

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**KONTROL (NORMOTANSİF) VE KRONİK DEVAMLI
HİPOBARİK HİPOKSİYLE HİPERTANSİYON
OLUŞTURULAN TAVŞANLARDA KARDİYOVASKÜLER
PARAMETRELER ÜZERİNE AKUT ARALIKLI
HİPOKSİNİN ETKİSİ.**

MUHİTTİN ONUR YAMAN

**DANIŞMAN
PROF.DR.NERMİN YELMEN**

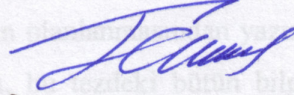
FİZYOLOJİ ANABİLİMDALI / FİZYOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2009

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

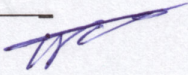
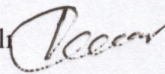
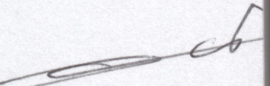
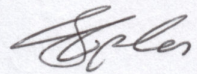
29 / 12 / 2009


Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
Enstitü Müdürü (Vekil)

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Fiziyojji
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒
Anabilim Dalı : Fiziyojji
Tez Sahibi : M. Onur Yaman
Tez Başlığı : "Kontrol (Normotansif) ve Kronik Devamlı Hipobarik Hipoksiyle Hipertansiyon oluşturulan Tavşanlarda Kardiyovasküler Parametreler Üzerine Akut Aralıklı Hipoksinin Etkisi"
Sınav Yeri : Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziyojji Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 21 / 12 / 2009

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. Nermin Yelmen (Danışman) İ.Ü. CTF Fiziyojji Anabilim Dalı 
2. Prof. Dr. Lütfi Çakar İ.Ü. CTF Fiziyojji Anabilim Dalı 
3. Prof. Dr. Gülderen Şahin (Tez İzleme Komitesi) İ.Ü. CTF Fiziyojji Anabilim Dalı 
4. Prof. Dr. Selmin Toplan (Tez İzleme Komitesi). İ.Ü. CTF Biyofizik Anabilim Dalı 
5. Doç. Dr. Fadıl Özyener Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Fiziyojji Anabilim Dalı 

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 çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Muhittin Onur Yaman



İTHAF

Rüya'ya ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca çok yakın ilgisi ile beni motive eden, bilgi, deneyim ve olumlu eleştirileri ile beni yönlendiren değerli hocam sayın Prof. Dr. Nermin Yelmen'e,

Tez izleme komitesinde yer alarak, engin bilgi, deneyim ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen sayın Prof. Dr. Gülderen Şahin'e ve değerli katkılarından dolayı sayın Prof.Dr. Selmin Toplan'a

Tez çalışmamdaki desteğinden dolayı sayın Doç. Dr. İbrahim Güner'e ve biyokimyasal ölçümlerin yapılması ve değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı sayın Doç.Dr. Hafize Uzun'a

Doktora eğitimim boyunca emeği geçen başta Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Lütfi Çakar olmak üzere, anabilim dalının tüm değerli hocalarına,

Deneyslerimin hazırlanmasında emeği geçen Baş Laborant Nezahat Özen'e

Ve her zaman yanımda olan, desteklerini ve sevgilerini eksik etmeyen Anneme ve Babama ve sevgili eşim Özlem'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Tez çalışmama maddi destek sağlayan İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 3833.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kan Basıncının Kontrolü / Düzenlenmesi	3
2.1.1. Arteriyel basıncın sinirsel regülasyonu	3
2.1.1.1. Kardiyovasküler kontrol merkezi (KVKM)	4
2.1.1.2. Baroreseptör refleks aktivite:	5
2.1.1.3. Periferik kimorseptörler:.....	6
2.1.1.4. Akciğer Gerim Reseptörleri.....	7
2.1.1.5. Hipotalamus	8
2.1.1.6. KVKM üzerine direkt etkiler :	8
2.1.2. Kan basıncının hümorale regülasyonu.....	8
2.1.2.1. Adrenalin:	9
2.1.2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron sistemi:.....	9
2.1.2.3. Anjiyotensin II nin etkileri.....	9
2.1.2.4. Antidiüretik hormon (ADH):	10
2.1.2.5. Atrial Natriüretik Peptid:	10
2.1.2.6. Adrenomedullin:	11
2.1.3. Lokal Vasküler Faktörler.....	11
2.1.3.1. Nitrik Oksit (NO)	11
2.1.3.2. Endotelin:.....	12

2.2. Hipoksi	14
2.3. Hipoksinin organizma üzerine etkileri:.....	15
2.3.1. Akut Hipoksinin etkileri;.....	15
2.3.2. Kronik hipoksinin Etkileri,	16
2.3.3. Kronik aralıklı hipoksi:	18
2.3.3.1. Kronik aralıklı hipoksinin hücrel etkileri.	18
2.3.3.2. Kronik aralıklı hipoksi ve HIF aktivasyonu.	19
2.3.4. Kronik aralıklı hipoksinin kan basıncı düzenlenmesine etkileri:	21
2.3.5. Karotid cisimlerdeki bu değişiklik nasıl meydana gelmektedir?.....	22
2.3.6. Kronik aralıklı hipoksinin KVKM'ye ulaşan afferent ipulsların işlenmesi üzerine etkisi.....	23
2.3.7. Kronik aralıklı hipoksinin sempatik output üzerine etkisi.	24
2.3.8. Kronik aralıklı hipoksinin vazoaaktif maddeler üzerine etkileri	26
2.3.8.1. Endotelin-1.....	26
2.3.8.2. Nitrik oksit;	27
2.3.8.3. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Deney hayvanları	33
3.2. Kronik Hipobarik Hipoksi ile Hipertansiyon Oluşturulması :	33
3.3. Anestezi ve ameliyat tekniği	33
3.4. Kayıtlar.....	34
3.4.1. Arteriyel basınç ve kalp hızı kayıtları:	34
3.4.2. Solunum parametrelerinin kaydı:.....	34
3.4.3. Arteriyel Kan Gazlarının ölçümü:	34
3.5. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü:.....	34
3.5.1. Plazma Endotelin-1 Ölçümü.....	35
3.5.2. Plazma Asimetrik Dimetilarginin (ADMA) Ölçümü.....	35
3.5.3. Plazma Noradrenalin Ölçümü.....	36
3.5.4. Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (eNOS) Ölçümü.....	37
3.6. Akut Deney Fazları:.....	38
3.6.1. Hava fazı:.....	38
3.6.2. Akut hipoksi fazı:.....	38
3.6.3. Hava fazı:.....	38

3.6.4. Akut Aralıklı Hipoksi (AAH) Fazı:	39
3.7. İstatiksel analiz:	39
4. BULGULAR	40
4.1. Kronik hipobarik hipoksinin etkileri:	40
4.1.1. Kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi:	40
4.1.2. Hematokrit değeri üzerine etkisi:	44
4.1.3. Noradrenalin (NA), Endotelin -1 (ET-1), Asimetrik Dimetilarginin (ADMA) ve endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) üzerine etkileri:	44
4.2. Kontrol ve KHH grubu deney hayvanlarında akut hipoksiye verilen cevaplar: ...	45
4.2.1. Kardiyovasküler cevaplar:	45
4.2.2. Solunumsal cevaplar:	46
4.2.3. Kan Gazı değişimleri.....	48
4.3. Kontrol ve KHH gruplarda akut siklik aralıklı hipoksinin etkileri;.....	49
4.3.1. Kardiyovasküler etkileri:	49
4.3.2. Noradrenalin (NA), Endotelin -1 (ET-1), Asimetrik Dimetilarginin (ADMA) ve endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) üzerine etkileri:	51
5. TARTIŞMA	53
KAYNAKLAR	63
ETİK KURUL KARARI	75
ÖZGEÇMİŞ	77

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Kontrol ve KHH gruplarında, belirtilen deney fazlarında ölçülen ortalama arteriyel basınç (OAB), sistolik basınç (SB), diyastolik basınç (DB) ve kalp hızı (KH) değerleri. Değerler ortalama $\pm$ S.E. olarak verilmiştir.	41
Tablo 4-2: Kontrol ve KHH gruplarında, belirtilen deney fazlarında ölçülen noradrenalin (NA), endotelin-1 (ET-1), asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) değerleri. Değerler ortalama $\pm$ S.E. olarak verilmiştir.....	45
Tablo 4-3: Kontrol ve KHH gruplarında, belirtilen deney fazlarında ölçülen solunum frekansı (f_R), soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (V_E) değerleri. Değerler ortalama $\pm$ S.E. olarak verilmiştir.	47
Tablo 4-4: Kontrol ve KHH gruplarında, belirtilen deney fazlarında ölçülen arteriyel pH, PO_2 , PCO_2 ve SO_2 değerleri. Değerler ortalama $\pm$ S.E. olarak verilmiştir.	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: HIF-1; Hipoksik yanıt yolu ve aktive ettiği bazı genler.	19
Şekil 2-2: Kronik aralıklı hipoksinin karotid cisim ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisi.	21
Şekil 2-3: Kronik aralıklı hipoksinin sistemik kan basıncını yükseltmesinde rol oynayan olası etkiler.	27
Şekil 2-4: Metilargininlerin metabolizması.	31
Şekil 3-1: Plazma Endotelin-1 ölçümü amacı ile kullanılan standart grafiği.	35
Şekil 3-2: Plazma ADMA ölçümü amacı ile kullanılan standart grafiği.	36
Şekil 3-3: Plazma Noradrenalin ölçümü amacı ile kullanılan standart grafiği.	37
Şekil 3-4: Plazma eNOS ölçümü amacı ile kullanılan standart grafiği.	38
Şekil 4-1: Kontrol ve KHH gruplarında ve deney fazlarında ortalama arteriyel basınç ve sistolik basınç değişimleri.	42
Şekil 4-2: Kontrol ve KHH gruplarında ve deney fazlarında ortalama arteriyel basınç ve sistolik basınç değişimleri.	43
Şekil 4-3: Kontrol ve KHH gruplarında ve deney fazlarında ortalama hematokrit değeri değişimleri.	44
Şekil 4-4: Kontrol ve KHH gruplarında dolaşım parametrelerinde gözlenen yüzde değişimleri.	46
Şekil 4-5: Kontrol ve KHH gruplarında akut hipoksi maruziyeti esnasında solunum parametrelerinde gözlenen yüzde değişimleri.	48
Şekil 4-6: Kontrol ve KHH gruplarında akut aralıklı hipoksi sonunda kardiyovasküler parametrelerinde gözlenen yüzde değişimler.	50
Şekil 4-7: Kontrol ve KHH gruplarında akut aralıklı hipoksi sonunda NA, ET-1, ADMA ve eNOS seviyelerinde gözlenen yüzde değişimler.	52

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentaz
eNOS:	Endotelial nitrik oksit sentaz
nNOS:	Nöronal nitrik oksit sentaz
iNOS:	İndüklenebilen nitrik oksit sentaz
ADMA:	Asimetrik dimetil arginin
SDMA:	Simetrik dimetil arginin
NA:	Noradrenalin
ET-1:	Endotelin-1
KD:	Kalp debisi
TPD:	Total periferik direnç
OAB:	Ortalama arteriyel basınç
SB:	Sistolik basınç
DB:	Diastolik basınç
HR:	Kalp hızı
VIP:	Vazoaktif intestinal peptid
Ach:	Asetilkolin
KVKM:	Kardiyovasküler kontrol merkezi
KHH:	Kronik hipobarik hipoksi
NTS:	Nükleus traktus solitarius
ATP:	Adenozin trifosfat
AMP:	Adenozin monofosfat
ACE:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ECE:	Endotelin dönüştürücü enzim
Ang II:	Anjiyotensin II
ADH:	Antidiüretik hormon
cGMP:	Siklik 3',5'-guanozin monofosfat
ET _A :	A tip endotelin reseptörü

ET _B :	B tip endotelin reseptörü
ROS:	Reaktif oksijen türleri
OSA:	Obstrüktif uyku apne sendromu
HIF:	Hipoksi ile indüklenen faktör
AP-1:	Aktivatör protein -1
EPO:	Eritropoetin
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
HRE:	Hipoksi duyarlı element
pVHL:	von Hippel-Lindau tümör baskılayıcı protein
LTF:	Long term fasilitasyon
PKC:	Protein kinaz C
TH:	Tirozin Hidroksilaz
PVN:	Paraventriküler nükleus
RVLM:	Rostral ventrolateral medulla
KSNA:	Kas sempatik sinir aktivitesi
PA:	Frenik sinir aktivitesi
sSNA:	Splanik sempatik aktivite
SHR:	Spontane hipertansif sıçan
DNIC:	Dinitrosil demir kompleks
ERP:	Elektron paramanyetik rezonans
NMDAR-1:	N-methyl-D-aspartate reseptör 1
AT1:	Anjiyotensin reseptör -1

ÖZET

Yaman, M.O. (2009). Kontrol (normotansif) ve kronik devamlı hipobarik hipoksiyle hipertansiyon oluşturulan tavşanlarda kardiyovasküler parametreler üzerine akut aralıklı hipoksinin etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Kronik devamlı veya kronik aralıklı hipoksi, pulmoner ve sistemik hipertansiyon, miyokard infarktüsü, inme gibi birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynarken, bazı protokollerde uygulanan hipoksi maruziyetlerinin iyileştirici etkiler oluşturabileceği belirtilmektedir. Nitekim farklı aralıklı hipoksi protokollerinin kalp ve solunum sistemi üzerine iyileştirici etkilerinin olduğu belirtilmesine rağmen akut aralıklı hipoksinin (AAH) kan basıncı üzerine etkisi bilinmemektedir. Çalışmamızda ilk olarak tavşanlarda kronik hipobarik hipoksi (KHH) ile hipertansiyon modeli oluşturmayı, ikinci olarak hem kronik hipoksiye bağlı hipertansiyon üzerine hem de normotansif (kontrol) tavşanlarda AAH'nin kardiyovasküler parametrelere ve vasküler tonusa etkili maddelere etkilerini belirleyerek kan basıncı değişikliklerinin mekanizmasını açıklamayı amaçladık. Hipertansiyon oluşturmak için tavşanlar barometrik basıncı 390 mmHg'ya ayarlanan, iç sıcaklığın oda sıcaklığı ile eşdeğer olduğu düşük basınç kamerasında, günde 22 saat süre ile 30 gün hipobarik hipoksiye maruz bırakıldı. Kontrol grubu tavşanlar oda havası soludu ve normotansif olarak değerlendirildi. 30 günlük periyodun ardından, tavşanlara AAH protokolü (120 dakika boyunca 20 kez tekrarlı; 1 dakika hipoksik gaz karışımı (%8 O₂-%92 N₂), 5 dak. oda havası (normoksi) solutuldu. Kontrol ve KHH grup deney hayvanlarında ortalama arteriyel basınç (OAB), sistolik basınç (SB), diyastolik basınç (DB) ve kalp hızı (KH) değerleri ve alınan kan örneklerinde; hematokrit, noradrenalin (NA), endotelin-1 (ET-1), asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ölçümleri yapıldı. Sonuç olarak bu çalışmada; tavşanlarda ilk kez kronik hipobarik hipoksi ile hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve kronik hipoksiye bağlı hipertansiyon oluşumunda endojen NOS inhibitörü ADMA artmasının etkili olduğu ve akut aralıklı hipoksinin; hem normotansif hem de hipertansif tavşanlarda kan basıncı ve kalp hızı üzerine depresif etki gösterdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Noradrenalin, Akut Aralıklı Hipoksi, ADMA, Endotelin-1

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 3833

ABSTRACT

Yaman, M.O. (2009). The effects of acute intermittent hypoxia on cardiovascular parameters in normotensive and chronic hypobaric hypoxia-induced hypertensive rabbits. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Physiology. Doctral Thesis. İstanbul.

Chronic hypoxia and chronic intermittent hypoxia (CIH) have been implicated as a risk factor for many cardiovascular disease including pulmoner and systemic hypertension, myocardial infarction and stroke. However, exposure to different hypoxia protocols have been suggested that could cause beneficial effects. A few studies reported that different intermittent hypoxia (IH) protocols can be applied for therapeutic effects on cardiovascular and respiratory systems. But the effects of acute intermittent hypoxia (AIH) on blood pressure are not known. Our first aim was to develop an hypertension model by exposure to chronic hypobaric hypoxia. Secondly, the effects of AIH on cardiovascular parameters on both control (normotensive) and chronic hypobaric hypoxia mediated hypertensive rabbits have been examined. In addition, to explain the blood pressure alterations we have determined the substances that have influence on vascular function. To develop hypertension, the rabbits have been kept in a low pressure cabin for 22 h/day for 30 days. Afterwards, AIH protocol has been applied. Mean arterial pressure (MAP), systolic pressure (SP), diastolic pressure (DP), heart rate (HR) and haematocrit values determined. Also asymmetric dimethylarginine (ADMA), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), endothelin-1 and norepinephrine values have been analized in collected blood samples. As a result we develop a model of hypertension in rabbits induced by exposure to chronic hypobaric hypoxia (CHH) and the rise of the plasma endogenous NOS inhibitor ADMA level seems to play an important role in the developement of the hypertension. Also the results showed that AIH had a depressor effect on blood pressure and heart rate on both normotensive and hypertensive rabbits.

Key Words: Hypertension, Norepinephrin, Acute Intermittent Hypoxia, ADMA, Endothelin-1

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 3833

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipoksi, sağlık ve hastalık durumlarında sık olarak karşılaşılan streslerden biridir. Son yıllarda hipoksinin süresi, şiddeti ve frekansına bağlı olarak organizmada zararlı ya da faydalı etkiler ortaya çıkarabileceği üzerinde durulmaktadır. Kronik devamlı veya kronik aralıklı hipoksinin, pulmoner ve sistemik hipertansiyon, miyokard infarktüsü, inme ve kognitif disfonksiyon gibi birçok patofizyolojik değişiklikten sorumlu olduğu bildirilmektedir (*Neubauer JA. 2001, Prabhakar NR. 2001, Prabhakar NR ve Kumar GK. 2004, Foster GE ve ark. 2006, Row BW. 2002, Barton CH ve ark. 2003, Calbet JA. 2003.*). Diğer taraftan inspire edilen oksijende azalma orta derceli ise veya maruziyet kısa süreli olursa hipoksinin iyi tolere edildiği ve iyileştirici etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (*Manukhina EB ve ark. 2000*). Aralıklı hipoksinin özellikle kardiyovasküler sistem üzerine iyileştirici etkilerinin olduğu, kalbi iskemiye karşı koruduğu, aynı zamanda aritmiyi önlediği belirtilmektedir (*Asemu G ve ark. 2000, Zhong N ve ark. 2002, Meerson FZ ve ark. 1987;1989*). Görüldüğü gibi bir taraftan kronik devamlı ve kronik aralıklı hipoksi hipertansiyonuda içine alan birçok kardiyovasküler hastalıktan sorumluyken diğer taraftan farklı aralıklı hipoksi protokollerinin kardiyovasküler ve pulmoner fonksiyonlar üzerine iyileştirici etkilerinin olduğu belirtilmektedir (*Serebrovskaya TV ve ark. 2003; 2008*). Yapılan çalışmalar daha çok hipoksinin patofizyolojik etkilerine odaklanmıştır. Ancak kronik hipoksiye eşlik eden kardiyovasküler değişiklikler az bilinir. Diğer taraftan aralıklı hipoksinin kardiyoprotektif etkilerini ortaya çıkaran regülatör mekanizmalar iyi anlaşılamamıştır ve akut aralıklı hipoksinin vasküler etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Bu nedenle bu tez çalışmasında ilk olarak tavşanlarda kronik devamlı hipobarik hipoksiye (KHH) maruziyetle gelişen kardiyovasküler değişiklikler ve bu nedenle gelişen hipertansiyonun oluşum mekanizmaları incelenecek, ikinci olarak hem kronik hipoksiye bağlı hipertansiyon üzerine hem de kontrol (normotansif) tavşanlarda kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine akut siklik aralıklı hipoksinin iyileştirici yada kötüleştirici etkisi olup olmadığı ve etki mekanizmaları araştırılacaktır. Bu şekilde iki farklı hipoksi tipinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri aydınlatılacaktır. Bu amaçla; sempatik aktivite göstergesi olarak plazmada noradrenalin (NA) seviyesi ölçülecek, ayrıca vazoaaktif maddeler olarak vazokonstriktör etkili olan endotelin-1 ve

vazodilatatör etkili olan nitrik oksit (NO) sentezinden sorumlu enzimlerden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi tayin edilecektir. Ayrıca NO hipoksiye karşı kardiyovasküler adaptasyon cevaplarının gelişmesinde önemli rol oynar (*Manukhina EB ve ark. 2000*). Son yıllarda endojen NOS inhibitörü asimetrik dimetilarginin (ADMA)'ın NO üretimini bozduğu ve önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu belirtilmektedir (*Szuba A ve Podgórski M. 2006*). Bu nedenle çalışmalarımızda ayrıca ADMA tayin edilerek hipokside, ADMA, eNOS, endotelin-1 ve kardiyovasküler fonksiyonlar arasındaki etkileşim araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kan Basıncının Kontrolü / Düzenlenmesi

Kan basıncının düzenlenmesinde en önemli değişken, dokuların kanlanmasını sağlayan itici gücü oluşturan sistemik arteriyel kan basıncıdır. Bu gücün yokluğunda özellikle beyin ve diğer dokulara yeterli kan akımı sağlanamaz. Dolayısı ile sistemik arteriyel basınç integratif bir çok kardiyovasküler komponenti içeren, özenle düzenlenmiş bir mekanizma ile kontrol edilir. (Sherwood L. 2001)

Sağlıklı kişilerde sistolik basınç 90-140 mmHg, diyastolik basınç 60-90 mmHg arasındadır. Sistemik arteriyel basınç istirahat durumunda kişiler arasında farklı olmasına karşın aynı kişide sabit düzeyde tutulur. Arteriyel basıncın sabit tutulması sinirsel hümoral ve lokal düzenleme mekanizmaları ile gerçekleştirilir.

2.1.1. Arteriyel basıncın sinirsel regülasyonu

Arteriyel basıncın düzenlenmesinde rol oynayan sinirsel ve hümoral (neurohumoral) mekanizmalar arter ve venlerde lokalize olan gerime duyarlı basınç reseptörlerinin kontrolü altındadır. Merkezi sinir sistemi, baroreseptörlerden gelen afferent impulslar aracılığı ile kan basıncının durumu hakkında sürekli olarak haberdar edilir. Kan basıncında normalin altına düşüşü hızlı bir şekilde algılanır ve gerek kardiyak aktivitenin ve gerekse vasküler tonusun ayarlanması gibi bir dizi refleks cevaplar ile basınç normale doğru yükseltilir. Bu kardiyovasküler ayarlamalar hızla gelişir ve otonom sinir sisteminin aktivitesi aracılığı ile gerçekleşir.

Arteriyel basıncı belirleyen iki komponent kalp debisi (KD) ve total periferik direnç (TPD) dir. Ortalama arteriyel basınç (OAB) = $KD \times TPD$ eşitliği ile hesaplanır. Ortalama arteriyel basınç zaman birimi içerisinde sistemik arterlerde bulunan kan hacmini belirtir. Bu nedenle ortalama arter basıncını belirleyen bu hacimdir. Bu komponentlerdeki değişim direkt olarak kan basıncına etki eder (Sherwood L. 2001).

Kapiller ve venüller dışındaki tüm damarlar sempatik noradrenerjik liflerle innerve olurlar. Sempatik noradrenerjik lifler vazokonstriktördür ve tonik olarak aktiftirler. Bunların tonik aktiviteleri damar tonusunu sağlar. Sempatik aktivitedeki artış damar düz kasının kasılmasına, damar yarıçapının küçülmesine ve periferik direncin

artışına neden olur. Sempatik aktivitenin azalması ise vazodilatasyona neden olur (*Terzioğlu M. ve ark. 1997*).

Buna karşın, venlerde meydana gelen vazokonstriksiyonun venöz kapasiteyi azaltarak, kalbe dönen kan miktarını ve dolayısıyla kalp debisini arttırması kan basıncının regülasyonunda önemli rol oynar.

Deri ve iskelet kası arteriyolleri sempatik kolinerjik lifler ile innerve olur. Bu lifler vazodilatatör niteliktedir ancak tonik aktiviteleri bulunmaz. Egzersiz sırasında faaliyet halindeki iskelet kas arteriyollerinde meydana gelen vazodilatasyondan bu sistemin sorumlu olduğu düşünülmektedir (*Terzioğlu M. ve ark. 1997*). Birçok hayvan türünde bu sistemin varlığı belirtilmişse de insadaki varlığı kesinlik kazanmamıştır. Baş ve visera daki damarlar, genital organ, idrar kesesi ve kalın bağırsak damarları bu lifler ile innerve olur. Ancak kan basıncının düzenlenmesinde etkin rol oynamaz (*Terzioğlu M. ve ark. 1997*). Bazı damarlar peptid içeren liflerle innerve olur. Ayrıca kolinerjik liflerin Vazoaktif intestinal peptid (VIP) içerdiği bilinmektedir. VIP vazodilatatör etki yapmaktadır. Damar endoteli sağlam olduğunda Asetilkolin (Ach) vazodilatasyona neden olur. Endotel haraplandığında ise vazokonstriksiyon yapar. (*Klabunde RE. 2005*)

2.1.1.1. Kardiyovasküler kontrol merkezi (KVKM)

Kalp faaliyeti ve damar düz kas kontraktilesi medulla oblongatada bulunan nöron toplulukları tarafından kontrol edilir. Bu nöron grupları fonksiyonel olarak vazomotor merkez ve kardiyoinhibitör merkez başlıkları altında inceleyebilir.

Vazomotor merkez:

Medullanın retiküler maddesi ve ponsun 1/3 alt kısmında çift taraflı olarak yerleşmiş nöron topluluklarının oluşturduğu bölge vazomotor bölge olarak isimlendirilmiştir. Bu merkezi oluşturan nöron toplulukları fizyolojik olarak pressor (vazokonstriktör) ve depressor (vazodilatatör) olmak üzere iki guruba ayrılır. Bazı bölgelerde birlikte bulunabilirler (*Terzioğlu M. ve ark. 1997*).

Pressör nöronlardan başlayan impulslar sempatik preganglioner nöronları innerve eder. Pregangliondan başlayan impulslar ise sempatik noradrenerjik liflerle kalbe ve damar düz kaslarına ulaşır. Pressör nöronların tonik aktivitesi vardır. Bu aktivite damar tonusunu sağlar. Kalbi innerve eden sempatik liflerin tonik aktivitesi ise oldukça azdır. Pressör aktivite arttığında hem damar düz kasına hem de kalbe giden

sempatik impulsların deşarj frekansı artar ve bu nedenle kalp debisi de artar. Oluşan vazokonstriksiyondan dolayı periferik dirençte artış gözlenir.

Depressör nöronlardan kaynaklanan lifler pressör merkeze doğru uzanırlar ve bu bölgenin aktivitesini inhibe ederler. Bu nöronlar aktive olduğunda sempatik preganglioner liflere inhibe edici impulslar gider. Ayrıca, depressor aktivitenin artışı damar düz kaslarına giden sempatik noradrenerjik deşarjın azalmasına neden olur. Sonuçta vazodilatasyon meydana gelir ve periferik direnç azalır.

Kardiyoinhibitör Merkez

Nükleus Traktus Solitaryus (NTS), N.ambigius ve vagusun dorsal motor çekirdeği birlikte kardiyoinhibitör nöron topluluğu olarak isimlendirilir. Bu merkez tonik olarak aktiftir ve kalpte vagal tonusu sağlar. Bu merkezin aktivitesindeki artış vagus sinirinden kalbe giden vagal deşarjı arttırır ve bradikardi oluşur. Atım volümü bir miktar azalır, kalp debisi düşer (*Terzioğlu M. ve ark. 1997*).

Sempatik ve vagal reflekslere aracılık eden medulla oblongata alanları baroreseptörler, kimoreseptörler, hipotalamus, serebral korteks ve deriden kaynaklanan sinirsel impulslardan etkilenir. Bu alanlar ayrıca kandaki O₂ ve CO₂ değişimlerinden de etkilenir. (*Berne RM ve ark. 2008*)

2.1.1.2. Baroreseptör refleks aktivite:

Baroreseptörler veya pressoreseptörler damar duvarlarında lokalize olmuş gerim reseptörleridir. Karotid sinüs ve arkus aortada bulunan baroreseptörler arteriyel dolaşımdaki basınç değişikliklerine duyarlıdır. Karotid sinüsler karotid arterin internal dalının genişlemiş bölgesidir. Arkus aorta reseptörleri ise aort kavsinde dağınık olarak yerleşmiştir. Karotid sinüsten doğan uyarılar N.karotikus (sinüs siniri, Hering siniri) ile glossofaringeal sinire, arkus aortadaki baroreseptörlerden başlayan uyarılar ise N. Aortikus (cyon siniri) ile vagus sinirine katılarak medulla oblongatada bulunan nükleus traktus solitarius (NTS) sonlanırlar. Bu sonlanmaların uçlarından salınan nörotransmitter glutamattır.

Glutamat NTS'den kaudal ve intermediyer ventrolateral medullaya ulaşan glutamaterjik yol ile rostral ventrolateral medullaya uzanan gabaerjik inhibitör ara nöronları uyarak omuriliğin intermediyolateral gri maddesinde bulunan sempatik preganglioner nöronlara ulaşacak glutamaterjik yolu inhibe eder.

NTS, baroreseptör ve kimoreseptör impulsların merkezi sinir sisteminde ilk ulaştığı yerdir. NTS'nin uyarılması periferik kan damarlarına giden sempatik sinir aktivitesini inhibe eder (depressör etki). Medullaya ulaşan afferent impulslar aynı zamanda vagusun dorsal motor çekirdeği, N.ambiguus ve NTS yi de içine alan nöronlar topluluğu üzerinden tonik olarak kalbe giden parasempatik (vagal) aktiviteyi düzenler. Vagal aktivite kalp atış hızının azalmasına ve atım volümünün bir miktar azalmasına neden olur.

Karotid sinüs baroreseptörlerin refleks duyarlılığı değişebilir. Lokal olarak noradrenalin uygulanması veya karotid sinüs sempatik liflerinin uyarılması sinüste reseptör duyarlılığını artırır. Bu, sinüs basıncı artmış gibi büyük bir depressör cevap oluşturur. Baroreseptörlerin duyarlılığı hipertansiyonda azalır. Karotid sinüsler yüksek intraarteriyel basınç nedeniyle duyarsız hale gelirler. Bu koşullarda, karotid basıncının artması, sistemik arteriyel basınçta kan basıncının normal seviyelerinde görülenden daha az bir azalmaya yol açar. Başka bir deyişle hipertansiyonda baroreseptör set point yükselir. Ayrıca, karotid sinüs denervasyonu, geçici ve bazen uzun süren hipertansiyonlara neden olur.

Arteriyel baroreseptörler periferik direncin ani değişimlerine cevap olarak ortaya çıkan kan basıncının kısa süreli değişmelerinde anahtar rol oynar.

Arteriyel basınçta düşme olduğunda, baroreseptör impuls deşarjı azalacağından pressör merkez üzerindeki inhibisyon azalır. Sempatik aktiviteki artışa bağlı olarak arteriyollerin çapı daralır ve periferik direnç artar. Venokonstriksiyon ile kalbe dönen kan miktarı artar. Kalbe ulaşan vagal aktivitenin azalışı ile kalp hızı artarken, sempatik aktivitenin etkisine bağlı kalbin kasılma gücü ve dolayısıyla atım hacmi artar. Gerek kalp frekansındaki gerekse atım hacmindaki artışa bağlı olarak kalp debisi artar. Sonuç olarak düşen kan basıncı normal seviyesine doğru yükseltilir (*Ganong WF. 2003*).

2.1.1.3. Periferik kimorseptörler:

Glomus karotikum ve glomus aortikumda bulunan periferik kimoreseptörler PaO_2 nin azalmasına, PaCO_2 nin artmasına ve pHa nın azalmasına duyarlıdır. Karotid cisimciği karotid arterinin bifurkasyonunda, karotid sinüse yakın lokalize olurken, Aortik cisimcik aortik baroreseptörlere yakın lokalize olur. Aortik cisimciğin impulsları cıyon siniri ile vagus sinirine katılarak merkeze ulaşır. Arteriyel kimoreseptörler öncelikle solunumun düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Aynı zamanda

kardiyovasküler fonksiyon üzerinde de güçlü etkileri vardır. Tip I ve Tip II hücrelerinden oluşan glomus karotikumda, Tip I hücresi oksijene duyarlı iken, Tip II hücresi destekleyici hücre görevi görür. Ayrıca bunlar afferent sinirle çevrilidir. Glomus hücreleri çeşitli maddeler (dopamin, asetilkolin, P maddesi, kalsitonin gen ilgili peptid, atrial natriüretik peptid, nitrik oksit ve vasoaktif intestinal peptid) ve karbonik anhidraz içerir. Uyarılma sonucu salınan maddeler sinaptik boşluğa geçerek sinir sonu membranını depolarize (eksitasyon) ya da hiperpolarize (inhibisyon) ederler. Hipokside, oksijen azlığı nedeniyle, K^+ kanalları kapanarak glomus hücresinin depolarizasyonuna neden olur. Bu durumda Tip I hücresinin membranı depolarize olarak, hücre içine Ca^{+2} girişi artar ve bu hücrelerden asetil kolin, serotonin, ATP ve P maddesi gibi birçok nörotransmitterin salınmasına neden olur (*Ganong WF. 2003*). Salınan nörotransmitterler glomus karotikumdan afferent impulsları götüren sinüs sinirinin impuls frekansının artmasına neden olur. Bu impulslar sinüs sinirinin katıldığı N.glossofaringius ile medulla oblongataya taşınır ve solunum merkezlerini etkilerken aynı zamanda vazomotor bölgeye de etki eder. Normal solunum yapan insan ve bilinci açık hayvanlarda arteriyel kimoreseptörlerin uyarılması damar düz kasına, splenik ve renal yataklara giden sempatik aktiviteyi arttırır ve kan basıncını yükseltir. Bu durum hipoksinin lokal etkisi olan vazodilatasyonu kompanse eder ve kan akımının kritik organlara yönlendirilmesini sağlar. Ancak kahverengi yağ dokusuna giden sempatik aktivite azalır. Bunun nedeni kan sıcaklığını düşürmek ve hipoksi süresince O_2 tüketimini azaltmaktır (*Klabunde RE. 2005*).

Periferik kimoreseptörlerin $PaCO_2$ artması ve pH'a azalması ile uyarılmasının vazomotor alanlara olan etkileri, hiperkapninin ve asidozun medulla oblongatadaki vazomotor alanlara direkt etkisinden daha azdır. Hipoksi ve hiperkapni birlikte ortaya çıktığında oluşan kimoreseptör etki, iki uyarının etkilerinin toplamından daha büyük olur (*Klabunde RE. 2005*).

2.1.1.4. Akciğer Gerim Reseptörleri

Akciğerin inflasyonu (şişmesi) sistemik vazodilatasyona ve arteriyel basınçta azalmaya neden olmur. Buna karşın, akciğerlerin kollabe olması sistemik damarlarda vazokonstriksiyon ve arteriyel basınçta artma oluşturur. Bu reflekse aracılık eden lifler vagus siniri ve sempatik lifler içinde seyreder. Akciğerlerin genişlemesi ile uyarılan akciğer gerim reseptörlerinden başlayan impulslar medulla oblongatadaki vazomotor

alanları inhibe etme özelliğine sahiptir (*Berne RM ve ark. 2008, Guyton AC. ve Hall JE. 2005*). Akciğerlerin inflasyonuna cevap olarak ortaya çıkan depressör cevapların büyüklüğü ise inflasyonun derecesine ve var olan vazomotor tonusa bağlıdır.

2.1.1.5. Hipotalamus

Kardiyopulmoner reflekslerin optimal fonksiyon yapabilmeleri için, pontin ve hipotalamik yapıların integrasyonu gereklidir. Ayrıca bu yapılar kardiyovasküler sistemin davranışsal ve emosyonel kontrolünden sorumludur. Ön hipotalamusun uyarılması kan basıncı ve kalp hızında artmaya neden olur. Ayrıca hipotalamus bilindiği gibi ısı yapımı ve ısı kaybı merkezlerini içerir. Deriye soğuk uygulanması ile hipotalamusu etkileyerek deri damarlarında vazokonstriksiyona neden olurken sıcak uyaranlar uygulanmasında ise deride vazodilatasyona neden olur. (*Berne RM ve ark. 2008, Guyton AC. ve Hall JE. 2005*)

2.1.1.6. KVKM üzerine direkt etkiler :

Beyinde oluşan hipoksi ve hiperkapni, kardiyovasküler merkez üzerine direkt etki gösterir. Bu durum beyin kan akımının azalmasına neden olan patolojilerde ortaya çıkar. İntrakraniyal basınç artışı beyin damarlarına baskı oluşturacağından beyin kan akımının azalmasına yol açar. Beyin interstisyel sıvısında azalan PO_2 ve artan PCO_2 vazomotor merkeze direkt etki ederek kan basıncının yükselmesine ve azalmış kan akımının artmasına neden olur. Artan PCO_2 direkt pressör merkezi uyatarak kan basıncını artırır.

Bu refleks etki Cushing refleksi olarak bilinir. Kan basıncındaki artış baroreseptörler yolu ile algılanır ve kardiyoinhibitör merkez uyarılarak vagal impulsun artışına bağlı kalp hızında refleks bir azalma meydana getirilir. Bu nedenle kafa içi basıncın yükselmesinde bradikardi ve hipertansiyon görülür (*Terzioğlu M. Ve ark. 1997*).

2.1.2. Kan basıncının hüüıoral regölasyonu.

Uzun dönemde kan basıncının düzenlenmesinde en önemli faktör kan hacminin ayarlanmasıdır. Kan hacmi, venöz basıncı, kalbe venöz dönüşü, diastol sonu volümü, atım volümünü ve sonuçta kalp debisini etkilediği için arteriyel basıncın belirlenmesinde önemlidir (*Terzioğlu M. Ve ark. 1997*). Kan basıncının hüüıoral düzenlenmesinde Adrenalin, Renin-angiotensin-aldosteron sistemi, Antidiüretik Hormon, Atrial natriüretik peptid (ANP) rol oynamaktadır.

2.1.2.1. Adrenalin:

Adrenalin böbrek üstü bezinin medullasından salgılanır. Adrenal medulla sempatik preganglioner liflerle innerve olur. Sempatik aktivite artışı, sempatik preganglioner lifler ile adrenal medullaya ulaşan impuls frekansını artırır ve adrenal medulladan adrenalin salınır. Dolaşımdaki adrenalin vasküler düz kasa etki eder. Beyin, koroner ve iskelet kası arteriyolları hariç, arteriyoller ve venlerde vazokonstriksiyon meydana gelir. Belirtilen arteriyollerde ise vazodilatasyon gelişir. Dolayısı ile Periferik direnç fazla değişmez (*Klabunde RE. 2005*).

Adrenalinin kan basıncını arttırıcı etkisi, venokonstriksiyon sonucu kalbe venöz dönüş artışı, diyastol sonu volümünün artışı yolu ile atım volümünü arttırmasıdır. Ayrıca adrenalin direkt kalp üzerindeki etkisi ile kalbin kasılma kuvvetini ve kalp hızını arttırarak kalp debisini arttırır (*Klabunde RE. 2005*).

2.1.2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron sistemi:

Renin kendisi vazoaktif bir madde olmayıp bir alfa 2 protein yapılı enzimdir. Reninin inaktif formu olan prorenin böbreklerin juksto glomerüler hücrelerinde sentez edilir ve depolanır (*Klabunde RE. 2005*).

Renin salınımını stimüle eden faktörler;

- Kan basıncının düşmesi, böbrek kan akımının azalması, affterent arteriolde basıncın düşmesi.
- Afferent arteriyole gelen sempatik impuls frekansının artışı.
- Macula densa hücrelerinden Na^+ ve Cl^- reabsorbsiyonunun azalmasıdır.

Dolaşıma salınan renin, anjiotensinojen üzerine etki ederek Anjiyotensin I e çevirir. Anjiyotensin I dolaşımda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile Anjiyotensin II ye dönüşür. ACE en fazla akciğer damarlarında bulunur.

2.1.2.3. Anjiyotensin II nin etkileri

Anjiyotensin II oldukça güçlü bir vazokonstriktördür ve daha çok arterioller üzerine etkilidir. Venakonstriktör etkisi daha azdır. Dolaşımdaki seviyesinin artışı periferik direnci artırır (*Ganong WF. 2003*).

Böbrek üstü bezine etki ederek, zona glomerulosadan aldosteron salınımını arttırır. Aldosteron, böbreklerde distal tubulus ve toplayıcı kanallardan Na^+ ve

dolayısıyla su reabsorbsiyonunu arttırarak ekstraselüler sıvı hacmini arttırır. Böbrek kan damarlarında vazokonstriksiyon oluşturarak böbrek kan akımının azalmasına ve glomerüler filtrasyonun sınırlandırılmasına neden olur. Peritübüller kapillerlerde kan akımını yavaşlatması ile Na^+ ve su reabsorbsiyonunun arttırır. Diensefalonda özel bir reseptör bölge olan ve kan beyin bariyeri içermeyen subfornikal organa etki ederek susuzluk duyumunun ortaya çıkmasına neden olur (*Ganong WF. 2003*). Sonuç olarak Ang II, periferik direnci arttırmasının yanı sıra, kan hacminde arttırarak düşen kan basıncının normale doğru yükseltilmesi yönünde etki eder.

2.1.2.4. Antidiüretik hormon (ADH):

ADH hipofiz bezi posterior lobundan salgılanan bir hormondur. Kalbe açılan büyük venlerde ve atriyumlarda bulunan gerim reseptörlerinden çıkan impulslar, normal koşullarda ADH salınımını inhibe eder. Herhangi bir nedenle kan hacmi azalacak olursa buna bağlı olarak gerim reseptörlerinden çıkan impulslar azalır ve ADH salınımı artar. ADH arteriyol düz kasına etki ederek vazokonstriksiyona neden olur. Bu nedenle Vazopressin olarak ta anılmaktadır. Bu etkisini özgün V_1 reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir (*Guyton AC. ve Hall JE. 2005*).

ADH ayrıca böbrek tubuluslarına etki ederek, distal tubulus ve toplayıcı kanallarda su reabsorbsiyonunu sağlar (V_2 reseptör aracılığı). İdrarla uzaklaştırılan su miktarı azaltılır. Ekstraselüler sıvı hacmi ve dolayısıyla kan hacmi arttırılmış olur. Böylece ADH hem periferik direnci hemde kan hacmini arttırarak kan basıncı düzenlenmesinde önemli rol alır (*Guyton AC. ve Hall JE. 2005*).

2.1.2.5. Atrial Natriüretik Peptid:

Atrial gerim, Ang II stimülasyonu, endothelin ve sempatik stimülasyona cevap olarak atriyal miyositler tarafından sentez, depo ve salınımı yapılan bir peptittir. ANP, kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde rol oynayan ve özellikle Ang II karşıtı etkileri ile bilinir. Bu yüzden renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin karşıt regülatör sistemi olarak tanımlanır.

ANP, adrenal korteksten aldosteron salınımını azaltır, glomerüler filtrasyon hızını arttırır, natriüze neden olur ve renin salınımını dolayısı ile Ang II salınımını azaltır. Tüm bu etkiler kan volümünü azaltmaya yöneliktir. Ayrıca direkt olarak cGMP üzerinden vazodilatasyona neden olduğu düşünülmektedir. ANP nin aynı zamanda

sempatik sinir sonlanmalarından noradrenalin (NA) salınımını inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir.

2.1.2.6. Adrenomedullin:

Böbrek üstü bezi, böbrek, beyin ve daha birçok dokuda bulunan bir polipeptid. aldosteron salgısını inhibe eder. NO üretimini artırarak depressör etkiye neden olur.

2.1.3. Lokal Vasküler Faktörler.

Lokal regülasyondan sorumlu mekanizmalar; endotelial faktörler ve miyojenik mekanizma gibi kan damarlarının kendisinden kaynaklanan mekanizmaların yanı sıra damarı çevreleyen doku kaynaklı faktörler de rol oynar. Mekanik faktörlerde (kas kasılması gibi) vasküler direnci etkiler.

Endotelial Faktörler:

Vasküler yüzeyin iç katmanı olan endotel aslında normal vasküler fonksiyonun devamlılığı için gerekli birçok fonksiyona sahip dinamik bir organdır. Vasküler endotel gerek düz kas tonusunun belirlenmesinde gerekse organ kan akımının belirlenmesinde önemli parakrin bir rol üstlenir. Endotel aktivasyonunu uyaran etkenler sürtünme kuvveti (shear stres), alveolar hipoksi, artmış kan akımı ve viral enfeksiyonlardır. Endotelden salınan birçok vazoaaktif maddenin vasküler düz kas üzerine belirgin etkileri vardır. Endokrin hormonlar, parakrin hormonlar, kan akımının etkisi, hipoksi ve ilaçlar gibi birçok etken bu vasoaktif maddelerin salınımını tetikleyebilir. Bu maddelerden ikisi NO ve prostasiklidir. Bunlar birçok etkilerinin yanında güçlü vazodilatatörlerdir. Buna karşın endotelin-1 oldukça güçlü bir vazokonstriktördür. Bu üç endotel kaynaklı maddenin hepsi damar düz kası üzerinde önemli etkilere yol açıyor olsalar da, NO aralarındaki en önemli madde gibi görünmektedir. Eğer NO sentezi inhibe edilirse, birçok vasküler yatakta konstriksiyon meydana gelir. Bu durum vasküler tonusun belirlenmesine yardımcı olan bazal seviyede bir NO salınımının olduğunu göstermektedir (*Klabunde RE. 2005*).

2.1.3.1. Nitrik Oksit (NO)

Normal kardiyovasküler fonksiyonun sürdürülebilmesinde en önemli rolü nitrik oksit (NO) oynar.

NO endotel hücreleri tarafından, L-arjinin ve moleküler oksijenden sentezlenir. Vasküler kan akımının etkisi, NOS fosforilasyonu yolu ile NO sentezine neden olur.

NOS, kalmodulin ve pteridin tetrahydrobiopterin (BH4) kofaktörleri yardımıyla L-arjinini citrulline ve NO'ya dönüştüren reaksiyonu katalize eder. Üç farklı NOS formu mevcuttur. Endotelial NO sentaz (eNOS), nöronal NO sentaz (nNOS) ve indüklenebilen NO sentaz (iNOS). Sağlıklı kan damarlarındaki NO üretiminin büyük kısmından eNOS sorumludur. nNOS sinir sistemi içerisinde fonksiyon gösteren özel bir eNOS tipidir. iNOS ise enzimin immün uyaranlar aracılığı ile indüklenebilen halidir. Makrofaj, miyositler ve endotelial hücrelerde bulunur. NOS, C-terminal redüktaz ve N-terminal oksijenaz alanları olmak üzere iki ayrı katalitik birimden oluşur. Yeterli BH4 düzeylerinde bu iki birim beraber çalışarak NO sentez eder. Oksidatif stres artışı ya da yetersiz kofaktör durumunda ise peroksinitrit üretimi gerçekleşir.

NO guanilat siklaz aktivasyonu ile cGTP den cGMP sentezini indükler. cGMP, K⁺ kanal aktivasyonu yolu ile hiperpolarizasyona neden olur. Bu durum kalsiyum inhibisyonuna ve kardiyovasküler sistemde vazodilatasyona neden olur (*Çengel ve Şahinarslan 2006*). NO ayrıca anti-trombotik, anti-inflamatuvar, anti-proliferatif etkilere sahiptir.

Hücre içi NO üretimi intraselüler Ca²⁺ akışını sağlayan birkaç yol ile tetiklenebilir: (*Klabunde RE. 2005*)

- Akım bağımlı NO formasyonu: Artan kan akımının vasküler endotel üzerine uyguladığı kuvvet hücre içersine Ca girişini arttırabilir. Dolayısı ile NO oluşumu gerçekleşebilir.
- Reseptör aracılıklı NO formasyonu: Ach, bradikinin, Substance-P, adenosine gibi birçok vazoaaktif madde intraselüler Ca²⁺ artışına neden olabilir ve dolayısı ile NO oluşumu gerçekleşebilir.

2.1.3.2. Endotelin:

Endotelin peptid ailesi (ET-1, ET-2, ET-3) birçok dokuda üretilir. Asıl olarak parakrin ve otokrin faktör görevi üstlenir. Kardiyovasküler sistemdeki ana formu olan ET-1, endotel tarafından üretilen öncü hormon “big ET-1” in spesifik endothelin converting enzyme (ECE-1) ile parçalanması sonucu oluşur. Etkisini ET_A ve ET_B reseptörleri üzerinden gösterir (*Arai H. ve ark. 1990, Sakurai T ve ark. 1990*). ET_A reseptörleri damar düz kaslarında bulunur. ET-1 bu reseptörler aracılığı ile vazokonstriktör etki gösterir. ET-1 in damar tonusunun devamlılığının sağlanmasındaki fizyolojik önemi, endotelin sisteminin inhibe edilmesi ile oluşan sistemik (*Haynes WG*

ve ark. 1996) ve lokal (Haynes WG ve Webb DJ. 1994) vazodilatasyon cevapları ile gösterilmiştir. Başlangıçta, ET_B reseptörlerinin yalnızca endotelial hücrelerde bulunduğu sanılmıştır. Bu reseptörler aracılığı ile oluşan dilatasyon cevabın NO ve prostasiklin (De Nucci G ve ark. 1988, Tsukahara ve ark. 1994) salınımını arttırıcı etki üzerinden gerçekleştiği bilinmektedir. Ancak günümüzde ET_B reseptörlerinin damar düz kasında da bulunduğu ve vazokonstriktör etki yaptığı bildirilmektedir (Clozel M ve ark. 1992, Seo B ve ark. 1994, Haynes WG ve ark. 1995). ET-1 üretim ve salınımı AngII, ADH, trombin, ROS gibi uyarılarla stimüle olurken, prostasiklin, ANP ve NO aracılıklı inhibe edilebilir. ET-1, Gq proteini aracılıklı fosfolipaz-C aktivasyonu sonucu inositol trifosfat (IP3) oluşumunu arttırarak sarkoplazmik retikulumdan Ca²⁺ iyon serbestlenmesini kuvvetlendirir. İntraselüler Ca²⁺ artışı vazokonstriksiyona neden olur (Klabunde RE. 2005). Hipoksi ET sekresyonunun artmasına ve fibroblastların proliferasyonuna yol açar. Ayrıca ET atrial natriüretik peptid (ANP) in cGMP yapımındaki artış etkisini bloke eder. Bu şekilde ET endojen ANP antagonisti gibi etki ederek, ANP nin arttığı durumlarda ilave vazokonstriktif etki oluşturur.

Doku Faktörleri

Kan damarlarını çevreleyen dokular tarafından üretilen maddelerdir. Damar düz kası üzerine etki ederek damar direnç ve kan akımını değiştirirler. Bazı durumlarda endotel fonksiyonunu değiştirerek yada sempatik sonlanmalardan NA salınımını engelleyerek indirekt etki de gösterebilirler. Bu vazoaktif maddelerin bir kısmı hücre metabolizması veya aktivitesi sonucu oluşan metabolitler (adenozin, CO₂, H⁺, K⁺, laktat gibi) (Klabunde RE. 2005) dir. Buna ek olarak damarları çevreleyen değişik hücre tiplerinden lokal parakrin hormonlar (histamin, bradikinin ve prostoglandin gibi) da etki gösterir.

Adenozin

Renal damarlarda konstriksiyon'a neden olur ancak diğer birçok organda vazodilatatör işlev görür. Hücresel adenozin monofosfatın (AMP) 5'-nükleotidaz enzimi ile defosforilasyonu ile oluşur. Adenozin yapımı hipoksi ve oksijen kullanımının yükseldiği durumlarda artar (Klabunde RE. 2005).

Karbondioksit (CO₂)

Oksijen metabolizmasının arttığı durumlarda, kan akımı azaldığında CO₂ miktarı artar. Vasküler düz kasta vazodilatasyona neden olur (*Klabunde RE. 2005*).

Hidrojen iyonu

Anaerobik metabolizma sırasında laktik asit gibi metabolitler üretildiğinde, CO₂ arttığında H⁺ iyon konsantrasyonu da artar. Özellikle serebral dolaşımında lokal vazokonstriktör etki gösterir (*Klabunde RE. 2005*).

Potasyum iyonu

Kan damarlarının etrafındaki ekstraselüler sıvıda K⁺ iyon artışı hiperpolarizasyona neden olur ve düz kas gevşer. Özellikle iskelet kası kasılması sırasında meydana gelen kan akımı artışında rol oynamaktadır (*Klabunde RE. 2005*).

Oksijen seviyesi

Gerek çevre dokudaki gerekse kan damarlarının içindeki PO₂ kan akımının düzenlenmesi bakımından oldukça önemlidir. Parsiyel oksijen basıncı (PO₂) azalması durumunda vazodilatasyon gerçekleşir. Hipoksi aracılıklı dilatasyon direk olarak düz kasın kasılmak için gerekli oksijeni bulamaması yada indirekt olarak vazodilatatör metabolit üretimine yol açması ile gerçekleşebilir. Pulmoner dolaşımında ise vasokonstriksiyona neden olur (*Klabunde RE. 2005*).

Osmolarite

Hiperosmolar çözeltilerin intra arteriyel infüzyonu vazodilatasyona neden olur. Doku iskemisi ve metabolik aktivite artışı venöz kanda ve doku interstisyel sıvısında osmolarite artışına neden olur. Dolayısı ile osmolaritenin kan akımının düzenlenmesinde rolü olabileceği belirtilmiştir. (*Klabunde RE. 2005*)

2.2. Hipoksi

Hipoksi sağlık ve hastalık durumlarında çok sık karşılaşılan streslerden biridir. Hipoksi; İnspire edilen gazlarda, arteriyel kan veya dokuda oksijen seviyesinin normalin altına inmesidir. Hipokside özellikle doku düzeyinde oksijen eksikliği vardır. Dokudan dokuya değişmekle birlikte, yeterli oksijenasyon için doku düzeyinde gerekli minimum PO₂ 20 mm Hg'dır. Doku hipoksisinin nedenleri 4 gruba ayrılır (*Sherwood L. 2001*). Bunlar Hipoksik hipoksi, Anemik Hipoksi, Hipoperfüzyon hipoksi ve Histotoksik hipoksidir.

Hipoksik Hipoksi: Arteriyel PO_2 nin anormal düşüklüğüdür. Solunan havadaki oksijen parsiyal basıncının azalması, alveol – kapiller difüzyon sınırlanması, ventilasyon perfüzyon dengesizliği, hipoventilasyon gibi anormal pulmoner fonksiyon, havayolu obstrüksiyonu veya sağdan sola şant gibi sebeplerle oluşur (*Sherwood L. 2001*).

Anemik Hipoksi: Kanın O_2 taşıma kapasitesindeki azalma. Fonksiyonel hemoglobinin(Hb) azalmış konsantrasyonu, anormal kan yapımı veya yıkımına bağlı azalmış eritrosit sayısı veya O_2 ve Hb nin kimyasal birleşmesinde oluşan engellenme sonucu olabilir. PO_2 normal (*Sherwood L. 2001*).

Histotoksik Hipoksi: Dokuya ulaşan O_2 miktarı yeterlidir ancak toksik bir ajanın etkisi nedeniyle doku hücreleri kendilerine ulaşan O_2 den yararlanamazlar. Enerji oluşturmak için O_2 kullanan mitokondrilerde enzimler bloke edilir (*Sherwood L. 2001*).

Stagnant hipoksi: Venöz çıkışın veya arteriyel girişin bozulmasına bağlı gelişen intravasküler stazla karakterize olan doku hipoksisidir. O_2 sunumu yeterli ancak hücreler yeterli miktarda O_2 kullanamazlar (*Sherwood L. 2001*). Konjestif kalp yetmezliği ya da dolaşım şoku.

2.3. Hipoksinin organizma üzerine etkileri:

Derin hipoksik durumlar hücrelerde ölümle sonuçlanabilir ancak daha yüzeysel hipoksiler organizmada hipoksinin süresine ve tipine göre farklı etkilerin oluşmasına neden olurlar. Maruziyet süresine ve tipine göre akut, kronik ve aralıklı hipoksi olarak 3 alt grupta incelenebilir. Akut ve kronik hipoksinin etkileri uzun yıllardır çalışılmasına karşın aralıklı hipoksi ile ilgili çalışmalar son yıllarda artmıştır (*Guyton AC. ve Hall JE. 2005*).

2.3.1. Akut Hipoksinin etkileri;

Hipoksi kuvvetli bir sempatik sistem aktivatörüdür. Artan sempatik aktivasyon, kalp debisini arttırarak ve bölgesel kan akımlarını düzenleyerek kritik organlara yeterli O_2 ulaştırılmasını sağlayan bir defans mekanizması olarak değerlendirilmektedir. Ancak hipoksinin direkt yada metabolitleri ile olan etkisi vasküler yatakta dilatasyon yönündedir (*West JB. 2004*). Hipoksi periferik kimoreseptörleri uyarak ventilasyonu arttırır. Mental aktivite depresyonu; hafıza ve muhakeme yeteneğinin azalması, koma

ile sonuçlanabilir. Kas çalışma kapasitesinde azalma, yorgunluk, motor hareketlerin gerçekleştirilmesinde güçlük, uyuşukluk, baş dönmesi gibi etkiler ortaya çıkarabilir.

Normotansif kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda akut hipoksik maruziyetin etkileri çeşitlilik göstermektedir. Bazı çalışmalar kan basıncında yükselme meydana geldiğini belirtirken (*Hannon ve Sudman, 1973, Malhotra ve ark 1976, Palatini ve ark, 1989a, Roarch ve ark. 1995*), bazıları değişiklik olmadığını belirtmiş, (*Vogel ve Haris 1997, Somers ve ark. 1988*) bazıları ise kan basıncında düşüş olduğunu bildirmiştir (*Levine ve ark 1997*). Ancak bu araştırmalar arasında karşılaştırma yapmak zordur çünkü her bir çalışma farklı yüksekliklerde, farklı zaman aralıklarında ve farklı kısıtlama (diyet ve aktivite) koşullarında verilen cevapları incelemektedir (*Hackett, 2001*).

Benzer farklılıklar hipertansiyon hastalarında yapılan çalışmalarda da gözlenmektedir. Bazı çalışmalar akut hipoksik maruziyetin kan basıncını yükselttiğini (*Palatini ve ark, 1989a, Savonitto ve ark,1992., Roarch ve ark. 1995*) bir kısmı ise kan basıncındaki değişimlerin istatistiksel anlamlılık ifade etmeyecek kadar küçük olduğunu belirtmektedir (*Somers ve ark. 1988*). *Savonitto ve ark. (1992)* 1370 m den 3460 m yüksekliğe çıkıldığında sistolik kan basıncında artış (154 ± 18 mmHg dan 168 ± 17 mmHg ya) olduğunu göstermiştir. Yine *Wu ve ark. (2007)* 3486 m ile 5072 m yükseklikler arasında sistolik basıncın 154 ± 18 mmHg dan 168 ± 17 mmHg ya yükseldiğini göstermiştir. Ancak bu çalışmalarda deniz seviyesindeki kan basıncı ile karşılaştırma yapılmamıştır.

2.3.2. Kronik hipoksinin Etkileri,

Kan basıncı Değişiklikleri

İnsanlar üzerinde yapılan birçok araştırmada, kronik hipobarik hipoksinin kan basıncı üzerinde değişik etkileri olabileceği görülmüştür. Normal yaşantılarını deniz seviyesinde sürdüren ancak 5260 m yükseklikte 4 (*Hansen ve Sander 2003*) ila 9 (*Calbet JA. 2003*) hafta boyunca ikamet eden insanlarda yapılan çalışmalarda kan basıncında kalıcı bir artış, sempatik aktivitede artış, dolaşımdaki katekolamin seviyesinde, özellikle noradrenalin seviyesinde, artış ve vasküler iletkenlikte azalma belirlenmiştir.

Buna karşın, orta seviyeli yüksekliklerde yerleşik olarak yaşayan popülasyonlarda, deniz seviyesinde yaşayanlara oranla kan basınçları 10-15 mmHg

daha az ve yaşlılığa bağımlı olarak gelişen kan basıncı artışının daha yavaş geliştiği belirtilmektedir (*Martcorena ve ark 1969*). Orta seviyeli yüksekliklerde yaşayan populasyonlarda hipertansiyon ve iskemik kalp hastalıklarının prevalansının daha düşük olduğu ve oluşan klinik manifestasyonların daha ılımlı olduğu bildirilmektedir (*Mortimer EA Jr ve ark. 1977*). Hatta 1600 m yüksekliğe uyan bir düşük basınç kamerasında tutulan hipertansiyon hastalarının %73 ünde arteriyel basınçta düşüş olduğu belirtilmektedir (*Badalov GA 1981*). Birçok çalışmacı, yüksek irtifanın hipotansif etkisini sempato-adrenal ve renin angiotensin sisteminin baskılanmasına atfetmektedir (*Aliev MA. 1966*).

Solunumsal değişimler:

Hipoksinin en önemli etkilerinden biridir. Periferik kimoreseptörlerin uyarılması ile birlikte hem soluk derinliği hemde soluk frekansı artar. Hiperventilasyon alveolar PO_2 yi korumaya çalışırken alveolar PCO_2 yi azaltır. Bu durum solunumsal alkaloz olarak bilinir. Serebrospinal sıvı ve arteriyel kanda pH artmıştır. Ancak günler içerisinde böbrekler yolu ile bikarbonat atılımı sonucu pH normale döner (*Klabunde RE. 2005*) .

Polisitemi:

Yüksek irtifaya maruz kalan yada sürekli yüksek irtifada yaşayanların eritrosit sayısında artış ve yüksek oksijen taşıma kapasiteleri vardır. Ancak polisitemi yavaş gelişir. Eritrosit üretim hızının artmaya başlaması birkaç gün alır. Tamamlanması ise birkaç haftayı bulabilir (*West JB. 2004*).

Hücre ve doku düzeyinde etkiler:

Enzim aktivitelerinde ve mitokondri yoğunluğunda artış oluşturur. Dokuların düşük PO_2 'de fonksiyon gösterme yeteneğinde ve iskelet ve kalp kasında kapiller artışına yol açar.

Mental performans üzerine etkiler:

Hipoksi sırasında meydana gelen mental performansın bozulmasından sorumlu moleküler ve hücresel mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Vücudun O_2 tüketiminin %20 lik bölümü beyne aittir. Ve bu oksijenin nerdeyse tamamı glikozu okside etmek için kullanılır. Hipoksik koşullarda meydana gelen sinir hücre işlev bozukluklarının, iyon homeostasisinin bozulması, kalsiyum, nörotransmitter

metabolizmalarında bozulmalar ve sinaps fonksiyonundaki bozukluklardan kaynaklanabileceği belirtilmektedir (*West JB. 2004*).

2.3.3. Kronik aralıklı hipoksi:

Aralıklı hipoksi, normoksi fazları ile bölünen, tekrarlayıcı hipoksi bölümlerinden oluşur. Yoğun egzersiz, hava seyahatleri, yüksek irtifa maruziyeti ve yeni doğanların uykusu gibi fizyolojik durumlarda olduğu gibi obstrüktif uyku apne sendromu (OSA), astım, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, obezite gibi patolojik durumlarda aralıklı hipoksi maruziyeti gerçekleşebilir. Bu hastalıklarda sistemik hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve inme gibi kardiyovasküler komplikasyonlar yaygındır. Ancak bu komplikasyonların aralıklı hipoksiye bağlı olup olmadığı tam olarak açık değildir. Bu nedenle gerek aralıklı hipoksinin görüldüğü hastalarda gerekse farklı aralıklı hipoksi protokollerinin uygulandığı deneysel çalışmalar son yıllarda oldukça artmıştır. Aralıklı hipoksinin hücre, organ ve intakt organizma üzerine etkilerini araştıran birçok temel ve klinik araştırma yapılmıştır (*Neubauer JA. 2001*).

Deneysel olarak farklı aralıklı hipoksi protokolü uygulanmaktadır. Siklik sürenin uzunluğu, gün içerisinde uygulanma sayısı ve kaç gün boyunca uygulanacağı çeşitlilik gösterir. Protokol çeşidi ne olursa olsun sonuç olarak aralıklı hipoksi birçok fizyolojik yanıtı değiştirmektedir. Bu yanıtlar protokol tipi ile ilgili olarak dinamik bir biçimde değişebilir (*Neubauer JA. 2001*).

Hipertansiyonun, OSA lı hastalarda yüksek oranda gözlenmesi nedeni ile OSA ve hipertansiyon üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle OSA da meydana gelen kardiyovasküler değişikliklerin aydınlatılabilmesi amacı ile OSA hastalarında ve bu hastalığı taklit eden birçok deneysel aralıklı hipoksi modellerinde ayrıntılı çalışmalar yapılmaktadır.

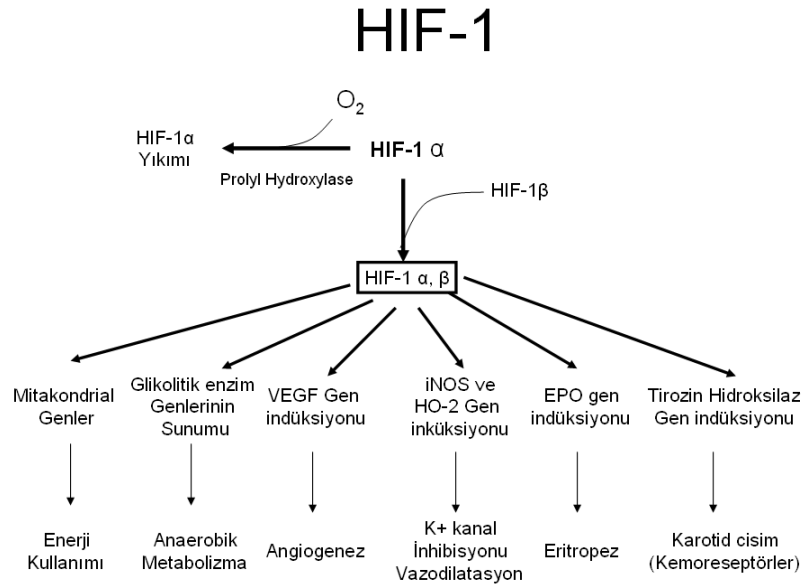
2.3.3.1. Kronik aralıklı hipoksinin hücresel etkileri.

Hipoksinin spesifik gen aktivasyonu yolu ile uzun süreli adaptasyon cevabını oluşturmalarının önemi zaman geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Adaptasyona yönelik bu uzun süreli değişimlerin yaşam süresinin uzamasındaki rolü, ani ventilasyon ve kardiyovasküler hipoksik cevaplardan daha kritiktir. Öyle anlaşılmaktadır ki aralıklı hipoksinin uzun süreli etkilerini oluşturan moleküler mekanizmalar birçok genin

transkripsiyonel aktivasyonu ile ilişkilidir. Hücrel hipoksida transkripsiyonel regülatörlerin aktive edilmesinde anahtar rol'ü hypoxia inducible factor-1 (HIF-1), nuclear factor-kB (NF.kB), activator protein 1 (AP-1) ve bazı mitogen-activated protein kinase (MAPK) yolları oynamaktadır (Li ve Jackson. 2002). Hypoxia Inducible Factor (HIF-1), hipoksik cevabın regülasyonunda önemli rol oynadığı bir çok çalışma ile gösterilmiştir. (Semenza GL 1998,2000)

2.3.3.2. Kronik aralıklı hipoksi ve HIF aktivasyonu.

HIF-1 O₂ homeostazisinin sağlanmasında bir çok genin transkripsiyonunu regüle eden anahtar rolü üstlenen heterodimetik bir proteindir. 60 dan fazla HIF-1 hedef geni tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları EPO ve VEGF dir (şekil 2-1). 100 den fazla gen transkripsiyonun regülasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (Semenza GL,1998,2000).



Şekil 2-1: HIF-1; Hipoksik yanıt yolu ve aktive ettiği bazı genler.

HIF-1 regülasyonunu “Hypoxia responsive element” (HRE) olarak adlandırılan ve genler üzerinde bulunan bir veya daha fazla bağlanma bölgesine bağlanarak gerçekleştirir.

Normoksik koşullarda hidroksile edilmiş HIF - von Hippel-Lindau tumor-suppressor protein (pVHL) ile etkileşerek proteolitik yıkıma uğrar. Hipoksik koşulda hidroksilasyon azalması HIF yıkımında azalması anlamına gelir. Sonuçta HIF1-α

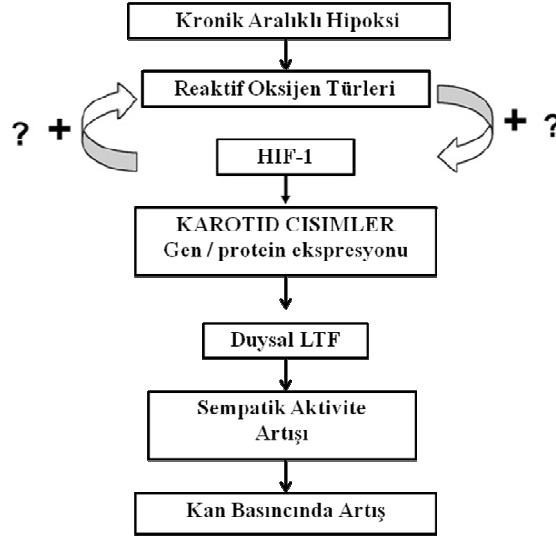
stabil hale gelir ve etkisini oluşturur. HIF-1 aktivitesinin sürekli hipoksiye maruziyet durumunda O₂ bağımlı proline hidroksilasyonu eksikliği nedeni ile arttığı bilinmektedir.

Aynı zamanda transkripsiyonal aktivasyonu da O₂ bağımlı arginine hidroksilasyonu ile regüle edilmektedir.

Ancak aralıklı hipoksinin HIF-1 aktivasyonunu nasıl etkilediği konusunda bilgiler sınırlıdır. *Yuan ve ark (2004)* aralıklı hipoksinin HIF-1 aktivasyonu üzerine etkilerini incelemişlerdir. Aralıklı hipoksi maruziyetinde, sıçan phenochromoctoma (PC-12) hücrelerinde HIF-1 ve HIF-2 ekspresyon artışını göstermişlerdir. O₂ bağımlı nörotransmitter salınımı yapan bu hücreler glomus hücrelerine benzerlikleri dolayısı ile tercih edilmiştir. Çalışmalarında intraselüler Ca²⁺ şelatörü BAPTA-AM kullandıklarında HIF-1 in HRE bağımlı transkripsiyonel aktivitesinin inhibe olduğunu görmüşlerdir.

Bu durum Aralıklı hipoksi ile indüklenen HIF-1 transkripsiyonel aktivitesinin Ca²⁺ sinyal yollarını içerdiğini göstermiştir. Bunun üzerine CaMK II inhibitörü KN93 kullanarak CaMK II nin HIF-1 protein ekspresyonu ve transaktivasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. KN93 HIF-1 protein ekspresyonunu inhibe etmemiş ancak transkripsiyonel aktivitesini inhibe etmiştir. Çalışmanın sonucunda aralıklı hipoksinin, devamlı hipoksiden farklı olarak HIF-1 trans aktivasyonunda Asparaginyl hidroksilasyonundan bağımsız olduğu ve farklı bir hücresel sinyal mekanizması ile sonuca ulaştığı gösterilmiştir. Ayrıca CaMK II yolu ile aralıklı hipoksinin HIF-1 hedef gen ekspresyonunu indüklediği de belirtilmiştir.

ROS un da transkripsiyonel faktörlerin aktivasyonunda önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Aralıklı hipoksiye maruz kalan hücrelerin süperoksit üretiminde artış saptanmıştır. *Peng ve ark (2006b)* yaptıkları çalışmada WT (wild type) sıçanlarda kronik aralıklı hipoksinin ROS oluşumunu arttırdığı ancak heterozigot (HIF-1a^{+/−}) sıçanlarda bu cevabın oluşmadığını gözlemlemişlerdir. İlginç olarak güçlü bir süperoksit scavenger (MnTMPyP) yalnızca ROS oluşumunu değil, kronik aralıklı hipoksinin yol açtığı HIF-1 upregülasyonunu da engellediği (WT fare) görülmüştür. Bu durum, kronik aralıklı hipoksinin kemoreflaks üzerine etkilerinin HIF-1 ve ROS arasındaki kompleks pozitif etkileşimler aracılığı ile olduğunu işaret etmektedir (şekil 2-2). Ancak hangi radikallerin hangi yollar ile etki gösterdiği tam olarak aydınlatılamamıştır.



Şekil 2-2: Kronik aralıklı hipoksinin karotid cisim ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisi.

2.3.4. Kronik aralıklı hipoksinin kan basıncı düzenlenmesine etkileri:

Hipoksiye verilen akut yanıt, periferik kimoreseptörler yani karotid ve aortik cisimlerin O₂ duyarlılığına bağlıdır. Bunun yanı sıra tüm memeli hücreleri hipoksiye gen ekspresyonu ve özgün protein sentezi ile cevap verir. Aralıklı hipoksi hem karotid cisim duyarlılığını değiştirir hemde gen regülasyonunu tetikleyen etkiler oluşturur.

Sürekli hipoksiden farklı olarak karotid cisim duyarlılığı uzun süreli olarak devam etmektedir. *Peng ve ark (2003)* 10 gün boyunca aralıklı hipoksi uyguladıkları sıçanlarda karotid cisim duyarlılığının arttığını ve uyarılma eşiğinin azaldığını belirtmişlerdir. Kronik aralıklı hipoksiye maruz bırakılmış sıçanlar ile kontrol grubu sıçanların karotid cisimleri üzerine akut aralıklı hipoksinin etkilerini incelemişlerdir. 10 epizodluk akut aralıklı hipoksi, ardında 60 dakikalık izleme periyodunda karotid cismin duysal aktivitesi kaydedilmiştir. Kontrol grubu sıçanlarda duysal aktivite, her hipoksi epizodu ile artmış ancak 10. epizod sonrası bazal seviyesine dönmüş ve 60 dakika boyunca herhangi bir değişim göstermemiştir. Kronik aralıklı hipoksiye maruz bırakılmış sıçanlarda ise, her hipoksi epizodu ile görülen duysal aktivite artışı Akut aralıklı hipoksi periyodunun bitişinin ardından 60 dakika boyunca devam etmiştir. Bazal duysal aktivite seviyesindeki bu uzun süreli devamlılık gösteren artışa “Duyusal long term fasilitasyon “(LTF) denmiştir. Duyusal LTF, kronik hipoksi uygulamasının 3. gününde başlayıp 10. gün sonuna kadar artmıştır.

Bu durum kronik aralıklı hipoksinin etkisinin zamanla geliştiğine işaret etmektedir. Kronik aralıklı hipoksiye maruz bırakılan sıçanlarda 10 günlük normoksi solunumunun ardından gerek duysal LTF, gerekse artmış hipoksik cevaplar kaybolmuş, bu da kronik aralıklı hipoksinin karotid cisimler üzerine etkilerinin reversible olduğunu göstermektedir.

2.3.5. Karotid cisimlerdeki bu değişiklik nasıl meydana gelmektedir?

Peng ve ark. (2003,2006a) yaptıkları çalışmalarda ex vivo karotid cisimlere (fare ve sıçan) kronik aralıklı hipoksi uygulamasının duysal LTF ve hipoksik cevap duyarlılığının artışına neden olduğunu göstermiş, ve bu cevapların glomus dokusuna gelen kan akımındaki değişimlere dayanan ikincil bir cevap olmadığı değerlendirilmiştir.

Devamlı hipoksi ile aralıklı hipoksi arasındaki en önemli fark reoksijenizasyon fazında artan ROS oluşumudur. Bu durum iskemi-reperfüzyon durumunda açığa çıkan ROS üretimine benzetilebilir. Nitekim *Kumar ve ark. (2006)* adrenal medullada, *Ramanathan ve ark (2005)* beyinde, *Peng ve ark (2003)* karotid cisimlerde ROS oluşumunu göstermiştir. Oluşan ROS, Glomus hücrelerinde K^+ kanalları seviyesinde etkili olabilir. *Peng ve Prabhakar (2004)* uzun süreli devamlı hipokside karotid duyarlılığın değişmediğini ancak aralıklı hipokside duyarlılığın arttığını göstermişlerdir. O_2 radical scavenger uygulandığında ise aralıklı hipokside duyarlılığın artmadığı gözlemlenmiş, bu durumda karotid cisimlerin O_2 duyarlılığının ROS ile ilgili olduğu, K^+ kanal aktivasyonu üzerinden gerçekleşmediği belirtilmiştir.

Ayrıca bazı deneyler O_2 duyarlılığının direkt olarak kanal tarafından değil, kanala yakın bulunan başka bir duyar molekül tarafından sağlandığını işaret etmektedir. *Lopez-Barneo J ve ark (2004)* Sıçan Glomus hücreleri ile yaptıkları çalışmada Tip-1 mitokondriyal kompleks inhibitörü Rotenon un seçici olarak K^+ kanal cevabını inhibe ettiğini görmüşlerdir. Bu durum Rotenone ile inhibe edilebilen bu molekülün oksijen duyarlılığı için gerekli olduğunu vurgulamaktadır.

ROS, alternatif olarak voltaj kapılı Ca^{+2} kanallarını etkileyerek ve/veya intraselüler depo Ca^{+2} salınımını etkileyerek sitozolik Ca^{+2} miktarını arttırabilir. *Yermolaieva O ve ark (2000)* çalışmalarında ROS'un PC-12 hücrelerinde intraselüler Ca^{+2} miktarını arttırdığını göstermiştir.

Ambrosio ve ark (1993) aralıklı hipoksi sırasında ROS oluşumunun kaynağının mitokondrial elektron transport zinciri kompleks I ve III ün inhibisyonu ile gerçekleştiğini, *Halliwell & Gutteridge (1990)* bunlara ek olarak bazı oksidazlardan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ancak yapılan çalışmalarda aralıklı hipoksi maruziyetinde karotid cisimlerde kompleks III ün değil kompleks I in downregülasyonu gösterilmiştir. (*Peng ve ark. 2003*).

Kline ve ark (2003) yaptıkları çalışmada HIF-1a^{+/-} heterozigot sıçanlarda hipoksik cevabın bozulduğunu ve HIF-1 in karotid cisimlerdeki O₂ duyarlılığında etkin rol oynadığını ortaya koymuşlardır. *Ray ve ark (2006)* kronik aralıklı hipoksi uygulanan kedi glomus hücrelerinde ET-1 protein ekspresyonunun arttığı ve ET_A blokajı ile karotid cisimlerdeki hipoksi duyarlılığının zayıflatılabildiği yada önlenemediğini belirtmiştir. Diğer taraftan bilindiği gibi 5-hydroxytryptamine (5-HT) sinir sisteminde uzun süreli nöronal aktivasyona neden olmaktadır (*Mauelshagen ve ark 1998, Machacek ve ark. 2001*). Karotid cisimlerde azımsanmayacak miktarda 5-HT ekspresyonu gösterilmiş (*Jacono ve ark. 2005*) ve exojen 5-HT uygulanmasının protein kinaz C (PKC) bağımlı NADPH oksidaz yolu ile karotid cisim duysal LTF oluşturduğu belirtilmiştir (*Peng ve ark. 2006a,b*). Ancak kronik aralıklı hipokside gözlenen LTF de 5-HT nin rolünün olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

2.3.6. Kronik aralıklı hipoksinin KVKM'ye ulaşan afferent impulsların işlenmesi üzerine etkisi.

Merkezi sinir sistemine ulaşan kimoreseptör afferent bilginin işlenmesi, sempatik motor efferent cevabın oluşturulmasında kritik öneme sahiptir. Arteriyel kimoreseptör afferentler, Nükleus Traktus Solitari (NTS) nöronları ile sinaptik bağlantı kurarlar. c-fos protein ekspresyonu genellikle nöronal aktivasyon indeksi olarak kullanılır. *Yuan ve ark. (2004), Greenberg ve ark. (1999)* kronik aralıklı hipoksinin NTS nin komissural kısmında c-fos proteinini arttırdığını, dolayısı ile kronik aralıklı hipoksinin kimoreseptör afferent impulsu işleyen NTS nöronlarının aktivitesini arttırdığını belirlemişlerdir.

NTS deki nöronal aktivite, içlerinde glutamat ve dopamin in de bulunduğu bazı nörotransmitterler tarafından regüle edilmektedir. Kronik aralıklı hipoksi NTS de NMDA-R1 reseptör alt ünitesi upregülasyonu (*Reeves ve ark 2003*) ve tirozin hidroksilaz (TH) downregülasyonunu gerçekleştirmektedir (*Gozal ve ark. 2005*). TH aracılıklı

kataliz ürünü olan dopamin, büyük olasılıkla glutamaterjik eksitator iletişimi baskılayarak NTS deki sinaptik iletiyi inhibe etmektedir (*Chen ve ark 1999*). Bu durum kronik aralıklı hipoksinin NTS nöronal aktivitesini, eksitator ve inhibitör transmitterlerin arasındaki dengeyi değiştirerek kolaylaştırdığını düşündürmektedir. NTS deki nöronlar afferent impulsları paraventriküler nükleus (PVN) ve rostral ventrolateral medulla (RVLM) nın da içinde bulunduğu alanlara göndermektedir ancak kronik aralıklı hipoksinin bu alanlar üzerine etkileri hakkında oldukça az bilgi mevcuttur.

2.3.7. Kronik aralıklı hipoksinin sempatik output üzerine etkisi.

Aralıklı hipoksinin Sempatik nöral aktivitede LTF oluşturup oluşturmadığı konusunda az sayıda araştırma mevcuttur. *Cutler ve ark. (2004)* istemli apnelerin kas Sempatik nöral aktivite (SNA) sinde LTF oluşturduğu ve artan frekansın 180 dak. lık periyod boyunca devamlılık gösterdiğini belirtmiştir. Araştırmacılar aynı zamanda kas sempatik nöral aktivitesi (KSNA) da LTF oluşumunda primer stimulusun hiperkapni değil hipoksi olduğunu belirtmişlerdir. *Leuenberger ve ark. (2005)* aralıklı hipoksinin sağlıklı insanlarda KSNA ve kan basıncı üzerine etkilerini incelemiştir. Birbirini takip eden 30 hipoksik apne periyodu ardından (O_2 sat. 83 %) KSNA da sürekli bir artış ancak kan basıncında geçici bir artış saptamışlardır. Buna karşın aralıklı istemli apneler oda koşullarında yapıldığında (O_2 sat. 95 %) herhangi bir değişim görülmemiştir. Bu durum hipoksinin kritik rolünü desteklemektedir. *Dick ve ark (2006)* akut aralıklı hipoksi uygulan bir grup sıçanda frenik nöral aktivite (PA) ve splenik sempatik neural aktivite (sSNA) ölçümleri yapmışlardır. 10 defa 45 sn %8 O_2 %92 N_2 gaz karışımı 5 dak. aralıklarla (aralarda %100 O_2) uygulanmış ve PA ve sSNA nın arttığı ve protokol bitirildikten sonraki 60 dakika boyunca devamlılık gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmada aralıklı hipoksi protokolü uygulanmadan önce sistemik methysergide (5-HT blokeri) uygulandığında PA ve sSNA da LTF gelişmediği gösterilmiştir. Araştırmacılar serotonin in LTF oluşumunda gerekli olduğunu belirtmiştir. Tüm bu çalışmalar hipoksinin sempatik output'u kalıcı olarak arttırdığını desteklemektedir.

Aralıklı hipoksinin kemoreseptör aktiviteyi stimule ettiği, sempatik neural aktiviteyi arttırdığı ve bu yol ile periferik vazokonstriksiyon gerçekleştirerek hipertansiyona yol açtığı hipotezi savunulmaktadır. *Fletcher ve ark. (2002)*, *Lai ve ark (2006)* aralıklı hipoksi ile kemoreseptör aktivite artışı, *Xie ve ark. (2001)* hipoksi uygulaması

bitirildikten sonra sempatik aktivitedeki artışın devamlılığını, *Fletcher ve ark. (2002)* artan sempatik neural aktivasyonun vazokonstriksiyona ve sistemik kan basıncı artışına neden olduğunu göstermişlerdir. Yine *Lai ve ark. (2006)* hipertansiyonun devamlılık gösteren bir kardiyovasküler sempatik deşarj ve azalmış barorefleks duyarlılığı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Ancak *Ramchandra ve ark. (2003)* kronik NO blokajı ile oluşturulan kan basıncı artışının devamlılığının baroreseptörler ile bağlantılı olduğu ve sinoaortik denerve tavşanlardaki NO aracılıklı kan basıncı artışının 3. günün ardından normal seviyeye döndüğünü belirtmişlerdir. Bu durumda intakt baroreseptörlerin kan basıncı regülasyonunda önemli olduğu ve NO nun bu kontrolde önemli bir mediatör olduğu belirtilmiştir. *Cutler ve ark (2004)* OSA'lı hastalarda yaptıkları çalışmalarda Kas sempatik sinir aktivitesi (KSNA) artışını göstermişlerdir.

Bunlara ek olarak renal sempatik aktivitedeki artış böbreklerden renin salınımını arttırmaktadır. Renin güçlü bir vazokonstriktör olan Angiotensin II nin dolaşımdaki seviyesinin artmasına öncülük eder (*Perazella ve Setaro 2003*). Bilateral renal sempatik denervasyon, adrenal medullanın çıkarılması ve AT₁ reseptör blokajı, aralıklı hipoksinin kan basıncını arttırmaya yönelik etkilerini köreltmıştır. Aralıklı hipoksida ,hem renal sempatik aktivite artışı hem de sistemik renin-angiotensin aktivasyonu kan basıncının artışında birlikte rol oynamaktadır.

Kraicz ve ark (2000) OSA'lı hastalarda Ang II infüzyonu ile ön kol damar iletkenliğinin kontrol guruba oranla %40 azaldığını belirtmiştir.

Bu durumun üç farklı yoldan oluşabileceği belirtilmiştir.

- Angiotensin'e karşı gelişen aşırı duyarlılık.
- Ang. II nin sempatik presinaptik bölgede katekolamin salınımını güçlendirmesi.
- NO sentezinin sınırlandırılması yada NO yıkımının artışı.

Diğer taraftan *Molanau ve ark.(2002)* 7 gün süre ile Ang II infüzyonu ile süperoksit radikallerinin oluştuğunu göstermişlerdir. *Nishiyama ve ark (2001)*. Ang II infüzyonunun oksidatif stresi tetiklediği ve SOD mimetiklerinin vazokonstriksiyonu engellediğini, NO aracılıklı vazodilatasyon gerçekleştiğini belirtmişlerdir.

Bao ve ark (1997) kronik aralıklı hipoksinin kan basıncını yükseltici etkisinin ve plazma katekolamin seviyesindeki artışa yönelik etkisinin adrenalektomi ile ortadan kaldırılabildiğini belirtmiştir. Bu durum Adrenal medullanın kronik aralıklı hipoksinin kardiyovasküler etkilerini oluşturmada önemli rol üstlendiğine işaret etmektedir.

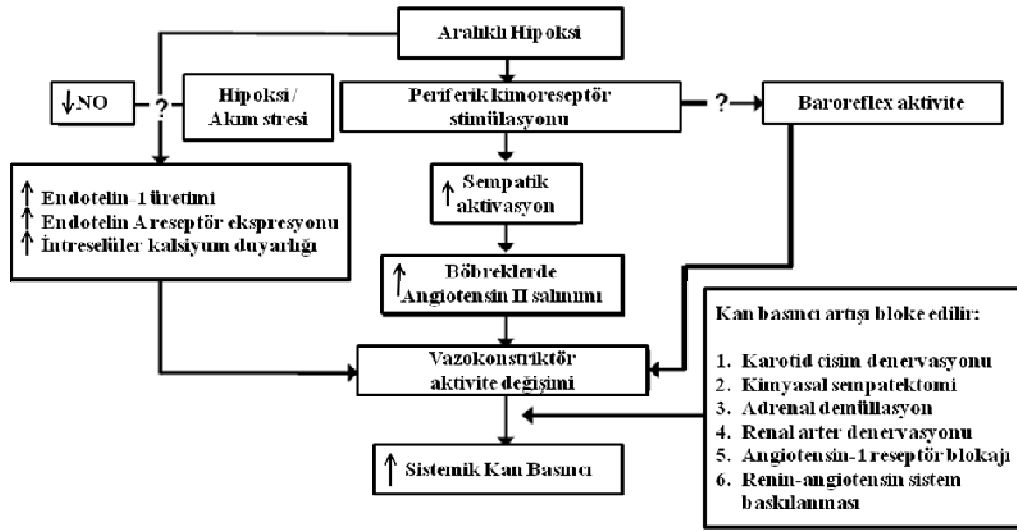
Kumar ve ark (2006) kronik aralıklı hipoksinin katekolamin salınımını arttırdığı ve bu etkinin yalnızca hipoksiye özel olduğu, asidik hiperkapninin katekolamin salınımında etkili olmadığını göstermişlerdir. Kronik aralıklı hipoksi tarafından adrenal medullada oluşturulan hipoksik sensitivite, nörojenik katekolamin sekresyonunun downregülasyonu ile ilişkilendirilmiştir. 10 günlük kronik devamlı hipoksi maruziyetinin ise adrenal medullada bu yönde bir cevap oluşturmadığı belirtilmiştir. Bulgular, kronik aralıklı hipoksinin adrenal medullanın fonksiyonel olarak yeniden modellenmesine ve nörojenik katekolamin salınımında azalmaya neden olduğunu düşündürmektedir. Nörojenik katekolamin downregülasyonu, devamlı artmış sempatik aktivite süresince katekolamin depolarının boşalmasını engellemeye yönelik bir önlemdir. Bunun yanında hipoksik sensitiviteyi arttırarak, hipoksi fazlarında katekolamin sekresyonunu kolaylaştırmaya yönelik bir adaptasyon olarak düşünülebilir.

2.3.8. Kronik aralıklı hipoksinin vazoaktif maddeler üzerine etkileri

2.3.8.1. Endotelin-1

Endotel kaynaklı Endotelin-1 vazokonstriksiyonun oluşumunda etkili bir maddedir. *Kanagy ve ark (2001)*. Aralıklı hipoksinin kan basıncı ve plazma ET-1 seviyesini arttırdığı, ET-1 reseptör antagonistleri kullanıldığında ise kan basıncındaki artışın sınırlandırıldığını belirtiyor. ET-1'in plazma seviyesindeki artışın vasküler resistans artışını tetikleyerek hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir. (*Mortensen ve ark. 1992*). Ayrıca aralıklı hipoksi maruziyetinin uzun süreli bir artışa ve her hipoksi periyodu tekrarında artan bir ET-1 salınımı oluşturduğu ileri sürülmektedir. *Allahdadi ve ark.(2005)* akut aralıklı hipoksi uygulanan sıçanların mezenterik arterleri üzerine ET-1 in vazokonstriksiyon oluşturduğunu göstermişlerdir. Aralıklı hipoksi protokolü uygulanmış sıçanlardan izole edilen arterleri üzerine yapılan deneylerde, kontrol grubuna oranla artmış bir vazokonstriktif cevap oluşturduğu gözlenmiştir. Damar duvar Ca^{+2} yoğunluğu vazokonstriksiyonun bir fonksiyonu gibi düşünülerek, yoğunluk ölçümü yapılmış. Ancak yapılan ölçümlerde aralıklı hipoksi solutulan sıçan arterlerinde Ca^{+2} seviyesinde bir artış olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca ET_A reseptör ekspresyonunu

arttığı gözlenmiştir. Bu bulgular ET-1 tarafından oluşturulan vazokonstriksiyonun damar duvar Ca^{+2} una bağımlı olmadığı, daha çok ET_A üzerinden Ca^{+2} duyarlılığının arttırıldığı kanısını uyandırmaktadır. Normal koşullarda ET-1, ET_A üzerinde Gq proteini aracılıklı olarak intraselüler Ca^{+2} artışına neden olur ancak aralıklı hipoksi durumunda intraselüler Ca^{+2} artışı meydana gelmeden kasılma oluşturmaktadır. ET-1 in Rho kinase ve PKC aktivasyonu yolu ile Ca^{+2} sensitivitesini arttırarak kasılma cevabını oluşturabilir.



Şekil 2-3: Kronik aralıklı hipoksinin sistemik kan basıncını yükseltmesinde rol oynayan olası etkiler.

Periferik kimo reseptör aktivasyonu ve refleks yoldan sempatik sistem aktivasyonu ve ang II yapımını arttırarak vazokonstriktör aktiviteyi güçlendirir. Bozulmuş barorefleks aktivite ve artan ET-1 üretimi de vazokonstriktör aktivitenin değişiminde ve artan sempatik aktivasyon ile kan basıncının yükselmesine destek olabilir. Soru işaretleri oluşum mekanizmalarının tam olarak anlaşılmadığını belirtmektedir.

2.3.8.2. Nitrik oksit;

Hipoksi NO üretimini birçok yoldan etkileyebilir (Manukhina EB. ve ark. 2006). O_2 , NO oluşumu için anahtar substratlardan bir tanesidir. Dolayısıyla doku seviyesindeki O_2 azlığı NO üretimini de düşürecektir. Akut ve derin hipoksi (% 0.1 O_2) hücre kültürlerine uygulandığında tüm NOS isoformları tarafından üretilen NO da düşüş görülmüştür. % 4.8 gibi daha ılımlı bir hipoksi maruziyetinde ise NO sentezi hafifçe azalmış ancak hücre içine giren Ca^{+2} aracılığı ile Ca^{+2} /kalmodulin bağımlı NOS isoformlarının aktivasyonu ile NO sentezi dengelenmiştir. NO feedback modülasyonu O_2 bağımlıdır. NO, NOS üzerindeki demir ile bağlanarak bu kısma O_2 bağlanmasını

engeller ve bir feedback mekanizması oluşturur. Bu birleşimin yıkılması O_2 konsantrasyonuna bağlıdır. Ortamda O_2 azaldıkça NO yerine geçecek O_2 azalacağından NO sentezi de azalmaktadır. Hipoksi ayrıca intraselüler Ca^{+2} miktarını değiştirerek NO üretimini etkiler.

Luckhoff ve Buse (1990) hipoksiye maruz kalan endotel hücrelerinde intraselüler Ca^{+2} artışı ve NO oluşumu arasında pozitif bir korelasyon bulmuştur. *Hampl ve ark (1995)* 10 dak. modere hipoksi ile (% 4,8 O_2) Ca^{+2} hücre içerisine girdiği ve eNOS aktivasyonunu tetiklediğini göstermiştir. Ancak daha derin bir hipoksi Ca^{+2} girişini ve dolayısı ile NO sentezini azaltıcı etki gösterir. Bu etkisini HIF-1 üzerinden NOS gen ekspresyonunu etkilenmesi ve ROS oluşumu aracılığı ile oluşturur.

Philips ve ark. (2004) 14 günlük aralıklı hipoksi (%10 FIO_2 , 4 dak. aralıklarla 1 dak. 12saat/gün) uygulamasının serebral ve iskelet kas dolaşımında NO biyoyararlılığını azalttığını ve endotel kaynaklı dilatasyonun bozulduğunu göstermişlerdir. Özellikle ACh ve akut hipoksinin damar dilatasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. Kronik hipoksiye maruz kalan sıçanların izole arterleri akut hipoksiye ve ACh vermesi beklenen dilatasyon cevabının bozulduğu ancak Sodium nitropusside (NO donor) uygulamasına etki etmediği gözlenmiştir. Bu gözlemler bozulan dilatatör cevabın NO duyarlılığındaki değişime değil endotel kaynaklı mekanizmaların değişimine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Buna karşın, daha ılımlı bir hipoksi protokolü (%12-%10 FIO_2 4 saat/gün 40 gün) spontane hipertansif sıçanlarda (SHR) NO üretimini stimüle etmiş ve endotelial disfonksiyon gelişimini engellediği gösterilmiştir (*Manukhina EB ve ark. 2000*). Aynı protokol normotansif sıçanlarda aortanın endotel kaynaklı gevşemesini etkilememiş ancak küçük arterlerde asetilkoline verilen dilatasyon cevabını arttırmış ve noradrenalin aracılıklı kontraksiyon cevabını inhibe etmiştir (*Meerson FZ ve ark 1993, Manukhina EB ve ark. 1995*). Bir başka çalışmada *Tahawi ve ark. (2001)* aralıklı hipoksi protokolü uygulanan sıçanlarda kan basıncının yükseldiği ve kontrol gruplarına oranla ACh tarafından oluşturulan vazodilatasyona daha az duyarlı oldukları gösterilmiş.

iNOS geni bünyesinde HRE bulunmuştur. Bu durum iNOS un HIF-1 tarafından eritropoietin gibi regüle edilebildiğine işaret eder. nNOS genomik sekansında HRE motiflerine rastlanmıştır ancak fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir. *Coulet ve*

ark.(2003) insan eNOS un “hipoksi ile indüklenen gen” olduğunu ve transkripsiyonunun HIF-2 tarafından stimule edildiğini göstermişlerdir.

Aralıklı hipoksi sırasında mitokondriyal elektron zincirindeki değişimler oksidatif stres oluşumunun önemli bir nedenidir. Süperoksit anyonları NO ya karşı büyük bir afinitesi vardır. Süperoksit varlığında NO biyoyararlılığı azaldığı gibi Nitrosative stres (peroxynitrite) oluşumuna neden olacaktır (*Lavie L. 2003*). Devamlı oksidatif ve nitrosative stressin kronik, kısa süreli aralıklı hipoksilerde morbiditeye katkıda bulunmakta olduğu belirtilmektedir.

Joyeux-Faure ve ark. (2005) 35 gün boyunca 40 saniyelik hipoksi sikluslarıyla (FIO_2 %5) sıçan kalp dokusunda iskemik infarktüs oluşumunda artma belirlemiş, buna karşın *Zong ve ark. (2004)* 20 gün 5-10 dak. hipoksi periyotları, 4 dak normoksi günde 5-8 kez uygulandığında (FIO_2 %10) köpek kalbinde iskemik infarktüs e karşı koruyucu bir etki geliştiğini belirtmişlerdir.

NO, organizmada gelişen birçok olayda rol almaktadır. NO sentezinin yetersizliği ya da aşırı salınımı ciddi patolojik sonuçlar doğurabilir. Aralıklı hipoksiye adaptasyonun, daha derin ve sürekli hipoksiye maruziyet sonucu oluşacak kardiyovasküler bozukluklarda koruyucu rolü olabileceği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu adaptasyonun NO aracılıklı mekanizmalar ile koruyucu etki oluşturduğu üzerinde durulmaktadır. NOS inhibitör leri ile yapılan deneylerde koruyucu etkilerin oluşmadığı, NO donörleri kullanıldığında ise etkilerin oluştuğu bildirilmiştir. Bu durum aralıklı hipoksiye adaptasyonun NO sentezini arttırdığı kanısı oluşturmuştur. *Manukhian ve ark. (1999)* elektron paramagnetic resonance (EPR) yöntemini kullanarak adaptasyon sürecinde NO sentezinin artıp artmadığını belirlemek istemiştir. Ancak sonuçlar NO sentezinin azaldığı yönünde gelişmiştir. Organizmada NO bağlayan belirli proteinlerin bir NO tamponu gibi çalışan NO depoları oluşturduğu bilinmektedir. Bu proteinler non-enzimatik, serbest NO kaynakları olarak düşünülebilir. S-nitro-sothiol ve dinitrosyl-iron complexes (DNIC) bu depoların 2 ana formudur. Hem depolama hem de transport işlevinde önemli görev üstlenirler. Bu bilgiler ışığında *Manukhina ve ark.* NO nun organizmadaki sentezinin artışı ve deposunun artışı araştırmışlardır. Bu amaçla deniz seviyesinden 5000m yükseğe uyan bir basınç kamarasında aralıklı hipoksiye maruz bırakılan sıçanlarla çalışmışlardır. Bu sıçanlardan izole edilen arterlerde NO depoları ve plazmada NO nun son metabolitleri (nitrit/nitrat) ölçülmüştür. Adaptasyon

gelişimi sürecinde nitrit/nitrat miktarının arttığı belirlenmiş ve bu durumun NO sentezindeki artış ve/veya depolardaki çözülmeden olup olmadığı araştırılmıştır. Araştırmalarında damar duvarlarındaki NO depo artışını belirlemişlerdir. Plazma nitrit/nitrat artışının, damar NO depolarındaki artışla paralel olduğunu belirleyerek, adaptasyonun hem NO sentezini arttırdığı hemde NO depolarını arttırdığını ileri sürmüşlerdir. ERP yöntemi ile yapılan ölçümdeki farklılığın ise sentez edilen NO nun depolara girişi ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Hipoksiye adaptasyon durumunda NO sentez ve depo artışının olası mekanizmaları aşağıda belirtilmiştir.

- Aralıklı ılımlı bir hipoksiye adaptasyon sırasında hücre içerisindeki geçici Ca^{+2} artışlarının eNOS aktive edişi ve NO üretiminde artış.
- Adaptasyon geliştikçe (yaklaşık 2 haftalık süreç) Kan damarlarında NOS gen ekspresyonu artış sonucu adaptasyon etkilerinin daha güvenilir ve uzun süreli oluşu.
- Hipoksi, hemoglobin formasyonu ve organizmada serbest demir dolaşımında artmaya neden olur. Hb ve Dinirozil demir kompleksi (DNIC) tarafından bağlanmayı tetikler.
- Hemoglobin NO bağlayabilir ve bir NO deposu gibi işlev görebilir. Oksihemoglobin tarafından hızla okside edilmesine rağmen hipoksik koşullarda önemli bir bioaktif NO kaynağı haline gelebilir.
- Reoksijenizasyon fazında oluşan ROS (süperoksit akümüasyonu) Ferritinden Fe^{2+} serbestlenmesine ve dolayısı ile ek DNIC oluşumuna destek olur.

Bunlara ek olarak, O_2 parsiyel basıncı azaldığında dolaşım ve dokudaki nitrite önemli bir NO deposu olarak düşünülebilir. NO_2^- nitrite redüktaz tarafından biyoaktif NO ya indirgenebileceği belirtilmiştir. İndirgenme reaksiyonu endotel vasküler düz kas ve iskemik miyokard dokusunda gösterilmiştir. Ayrıca NO, normoksik koşullarda sGC den bağımsız olarak HIF-1 α aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Hipoksik koşullarda ise prolyl hidroksilaz aktivasyonunu destekleyerek ve elektron zincir akımını (K I ve III) bloke ederek HIF-1 α akümüasyonunu engelleyebilir. Bu durum NO donörleri ile tedavi edilen sıçanlarda aralıklı hipoksiye adaptasyona benzer sonuçların elde edilmesini açıklayabilir. Belirtildiği gibi aralıklı hipoksiye adaptasyon organizmada NO salınım uygun düzeyde artışı ve depolanması gibi birçok mekanizmayı indükleyebilmektedir. Bu durumun kardiyovasküler sistemi daha sonra geliştirebilecek

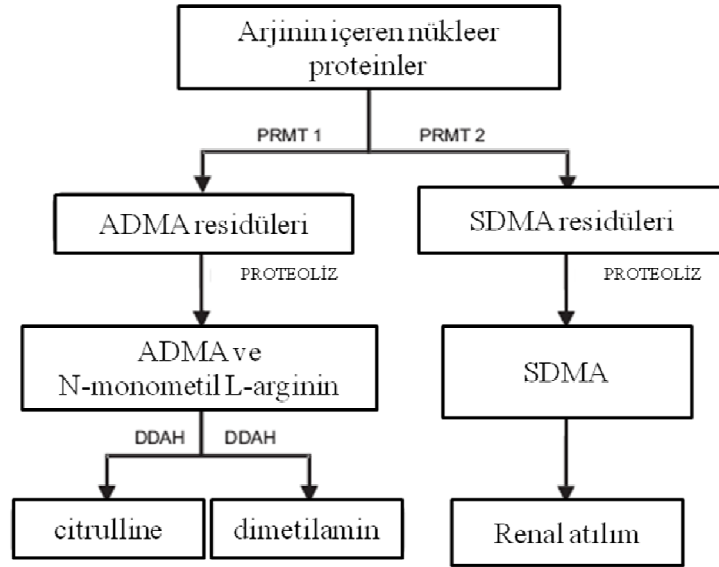
hipoksi maruziyetlerinde aşırı NO salınımının kötü etkilerinde karşı koruyucu olabilir. NO feedback aşırı üretimini engelleyebilir. Diğer yandan endotel tarafından salınan NO nun azalması durumunda kompanse edici olabilir.

Normal koşullarda bazal seviyede NO salınımı, NO nun düzenleyici ve koruyucu etkilerini ortaya çıkarır. Ancak devamlı hipoksi de doku O₂ seviyelerine bağlı değişiklikler NO düzeyini değiştirerek zararlı etkilerin ortaya çıkmasını tetikleyebilir. Aralıklı hipokside ise, Hipoksi ve normoksi fazlarının frekans, süre ve derinliğine göre değişmek koşulu ile NO seviyesindeki değişiklikler, koruyucu veya zarar verici olabilir.

2.3.8.3. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)

ADMA, ilk olarak 1992 yılında Wallace ve ark. tarafından plazma ve idrarda bulunan bir eNOS inhibitörü olarak tarif edilmiştir (*Böger ve Ron 2005*).

ADMA, insan hücrelerinde, metillenmiş nükleer proteinlerin proteolizi sırasında oluşur. Protein arginine methyl transferaz (PRMT 1 ve 2), arginin in dimetilasyonunu katalize ederek ADMA ve SDMA residülerinin oluşumunu sağlar. Metillenmiş nükleer proteinlerin proteolizi sonucu serbest ADMA ve SDMA oluşur.



Şekil 2-4: Metilargininlerin metabolizması.

ADMA-asimetrik dimetilarginin; SDMA-simetrik dimetilarginin, PRMT- proteinarginin metiltransferaz, DDAH-dimetilarginin dimetil-aminohidrolaz.

SDMA inaktif bir stereoisomerdir ve renal yol ile uzaklaştırılır. ADMA ise Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDHA) aracılığı ile citrulline ve dimetyamin'e hidrolize edilir (*Szuba ve Podgórski 2006*).

ADMA plazmaya salındığında eNOS un yarışmalı inhibisyonu ile birçok etki oluşturur. Plazma ADMA seviyelerindeki küçük artışlar bile etkili olabilir. Bu etkiler;

- Vasküler NO üretimini inhibe ederek endotelyal disfonksiyona neden olabilir ve ilerleyen dönemde ateroskleroza yol açabilir. (*Böger RH. 2003, Vallance ve Leiper 2004, Cooke JP. 2004*)
- İntra arteriyel verildiğinde vazokonstriksiyona neden olur.
- Sistemik olarak uygulandığında Vasküler rezistans artışı ve periferik direnç artışına neden olur. Kan basıncını arttırır.
- Renal fonksiyon bozukluklarına neden olur.

Nitekim ADMA konsantrasyonu yüksekliği, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik kalp yetmezliği, gebelik bağımlı hipertansiyon ve preeklampsia, erektil disfonksiyon gibi bir çok klinik olguda bildirilmiştir. (*Böger ve Ron 2005, Böger RH ve ark.1998*).

Bir çok çalışma göstermektedir ki ADMA seviyesi yüksek hastalara diyet yolu ile, eNOS substratı olan L-arginine verildiğinde, olumlu sonuçlar alınmaktadır. (*Böger ve Ron 2005*).

Sağlıklı insanlarda ise L-arginine takviyesi bir etki oluşturmamaktadır (*Hornig B ve ark. 1998*). Beslenme yolu ile verilen L-arginine in L-arginine / ADMA oranını normale getirerek, fizyolojik durumu geri kazanmaya yardımcı olduğu düşünülmektedir. Normalde bu oran 50:1 ile 100:1 oranları arasındadır.

Hipertansiyon ve ADMA

Surdacki ve ark (1999) esansiyel hipertansiyonlu hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada sağlıklı bireyler oranla dolaşımdaki ADMA oranının yüksek olduğunu ve L-arginine/ADMA oranının esansiyel hipertansiyonlu hastalarda düşük olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bazı deneysel hipertansiyon modellerinde L-arginine uygulanmasının sistemik kan basıncını düşürdüğü belirtilmektedir (*Lim DS ve ark. 2004*).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney hayvanları

Çalışmada ortalama ağırlıkları 2.2 ± 0.3 kg olan 13 adet yetişkin, erkek, albino yeni zellanda ırkı tavşan kullanılmıştır. Deney hayvanları, kronik hipobarik hipoksiye maruz bırakılan (KHH) (n=7) ve kontrol (normotansif) (n=6) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmamız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalında yapılmıştır.

3.2. Kronik Hipobarik Hipoksi ile Hipertansiyon Oluşturulması :

Kronik hipobarik hipoksi (KHH) grubu tavşanlar 30 gün boyunca günde 22 saat olmak üzere düşük basınç kamarasında tutuldu. Kamaranın basıncı bir vakum pompası ve ayarlanabilir valf yardımı ile 390 mmHg da sabitlendi (*Vaziri ve Wang 1996*). Kamara içi sıcaklık oda sıcaklığında tutuldu. Kamara içindeki aydınlatma yardımı ile ışık döngüsü ayarlandı. Düşük basınç kamarası hergün aynı saate açılarak tavşanların günlük bakımı yapıldı.

Kontrol grubu tavşanlar KHH grubu ile aynı koşullarda tutularak yem ve suya serbest olarak ulaşabilmeleri sağlandı. Ancak kontrol grubu tavşanlar normal oda havası soludular. Düşük basınç kamarasına koyulmadan önce ve 30 günlük kronik hipobarik hipoksi periyodu sonunda tavşanların kulak venalarından kan örnekleri alındı. Bu örneklerde hematokrit değerleri tayin edildi.

3.3. Anestezi ve ameliyat tekniği

Deney hayvanlarına urethane (Sigma, 400mg/kg, *i.v.*) ve alpha-chloralose (Sigma, 40 mg/kg, *i.v.*) karışımı ile anestezi uygulandı. Anestezik madde kulak veni aracılığı ile enjekte edildi. Anestezinin devamlılığını sağlamak amacıyla gerektiğinde kullanılmak üzere idame anestezik dozu hazırlandı (başlangıç dozunun % 10 u kadar urethane ve alpha-chloralose; 40 – 50 mg/kg, *i.v.*). Deney hayvanların cerrahi anestezi seviyesine ulaşp ulaşmadıkları pupilla refleksi ve geri çekme refleksi ile kontrol edildi. Cerrahi anestezi seviyesine ulaşıldığında ilk olarak trakea bölgesi açıldı ve inspirasyon – ekspirasyon valfi bağlanmış trakeal tüp trakea içerisine yerleştirildi. Ardından, sistemik kan basıncını kaydetmek ve arteriyel kan örnekleri almak için kullanılacak olan sağ femoral arter izole edildi ve kanüle edildi. Deney hayvanlarının tümüne deney başlamadan önce pıhtılaşmayı engellemek amacı ile heparin sodyum (500 U/kg, *i.v.*)

verildi. Deney hayvanları, deneylerin sonunda hızlı ve dönüşümsüz kardiyak arrest oluşturacak aşırı doz anestezi madde verilerek öldürüldü. Deneylerimiz İstanbul Üniversitesi Hayvan deneyleri yerel etik kurulunun 148 sayılı, 115 karar no'lu onayı ve kuralları çerçevesinde gerçekleştirilmiştir.

3.4. Kayıtlar.

3.4.1. Arteriyel basınç ve kalp hızı kayıtları:

Tüm deney fazları boyunca kan basıncı ve kalp hızı değerleri, PowerLab (16 SP, ADInstruments, Castel Hill, Australia) kullanılarak kaydedildi. Sağ femoral artere takılı olan katetere bağlı bir Reusable BP Transducer (MLT 0380/D) aracılığı ile Quad Bridge Amplifier (MLT 0380/D, Adinstruments, Castel Hill, Australia) kullanılarak Arteriyel kan basıncı ve kalp hızı kaydedilmiştir. Deneyin tüm fazlarında, Ortalama sistemik arteriyel basınç (OAB), sistolik ve diyastolik basınç değerleri kaydedilen parametrelerden yazılım (Powerlab, Chart 5 for windows) yardımıyla hesaplanmıştır.

3.4.2. Solunum parametrelerinin kaydı:

Tüm deney fazları boyunca Soluk hacmi (V_T), Soluk frekansı (f_R) ve solunum dakika hacmi (V_E) PowerLab (16 SP, Adinstruments, Castel Hill, Australia) kullanılarak kaydedildi. Trakeal kanüle takılan inspirasyon-ekspirasyon ventili aracılığı ile içerisinde hipoksik gaz karışımını bulunduran spirometrenin üç yollu valfine bağlandı. Bu düzenek ile, deney hayvanına ventilin inspirasyon kısmından normoksik veya hipoksik gaz karışımı solutma olanağı sağlandı. Ventilin expirasyon kısmına ise Respiratory Flow Head (MLT 10 L, Adinstruments, Castel Hill, Australia) bağlandı ve Spirometer Amplifier (ML 140, Adinstruments, Castel Hill, Australia) aracılığı ile solunum parametreleri kaydedildi. Deneyin tüm fazlarında kaydedilen parametreler yazılım (Powerlab, Chart 5 for windows) yardımıyla hesaplanmıştır.

3.4.3. Arteriyel Kan Gazlarının ölçümü:

Deneyin tüm fazlarında alınan arteriyel kan örneklerinde PaO_2 , $PaCO_2$ ve pHa değerleri kan gaz analiz cihazı (Blood Gas Ciba Corning 860, Ramsey, Minesota, USA) kullanılarak ölçüldü.

3.5. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü:

Kontrol ve KHH grupta bulunan deney hayvanlarından deneyin başlangıcı ve bitiminde 5 cc kan örneği alındı ve, spesifik tavşan elisa kitlerinde entotelyal nitrik oksit

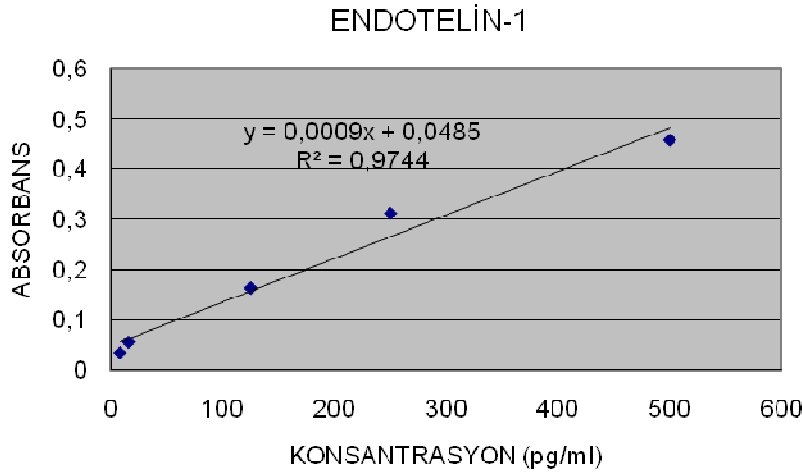
sentaz (eNOS), asimetrik dimetilarjinin (ADMA), endotelin -1 (ET-1) ve noradrenalin (NA) ölçümleri yapıldı.

3.5.1. Plazma Endotelin-1 Ölçümü

Plazma Endotelin-1 düzeylerinin belirlenmesinde sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit (USCN Life Science Inc. Wuhan China, cat.no: E0482Rb) kullanıldı.

Prensip

Standart ve örnekteki endotelin-1, kuyucukta bulunan endotelin-1' e spesifik (biotin ile konjuge edilmiş) antikoru ile bağlandı. Yıkama işlemi ile ortamdaki reaktif olmayan bileşikler uzaklaştırıldı. Oluşan kompleks Horseradish peroksidaz (HRP) konjugatı ile bağlandı. İkinci inkübasyon ve yıkama aşamasından sonra HRP konjugat, tetrametilbenzidin (TMB) substratına bağlandı. Reaksiyonun sülfürik asit çözeltisi ile sonlandırılması ile oluşan rengin absorbansı 450 nm'de ölçüldü ve örneklerin konsantrasyonu standart grafiği kullanılarak hesaplandı.



Şekil 3-1: Plazma Endotelin-1 ölçümü amacı ile kullanılan standart grafiği.

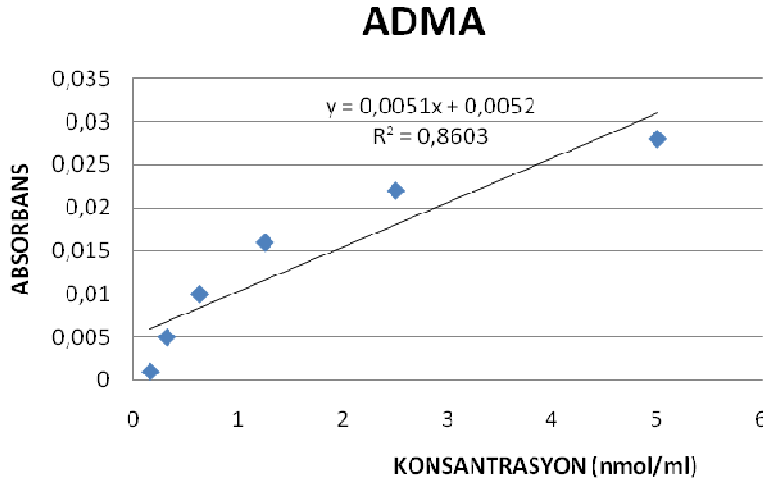
3.5.2. Plazma Asimetrik Dimetilarginin (ADMA) Ölçümü

Plazma ADMA düzeylerinin belirlenmesinde sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit (USCN Life Science Inc. Wuhan China, cat.no: E1301Rb) kullanıldı.

Prensip

Standart ve örnekteki ADMA, kuyucukta bulunan ADMA' ya spesifik (biotin ile konjuge edilmiş) antikoru ile bağlandı. Yıkama işlemi ile ortamdaki reaktif olmayan bileşikler uzaklaştırıldı. Oluşan kompleks Horseradish peroksidaz (HRP) konjugatı ile

bağlandı. İkinci inkübasyon ve yıkama aşamasından sonra HRP konjugat, tetrametilbenzidin (TMB) substratına bağlandı. Reaksiyonun sülfürik asit çözeltisi ile sonlandırılması ile oluşan rengin absorbansı 450 nm’de ölçüldü ve örneklerin konsantrasyonu standart grafiği kullanılarak hesaplandı.



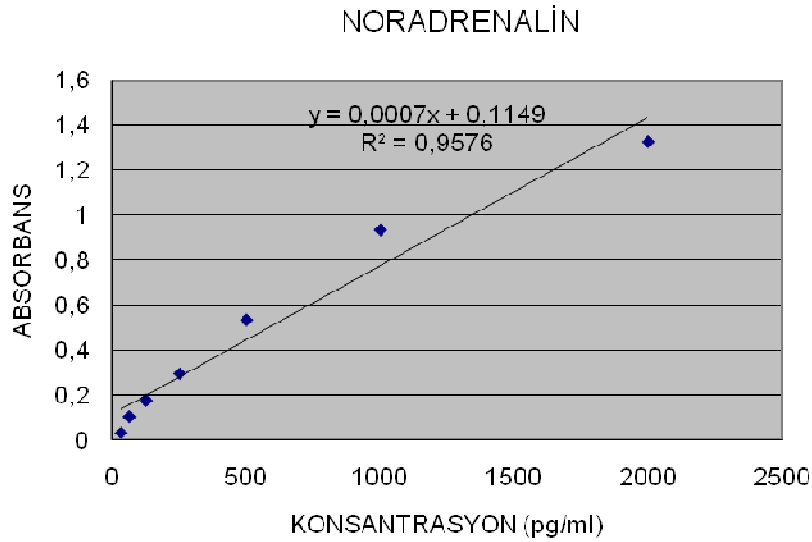
Şekil 3-2: Plazma ADMA ölçümü amacı ile kullanılan standart grafiği.

3.5.3. Plazma Noradrenalin Ölçümü

Plazma noradrenalin düzeylerinin belirlenmesinde sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit (USCN Life Science Inc. Wuhan China, cat.no: E0907Rb) kullanıldı.

Prensip

Standart ve örnekteki noradrenalin, kuyucukta bulunan noradrenalin’ e spesifik (biotin ile konjuge edilmiş) antikoru ile bağlandı. Yıkama işlemi ile ortamdaki reaktif olmayan bileşikler uzaklaştırıldı. Oluşan kompleks Horseradish peroksidaz (HRP) konjugatı ile bağlandı. İkinci inkübasyon ve yıkama aşamasından sonra HRP konjugat, tetrametilbenzidin (TMB) substratına bağlandı. Reaksiyonun sülfürik asit çözeltisi ile sonlandırılması ile oluşan rengin absorbansı 450 nm’de ölçüldü ve örneklerin konsantrasyonu standart grafiği kullanılarak hesaplandı.



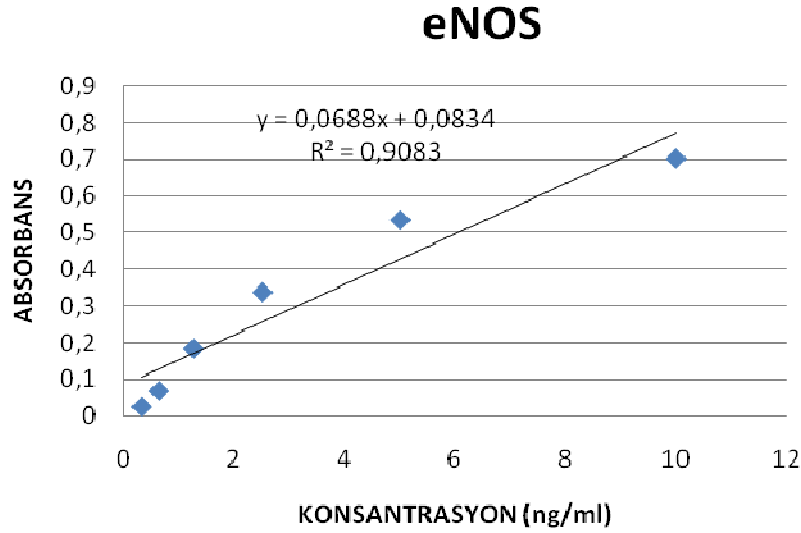
Şekil 3-3: Plazma Noradrenalin ölçümü amacı ile kullanılan standart grafiği.

3.5.4. Endotelial Nitrik Oksit Sentaz (eNOS) Ölçümü

Plazma eNOS düzeylerinin belirlenmesinde sandviç ELISA prensibine dayanan ticari kit (USCN Life Science Inc. Wuhan China, cat.no: E0868Rb) kullanıldı.

Prensip

Standart ve örnekteki eNOS, kuyucukta bulunan eNOS' a spesifik (biotin ile konjuge edilmiş) antikoru ile bağlandı. Yıkama işlemi ile ortamdaki reaktif olmayan bileşikler uzaklaştırıldı. Oluşan kompleks Horseradish peroksidaz (HRP) konjugatı ile bağlandı. İkinci inkübasyon ve yıkama aşamasından sonra HRP konjugat, tetrametilbenzidin (TMB) substratına bağlandı. Reaksiyonun sülfürik asit çözeltisi ile sonlandırılması ile oluşan rengin absorbansı 450 nm'de ölçüldü ve örneklerin konsantrasyonu standart grafiği kullanılarak hesaplandı.



Şekil 3-4: Plazma eNOS ölçümü amacı ile kullanılan standart grafiği.

3.6. Akut Deney Fazları:

Deneyin başlangıç ve bitişinde biyokimyasal parametrelerin ölçümü amacı ile 5 cc arteriyel kan örneği alındı. Tüm deney fazlarının sonunda kan gazları ve asit baz denge parametrelerini saptamak amacıyla, A.femoralisten kan örnekleri alındı.

3.6.1. Hava fazı:

Her iki gruptaki deney hayvanlarına kan basıncı ve solunum parametrelerinin başlangıç kontrol değerlerini kaydetmek amacı ile 10 dakika boyunca normoksik gaz karışımı (oda havası) solutuldu.

3.6.2. Akut hipoksi fazı:

Deney hayvanlarının hipoksik uyarana cevaplarını görmek amacı ile 3 dakikalık akut hipoksi (%8 O₂ - %92 N₂) solutuldu.

3.6.3. Hava fazı:

Akut hipoksi ardından deney hayvanlarına kan basıncı ve solunumsal parametreler hipoksi öncesi normoksik değerlere dönmesini sağlamak için normoksik gaz karışımı (oda havası) solutuldu.

3.6.4. Akut Aralıklı Hipoksi (AAH) Fazı:

Deney hayvanlarına 1 dakika hipoksik gaz karışımını (%8 O₂-%92 N₂) takiben, 5 dakika normoksi (oda havası) solutuldu ve bu protokol 120 dakika boyunca 20 kez tekrar edildi (*Tamisier ve ark. 2005*). Bu şekilde deney hayvanlarında akut siklik aralıklı hipoksinin kan basıncı ve kalp hızı değerlerine etkisi incelendi.

3.7. İstatiksel analiz:

Çalışmamızda elde edilen bulguların değerlendirilmesinde istatistiksel analizler için SPSS istatistiksel analiz programı kullanıldı. Kontrol ve KHH grup deney hayvanlarında, her bir grupta, deney fazları arasındaki değişimlerin istatistiksel anlamlılıkları Wilcoxon-Matched Pairs testi kullanılarak analiz edildi.

Kontrol ve KHH grubu deney hayvanlardan elde edilen parametrelerin gruplar arası değişimlerinin anlamlılıkları ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Bütün fazlarda $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Kronik hipobarik hipoksinin etkileri:

4.1.1. Kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi:

30 gün boyunca kronik hipobarik hipoksiye (KHH) (günde 22 saat, 390 mmHg) maruz bırakılan deney hayvanlarında kronik hipobarik hipoksinin bazal seviyedeki kardiyovasküler parametreler üzerine etkileri araştırıldı.

Kontrol grubundaki deney hayvanlarının ortalama arteriyel basınç (OAB)($72,2 \pm 4,0$ mmHg), sistolik basınç (SB)($83,8 \pm 4,8$ mmHg), diyastolik basınç (DB)($61,1 \pm 3,5$ mmHg) ve kalp hızı (KH)($274,9 \pm 4,9$ min⁻¹) değerleri ile KHH grubu deney hayvanlarının OAB ($92,6 \pm 2,0$ mmHg, $p<0,01$), SB ($103,7 \pm 3,2$ mmHg, $p<0,05$), DB ($82,5 \pm 1,9$ mmHg, $p<0,01$) ve KH ($258,0 \pm 9,1$ min⁻¹) değerleri karşılaştırıldığında, KHH grubunda gözlenen OAB, SB ve DB artışlarının istatistiksel olarak anlamlı, KH değerindeki düşüşün ise istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmediği saptanmıştır. (Tablo 4.1; şekil 4.1,4.2)

Tablo 4-1: Kontrol ve KHH gruplarında, belirtilen deney fazlarında ölçülen ortalama arteriyel basınç (OAB), sistolik basınç (SB), diyastolik basınç (DB) ve kalp hızı (KH) değerleri. Değerler ortalama $\pm$ S.E. olarak verilmiştir.

Deney Grubu ve Deney Fazları	OAB (mmHg)	SB (mmHg)	DB (mmHg)	KH (min ⁻¹)
KONTROL GRUBU (n=6)				
Hava	72,2 $\pm$ 4,0	83,8 $\pm$ 4,8	61,1 $\pm$ 3,5	274,9 $\pm$ 4,9
Akut Hipoksi (%8 O ₂ -%92 N ₂)	84,2 $\pm$ 2,8*	98,7 $\pm$ 5,0*	69,7 $\pm$ 1,8*	247,5 $\pm$ 5,5*
Hava	76,2 $\pm$ 3,3	88,9 $\pm$ 4,1	64,5 $\pm$ 2,9	263,3 $\pm$ 4,1
Aralıklı Hipoksi	61,1 $\pm$ 5,1*	71,5 $\pm$ 7,3*	50,8 $\pm$ 3,2*	200,3 $\pm$ 17,5*
KHH GRUBU (n=7)				
Hava	92,6 $\pm$ 2,0 ^{$\Delta\Delta$}	103,7 $\pm$ 3,2 ^{Δ}	82,5 $\pm$ 1,9 ^{$\Delta\Delta$}	258,0 $\pm$ 9,1
Akut Hipoksi (%8 O ₂ -%92 N ₂)	86,9 $\pm$ 0,6*	97,2 $\pm$ 2,4*	77,5 $\pm$ 1,7	195,9 $\pm$ 26,9
Hava	86,1 $\pm$ 1,7	95,9 $\pm$ 2,1	76,9 $\pm$ 2,5	279,3 $\pm$ 18,3
Aralıklı Hipoksi	73,9 $\pm$ 3,7*	84,4 $\pm$ 3,2*	62,5 $\pm$ 5,3*	205,8 $\pm$ 12,5*

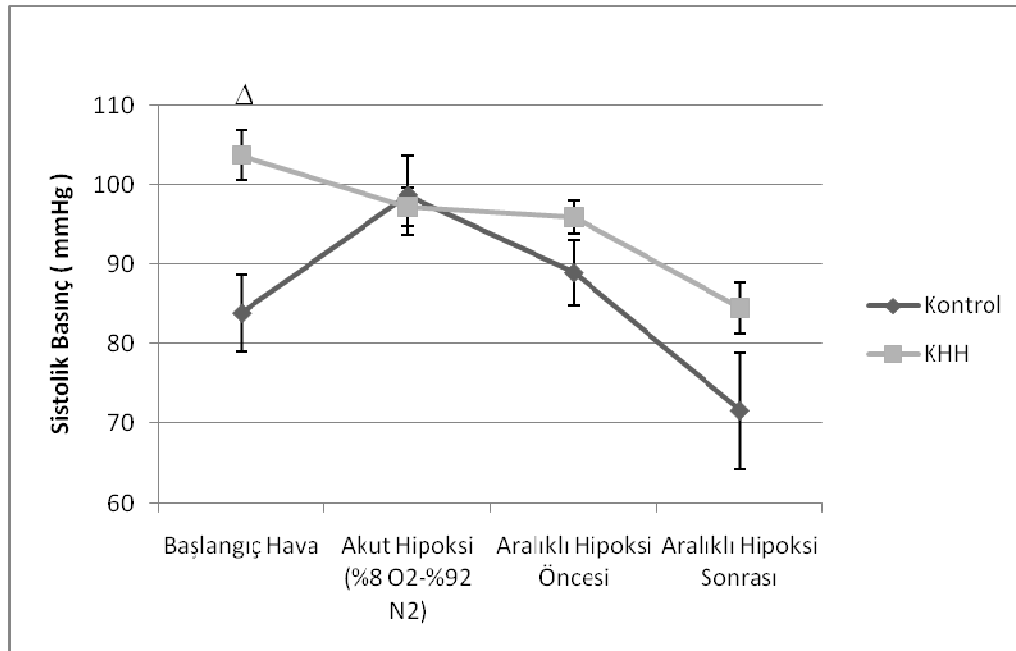
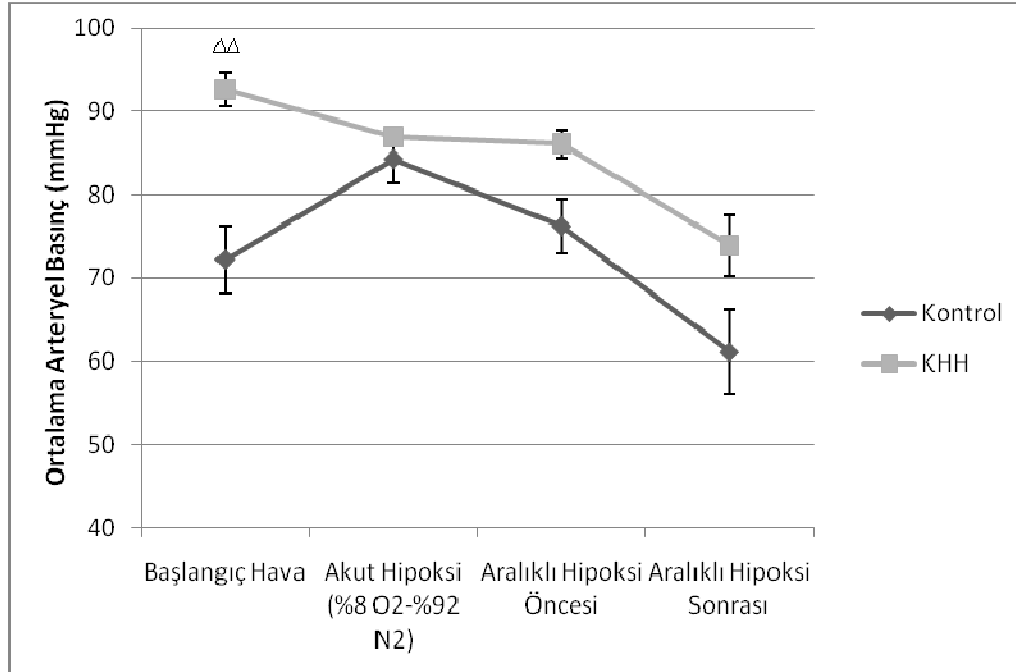
n deney hayvanı sayısı,

* akut hipoksi cevabın hava fazına oranla grup içi istatistiksel anlamlılığı belirtmektedir.

Δ Başlangıç hava fazları için gruplar arası istatistiksel anlamlılığı belirtmektedir.

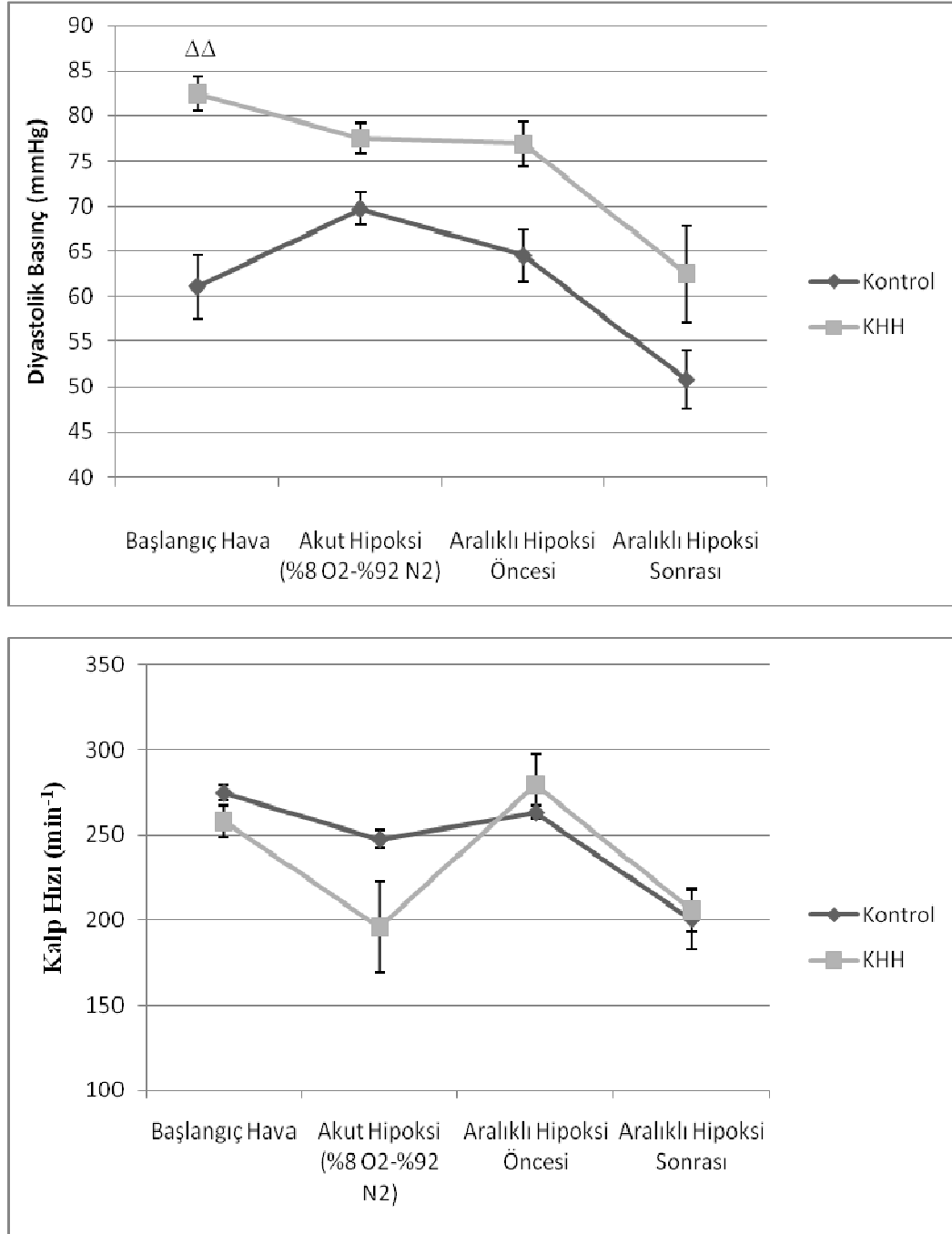
*p<0,05.

Δ p<0,05, $\Delta\Delta$ p<0,01.



Şekil 4-1: Kontrol ve KHH gruplarında ve deney fazlarında ortalama arteriyel basınç ve sistolik basınç değişimleri.

Dikey çizgiler ortalamanın standart hata (S.E.) sınırı; ^Δ işareti belirtilen fazda gruplar arası anlamlılığı ifade etmektedir.
^Δ p<0,05, ^{ΔΔ} p<0,01



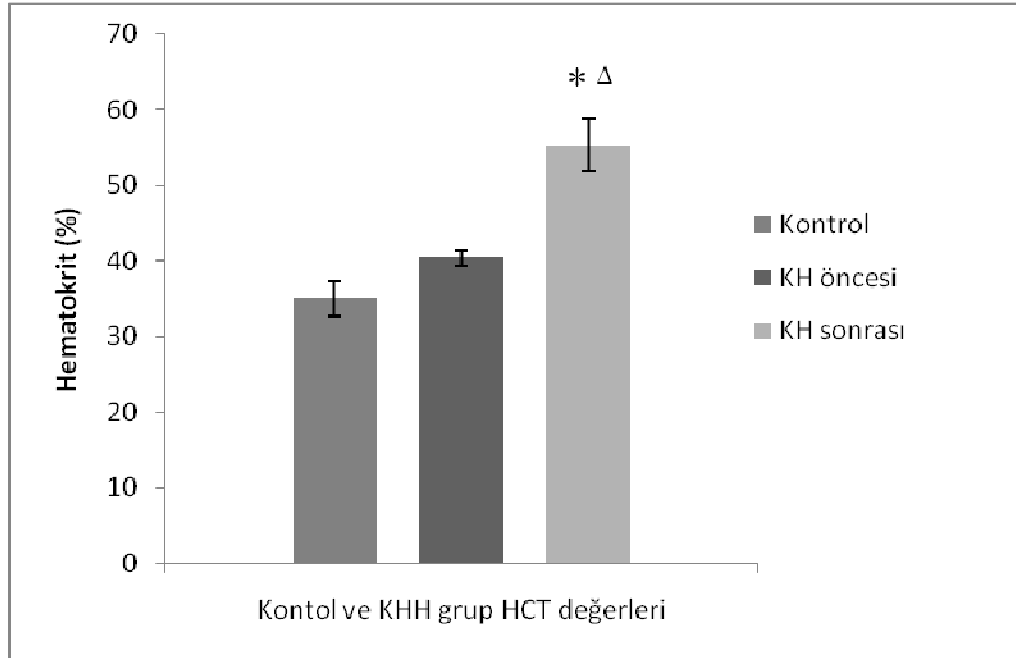
Şekil 4-2: Kontrol ve KHH gruplarında ve deney fazlarında ortalama arteriyel basınç ve sistolik basınç değişimleri.

Dikey çizgiler ortalamanın standart hata (S.E.) sınırı; ^Δ işareti belirtilen fazda gruplar arası anlamlılığı ifade etmektedir. ^Δ p<0,05, ^{ΔΔ} p<0,01

4.1.2. Hematokrit değeri üzerine etkisi:

KHH grup deney hayvanlarının kronik hipobarik hipoksiye maruziyetinden önceki hematokrit değerleri (%40) ile kronik hipobarik hipoksi maruziyeti sonrası hematokrit değerleri (%55, $p<0,05$) karşılaştırıldığında (bireysel değişim), KHH grupta gözlenen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.(Şekil 4.3)

Kontrol grubundaki deney hayvanlarının hematokrit değerleri (%35) ile KHH grup deney hayvanlarının hematokrit değerleri (%55, $p<0,05$) karşılaştırıldığında, KHH grupta gözlenen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.(Şekil 4.3)



Şekil 4-3: Kontrol ve KHH gruplarında ve deney fazlarında ortalama hematokrit değeri değişimleri.

Dikey çizgiler ortalamanın standart hata (S.E.) sınırı; * işareti grup içi anlamlılığı, Δ işareti gruplar arası anlamlılığı ifade etmektedir. * $p<0,05$, Δ $p<0,05$

4.1.3. Noradrenalin (NA), Endotelin -1 (ET-1), Asimetrik Dimetilarginin (ADMA) ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) üzerine etkileri:

Kontrol grup deney hayvanlarının bazal noradrenalin (NA)($110,7 \pm 6,1$ pg/ml), endotelin-1 (ET-1)($17,9 \pm 7,6$ pg/ml), asimetrik dimetilarginin (ADMA)($10,8 \pm 1,6$ nmol/ml) ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)($1,1 \pm 0,5$ pg/ml) değerleri ile KHH grup deney hayvanlarının NA ($123,1 \pm 7,2$ pg/ml), ET-1 ($34,3 \pm 9,5$ pg/ml), ADMA ($17,9 \pm 0,6$ nmol/ml) ve eNOS ($1,4 \pm 0,1$) seviyeleri karşılaştırıldığında, bakılan parametrelerden yalnızca ADMA seviyelerinde ($17,9 \pm 0,6$ nmol/ml, $p<0,01$) gözlenen

artışın anlamlı olduğu saptanmıştır. Buna karşın NA, ET-1 ve eNOS seviyelerinde artış yönünde bir değişim gözlenmiş ancak bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği belirlenmiştir. (Tablo 4.2)

Tablo 4-2: Kontrol ve KHH gruplarında, belirtilen deney fazlarında ölçülen noradrenalin (NA), endotelin-1 (ET-1), asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) değerleri. Değerler ortalama $\pm$ S.E. olarak verilmiştir.

Deney Grubu ve Deney Fazları	NA (pg/ml)	Endotelin-1 (pg/ml)	ADMA (nmol/ml)	eNOS (pg/ml)
KONTROL GRUBU (n=6)				
Hava	110,7 $\pm$ 6,1	17,9 $\pm$ 7,6	10,8 $\pm$ 1,6	1,1 $\pm$ 0,5
Aralıklı Hipoksi	117,5 $\pm$ 1,7	19,8 $\pm$ 5,9	16,1 $\pm$ 0,4*	0,6 $\pm$ 0,2*
KHH GRUBU (n=7)				
Hava	123,1 $\pm$ 7,2	34,3 $\pm$ 9,5	17,9 $\pm$ 0,6 ^{$\Delta\Delta$}	1,4 $\pm$ 0,1
Aralıklı Hipoksi	131,7 $\pm$ 3,5	15,9 $\pm$ 2,8*	19,6 $\pm$ 1,9	0,6 $\pm$ 0,1*

n deney hayvanı sayısı,

* akut hipoksi cevabın hava fazına oranla grup içi istatistiksel anlamlılığı belirtmektedir.

Δ hava fazlar için gruplar arası istatistiksel anlamlılığı belirtmektedir.

*p<0,05.

Δ p<0,05, $\Delta\Delta$ p<0,01.

4.2. Kontrol ve KHH grubu deney hayvanlarında akut hipoksiye verilen cevaplar:

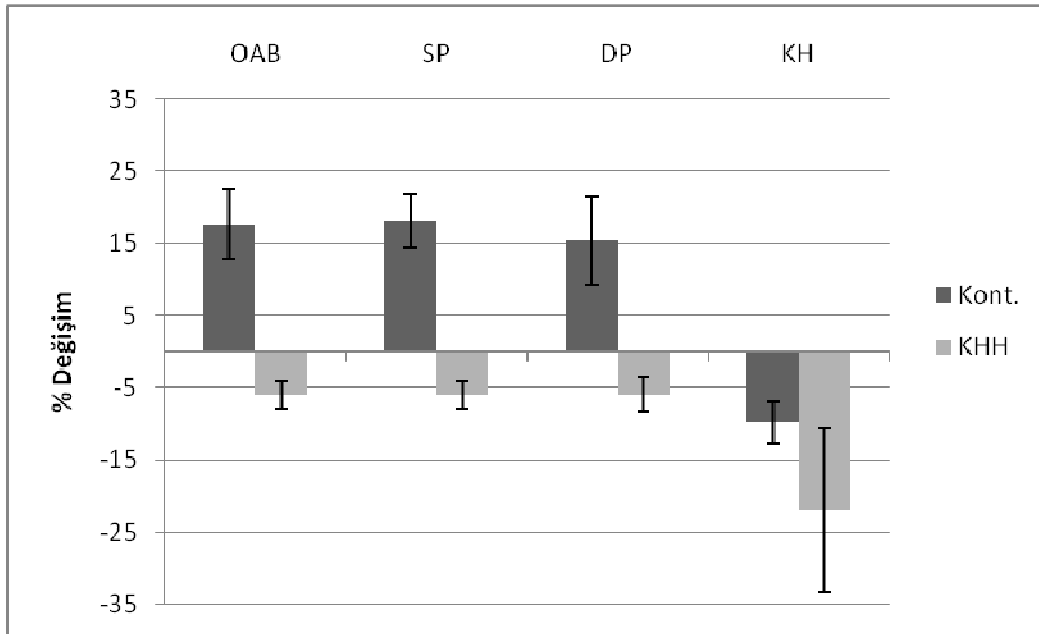
Kontrol grup ve kronik hipobarik hipoksiye maruz bırakılan KHH grup deney hayvanlarına akut hipoksi (3 dakikalık hipoksik gaz karışımı) (%8 O₂-%92 N₂) solutularak kardiyovasküler ve solunum yanıtları değerlendirildi.

4.2.1. Kardiyovasküler cevaplar:

Kontrol grubu deney hayvanlarının akut hipoksi öncesi OAB (72,2 $\pm$ 4,0 mmHg), SB (83,8 $\pm$ 4,8 mmHg), DB (61,1 $\pm$ 3,5 mmHg) ve KH (274,9 $\pm$ 4,9 min⁻¹) değerleri ile akut hipoksiye maruziyeti sırasındaki OAB (84,2 $\pm$ 2,8 mmHg; % 17,64 $\pm$ 4,89, p<0,05), SB (98,7 $\pm$ 5,0 mmHg; % 18,21 $\pm$ 3,75, p<0,05), DB (69,7 $\pm$ 1,8 mmHg; % 15,53 $\pm$ 6,11, p<0,05) ve KH (247,5 $\pm$ 5,5 min⁻¹; % 9,79 $\pm$ 2,91, p<0,05)

değerleri karşılaştırıldığında OAB, SB ve DB değerlerinde gözlenen artışların ve KH değerinde gözlenen düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1).

Buna karşın KHH grubu deney hayvanlarının akut hipoksi öncesi OAB ($92,6 \pm 2,0$ mmHg), SB ($103,7 \pm 3,2$ mmHg), DB ($2,5 \pm 1,9$ mmHg) ve KH ($258,0 \pm 9,1$ min⁻¹) değerleri ile akut hipoksi sırasında ölçülen OAB ($86,9 \pm 0,6$ mmHg; % $5,87 \pm 1,93$, $p < 0,05$), SB ($97,2 \pm 2,4$ mmHg; % $6,03 \pm 1,89$ $p < 0,05$), DB ($77,5 \pm 1,7$ mmHg; % $5,88 \pm 2,34$) ve KH ($258,0 \pm 9,1$ min⁻¹; % $21,91 \pm 11,36$) değerleri karşılaştırıldığında OAB ve SB değerlerinin anlamlı olarak azaldığı, DB ve KH değerlerinin ise anlamlı bir değişim göstermediği saptanmıştır (Tablo 4.1; Şekil 4.4).



Şekil 4-4: Kontrol ve KHH gruplarında dolaşım parametrelerinde gözlenen yüzde değişimleri.

Dikey çizgiler ortalamanın standart hata (S.E.) sını belirtir.

4.2.2. Solunumsal cevaplar:

Kontrol grubu deney hayvanlarının akut hipoksi öncesi ortalama soluk frekansı (f_R) ($23,0 \pm 1,8$ min⁻¹), ortalama soluk hacmi (V_T) ($26,6 \pm 1,6$ ml BTPS) ve ortalama solunum dakika hacmi (V_E) ($625,2 \pm 33,6$ ml.min⁻¹ BTPS) değerleri ile akut hipoksik gaz karışımı solumaları sırasındaki f_R ($34,7 \pm 1,4$ min⁻¹; % $49,1 \pm 11,9$, $p < 0,05$), V_T ($39,4 \pm 1,8$ ml BTPS; (% $51,12 \pm 7,63$, $p < 0,05$) ve V_E ($1361,7 \pm 59,1$ ml.min⁻¹ BTPS;

%120,1 $\pm$ 11,4 p<0,05) değerleri karşılaştırıldığında, tüm parametrelerde gözlenen artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. (Tablo 4.3; şekil 4.5)

Kontrol grubuna benzer şekilde KHH grubu deney hayvanlarının akut hipoksi öncesi f (33,6 $\pm$ 2,4 min⁻¹), V_T (23,3 $\pm$ 1,3 ml BTPS) ve V_E (765,7 $\pm$ 25,1 ml.min⁻¹ BTPS) değerleri ile akut hipoksiye maruziyetlerinde f (41,6 $\pm$ 2,1 min⁻¹; % 25 $\pm$ 3,89, p<0,05), V_T (36,0 $\pm$ 2,0 ml BTPS; % 55,48 $\pm$ 7,63 p<0,05) ve V_E (1486,3 $\pm$ 93,1 ml.min⁻¹ BTPS; % 94-98 $\pm$ 13,40, p<0,05) değerleri karşılaştırıldığında gözlenen artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.3; şekil 4.5).

Kontrol grubu ve KHH gruptaki deney hayvanlarının akut hipoksiye karşı f, V_T ve V_E cevaplarının % değişimleri karşılaştırıldığında her iki grubun cevapları arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. (şekil 4.5)

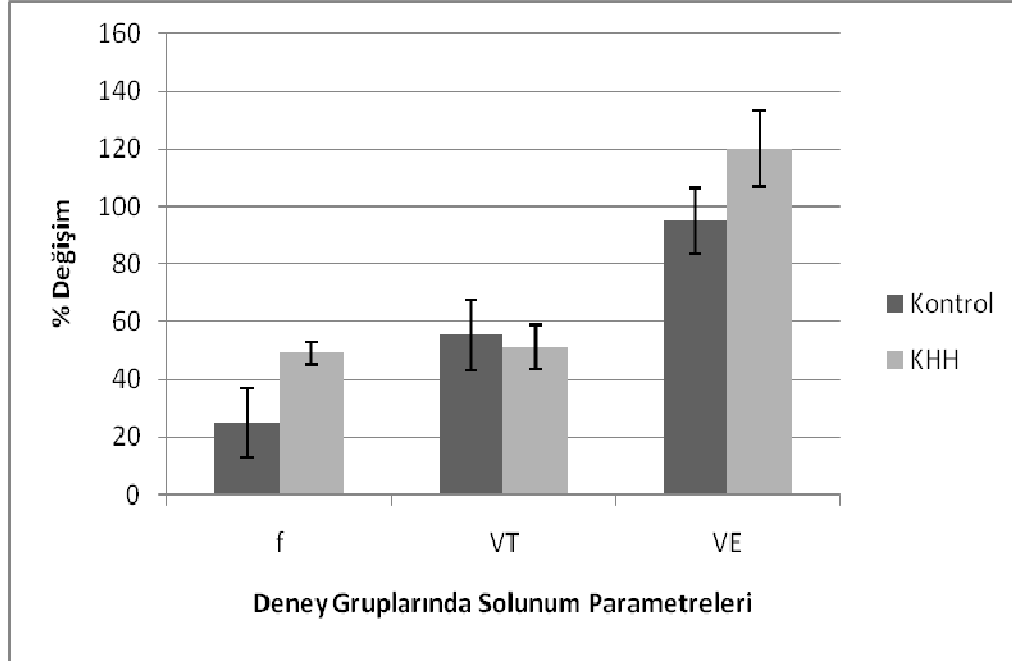
Tablo 4-3: Kontrol ve KHH gruplarında, belirtilen deney fazlarında ölçülen solunum frekansı (f_R), soluk hacmi (V_T), solunum dakika hacmi (V_E) değerleri. Değerler ortalama $\pm$ S.E. olarak verilmiştir.

Deney Gurubu ve Deney Fazları	f _R (min ⁻¹)	V _T (ml. BTPS)	V _E (ml. Min ⁻¹ BTPS)
KONTROL GRUBU (n=6)			
Hava	23,0 $\pm$ 1,8	26,6 $\pm$ 1,6	625,2 $\pm$ 33,6
Akut Hipoksi (%8 O ₂ -%92 N ₂)	34,7 $\pm$ 1,4*	39,4 $\pm$ 1,8*	1361,7 $\pm$ 59,1*
KHH GRUBU (n=7)			
Hava	33,6 $\pm$ 2,4	23,3 $\pm$ 1,3	765,7 $\pm$ 25,1
Akut Hipoksi (%8 O ₂ -%92 N ₂)	41,6 $\pm$ 2,1*	36,0 $\pm$ 2,0*	1486,3 $\pm$ 93,1*

n deney hayvanı sayısı,

* akut hipoksi cevabın hava fazına oranla grup içi istatistiksel anlamlılığı belirtmektedir.

*p<0,05.



Şekil 4-5: Kontrol ve KHH gruplarında akut hipoksi maruziyeti esnasında solunum parametrelerinde gözlenen yüzde değişimleri.

Dikey çizgiler ortalamanın standart hata (S.E.) sını belirtir.

4.2.3. Kan Gazı değişimleri

Kontrol grubu deney hayvanlarının akut hipoksi öncesi ortalama arteriyel kan pH (pH) ($7,3 \pm 0,02$), ortalama arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2) ($34,2 \pm 2,4$ mmHg) ortalama arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PO_2) ($84,1 \pm 3,3$ mmHg) ve ortalama oksijen saturasyon (SO_2) ($\% 100 \pm 0,5$) değerleri ile akut hipoksik gaz karışımı solumaları sırasındaki pH ($7,4 \pm 0,02$ $\% 0,9 \pm 0,2$, $p < 0,05$), PCO_2 ($28,7 \pm 1,4$ mmHg $\% 15,7 \pm 2,7$, $p < 0,05$) PO_2 ($24,1 \pm 1,4$ mmHg; $\% 71,4,1 \pm 0,42$ $p < 0,05$) ve SO_2 ($\% 46,8 \pm 3,1$; $\% 54,8 \pm 2,6$, $p < 0,05$) değerleri karşılaştırıldığında, arteriyel pH değerinde anlamlı yükselme gözlenmiş, diğer tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olduğu saptanmıştır. (Tablo 4.4)

KHH grubu deney hayvanlarının akut hipoksi öncesi ortalama arteriyel kan pH (pH) ($7,3 \pm 0,02$), ortalama arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2) ($36,4 \pm 1,4$ mmHg) ortalama arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PO_2) ($79,4 \pm 3,3$ mmHg) ve ortalama oksijen saturasyon (SO_2) ($\% 94,8 \pm 2,9$) değerleri ile akut hipoksik gaz karışımı solumaları sırasındaki pH ($7,4 \pm 0,04$ $\% 1,7 \pm 0,5$, $p < 0,05$), PCO_2 ($25,2 \pm 2,1$ mmHg; $\% 29,9 \pm 7$, $p < 0,05$), PO_2 ($32,7 \pm 1,1$ mmHg; $\% 58,4 \pm 2,21$, $p < 0,05$) ve SO_2 (

% 46,8 $\pm$ 3,1; %39,6 $\pm$ 6, p<0,05) değerleri karşılaştırıldığında, arteriyel pH değerinde anlamlı yukselme gözlenmiş, diğer tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler olduğu saptanmıştır. (Tablo 4.4)

Tablo 4-4: Kontrol ve KHH gruplarında, belirtilen deney fazlarında ölçülen arteriyel pH, PO₂, PCO₂ ve SO₂ değerleri. Değerler ortalama $\pm$ S.E. olarak verilmiştir.

Deney Gurubu ve Deney Fazları	pH	PCO ₂ (mmHg)	PO ₂ (mmHg)	SO ₂ (%)
KONTROL GRUBU (n=6)				
Hava	7,3 $\pm$ 0,02	34,2 $\pm$ 2,4	84,1 $\pm$ 3,3	100 $\pm$ 0,5
Akut Hipoksi (%8 O ₂ -%92 N ₂)	7,4 $\pm$ 0,02*	28,7 $\pm$ 1,4*	24,1 $\pm$ 1,4*	46,8 $\pm$ 3,1*
KHH GRUBU (n=7)				
Hava	7,3 $\pm$ 0,02	36,4 $\pm$ 1,4	79,4 $\pm$ 3,3	94,8 $\pm$ 2,9
Akut Hipoksi (%8 O ₂ -%92 N ₂)	7,4 $\pm$ 0,04*	25,2 $\pm$ 2,1*	32,7 $\pm$ 1,1*	58,0 $\pm$ 6,8*

n deney hayvanı sayısı,

* akut hipoksi cevabın hava fazına oranla grup içi istatistiksel anlamlılığı belirtmektedir.

*p<0,05.

4.3. Kontrol ve KHH gruplarda akut siklik aralıklı hipoksinin etkileri;

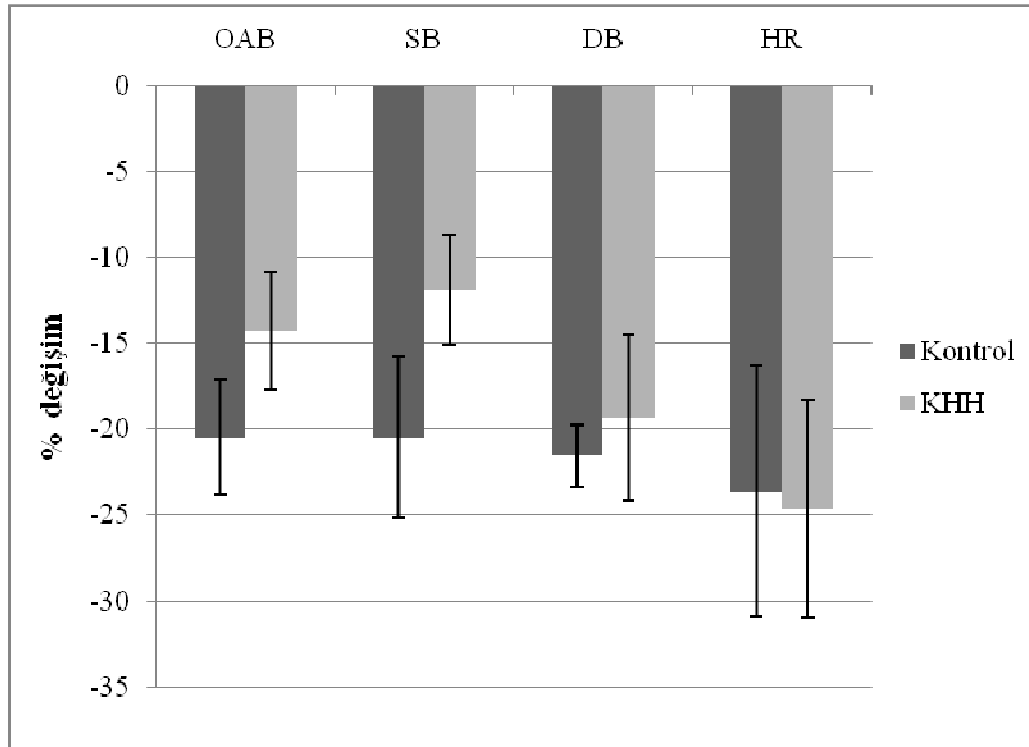
4.3.1. Kardiyovasküler etkileri:

Kontrol grup ve KHH grup deney hayvanlarına 2 saat süre ile akut aralıklı siklik hipoksi protokolü (1 dak. Hipoksi (%8 O₂-%92 N₂), 5 dak. Normoksi (Oda havası), 20 kez) uygulanarak kardiyovasküler yanıtlar değerlendirildi.

Kontrol grubu deney hayvanlarının akut aralıklı siklik hipoksi öncesi OAB (76,2 $\pm$ 3,3 mmHg), SB (88,9 $\pm$ 4,1 mmHg), DB (64,5 $\pm$ 2,9 mmHg) ve KH (263,3 $\pm$ 4,1 min⁻¹) değerleri ile akut aralıklı siklik hipoksi maruziyeti sonundaki OAB (61,1 $\pm$ 5,1 mmHg; % 20,50 $\pm$ 3,34), SB (71,5 $\pm$ 7,3 mmHg; % 20,49 $\pm$ 4,67), DB (50,8 $\pm$ 3,2 mmHg; % 21,56 $\pm$ 1,81) ve KH (200,3 $\pm$ 17,5 min⁻¹; % 23,62 $\pm$ 7,29) değerleri karşılaştırıldığında, OAB (p<0,05), SB (p<0,05), DB (p<0,05), ve KH (p<0,05) değerlerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır(Tablo 4.1; şekil 4.6).

Kontrol grubuna benzer şekilde KHH' ye maruz bırakılan deney hayvanlarının akut aralıklı siklik hipoksi öncesi OAB ($86,1 \pm 1,7$ mmHg), SB ($95,9 \pm 2,1$ mmHg), DB ($76,9 \pm 2,5$ mmHg) ve KH ($279,3 \pm 18,3$ min⁻¹) değerleri ile akut aralıklı siklik hipoksi uygulaması sonucundaki OAB ($73,9 \pm 3,7$ mmHg; % $14,28 \pm 3,42$, $p < 0,05$), SB ($84,4 \pm 3,2$ mmHg; % $11,90 \pm 3,20$, $p < 0,05$), DB ($62,5 \pm 5,3$ mmHg; % $19,35 \pm 4,80$, $p < 0,05$) ve KH ($205,8 \pm 12,5$ min⁻¹; % $24,67 \pm 6,36$, $p < 0,05$) değerleri karşılaştırıldığında OAB ($p < 0,05$), SB ($p < 0,05$), DB ($p < 0,05$), ve KH ($p < 0,05$) değerlerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (Tablo 4.1; şekil 4.6).

Kontrol grubu ve KHH grubu deney hayvanlarının akut aralıklı siklik hipoksiye verdikleri OAB, SB, DB ve KH cevaplarının % değişimleri karşılaştırıldığında ise her iki grubun cevapları arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır. (Şekil 4.6)



Şekil 4-6: Kontrol ve KHH gruplarında akut aralıklı hipoksi sonunda kardiyovasküler parametrelerinde gözlenen yüzde değişimler.

Dikey çizgiler ortalamanın standart hata (S.E.) sını belirtir.

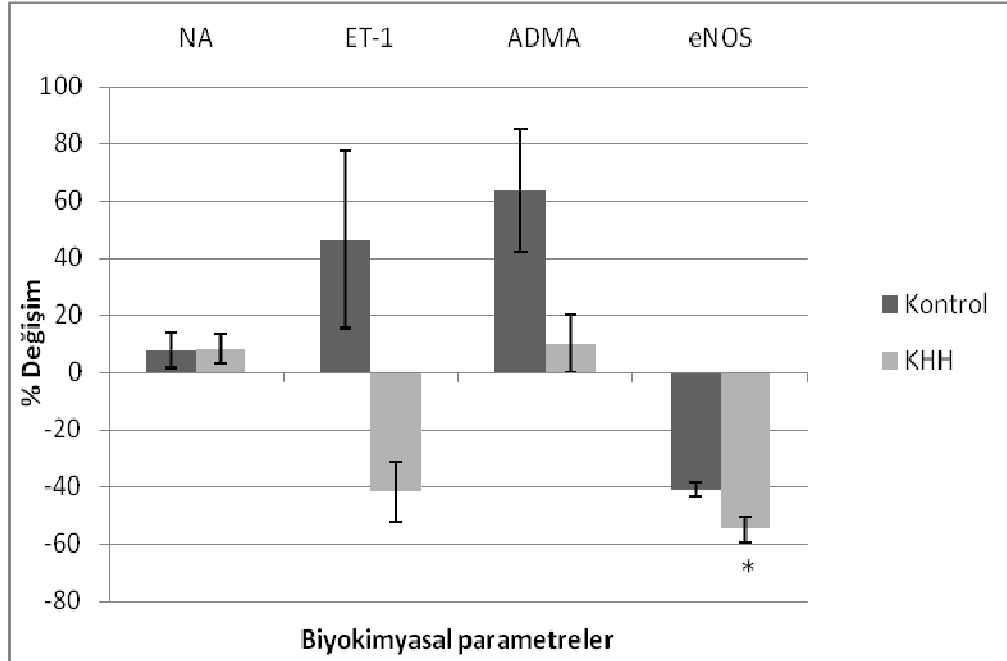
4.3.2. Noradrenalin (NA), Endotelin -1 (ET-1), Asimetrik Dimetilarginin (ADMA) ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) üzerine etkileri:

Kontrol grup ve KHH grup deney hayvanlarının 2 saat süre ile akut aralıklı siklik hipoksi protokolü (1 dak. Hipoksi (%8 O₂-%92 N₂), 5 dak. Normoksi (Oda havası), 20 kez) uygulandıktan sonra kardiyovasküler parametrelerin değişim nedenlerini açıklayabilmek için plazma noradrenalin (NA), endotelin-1 (ET-1), asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) seviyeleri ölçülerek etkileri değerlendirildi. (Tablo 4.2)

Kontrol grubu deney hayvanlarının akut aralıklı siklik hipoksi öncesi NA (110,7 ± 6,1 pg/ml), ET-1 (17,9 ± 7,6 pg/ml), ADMA (10,8 ± 1,6 nmol/ml) ve eNOS (1,1 ± 0,5 pg/ml) seviyeleri ile akut aralıklı siklik hipoksi sonrası NA (117,5 ± 1,7 pg/ml; % 7,76 ± 6,04), ET-1 (19,8 ± 5,9 pg/ml; % 46,54 ± 31,26), ADMA (16,1 ± 0,4 nmol/ml; % 63,86 ± 21,51) ve (eNOS) (0,6 ± 0,2 pg/ml; % 40,73 ± 2,57) seviyeleri karşılaştırıldığında, ADMA (p<0,05) nın anlamlı olarak arttığı, eNOS (p<0,05) miktarının ise anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Buna karşın NA ve ET-1 seviyelerinin ise anlamlı bir değişim göstermediği belirlenmiştir. (Tablo 4.2; şekil 4.7)

KHH grubu deney hayvanlarının akut aralıklı siklik hipoksi maruziyeti sonrası NA (123,1 ± 7,2 pg/ml), ET-1 (34,3 ± 9,5 pg/ml), ADMA (17,9 ± 0,6 nmol/ml) ve eNOS (1,4 ± 0,1 pg/ml) değerleri ile akut aralıklı siklik hipoksi sonrası NA (131,7 ± 3,5 pg/ml; % 8,46 ± 5,03), ET-1 (15,9 ± 2,8 mmHg; % 41,60 ± 10,58), ADMA (19,6 ± 1,9 nmol/ml; % 9,99 ± 10,00) ve eNOS (0,6 ± 0,1 pg/ml; % 54,93 ± 4,55) değerleri karşılaştırıldığında, ET-1 (p<0,05) ve eNOS (p<0,05) seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı, buna karşın NA ve ADMA seviyelerinin ise anlamlı bir değişim göstermediği belirlenmiştir (Tablo 4.2; şekil 4.7).

Kontrol grubu ve KHH grubu deney hayvanlarında akut aralıklı siklik hipoksinin plazma NA, ET-1, ADMA ve eNOS seviyeleri üzerine etkilerinin % değişimleri karşılaştırıldığında, KHH grubu deney hayvanlarının eNOS % değişimindeki artış (% 54,93 ± 4,55, p<0,05) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 4.7).



Şekil 4-7: Kontrol ve KHH gruplarında akut aralıklı hipoksi sonunda NA, ET-1, ADMA ve eNOS seviyelerinde gözlenen yüzde değişimler.

Dikey çizgiler ortalamanın standart hata (S.E.) sın; * işareti gruplar arası anlamlılığı ifade eder. *p<0,05.

5. TARTIŞMA

Kronik Hipobarik Hipoksi (KHH) grubu tavşanlarda, kronik hipoksiye bağlı hipertansiyon oluşturmak amacı ile 30 gün süresince düşük basınç kamerasında hipobarik hipoksi (390 mmHg) protokolü uygulandı. KHH grubundaki deney hayvanlarında hematokrit, ortalama arteriyel basınç (OAB), sistolik basınç (SB), diyastolik basınç (DB) ve kalp hızı (KH) değerleri kontrol grubundaki aynı parametreler ile karşılaştırıldığında KHH grubunda; OAB, SB, DB ve Hematokrit değerlerinde anlamlı artışlar gözlenirken KH değerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. KHH grubundaki deney hayvanlarında OAB, SB ve DB değerlerinde gözlenen anlamlı artışlar uyguladığımız hipobarik hipoksi protokolünün tavşanlarda da hipertansiyon oluşturduğunu göstermiştir. Literatürde daha önce tavşanlarda kronik hipobarik hipoksiye bağlı hipertansiyon modeline rastlanmamıştır, sadece ratlarda böyle bir modele rastlanmıştır (*Vaziri ve Wang 1996*).

İnsanlar üzerinde yapılan birçok araştırmada, kronik hipobarik hipoksinin kan basıncı üzerinde değişik etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Normal yaşıntılarını deniz seviyesinde sürdüren ancak 5260 m yükseklikte 4 (*Hansen ve ark. 2003*) ile 9 (*Calbet JA. 2003*) hafta boyunca ikamet eden insanlarda yapılan çalışmalarda kan basıncında kalıcı bir artış olduğu ve bu artışın sempatik aktivite artması nedeniyle olduğu dolaşımdaki katekolamin seviyesinde, özellikle noradrenalin miktarındaki artma ile gösterilmiştir ayrıca bu çalışmada vasküler iletkenlikte azalma olması da sempatik aktivite artmasını desteklemektedir.

Buna karşın, orta seviyeli yüksekliklerde yerleşik olarak yaşayan populasyonlarda, deniz seviyesinde yaşayanlara oranla kan basınçlarının 10-15 mmHg daha az ve yaşlılığa bağımlı olarak gelişen kan basıncı artışının daha yavaş geliştiği belirtilmektedir (*Martcorena E 1969*). Orta seviyeli yüksekliklerde yaşayan populasyonlarda hipertansiyon ve iskemik kalp hastalıkları prevalansının daha düşük olduğu ve oluşan klinik manifestasyonların daha ılımlı olduğu bildirilmektedir. (*Ruiz ve Penaloza, Mortimer ve ark (1977)*). Diğer taraftan 1600 m yüksekliğe uyan düşük basınç kamerasında tutulan hipertansiyon hastalarının %73 ünde arteriyel basınçta düşüş olduğu (*Badalov GA. 1981*) ve düşük yüksek irtifanın hipotansif etki gösterdiği ve bu

etkisinin ise sempato-adrenal ve renin angiotensin sisteminin baskılanması nedeniyle ortaya çıkabileceği üzerinde durulmaktadır (*Aliev MA. 1966*).

Gerek bizim gerekse bazı araştırmacıların bulgularına göre (*Hansen ve Sander 2003*) çok yüksek irtifa seviyesine uyan (3500-5500 m) kronik hipoksi uygulamalarında kan basıncı değerleri artarken, daha düşük irtifa seviyelerine uyan (1500-3000m) kronik hipoksi maruziyetleri kan basıncını azaltıcı etki ortaya çıkarabilmektedir.

Diğer taraftan kronik hipoksiye bağlı hipertansiyonun mekanizması da tam olarak bilinmemektedir. Kronik hipoksiye maruziyet gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında çeşitli adaptasyon cevaplarının ortaya çıkmasına neden olur. Organizma tarafından kronik hipoksiye maruziyet ile geliştirilen yanıtlarda HIF-1 aracılıklı düzenleme mekanizmaları önemli rol oynar (*Semenza GL. 2000*). Kronik hipoksinin HIF-1 aracılıklı gen aktivasyonu yolu ile eritropoetin sentezini arttırdığı ve eritrosit sayısında artışa neden olarak hematokrit değerini artırdığı bilinmektedir. Nitekim bizim çalışmamızda da KHH grubundaki tavşanlarda hematokrit değeri anlamlı olarak artmıştır. Kronik hipoksiye bağlı kan basıncı artışında, eritrosit sayısı, kan volümü artışının ve viskozite artışının önemli olduğu ileri sürülmektedir (*Vaziri ve Wang 1996*). Bilindiği gibi hematokrit değerindeki artma kan viskozitesini artıran önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle kronik hipobarik hipoksiye bağlı kan basıncı artışında hematokrit artması ve buna bağlı viskozite artışı etkili olabilir. Ancak *Vaziri ve Wang (1996)* flebotomi uygulayarak hematokrit değerlerini sabit tuttıkları sıçanlara hipobarik hipoksi uygulamasının yine kan basıncını yükselttiğini göstermişlerdir. Bu gözleme dayanarak tavşanlarda hipobarik hipoksi ile oluşturulan hipertansiyon üzerinde hematokrit değerindeki artmanın etken olmadığı söylenebilir. Ancak biz çalışmamızda flebotomi uygulamadığımız için hematokrit değerindeki artmanın etkili olmadığı konusunda yorum yapamıyoruz. Diğer taraftan kronik hipokside gerek hematokrit artışına gerekse fibrinojen artışına (*Nakanishi ve ark. 1999*) bağlı viskozite artışı bilinmektedir. Bu nedenle bu tip hipertansiyon oluşumunda vizkozite artması etkili olabilir.

Diğer taraftan hipoksinin kan basıncını artırıcı etkisinde gerek sempatik aktivite gerekse vasküler tonusu etkileyen maddelerin değişimi de etken olabilir. Bu nedenle çalışmamızda, sempatik aktivite göstergesi olarak NA ayrıca önemli vazokonstriktör madde olan ET-1 ve yine önemli vazodilatator olan nitrik oksit (NO)'in damar

endotelindeki sentezinden sorumlu enzim olan eNOS ve endojen NOS inhibitörü olan ADMA seviyelerine bakıldı. KHH grubunda NA, ET-1 ve ADMA değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ancak bu artışlardan sadece ADMA değerindeki artmanın istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği saptanmıştır. Deneysel olarak yapılan çalışmalarda hipoksinin sempatik aktivite üzerindeki etkisinin hipoksinin derinliği ve süresi ile değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir. Akut orta dereceli (FIO_2 %10,5) hipoksi maruziyetinin adrenal medullayı stimüle ederken sempatik sinir sistemini baskılayabileceği, ancak hipoksiye maruziyetin uzaması durumunda, kronik hipokside sempatik sinir sisteminin de stimule olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca daha derin (FIO_2 %7,5) hipoksi maruziyetinin akut dönemde de sempatik sinir sistem aktivitesini arttırabileceği üzerinde durulmaktadır (*Johnson ve ark.1983*). Diğer taraftan *Henley ve Bellush (2003)* 4-5 haftalık SHR leri 21 gün boyunca 3700 m yüksekliğe uyan hipoksiye maruz bıraktıklarında, kronik hipoksinin hipotalamus, beyinsapı ve frontal korteks gibi beyin bölgelerinde SHR lere özgü yüksek NA seviyesini azaltıcı etki yaptığını ileri sürmüşlerdir ve bunu merkezi noradrenerjik aktivitenin azalması olarak nitelemişlerdir. Bu durumda kronik hipoksinin santral ve periferik etkilerinin farklı olduğu söylenebilir. Ayrıca sinir sonlanmalarından NA salınımı üzerine NO sentezinin de etkili olduğu ancak bu etkinin farklılıklar gösterdiği belirtilmektedir. Bazı çalışmacılar, NO salınımının, hücre içi Ca^{+2} miktarını arttırarak sinir sonlanmalarından stimülasyon bağımlı NA salınımını artırdığı (*Yamamoto ve ark. 1993*) ve NOS blokajının ise NA salınımını azalttığını belirtirken (*Chen ve Schofield 1995*), bazı araştırmacılar ise endotel hücrelerden salınan NO nun kan damarlarını inerve eden sempatik sonlanmalarda NA salınımını inhibe ettiğini ileri sürmektedirler (*Cohen ve Weisbrod 1988, Greenberg ve ark. 1989*). Bu durumda kan damarlarını inerve eden sempatik sinirler üzerine dolayısı ile plazma noradrenalin seviyesine hipoksinin şiddeti ve süresi etkili olduğu gibi hipoksiye cevaplarda en önemli değişkenlerden olan NO da sempatik noradrenalin seviyesi üzerine farklı etkiler oluşturabilmektedir. Bulgularımızda KHH gruptaki deney hayvanlarında kontrol gruba göre plazma NA seviyelerinin yüksek olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği saptanmıştır. Bu durum, KHH grup tavşanlardaki endojen NOS inhibitörü ADMA seviyesindeki artış ile NO sentezinin ve buna bağlı NO azalması sonucu NA salınımının baskılanması ile gerçekleşmiş olabilir (*Yamamoto ve ark. 1993*).

Vasküler tonusu etkileyen önemli maddelerden biri de vazokonstriktör etkili bir madde olan ET-1 dir. Bu nedenle çalışmamızda kronik hipoksinin ET-1 üzerine etkisi araştırılmıştır. Bulgularımıza göre KHH grubunda ET-1 seviyesinin kontrol gruba göre yüksek olduğu ancak bu artışın anlamlılık göstermediği saptanmıştır. Nitekim kronik hipobarik hipoksida, plazma ET-1 seviyesinin kronik hipoksi periyodunun 2. gününden itibaren plazma ET-1 seviyesinin 3 kat arttığı ve pik yaptığı ancak daha sonra azalmaya başladığı, 7. günün ardından bazal seviyeye yaklaştığı ancak hipoksi süresince hiçbir zaman bazal seviyeye geri dönmediği belirtilmektedir (*Vaziri ve Wang 1996*). Diğer taraftan kronik hipoksi aracılıklı hipertansiyonun ET-1 reseptör antagonistleri ile engellenemediği belirtilmektedir (*Ni Z. ve ark. 1998*). Bilindiği gibi ET-1 vasküler tonusun artmasında ve hipertansiyon oluşumunda önemli bir değişkendir ancak kronik hipoksiye bağlı hipertansiyon oluşumundaki etkisi ile ilgili az sayıdaki çalışmalarda kronik hipoksi süresince miktarında dalgalanmalar olduğu ve 7 günden sonra azaldığı ancak yine de bazal seviyenin üstünde olduğu bulgusu bizim bulgumuzu destekler niteliktedir. Çünkü bizim çalışmamızda da KHH grubunda 30 günlük sürenin sonunda ET-1 anlamlılık göstermese de yüksektir. Ancak çalışmamızda bireysel değişime bakamadık. Kronik hipoksinin etkisini KHH grubunda ve kontrol gruptaki hayvanlarda ET-1 seviyelerini ölçerek karşılaştırdık. Kontrol ve KHH grubundaki deney hayvanlarının bazal ET-1 seviyesi farklılıkları kronik hipoksida ET-1 seviyesindeki artışın anlamlı olmamasında etkili olabilir.

Nitrik oksitin (NO) vasküler tonusun devamlılığında ve arteriyel kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (*Moscada ve Higgs 1995*). Ayrıca NOS blokajı ile hipertansiyon oluşturulduğu bilinmektedir (*Ribeiro ve ark. 1992*). *Ni Z. ve ark. (1998)* sıçanlarda kronik hipoksiye bağlı hipertansiyon oluşumunda NO metabolizmasındaki değişiklikleri araştırmışlar, bu araştırmacılar çalışmalarında, renal ve sistemik NO üretiminin göstergesi olarak, idrarla atılan NO metabolitlerini ölçmüşlerdir. Hipoksi periyodunun hemen başında idrarla atılan NO metabolitlerinde ani bir azalma olduğu ardından yavaş yavaş bazal seviyeye dönüş olduğu ileri sürülmüştür. NOS substratı olan L-arginin takviyesi ise kronik hipoksinin hipertansiyon oluşturma yönündeki etkisini ortadan kaldırmıştır. Bu durum sıçanlarda kronik hipoksi ile oluşturulan hipertansiyon modelinde NO üretimindeki baskılanmanın önemine işaret etmektedir. Biz de çalışmamızda tavşanlarda kronik hipobarik hipoksida endojen NOS inhibitörü olan ADMA'nın ne yönde değiştiğini ve ADMA ile kronik hipoksiye bağlı

hipertansiyon arasındaki ilişkiyi belirlemek istedik. Bulgularımıza göre; KHH grubundaki deney hayvanlarında kontrol grubu deney hayvanlarına göre ADMA seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda ADMA ile hipertansiyon arasında direkt bir ilişki olduğu ve ADMA'nın hipertansiyonda yüksek olduğu (*Surdacki A. ve ark.1999*) üzerinde durulmaktadır. Ancak kronik hipobarik hipokside plazma ADMA seviyesi ile ilgili bir yayına rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda kronik hipoksi tavşanlarda ADMA seviyesini artırmıştır. ADMA, endojen NOS inhibitörü olması nedeniyle NO düzeyini azaltarak kronik hipoksiye bağlı hipertansiyon oluşumunda etkili olabilir (*Ni Z. ve ark. 1998*). Bu nedenle çalışmamızda eNOS seviyesine bakıldı. Bulgularımızda KHH grup tavşanlar ile kontrol grup tavşanların plazma eNOS seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Belkide kronik hipoksi ve buna bağlı ADMA artışı diğer NOS izoformlarını etkileyerek veya eNOS enzim aktivitesini etkileyerek etkisini ortaya çıkarabilir. Nitekim literatürde kronik hipoksinin NOS enzimi üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler çelişkilidir. *Fike ve ark. (1998)*, yeni doğan domuz yavrularına uygulanan 10-12 günlük kronik hipoksinin akciğer dokusunda eNOS düzeyini azalttığını, *Le Cras ve ark (1996)* ise 3 haftalık kronik hipoksinin sıçan akciğer dokusunda eNOS gen ekspresyonunu arttırdığını belirtmektedir. Yine *Shi Y. ve ark. (2002)* kronik hipoksinin eNOS aracılıklı NO salınımını arttırdığını belirtmektedirler. Ayrıca literatürde bizim uyguladığımız seviye ve sürede hipoksi uygulamasında eNOS ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır. Ancak bizim bulgularımıza göre 30 gün-günde 22 saatlik hipoksi (390 mmHg) ADMA konsantrasyonunu artırırken eNOS konsantrasyonunu etkilememiş ancak bu enzimin aktivitesinde azalmaya neden olarak etkisini oluşturabilir. Bu çalışmada enzim aktivitesine bakılmadığı için ilerideki çalışmalarımızda enzim aktivitesine bakılarak daha kesin yorumlar yapılabilir.

Bulgularımıza göre sonuç olarak, tavşanlarda kronik hipobarik hipoksiye bağlı hipertansiyon oluşumunda ; ADMA artışı dikkati çekmektedir bu nedenle ADMA' ya bağlı NO değişiminin etkili olduğu bunun yanı sıra ET-1 ve sempatik aktivite değişikliklerinin (noradrenalin) ve viskozitenin gözardı edilemeyeceği bir gerçektir. Ancak kronik hipoksiye bağlı hipertansiyon oluşum mekanizmaları ile ilgili daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır. Biz bu metotla ilk olarak tavşanlarda kronik hipoksiye bağlı hipertansiyon oluşumunu ve bu tip hipertansiyonun oluşumunda ADMA'nın etkili olduğunu gösterdik.

Kronik hipobarik hipoksiye maruz bırakılan tavşanların kalp hızı değerleri kontrol grup tavşanların kalp hızı değerleri ile karşılaştırıldığında, kalp hızlarının iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır.

Kontrol ve KHH grubunda akut hipoksiye kan basıncı yanıtlarına bakıldığında; kontrol grupta kan basıncı değerleri artarken KHH grubunda kan basıncı değerleri anlamlı olarak azalma göstermiştir. Kontrol grupta akut hipoksida kan basıncının artması hipoksinin sempatik aktiviteyi artırıcı etkisinin damarlar üzerindeki lokal dilatör etkisine baskın gelmesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır. (Yelmen NK. 2004)

Hipertansiyon hastalarında yapılan çalışmalarda ise akut hipoksida kan basıncında değişiklikler gözlenmektedir. Bazı çalışmalar akut hipoksik maruziyetin kan basıncını yükselttiğini (Palatini ve ark, 1989, Savonitto ve ark. 1992., Roarch ve ark. 1995) bir kısmı ise kan basıncındaki değişimlerin istatistiksel anlamlılık ifade etmeyecek kadar küçük olduğunu belirtmektedir (Somers ve ark. 1988). Savonitto ve ark. 1370 m den 3460 m yüksekliğe çıkıldığında sistolik kan basıncında artış (154 ± 18 mmHg dan 168 ± 17 mmHg) olduğunu göstermiştir. Yine Wu ve ark.(2007) 3486 m ile 5072 m yükseklikler arasında sistolik basıncın 154 ± 18 mmHg dan 168 ± 17 mmHg ya yükseldiğini gösterilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grup tavşanların akut hipoksiye verdikleri kan basıncı ve solunum yanıtları kimorefleks aracılıklı oluşturulan normal fizyolojik yanıtlardır. Ancak KHH grup tavşanlar solunum cevabı olarak kontrol grupla paralel yanıtlar vermiştir. Bu durum birçok çalışmada belirtilen ve gerek esansiyel hipertansiyon hastalarında (Habeck JO. 1991, Somers VK ve ark 1988) gerekse SHR lerde belirtilen kimoreseptör aracılıklı artmış sempatik sinirsel duyarlılık ve aktivitenin (Ohta ve Talman 1995) çalışmamızda kronik hipobarik hipoksi ile oluşturulan hipertansiyonda oluşmadığını göstermektedir. Çünkü her iki grupta akut hipoksiye verilen solunum cevaplarının benzer olması periferik kimoreseptör duyarlılığın etkilenmediğini göstermektedir. Buna karşın KHH grubunda akut hipoksida kan basıncında azalma olması, periferik kimoreseptörlerden giden uyarıya vazomotor merkezlerin cevapsızlığı veya efferent uyarıya (sempatik uyarı) vasküler cevapsızlık nedeniyle ve/veya akut hipoksinin vasküler yatak üzerindeki direkt vazodilatör etkisinin, sempatik aktivitenin vasküler direnci artırıcı etkisine baskın olmasından kaynaklanabilir. Nitekim 3700-1520 m ye uyan hipoksik maruziyet sonucu SHR lerden elde edilen torasik arter kesitlerinin

fenilefrin'e daha duyarsız oldukları gösterilmiştir (*Henley ve Tucker 1986*). Bizim çalışmamızda da KHH grupta ADMA artışı NO miktarını azaltarak NA salınımında azalma yolu ile (*Yamamoto ve ark. 1993*) vazokonstriksiyonu engelleyerek KHH grubunda akut hipokside kan basıncı azaltmış olabilir.

Yoğun egzersiz, hava seyahatleri ve yeni doğanların uykusu gibi fizyolojik durumların yanında obstrüktif uyku apne sendromu (OSA), astım, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları gibi patolojik durumlarda aralıklı hipoksi maruziyeti gerçekleşebilir. Özellikle OSA milyonlarca kişiyi etkileyen ve hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, kardiyak aritmi, inme gibi birçok kardiyovasküler hastalığın risk faktörü olarak görülmektedir. OSA' da ortaya ortaya çıkan birçok kardiyovasküler bozukluktan kronik aralıklı hipoksinin sorumlu olduğu belirtilmektedir. Buna karşın son yıllarda özellikle Rus araştırmacılar tarafından yapılan bazı klinik ve preklinik çalışmalarda farklı aralıklı hipoksi uygulamalarının koruyucu ve tedavi edici yönlerinden bahsedilmektedir. Bu çalışmalar daha çok 4000-5000 m yüksekliğe eşdeğer hipoksik koşulların günde 1 saat veya daha fazla, 3 -12 hafta kadar uygulanması ile gerçekleşmektedir. Bir çalışmada hipertansif hastalara uygulanan aralıklı hipoksi protokolünün antihipertansif etkisi olduğu bildirilmiştir (*Serebrovskaya ve ark. 2008*). Biz de tavşanlarda kan basıncı üzerine hipoksinin terapik etkisi olup olmadığını ve varsa bu etkinin mekanizmasını araştırmak istedik. Bu nedenle gerek kontrol grup (normotansif) gerekse KHH grubundaki hipertansif tavşanlarda kan basıncı ve kalp hızı değerleri üzerine akut siklik aralıklı hipoksi (2 saat) uyguladık. Çalışmamızda kontrol grubundaki (normotansif) tavşanlara 2 saatlik siklik aralıklı hipoksi uygulaması sonunda OAB, SB, DB ve KH gibi kardiyovasküler parametrelerde azalma olduğu gözlenmiştir. Akut siklik aralıklı hipoksi uygulamasının KHH grubundaki hipertansif tavşanlarda da aynı etkiyi gösterdiği, OAB, SB, DB ve KH'nı azaltıcı etki oluşturduğu saptanmıştır. Bulgularımıza göre akut siklik aralıklı hipoksi hem normotansif hemde hipertansif tavşanlarda kan basıncını ve kalp hızını azaltıcı etki göstermektedir. Bu bulgumuz hipertansif hastalarda yapılan günde 30 dak. süreli 10 günlük çalışmayı destekler niteliktedir. Biz çalışmamızda bir gün günde 20 kez kısa süreli siklik aralıklı hipoksi uygulamasının hem kan basıncı hem de kalp hızı üzerine azaltıcı etkisinin olduğunu gösterdik. Bilindiği gibi hipoksi organizma ve dokular için bir strestir. Ancak aralıklı hipokside tekrarlanan hipoksi ve reoksijenasyon fazları nedeniyle hipoksik streslerle karşılaşmalar tekrarlanmaktadır. Aralıklı hipoksinin pozitif etkilerinin ortaya çıkması

bir stresin diğ er bir strese diren   sağlaması temeline dayanmaktadır (*Neubauer JA. (2001).*

Bu konu ile ilgili çalışmaların olmaması nedeniyle akut aralıklı hipoksinin anti hipertansif etkisi ve mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak sempatik aktivasyon hipertansiyon oluşumunda  onemli nedenlerden biridir. OSA yı taklit eden birçok kronik aralıklı hipoksi modelinde ve SHR lerde sempatik aktivite y uksekliği gösterilmiştir (*Fletcher EC. 2001*). Diğer taraftan farklı hipoksi protokolleri ile sıçanlarda gerek bazal gerekse stress kaynaklı sempatik aktivitenin azaltılabildiği belirtilmiştir (*Melin A. 2003*). Bu nedenle bizim uyguladığımız akut siklik aralıklı hipoksi sempatik aktiviteyi azaltarak kan basıncını azaltabilir düşüncesiyle sempatik aktivite göstergesi olarak plazmada noradrenalin düzeyine bakılmıştır. Ancak bulgularımıza göre gerek kontrol gerekse KHH grubu tavşanlarda akut siklik aralıklı hipoksi sonrasında noradrenalin düzeyinde anlamlı bir değişiklik oluşmamıştır. Bu nedenle aralıklı hipoksiye bağlı gelişen kan basıncı azalmasından sempatik aktivite artmasının sorumlu tutulamayacağı görülmektedir. *Dick ve ark. 2006* sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada akut aralıklı hipoksinin ((%8 O₂-%92 N₂) 5 dakika aralıklarla 45 sn hipoksi 10 tekrar) sempatik sinir aktivitesini artırdığını kan basıncını ise etkilemediğini göstermişler ancak plazma noradrenalin seviyesine bakmamışlardır. Bizim bulgularımızda ise her iki grup tavşanların kan basınçlarında belirgin azalma görülmekte ve bununla birlikte plazma NA seviyelerinde ise anlamlı değişiklik oluşmamaktadır.

Diğer taraftan uyguladığımız akut aralıklı hipoksi protokolü kalp hızında da azalmaya neden olmuştur. Bu bulgumuz akut aralıklı hipoksiye bağlı kan basıncı azalmasında parasempatik aktivite artmasının etkili olduğunu gösterir niteliktedir. Nitekim hipoksinin y uksek irtiya aklimatizasyon sırasında parasempatik aktiviteyi artırdığı ileri sürülmektedir(*Bernardi L ve ark. 2001*). Belki de akut aralıklı hipoksidede tekrarlanan hipoksik fazlar nedeniyle hipoksiye böyle bir adaptasyon gelişmiş olabilir. Aralıklı hipoksinin süresine ,tekrar sayısına ve şiddetine göre sempatik veya parasempatik etki baskın olabilir. Bizim uyguladığımız hipoksi protokolünde parasempatik aktivitenin daha baskın olduğu gözlenmektedir.

Diğer taraftan akut aralıklı hipoksi kontrol grupta; ET-1 değerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmazken plazma ADMA seviyesinde artmaya eNOS düzeyinde ise

azalmaya neden olmuştur. Gerek ADMA yüksekliği gerekse eNOS azalması plazma NO düzeyi azalmasını gösterebilir. Fakat biz çalışmamızda NO tayin etmedik .NO azalsa bile biyoyararlığı artabilir. Vasküler tonusun belirlenmesinde NO biyoyararlılığının daha önemli olduğu üzerinde durulmaktadır (*Manukhina EB. ve ark. 2006*). KHH grubunda bulunan tavşanlara akut aralıklı hipoksi uygulaması; ET-1 değerinde anlamlı azalmaya neden olurken ADMA seviyesinde anlamlı bir değişim oluşturmadiğı oysa eNOS seviyesini azaltıcı etki oluşturduğu gözlenmiştir .Kontrol grubun aksine bu grupta vazokonstriktör bir madde olan ET-1'in azalması kan basıncı azalmasını destekler niteliktedir. Diğer taraftan kontrol gruptakine benzer şekilde eNOS seviyesinin azaldığı gözlenmiştir. Ancak NO düzeyini ve eNOS aktivitesini ölçmediğimiz için bu konuya açıklık getiremiyoruz. Yapılan bir çalışmada kronik aralıklı hipoksinin vasküler düz kaslarda NO salınımını arttırdığı (*Manukhina EB. ve ark. 1999*) ve SHR lerde sarkoplazmik retikuluma Ca^{+2} girişini güçlendirerek hücre içi Ca^{+2} artışını önlediği belirtilmiştir (*Cohen ve ark 1999*).

Birçok deneysel hipertansiyon modelinde ve esansiyel renovasküler hipertansiyonlu hastalarda endotel kaynaklı vazodilatasyonun bozulduğu bilinmektedir (*Lind ve ark. 2000*). Hipertansiyondaki NO yetersizliği yetersiz eNOS aktivitesinden kaynaklanabileceği gibi (*Newaz ve ark. 2003*), aşırı serbest radikal oluşumu ile NO biyoyararlılığının azalması ve/veya NO nun damar düz kas üzerine etkinliğinin azalması (*Giles TD. 2006*) ile gerçekleşebilir. Hipoksiye cevap olarak salınan kısa ömürlü bir mediyatör olan NO vasküler direncin belirlenmesinde anahtar rolü oynayabilir (*Le Cras ve ark. 1996*). Kronik Aralıklı hipoksinin NO sentezini düzenlediği ve gerek NO yetersizliğine karşı gerekse NO aşırı salınımına karşı koruyucu etki gösterebileceği belirtilmektedir. (*Manukhina EB. ve ark. 1999; 2006*). Ancak gerek normotansif gerekse kronik hipoksiye bağlı hipertansiyon üzerine akut aralıklı hipoksinin etkisinde ADMA,eNOS ve NO ölçümü ile ilgili bir yayına rastlamadık. Akut aralıklı hipoksinin kan basıncı üzerine depresif etkisinde NO' nun protektif etkisi konusunda daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır bu konuda yayına rastlanmamıştır. Sadece *Altay ve ark. (2004)* nın akut aralıklı hipoksinin serebrovasküler ve nöronal etkileri ile ilgili yaptıkları bir çalışmada akut aralıklı hipoksinin nNOS aracılıklı üretilen NO üzerinden proinflamatuvar etki gösterdiği ve bu etkinin güçlü bir oksidan olan peroksinitrit üzerinden gerçekleştiği, eNOS üzerinden ise antienflematuvar ve nöroprotektif etki gösterdiği şeklindedir.

Sonuç olarak bu çalışmada;

1- Tavşanlarda ilk kez kronik hipobarik hipoksi ile hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve kronik hipoksiye bağlı hipertansiyon oluşumunda endojen NOS inhibitörü ADMA artmasının etkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu kronik hipoksisi olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenmesinde ADMA'nın önemli bir parametre olduğunu göstermektedir.

2- Akut siklik aralıklı hipoksinin; hem normotansif hem de hipertansif tavşanlarda kan basıncı ve kalp hızı üzerine depresif etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgumuz akut aralıklı hipoksinin hipertansiyon üzerinde iyileştirici etki oluşturabileceğini göstermekte olup aralıklı hipoksi protokollerinin hipertansif hastalarda tedavi amaçlı kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Allahdadi KJ., Walker BR., Kanagy NL. (2005). Augmented endothelin vasoconstriction in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension* 45: 705–709.
- Altay T., Gonzales ER, Rark TS., Gidday JM. (2004). Cerebrovascular inflammation after brief episodic hypoxia: modulation by neuronal and endothelial nitric oxide synthase. *J Appl Physiol* 96: 1223-1230.
- Aliev MA. (1966) High altitude climate, its curative and pathogenic influence on hypertension depending on meteorological and helio-geophysical factors. *Kardiologiya* 6: 36–38
- Ambrosio G., Zweier JL., Duilio C., Kuppusamy P., Santoro G., Elia PP., Tritto I., Cirillo P., Condorelli M., Chiariello M. (1993). Evidence that mitochondrial respiration is a source of potentially toxic oxygen free radicals in intact rabbit hearts subjected to ischemia and reflow. *J Biol Chem* 268: 18532–18541.
- Arai H., Hori S., Aramori I., Ohkubo H., Nakanishi S. (1990). Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature*. 348: 730–732
- Asemu G., Neckar J., Szarszoi O., Papousek F., Ostadal B., Kolar F. (2000). Effects of adaptation to intermittent high altitude hypoxia on ischemic ventricular arrhythmias in rats. *Physiol Res* 49: 597-606.
- Bao G., Metreveli N., Li R., Taylor A., Fletcher EC. (1997). Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 83: 95–101.
- Badalov GA. (1981). Physiological and Clinical Problems of Adaptation to Hypoxia, Hypodynamia and Hyperthermia: Changes in some biochemical indices under moderate hypoxia. *Moscow: University of Peoples Friendship* 11:17–18, 1981
- Barton CH., Ni Z., Vaziri ND. (2003). Blood pressure response to hypoxia: Role of nitric oxide syntase. *Am J Hypertens* 16(12): 1043-1048.
- Bernardi L, Passino C, Serebrovskaya Z, Serebrovskaya T, Appenzeller O. (2001). Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia; effect of interval hypoxic training. *Eur Heart J* 22:879–886
- Berne RM., Levy NM, Koeppen BM., Shanton BA. (2008). *Physiology*. 5. Baskı. Mosby. (Öncü basımevi-Ankara)

- Böger RH. (2003). The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 59: 824-833.
- Böger RH., Ron ES., (2005). L-arginine improves vascular function by overcoming the deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev* 10(1): 14-23.
- Böger RH., Bode-Boger SM., Szuba A. (1998). Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-1847.
- Calbet JA. (2003). Chronic hypoxia increases blood pressure and noradrenaline spillover in healthy humans. *J Physiol.* 551: 379-386.
- Chen C., Schofield GG. (1995). Nitric oxide donors enhanced Ca^{2+} currents and blocked noradrenaline-induced Ca^{2+} current inhibition in rat sympathetic neurons. *J. Physiol.(Lond.)* 482: 521-531.
- Chen X., Kombian SB., Zidichouski JA., Pittman QJ. (1999). Dopamine depresses glutamatergic synaptic transmission in the rat parabrachial nucleus in vitro. *Neuroscience* 90: 457-468.
- Clozel M., Gray GA., Breu V., Löffler B., Osterwalder R. (1992). The endothelin ETB receptor mediates both vasodilatation and vasoconstriction in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 186: 867-873.
- Cohen RA., Weisbrod RM.(1988). Endothelium inhibits norepinephrine release from adrenergic nerves of rabbit carotid artery. *Am. J. Physiol.* 254: H871-H878.
- Cohen RA, Weisbrod RM, Gericke M, Yaghoubi M, Bierl C, Bolotina VM. (1999). Mechanism of nitric oxide-induced vasodilatation: refilling of intracellular stores by sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase and inhibition of store-operated Ca^{2+} influx. *Circ Res* 84:210-219
- Cooke JP. (2004). Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation* 109: 1813-1818.
- Coulet F., Nadaud S., Agrapart M., Soubrier F. (2003). Identification of hypoxia-response element in the human endothelial nitric oxide synthase gene promoter. *J Biol Chem* 278: 46230-46240.
- Cutler MJ., Swift NM., Keller DM., Wasmund WL., Burk JR., Smith ML. (2004). Periods of intermittent hypoxic apnea can alter chemoreflex control of sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H2054-H2060.

- Çengel A., Şahinarslan A. (2006) Nitric Oxide and cardiovascular system. *Anadolu kardiolog Derg* 6: 364-368.
- De Nucci G., Thomas R., D'Orleans Juste P., Antunes E., Walder C., Warner TD, Vane JR. (1988). Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci* 85: 9797–9800.
- Dick TE., Hsieh YH., Wang N., Prabhaker NR. (2006). Acute intermittent hypoxia increases both phrenic and sympathetic nerve activities in the rat. *Exp Physiol* 92: 87–97.
- Fike CD., Kaplowitz MR., Thomas CJ., Nelin LD. (1998). Chronic hypoxia decreases nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase in newborn pig lungs *Am. J. Physiol.* 274: L517–L526.
- Fletcher EC., Orolinova N., Bader M. (2002). Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the renin-angiotensin system. *J Appl Physiol* 92: 627–633.
- Fletcher EC. (2001). Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol* 90: 1600–1605
- Foster GE., Poulin MJ., Hanly PJ. (2006). Intermittent hypoxia and vascular function Implications for obstructive sleep apnea. *Exp Physiol* 92: 51-65.
- Ganong WF. (2003). Review of medical physiology. 21st. edition. U.S.A. Appleton & Lange.
- Gozal E., Shah ZA., Pequignot JM., Pequignot J., Sachleben LR., Czyzyk-Krzeska MF., Li RC., Guo SZ., Gozal D. (2005). Tyrosine hydroxylase expression and activity in the rat brain: differential regulation after long-term intermittent or sustained hypoxia. *J Appl Physiol* 99: 642–649.
- Giles TD. (2006). Aspects of nitric oxide in health and disease: a focus on hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens* 8(4): 2–16
- Greenberg S., Diecke FPJ., K. Tanaka P., Tanaka TP. (1989). The endothelium modulates adrenergic neurotransmission to canine pulmonary arteries and veins. *Eur. J. Pharmacol.* 162: 67-80.
- Greenberg HE., Sica AL., Scharf SM., Ruggiero DA. (1999). Expression of c-fos in the rat brainstem after chronic intermittent hypoxia. *Brain Res* 816: 638–645.
- Guyton AC., Hall JE. (2005). *Textbook of medical physiology*. 11th edititon . U.S.A. W.B. Saunders Company.

- Habeck JO. (1991). Peripheral arterial chemoreceptors and hypertension. *J Auton Nerv Syst.* 34: 1–7.
- Hackett P. (2001). High altitude and common medical conditions. In: High Altitude: An exploration of human adaptation. T.F. Hornbein and R.B. Schoene, eds. Marcel Dekker, New York: 839-885
- Halliwell B., Gutteridge JM. (1990). Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Meth Enzymol* 186: 1–85.
- Hampel V., Cornfield DN., Cowan NJ., Archer SL. (1995) Hypoxia potentiates nitric oxide synthesis and transiently increases systolic calcium levels in pulmonary artery endothelial cells. *Eur Respir J* 8: 515-522
- Hannon JP., Sudman DM. (1973). Basal metabolic and cardiovascular function of women during altitude acclimatization. *J Appl Physiol* 34: 471-477.
- Hansen J., Sander M. (2003). Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia. *J Physiol* 546: 921–929
- Haynes WG., Ferro CJ., OKane KP., Somerville D., Lomax CC., Webb DJ. (1996). Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. *Circulation.* 93: 1860–1870.
- Haynes WG., Strachan FE., Webb DJ. (1995). Endothelin ETA and ETB receptors cause vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. *Circulation.* 92: 357–363
- Haynes WG., Webb DJ. (1994). Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet.* 344: 852–854.
- Henley WN., Tucker A. (1986). Attenuation of alpha-adrenergic responsiveness in hypoxic SHR. *Clin Exp Hypertens* 8: 1355–1371
- Hornig B., Arakawa N., Boger RH. (1998). Plasma levels of ADMA are increased and inversely related to endothelium-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure: a new predictor of endothelial dysfunction? *Circulation* 98: I-318.
- Jacono FJ., Peng YJ., Kumar GK., Prabhakar NR. (2005). Modulation of the hypoxic sensory response of the carotid body by 5-hydroxytryptamine: role of the 5-HT₂ receptor. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 145: 135–142.
- Johnson TS., Young JB., Landberg L. (1983). Sympathoadrenal responses to acute and chronic hypoxia in the Rat. *Journal of Clinical Investigation* 71: 1263-1272

- Joyeux-Faure M., Stanke-Labesque F., Lefebvre B., Beguin P., Godin-Ribuot D., Ribuo C., Launois SH., Bessard G., Levy P.(2005). Chronic intermittent hypoxia increases infarction in the isolated rat heart. *J Appl Physiol* 98: 1691–1696.
- Kanagy NL., Walker BR., Nelin LD. (2001). Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension* 37: 511–515.
- Klabunde RE. (2005) *Cardiovascular Physiology Concepts*. U.S.A. Lippincott Williams & Wilkins
- Kline DD., Peng YJ., Manalo DJ., Semenza GL., Prabhakar NR. (2003). Defective carotid body function and impaired ventilatory responses to chronic hypoxia in mice partially deficient for hypoxia-inducible factor 1{alpha}. *Proc Natl Acad Sci* 99: 821–826.
- Kraiczi H., Hedner J., Peker Y., Carlson J. (2000). Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 89: 493–498.
- Kumar GK., Rai V, Sharma SD., Ramakrishnan DP., Peng YJ., Souvannakitti D., Prabhakar NR. (2006). Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol* 575: 229–239.
- Lai CJ., Yang CCH., Hsu YY., Lin YN., Kuo TBJ. (2006). Enhanced sympathetic outflow and decreased baroreflex sensitivity are associated with intermittent hypoxia-induced systemic hypertension in conscious rats . *J Appl Physiol* 100: 1974-1982
- Lavie L. (2003) Obstructive sleep apnoea syndrome an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 7(1): 35-51.
- Le Cras TD., Xue C., Rengasamy A., Johns RA. (1996) Chronic hypoxia upregulates endothelial and inducible NO synthase gene and protein expression in rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 270: L164-L170.
- Leuenberger UA., Brubaker D., Quraishi S., Hogeman CS., Imadojemu VA., Gray KS. (2005). Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans. *Auton Neurosci* 121: 87–93.
- Li C., Jackson RM. (2002). Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *American Journal of Physiology- Cell Physiology* 282: C227-C241.

- Lim DS., Mooradian SJ., Goldberg CS.(2004). Effect of oral L-arginine on oxidant stress, endothelial dysfunction, and systemic arterial pressure in young cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 94: 828-831.
- Lind L., Granstam S-O., Millgard J. (2000) Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review. *Blood Press* 9:4–15
- Lopez-Barneo J., del Toro R., Levitsky KL., Chiara MD., Ortega-Saenz P. (2004). Regulation of oxygen sensing by ion channels. *J. Appl. Physiol.* 96: 1187-1195
- Luckhoff A., Busse R. (1990). Refilling of endothelial calcium stores without bypassing the cytosol. *FEBS Lett* 271: 108-110
- Machacek DW., Garraway SM., Shay BL., Hochman S. (2001). Serotonin 5-HT(2) receptor activation induces a long-lasting amplification of spinal reflex actions in the rat. *J. Physiol.* 537: 201–207.
- Manukhina EB., Downey HF., Mallet RT. (2006). Role of Nitric Oxide in Cardiovascular Adaptation to Intermittent Hypoxia. *Experimental Biology and Medicine.* 231; 343-365
- Manukhina EB., Lapshin AV., Mashina S., Meerson FZ., Mikoian VD. (1995). Functional status of endothelium and production of nitric oxide in the rat, adapted to periodic hypoxia [in Russian]. *Biull Eksp Biol Med* 120:495–498.
- Manukhina EB., Mashina S., Smirin BV., Lyamina NP., Senchikhin VN., Vanin AF., Malyshev IY.(2000). Role of nitric oxide in adaptation to hypoxia and adaptive defense. *Physiol Res* 49:89–97.
- Manukhina EB., Yu I., Smirin BV., Mashina SY., Saltykova VA., Vanin AF. (1999). Production and Storage of Nitric Oxide in Adaptation to Hypoxia. *Biology and Chemistry* 3(5) : 393–401.
- Marticorena E., Ruiz L., Severino J., Galvez J., Peñaloza D. (1969) Systemic blood pressure in white men born at sea level: changes after long residence at high altitudes. *Am J Cardiol* 23:364–368
- Malthotra MS., Selvamurthy W., Purkayastha SS., Mukherjee AK., Mathew L., Dua GL. (1976). Responses of the autonomic nervous system during acclimatization to high altitude in man. *Aviat.Space Environ Med.* 47: 1076-1079.
- Mauelshagen J., Sherff CM., Carew TJ. (1998). Differential induction of longterm synaptic facilitation by spaced and massed applications of serotonin at sensory neuron synapses of *Aplysia californica*. *Learn. Mem.* 5: 246–256.

- Matsuoka H., Itho s., Kimoto M., Kohno K, Tamai O., Wada Y., Yasukawa H., Iwami G., Okuda S., Imaizumi T. (1997). Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension* 29: 242-247
- Meerson FZ., Mashina S., Lapshin AV., Manukhina EB. (1993). Decrease in constrictor response and increase in dilator response of the resistance artery in experimental myocardial infarction: effect of adaptation to hypoxia on this phenomenon [in Russian]. *Biull Eksp Biol Med* 115: 464–466.
- Meerson FZ., Ustinova EE., Manukhina EB. (1989). Prevention of cardiac arrhythmias by adaptation to hypoxia: Regulatory mechanisms and cardiotropic effect. *Biomed Biochim Acta* 38: S83-S88.
- Meerson FZ., Ustinova EE., Orlova EH. (1987). Prevention and elimination of heart arrhythmias by adaptation to intermittent high altitude hypoxia. *Clinical Cardiology* 10: 783-789.
- Melin A., Fauchier L., Dubuis E., Obert P., Bonnet P. (2003). Heart rate variability in rats acclimatized to high altitude. *High Alt Med Biol* 3: 375–387
- Millman RP., Redline S., Carlisle CC., Assaf AR., Levinson PD. (1991). Daytime hypertension in obstructive sleep apnea: prevalence and contributing risk factors. *Chest*.99: 861–866.
- Mollnau H., Wendt M., Szöcs K., Lassègue B., Schulz E., Oelze M., Li H., Bodenschatz M., August M., Kleschyov AL., Tsilimingas N., Walter U., Förstermann U., Meinertz T., Griendling K., Münzel T. (2002). Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling. *Circ Res.* 90(4): E58-65.
- Morgan BJ. (1999). Pathophysiology of sleep apnea. In: Retford DC, ed. *Hypertension Primer*. Dallas, Tex: American Heart Association:148–149.
- Mortensen LH., Pawloski CM., Kanagy NL., Fink GD. (1990). Chronic hypertension produced by infusion of endothelin in rats. *Hypertension* 16(2): 212.
- Mortimer EA Jr., Monson RR., MacMahon B. (1977). Reduction in mortality from coronary heart disease in men residing at high altitude. *N Engl J Med* 296:581–585, 1977
- Moscada S., Higgs EA. (1995). Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J.* 9: 1319-1330.

- Nakanishi K., Tayima F., Nakata Y., Osada H. (1999). Hypercoagulable state in a hypobaric hypoxic environment causes non-bacterial thrombotic endocarditis in rats. *The journal of pathology*. 181: 338-348
- Neubauer JA. (2001). Invited review: Physiological and patophysiological responses to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 90: 1593-1599
- Newaz MA., Yousefipour Z., Nawal N., Adeeb N. (2003). Nitric oxide synthase activity in blood vessels of spontaneously hypertensive rats: antioxidant protection by gamma-tocotrienol. *J Physiol Pharmacol* 54: 319–327
- Ni Z., Bermanian S., Kivlighn SD., Vaziri ND. (1998). Role of endothelin and nitric oxide imbalance in the pathogenesis of hypoxia-induced arterial hypertension. *Kidney international* 54: 188-192.
- Nishiyama A., Fukui T., Fujisawa Y., Rahman M., Tian RX., Kimura S., Abe Y. (2001). Systemic and Regional Hemodynamic Responses to Tempol in Angiotensin II-Infused Hypertensive Rats. *Hypertension* 37: 77.
- Ohta H, Talman WT. (1995). Alteration of baroreceptor and chemoreceptor reflexes in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 22: S60–S61.
- Palatini P., Businaro R., Berton G., Mormino P., Rossi GP., Racioppa A., Pessina AC., Dal palu C. (1989a). Effects of low altitude exposure on 24-hour blood pressure and adrenergic activity. *Am J Cardiol* 64: 1379-1382.
- Peng YJ., Overholt JL., Kline DD., Kumar GK., Prabhakar NR. (2003). Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci* 100: 10073–10078.
- Peng YJ., Prabhakar NR. (2004). Effect of two paradigms of chronic intermittent hypoxia on carotid body sensory activity. *J Appl Physiol* 96: 1236–1242.
- Peng YJ., Yuan G., Jacono FJ., Kumar GK., Prabhakar NR., (2006a). 5-HT evokes sensory long-term facilitation of rodent carotid body via activation of NADPH oxidase. *J. Physiol*. 576: 289–295.
- Peng YJ., Yuan G., Ramakrishnan D., Sharma SD., Bosch-Marce M., Kumar GK., Semenza GL., Prabhaka, NR., (2006b). Heterozygous Hif-1 deficiency impairs carotid body-mediated cardio-respiratory responses and Ros generation in mice exposed to chronic intermittent hypoxia. *J. Physiol*. 101: 1795–1802.

- Perazella MA., Setaro JF. (2003). Renin-angiotensin-aldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders. *J Nucl Cardiol* 10: 184–196.
- Phillips SA., Olson EB., Morgan BJ., Lombard JH. (2004). Chronic intermittent hypoxia impairs endothelium-dependent dilation in rat cerebral and skeletal muscle resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H388-H393.
- Prabhakar NR., Kumar GK. (2004). Oxidative stress in the systemic and cellular responses to intermittent hypoxia. *Biol Chem.* 385: 217-221.
- Prabhakar NR. (2001). Oxygen sensing during intermittent hypoxia: Cellular and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 90: 1986-1994.
- Prabhakar NR., Dick TE., Nanduri J., Kumar GK. (2006). Systemic, cellular and molecular analysis of chemoreflex-mediated sympathoexcitation by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol* 92: 39-44.
- Prabhakar NR., Peng YJ., Kumar GK., Pawar A. (2007). Altered carotid body function by intermittent hypoxia in neonates and adults: Relevance to recurrent apneas. *Respiratory physiology & neurobiology.* 157: 147-153.
- Ramanathan L., Gozal D., Siegel JM. (2005). Antioxidant responses to chronic hypoxia in the rat cerebellum and pons. *J Neurochem* 93: 47–52.
- Ramcandra R., Barrett CJ., Malpas SC. (2003). Chronic blockade of Nitric Oxide Does Not Produce Hypertension in Baroreceptor Denervated Rabbits. *Hypertension.* 42: 974.
- Reeves SR., Gozal E., Guo SZ., Sachleben LR Jr., Brittian KR., Lipton AJ., Gozal D. (2003). Effect of long-term intermittent and sustained hypoxia on hypoxic ventilatory and metabolic responses in the adult rat. *J Appl Physiol* 95: 1767–1774.
- Rey S., Del Rio R., Iturriaga R. (2006). Contribution of endothelin-1 to the enhanced carotid body chemosensory responses induced by chronic intermittent hypoxia. *Brain Res.* 1086: 152–159.
- Ribeiro MO., Antunes E., de Nucci G., Lovisolo SM., Zatz R. (1992). Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension* 2(20): 298-303.
- Roach RC., Houston CS., Honigman B., Nicholas RA., Yaron M., Grissom CK., Alexander JK., Hultgren HN. (1995). How well do older persons tolerate moderate altitude? *West J Med.* 162: 32-36.

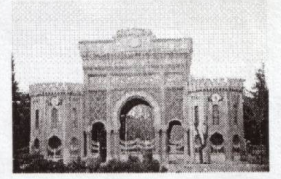
- Row BW., Kheriandish L., Neville JJ., Gozal D. (2002). Impaired spatial learning and hyperactivity in developing rats exposed to intermittent hypoxia. *Pediatr Res* 52: 449-453.
- Ruiz L., Penaloza D. (1977) Altitude and hypertension. *Mayo Clin Proc* 52: 442–445
- Sakurai T., Yanagisawa M., Takuwa Y., Miyazaki H., Kimura S., Goto K., Masaki T. (1990). Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature*. 348: 732–735.
- Savonitto S., Cardellino G., Doveri G., Pernpruner S., Bronzini R., Milloz N., Colombo MD., Sardina M., Nassi G., Marraccini P. (1992). Effects of acute exposure to altitude (3460 m) on blood pressure response to dynamic and isometric exercise in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 70: 1493-1497
- Semenza GL. (1998). Hypoxia-inducible factor 1 and the molecular physiology of oxygen homeostasis. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 131(3): 207-214
- Semenza GL. (2000). HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 88: 1474–1480
- Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, Downey HF, Mallet RT. (2008). Intermittent Hypoxia: Cause or therapy for systemic hypertension? *Experimental Biology and Medicine*. 233: 627-650.
- Serebrovskaya TV., Swanson J., Kolesnikova EE. (2003). Intermittent hypoxia: Mechanisms of action and some applications to bronchial asthma treatment. *J Physiol Pharmacol* 54: 35-41.
- Seo B., Oemar BS., Siebermann R., Segesser L., Luscher T. (1994). Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation*. 89: 1203–1208
- Sherwood L. (2001). *Human Physiology : from cell to systems*. 4 th edition. U.S.A Brooks/Cole
- Shi Y., Baker JE., Zhang C., Tweddell JS., Su J., Pritchard KA, Jr . (2002) Chronic Hypoxia Increases Endothelial Nitric Oxide Synthase Generation of Nitric Oxide by Increasing Heat Shock Protein 90 Association and Serine Phosphorylation. *Circulation Research*. 91: 300
- Somers VK., Mark AL., Abboud FM. (1988). Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension*. 11: 608–612

- Surdacki A., Nowicki M., Sandmann J., Tsikas D., Boeger RH., Bode-Boeger SM., Kruszelnicka-Kwiatkowska O., Kokot F., Dubiel JS., Froelich JC. (1999). Reduced Urinary Excretion of Nitric Oxide Metabolites and Increased Plasma Levels of Asymmetric Dimethylarginine in Men with Essential Hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 33(4): 652-658.
- Szuba A., Podgórski M. (2006). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) a novel cardiovascular risk factor – evidence from epidemiological and prospective clinical trials. *Pharmacological reports* 58: 16-20.
- Tamisier R, Anand A, Nieto LM, Cunningham D, Weiss JW (2005). Arterial pressure and muscle sympathetic nerve activity are increased after two hours of sustained but not cyclic hypoxia in healthy humans. *J Appl Physiol* 98: 343–349.
- Tahawi Z., Orolinova N., Joshua IG., Bader M., Fletcher EC. (2001). Altered vascular reactivity in arterioles of chronic intermittent hypoxic rats. *J Appl Physiol* 90: 2007–2013.
- Terzioğlu M., Yiğit G., Oruç T. (1997) *Fizyoloji Ders Kitabı* Cilt 2. 3. Baskı. İstanbul. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın N0 : 210.
- Tsukahara H., Ende H., Magazine HL., Bahou WF., Goligorsky MS. (1994). Molecular and functional characterization of the non-isopeptide-selective ETB receptor in endothelial cells: receptor coupling to nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 269: 21778–21785.
- Vallance P., Leiper J. (2004). Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 1023-1030.
- Vaziri ND., Wang ZQ . (1996). Sustained systemic arterial hypertension induced by extended hypobaric hypoxia. *Kidney international* 49: 1457-1463.
- Verhaar MC., Strachan FE., Newby DE., Cruden NL., Koomans HA, Rabelink TJ., Webb DJ. (1998). Endothelin-A Receptor Antagonist-Mediated Vasodilatation Is Attenuated by Inhibition of Nitric Oxide Synthesis and by Endothelin-B Receptor Blockade. *Circulation*.97: 752-756.
- Vogel JA., Harris CW. (1967). Cardiopulmonary responses of resting man during early exposure to high altitude. *J Appl. Physiol.* 22: 1124-1128.
- West JB. (2004) The Physiological Basis of High-Altitude Disease. *Annals of internal medicine.* 141: 789-800.

- Wu TY., Ding SQ., Liu JL., Yu MT., Jia JH., Chai ZC., Dai RC., Zhang SI., Li BY., Pan L. (2007). Who should not go high: Chronic disease and work at high altitude during construction of Qinghai-Tibet railroad. *High Alt Med Biol* 8: 88-107
- Xie A., Skatrud JB., Puleo DS., Morgan BJ. (2001). Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 91: 1555–1562.
- Yamamoto, R., Wada A., Asada Y., Nina H., Sumiyoshi A. (1993). Nomega -nitro-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis, decreases noradrenaline outflow in rat isolated perfused mesenteric vasculature. *Arch. Pharmacol.* 347: 238-240
- Yelmen NK. (2004). The role of gama-aminobutiric acid and glutamate for hypoxic ventilator responses in anesthetized rabbits. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 203(3): 219-232.
- Yermolaieva O.,Brot N., Weissbach H.,Heinemann SH., Hoshi T., (2000). Reactive oxygen species and nitric oxide mediate plasticity of neuronal calcium signaling. *PNAS* 97(1): 448-453
- Yuan G., Adhikary G., McCormick AA., Holcroft JJ., Kumar GK., Prabhakar NR. (2004). Role of oxidative stress in intermittent hypoxia-induced immediate early gene activation in rat PC12 cells. *J Physiol* 557: 773–783.
- Zhong N., Zhang Y., Zhu HF., Wang JC., Fang QZ., Zhou ZN. (2002). Myocardial capillary angiogenesis and coronary flow in ischemia tolerance rat by adaptation to intermittent high altitude hypoxia. *Acto Pharmacol Sin* 23: 305-310.
- Zong P., Setty S., Sun W., Martinez R., Tune JD., Ehrenbourg IV., Tkatchouk EN., Mallet RT., Downey HF. (2004). Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction. *Exp Biol Med* 229: 806–812.



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



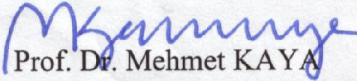
Sayı: 143

27.10.2008

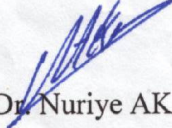
Sn. Prof. Dr. Nermin Yelmen
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Karar No: 115
Başvuru Tarihi: 22.10.2008

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Veteriner Hekim Muhittin Onur Yaman'a ait "Kontrol (normotansif) ve kronik devamlı hipobarik hipoksiyle hipertansiyon oluşturulan tavşanlarda kardiyovasküler parametreler üzerine akut aralıklı hipoksinin etkisi" isimli proje Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul İlkelerine uygun bulunmuştur.


Prof. Dr. Mehmet KAYA
İ. Ü. HADYЕК Başkanı

Prof. Dr. Müjdat UYSAL
Üye

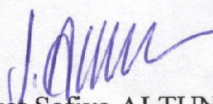

Prof. Dr. Nuriye AKEV
Üye

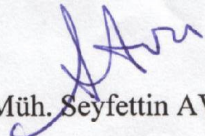
Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN
Üye

Doç. Dr. Alper YILMAZ
Üye

Doç. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye


Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye


Avukat Safiye ALTUN
Üye


Mak. Müh. Seyfettin AVCI
Üye



T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ



KATILIM SERTİFİKASI

Sayın, **MUHİTTİN ONUR YAMAN**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu ile Deney Hayvanları Araştırma ve Üretim Laboratuvarı tarafından 27 - 28 - 29 Kasım 2006 tarihleri arasında düzenlenen “**DENEY HAYVANLARI UYGULAMA ve ETİK KURSUNA**” katılarak teorik ve pratik eğitimleri başarı ile tamamlamış ve bu sertifikayı almaya hak kazanmıştır.

Prof. Dr. Tuncay ALTUĞ
Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Halil YANARDAĞ
Dekan

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Muhittin Onur	Soyadı	YAMAN
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	18.08.1978
Uyruğu	T.C	TC Kim No	57946450000
Email	monuryaman@hotmail.com	Tel	0532 371 72 87

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi	
Yük.Lis.		
Lisans	İ.Ü. Veteriner Fakültesi	2003
Lise	Pertevniyal Lisesi	1995

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Vet. ilaç satın alma uzmanı.	Hedef Alliance holding.	2
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	iyi	orta	74 / 82,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	70.057	61.090	66.323
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Güner I., Yelmen N., Sahin G, Oruc T., Sipahi S., Yaman MO. (2007). Respiratory Alterations Due to Chronic Long-Term Intermittent Hypobaric Hypoxia in Rabbits: Importance of Peripheral Chemoreceptors. *Archives of Medical Research* 38: 739-745

Özel İlgi Alanları (Hobileri):