukocyte adhesion molecules in atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1994; 72 (1): 151-154.

Bolivar, J. J. Essential hypertension: An approach to its etiology and neurogenic pathophysiology. *International journal of hypertension*. 2013; 2013: 547809.

Botelho-Santos, G. A., Bader, M., Alenina, N., & Santos, R. A. Altered regional blood flow distribution in mas-deficient mice. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2012; 6 (5): 201-211.

Bowman, T. S., Gaziano, J. M., Buring, J. E., & Sesso, H. D. A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50 (21): 2085-2092.

Brandes, R. P. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension*. 2014; 64 (5): 924-928.

Briones, A. M., & Touyz, R. M. Oxidative stress and hypertension: Current concepts. *Current hypertension reports*. 2010; 12 (2): 135-142.

Brook, R. D., Appel, L. J., Rubenfire, M., Ogedegbe, G., Bisognano, J. D., Elliott, W. J., . . . Rajagopalan, S. Beyond medications and diet: Alternative approaches to lowering blood pressure: A scientific statement from the american heart association. *Hypertension*. 2013; 61 (6): 1360-1383.

Brown, M. D. Exercise and coronary vascular remodelling in the healthy heart. *Experimental physiology*. 2003; 88 (5): 645-658.

Cain, A. E., & Khalil, R. A. Pathophysiology of essential hypertension: Role of the pump, the vessel, and the kidney. *Seminars in nephrology*. 2002; 22 (1): 3-16.

Cano-Pumarega, I., Barbe, F., Esteban, A., Martinez-Alonso, M., Egea, C., & Duran-Cantolla, J. Sleep apnea and hypertension: Are there sex differences? The vitoria sleep cohort. *Chest*. 2017; 152 (4): 742-750.

Cao, L., Li, X., Yan, P., Wang, X., Li, M., Li, R., . . . Yang, K. The effectiveness of aerobic exercise for hypertensive population: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21 (7): 868-876.

Cardoso, A. M., Abdalla, F. H., Bagatini, M. D., Martins, C. C., Fiorin Fda, S., Baldissarelli, J., . . . Schetinger, M. R. Swimming training prevents alterations in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in hypertensive rats. *American journal of hypertension*. 2014; 27 (4): 522-529.

Cardoso, A. M., Abdalla, F. H., Bagatini, M. D., Martins, C. C., Zanini, D., Schmatz, R., . . . Schetinger, M. R. Swimming training prevents alterations in ecto-ntpdase and adenosine deaminase activities in lymphocytes from nomega-nitro-l-arginine methyl ester hydrochloride induced hypertension rats. *Journal of hypertension*. 2015; 33 (4): 763-772; discussion 772.

Carlson, D. J., Dieberg, G., Hess, N. C., Millar, P. J., & Smart, N. A. Isometric exercise training for blood pressure management: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2014; 89 (3): 327-334.

Casiglia, E., Palatini, P., Da Ros, S., Pagliara, V., Puato, M., Dorigatti, F., & Pauletto, P. Effect of blood pressure and physical activity on carotid artery intima-media thickness in stage 1 hypertensives and controls. *American journal of hypertension*. 2000; 13 (12): 1256-1262.

Cerrato, B. D., Carretero, O. A., Janic, B., Grecco, H. E., & Gironacci, M. M. Heteromerization between the bradykinin b2 receptor and the angiotensin-(1-7) mas receptor: Functional consequences. *Hypertension*. 2016; 68 (4): 1039-1048.

Chappell, M. C., Gomez, M. N., Pirro, N. T., & Ferrario, C. M. Release of angiotensin-(1-7) from the rat hindlimb: Influence of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 2000; 35 (1 Pt 2): 348-352.

Chawengsub, Y., Gauthier, K. M., & Campbell, W. B. Role of arachidonic acid lipoxygenase metabolites in the regulation of vascular tone. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2009; 297 (2): H495-507.

Chelko, S. P., Schmiedt, C. W., Lewis, T. H., Lewis, S. J., & Robertson, T. P. A novel vascular clip design for the reliable induction of 2-kidney, 1-clip hypertension in the rat. *J Appl Physiol (1985)*. 2012; 112 (3): 362-366.

Chen, Q., Wang, J., Tian, J., Tang, X., Yu, C., Marshall, R. J., . . . Hu, Y. Association between ambient temperature and blood pressure and blood pressure regulators: 1831 hypertensive patients followed up for three years. *PloS one*. 2013; 8 (12): e84522.

Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jr., . . . Roccella, E. J. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003; 42 (6): 1206-1252.

Chow, C. K., Teo, K. K., Rangarajan, S., Islam, S., Gupta, R., Avezum, A., . . . Yusuf, S. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *Jama*. 2013; 310 (9): 959-968.

Cody, R. J. The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 1997; 80 (9B): 9J-14J.

Connes, P., Pichon, A., Hardy-Dessources, M. D., Waltz, X., Lamarre, Y., Simmonds, M. J., & Tripette, J. Blood viscosity and hemodynamics during exercise. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2012; 51 (2): 101-109.

Cornelissen, V. A., Buys, R., & Smart, N. A. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2013; 31 (4): 639-648.

Cornelissen, V. A., & Fagard, R. H. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005; 46 (4): 667-675.

Crackower, M. A., Sarao, R., Oudit, G. Y., Yagil, C., Kozieradzki, I., Scanga, S. E., . . . Penninger, J. M. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002; 417 (6891): 822-828.

Datta, Y. H., Wu, F. C., Dumas, P. C., Rangel-Filho, A., Datta, M. W., Ning, G., . . . Jacob, H. J. Genetic mapping and characterization of the bleeding disorder in the fawn-hooded hypertensive rat. *Thrombosis and haemostasis*. 2003; 89 (6): 1031-1042.

de Moura, M. M., dos Santos, R. A., Campagnole-Santos, M. J., Todiras, M., Bader, M., Alenina, N., & Haibara, A. S. Altered cardiovascular reflexes responses in conscious angiotensin-(1-7) receptor mas-knockout mice. *Peptides*. 2010; 31 (10): 1934-1939.

Deddish, P. A., Marcic, B., Jackman, H. L., Wang, H. Z., Skidgel, R. A., & Erdos, E. G. N-domain-specific substrate and c-domain inhibitors of angiotensin-converting enzyme: Angiotensin-(1-7) and keto-ace. *Hypertension*. 1998; 31 (4): 912-917.

Deley, G., Picard, G., & Taylor, J. A. Arterial baroreflex control of cardiac vagal outflow in older individuals can be enhanced by aerobic exercise training. *Hypertension*. 2009; 53 (5): 826-832.

DelliPizzi, A. M., Hilchey, S. D., & Bell-Quilley, C. P. Natriuretic action of angiotensin(1-7). *British journal of pharmacology*. 1994; 111 (1): 1-3.

DeSouza, C. A., Dengel, D. R., Macko, R. F., Cox, K., & Seals, D. R. Elevated levels of circulating cell adhesion molecules in uncomplicated essential hypertension. *American journal of hypertension*. 1997; 10 (12 Pt 1): 1335-1341.

Devereux, R. B., Case, D. B., Alderman, M. H., Pickering, T. G., Chien, S., & Laragh, J. H. Possible role of increased blood viscosity in the hemodynamics of systemic hypertension. *The American journal of cardiology*. 2000; 85 (10): 1265-1268.

Dharmani, M., Mustafa, M. R., Achike, F. I., & Sim, M. K. Effects of angiotensin 1-7 on the actions of angiotensin ii in the renal and mesenteric vasculature of hypertensive and streptozotocin-induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*. 2007; 561 (1-3): 144-150.

Di Giosia, P., Giorgini, P., Stamerra, C. A., Petrarca, M., Ferri, C., & Sahebkar, A. Gender differences in epidemiology, pathophysiology, and treatment of hypertension. *Current atherosclerosis reports*. 2018; 20 (3): 13.

Dibo, P., Maranon, R. O., Chandrashekar, K., Mazzuferi, F., Silva, G. B., Juncos, L. A., & Juncos, L. I. Angiotensin-(1-7) inhibits sodium transport via mas receptor by increasing nitric oxide production in thick ascending limb. *Physiological reports*. 2019; 7 (5): e14015.

Dickinson, H. O., Mason, J. M., Nicolson, D. J., Campbell, F., Beyer, F. R., Cook, J. V., . . . Ford, G. A. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*. 2006; 24 (2): 215-233.

Dikalov, S. I., & Ungvari, Z. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2013; 305 (10): H1417-1427.

Dimeo, F., Pagonas, N., Seibert, F., Arndt, R., Zidek, W., & Westhoff, T. H. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012; 60 (3): 653-658.

Ding, L., Cheng, P., Wang, L., Hu, J., Zhang, Y. X., Cai, G. W., . . . Gao, S. The protective effects of polysaccharide extract from xin-ji-er-kang formula on ang ii-induced huvecs injury, l-name-induced hypertension and cardiovascular remodeling in mice. *BMC complementary and alternative medicine*. 2019; 19 (1): 127.

Dinh, Q. N., Drummond, G. R., Sobey, C. G., & Chrissobolis, S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed research international*. 2014; 2014: 406960.

Diz, D. I., Arnold, A. C., Nautiyal, M., Isa, K., Shaltout, H. A., & Tallant, E. A. Angiotensin peptides and central autonomic regulation. *Current opinion in pharmacology*. 2011; 11 (2): 131-137.

Dolezelova, S., Jichova, S., Huskova, Z., Vojtiskova, A., Kujal, P., Hoskova, L., . . . Kopkan, L. Progression of hypertension and kidney disease in aging fawn-hooded rats is mediated by enhanced influence of renin-angiotensin system and suppression of nitric oxide system and epoxyeicosanoids. *Clin Exp Hypertens*. 2016; 38 (7): 644-651.

Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., . . . Acton, S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ace2) converts angiotensin i to angiotensin 1-9. *Circulation research*. 2000; 87 (5): E1-9.

Dornas, W. C., & Silva, M. E. Animal models for the study of arterial hypertension. *Journal of biosciences*. 2011; 36 (4): 731-737.

Duncan, J. J., Farr, J. E., Upton, S. J., Hagan, R. D., Oglesby, M. E., & Blair, S. N. The effects of aerobic exercise on plasma catecholamines and blood pressure in patients with mild essential hypertension. *Jama*. 1985; 254 (18): 2609-2613.

Duprez, D. A. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: A clinical review. *Journal of hypertension*. 2006; 24 (6): 983-991.

Durand, M. J., Raffai, G., Weinberg, B. D., & Lombard, J. H. Angiotensin-(1-7) and low-dose angiotensin ii infusion reverse salt-induced endothelial dysfunction via different mechanisms in rat middle cerebral arteries. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2010; 299 (4): H1024-1033.

Durand, M. J., Zinkevich, N. S., Riedel, M., Gutterman, D. D., Nasci, V. L., Salato, V. K., . . . Beyer, A. M. Vascular actions of angiotensin 1-7 in the human microcirculation: Novel

role for telomerase. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016; 36 (6): 1254-1262.

Edwards, K. M., Ziegler, M. G., & Mills, P. J. The potential anti-inflammatory benefits of improving physical fitness in hypertension. *Journal of hypertension*. 2007; 25 (8): 1533-1542.

Endlich, P. W., Claudio, E. R., Lima, L. C., Ribeiro Junior, R. F., Peluso, A. A., Stefanon, I., . . . Abreu, G. R. Exercise modulates the aortic renin-angiotensin system independently of estrogen therapy in ovariectomized hypertensive rats. *Peptides*. 2017; 87: 41-49.

Esler, M. The 2009 carl ludwig lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: The transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol* (1985). 2010; 108 (2): 227-237.

Esler, M., & Kaye, D. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2000; 35 (7 Suppl 4): S1-7.

Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., . . . Rahimi, K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387 (10022): 957-967.

Fagard, R. H., & Cornelissen, V. A. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2007; 14 (1): 12-17.

Fearheller, D. L., Brown, M. D., Park, J. Y., Brinkley, T. E., Basu, S., Hagberg, J. M., . . . Fenty-Stewart, N. M. Exercise training, nadph oxidase p22phox gene polymorphisms, and hypertension. *Medicine and science in sports and exercise*. 2009; 41 (7): 1421-1428.

Feletou, M., & Vanhoutte, P. M. Edhf: An update. *Clin Sci (Lond)*. 2009; 117 (4): 139-155.

Felts, J. H. Stephen hales and the measurement of blood pressure. North Carolina medical journal. 1977; 38 (10): 602-603.

Fernandes, L., Fortes, Z. B., Nigro, D., Tostes, R. C., Santos, R. A., & Catelli De Carvalho, M. H. Potentiation of bradykinin by angiotensin-(1-7) on arterioles of spontaneously hypertensive rats studied in vivo. Hypertension. 2001; 37 (2 Pt 2): 703-709.

Fernandes, T., Hashimoto, N. Y., Magalhaes, F. C., Fernandes, F. B., Casarini, D. E., Carmona, A. K., . . . Oliveira, E. M. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory micrnas, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin ii, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7). Hypertension. 2011; 58 (2): 182-189.

Ferrario, C. M., Martell, N., Yunis, C., Flack, J. M., Chappell, M. C., Brosnihan, K. B., . . . Luque, M. Characterization of angiotensin-(1-7) in the urine of normal and essential hypertensive subjects. American journal of hypertension. 1998; 11 (2): 137-146.

Ferreira, A. J., Jacoby, B. A., Araujo, C. A., Macedo, F. A., Silva, G. A., Almeida, A. P., . . . Santos, R. A. The nonpeptide angiotensin-(1-7) receptor mas agonist ave-0991 attenuates heart failure induced by myocardial infarction. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 2007; 292 (2): H1113-1119.

Ferrier, K. E., Waddell, T. K., Gatzka, C. D., Cameron, J. D., Dart, A. M., & Kingwell, B. A. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. Hypertension. 2001; 38 (2): 222-226.

Feterik, K., Smith, L., & Katusic, Z. S. Angiotensin-(1-7) causes endothelium-dependent relaxation in canine middle cerebral artery. Brain research. 2000; 873 (1): 75-82.

Field, A. E., Coakley, E. H., Must, A., Spadano, J. L., Laird, N., Dietz, W. H., . . . Colditz, G. A. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. Archives of internal medicine. 2001; 161 (13): 1581-1586.

Filho, A. G., Ferreira, A. J., Santos, S. H., Neves, S. R., Silva Camargos, E. R., Becker, L. K., . . . Santos, R. A. Selective increase of angiotensin(1-7) and its receptor in hearts of

spontaneously hypertensive rats subjected to physical training. *Experimental physiology*. 2008; 93 (5): 589-598.

Fisher, J. P., & Paton, J. F. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: Implications for hypertension. *Journal of human hypertension*. 2012; 26 (8): 463-475.

Flack, J. M., & Adekola, B. Blood pressure and the new acc/aha hypertension guidelines. *Trends in cardiovascular medicine*. 2020; 30 (3): 160-164.

Fossum, E., Gleim, G. W., Kjeldsen, S. E., Kizer, J. R., Julius, S., Devereux, R. B., . . . Dahlof, B. The effect of baseline physical activity on cardiovascular outcomes and new-onset diabetes in patients treated for hypertension and left ventricular hypertrophy: The life study. *Journal of internal medicine*. 2007; 262 (4): 439-448.

Fraga-Silva, R. A., Costa-Fraga, F. P., Murca, T. M., Moraes, P. L., Martins Lima, A., Lautner, R. Q., . . . Ferreira, A. J. Angiotensin-converting enzyme 2 activation improves endothelial function. *Hypertension*. 2013; 61 (6): 1233-1238.

Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288 (5789): 373-376.

Garcia-Espinosa, M. A., Shaltout, H. A., Gallagher, P. E., Chappell, M. C., & Diz, D. I. In vivo expression of angiotensin-(1-7) lowers blood pressure and improves baroreflex function in transgenic (mren2)27 rats. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2012; 60 (2): 150-157.

Gardiner, S. M., Kemp, P. A., Bennett, T., Palmer, R. M., & Moncada, S. Nitric oxide synthase inhibitors cause sustained, but reversible, hypertension and hindquarters vasoconstriction in brattleboro rats. *European journal of pharmacology*. 1992; 213 (3): 449-451.

Garry, A., Edwards, D. H., Fallis, I. F., Jenkins, R. L., & Griffith, T. M. Ascorbic acid and tetrahydrobiopterin potentiate the edhf phenomenon by generating hydrogen peroxide. *Cardiovascular research*. 2009; 84 (2): 218-226.

Gavazzi, G., Banfi, B., Deffert, C., Fiette, L., Schappi, M., Herrmann, F., & Krause, K. H. Decreased blood pressure in nox1-deficient mice. *FEBS letters*. 2006; 580 (2): 497-504.

GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2018; 392 (10159): 1923-1994.

Ge, Y., Fan, F., Didion, S. P., & Roman, R. J. Impaired myogenic response of the afferent arteriole contributes to the increased susceptibility to renal disease in milan normotensive rats. *Physiological reports*. 2017; 5 (3).

Geffken, D. F., Cushman, M., Burke, G. L., Polak, J. F., Sakkinen, P. A., & Tracy, R. P. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *American journal of epidemiology*. 2001; 153 (3): 242-250.

Genest, D. S., Falcao, S., Michel, C., Kajla, S., Germano, M. F., Lacasse, A. A., . . . Lavoie, J. L. Novel role of the renin-angiotensin system in preeclampsia superimposed on chronic hypertension and the effects of exercise in a mouse model. *Hypertension*. 2013; 62 (6): 1055-1061.

Gielen, S., Schuler, G., & Adams, V. Cardiovascular effects of exercise training: Molecular mechanisms. *Circulation*. 2010; 122 (12): 1221-1238.

Giles, T. D., Materson, B. J., Cohn, J. N., & Kostis, J. B. Definition and classification of hypertension: An update. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009; 11 (11): 611-614.

Gironacci, M. M., Valera, M. S., Yujnovsky, I., & Pena, C. Angiotensin-(1-7) inhibitory mechanism of norepinephrine release in hypertensive rats. *Hypertension*. 2004; 44 (5): 783-787.

Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R. F., & Summerville, W. W. Studies on experimental hypertension : I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *The Journal of experimental medicine*. 1934; 59 (3): 347-379.

Gorelik, G., Carhini, L. A., & Scicli, A. G. Angiotensin 1-7 induces bradykinin-mediated relaxation in porcine coronary artery. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1998; 286 (1): 403-410.

Green, D. J., Maiorana, A., O'Driscoll, G., & Taylor, R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *The Journal of physiology*. 2004; 561 (Pt 1): 1-25.

Green, D. J., Spence, A., Rowley, N., Thijssen, D. H., & Naylor, L. H. Vascular adaptation in athletes: Is there an 'athlete's artery'? *Experimental physiology*. 2012; 97 (3): 295-304.

Griendling, K. K., Sorescu, D., Lassegue, B., & Ushio-Fukai, M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000; 20 (10): 2175-2183.

Griffin, K. L., Laughlin, M. H., & Parker, J. L. Exercise training improves endothelium-mediated vasorelaxation after chronic coronary occlusion. *J Appl Physiol (1985)*. 1999; 87 (5): 1948-1956.

Grillo, A., Salvi, L., Coruzzi, P., Salvi, P., & Parati, G. Sodium intake and hypertension. *Nutrients*. 2019; 11 (9).

Gu, Q., Wang, B., Zhang, X. F., Ma, Y. P., Liu, J. D., & Wang, X. Z. Contribution of renin-angiotensin system to exercise-induced attenuation of aortic remodeling and improvement of endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2014; 23 (5): 298-305.

Guimaraes, G. G., Santos, S. H., Oliveira, M. L., Pimenta-Velloso, E. P., Motta, D. F., Martins, A. S., . . . Campagnole-Santos, M. J. Exercise induces renin-angiotensin system unbalance and high collagen expression in the heart of mas-deficient mice. *Peptides*. 2012; 38 (1): 54-61.

Guimaraes, P. S., Oliveira, M. F., Braga, J. F., Nadu, A. P., Schreihof, A., Santos, R. A., & Campagnole-Santos, M. J. Increasing angiotensin-(1-7) levels in the brain attenuates metabolic syndrome-related risks in fructose-fed rats. *Hypertension*. 2014; 63 (5): 1078-1085.

Gunduz, F., Kuru, O., & Senturk, U. K. Effect of nitric oxide on exercise-induced proteinuria in rats. *J Appl Physiol* (1985). 2003; 95 (5): 1867-1872.

Hagins, M., States, R., Selfe, T., & Innes, K. Effectiveness of yoga for hypertension: Systematic review and meta-analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2013; 2013: 649836.

Hakam, A. C., & Hussain, T. Renal angiotensin ii type-2 receptors are upregulated and mediate the candesartan-induced natriuresis/diuresis in obese Zucker rats. *Hypertension*. 2005; 45 (2): 270-275.

Halperin, R. O., Gaziano, J. M., & Sesso, H. D. Smoking and the risk of incident hypertension in middle-aged and older men. *American journal of hypertension*. 2008; 21 (2): 148-152.

Hambrecht, R., Adams, V., Erbs, S., Linke, A., Krankel, N., Shu, Y., . . . Schuler, G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003; 107 (25): 3152-3158.

Han, D., Antunes, F., Canali, R., Rettori, D., & Cadenas, E. Voltage-dependent anion channels control the release of the superoxide anion from mitochondria to cytosol. *The Journal of biological chemistry*. 2003; 278 (8): 5557-5563.

Haschke, M., Schuster, M., Poglitsch, M., Loibner, H., Salzberg, M., Bruggisser, M., . . . Krahenbuhl, S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects. *Clinical pharmacokinetics*. 2013; 52 (9): 783-792.

Haulica, I., Bild, W., Mihaila, C. N., Ionita, T., Boisteanu, C. P., & Neagu, B. Biphasic effects of angiotensin (1-7) and its interactions with angiotensin ii in rat aorta. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. 2003; 4 (2): 124-128.

Hayashi, A., Kobayashi, A., Takahashi, R., Suzuki, F., Nakagawa, T., & Kimoto, K. Effects of voluntary running exercise on blood pressure and renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats and normotensive wistar-kyoto rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2000; 46 (4): 165-170.

Heber, S., & Volf, I. Effects of physical (in)activity on platelet function. *BioMed research international*. 2015; 2015: 165078.

Heitsch, H., Brovkovich, S., Malinski, T., & Wiemer, G. Angiotensin-(1-7)-stimulated nitric oxide and superoxide release from endothelial cells. *Hypertension*. 2001; 37 (1): 72-76.

Hermann, M., Flammer, A., & Luscher, T. F. Nitric oxide in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8 (12 Suppl 4): 17-29.

Hernandez Prada, J. A., Ferreira, A. J., Katovich, M. J., Shenoy, V., Qi, Y., Santos, R. A., . . . Raizada, M. K. Structure-based identification of small-molecule angiotensin-converting enzyme 2 activators as novel antihypertensive agents. *Hypertension*. 2008; 51 (5): 1312-1317.

Hespel, P., Lijnen, P., Van Hoof, R., Fagard, R., Goossens, W., Lissens, W., . . . Amery, A. Effects of physical endurance training on the plasma renin-angiotensin-aldosterone system in normal man. *The Journal of endocrinology*. 1988; 116 (3): 443-449.

Heusser, K., Tank, J., Engeli, S., Diedrich, A., Menne, J., Eckert, S., . . . Jordan, J. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2010; 55 (3): 619-626.

Higashi, Y., & Yoshizumi, M. Exercise and endothelial function: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacology & therapeutics*. 2004; 102 (1): 87-96.

Hogan, T. S. Exercise-induced reduction in systemic vascular resistance: A covert killer and an unrecognised resuscitation challenge? *Medical hypotheses*. 2009; 73 (4): 479-484.

Holinstat, M. Normal platelet function. *Cancer metastasis reviews*. 2017; 36 (2): 195-198.

Howard, G., Wagenknecht, L. E., Burke, G. L., Diez-Roux, A., Evans, G. W., McGovern, P., . . . Tell, G. S. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Jama*. 1998; 279 (2): 119-124.

Huang, Z., Willett, W. C., Manson, J. E., Rosner, B., Stampfer, M. J., Speizer, F. E., & Colditz, G. A. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Annals of internal medicine*. 1998; 128 (2): 81-88.

Huentelman, M. J., Grobe, J. L., Vazquez, J., Stewart, J. M., Mecca, A. P., Katovich, M. J., . . . Raizada, M. K. Protection from angiotensin ii-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by systemic lentiviral delivery of ace2 in rats. *Experimental physiology*. 2005; 90 (5): 783-790.

Hussain, M., & Awan, F. R. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2018; 40 (4): 344-352.

Hvas, A. M., & Neergaard-Petersen, S. Influence of exercise on platelet function in patients with cardiovascular disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2018; 44 (8): 802-812.

Ibrahim, M. M. Ras inhibition in hypertension. *Journal of human hypertension*. 2006; 20 (2): 101-108.

Igarashi, Y., & Nogami, Y. The effect of regular aquatic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of preventive cardiology*. 2018; 25 (2): 190-199.

Igase, M., Strawn, W. B., Gallagher, P. E., Geary, R. L., & Ferrario, C. M. Angiotensin ii at1 receptors regulate ace2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously

hypertensive rats. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2005; 289 (3): H1013-1019.

Immanuel, S., Bororing, S. R., & Dharma, R. S. The effect of aerobic exercise on blood and plasma viscosity on cardiac health club participants. *Acta medica Indonesiana*. 2006; 38 (4): 185-188.

INTERSALT. Intersalt: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt cooperative research group. *BMJ*. 1988; 297 (6644): 319-328.

Israili, Z. H., Hernandez-Hernandez, R., & Valasco, M. The future of antihypertensive treatment. *American journal of therapeutics*. 2007; 14 (2): 121-134.

Iusuf, D., Henning, R. H., van Gilst, W. H., & Roks, A. J. Angiotensin-(1-7): Pharmacological properties and pharmacotherapeutic perspectives. *European journal of pharmacology*. 2008; 585 (2-3): 303-312.

Iwahori, T., Miura, K., & Ueshima, H. Time to consider use of the sodium-to-potassium ratio for practical sodium reduction and potassium increase. *Nutrients*. 2017; 9 (7).

Iyer, A., Chan, V., & Brown, L. The doca-salt hypertensive rat as a model of cardiovascular oxidative and inflammatory stress. *Current cardiology reviews*. 2010; 6 (4): 291-297.

James, G. D., & Gerber, L. M. Measuring arterial blood pressure in humans: Auscultatory and automatic measurement techniques for human biological field studies. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2018; 30 (1).

James, G. D., & Ice, G. H. Measuring stress in humans: A practical guide for the field: Cambridge: Cambridge University Press; 2007, p: 158-180.

Jiang, F., Yang, J., Zhang, Y., Dong, M., Wang, S., Zhang, Q., . . . Zhang, C. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: Novel therapeutic targets. *Nature reviews. Cardiology*. 2014; 11 (7): 413-426.

Jiang, T., Gao, L., Guo, J., Lu, J., Wang, Y., & Zhang, Y. Suppressing inflammation by inhibiting the nf-kappab pathway contributes to the neuroprotective effect of angiotensin-(1-7) in rats with permanent cerebral ischaemia. *British journal of pharmacology*. 2012; 167 (7): 1520-1532.

Jin, H. Y., Chen, L. J., Zhang, Z. Z., Xu, Y. L., Song, B., Xu, R., . . . Zhong, J. C. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 exacerbates renal inflammation and injury in apolipoprotein e-deficient mice through modulation of the nephrin and tnf-alpha-tnfrsf1a signaling. *Journal of translational medicine*. 2015; 13: 255.

Jin, H. Y., Song, B., Oudit, G. Y., Davidge, S. T., Yu, H. M., Jiang, Y. Y., . . . Zhong, J. C. Ace2 deficiency enhances angiotensin ii-mediated aortic profilin-1 expression, inflammation and peroxynitrite production. *PloS one*. 2012; 7 (6): e38502.

Jin, R. C., & Loscalzo, J. Vascular nitric oxide: Formation and function. *Journal of blood medicine*. 2010; 2010 (1): 147-162.

Joe, B. Dr lewis kitchener dahl, the dahl rats, and the "inconvenient truth" about the genetics of hypertension. *Hypertension*. 2015; 65 (5): 963-969.

Judy, W. V., & Farrell, S. K. Arterial baroreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 1979; 1 (6): 605-614.

Kaess, B. M., Rong, J., Larson, M. G., Hamburg, N. M., Vita, J. A., Levy, D., . . . Mitchell, G. F. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *Jama*. 2012; 308 (9): 875-881.

Kakabadze, K., Megreladze, I., Khvichia, N., Mitagvaria, N., Kipiani, N., Dumbadze, M., & Sanikidze, T. Some aspects of role of nitric oxide in the mechanisms of hypertension (experimental study). *Cardiology research*. 2021; 12 (1): 16-24.

Kangussu, L. M., de Almeida, T. C. S., Prestes, T. R. R., de Andrade De Maria, M. L., da Silva Filha, R., Vieira, M. A. R., . . . Ferreira, A. J. Beneficial effects of the angiotensin-converting enzyme 2 activator dize in renovascular hypertension. *Protein and peptide letters*. 2019; 26 (7): 523-531.

Karnik, S. S., Unal, H., Kemp, J. R., Tirupula, K. C., Eguchi, S., Vanderheyden, P. M., & Thomas, W. G. International union of basic and clinical pharmacology. Xcix. Angiotensin receptors: Interpreters of pathophysiological angiotensinergic stimuli [corrected]. *Pharmacological reviews*. 2015; 67 (4): 754-819.

Kasapis, C., & Thompson, P. D. The effects of physical activity on serum c-reactive protein and inflammatory markers: A systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 45 (10): 1563-1569.

Kaschina, E., & Unger, T. Angiotensin at1/at2 receptors: Regulation, signalling and function. *Blood pressure*. 2003; 12 (2): 70-88.

Kawano, Y. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: Its role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010; 33 (3): 181-191.

Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P. K., & He, J. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365 (9455): 217-223.

Khalid, M., Ilhami, N., Giudicelli, Y., & Dausse, J. P. Testosterone dependence of salt-induced hypertension in sabra rats and role of renal alpha(2)-adrenoceptor subtypes. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2002; 300 (1): 43-49.

Kilickap, M., Barcin, C., Goksuluk, H., Karaaslan, D., Ozer, N., Kayikcioglu, M., . . . Sahin, M. [data on prevalence of hypertension and blood pressure in turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors]. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2018; 46 (7): 525-545.

Kim, D., & Ha, J. W. Hypertensive response to exercise: Mechanisms and clinical implication. *Clinical hypertension*. 2016; 22: 17.

Kimura, S., Zhang, G. X., Nishiyama, A., Shokoji, T., Yao, L., Fan, Y. Y., . . . Abe, Y. Mitochondria-derived reactive oxygen species and vascular map kinases: Comparison of angiotensin ii and diazoxide. *Hypertension*. 2005; 45 (3): 438-444.

Kitta, Y., Obata, J. E., Nakamura, T., Hirano, M., Kodama, Y., Fujioka, D., . . . Kugiyama, K. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53 (4): 323-330.

Klanke, B., Cordasic, N., Hartner, A., Schmieder, R. E., Veelken, R., & Hilgers, K. F. Blood pressure versus direct mineralocorticoid effects on kidney inflammation and fibrosis in doca-salt hypertension. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008; 23 (11): 3456-3463.

Kluknavsky, M., Balis, P., Skratek, M., Manka, J., & Bernatova, I. (-)-epicatechin reduces the blood pressure of young borderline hypertensive rats during the post-treatment period. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (2).

Kluskens, L. D., Nelemans, S. A., Rink, R., de Vries, L., Meter-Arkema, A., Wang, Y., . . . Haas, M. Angiotensin-(1-7) with thioether bridge: An angiotensin-converting enzyme-resistant, potent angiotensin-(1-7) analog. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2009; 328 (3): 849-854.

Koc Yildirim, E., Dedeoglu, Z., Kaya, M., & Uner, A. G. The effect of swimming training on adrenomedullin levels, oxidative stress variables, and gastrocnemius muscle contractile properties in hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2021; 43 (2): 131-137.

Kohler, R. Single-nucleotide polymorphisms in vascular ca^{2+} -activated k^{+} -channel genes and cardiovascular disease. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2010; 460 (2): 343-351.

Kohler, R., Kaistha, B. P., & Wulff, H. Vascular kca-channels as therapeutic targets in hypertension and restenosis disease. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2010; 14 (2): 143-155.

Koida, M., & Walter, R. Post-proline cleaving enzyme. Purification of this endopeptidase by affinity chromatography. *The Journal of biological chemistry*. 1976; 251 (23): 7593-7599.

Kone, B. C., & Baylis, C. Biosynthesis and homeostatic roles of nitric oxide in the normal kidney. *The American journal of physiology*. 1997; 272 (5 Pt 2): F561-578.

Konukoglu, D., & Uzun, H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017; 956: 511-540.

Kopincova, J., Puzserova, A., & Bernatova, I. L-name in the cardiovascular system - nitric oxide synthase activator? *Pharmacological reports : PR*. 2012; 64 (3): 511-520.

Korsager Larsen, M., & Matchkov, V. V. Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. *Medicina (Kaunas)*. 2016; 52 (1): 19-27.

Kowalczyk, A., Kleniewska, P., Kolodziejczyk, M., Skibska, B., & Goraca, A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2015; 63 (1): 41-52.

Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., . . . Penninger, J. M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ace2) in sars coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*. 2005; 11 (8): 875-879.

Kung, C. F., Moreau, P., Takase, H., & Luscher, T. F. L-name hypertension alters endothelial and smooth muscle function in rat aorta. Prevention by trandolapril and verapamil. *Hypertension*. 1995; 26 (5): 744-751.

Kursunluoglu-Akcilar, R., Kilic-Toprak, E., Kilic-Erkek, O., Turgut, S., & Bor-Kucukatay, M. Apelin-induced hemorheological alterations in doca-salt hypertensive rats. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2014; 56 (1): 75-82.

Kuru, O., Senturk, U. K., Kocer, G., Ozdem, S., Baskurt, O. K., Cetin, A., . . . Gunduz, F. Effect of exercise training on resistance arteries in rats with chronic nos inhibition. *J Appl Physiol* (1985). 2009; 107 (3): 896-902.

Laakso, J. T., Teravainen, T. L., Martelin, E., Vaskonen, T., & Lapatto, R. Renal xanthine oxidoreductase activity during development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension*. 2004; 22 (7): 1333-1340.

Lang, C. C., Chomsky, D. B., Butler, J., Kapoor, S., & Wilson, J. R. Prostaglandin production contributes to exercise-induced vasodilation in heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 1997; 83 (6): 1933-1940.

Lash, J. M., & Bohlen, H. G. Functional adaptations of rat skeletal muscle arterioles to aerobic exercise training. *J Appl Physiol* (1985). 1992; 72 (6): 2052-2062.

Lash, J. M., & Bohlen, H. G. Time- and order-dependent changes in functional and no-mediated dilation during exercise training. *J Appl Physiol* (1985). 1997; 82 (2): 460-468.

Lassegue, B., & Clempus, R. E. Vascular nad(p)h oxidases: Specific features, expression, and regulation. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2003; 285 (2): R277-297.

Laterza, M. C., de Matos, L. D., Trombetta, I. C., Braga, A. M., Roveda, F., Alves, M. J., . . . Rondon, M. U. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007; 49 (6): 1298-1306.

Laughlin, M. H. Cardiovascular response to exercise. *The American journal of physiology*. 1999; 277 (6 Pt 2): S244-259.

Lautner, R. Q., Villela, D. C., Fraga-Silva, R. A., Silva, N., Verano-Braga, T., Costa-Fraga, F., . . . Santos, R. A. Discovery and characterization of alamandine: A novel component of the renin-angiotensin system. *Circulation research*. 2013; 112 (8): 1104-1111.

Lee, J. H., Xia, S., & Ragolia, L. Upregulation of at₂ receptor and inos impairs angiotensin ii-induced contraction without endothelium influence in young normotensive diabetic rats. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2008; 295 (1): R144-154.

Leek, B. T., Mudaliar, S. R., Henry, R., Mathieu-Costello, O., & Richardson, R. S. Effect of acute exercise on citrate synthase activity in untrained and trained human skeletal muscle. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2001; 280 (2): R441-447.

Lemos, V. S., Silva, D. M., Walther, T., Alenina, N., Bader, M., & Santos, R. A. The endothelium-dependent vasodilator effect of the nonpeptide ang(1-7) mimic ave 0991 is abolished in the aorta of mas-knockout mice. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2005; 46 (3): 274-279.

Leong, X. F., Ng, C. Y., & Jaarin, K. Animal models in cardiovascular research: Hypertension and atherosclerosis. *BioMed research international*. 2015; 2015: 528757.

Lerman, L. O., Kurtz, T. W., Touyz, R. M., Ellison, D. H., Chade, A. R., Crowley, S. D., . . . Coffman, T. M. Animal models of hypertension: A scientific statement from the american heart association. *Hypertension*. 2019; 73 (6): e87-e120.

Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., & Collins, R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360 (9349): 1903-1913.

Li, P., Chappell, M. C., Ferrario, C. M., & Brosnihan, K. B. Angiotensin-(1-7) augments bradykinin-induced vasodilation by competing with ace and releasing nitric oxide. *Hypertension*. 1997; 29 (1 Pt 2): 394-400.

Li, Z., Lu, N., & Shi, L. Exercise training reverses alterations in kv and bkca channel molecular expression in thoracic aorta smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Journal of vascular research*. 2014; 51 (6): 447-457.

Lin, H. Y., Lee, Y. T., Chan, Y. W., & Tse, G. Animal models for the study of primary and secondary hypertension in humans. *Biomedical reports*. 2016; 5 (6): 653-659.

Lip, G. Y. Hypertension and the prothrombotic state. *Journal of human hypertension*. 2000; 14 (10-11): 687-690.

Liu, C. X., Hu, Q., Wang, Y., Zhang, W., Ma, Z. Y., Feng, J. B., . . . Zhang, Y. Angiotensin-converting enzyme (ace) 2 overexpression ameliorates glomerular injury in a rat model of diabetic nephropathy: A comparison with ace inhibition. *Mol Med*. 2011; 17 (1-2): 59-69.

Liu, M. Y., Li, N., Li, W. A., & Khan, H. Association between psychosocial stress and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Neurological research*. 2017; 39 (6): 573-580.

Liu, Z. R., Ting, C. T., Zhu, S. X., & Yin, F. C. Aortic compliance in human hypertension. *Hypertension*. 1989; 14 (2): 129-136.

Lo, J., Patel, V. B., Wang, Z., Levasseur, J., Kaufman, S., Penninger, J. M., & Oudit, G. Y. Angiotensin-converting enzyme 2 antagonizes angiotensin ii-induced pressor response and nadph oxidase activation in wistar-kyoto rats and spontaneously hypertensive rats. *Experimental physiology*. 2013; 98 (1): 109-122.

Lopez, J. J., Lorell, B. H., Ingelfinger, J. R., Weinberg, E. O., Schunkert, H., Diamant, D., & Tang, S. S. Distribution and function of cardiac angiotensin at1- and at2-receptor subtypes in hypertrophied rat hearts. *The American journal of physiology*. 1994; 267 (2 Pt 2): H844-852.

Lopez Verrilli, M. A., Rodriguez Fermepin, M., Longo Carbajosa, N., Landa, S., Cerrato, B. D., Garcia, S., . . . Gironacci, M. M. Angiotensin-(1-7) through mas receptor up-regulates neuronal norepinephrine transporter via akt and erk1/2-dependent pathways. *Journal of neurochemistry*. 2012; 120 (1): 46-55.

Lou, M., Zong, X. F., & Wang, L. L. Curative treatment of hypertension by physical exercise. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017; 21 (14): 3320-3326.

Luetic, K., Sucic, M., Vlainic, J., Halle, Z. B., Strinic, D., Vidovic, T., . . . Sikiric, P. Cyclophosphamide induced stomach and duodenal lesions as a no-system disturbance in rats: L-name, l-arginine, stable gastric pentadecapeptide bpc 157. *Inflammopharmacology*. 2017; 25 (2): 255-264.

Lula, I., Denadai, A. L., Resende, J. M., de Sousa, F. B., de Lima, G. F., Pilo-Veloso, D., . . . Sinisterra, R. D. Study of angiotensin-(1-7) vasoactive peptide and its beta-cyclodextrin inclusion complexes: Complete sequence-specific nmr assignments and structural studies. *Peptides*. 2007; 28 (11): 2199-2210.

Ma, M. C. J., Pettus, J. M., Jakoubek, J. A., Traxler, M. G., Clark, K. C., Mennie, A. K., & Kwitek, A. E. Contribution of independent and pleiotropic genetic effects in the metabolic syndrome in a hypertensive rat. *PloS one*. 2017; 12 (8): e0182650.

Ma, Y., He, F. J., & MacGregor, G. A. High salt intake: Independent risk factor for obesity? *Hypertension*. 2015; 66 (4): 843-849.

Magalhaes, D. M., Nunes-Silva, A., Rocha, G. C., Vaz, L. N., de Faria, M. H. S., Vieira, E. L. M., . . . Simoes, E. S. A. C. Two protocols of aerobic exercise modulate the counter-regulatory axis of the renin-angiotensin system. *Heliyon*. 2020; 6 (1): e03208.

Mahon, J. M., Carr, R. D., Nicol, A. K., & Henderson, I. W. Angiotensin(1-7) is an antagonist at the type 1 angiotensin ii receptor. *Journal of hypertension*. 1994; 12 (12): 1377-1381.

Maiorana, A., O'Driscoll, G., Taylor, R., & Green, D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med*. 2003; 33 (14): 1013-1035.

Mali, V. R., Mohan, V., & Bodhankar, S. L. Antihypertensive and cardioprotective effects of the lagenaria siceraria fruit in ng-nitro-l-arginine methyl ester (l-name) induced hypertensive rats. *Pharmaceutical biology*. 2012; 50 (11): 1428-1435.

Mancia, G., Bombelli, M., Facchetti, R., Madotto, F., Corrao, G., Trevano, F. Q., . . . Sega, R. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: Results of the pressioni arteriose monitorate e loro associazioni study. *Hypertension*. 2007; 49 (6): 1265-1270.

Mancia, G., & Grassi, G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circulation research*. 2014; 114 (11): 1804-1814.

Manolis, A. J., Poulimenos, L. E., Kallistratos, M. S., Gavras, I., & Gavras, H. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease. *Current vascular pharmacology*. 2014; 12 (1): 4-15.

Mansoori, S., Kushner, N., Suminski, R. R., Farquhar, W. B., & Chai, S. C. Added sugar intake is associated with blood pressure in older females. *Nutrients*. 2019; 11 (9).

Marques, F. D., Ferreira, A. J., Sinisterra, R. D., Jacoby, B. A., Sousa, F. B., Caliari, M. V., . . . Santos, R. A. An oral formulation of angiotensin-(1-7) produces cardioprotective effects in infarcted and isoproterenol-treated rats. *Hypertension*. 2011; 57 (3): 477-483.

Masson, G. S., Costa, T. S., Yshii, L., Fernandes, D. C., Soares, P. P., Laurindo, F. R., . . . Michelini, L. C. Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: Role for brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity. *PloS one*. 2014; 9 (5): e94927.

Mayet, J., & Hughes, A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart*. 2003; 89 (9): 1104-1109.

McAllister, R. M., Newcomer, S. C., & Laughlin, M. H. Vascular nitric oxide: Effects of exercise training in animals. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2008; 33 (1): 173-178.

Mehta, P. K., & Griendling, K. K. Angiotensin ii cell signaling: Physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *American journal of physiology. Cell physiology*. 2007; 292 (1): C82-97.

Meziri, F., Binda, D., Touati, S., Pellegrin, M., Berthelot, A., Touyz, R. M., & Laurant, P. Exercise aggravates cardiovascular risks and mortality in rats with disrupted nitric oxide pathway and treated with recombinant human erythropoietin. *European journal of applied physiology*. 2011; 111 (8): 1929-1938.

Miller, A. J., & Arnold, A. C. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: Recent developments and clinical implications. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2019; 29 (2): 231-243.

Mills, K. T., Bundy, J. D., Kelly, T. N., Reed, J. E., Kearney, P. M., Reynolds, K., . . . He, J. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016; 134 (6): 441-450.

Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. The global epidemiology of hypertension. *Nature reviews. Nephrology*. 2020; 16 (4): 223-237.

Modena, M. G., Bonetti, L., Coppi, F., Bursi, F., & Rossi, R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40 (3): 505-510.

Moltzer, E., Verkuil, A. V., van Veghel, R., Danser, A. H., & van Esch, J. H. Effects of angiotensin metabolites in the coronary vascular bed of the spontaneously hypertensive rat: Loss of angiotensin ii type 2 receptor-mediated vasodilation. *Hypertension*. 2010; 55 (2): 516-522.

Mombouli, J. V., Nakashima, M., Hamra, M., & Vanhoutte, P. M. Endothelium-dependent relaxation and hyperpolarization evoked by bradykinin in canine coronary arteries: Enhancement by exercise-training. *British journal of pharmacology*. 1996; 117 (3): 413-418.

Montezano, A. C., Dulak-Lis, M., Tsiropoulou, S., Harvey, A., Briones, A. M., & Touyz, R. M. Oxidative stress and human hypertension: Vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *The Canadian journal of cardiology*. 2015; 31 (5): 631-641.

Moon, J. Y. Recent update of renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of hypertension. *Electrolyte & blood pressure : E & BP*. 2013; 11 (2): 41-45.

Mori, J., Patel, V. B., Ramprasath, T., Alrob, O. A., DesAulniers, J., Scholey, J. W., . . . Oudit, G. Y. Angiotensin 1-7 mediates renoprotection against diabetic nephropathy by reducing oxidative stress, inflammation, and lipotoxicity. *American journal of physiology. Renal physiology*. 2014; 306 (8): F812-821.

Mori, T. A., Burke, V., Zilkens, R. R., Hodgson, J. M., Beilin, L. J., & Puddey, I. B. The effects of alcohol on ambulatory blood pressure and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: A randomized intervention. *Journal of hypertension*. 2016; 34 (3): 421-428; discussion 428.

Morton, J. J., Beattie, E. C., Speirs, A., & Gulliver, F. Persistent hypertension following inhibition of nitric oxide formation in the young wistar rat: Role of renin and vascular hypertrophy. *Journal of hypertension*. 1993; 11 (10): 1083-1088.

Mueller, P. J. Exercise training attenuates increases in lumbar sympathetic nerve activity produced by stimulation of the rostral ventrolateral medulla. *J Appl Physiol (1985)*. 2007; 102 (2): 803-813.

Mulvany, M. J., Hansen, O. K., & Aalkjaer, C. Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is associated with a narrowed lumen, a thickened media, and an increased number of smooth muscle cell layers. *Circulation research*. 1978; 43 (6): 854-864.

Myrie, S. B., McKnight, L. L., King, J. C., McGuire, J. J., Van Vliet, B. N., & Bertolo, R. F. Effects of a diet high in salt, fat, and sugar on telemetric blood pressure measurements in conscious, unrestrained adult yucatan miniature swine (*sus scrofa*). *Comparative medicine*. 2012; 62 (4): 282-290.

Nabika, T., Ohara, H., Kato, N., & Isomura, M. The stroke-prone spontaneously hypertensive rat: Still a useful model for post-gwas genetic studies? *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2012; 35 (5): 477-484.

Nagano, K., Ishida, J., Unno, M., Matsukura, T., & Fukamizu, A. Apelin elevates blood pressure in icr mice with lnameinduced endothelial dysfunction. *Molecular medicine reports*. 2013; 7 (5): 1371-1375.

Naseh, G., Fard, M. M., Kazemi, T., Mirgholami, A., Hashemi, N., & Saburi, A. Comparison of carotid intima-media thickness in hypertensive patients and control group. *Journal of cardiovascular echography*. 2016; 26 (2): 48-51.

Navarro, J., Sanchez, A., Saiz, J., Ruilope, L. M., Garcia-Estan, J., Romero, J. C., . . . Lahera, V. Hormonal, renal, and metabolic alterations during hypertension induced by chronic inhibition of no in rats. *The American journal of physiology*. 1994; 267 (6 Pt 2): R1516-1521.

NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: A pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017; 389 (10064): 37-55.

Neves, M. F., Cunha, A. R., Cunha, M. R., Gismondi, R. A., & Oigman, W. The role of renin-angiotensin-aldosterone system and its new components in arterial stiffness and vascular aging. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*. 2018; 25 (2): 137-145.

O'Rourke, M. F. What is blood pressure? *American journal of hypertension*. 1990; 3 (10): 803-810.

Ognibene, D. T., Oliveira, P. R., Marins de Carvalho, L. C., Costa, C. A., Espinoza, L. A., Criddle, D. N., . . . Resende, A. C. Angiotensin ii-mediated vasodilation is reduced in adult spontaneously hypertensive rats despite enhanced expression of at2 receptors. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2009; 36 (1): 12-19.

Ohshima, K., Mogi, M., Nakaoka, H., Iwanami, J., Min, L. J., Kanno, H., . . . Horiuchi, M. Possible role of angiotensin-converting enzyme 2 and activation of angiotensin ii type 2 receptor by angiotensin-(1-7) in improvement of vascular remodeling by angiotensin ii type 1 receptor blockade. *Hypertension*. 2014; 63 (3): e53-59.

Okamoto, K., & Aoki, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. Japanese circulation journal. 1963; 27: 282-293.

Olivon, V. C., Aires, R. D., Santiago, L. B., Ramalho, L. Z., Cortes, S. F., & Lemos, V. S. Mas receptor overexpression increased ang-(1-7) relaxation response in renovascular hypertensive rat carotid. Peptides. 2015; 71: 250-258.

Oparil, S., Zaman, M. A., & Calhoun, D. A. Pathogenesis of hypertension. Annals of internal medicine. 2003; 139 (9): 761-776.

Otsuka, S., Sugano, M., Makino, N., Sawada, S., Hata, T., & Niho, Y. Interaction of mrnas for angiotensin ii type 1 and type 2 receptors to vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats. Hypertension. 1998; 32 (3): 467-472.

Oza, R., & Garcellano, M. Nonpharmacologic management of hypertension: What works? American family physician. 2015; 91 (11): 772-776.

Ozen, N., Nasircilar Ulker, S., Ulker, P., Ozcan, F., Aslan, M., Senturk, U. K., & Basrali, F. Effect of 20-hete inhibition on l-name-induced hypertension in rats. Clin Exp Hypertens. 2018; 40 (3): 292-302.

Paffenbarger, R. S., Jr., Wing, A. L., Hyde, R. T., & Jung, D. L. Physical activity and incidence of hypertension in college alumni. American journal of epidemiology. 1983; 117 (3): 245-257.

Page, I. H. A method for producing persistent hypertension by cellophane. Science. 1939; 89 (2308): 273-274.

Pagonas, N., Dimeo, F., Bauer, F., Seibert, F., Kiziler, F., Zidek, W., & Westhoff, T. H. The impact of aerobic exercise on blood pressure variability. Journal of human hypertension. 2014; 28 (6): 367-371.

Paizis, G., Tikellis, C., Cooper, M. E., Schembri, J. M., Lew, R. A., Smith, A. I., . . . Angus, P. W. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. Gut. 2005; 54 (12): 1790-1796.

Paravicini, T. M., & Touyz, R. M. Redox signaling in hypertension. *Cardiovascular research*. 2006; 71 (2): 247-258.

Patel, V. B., Bodiga, S., Basu, R., Das, S. K., Wang, W., Wang, Z., . . . Oudit, G. Y. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 exacerbates diabetic cardiovascular complications and leads to systolic and vascular dysfunction: A critical role of the angiotensin ii/at1 receptor axis. *Circulation research*. 2012; 110 (10): 1322-1335.

Patel, V. B., Zhong, J. C., Grant, M. B., & Oudit, G. Y. Role of the ace2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circulation research*. 2016; 118 (8): 1313-1326.

Pedralli, M. L., Marschner, R. A., Kollet, D. P., Neto, S. G., Eibel, B., Tanaka, H., & Lehnen, A. M. Different exercise training modalities produce similar endothelial function improvements in individuals with prehypertension or hypertension: A randomized clinical trial exercise, endothelium and blood pressure. *Scientific reports*. 2020; 10 (1): 7628.

Peeters, A. C., Netea, M. G., Janssen, M. C., Kullberg, B. J., Van der Meer, J. W., & Thien, T. Pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *European journal of clinical investigation*. 2001; 31 (1): 31-36.

Peng, H., Zhang, M., Cai, X., Olofindayo, J., Tan, A., & Zhang, Y. Association between human urotensin ii and essential hypertension--a 1:1 matched case-control study. *PloS one*. 2013; 8 (12): e81764.

Peng, W. W., Hong, L., Liu, G. Y., Lin, C., Zhao, X. L., Wang, S. Z., . . . Pan, Y. X. Prehypertension exercise training attenuates hypertension and cardiac hypertrophy accompanied by temporal changes in the levels of angiotensin ii and angiotensin (1-7). *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2019; 42 (11): 1745-1756.

Peters, P. G., Alessio, H. M., Hagerman, A. E., Ashton, T., Nagy, S., & Wiley, R. L. Short-term isometric exercise reduces systolic blood pressure in hypertensive adults: Possible

role of reactive oxygen species. *International journal of cardiology*. 2006; 110 (2): 199-205.

Petty, W. J., Miller, A. A., McCoy, T. P., Gallagher, P. E., Tallant, E. A., & Torti, F. M. Phase i and pharmacokinetic study of angiotensin-(1-7), an endogenous antiangiogenic hormone. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2009; 15 (23): 7398-7404.

Phillips, S. A., Mahmoud, A. M., Brown, M. D., & Haus, J. M. Exercise interventions and peripheral arterial function: Implications for cardio-metabolic disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2015; 57 (5): 521-534.

Pickering, T. G. Renovascular hypertension: Etiology and pathophysiology. *Seminars in nuclear medicine*. 1989; 19 (2): 79-88.

Pinheiro, S. V. B., Ferreira, A. J., Kitten, G. T., da Silveira, K. D., da Silva, D. A., Santos, S. H. S., . . . Simoes, E. S. A. C. Genetic deletion of the angiotensin-(1-7) receptor mas leads to glomerular hyperfiltration and microalbuminuria. *Kidney international*. 2009; 75 (11): 1184-1193.

Pollock, D. M. Chronic studies on the interaction between nitric oxide and endothelin in cardiovascular and renal function. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 1999; 26 (3): 258-261.

Poorolajal, J., Zeraati, F., Soltanian, A. R., Sheikh, V., Hooshmand, E., & Maleki, A. Oral potassium supplementation for management of essential hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2017; 12 (4): e0174967.

Porsti, I., Bara, A. T., Busse, R., & Hecker, M. Release of nitric oxide by angiotensin-(1-7) from porcine coronary endothelium: Implications for a novel angiotensin receptor. *British journal of pharmacology*. 1994; 111 (3): 652-654.

Prawez, S., Ahanger, A. A., Singh, T. U., Mishra, S. K., Sarkar, S. N., & Kumar, D. Bay 41-2272 treatment improves acetylcholine-induced aortic relaxation in l-name

hypertensive rats. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc.* 2016; 25 (4): 235-240.

Qaradakhli, T., Apostolopoulos, V., & Zulli, A. Angiotensin (1-7) and alamandine: Similarities and differences. *Pharmacological research.* 2016; 111: 820-826.

Raffai, G., & Lombard, J. H. Angiotensin-(1-7) selectively induces relaxation and modulates endothelium-dependent dilation in mesenteric arteries of salt-fed rats. *Journal of vascular research.* 2016; 53 (1-2): 105-118.

Redwine, K. M., & Daniels, S. R. Prehypertension in adolescents: Risk and progression. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012; 14 (6): 360-364.

Rees, D. D., Palmer, R. M., Schulz, R., Hodson, H. F., & Moncada, S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *British journal of pharmacology.* 1990; 101 (3): 746-752.

Rego, M. L., Cabral, D. A., Costa, E. C., & Fontes, E. B. Physical exercise for individuals with hypertension: It is time to emphasize its benefits on the brain and cognition. *Clinical Medicine Insights. Cardiology.* 2019; 13: 1179546819839411.

Ren, C. Z., Yang, Y. H., Sun, J. C., Wu, Z. T., Zhang, R. W., Shen, D., & Wang, Y. K. Exercise training improves the altered renin-angiotensin system in the rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2016; 2016: 7413963.

Ren, Y., Garvin, J., & Carretero, O. A. Mechanism involved in bradykinin-induced efferent arteriole dilation. *Kidney international.* 2002a; 62 (2): 544-549.

Ren, Y., Garvin, J. L., & Carretero, O. A. Vasodilator action of angiotensin-(1-7) on isolated rabbit afferent arterioles. *Hypertension.* 2002b; 39 (3): 799-802.

Reza, M. F., Ngarashi, D., Koike, M., Misumi, M., Ohara, H., & Nabika, T. Evaluation of pathological association between stroke-related qtl and salt-induced renal injury in stroke-

prone spontaneously hypertensive rat. *BioMed research international*. 2019; 2019: 5049746.

Ribeiro, M. O., Antunes, E., de Nucci, G., Lovisolo, S. M., & Zatz, R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension*. 1992; 20 (3): 298-303.

Rimoldi, S. F., Scherrer, U., & Messerli, F. H. Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *European heart journal*. 2014; 35 (19): 1245-1254.

Rinder, M. R., Spina, R. J., Peterson, L. R., Koenig, C. J., Florence, C. R., & Ehsani, A. A. Comparison of effects of exercise and diuretic on left ventricular geometry, mass, and insulin resistance in older hypertensive adults. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2004; 287 (2): R360-368.

Rodgers, K. E., Espinoza, T., Felix, J., Roda, N., Maldonado, S., & diZerega, G. Acceleration of healing, reduction of fibrotic scar, and normalization of tissue architecture by an angiotensin analogue, norleu3-a(1-7). *Plastic and reconstructive surgery*. 2003; 111 (3): 1195-1206.

Rodrigues, F. L., de Oliveira, M., Salgado, H. C., & Fazan, R., Jr. Effect of baroreceptor denervation on the autonomic control of arterial pressure in conscious mice. *Experimental physiology*. 2011; 96 (9): 853-862.

Roerecke, M., Kaczorowski, J., Tobe, S. W., Gmel, G., Hasan, O. S. M., & Rehm, J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Public health*. 2017; 2 (2): e108-e120.

Romero-Nava, R., Rodriguez, J. E., Resendiz-Albor, A. A., Sanchez-Munoz, F., Ruiz-Hernandez, A., Huang, F., . . . Villafana, S. Changes in protein and gene expression of angiotensin ii receptors (at1 and at2) in aorta of diabetic and hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2016; 38 (1): 56-62.

Ross, R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999; 340 (2): 115-126.

Ryoo, S., Gupta, G., Benjo, A., Lim, H. K., Camara, A., Sikka, G., . . . Berkowitz, D. E. Endothelial arginase ii: A novel target for the treatment of atherosclerosis. *Circulation research*. 2008; 102 (8): 923-932.

Sabbahi, A., Arena, R., Elokda, A., & Phillips, S. A. Exercise and hypertension: Uncovering the mechanisms of vascular control. *Progress in cardiovascular diseases*. 2016; 59 (3): 226-234.

Sacks, F. M., Svetkey, L. P., Vollmer, W. M., Appel, L. J., Bray, G. A., Harsha, D., . . . Lin, P. H. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (dash) diet. Dash-sodium collaborative research group. *The New England journal of medicine*. 2001; 344 (1): 3-10.

Saleem, M., Barturen-Larrea, P., Saavedra, L., & Gomez, J. A. A modified two kidney one clip mouse model of renin regulation in renal artery stenosis. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2020; (164).

Santos, R. A., Brosnihan, K. B., Chappell, M. C., Pesquero, J., Chernicky, C. L., Greene, L. J., & Ferrario, C. M. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem. *Hypertension*. 1988; 11 (2 Pt 2): 1153-157.

Santos, R. A., Campagnole-Santos, M. J., & Andrade, S. P. Angiotensin-(1-7): An update. *Regulatory peptides*. 2000; 91 (1-3): 45-62.

Santos, R. A., & Ferreira, A. J. Angiotensin-(1-7) and the renin-angiotensin system. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2007; 16 (2): 122-128.

Santos, R. A., Ferreira, A. J., Verano-Braga, T., & Bader, M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and mas: New players of the renin-angiotensin system. *The Journal of endocrinology*. 2013; 216 (2): R1-R17.

Santos, R. A., Haibara, A. S., Campagnole-Santos, M. J., Simoes e Silva, A. C., Paula, R. D., Pinheiro, S. V., . . . Khosla, M. C. Characterization of a new selective antagonist for angiotensin-(1-7), d-pro7-angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 2003; 41 (3 Pt 2): 737-743.

Santos, R. A., Simoes e Silva, A. C., Maric, C., Silva, D. M., Machado, R. P., de Buhr, I., . . . Walther, T. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the g protein-coupled receptor mas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100 (14): 8258-8263.

Santos, R. A. S., Sampaio, W. O., Alzamora, A. C., Motta-Santos, D., Alenina, N., Bader, M., & Campagnole-Santos, M. J. The ace2/angiotensin-(1-7)/mas axis of the renin-angiotensin system: Focus on angiotensin-(1-7). *Physiological reviews*. 2018; 98 (1): 505-553.

Sasaki, S., Higashi, Y., Nakagawa, K., Matsuura, H., Kajiyama, G., & Oshima, T. Effects of angiotensin-(1-7) on forearm circulation in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2001; 38 (1): 90-94.

Sata, Y., Head, G. A., Denton, K., May, C. N., & Schlaich, M. P. Role of the sympathetic nervous system and its modulation in renal hypertension. *Frontiers in medicine*. 2018; 5: 82.

Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., . . . Tuomilehto, J. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013; 28 (2): 169-180.

Savergnini, S. Q., Ianzer, D., Carvalho, M. B., Ferreira, A. J., Silva, G. A., Marques, F. D., . . . Santos, R. A. The novel mas agonist, cgen-856s, attenuates isoproterenol-induced cardiac remodeling and myocardial infarction injury in rats. *PloS one*. 2013; 8 (3): e57757.

Saxena, T., Ali, A. O., & Saxena, M. Pathophysiology of essential hypertension: An update. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2018; 16 (12): 879-887.

Schiffrin, E. L. The immune system: Role in hypertension. *The Canadian journal of cardiology*. 2013; 29 (5): 543-548.

Schiffrin, E. L. Does endothelin-1 raise or lower blood pressure in humans? *Nephron*. 2018; 139 (1): 47-50.

Schillaci, G., Pirro, M., Gemelli, F., Pasqualini, L., Vaudo, G., Marchesi, S., . . . Mannarino, E. Increased c-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: The role of systolic and pulse pressures. *Journal of hypertension*. 2003; 21 (10): 1841-1846.

Schleifenbaum, J. Alamandine and its receptor mrgd pair up to join the protective arm of the renin-angiotensin system. *Frontiers in medicine*. 2019; 6: 107.

Schmidt, H. H., Schmidt, P. M., & Stasch, J. P. No- and haem-independent soluble guanylate cyclase activators. *Handbook of experimental pharmacology*. 2009; (191): 309-339.

Schulz, E., Jansen, T., Wenzel, P., Daiber, A., & Munzel, T. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxidants & redox signaling*. 2008; 10 (6): 1115-1126.

Scrogin, K. E., Hatton, D. C., Chi, Y., & Luft, F. C. Chronic nitric oxide inhibition with l-name: Effects on autonomic control of the cardiovascular system. *The American journal of physiology*. 1998; 274 (2): R367-374.

Sedeek, M., Hebert, R. L., Kennedy, C. R., Burns, K. D., & Touyz, R. M. Molecular mechanisms of hypertension: Role of nox family nadph oxidases. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2009; 18 (2): 122-127.

Sengul, S., Akpolat, T., Erdem, Y., Derici, U., Arici, M., Sindel, S., . . . Erturk, S. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in turkey from 2003 to 2012. *Journal of hypertension*. 2016; 34 (6): 1208-1217.

Sever, P. S., & Poulter, N. R. A hypothesis for the pathogenesis of essential hypertension: The initiating factors. *Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1989; 7 (1): S9-12.

Shah, A., Oh, Y. B., Lee, S. H., Lim, J. M., & Kim, S. H. Angiotensin-(1-7) attenuates hypertension in exercise-trained renal hypertensive rats. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2012; 302 (11): H2372-2380.

Shaltout, H. A., Westwood, B. M., Averill, D. B., Ferrario, C. M., Figueroa, J. P., Diz, D. I., . . . Chappell, M. C. Angiotensin metabolism in renal proximal tubules, urine, and serum of sheep: Evidence for ace2-dependent processing of angiotensin ii. *American journal of physiology. Renal physiology*. 2007; 292 (1): F82-91.

Sharman, J. E., La Gerche, A., & Coombes, J. S. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *American journal of hypertension*. 2015; 28 (2): 147-158.

Shepherd, R. E., Kuehne, M. L., Kenno, K. A., Durstine, J. L., Balon, T. W., & Rapp, J. P. Attenuation of blood pressure increases in dahl salt-sensitive rats by exercise. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1982; 52 (6): 1608-1613.

Shihab, H. M., Meoni, L. A., Chu, A. Y., Wang, N. Y., Ford, D. E., Liang, K. Y., . . . Klag, M. J. Body mass index and risk of incident hypertension over the life course: The Johns Hopkins precursors study. *Circulation*. 2012; 126 (25): 2983-2989.

Siddiqui, M. A., Mittal, P. K., Little, B. P., Miller, F. H., Akduman, E. I., Ali, K., . . . Moreno, C. C. Secondary hypertension and complications: Diagnosis and role of imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2019; 39 (4): 1036-1055.

Silva, D. M., Gomes-Filho, A., Olivon, V. C., Santos, T. M., Becker, L. K., Santos, R. A., & Lemos, V. S. Swimming training improves the vasodilator effect of angiotensin-(1-7) in the aorta of spontaneously hypertensive rat. *J Appl Physiol (1985)*. 2011; 111 (5): 1272-1277.

Silva, D. M., Vianna, H. R., Cortes, S. F., Campagnole-Santos, M. J., Santos, R. A., & Lemos, V. S. Evidence for a new angiotensin-(1-7) receptor subtype in the aorta of sprague-dawley rats. *Peptides*. 2007; 28 (3): 702-707.

Silva, S. D., Jr., Jara, Z. P., Peres, R., Lima, L. S., Scavone, C., Montezano, A. C., . . . Michelini, L. C. Temporal changes in cardiac oxidative stress, inflammation and

remodeling induced by exercise in hypertension: Role for local angiotensin ii reduction. PloS one. 2017; 12 (12): e0189535.

Silva, S. D., Jr., Zampieri, T. T., Ruggeri, A., Ceroni, A., Aragao, D. S., Fernandes, F. B., . . . Michelini, L. C. Downregulation of the vascular renin-angiotensin system by aerobic training - focus on the balance between vasoconstrictor and vasodilator axes. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2015; 79 (6): 1372-1380.

Silveira, N. P., Moreira, E. D., Drager, L. F., Silva, G. J., & Krieger, E. M. Effects of sinoaortic denervation on hemodynamic parameters during natural sleep in rats. Sleep. 2008; 31 (3): 328-333.

Simms, A. E., Paton, J. F., Pickering, A. E., & Allen, A. M. Amplified respiratory-sympathetic coupling in the spontaneously hypertensive rat: Does it contribute to hypertension? The Journal of physiology. 2009; 587 (3): 597-610.

Simoes, E. S. A. C., & Flynn, J. T. The renin-angiotensin-aldosterone system in 2011: Role in hypertension and chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2012; 27 (10): 1835-1845.

Skidgel, R. A., & Erdos, E. G. Cellular carboxypeptidases. Immunological reviews. 1998; 161: 129-141.

Soares, D. D. S., Pinto, G. H., Lopes, A., Caetano, D. S. L., Nascimento, T. G., Andrades, M. E., . . . Biolo, A. Cardiac hypertrophy in mice submitted to a swimming protocol: Influence of training volume and intensity on myocardial renin-angiotensin system. American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. 2019; 316 (6): R776-R782.

Soares de Moura, R., Resende, A. C., Emiliano, A. F., Tano, T., Mendes-Ribeiro, A. C., Correia, M. L., & de Carvalho, L. C. The role of bradykinin, at₂ and angiotensin 1-7 receptors in the edrf-dependent vasodilator effect of angiotensin ii on the isolated mesenteric vascular bed of the rat. British journal of pharmacology. 2004; 141 (5): 860-866.

Solano Lopez, A. L. Effectiveness of the mindfulness-based stress reduction program on blood pressure: A systematic review of literature. *Worldviews on evidence-based nursing*. 2018; 15 (5): 344-352.

Song, B., Jin, H., Yu, X., Zhang, Z., Yu, H., Ye, J., . . . Zhong, J. C. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates oxidative stress and vsmc proliferation via the jak2/stat3/socs3 and profilin-1/mapk signaling pathways. *Regulatory peptides*. 2013; 185: 44-51.

Strawn, W. B., Ferrario, C. M., & Tallant, E. A. Angiotensin-(1-7) reduces smooth muscle growth after vascular injury. *Hypertension*. 1999; 33 (1 Pt 2): 207-211.

Sun, Z., Cade, J. R., & Fregly, M. J. Cold-induced hypertension. A model of mineralocorticoid-induced hypertension. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997; 813: 682-688.

Sun, Z. J., & Zhang, Z. E. Historic perspectives and recent advances in major animal models of hypertension. *Acta pharmacologica Sinica*. 2005; 26 (3): 295-301.

Taco-Vasquez, E. D., Barrera, F., Serrano-Duenas, M., Jimenez, E., Rocuts, A., & Riveros Perez, E. Association between blood viscosity and cardiovascular risk factors in patients with arterial hypertension in a high altitude setting. *Cureus*. 2019; 11 (1): e3925.

Takahashi, H., Yoshika, M., Komiyama, Y., & Nishimura, M. The central mechanism underlying hypertension: A review of the roles of sodium ions, epithelial sodium channels, the renin-angiotensin-aldosterone system, oxidative stress and endogenous digitalis in the brain. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2011; 34 (11): 1147-1160.

Tang, E. H., Leung, F. P., Huang, Y., Feletou, M., So, K. F., Man, R. Y., & Vanhoutte, P. M. Calcium and reactive oxygen species increase in endothelial cells in response to releasers of endothelium-derived contracting factor. *British journal of pharmacology*. 2007; 151 (1): 15-23.

Tang, E. H., & Vanhoutte, P. M. Gene expression changes of prostanoid synthases in endothelial cells and prostanoid receptors in vascular smooth muscle cells caused by aging and hypertension. *Physiological genomics*. 2008; 32 (3): 409-418.

Terry, A. V., Jr., Hernandez, C. M., & Buccafusco, J. J. Dahl salt-sensitive and salt-resistant rats: Examination of learning and memory performance, blood pressure, and the expression of central nicotinic acetylcholine receptors. *Neuroscience*. 2001; 103 (2): 351-363.

Thoren, P., Floras, J. S., Hoffmann, P., & Seals, D. R. Endorphins and exercise: Physiological mechanisms and clinical implications. *Medicine and science in sports and exercise*. 1990; 22 (4): 417-428.

Tipnis, S. R., Hooper, N. M., Hyde, R., Karran, E., Christie, G., & Turner, A. J. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *The Journal of biological chemistry*. 2000; 275 (43): 33238-33243.

Tirupula, K. C., Zhang, D., Osbourne, A., Chatterjee, A., Desnoyer, R., Willard, B., & Karnik, S. S. Mas c-terminal tail interacting proteins identified by mass spectrometry-based proteomic approach. *PloS one*. 2015; 10 (10): e0140872.

Totou, N. L., Moura, S. S., Coelho, D. B., Oliveira, E. C., Becker, L. K., & Lima, W. G. Swimming exercise demonstrates advantages over running exercise in reducing proteinuria and glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats. *Physiology international*. 2018; 105 (1): 76-85.

Touyz, R. M. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: What is the clinical significance? *Hypertension*. 2004; 44 (3): 248-252.

Touyz, R. M., & Briones, A. M. Reactive oxygen species and vascular biology: Implications in human hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2011; 34 (1): 5-14.

Touyz, R. M., Endemann, D., He, G., Li, J. S., & Schiffrin, E. L. Role of AT_2 receptors in angiotensin II-stimulated contraction of small mesenteric arteries in young SHR. *Hypertension*. 1999; 33 (1 Pt 2): 366-372.

Touyz, R. M., & Schiffrin, E. L. Increased generation of superoxide by angiotensin II in smooth muscle cells from resistance arteries of hypertensive patients: Role of phospholipase D-dependent NAD(P)H oxidase-sensitive pathways. *Journal of hypertension*. 2001; 19 (7): 1245-1254.

Ueshima, H., Mikawa, K., Baba, S., Sasaki, S., Ozawa, H., Tsushima, M., . . . et al. Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension*. 1993; 21 (2): 248-252.

Uijl, E., Ren, L., & Danser, A. H. J. Angiotensin generation in the brain: A re-evaluation. *Clin Sci (Lond)*. 2018; 132 (8): 839-850.

Umemura, S., Arima, H., Arima, S., Asayama, K., Dohi, Y., Hirooka, Y., . . . Hirawa, N. The Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2019; 42 (9): 1235-1481.

Underwood, F. B., Laughlin, M. H., & Sturek, M. Altered control of calcium in coronary smooth muscle cells by exercise training. *Medicine and science in sports and exercise*. 1994; 26 (10): 1230-1238.

Urata, H., Tanabe, Y., Kiyonaga, A., Ikeda, M., Tanaka, H., Shindo, M., & Arakawa, K. Antihypertensive and volume-depleting effects of mild exercise on essential hypertension. *Hypertension*. 1987; 9 (3): 245-252.

Van Guilder, G. P., Westby, C. M., Greiner, J. J., Stauffer, B. L., & DeSouza, C. A. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. *Hypertension*. 2007; 50 (2): 403-409.

van Koppen, A., Verhaar, M. C., Bongartz, L. G., & Joles, J. A. 5/6th nephrectomy in combination with high salt diet and nitric oxide synthase inhibition to induce chronic

kidney disease in the lewis rat. *Journal of visualized experiments : JoVE*. 2013; (77): e50398.

Van Twist, D. J., Houben, A. J., De Haan, M. W., Mostard, G. J., De Leeuw, P. W., & Kroon, A. A. Angiotensin-(1-7)-induced renal vasodilation is reduced in human kidneys with renal artery stenosis. *Journal of hypertension*. 2014; 32 (12): 2428-2432; discussion 2432.

van Twist, D. J., Houben, A. J., de Haan, M. W., Mostard, G. J., Kroon, A. A., & de Leeuw, P. W. Angiotensin-(1-7)-induced renal vasodilation in hypertensive humans is attenuated by low sodium intake and angiotensin ii co-infusion. *Hypertension*. 2013; 62 (4): 789-793.

Vanhoutte, P. M. How we learned to say no. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2009; 29 (8): 1156-1160.

Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Tang, E. H., & Feletou, M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009; 196 (2): 193-222.

Vapaatalo, H., Mervaala, E., & Nurminen, M. L. Role of endothelium and nitric oxide in experimental hypertension. *Physiological research*. 2000; 49 (1): 1-10.

Vickers, C., Hales, P., Kaushik, V., Dick, L., Gavin, J., Tang, J., . . . Tummino, P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *The Journal of biological chemistry*. 2002; 277 (17): 14838-14843.

Villela, D., Leonhardt, J., Patel, N., Joseph, J., Kirsch, S., Hallberg, A., . . . Steckelings, U. M. Angiotensin type 2 receptor (at2r) and receptor mas: A complex liaison. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 128 (4): 227-234.

Vinceti, M., Filippini, T., Crippa, A., de Sesmaisons, A., Wise, L. A., & Orsini, N. Meta-analysis of potassium intake and the risk of stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2016; 5 (10).

Walters, P. E., Gaspari, T. A., & Widdop, R. E. Angiotensin-(1-7) acts as a vasodepressor agent via angiotensin ii type 2 receptors in conscious rats. *Hypertension*. 2005; 45 (5): 960-966.

Watanabe, T., Arita, S., Shiraishi, Y., Suguro, T., Sakai, T., Hongo, S., & Miyazaki, A. Human urotensin ii promotes hypertension and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Current medicinal chemistry*. 2009; 16 (5): 550-563.

Watanabe, T., Kanome, T., Miyazaki, A., & Katagiri, T. Human urotensin ii as a link between hypertension and coronary artery disease. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2006; 29 (6): 375-387.

Weber, M. A., Schiffrin, E. L., White, W. B., Mann, S., Lindholm, L. H., Kenerson, J. G., . . . Harrap, S. B. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: A statement by the american society of hypertension and the international society of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16 (1): 14-26.

Wen, H., & Wang, L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: A meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96 (11): e6150.

Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Jr., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., . . . Wright, J. T., Jr. 2017 acc/aha/aapa/abc/acpm/ags/apha/ash/aspc/nma/pcna guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018; 71 (6): e13-e115.

Widlansky, M. E., Gokce, N., Keaney, J. F., Jr., & Vita, J. A. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 42 (7): 1149-1160.

Wiemer, G., Dobrucki, L. W., Louka, F. R., Malinski, T., & Heitsch, H. Ave 0991, a nonpeptide mimic of the effects of angiotensin-(1-7) on the endothelium. *Hypertension*. 2002; 40 (6): 847-852.

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., . . . Desormais, I. 2018 esc/esh guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018; 39 (33): 3021-3104.

Winslow, M. A., & Hall, S. E. Muscle wasting: A review of exercise, classical and non-classical pathways. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2019; 23 (9): 5836-5845.

Wysocki, J., Ortiz-Melo, D. I., Mattocks, N. K., Xu, K., Prescott, J., Evora, K., . . . Gurley, S. B. Ace2 deficiency increases nadph-mediated oxidative stress in the kidney. *Physiological reports*. 2014; 2 (3): e00264.

Xie, C., Cui, L., Zhu, J., Wang, K., Sun, N., & Sun, C. Coffee consumption and risk of hypertension: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Journal of human hypertension*. 2018; 32 (2): 83-93.

Xu, S., & Touyz, R. M. Reactive oxygen species and vascular remodelling in hypertension: Still alive. *The Canadian journal of cardiology*. 2006; 22 (11): 947-951.

Yagil, C., Katni, G., Rubattu, S., Stolpe, C., Kreutz, R., Lindpaintner, K., . . . Yagil, Y. Development, genotype and phenotype of a new colony of the sabra hypertension prone (sbh/y) and resistant (sbn/y) rat model of salt sensitivity and resistance. *Journal of hypertension*. 1996; 14 (10): 1175-1182.

Yamada, K., Iyer, S. N., Chappell, M. C., Ganten, D., & Ferrario, C. M. Converting enzyme determines plasma clearance of angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 1998; 32 (3): 496-502.

Yamamoto, J., Ijiri, Y., Ikarugi, H., Otsui, K., Inoue, N., & Sakariassen, K. S. Prevention of thrombotic disorders by antithrombotic diet and exercise: Evidence by using global thrombosis tests. *Future science OA*. 2018; 4 (4): FSO285.

Yamamoto, K., Chappell, M. C., Brosnihan, K. B., & Ferrario, C. M. In vivo metabolism of angiotensin i by neutral endopeptidase (ec 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1992; 19 (6 Pt 2): 692-696.

Yamazato, M., Yamazato, Y., Sun, C., Diez-Freire, C., & Raizada, M. K. Overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in the rostral ventrolateral medulla causes long-term decrease in blood pressure in the spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2007; 49 (4): 926-931.

Yang, Z., Wang, J. M., Chen, L., Luo, C. F., Tang, A. L., & Tao, J. Acute exercise-induced nitric oxide production contributes to upregulation of circulating endothelial progenitor cells in healthy subjects. *Journal of human hypertension*. 2007; 21 (6): 452-460.

Yannoutsos, A., Levy, B. I., Safar, M. E., Slama, G., & Blacher, J. Pathophysiology of hypertension: Interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction. *Journal of hypertension*. 2014; 32 (2): 216-224.

Yim, H. E., & Yoo, K. H. Renin-angiotensin system - considerations for hypertension and kidney. *Electrolyte & blood pressure : E & BP*. 2008; 6 (1): 42-50.

Yousif, M. H. M., Benter, I. F., Diz, D. I., & Chappell, M. C. Angiotensin-(1-7)-dependent vasorelaxation of the renal artery exhibits unique angiotensin and bradykinin receptor selectivity. *Peptides*. 2017; 90: 10-16.

Yuasa, S., Li, X., Hitomi, H., Hashimoto, M., Fujioka, H., Kiyomoto, H., . . . Matsuo, H. Sodium sensitivity and sympathetic nervous system in hypertension induced by long-term nitric oxide blockade in rats. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2000; 27 (1-2): 18-24.

Zatz, R., & Baylis, C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. *Hypertension*. 1998; 32 (6): 958-964.

Zeng, J., Zhang, Y., Mo, J., Su, Z., & Huang, R. Two-kidney, two clip renovascular hypertensive rats can be used as stroke-prone rats. *Stroke*. 1998; 29 (8): 1708-1713; discussion 1713-1704.

Zhang, F., Tang, H., Sun, S., Luo, Y., Ren, X., Chen, A., . . . Han, Y. Angiotensin-(1-7) induced vascular relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Nitric oxide : biology and chemistry*. 2019; 88: 1-9.

Zhao, H. C., & Wang, F. Exercise training changes the gating properties of large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels in rat thoracic aorta smooth muscle cells. *Journal of biomechanics*. 2010; 43 (2): 263-267.

Zhong, J., Basu, R., Guo, D., Chow, F. L., Byrns, S., Schuster, M., . . . Oudit, G. Y. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation*. 2010; 122 (7): 717-728, 718 p following 728.

Zhong, J., Guo, D., Chen, C. B., Wang, W., Schuster, M., Loibner, H., . . . Oudit, G. Y. Prevention of angiotensin ii-mediated renal oxidative stress, inflammation, and fibrosis by angiotensin-converting enzyme 2. *Hypertension*. 2011; 57 (2): 314-322.

Zhou, L., Xiang, W., Potts, J., Floyd, M., Sharan, C., Yang, H., . . . Guo, Z. Reduction in extracellular superoxide dismutase activity in african-american patients with hypertension. *Free radical biology & medicine*. 2006; 41 (9): 1384-1391.

Zhu, Y. Z., Chimon, G. N., Zhu, Y. C., Lu, Q., Li, B., Hu, H. Z., . . . Wong, P. T. Expression of angiotensin ii at2 receptor in the acute phase of stroke in rats. *Neuroreport*. 2000; 11 (6): 1191-1194.

Zhu, Z., Zhu, S., Zhu, J., van der Giet, M., & Tepel, M. Endothelial dysfunction in cold-induced hypertensive rats. *American journal of hypertension*. 2002; 15 (2 Pt 1): 176-180.

Zicha, J., & Kunes, J. Ontogenetic aspects of hypertension development: Analysis in the rat. *Physiological reviews*. 1999; 79 (4): 1227-1282.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nur	Uyruğu	T.C.
Soyadı	ÖZEN	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Antalya Koleji	2006
Lisans	Hacettepe Üniversitesi/Fen Fakültesi/Biyoloji	2012
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Fizyoloji A.D.	2015
Doktora	Akdeniz Üniversitesi/Tıp Fakültesi/Fizyoloji A.D.	2021

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Arş. Gör.	Akdeniz Üniversitesi/Tıp Fakültesi	2015-2021

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YÖKDİL	80,00

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Preeklampsi Hastalarından Elde Edilen Eritrositlerin İletim Tipi Damarlarda Endotel Aracılı Gevşeme Yanıtlarına Etkisinin İncelenmesi	Akdeniz Üniversitesi BAP	2020-(Devam)
Sağlıklı Gebelerden Elde Edilen Eritrositlerin ATP Aracılı Gevşeme Yanıtlarına Olası Etkisinin İncelenmesi	Akdeniz Üniversitesi BAP	2020-(Devam)
Nitrik Oksit Sentaz İnhibisyonu Hipertansiyon Modelinde Egzersizin İletim Tipi Damarlarda Anjiyotensin (1-7) Aracılı Gevşeme Yanıtlarına Etkisi	Akdeniz Üniversitesi BAP	2018-2021

Karaciğer Nakli Yapılan Hastalarda Perioperatif Hemoreolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi	Akdeniz Üniversitesi BAP	2019-2020
Nitrik Oksit Sentaz İnhibisyonu Hipertansiyon Modelinde 20-HETE'nin Rolü	Akdeniz Üniversitesi BAP	2014-2015

Burslar-Ödüller:

Filiz Basralı, Seher Ülker, Pınar Ülker Karadamar, Günnur Koçer, Leyla Satı, Nur Özen, Ümit Kemal Şentürk. “L-NAME Hipertansiyon Modelinde Magnezyum Tedavisinin Direnç Damarları Üzerine Etkisi”, 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 25-29 Eylül 2012, Trabzon. (Poster İkincilik Ödülü)

Yayınlar ve Bildiriler:

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. Başarici, İ., Özen, N., Kilavuz, E., Kisak, F., Basralı, F., Yaraş, N., . . . Ülker, P. Concealed role of red blood cells in pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: Decreased red blood cell nitric oxide generation and effect of Rho-Kinase inhibitor fasudil. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2020; 76 (4): 535-548.
2. Ülker, P., Özen, N., Abdüleyeva, G., Köksoy, S., Yaraş, N., Basralı, F. Rho-kinase is a negative regulator of red blood cell eNOS under basal conditions. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2019; 72 (4): 407-419.
3. Özen, N., Nasırcılar Ülker, S., Ülker, P., Özcan, F., Aslan, M., Şentürk, Ü.K., Basralı, F. Effect of 20-HETE inhibition on L-NAME-induced hypertension in rats. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2018; 40 (3): 292-302.
4. Ülker, P., Özen, N., Abdullayeva, G., Köksoy, S., Yaraş, N., Basralı, F. Extracellular ATP activates eNOS and increases intracellular NO generation in Red Blood Cells. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018; 68 (1): 89-101.

5. Ülker Karadamar, P., Özen, N., Basrali, F., Cengiz, M. Acute and Short Term Hyperoxemia: How about Hemorheology and Tissue Perfusion?. Journal of Intensive and Critical Care. 2017; 3: 2.

6. Cengiz, M., Ulker, P., Uyuklu, M., Yaraş, N., Özen, N., Aslan, M., . . . Basralı, F. Effect of magnesium supplementation on blood rheology in NOS inhibition-induced hypertension model. Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2016; 63 (1): 57-67.

7. Basrali, F., Kocer, G., Karadamar, P.U., Nasırcılar Ülker, S., Sati, G.L., Özen, N., . . . Şentürk, U.K. Effect of magnesium supplementation on blood pressure and vascular reactivity in nitric oxide synthase inhibition-induced hypertension model. Clinical and Experimental Hypertension. 2015; 37 (8): 633-42.

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. Tazegül, H., Ülker, Karadamar, P., Özen, N. Human Albumin Infusion Recruit Hemorheology in Liver Transplant Patients. Balkan States Anesthesia Days – VI Trauma, Anesthesia and Intensive Care. İZMİR, TÜRKİYE. 2019. pp.239-239.

2. Ülker Karadamar, P., Özen, N., Abdullayeva, G., Köksoy, S., Yaraş, N., Basrali, F. Purinergic Regulation of Erythrocyte Enzyme Activity. Joint Meeting of The European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation The International Society for Clinical Hemorheology The International Society for Biorheology. KRAKOW, POLONYA. 2018. pp.16-16.

3. Özen, N., Karadamar, P.U., Koç, G., Telli, E., Erman, K.A., Basrali F. Examining The Changes of Erythrocyte Deformability In Athletes That Do Long Term Maximal Strenght Training. 14th International Sport Sciences Congress. ANTALYA, TÜRKİYE. 2016. pp.567-567.

4. Karadamar, P.U., Koç, G., Özen, N., Telli, E. Investigation of Changes of Maximal Elongation Index Under Different Shear Stress on Tennis Players. 14th International Sport Sciences Congress. ANTALYA, TÜRKİYE. 2016. pp.185-185.

5. Cengiz, M., Üyüklü, M., Ülker, Karadamar P., Aydın Aslan, M., Yaraş, N., Özen, N., . . . Basrali, F. Effect of Magnesium Supplementation on Erythrocyte Aggregation in NOS Inhibition-Induced Hypertension Model. 18th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation. PORTO, PORTEKİZ. 2016. pp.130-130.

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. Ülker Karadamar, P., Özen, N., Başarici, İ., Kilavuz, E., Basrali, F., Köksoy, S. Pulmoner Hipertansiyonda Eritrosit Kaynaklı Nitrik Oksit Üretimi. 45. Ulusal Fizyoloji Kongresi. AYDIN, TÜRKİYE. 2019. ss.32-32.

2. Ülker Karadamar, P., Özen, N., Abdullayeva, G., Köksoy, S., Basrali, F. Rho/Rho Kinaz İnhibisyonunun Eritrosit eNOS Enzim Aktivitesine Etkisi. 44. Ulusal Fizyoloji Kongresi. ANTALYA, TÜRKİYE. 2018. ss.47-47.

3. Basralı, F., Özen, N., Ülker, S., Şentürk, Ü.K. CYP450 Enzim İnhibisyonunun L-NAME Hipertansiyon Modelinde Damar Yanıtları Üzerine Etkisi. 41. Ulusal Fizyoloji Kongresi. ÇANAKKALE, TÜRKİYE. 2015. ss.174-175.

4. Özen, N., Ülker, S., Şentürk, Ü.K., Basralı, F. Nitrik Oksit Sentaz İnhibisyonu Hipertansiyon Modelinde 20-HETE'nin Rolü. 41. Ulusal Fizyoloji Kongresi. ÇANAKKALE, TÜRKİYE. 2015. ss.42-43.

5. Özen, N., Olgar, Y., Öztürk, N., Özdemir, S., Basralı, F. Basınç Yüklenmesiyle Oluşturulan Kardiyak Hipertrofi Modelinde Aort Kasılma ve Gevşeme Yanıtlarının İncelenmesi. 40. Ulusal Fizyoloji Kongresi, KAYSERİ, TÜRKİYE. 2014. ss.55-55.
6. Basrali, F., Ülker Karadamar, P., Özen, N., Ülker, S., Kocer, G., Ozyurt, D., . . . Şentürk, U.K. L-NAME Hipertansiyon Modelinde Magnezyum Tedavisinin Akım Aracılı Gevşeme Yanıtına Etkisi. 40. Ulusal Fizyoloji Kongresi. KAYSERİ, TÜRKİYE. 2014. ss.83-83.
7. Özen, N., Dalaman, U., Yaraş, N., Basrali, F. Beta-adrenerjik Stimülasyonun Aort Kasılma ve Gevşeme Yanıtlarına Etkisi. 39. Ulusal Fizyoloji Kongresi. ANKARA, TÜRKİYE. 2013. ss.154-154.
8. Basrali, F., Ülker, S., Karadamar, P.U., Kocer, G., Sati, G.L., Özen, N., . . . Şentürk, U.K. L-NAME Hipertansiyon Modelinde Magnezyum Tedavisinin Direnç Damarları Üzerine Etkisi. 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi. TRABZON, TÜRKİYE. 2012. ss.136-136.
9. Basrali, F., Kocer, G., Karadamar, P.U., Ülker, S., Sati, G.L., Özen, N., . . . Şentürk, U.K. NOS İnhibisyonu Hipertansiyon Modelinde Magnezyum Tedavisinin Aort Kasılma ve Gevşeme Yanıtları Üzerine Etkisi. 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi. TRABZON, TÜRKİYE. 2012. ss.131-131.