



**DENEYSEL HİPERTANSİYON MODELİNDE
EGZERSİZİN SESTRİN 2 DÜZEYİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Elif ÜNVER

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU**

Yüzsek Lisans Tezi-2025

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

**DENEYSEL HİPERTANSİYON MODELİNDE EGZERSİZİN SESTRİN 2
DÜZEYİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Elif ÜNVER

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Tezli Yüksek Lisans Programı**

Yüksek Lisans Tezi

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU**

**Tez Jüri Üyeleri
Prof. Dr. Süleyman SANDAL
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU
Doç. Dr. Zübeyde ERCAN**

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından
TYL-2022-3128 Proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA
2025**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Deneysel hipertansiyon modelinde egzersizin Sestrin 2 düzeyine etkilerinin araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 28/01/2025

Elif ÜNVER

İÇİNDEKİLER

ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kan Basıncı	3
2.1.1. Kan Basıncının Düzenlenmesi	3
2.1.2. Kan Basıncının Kısa Süreli Düzenlenmesi.....	4
2.1.3. Kan Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesi	4
2.2. Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırılması	5
2.2.1. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi	6
2.2.2. Hipertansiyonun Risk Faktörleri	7
2.2.3. Hipertansiyonda Rol Oynayan Genetik ve Çevresel Faktörler	7
2.2.4. Oksidatif Stres	8
2.2.5. Deneysel Hipertansiyon Modelleri.....	9
2.2.6. Nitrik Oksit.....	10
2.3. Sestrin 2	11
2.3.1. Sestrin 2 ve Hipertansiyon.....	12
2.4. Egzersiz ve Egzersiz Çeşitleri	14
2.4.1. Egzersiz ve Kardiyovasküler Hastalıklar	15
2.4.2. Egzersiz ve Hipertansiyon	16
3. MATERYAL VE METOT	18
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar.....	18
3.2. Vücut Ağırlığının Belirlenmesi	18
3.3. Kan Basıncının Ölçülmesi	18
3.4. Koşu Egzersizi.....	19
3.5. Deneyin Sonlandırılması ve Serum ile Doku Örneklerinin Alınması	19
3.6. Kullanılan Cihazlar.....	20
3.7. Kullanılan Kimyasallar.....	20

3.8. Analizlerin Yapılması.....	21
3.9. Doku Örneklerinin Homojenizasyonu.....	21
3.10. Glutasyon Düzeyinin Ölçümü.....	21
3.11. Malondialdehit Miktar Tayini	22
3.12. ELİSA Yöntemi ile SENS2 Düzeyinin Belirlenmesi	22
3.13. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
KAYNAKÇA	58
EKLER	72
EK-1. Özgeçmiş	72
Ek-2. Etik Kurul Onayı.....	73

TEŞEKKÜR

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

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

Yaşadığım bu süreçte her anımı paylaşan, bana her konuda desteğini esirgemeyen, değerli arkadaşım Uzm. Fzt. Sümeyya ÇELİK'e ve bütün ekip arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca hep arkamda olduklarını hissettiren, sevgi ve yardımlarını esirgemeyen annem Habibe ÖZBAY, babam Ayhan ÖZBAY, kıymetli eşim Muhammed ÜNVER, bu süreçten haberi olmasa bile varlığıyla bana güç veren canım oğlum Ömer Hakkı ÜNVER'e ve bütün aileme,

Yüksek lisans tez çalışmama maddi destek sağlayan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: TYL-2022-3128), sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

ÖZET

Deneysel Hipertansiyon Modelinde Egzersizin Sestrin 2 Düzeyine Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Düzenli egzersizin, hipertansiyon üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bilinmekle birlikte, mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar, egzersizle birlikte artan Sestrin 2 seviyelerinin hipertansiyon gelişimini önlemede koruyucu bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Bu tez çalışmamızda, Sestrin 2'nin hipertansiyon fizyopatolojisindeki rolü, böbrek fonksiyonlarıyla olan ilişkisi ve egzersizin Sestrin 2 düzeyleri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Araştırmada Sprague Dawley türü erkek sıçanlar (n=24) rastgele üç eşit gruba ayrılmıştır: kontrol, hipertansiyon ve hipertansiyon-egzersiz grupları. Hipertansiyon ve hipertansiyon-egzersiz gruplarındaki sıçanlara, 6 hafta süresince içme sularına 400 mg/L dozunda L-NAME eklendi. Hipertansiyon-egzersiz grubundaki sıçanlar ise son 4 hafta her gün, 20 m/dk hızda ve 45 dakika süren koşu bandı egzersizine tabi tutuldu. Çalışmamızın 7. haftasında, ilk gün 24 saatlik idrar örnekleri toplandıktan sonra; anestezi altında kan, kas, kalp ve her iki böbrek örnekleri alınarak sıçanlara ötanazi uygulandı.

Bulgular: Kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel basınçları arttı. Hipertansiyon grubuna göre Hipertansiyon-Egzersiz grubunda ise sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel basınçları düştü ($p<0.05$). Kontrol grubuna göre hipertansiyon, hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon-egzersiz grubunda kaslarda Sestrin 2 düzeyleri ve kreatinin klirensi azaldı ($p<0.05$). Kontrol grubun göre hipertansiyon grubunda kas MDA düzeyinde düşüş görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: SENS2'nin hipertansiyon grubunda düşmesi, hipertansiyon üzerinde koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Hipertansiyon üzerindeki SENS2'nin olası mekanizmasının anlaşılabilmesi için L-NAME dozu, verilme süresi ile egzersizin türü, şiddeti,uygulama süresinde yapılacak düzenlemeler sonucu yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Sestrin 2, hipertansiyon, egzersiz, oksidatif stres

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Exercise on Sestrin 2 Levels in an Experimental Hypertension Model

Aim: Regular exercise benefits hypertension, but its mechanisms are unclear. Studies suggest increased Sestrin 2 levels with exercise may protect against hypertension. This thesis investigates Sestrin 2's role in hypertension pathophysiology, its link to kidney function, and exercise's effect on Sestrin 2 levels.

Materials and Methods: Male Sprague-Dawley rats (n=24) were divided into three groups: control, hypertension, and hypertension-exercise. Hypertension groups received 400 mg/L L-NAME in drinking water for 6 weeks. The hypertension-exercise group also underwent treadmill exercise (20 m/min, 45 min/day) for the last 4 weeks. In week 7, after collecting 24-hour urine samples, blood, muscle, heart, and kidney samples were taken under anesthesia before euthanasia.

Results: In the hypertension group, systolic, diastolic, and mean arterial pressures were higher than the control group. In the hypertension-exercise group, these pressures decreased ($p<0.05$). Sestrin 2 levels and creatinine clearance in muscles were lower in the hypertension group ($p<0.05$). Muscle MDA levels also decreased in the hypertension group ($p<0.05$). In the hypertension-exercise group, blood pressure, Sestrin 2 levels, and creatinine clearance were reduced compared to the hypertension group ($p<0.05$).

Conclusion: In the hypertension group, blood pressure, Sestrin 2 levels, and creatinine clearance were higher, while muscle MDA levels were lower compared to the control group ($p<0.05$). In the hypertension-exercise group, blood pressure, Sestrin 2 levels, and creatinine clearance decreased compared to the hypertension group ($p<0.05$).

Key Words: Sestrin 2, hypertension, exercise, oxidative stress

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADH	: Antidiüretik Hormon
AMP	: Adenozin Monofosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
AMPK	: Adenozin Mono Fosfat ile Aktive olan protein kinaz
BHR	: Sınırdaki hipertansif sıçanlar
BMH	: Vücut Kitle İndeksi
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
DOCA	: Deoksikortikosteron asetat
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
eNOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MDA	: Malondialdehit
mTOR	: Rapamisinin Mekanistik Hedefi
mTORC1	: Rapamisinin Mekanistik Hedefi Kompleks 1
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
RAAS	: Renin-Angiotensin-Aldosteron Sistemi
RGS2	: G proteini sinyal düzenleyici 2
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SENS2	: Sestrin 2
SHR	: Spontan hipertansif sıçanlar
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
WHO	: Dünya sağlık örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 4.1. Gruplar arası sistolik kan basıncı dağılımı	25
Şekil 4.2. Gruplar arası diastolik kan basıncı dağılımı	26
Şekil 4.3. Gruplar arası ortalama arteriyel kan basıncı dağılımı	28
Şekil 4.4. Kas Sestrin 2 düzeylerinin gruplar arası dağılımı	29
Şekil 4.5. Kalp Sestrin 2 düzeylerinin gruplar arası dağılımı	29
Şekil 4.6. Böbrek Sestrin 2 düzeylerinin gruplar arası dağılımı	30
Şekil 4.7. Serum Sestrin 2 düzeylerinin gruplar arası dağılımı	30
Şekil 4.8. Serum Üre düzeylerinin gruplar arası dağılımı	32
Şekil 4.9. Serum Kreatinin düzeylerinin gruplar arası dağılımı	32
Şekil 4.10. Serum Na ⁺ düzeylerinin gruplar arası dağılımı	33
Şekil 4.11. Serum K ⁺ düzeylerinin gruplar arası dağılımı	33
Şekil 4.12. Serum Ca ⁺² düzeylerinin gruplar arası dağılımı	34
Şekil 4.13. Serum mg ⁺² düzeylerinin gruplar arası dağılımı	34
Şekil 4.14. Serum P ⁻³ düzeylerinin gruplar arası dağılımı	35
Şekil 4.15. Serum CK düzeylerinin gruplar arası dağılımı	35
Şekil 4.16. Serum ALT düzeylerinin gruplar arası dağılımı	36
Şekil 4.17. Serum AST düzeylerinin gruplar arası dağılımı	36
Şekil 4.18. İdrar Üre düzeylerinin gruplar arası dağılımı	38
Şekil 4.19. İdrar Kreatinin düzeylerinin gruplar arası dağılımı	38
Şekil 4.20. İdrar Na ⁺ düzeylerinin gruplar arası dağılımı	39
Şekil 4.21. İdrar K ⁺ düzeylerinin gruplar arası dağılımı	39
Şekil 4.22. İdrar Ca ⁺² düzeylerinin gruplar arası dağılımı	40
Şekil 4.23. İdrar Mg ⁺² düzeylerinin gruplar arası dağılımı	40
Şekil 4.24. İdrar P ⁻³ düzeylerinin gruplar arası dağılımı	41
Şekil 4.25. İdrar Kretinin Klirensi düzeylerinin gruplar arası dağılımı	42
Şekil 4.26. İdrar FeNa ⁺ atılımının gruplar arası dağılımı	42
Şekil 4.27. İdrar FeK ⁺ atılımının gruplar arası dağılımı	43
Şekil 4.28. İdrar FeCa ⁺² atılımının gruplar arası dağılımı	43
Şekil 4.29. İdrar FeMg ⁺² atılımının gruplar arası dağılımı	44
Şekil 4.30. İdrar FeP ⁻³ atılımının gruplar arası dağılımı	44

Şekil 4.31. Kas MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı	46
Şekil 4.32. Kalp MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı.....	46
Şekil 4.33. Böbrek MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı.....	47
Şekil 4.34. Kas GSH düzeylerinin gruplar arası dağılımı	47
Şekil 4.35. Kalp GSH düzeylerinin gruplar arası dağılımı.....	48
Şekil 4.36. Böbrek GSH düzeylerinin gruplar arası dağılımı.....	48



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Kan Basıncı Değerlerinin Sınıflandırılması	6
Tablo 4.1. Grupların sistolik kan basıncı düzeylerinin istatistiksel sonuçları	24
Tablo 4.2. Grupların diyastolik kan basıncı düzeylerinin istatistiksel sonuçları.....	25
Tablo 4.3. Grupların ortalama arteriyel kan basıncı değerlerinin istatistiksel sonuçları.....	267
Tablo 4.4. Grupların SENS2 değerlerinin istatistiksel sonuçları	28
Tablo 4.5. Grupların serum örneklerine ait parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları	31
Tablo 4.6. Grupların idrarlarına ait parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları	37
Tablo 4.7. Grupların fraksiyonel atılımlarına ait parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları	41
Tablo 4.8. Grupların glutatyon ve melondialdehit değişkenlerine ait parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları	45

1. GİRİŞ

Hipertansiyon, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olup, kardiyovasküler hastalıkların en büyük risk faktörlerinden biridir (1). Yüksek kan basıncı, arterlerdeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak vasküler hastalıklara zemin hazırlamaktadır (2). Hipertansiyonun tedavi edilmemesinin uzun sürede kalp krizi ve inme gibi ciddi sonuçlara yol açabileceği vurgulanmaktadır. Tedavi yaklaşımları arasında yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakoterapi yer almaktadır. Düşük sodyum alımı, fiziksel aktivite ve kilo kontrolü gibi yaşam tarzı değişikliklerinin, tedavi sonuçlarını iyileştirdiği görülmüştür (1).

Sestrin 2 (SENS2), hücrel stres yanıtını düzenleyen önemli bir protein olup, özellikle oksidatif stres, beslenme durumu ve Deoksiribonükleik Asit (DNA) hasarı gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir (3). Bu protein, genellikle hücrel stresin yanı sıra metabolik homeostazın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif stres, serbest radikallerin aşırı birikmesi ile hücrelerde hasar oluşmasına neden olmaktadır. Bu proteinin, hücre içindeki serbest radikal düzeylerini düzenleyerek antioksidan savunma mekanizmalarını desteklediği bildirilmiştir (4).

SENS2, Adenozin Mono Fosfat (AMP) ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ile etkileşime girerek enerji metabolizmasını düzenlemektedir. AMPK aktivasyonu, hücrel enerji seviyeleri düştüğünde ortaya çıkmakta ve enerji tasarrufu süreçlerini başlatmaktadır. SENS2, Rapamisin'in Mekanistik Hedefi (mTOR) yolunu inhibe ederek hücrel büyüme ve çoğalmasını kontrol eder. mTOR, hücre büyümesi, metabolizma ve biyosentez için kritik bir rol oynar, bu nedenle SENS2, bu süreçlerin düzenlenmesinde de etkilidir. SENS2'nin mTOR üzerindeki inhibe edici etkisi, açlık ve beslenme durumu ile ilişkilendirilmiştir. Bu proteinin, besin alımındaki değişikliklere yanıt olarak metabolik adaptasyonları tetiklediği rapor edilmiştir (4, 5). SENS2, DNA onarım süreçlerinde de önemli bir rol oynamaktadır. Hücrel stres altında, SENS2, DNA onarımını destekleyerek hücrelerin hayatta kalmasına katkıda bulunmaktadır (5). SENS2, inflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenleyerek kronik inflamatuvar hastalıklara karşı koruma sağlar. Metabolik sendrom ve obezite gibi durumlardaki rolü, bu proteinle ilişkili olan genlerin farklı ekspresyon düzeyleri ile ilişkilidir. SENS2, yağ dokusunda da bulunur ve lipid metabolizması üzerinde etkili olabildiği yapılan çalışmalarla rapor edilmiştir (6, 7). Yetersiz beslenme koşullarında, SENS2 düzeyleri artarak hücrel

stresi azaltmaya yardımcı olur. Ayrıca, SENS2, hücrelerin enerji dengesini sağlamada kritik bir rol oynamaktadır. SENS2'nin mitokondriyal işlevleri, oksidatif fosforilasyon ve Adenozin Trifosfat (ATP) üretimi ile ilişkilidir. SENS2, hücre proliferasyonu ve apoptoz süreçlerinde önemli bir denge unsuru olarak görev yapmaktadır. Oksidatif stresin etkilerini azaltarak, SENS2, yaşlanma sürecini de etkileyebilir. Araştırmalar, SENS2'nin yaşa bağlı hastalıkların gelişiminde koruyucu bir rol oynayabileceğini göstermektedir (8). SENS2, hipertansiyon gelişiminde önemli bir rol oynayan oksidatif strese karşı koruyucu bir proteindir. SENS2'nin AMPK yolunu aktive ederek ve Target of Rapamycin Kompleks 1 (mTORC1)'i inhibe ederek damar iltihaplanmasını ve endotel fonksiyon bozukluklarını azaltabileceği belirtilmektedir (9). Bu yolları modüle ederek, SENS2 damar sağlığını korumaya yardımcı olur ve kan basıncını kontrol altında tutabilir. Ayrıca, hipertansiyonda artan reaktif oksijen türlerinin (ROS) SENS2'nin antioksidan özellikleri ile azaltılabileceği ve hipertansiyonun ilerlemesinin yavaşlatılabileceği belirtilmektedir. Hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisi açısından SENS2'nin rolünü anlamak, gelecekteki terapötik stratejiler için önemli olabilir (10, 11). Sonuç olarak, SENS2'nin hipertansiyon üzerindeki etkileri önemli etkilerinin olduğu düşünülmektedir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Tez çalışmamızda deneysel hipertansiyon modelinde SENS2 hipertansiyon fizyopatolojisindeki rolü, böbrek fonksiyonları ile ilişkisini ve egzersizin SENS2 düzeyine etkisinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kan Basıncı

Kan basıncı, kanın damar duvarlarına uyguladığı kuvvet olarak tanımlanır ve vücuttaki kan akışını sağlamak için gereklidir. Kan basıncı, kalbin kanı pompalamasıyla oluşur ve iki temel değerden oluşur (12). Sistolik basınç kalbin kasılması sırasında atardamarlarda meydana gelen en yüksek basınçtır. Sistolik basınç, kalbin kanı pompaladığı anı temsil etmektedir. Diyastolik basınç, kalbin dinlenme aşamasında atardamarlarda meydana gelen en düşük basınçtır. Bu, kalbin kanla dolduğu ve dinlendiği anı temsil etmektedir (13).

Kan basıncı, vücudun genel sağlık durumu hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Yüksek kan basıncı, kalp hastalığı, böbrek hastalığı ve inme gibi ciddi sağlık sorunları riskini artırabilir. Düşük kan basıncı ise baş dönmesi, bayılma gibi belirtilere yol açabilir. Bu nedenle, kan basıncının düzenli olarak izlenmesi ve yönetilmesi sağlık açısından önemlidir (1, 14).

2.1.1. Kan Basıncının Düzenlenmesi

Kan basıncının düzenlenmesi, vücudun sağlıklı işlevlerini sürdürmesi için kritik öneme sahiptir. Kan basıncı, kalp, damarlar ve böbrekler gibi organların etkileşimiyle düzenlenir. Bu düzenleme, merkezi sinir sistemi, hormonlar ve yerel faktörler tarafından kontrol edilir (15). Kalp atış hızı ve kalp debisi, kan basıncını etkileyen temel faktörlerdir. Kalbin pompalama gücü arttığında, kan basıncı yükselmekte; azaldığında ise düşmektedir. Damar tonusu, damarların kasıldığında veya genişlediğinde kan basıncının nasıl değişeceğini belirler (16). Böbrekler, kan basıncını düzenlemede önemli bir rol oynar. Sodyum ve suyun atılımını kontrol ederek, kan hacmini etkilemektedirler. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), kan basıncının kısa ve uzun süreli düzenlenmesinde kritik bir hormon sistemidir. Bu sistem, böbreklerin salgıladığı renin hormonu ile başlar ve kan damarlarını daraltarak kan basıncını artırır (17). Kardiyovasküler sistemin yanı sıra, endokrin sistem de kan basıncını etkileyen hormonlar salgılamaktadır. Adrenalin ve noradrenalin gibi stres hormonları, kalp hızı ve damar tonusunu artırarak kan basıncını yükseltmektedir. Öte yandan, nitrik oksit (NO) gibi vazodilatörler, damarları genişleterek kan basıncını düşürmektedir (18).

2.1.2. Kan Basıncının Kısa Süreli Düzenlenmesi

Kan basıncının kısa süreli düzenlenmesi, vücudun anlık ihtiyaçlarına yanıt vermek için gerçekleştirilir ve genellikle birkaç mekanizma ile kontrol edilir. Bu düzenleme, hızlı bir yanıt gerektiren durumlarda, örneğin fiziksel aktivite sırasında veya stres altında önemlidir (19).

Baroreseptörler, kan damarlarının duvarlarında bulunmakta ve kan basıncındaki ani değişiklikleri algılamaktadırlar. Bu reseptörler, kan basıncı yükseldiğinde sinyaller göndererek kalp hızı ve damar tonusunu ayarlayan mekanizmaları tetikler. Baroreseptörlerden gelen sinyaller, beyin sistemindeki kardiyovasküler merkezlere ulaşır. Bu merkezler, kalp atış hızını ve kalp debisini artırarak veya azaltarak hızlı yanıtlar oluşturur (19, 20).

Otonom Sinir Sistemi, sempatik sinir sistemi, stres veya fiziksel aktivite durumlarında hızla aktive olur. Bu sistem, kalp atışını hızlandırır ve damarları daraltarak kan basıncını yükseltir (19, 21). Hormonlar, adrenalin ve noradrenalin gibi stres hormonları, kalp hızını artırır ve damar tonusunu yükselterek anlık kan basıncını artırır. Bu hormonlar, genellikle stres veya acil durumlar sırasında kana karışır (21).

Damarların genişlemesi veya daralması, kan basıncını anlık olarak etkileyebilir. Damarlar daraldığında, kan basıncı yükselmekte; genişlediğinde ise düşmektedir. Kan hacmindeki ani değişiklikler, kan basıncını etkilemede rol oynar. Egzersiz sırasında kasların artan oksijen ihtiyacı, kalp atış hızını ve kan basıncını artırır. Bu, vücudun daha fazla kan pompalanmasına yardımcı olur (22).

Kısa süreli kan basıncı düzenleme, vücudun anlık değişikliklere hızlı yanıt vermesini sağlar ve genel vücut işlevselliği için kritik öneme sahiptir. Bu mekanizmalar, kan basıncının normal aralıkta kalmasına katkı sağlar (18, 19).

2.1.3. Kan Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesi

Kan basıncının uzun süreli düzenlenmesi, vücudun genel homeostazını sağlamak için daha karmaşık ve uzun süreli mekanizmalar kullanır. Bu düzenleme genellikle hormonal, renal ve kardiyovasküler sistemlerin etkileşimi ile gerçekleşir (23).

RAAS, böbreklerdeki jukstoglomerüler hücreler, düşük kan basıncı veya düşük kan akışını algıladıklarında renin salgılar. Renin, anjiyotensinogen adlı bir prekürsörü anjiyotensin I'e dönüştürür. Anjiyotensin I, akciğerlerdeki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II, damarları

daraltarak kan basıncını artırır ve aldosteron salınımını uyarır. Aldosteron, böbreklerde sodyum ve su tutulumunu artırarak kan hacmini ve dolayısıyla kan basıncını yükseltir (23, 24).

Antidiüretik Hormon (ADH), hipotalamus tarafından üretilir, kan hacmi düştüğünde veya osmotik basınç yükseldiğinde salgılanır. ADH, böbreklerde su reabsorbsiyonunu artırarak kan hacmini ve dolayısıyla kan basıncını artırır (25).

Böbrekler, sıvı dengesini düzenleyerek ve elektrolitlerin atılımını kontrol ederek kan basıncını etkiler. Uzun dönemde, böbreklerin su ve tuz tutma kapasitesi, kan basıncının ayarlanmasında kritik bir rol oynar. Uzun sürede, kan damarlarının yapısı değişebilir. Damar duvarındaki düz kas hücrelerinin artışı, damarların elastikiyetini ve genişleme kapasitesini etkileyerek kan basıncını etkileyebilir (24, 25).

Kronik yüksek kan basıncı, arterlerde plak birikimine ve ateroskleroza yol açabilir, bu da kan basıncını daha da artırır. Kalbin uzun süreli adaptasyonu, hipertrofi (kalp kasının kalınlaşması) veya dilatasyon (kalp odacıklarının genişlemesi) gibi değişiklikleri içerebilir. Bu adaptasyonlar, kalbin pompalama etkinliğini etkileyebilir ve kan basıncını uzun sürede düzenleyebilir. Damarların ve kalp kaslarının hücresel düzeydeki değişiklikleri, uzun süreli kan basıncı düzenlemesini etkileyebilir. Örneğin, inflamatuvar süreçler ve oksidatif stres, damar sağlığını ve kan basıncını etkileyen önemli faktörlerdir (26).

Uzun süreli kan basıncı düzenlemesinde beslenme, fiziksel aktivite, stres yönetimi ve uyku kalitesi gibi yaşam tarzı faktörleri de önemli rol oynar. Özellikle sodyum alımı, kilo kontrolü ve düzenli egzersiz, kan basıncının uzun süreli kontrolünde etkilidir. Genetik yatkınlık, bireylerin kan basıncı düzenleme mekanizmalarını etkileyebilir ve hipertansiyon gelişme riskini artırabilir. Aile öyküsü, uzun süreli kan basıncını etkileyen bir diğer önemli faktördür. Uzun süreli kan basıncı düzenlenmesi, vücudun sağlığını korumak ve kronik hastalıkları önlemek için kritik öneme sahiptir. Bu mekanizmaların düzgün çalışması, kan basıncının normal aralıkta kalmasını destekler (23, 27).

2.2. Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırılması

Hipertansiyon, ortalama arter kan basıncının normal kabul edilen seviyenin üzerinde olması ile tanımlanır. Hipertansiyon, toplumda sık görülmesi ve ciddi komplikasyonlara yol açması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kan basıncı, vücuttaki kanın arterlerin duvarlarına uyguladığı kuvvetin ölçüsüdür ve genellikle

mmHg cinsinden ifade edilir (28). Kan basıncı değerlerinin sınıflandırılması Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Kan Basıncı Değerlerinin Sınıflandırılması (29)

NORMAL	120/80 mmHg'nın altında
YÜKSEK NORMAL(Elevated)	Sistolik 120-129 ve diyastolik 80'in altında
HİPERTANSİYON 1. AŞAMA	Sistolik 130-139 veya diyastolik 80-89 arasında
HİPERTANSİYON 2. AŞAMA	Sistolik 140 veya daha yüksek, ya da diyastolik 90 veya daha yüksek
HİPERTANSİYF KRİZ	Sistolik 180'in üzerinde ve/veya diyastolik 120'nin üzerinde olup acil tıbbi müdahale gerektirir.

2.2.1. Hipertansiyonun Epidemiyolojisi

Hipertansiyon, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir ve sıklığı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre, hipertansiyon, anjiyovasküler hastalıklar ve inme gibi ciddi sağlık sorunlarının önde gelen risk faktörlerinden biridir. Epidemiyolojik veriler, hipertansiyonun yaş, cinsiyet, etnik köken ve sosyoekonomik durum gibi çeşitli demografik faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır (30). Yaş ilerledikçe hipertansiyon prevalansının arttığı gözlemlenmiştir; özellikle 60 yaş ve üzerindeki bireylerde daha yaygındır. Kadınlarda menopoza sonrası hipertansiyon riski artarken, erkeklerde ise genç yaşlarda daha yüksek prevalans gözlemlenmektedir. Etnik köken açısından, Afro-Amerikan bireyler hipertansiyon gelişimi açısından daha yüksek bir risk taşımaktadır. Bunun yanı sıra, Akdeniz ve Asya toplumlarında da hipertansiyon oranlarının artış gösterdiği bildirilmektedir (30, 31).

Sosyoekonomik faktörler de hipertansiyon prevalansını etkileyen önemli bir unsurdur. Düşük gelir düzeyine sahip bireylerde, sağlık hizmetlerine erişim zorluğu ve sağlıklı yaşam tarzı benimsemekteki güçlükler nedeniyle hipertansiyon geliştirme riski bulunmaktadır. Beslenme alışkanlıkları, özellikle yüksek tuz alımı, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği hipertansiyonun gelişiminde kritik rol oynamaktadır. Ayrıca, stres ve psikososyal faktörler de hipertansiyonun gelişiminde etkili olabilir. Sigara içme ve aşırı alkol tüketimi, hipertansiyon riskini artıran diğer önemli davranışsal faktörlerdir. Hipertansiyon, genetik yatkınlıkla da ilişkilidir; aile öyküsü olan bireylerde hipertansiyon gelişme olasılığı daha yüksektir (32).

Dünya genelinde hipertansiyonun önlenmesi ve yönetimi için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bu stratejiler arasında sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve stres yönetimi yer almaktadır. Hipertansiyonun erken teşhisi ve etkin yönetimi, kardiyovasküler hastalıkların ve inme gibi komplikasyonların önlenmesinde kritik öneme sahiptir. Epidemiyolojik araştırmalar, hipertansiyonun tedavi edilmediği takdirde mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde artırdığını göstermektedir (30, 32).

2.2.2. Hipertansiyonun Risk Faktörleri

Hipertansiyon, çeşitli risk faktörlerinin etkileşimi sonucunda gelişen çok faktörlü bir sağlık sorunudur. Genetik yatkınlık, hipertansiyonun en önemli risk faktörlerinden biridir; aile öyküsü bulunan bireylerde hipertansiyon gelişme olasılığı artmaktadır. Yaş, hipertansiyonun prevalansını etkileyen bir diğer kritik değişkendir; yaş ilerledikçe, arterlerin elastikiyetinin azalması ve vasküler dirençteki artış nedeniyle hipertansiyon riski yükselmektedir. Cinsiyet, hipertansiyon gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Genellikle, genç erkeklerde daha yüksek prevalans gözlemlenirken, menopoz sonrası kadınlarda hipertansiyon gelişme riski artmaktadır. Etnik köken de hipertansiyon üzerinde belirleyici bir etkidir; özellikle Afro-Amerikan bireylerde hipertansiyon sıklığı daha fazladır (33).

Beslenme alışkanlıkları, hipertansiyonun gelişiminde etkili bir faktördür. Yüksek tuz alımı, hipertansiyonun önlenmesinde önemli bir tehdit oluşturmakta ve hipertansiyonu tetikleyebilmektedir. Tütün kullanımı, hipertansiyonun önemli bir risk faktörüdür. Sigara içmek, damar sertliğine ve kan basıncında artışa neden olmaktadır. Aşırı alkol tüketimi de hipertansiyon riskini artıran bir diğer davranışsal faktördür. Gebelik, menapoz gibi hormonal değişikliklerin görüldüğü dönemlerde hipertansiyon görülme riski değişebilir. Ayrıca, bazı kronik hastalıklar, hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadır; diyabet ve böbrek hastalıkları bunlar arasında yer almaktadır (34, 35).

2.2.3. Hipertansiyonda Rol Oynayan Genetik ve Çevresel Faktörler

Hipertansiyon, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır. Genetik faktörler arasında aile öyküsü önemli bir yer tutar; hipertansif bireylerin birinci derece akrabalarında hipertansiyon görülme olasılığı yüksektir. Ayrıca, ACE ve G proteini sinyal düzenleyici 2 (RGS2) gibi genlerdeki polimorfizmler, hipertansiyon riskini artırabilir. Çevresel faktörler hipertansiyon gelişiminde kritik rol oynar. Yüksek tuz tüketimi, doymuş yağlar ve düşük potasyum

alımını hipertansiyon riskini artıran beslenme alışkanlıklarıdır. Fiziksel aktivite eksikliği, kilo alımına ve dolayısıyla yüksek tansiyona yol açabilir. Kronik stres, kan basıncını yükselten bir diğer önemli çevresel faktördür. Aşırı alkol tüketimi ve sigara kullanımı da hipertansiyon riskini artıran davranışsal faktörler arasında yer alır (36).

Bu genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu, bireyin hipertansiyon geliştirme riskini belirler. Hipertansiyonun önlenmesi ve yönetimi için sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri yapmak esastır. Düzenli egzersiz, dengeli beslenme ve stres yönetimi, hipertansiyon riskini azaltmada etkili yöntemlerdir. Ayrıca, alkol ve sigara kullanımının sınırlandırılması da önemlidir (34, 37).

2.2.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, vücutta serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Serbest radikaller, hücrel metabolizma sırasında oluşan ROS hücrelere zarar verebilir (38). Antioksidanlar ise bu serbest radikalleri nötralize ederek hücreleri korur. Oksidatif stres, vücutta serbest radikallerin ve ROS aşırı üretimi ile antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalması sonucu oluşur. Bu durum, hücrel bileşenlerin (DNA, proteinler, lipitler) oksidatif hasara uğramasına yol açar (39). Oksidatif stres, yaşlanma süreci ve çeşitli kronik hastalıkların (örneğin, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörodejeneratif hastalıklar) gelişiminde önemli bir rol oynar (40).

Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun bir ürünü olarak ortaya çıkar ve oksidatif stresin bir biyomarkeri olarak kullanılır. Lipid peroksidasyonu, hücre zarlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller tarafından oksidatif hasara uğraması sürecidir (41). MDA seviyeleri, hücrel hasarın derecesini ve oksidatif stresin şiddetini değerlendirmek için ölçülür. Yüksek MDA seviyeleri, artmış oksidatif stres ve hücrel hasarın bir göstergesidir (42).

Glutasyon, hücre içi antioksidan savunma sisteminin kritik bir bileşenidir. Glutasyon, glisin, glutamat ve sistein amino asitlerinden oluşan bir tripeptittir. Serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini nötralize ederek hücreleri oksidatif hasardan korur (43). Glutasyon, glutasyon peroksidaz enzimi aracılığıyla hidrojen peroksit gibi zararlı bileşikler suya dönüştürür. Ayrıca, glutasyon redüktaz enzimi tarafından yeniden aktif hale getirilerek sürekli bir antioksidan savunma sağlar (44).

2.2.5. Deneysel Hipertansiyon Modelleri

Deneysel hipertansiyon modelleri, hipertansiyonun etiyolojisi, patofizyolojisi, komplikasyonları ve tedavisini araştırmak için kullanılan önemli araçlardır (45). Bu modeller, hipertansiyonun farklı mekanizmalarını ve tedavi stratejilerini anlamak için çeşitli hayvan türlerinde geliştirilmiştir. İşte bazı yaygın deneysel hipertansiyon modelleri:

Renovasküler hipertansiyon, böbrek arterlerinin daralması sonucu oluşur. Bu modelde, böbrek arterlerine kısmi ligasyon uygulanarak kan akışı azaltılır ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive edilir (46).

Renal Parankimal Hipertansiyon modelinde, böbrek dokusunun hasar görmesi sonucu hipertansiyon gelişir. Böbrek dokusuna kimyasal maddeler uygulanarak organın yapısı bozulur ve hipertansiyon indüklenir (47).

Farmakolojik Hipertansiyon Modelleri, farmakolojik ajanlar kullanılarak hipertansiyon oluşturulabilir. Örneğin, deoksikortikosteron asetat (DOCA) ve yüksek tuz diyeti kombinasyonu, sıçanlarda hipertansiyon oluşturmak için yaygın olarak kullanılır. Bu modelde minerelokortikoidlerin etkisiyle sodyum ve su tutulumu artar ve kan basıncı yükselir (47).

Deneysel hipertansiyon modellerinde L-NAME (N ω -Nitro-L-arginine methyl ester) sıkça kullanılır çünkü bu bileşik, NO sentezini inhibe eden bir ajan olarak işlev görür. NO, kan damarlarının genişlemesine ve kan basıncının düşmesine yardımcı olan önemli bir vasodilatatördür. L-NAME ile NO sentezinin inhibe edilmesi, vasküler tonusun artmasına ve hipertansiyon oluşturmaya yönelik etkili bir model sağlar (48).

L-NAME'in kullanmanın bazı avantajları vardır. Hipertansiyonun NO ile ilişkisini anlamak için etkilidir. Ayrıca L-NAME ile indüklenen hipertansiyon modelleri, farklı araştırmalarda benzer sonuçlar vermesi nedeniyle tekrarlanabilirlik sağlar. Kullanımı kolaydır ve deneysel prosedürler için uygun maliyetlidir (45, 49).

Genetik Hipertansiyon Modelleri, genetik olarak hipertansiyona yatkın hayvanlar kullanılarak yapılan çalışmalardır. Spontan hipertansif sıçanlar (SHR) ve sınırda hipertansif sıçanlar (BHR) bu modellerin örnekleridir. Bu hayvanlar genetik olarak yüksek kan basıncına sahip olacak şekilde seçilmiştir ve hipertansiyon genetik bileşenlerini incelemek için kullanılır (50, 51).

Çevresel Hipertansiyon Modelleri, çevresel faktörlerin etkisiyle hipertansiyon oluşturulan modellerdir. Örneğin, yüksek tuzlu diyet, stres veya soğuk maruziyeti gibi

Çevresel stresörler kullanılarak hipertansiyon indüklenebilir. Bu modeller, çevresel faktörlerin hipertansiyon üzerindeki etkilerini araştırmak için kullanılır (52, 53).

2.2.6. Nitrik Oksit

NO, hücresel iletişimde önemli rol oynayan bir moleküldür. İlk olarak 1980'lerde tanımlanan bu gaz, hücresel sinyal yollarında, kan akışında ve hücresel enerji dengesinde kritik bir işlev görmektedir (54). NO, endotel hücrelerindeki NO sentaz enzimlerinin arginin substratını oksidasyon yoluyla NO ve kalsiyum iyonlarına dönüştürmesiyle oluşur. Bu süreç, kan damarlarının genişlemesini sağlar ve kan akışını düzenler. NO, kan damarlarında vazodilatör etkisi ile bilinir. Bu etki, kan damarlarının genişlemesini ve kan akışının artmasını sağlar (53, 54).

NO, hücresel enerji dengesinde de önemli bir rol oynar. Hücresel enerji dengesi, hücrelerin düzgün çalışmasını ve sağlıklı bir şekilde büyümesini sağlar. NO, endotel hücrelerinden salgılanan ve kan damarlarının genişlemesini sağlayan bir gazdır. Bu molekül, kan akışını artırarak ve damarları genişleterek kan basıncının düşürülmesinde kritik bir rol oynar. Hipertansiyon, kan basıncının sürekli olarak yüksek olduğu bir durumdur ve kalp krizi, inme ve böbrek yetmezliği gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (18, 55).

NO, endotel hücrelerinden salgılandıktan sonra düz kas hücrelerine geçer ve burada guanilat siklaz enzimini aktive eder. Bu aktivasyon, cGMP (siklik guanozin monofosfat) seviyelerinin artmasına neden olur ve bu da düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlar. Böylece, NO damarları genişleterek kan basıncını düzenler (56). NO'nun üretimini sağlayan enzimler, nitrik oksit sentaz (NOS) olarak adlandırılır ve üç ana izoformu bulunur: endotel (eNOS), nöronal (nNOS) ve indüklenebilir (iNOS). Endotel hücrelerinden salgılanan eNOS, kan basıncının düzenlenmesinde temel rol oynar. Hipertansiyon durumlarında eNOS aktivitesi azalabilir veya NO biyoyararlanımı düşebilir, bu da kan basıncının artmasına katkıda bulunabilir (56, 57).

NO' nun azalması veya yetersiz retilimi, hipertansiyonun patogeneğinde merkezi bir rol oynamaktadır. Ayrıca, NO donörleri veya NO üretimini artıran ilaçlar, hipertansiyon tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Örneğin, organik nitratlar ve fosfodiesteraz inhibitörleri gibi ilaçlar, NO'nun etkilerini artırarak kan basıncının düşürülmesinde kullanılmaktadır (8, 58).

2.3. Sestrin 2

Sestrin ailesi, Sestrin 1, Sestrin 2 ve Sestrin 3 olmak üç ana üyeden oluşur (59). Bu proteinler, oksidatif stres, besin kısıtlaması ve DNA hasarına hücrel savunmada rol oynamaktadır. Sestrinler, genellikle kas, yağ ve karaciğer hücrelerinde yüksek düzeylerde ifade edilir (60, 61). Sestrin, hücrel stres yanıtını aktive ederek apoptozu önleyebilir (6). Oksidatif stres, Sestrinlerin çok tetiklendiği durumlardan biridir (6,61). Sestrin proteinleri, antioksidan aktivitelerin artırılmasında etkilidir. Sestrinlerin, hücrel homeostazın korunmasında kritik bir rolü bulunmaktadır. Bu proteinler, hücrelerin stres altında hayatta kalmasına yardımcı olur (62,63).

Sestrin 1, mitokondriyal işlevleri destekleyerek enerji metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Sestrin1, özellikle hücrel büyüme ve metabolizmayı düzenleme etkilidir. Glukoz metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca hücre içindeki serbest radikallere karşı koruma sağlamaktadır (64,65).

Sestrin 3, bazı hastalıklarda koruyucu etkiler gösterdiği için araştırmalara konu olmaktadır. Kanser hücre büyümesini etkileyebileceği düşünülmektedir (66).

SENS2, hücrel stres yanıtını düzenleyen önemli bir protein olup, özellikle oksidatif stres, beslenme durumu ve DNA hasarı gibi durumlarla ilişkilidir. Hücrel stresin yanı sıra metabolik homeostazın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (5, 65).

SENS2'nin temel işlevlerinden biri, hücreleri oksidatif stresten korumaktır. Oksidatif stres, serbest radikallerin aşırı birikmesi ile hücrelerde hasar oluşmasına neden olur. Bu protein, hücre içindeki serbest radikal düzeylerini düzenleyerek antioksidan savunma mekanizmalarını destekler (67). SENS2, AMPK ile etkileşime girerek enerji metabolizmasını düzenler. AMPK aktivasyonu, hücrel enerji seviyeleri düştüğünde ortaya çıkar ve enerji tasarrufu süreçlerini başlatır (68). SENS2, mTOR yolunu inhibe ederek hücrel büyüme ve çoğalmayı kontrol eder. mTOR, hücre büyümesi, metabolizma ve biyosentez için kritik bir rol oynar, bu nedenle SENS2, bu süreçlerin düzenlenmesinde de etkilidir (69). SENS2'nin mTOR üzerindeki inhibe edici etkisi, açlık ve beslenme durumu ile ilişkilidir. Bu protein, besin alımındaki değişikliklere yanıt olarak metabolik adaptasyonları tetikler (70). SENS2, DNA onarım süreçlerinde de önemli bir rol oynamaktadır. Hücrel stres altında, SENS2, DNA onarımını destekleyerek hücrelerin hayatta kalmasına katkıda bulunur (71). SENS2, p53 gibi hücrel yanıtı düzenleyen önemli transkripsiyon faktörleri ile etkileşime geçer. p53,

DNA hasarına yanıt olarak hücre döngüsünü durdurarak onarım süreçlerini başlatan bir proteindir. SENS2'nin p53 ile etkileşimi, hücresel yanıtın etkinliğini artırır ve kanser gelişimini önleyici bir mekanizma olarak görev yapar (72). Bu protein, inflamatuvar yanıtları da düzenlemektedir; bu özellik, bağışıklık sisteminin etkinliğini etkileyebilmektedir. SENS2, inflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenleyerek kronik inflamatuvar hastalıklara karşı koruma sağlamaktadır (5).

Yetersiz beslenme koşullarında, SENS2 düzeyleri artarak hücresel stresi azaltmaya yardımcı olmaktadır (73). Kanser araştırmaları açısından, SENS2'nin tümör gelişimi üzerindeki etkileri önemli bir çalışma alanıdır. Bazı kanser türlerinde, SENS2 düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir, bu da hücresel stresin arttığını gösterir. SENS2'nin, kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ederek tümör baskılayıcı etkisi olduğu düşünülmektedir (74,75).

Oksidatif stresin neden olduğu hasar, birçok kronik hastalığın gelişiminde de rol oynamaktadır. SENS2'nin, bu tür hastalıklara karşı koruyucu bir mekanizma oluşturduğu düşünülmektedir (76).

SENS2, egzersiz sırasında ve sonrasında önemli roller oynayan bir proteindir. Egzersizin metabolik faydalarının bir kısmı, SENS2 aracılığıyla gerçekleşmektedir. Özellikle, SENS2'nin egzersizle indüklendiği ve kaslarda otofajiyi artırarak metabolik dengeyi desteklediği gösterilmiştir (77). Ayrıca, yaşlı farelerde yapılan bir çalışmada, fiziksel egzersizin SENS2 protein seviyelerini artırdığı ve iskelet kasında otofajiyi indüklediği bulunmuştur. Bu durum, yaşlanmayla ilişkili metabolik bozuklukların iyileştirilmesinde egzersizin önemini vurgulamaktadır (78) Beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi, enerji harcamasını artırarak metabolik sağlığı iyileştirebilir. Egzersizin, SENS2 aracılığıyla beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini teşvik ettiği ve böylece glikoz metabolizmasını iyileştirdiği gösterilmiştir (79). SENS2'nin kas hücrelerinde yüksek düzeyde bulunması, sporcular ve aktif bireyler için olumlu sonuçlar doğurabilir.

SENS2'nin genetik varyantlarının, bireyler arası metabolik farklılıklara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, SENS2'nin beslenme ile ilişkili hastalıkların gelişiminde etkili olabileceği araştırmalarla gösterilmiştir (5,61).

2.3.1. Sestrin 2 ve Hipertansiyon

SENS2, oksidatif stresi azaltma yeteneğine sahiptir. Hipertansiyon, genellikle oksidatif stresin arttığı bir durumdur. Hipertansiyon, sistemik enflamasyon ile ilişkilidir.

SENS2, inflamatuvar süreçleri düzenleyebilir ve bu sayede hipertansiyonun gelişimini etkileyebilmektedir (5,80).

SENS2, mTOR yolunu modüle eder. Bu yol, hücreSEL büyüme ve metabolizmayı düzenlemektedir. Hipertansiyonda mTOR aktivitesi artabilmektedir; SENS2'nin bu aktiviteyi baskılaması, kan basıncını dengeleyebilmektedir (81). SENS2, hücrelerin stres yanıtlarını artırarak hücreSEL onarıma yardımcı olmaktadır. Bu koruyucu mekanizma, damar hücrelerinin sağlığını destekleyerek hipertansiyon riskini azaltmaktadır. SENS2'nin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu rolü, hipertansiyon ile doğrudan ilişkilidir. Kalp ve damar sağlığını koruyarak kan basıncını düzenlemeye yardımcı olabilmektedir (82). SENS2'nin hipertansiyon üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalar, bu proteinin potansiyel bir hedef olduğunu göstermektedir. SENS2'nin ifadesini artırmayı veya etkilerini taklit eden tedavi stratejileri, hipertansiyon tedavisinde yeni yöntemler sunabilmektedir. SENS2'nin hipertansiyon üzerindeki etkileri, oksidatif stres, enflamasyon ve hücreSEL metabolizma gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkmaktadır (83). Bu alan, hipertansiyon tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirmek için önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir.

mTOR ve AMPK, hücre enerji metabolizması, büyüme ve homeostazisi üzerinde önemli rol oynayan iki kritik protein kinazdır. Bu iki yolak, hücrelerin besin durumlarına, enerji seviyelerine ve büyüme sinyallerine yanıt verme şekillerini düzenlemektedir (84,85).

mTOR, hücre büyümesi, hücre döngüsü, protein sentezi ve enerji metabolizması gibi temel hücreSEL süreçleri düzenleyen bir serin/treonin kinazdır. mTOR, mTORC1 ve mTORC2 olarak iki ana kompleks halinde bulunur (86). mTORC1, besin maddeleri ve büyüme faktörlerine yanıt olarak protein sentezini artırır. Hücrelerin enerji durumuna göre anabolik ve katabolik süreçleri dengelemelerine yardımcı olmaktadır (87). SENS2 otofaji inhibitörüdür; besin durumu iyiye otofaji baskılanmakta, besin kısıtlıysa otofaji teşvik edilmektedir. Besin maddeleri, büyüme faktörleri, oksijen seviyesi ve enerji durumu gibi birçok sinyal ile düzenlenir (88). İntra- hücreSEL amino asit seviyeleri, mTORC1'i aktive eden önemli bir faktördür. Ayrıca, rapamisin gibi inhibitörler kullanılarak mTOR aktivitesi hedef alınabilir (89).

AMPK, enerji homeostazisini düzenleyen bir enzimdir ve SENS2 tarafından aktive edilir. Bu, hücrenin enerji durumunu değerlendirmesine ve buna uygun yanıtlar vermesine olanak tanır. ATP ve dolayısıyla AMP seviyeleri düşük olduğunda aktive olmakta ve hücreSEL süreçleri düzenlemeye başlamakta sonrasında otofajiyi teşvik

ederek hücrel bileşenlerin geri dönüşümünü artırmaktadır (90). Ayrıca AMPK, insülin duyarlılığını artırarak glukoz alımını ve metabolizmasını olumlu yönde etkilemektedir (91).

mTOR ve AMPK, hücrel enerji dengesinin sağlanmasında zıt yönlü işlevler üstlenir. Enerji yeterli olduğunda mTOR aktifken, enerji düşükse AMPK devreye girer. Bu durum, hücrelerin büyüme ve enerji üretimi ile enerji tasarrufunu dengelemelerine yardımcı olur (84). Her iki yolak da otogajiyi düzenler; AMPK otogajiyi teşvik ederken, mTOR bu süreci inhibe eder. Bu nedenle, hücrenin enerji durumu, otogaji aktivitesini belirleyici bir faktördür (84,92).

SENS2, mTORC1 yolunu inhibe etmekte, böylece hücrel büyüme ve protein sentezini azaltabilmektedir. Oksidatif stres veya beslenme yetersizliği durumlarında, AMPK ve SENS2 aracılığıyla mTORC1'in inhibe edilmesi, hücrelerin hayatta kalmasını ve enerji kaynaklarını korumasını sağlar.

AMPK, mTOR ve SENS2 arasındaki etkileşimlerin düzgün çalışmaması, obezite, diyabet, hipertansiyon ve kanser gibikronik hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynayabilmektedir. Bu nedenle, bu yolların düzenlenmesi, sağlık ve hastalık yönetiminde potansiyel tedavi hedefleri olarak değerlendirilmektedir (93).

2.4. Egzersiz ve Egzersiz Çeşitleri

Egzersiz, vücudun fiziksel kapasitesini geliştirmek, sağlığını iyileştirmek ve genel iyilik halini artırmak amacıyla düzenli olarak yapılan, planlı ve kontrollü fiziksel aktivitelerdir (94). Egzersiz, kasları çalıştırarak vücudun güç, dayanıklılık, esneklik ve denge gibi fiziksel özelliklerini geliştirir. Ayrıca, kardiyovasküler sistemin verimliliğini artırır ve metabolizmayı düzenler (95). Egzersizin sağlık üzerindeki olumlu etkileri, fiziksel ve zihinsel iyilik halinin iyileştirilmesinden, hastalıkların önlenmesine kadar geniş bir yelpazeye yayılmaktadır. Düzenli egzersiz, kalp hastalıkları, obezite, diyabet, hipertansiyon ve depresyon gibi birçok hastalığın önlenmesinde veya tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır (94). Egzersizler, çeşitli amaçlar doğrultusunda farklı türlerde sınıflandırılabilir. Başlıca egzersiz türleri şunlardır:

Aerobik egzersizler, vücutta oksijen kullanarak yapılan egzersizlerdir ve genellikle kalp atış hızını artırarak kalp-damar sistemini güçlendirir. Bu tür egzersizler, uzun süreli ve düşük ila orta yoğunlukta yapılır. Aerobik egzersizlerin temel amacı, kardiyovasküler dayanıklılığı artırmak, yağ yakımını teşvik etmek ve genel sağlığı iyileştirmektir (96,97).

Anaerobik egzersizler, oksijen kullanımının sınırlı olduğu, kısa süreli ve yoğun fiziksel aktivitelerden oluşmaktadır. Bu tür egzersizler, kas gücünü ve kas kitlesini artırmaya yönelik olup, vücut yapısını geliştirmekte ve güç kazanımına yardımcı olmaktadır. Anaerobik egzersizlerde vücut ağırlığı veya ek ağırlıklar kullanılarak yapılan hareketler öne çıkmaktadır (98,99).

Esneme egzersizleri, kasların uzunluğunu artırarak esneklik kazandırmayı hedefler. Bu tür egzersizler, kasların esnekliğini artırarak, eklem hareketliliğini geliştirmekte ve yaralanma riskini azaltmaktadır (100).

Fonksiyonel egzersizler, günlük yaşamda sıkça kullanılan hareketleri simüle ederek vücudun genel güç, dayanıklılık ve hareketliliğini geliştirir. Bu tür egzersizler, kasları koordineli bir şekilde çalıştırarak, vücudun doğal hareket biçimlerini destekler ve zihin-beden bağlantısını güçlendirir (101,102).

2.4.1. Egzersiz ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Egzersiz, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) önlenmesi ve tedavisinde önemli bir rol oynayan temel faktörlerden biridir (103,104), KVH kalp ve damarları etkileyen, dünya çapında en yaygın ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon, ateroskleroz, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve inme gibi birçok hastalık, bu gruba dahildir (105). Egzersizin bu hastalıklar üzerindeki etkisi, kardiyovasküler sistemin fonksiyonlarını iyileştirmesi ve vücutta birçok biyolojik süreci düzenlemesi ile açıklanabilir (103,106).

Egzersiz, kalp kasını güçlendirir ve kardiyak çıkışı artırarak kalbin daha verimli çalışmasına yardımcı olur. Bu, kanın tüm vücuda daha etkili bir şekilde pompalanmasını sağlar, böylece kalbin iş yükü azalır ve kan basıncı düşer (107,108). Düzenli fiziksel aktivite, kan damarlarını esnekleştirir, damar duvarlarının sağlıklı kalmasına yardımcı olur ve aterosklerozu engeller (109). Ayrıca, egzersiz, damar içi endotel fonksiyonunu iyileştirir, bu da kan damarlarının genişleyip daralabilme yeteneğini artırarak kan akışını optimize eder (110,111)

Aerobik egzersiz, özellikle kardiyovasküler sağlığı iyileştiren egzersiz türlerinden biridir. Yürüyüş, koşu, yüzme ve bisiklet sürme gibi aktiviteler, kalp atış hızını artırarak kardiyak dayanıklılığı geliştirir (112). Aerobik egzersiz, aynı zamanda vücutta yağ metabolizmasını iyileştirir ve kolesterol düzeylerini optimize eder. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) kolesterolün seviyesinin düşmesi ve Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) kolesterolün artması, kalp-damar hastalıkları riskini

azaltır (113,114). Ayrıca, egzersiz vücutta inflamasyonu azaltarak kardiyovasküler hastalıkların risk faktörlerinden biri olan kronik düşük dereceli inflamasyonu engeller (115). Düzenli fiziksel aktivite, oksidatif stresi azaltarak hücresel düzeydeki hasarları engeller ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine karşı koruyucu bir etki gösterir (116). Egzersiz, aynı zamanda stresin yönetilmesinde de önemli bir etkiye sahiptir. Stres, kan basıncını yükselterek kalp hastalıkları riskini artırabilir (117). Aerobik egzersizlerin yanı sıra, kuvvet egzersizleri de kardiyovasküler sağlığı iyileştirmeye katkıda bulunur. Kas kütlesinin artırılması, vücut ağırlığının kontrol edilmesine yardımcı olur, bu da obezite ve hipertansiyon gibi kalp hastalıklarıyla ilişkili durumların önlenmesine katkı sağlar (118,119).

Düzenli egzersizin, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi ileri derecede kardiyovasküler hastalıkları olan bireylerde de olumlu etkiler yarattığı bilinmektedir. Bu hastalıklara sahip bireylerde egzersiz, kalp kasının güçlenmesine, kanın daha verimli pompalanmasına ve genel yaşam kalitesinin artırılmasına yardımcı olur (120). Ayrıca, egzersiz tedavi sürecinin bir parçası olarak, hastaların hastalıklarının seyrini iyileştirebilir ve hastaneye yatış oranlarını azaltabilir (121).

2.4.2. Egzersiz ve Hipertansiyon

Hipertansiyon, genellikle "yüksek tansiyon" olarak bilinen, kalp ve damar sistemindeki en yaygın sağlık problemlerinden biridir (122). Hipertansiyon, kan basıncının sürekli olarak normalden yüksek seviyelerde seyretmesi durumu olarak tanımlanır ve ciddi kardiyovasküler hastalıklar, inme, böbrek yetmezliği gibi bir dizi sağlık sorununa yol açabilir (123). Hipertansiyonun yönetilmesinde egzersizin önemli bir rolü bulunmaktadır (122).

Egzersiz, kardiyovasküler sistem üzerinde pek çok olumlu etkiye sahip olup, hipertansiyonun tedavisinde ve kontrol altında tutulmasında etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Fiziksel aktivite, kan basıncını düşürmeye yardımcı olabilmektedir (122,124).

Egzersizin hipertansiyon üzerindeki etkileri, genellikle sistemik damar dirençlerinde azalma ve kalp çıktısının iyileşmesiyle ilişkilidir. Aerobik egzersiz, damarların esnekliğini artırarak kanın damarlar içinde daha rahat akmasını sağlamaktadır. Bu da, periferik damar direncini azaltır ve kan basıncının düşmesine yardımcı olur. Egzersiz yaparken, vücut kaslarının çalışma sırasında oksijen tüketimi artmaktadır. Bu da, kalbin daha verimli çalışmasına ve kan dolaşımının düzenlenmesine

olarak tanınmaktadır. Kalp, egzersiz sırasında daha etkili bir şekilde kan pompaladıkça, dinlenme sırasında da daha düşük bir kalp atış hızına ulaşmakta, bu da kan basıncının düşmesine katkı sağlamaktadır (124).

Araştırmalar, düzenli egzersiz yapan bireylerde, egzersiz yapmayanlara göre sistolik ve diyastolik kan basıncının daha düşük olduğunu göstermektedir. Egzersiz, hipertansiyon tedavisinde ilaç tedavisiyle birlikte uygulanabilir ve farmakolojik tedaviye olan ihtiyacı azaltabilir (125). Ayrıca, egzersiz, vücut ağırlığını kontrol etmeye yardımcı olarak obeziteye bağlı hipertansiyonun önlenmesinde de kritik bir rol oynamaktadır. Obezite, hipertansiyonun önemli bir risk faktörü olduğundan, kilo kaybı, kan basıncının kontrol altına alınmasında etkilidir (126).



3. MATERYAL VE METOT

Deneyin gerçekleştirilmesi için İnönü Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındı (EK-2). Çalışmada, İnönü Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yetiştirilen, 250-300 gram ağırlığında 24 adet erkek Sprague Dawley sıçan kullanıldı. Bu sıçanlar, standart laboratuvar koşullarında tutulmuş olup, ortam sıcaklığı $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$, nem oranı ise %50-60 arasında ayarlandı. Ayrıca, ışık döngüsü 12 saat gündüz ve 12 saat gece olacak şekilde düzenlendi. Sıcaklık ve nem koşullarının yanı sıra, hayvanların suyu her iki günde bir taze olarak değiştirildi. Deneyde, sıçanlar rastgele seçilip, her biri 8 hayvandan oluşan üç farklı grup oluşturuldu.

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar

Deneyde üç farklı grup kullanıldı. Bu gruplar Kontrol, Hipertansiyon ve Hipertansiyon-Egzersiz olarak isimlendirildi. Kontrol Grubu'nda, sıçanlara 6 hafta boyunca standart yem ve içme suyu verildi. Hipertansiyon Grubu'nda ise sıçanlara 6 hafta boyunca içme suyuna L-NAME (400 mg/L) eklenerek verildi (127,128). Hipertansiyon-Egzersiz Grubu'nda da sıçanlara aynı şekilde L-NAME (400 mg/L) içme suyuna karıştırılarak verildi ve bu gruptaki sıçanlara, son 28 gün boyunca her gün treadmillde 45 dakika süresince, 20 m/dakika hızında koşu egzersizi yaptırıldı.

3.2. Vücut Ağırlığının Belirlenmesi

Deneyin başlangıcında, sıçanların vücut ağırlıkları kaydedildi ve takip eden her hafta ile sakrifikasyon öncesi son ölçüm yapılmak üzere ağırlıkları tekrar ölçüldü.

3.3. Kan Basıncının Ölçülmesi

Deney süresi boyunca, tüm gruptaki sıçanların kan basıncı, tail-cuff pletismografi yöntemiyle kuyruktan ölçüldü. Hayvanların strese girmemesi ve tansiyonun doğru sonuç vermesine engel olmaması için önce deneme ölçümleri yapıldı. Ölçüm öncesinde, sıçanların ısıya adaptasyon sağlaması için 15 dakika süreyle bekletildi. Bu süre zarfında, sıçanların vücut ısısı istenilen düzeye gelene kadar beklendi ve kuyruk arterinin dilatasyonu sağlanarak ölçüm için hazır hale getirildi. Kan basıncı ölçümleri her bir sıçandan 1 dakika arayla 15 kez alındı. Standart ölçüm kriterlerine

uygun olan veriler kabul edilerek, en düşük ve en yüksek değerler dışarıda bırakıldı. Kalan 3 ölçümün ortalaması alınarak, sıçanın kan basıncı değeri belirlendi.

3.4. Koşu Egzersizi

Koşu egzersizi, İnönü Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yer alan sıçan treadmillinde gerçekleştirildi. Sıçan koşu bandının, bir grubun aynı zamanda koşu egzersizi yapabileceği, zamanın ayarlanabildiği ve düşük şiddette elektriksel impuls uyarımının verilmesine olanak sağlayan özellikleri vardır. Egzersizlere, L-NAME verilmesinden 14 gün sonra başlandı. Fakat kronik koşudan önce hayvanların strese girmemesi ve koşu bandına uyum sağlaması için 12. günden itibaren 15'er dakika deneme koşusu yaptırıldı. 28 gün süreyle 45 dakikalık koşu egzersizleri şeklinde uygulandı. Sıçanlarda yarım saatten bir saate kadar yaptırılan fiziksel aktivitenin orta düzeyde strese sebep olduğu bilinmektedir. Buna bağlı olarak deneyimizde egzersiz süreleri stres düzeylerini minimuma indirmek hedefiyle her gün 45 dakikalık koşma egzersizleri olarak programlandı. Koşma egzersizi yaptırılan sıçanlar, treadmill ve koşu egzersizine adaptasyonları sebebiyle ilk 2 gün 15 m/dk, 15 dk koşturuldu. Sıçanlar kalan 26 günde, her gün 45 dakika, 20 m/dk olarak koşturuldu (129).

3.5. Deneyin Sonlandırılması ve Serum ile Doku Örneklerinin Alınması

Deneysel çalışmada, hayvanlar gruplar halinde koşma egzersizine tabi tutulmuş ve egzersizlerin ardından metabolik kafeslere yerleştirilmiştir. Yedinci haftanın ilk günü, 24 saat boyunca toplanan idrar örneklerinin hacimleri kaydedilmiştir. Metabolik parametrelerin standart şekilde ölçülebilmesi amacıyla metabolik kafeste sıçanlara yem verilmemiştir. 24 saatlik idrar toplandıktan sonra, 10 mg/kg Rompun ve 50 mg/kg Ketamin anestezi altında sıçanlardan intrakardiyak kan örnekleri alındı. Her iki böbrek, kalp ve m. gastrocnemius kası çıkarılarak buz kalıpları üzerine yerleştirildi ve eksanguinasyon yöntemi ile ötenazi işlemi gerçekleştirildi. Çıkarılan böbreklerden sağ olanı bistüri ile iki eşit parçaya, sol böbrek ise dört eşit parçaya ayrılmıştır. Sol m. gastrocnemius kası da dört eşit parçaya bölünmüştür. Elde edilen doku örnekleri, kısa bir süre soğuk fosfat tamponunda (PBS) bekletilmiş, ardından kurutma kağıdıyla nemi alındıktan sonra mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı. Bu doku numuneleri sıvı azot içine konularak laboratuvara taşındı ve analizler yapılana kadar -83°C'de saklandı. Kan ve idrar numuneleri oda sıcaklığında iki saat bekletildikten sonra, +4°C'de 3000

devir/dakika hızında 15 dakika boyunca santrifüj edildi. Serum ve idrar numuneleri mikrosantrifüj tüplerine alınarak -83°C'de laboratuvar analizleri yapılana kadar muhafaza edildi.

3.6. Kullanılan Cihazlar

- Kan Basıncı Ölçüm Cihazı: KENT SCIENTIFIC CORPORATION (ABD)
- Elisa Okuyucu: Synergy LX (İngiltere)
- Spektrofotometre: Biotek Synergy HT (ABD)
- Hassas Terazi: OHAUS (Çin)
- Soğutmalı Santrifüj: NUVE NF 800R (Türkiye)
- Su Banyosu: NUVE NB 9 (Türkiye)
- Otomatik Pipet: EPPENDORF
- Vorteks Cihazı: DLAB (Çin)
- pH Metre: OHAUS (Çin)
- Manyetik Karıştırıcı: DLAB (Çin)
- Homojenizatör: NEXT ADVANCE Bullet Blender 24 Gold (ABD)

3.7. Kullanılan Kimyasallar

- NG-nitro-L-arjinin metil ester: abcr (Almanya)
- Tiyobarbitürik asit: Sigma Aldrich (Almanya)
- Sülfanilamid: Sigma Aldrich (Almanya)
- NaCl: Sigma (Almanya)
- EDTA: Merck (Almanya)
- Sodyum dodesil sülfat: Sigma Aldrich (Almanya)
- NaOH: Merck (Almanya)
- KH_2PO_4 : Merck (Almanya)
- Na_2HPO_4 : Merck (Almanya)
- Glisin: Merck (Almanya)
- KCl: Merck (Almanya)
- HCl: Merck (Almanya)
- Butanol: Riedel de Haen (Almanya)
- Etanol: Riedel de Haen (Almanya)
- Asetik asit: Riedel de Haen (Almanya)

- $\text{Na}_2 \text{CO}_3$: Riedel de Haen (Almanya)

3.8. Analizlerin Yapılması

ELISA yöntemiyle SENS2 düzeyi ile malondialdehit ve glutatyon seviyelerinin ölçümleri, İnönü Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Serum örneklerinde üre, kreatinin, sodyum (Na^+), potasyum (K^+), kalsiyum (Ca^{2+}), magnezyum (Mg^{2+}), fosfor (P^{3-}), kreatin kinaz (CK), alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri analiz edilmiştir. İdrar örneklerinde ise kreatinin, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} ve P^{3-} seviyeleri, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarı'nda bulunan otoanalizör cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

3.9. Doku Örneklerinin Homojenizasyonu

Tüm gruplardan alınan böbrek, kas ve kalp dokuları, analizler yapılana kadar -80°C 'de muhafaza edilmiştir. Malondialdehit (MDA) ve glutatyon (GSH) seviyelerinin ölçümünde dokularının homojenizasyonu için 0.15 M KCl solüsyonu kullanılmıştır. Homojenizasyon işlemi sırasında tüpler buz üzerinde tutulmuş, homojenizasyon sonrası numuneler 1500 g hızında, $+4^\circ\text{C}$ 'de, 15 dakika boyunca santrifüj edilerek süpernatant elde edilmiştir. ELISA analizlerinde kullanılan doku homojenatları elde etmek için pH 7.2'deki 0.01 M PBS tamponu içerisinde %10'luk (w/v) solüsyonu hazırlanmış, ardından 5000 g hızında, $+4^\circ\text{C}$ 'de, 5 dakika santrifüj edilerek analiz için hazır hale getirilmiştir.

3.10. Glutatyon Düzeyinin Ölçümü

Total glutatyon miktarını belirlemek amacıyla, doku homojenatlarındaki serbest sülfidril gruplarının oluşturduğu renk, Ellman ayırıcı kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür (130).

Deneyin Yapılışı:

0.25 ml doku homojenatına sırasıyla 0.75 ml 0.15 M potasyum klorür ve 1.5 ml proteinsizleştirme çözeltisi eklenip iyice karıştırılmıştır. Karışım, 3000 rpm hızında, 20 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Elde edilen 0.5 ml süpernatanta, 2 ml 0.3 M disodyum sülfat ve 0.5 ml Ellman ayırıcı eklenip karıştırılmıştır. Son olarak, absorbans değerleri spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda ayıraç körü kullanılarak ölçülmüştür.

3.11. Malondialdehit Miktar Tayini

Lipit peroksidasyonunun bir göstergesi olan malondialdehit (MDA), sıcak ve asidik bir ortamda tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girerek pembe bir renk oluşturur. Bu renk, spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçülmüştür (131).

Deneyin Yapılışı:

0.2 ml doku homojenatına sırasıyla 0.2 ml %8.1'lik sodyum dodesil sülfat, 1.5 ml %20'lik asetik asit, 1.5 ml %0.8'lik tiyobarbitürik asit ve 0.6 ml distile su eklendi. Elde edilen karışım iyice karıştırıldıktan sonra, 95°C sıcaklıktaki su banyosunda 1 saat boyunca bekletildi. Daha sonra karışım, musluk suyu altında soğutuldu. Absorbans ölçümleri spektrofotometrede 650 nm dalga boyunda, ayıraç körü kullanılarak gerçekleştirildi.

3.12. ELİSA Yöntemi ile SENS2 Düzeyinin Belirlenmesi

Tüm gruplardan elde edilen kas dokuları ve serum örnekleri, analizler yapılana kadar -80°C'de saklanmıştır. ELISA çalışmaları için kullanılan doku homojenatları, proteaz inhibitör kokteyli eklenerek homojenizatör ile buz üzerinde homojenize edilmiştir. Ardından, karışım 10000 g hızında 5 dakika boyunca +4°C'de santrifüj edilerek süpernatantlar elde edilmiştir. Analizler, ticari ELISA test kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Deneye başlamadan önce her kit için bulunan standart çözeltiler, belirtilen konsantrasyonlarda hazırlanmış ve seyreltilmiştir. Kitlerdeki referans standartların seyreltildiği distile su, sıfır olarak kullanılmıştır (SENS2 Katalog No: E2641Ra).

Analiz Prosedürü:

1. Standart çözeltiler, kör ve örnekler için kuyular belirlenmiştir. Her kuyuya 100 µl örnek, kör ve standart çözeltiler eklenmiş ve 1 saat boyunca 37°C'de inkübe edilmiştir.
2. Kuyular boşaltılmış, ancak yıkanmamıştır.
3. Her kitle özgü olan Ayıraç A reaktifi, her kuyuya 100 µl eklenmiş ve 1 saat boyunca 37°C'de inkübe edilmiştir.
4. Kuyular boşaltıldı ve her birine 350 µl yıkama solüsyonu eklenerek 3 kez yıkama yapılmıştır.
5. Ayıraç B reaktifi, her kuyuya 100 µl eklenmiş ve 30 dakika süreyle 37°C'de inkübe edilmiştir.

6. Kuyular tekrar boşaltıldı ve her birine 350 µl yıkama solüsyonu eklenerek 5 kez yıkama yapılmıştır.
7. Her kuyucuğa 90 µl substrat çözeltisi eklenmiş ve plaka kapağı kapatılarak ışık almayan bir ortamda 37°C'de 10-20 dakika inkübe edilmiştir.
8. Son olarak, her kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi eklenmiş ve plaka hafifçe çalkalanmıştır.
9. Plakalar, 450 nm dalga boyunda bir ELISA cihazında okunmuştur. Sonuçlar, ng/ml olarak rapor edilmiştir.

3.13. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar, ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak sunulmuştur. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler arasında karşılaştırmalar için Student t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, deneysel hipertansiyon modeli oluşturmak için 24 erkek Sprague-Dawley sıçan kullanılmıştır. Sıçan içme sularına 6 hafta boyunca 400 mg/L dozunda L-NAME eklendi. Yedinci haftanın başında, 24 saatlik idrar örnekleri toplanmış ve ardından sıçanlar anestezi altında sakrifiye edilerek kan ve doku örnekleri alınmıştır. Deney süresince K grubundan 1. sıçan, HT grubundan 2 ve 4. hayvan HTE grubundan ise 3, 6 ve 7. hayvan sağlık sorunlarından kaynaklı ölümler sebebiyle deney dışı bırakıldı. Bu sıçanlar istatistiksel analizlere alınmadı.

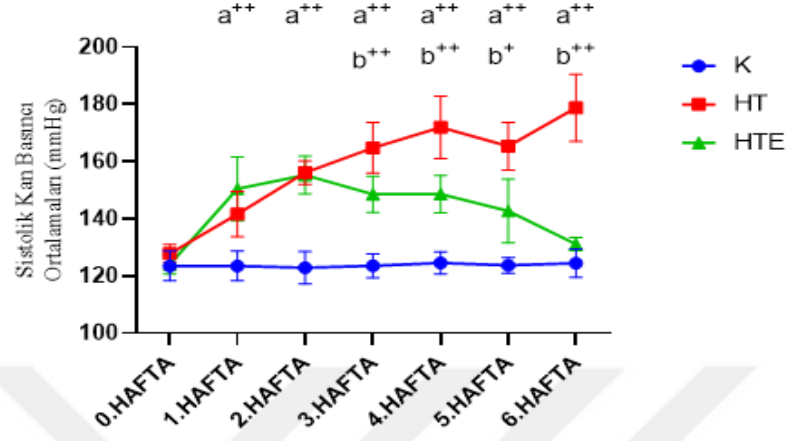
Grupların sistolik kan basıncı düzeylerinin istatistiksel sonuçları Tablo 4.1.' de gösterildi.

Tablo 4.1. Grupların sistolik kan basıncı düzeylerinin istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	K	HT	HTE	P (p<0.05 ise anlamlı)
	ORT±SD	ORT±SD	ORT±SD	
0. HAFTA	123,48±5,16	127,78±3,14	124,00±3,41	K-HT=0,153
				HT-HTE=0,144
				K-HTE=0,870
1.HAFTA	123,43±5,22	141,59±7,94	150,47±11,11	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,100
				K-HT=0,004
2.HAFTA	122,90±5,68	156,11±4,13	155,33±6,64	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,927
				K-HTE=0,004
3.HAFTA	123,57±4,17	164,78±8,85	148,53±6,38	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,006
				K-HTE=0,004
4.HAFTA	124,52±3,93	171,95±10,96	148,60±6,50	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,006
				K-HTE=0,004
5. HAFTA	123,71±2,72	165,39±8,39	142,73±11,20	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,022
				K-HTE=0,004
6. HAFTA	124,48±5,04	178,83±11,81	131,14±2,33	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,006
				K-HTE=0,028

Sistolik kan basıncı sonuçlarına göre 0. haftada K-HT, K-HTE ve HT-HTE grupların değer dağılımında anlamlı bir sonuç bulunmadı (p>0.05). 1., 2., 3., 4., 5. ve 6. haftada K grubuna göre HT ve HTE gruplarının sonuçları p<0.01 olarak anlamlı

değişiklik gösterdi. Ayrıca HT grubuna göre 3., 4. ve 6. haftalarda HTE grubunun sistolik kan basıncı değerleri $p<0.05$ olarak anlamlı sonuçlandı, 5. haftada ise bu değer $p<0.01$ şeklinde sonuçlandı. Sistolik kan basıncı ortalamaları Şekil 4.1.' de gösterildi.



Gruplar arası karşılaştırmalar: a: kontrol ile kontrol+egzersiz, b: kontrol ile hipertansiyon, c: hipertansiyon ile hipertansiyon+egzersiz karşılaştırıldığında; +: $p\leq 0.05$, ++: $p\leq 0.01$

Şekil 4.1. Gruplar arası sistolik kan basıncı dağılımı.

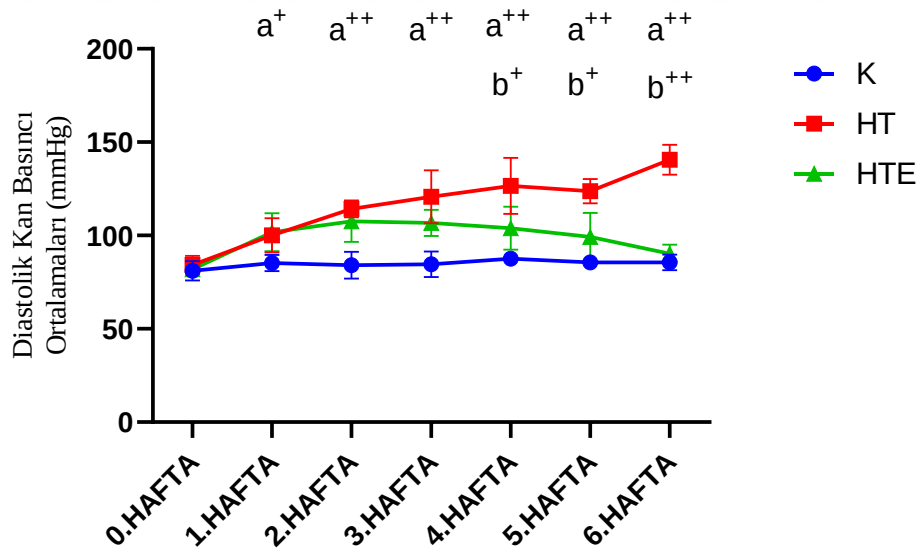
Grupların diastolik kan basıncı düzeylerinin istatistiksel sonuçları Tablo 4.2.' de gösterildi.

Tablo 4.2. Grupların diastolik kan basıncı düzeylerinin istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	K	HT	HTE	P ($p<0.05$ ise anlamlı)
	ORT $\pm$ SD	ORT $\pm$ SD	ORT $\pm$ SD	
0. HAFTA	81,00 $\pm$ 5,29	84,33 $\pm$ 4,90	81,87 $\pm$ 3,85	K-HT=0,153
				HT-HTE=0,273
				K-HTE=0,625
1.HAFTA	85,33 $\pm$ 4,39	100,06 $\pm$ 9,21	101,73 $\pm$ 10,20	K-HT=0,022
				HT-HTE=1,000
				K-HTE=0,015
2.HAFTA	84,05 $\pm$ 7,14	114,28 $\pm$ 4,51	107,60 $\pm$ 11,01	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,144
				K-HTE=0,004
3.HAFTA	84,62 $\pm$ 6,82	120,10 $\pm$ 4,24	106,80 $\pm$ 7,02	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,068
				K-HTE=0,004

4.HAFTA	87,52±3,87	126,61±15,01	103,94±11,57	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,028
				K-HTE=0,088
5. HAFTA	85,62±3,40	123,83±6,50	99,31±12,88	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,028
				K-HTE=0,012
6. HAFTA	85,62±3,40	140,50±8,05	90,20±4,84	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,006
				K-HTE=0,088

Diastolik kan basıncı sonuçlarına göre 0. haftada K-HT, K-HTE ve HT-HTE grupların değer dağılımında anlamlı bir sonuç bulunmadı. ($p>0.05$) K-HT gruplarının karşılaştırmasında 1. haftasında $p<0.05$ şeklinde 2., 3., 4., 5. ve 6. haftalarda $p<0.01$ şeklinde anlamlı değerler gözlemlendi. HT ve HTE gruplarının karşılaştırmasında 4. ve 5. haftalarda $p<0.05$ şeklinde, 5. haftada ise $p<0.01$ olarak anlamlı değerler bulundu. K-HTE gruplarının karşılaştırmasında 1. ve 5. haftalarda $p<0.05$, 2. ve 3. haftalarda $p<0.01$ olarak anlamlı değerler bulundu. Diastolik kan basıncı ortalamaları Şekil 4.2.'de gösterildi.



Gruplar arası karşılaştırmalar: a: kontrol ile kontrol+egzersiz, b: kontrol ile hipertansiyon, c: hipertansiyon ile hipertansiyon+egzersiz karşılaştırıldığında; +: $p\leq 0.05$, ++: $p\leq 0.01$

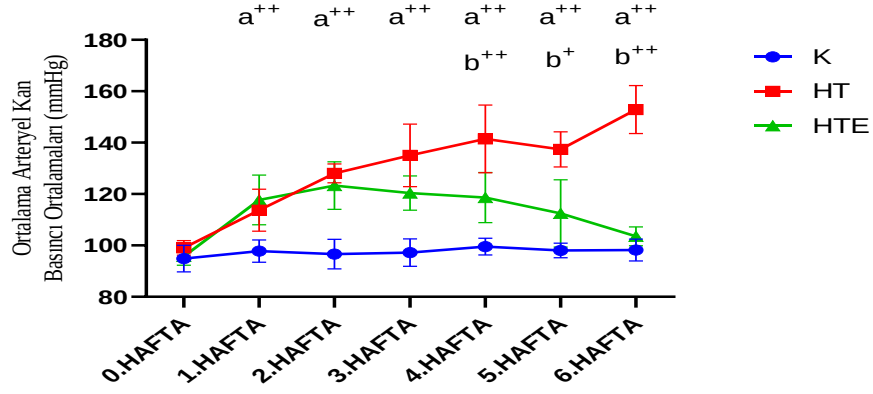
Şekil 4.2. Gruplar arası diastolik kan basıncı dağılımı

Grupların ortalama arteriyel kan basıncı değerlerinin istatistiksel sonuçları Tablo 4.3.' te gösterildi.

Tablo 4.3. Grupların ortalama arteriyel kan basıncı değerlerinin istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	K	HT	HTE	P (p<0.05 ise anlamlı)
	ORT±SD	ORT±SD	ORT±SD	
0. HAFTA	94,90±5,18	99,05±2,88	95,67±3,46	K-HT=0,090
				HT-HTE=0,119
				K-HTE=0,935
1.HAFTA	97,76±4,39	113,71±8,18	117,73±9,68	K-HT=0,010
				HT-HTE=0,273
				K-HTE=0,007
2.HAFTA	96,62±5,75	128,00±3,69	123,33±9,33	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,169
				K-HTE=0,004
3.HAFTA	97,24±5,34	135,061±2,21	120,40±6,66	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,055
				K-HTE=0,004
4.HAFTA	99,57±3,28	141,45±318	118,60±9,78	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,006
				K-HTE=0,007
5. HAFTA	98,00±2,84	137,39±6,88	112,49±13,10	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,008
				K-HTE=0,004
6. HAFTA	98,24±4,29	152,89±9,34	103,53±3,71	K-HT=0,003
				HT-HTE=0,006
				K-HTE=0,062

Ortalama kan basıncı sonuçlarına göre 0. haftada K-HT, K-HTE ve HT-HTE grupların değer dağılımında anlamlı bir sonuç bulunmadı. (p>0.05) K-HT gruplarının karşılaştırılmasında 1. haftasında p<0.05 şeklinde 2., 3., 4., 5. ve 6. haftalarda p<0.01 olarak anlamlı değerler bulundu. HT-HTE gruplarının karşılaştırılmasında 4., 5., ve 6. haftalarda p<0.01 olarak anlamlı değerler bulundu. K-HTE gruplarının karşılaştırılmasında 2., 3., 4. ve 5. hafatalarda p<0.01 olarak anlamlı değerler bulundu. Ortalama kan basıncı ortalamaları Şekil 4.3.' de gösterildi.



Gruplar arası karşılaştırmalar: a: kontrol ile kontrol+egzersiz, b: kontrol ile hipertansiyon, c: hipertansiyon ile hipertansiyon+egzersiz karşılaştırıldığında; +: $p \leq 0.05$, ++: $p \leq 0.01$

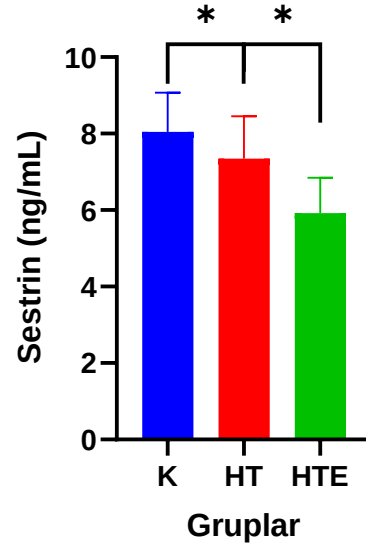
Şekil 4.3. Gruplar arası ortalama arteriyel kan basıncı dağılımı

Grupların SENS2 değerlerinin istatistiksel sonuçları Tablo 4.4.'te gösterildi.

Tablo 4.4. Grupların SENS2 değerlerinin istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	K	HT	HTE	P ($p < 0.05$ ise anlamlı)
	ORT $\pm$ SD	ORT $\pm$ SD	ORT $\pm$ SD	
SENS2 KAS (ng/ml)	8,04 $\pm$ 1,03	7,34 $\pm$ 1,11	5,92 $\pm$ 0,93	K-HT=0,019 HT-HTE=0,045 K-HTE=0,019
SENS2 KALP (ng/ml)	8,25 $\pm$ 1,80	7,22 $\pm$ 1,29	7,01 $\pm$ 0,76	K-HT=0,935 HT-HTE=0,715 K-HTE=0,935
SENS2 BÖBREK (ng/ml)	9,05 $\pm$ 1,68	7,52 $\pm$ 3,80	7,92 $\pm$ 1,48	K-HT=0,223 HT-HTE=0,715 K-HTE=0,223
SENS2 SERUM (ng/ml)	5,66 $\pm$ 0,90	5,19 $\pm$ 1,10	5,30 $\pm$ 1,14	K-HT=0,465 HT-HTE=0,715 K-HTE=0,465

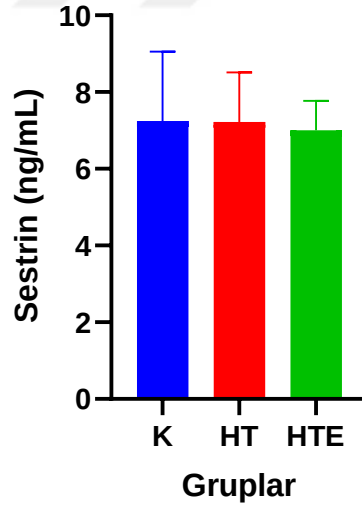
Gruplar arası Kas SENS2 düzeyinin dağılımında K-HT, HT-HTE VE K-HTE gruplarının değer dağılımında $p < 0.05$ olarak anlamlı değerler gözlemlendi. Kas SENS2 ortalamaları Şekil 4.4.'de gösterildi.



*+:p<0.05

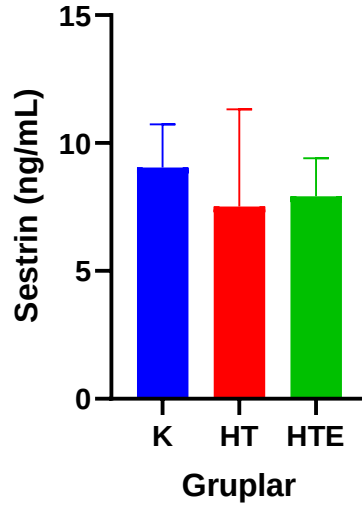
Şekil 4.4. Kas Sestrin 2 düzeylerinin gruplar arası dağılımı.

Gruplar arası Kalp SENS2 düzeyinin dağılımında K-HT, HT-HTE VE K-HTE gruplarının değer dağılımında anlamlı değerler gözlemlenmedi ($p > 0.05$). Kalp SENS2 ortalamaları Şekil 4.5.'de gösterildi.



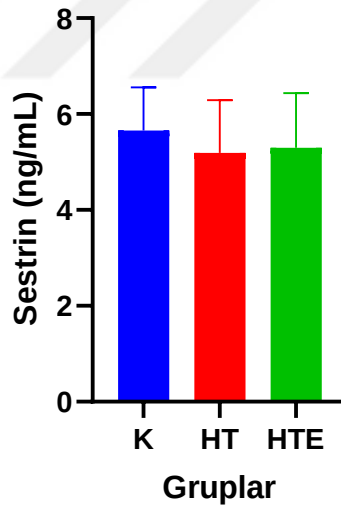
Şekil 4.5. Kalp Sestrin 2 düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası Böbrek SENS2 düzeyinin dağılımında K-HT, HT-HTE VE K-HTE gruplarının değer dağılımında anlamlı değerler gözlemlenmedi ($p > 0.05$). Böbrek SENS2 ortalamaları Şekil 4.6.'de gösterildi.



Şekil 4.6. Böbrek Sestrin 2 düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Gruplar arası Serum SENS2 düzeyinin dağılımında K-HT, HT-HTE VE K-HTE gruplarının değer dağılımında anlamlı değerler gözlemlenmedi ($p > 0.05$). Serum SENS2 ortalamaları Şekil 4.7.'de gösterildi.



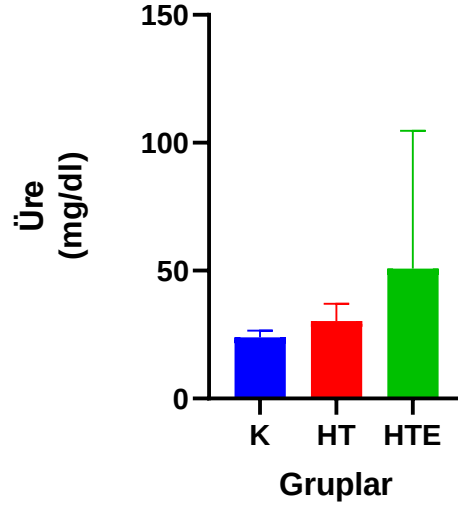
Şekil 4.7. Serum Sestrin 2 düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Grupların serum örneklerine ait parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları Tablo 4.5.'de gösterildi.

Tablo 4.5. Grupların serum örneklerine ait parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları

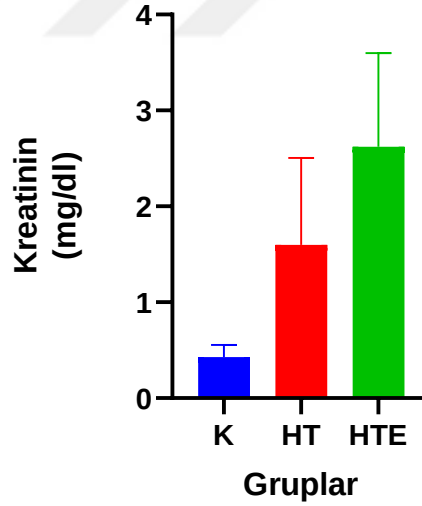
GRUPLAR	K	HT	HTE	P (p<0.05 ise anlamlı)
	ORT±SD	ORT±SD	ORT±SD	
ÜRE	23,90±2,65	30,34±6,67	50,77±53,87	K-HT=0,084 HT-HTE=0,715 K-HTE=0,461
KREATİN	0,43±0,125	1,63±0,93	2,62±0,98	K-HT=0,013 HT-HTE=0,170 K-HTE=0,003
SODYUM	143,28±5,50	145,84±2,04	144,60±4,56	K-HT=0,097 HT-HTE=0,312 K-HTE=0,566
POTASYUM	5,31±0,81	4,90±0,68	4,39±0,82	K-HT=0,174 HT-HTE=0,584 K-HTE=0,167
KALSİYUM	8,63±0,48	9,29±0,19	9,22±0,64	K-HT=0,010 HT-HTE=0,581 K-HTE=0,085
MAGNEZYUM	2,04±20,10	2,15±0,18	2,62±0,98	K-HT=0,135 HT-HTE=0,349 K-HTE=0,161
FOSFOR	7,50±1,62	11,06±0,87	11,06±0,87	K-HT=0,003 HT-HTE=0,461 K-HTE=0,004
KREATİNKİNAZ	940,57±480,71	902,50±301,16	1176,80±549,23	K-HT=0,586 HT-HTE=0,361 K-HTE=0,291
ALT	48,57±7,74	54,33±3,72	47,00±9,80	K-HT=0,086 HT-HTE=0,119 K-HTE=0,684
AST	189,86±49,14	168,50±21,60	227,40±34,29	K-HT=0,431 HT-HTE=0,006 K-HTE=0,464

Serum üre düzeylerinde K grubu ile HT; HT grubu ile HTE grubu karşılaştırıldı. Gruplar arasında serum üre düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0.05). Serum üre düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.8.'de gösterildi.



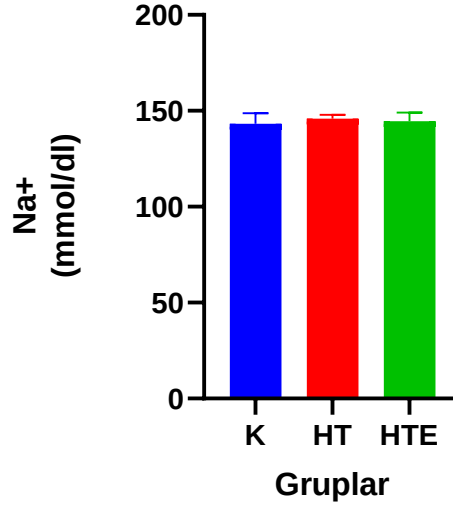
Şekil 4.8. Serum Üre düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Serum kreatinin düzeylerinde K grubu ile HT; HT grubu ile HTE grubu karşılaştırıldı. Gruplar arasında serum kreatinin düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Serum kreatinin düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.9.'da gösterildi.



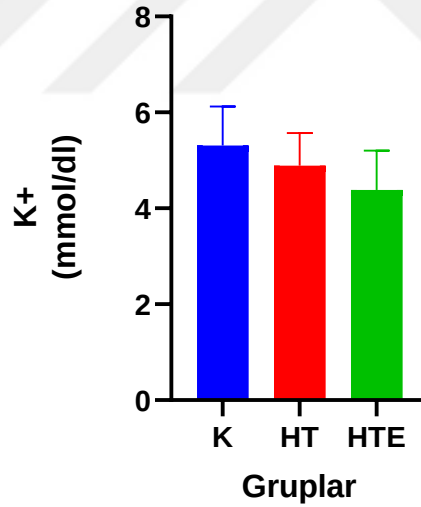
Şekil 4.9. Serum Kreatinin düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Serum sodyum düzeylerinde K grubu ile HT; HT grubu ile HTE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Serum sodyum düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.10.'da gösterildi.



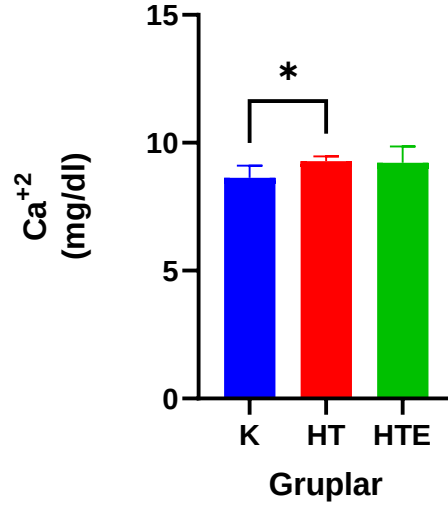
Şekil 4.10. Serum Na⁺ düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Serum potasyum düzeylerinde K grubu ile HT; HT grubu ile HTE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Serum potasyum düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.11.'de gösterildi.



Şekil 4.11. Serum K⁺ düzeylerinin gruplar arası dağılımı

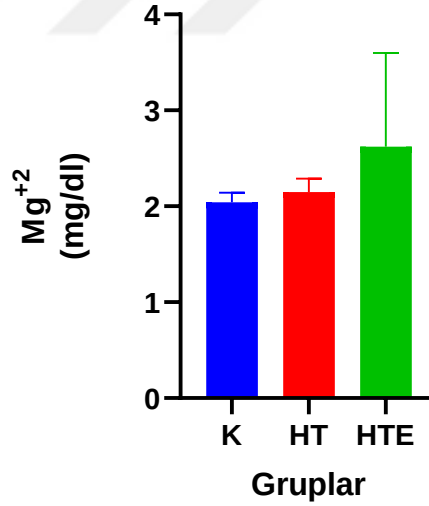
K grubu ile HT grubu arasında serum kalsiyum düzeylerinde $p\leq 0.05$ seviyesinde anlamlı fark görüldü. HT grubu ile HTE grubu arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Serum kalsiyum düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.12.'de gösterildi.



*:p≤0.05

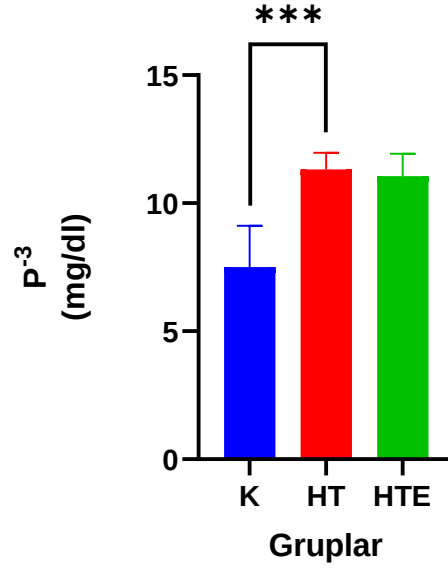
Şekil 4.12. Serum Ca²⁺ düzeylerinin gruplar arası dağılımı.

K grubuna göre HT; HT grubuna göre HTE grubunda serum magnezyum düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0.05). Serum magnezyum düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.13.'te gösterildi.



Şekil 4.13. Serum mg²⁺ düzeylerinin gruplar arası dağılımı

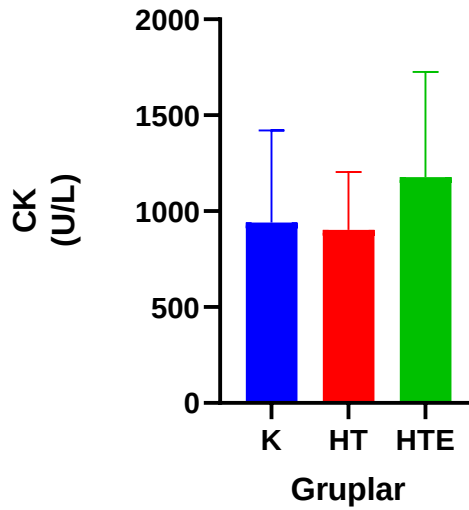
K grubuna kıyasla HT grubunda serum fosfor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p≤0.001). HT grubu ile HTE grubu arasında anlamlı fark görülmedi (p>0.05). Serum fosfor düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.14.'te gösterildi.



***: $p \leq 0.001$

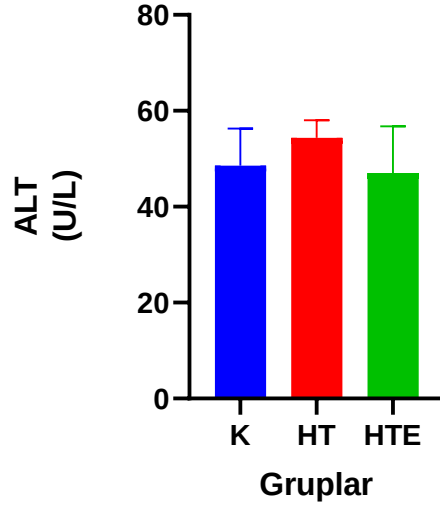
Şekil 4.14. Serum P-3 düzeylerinin gruplar arası dağılımı

K grubuna göre HT; HT grubuna göre HTE grubunda serum CK düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$). CK düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.15.'te gösterildi.



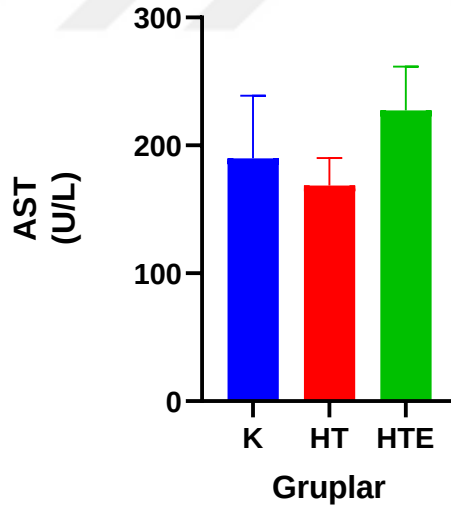
Şekil 4.15. Serum CK düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Serum ALT düzeylerinde K grubu ile HT grubu; HT grubu ile HTE grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında serum ALT düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Serum ALT düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.16.'da gösterildi.



Şekil 4.16. Serum ALT düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Serum AST düzeylerinde K grubu ile HT grubu; HT grubu ile HTE grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında serum AST düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Serum AST düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.17.'de gösterildi.



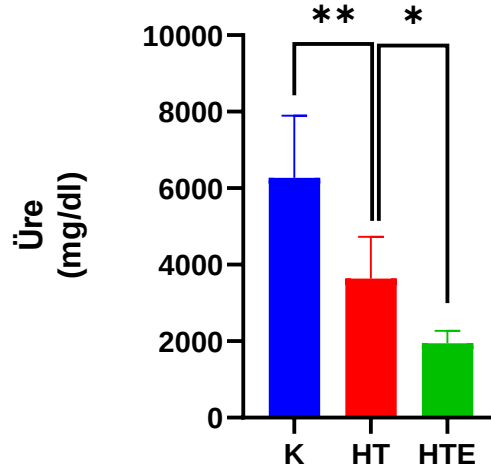
Şekil 4.17. Serum AST düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Grupların idrarlarına ait parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları Tablo 4.6.'da gösterildi.

Tablo 4.6. Grupların idrarlarına ait parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	K	HT	HTE	P (p<0.05 ise anlamlı)
	ORT±SD	ORT±SD	ORT±SD	
ÜRE	6369,581±629,03	3636,00±1089,70	1943,00±326,10	K-HT=0,010 HT-HTE=0,018 K-HTE=0,004
KREATİN	128,00±39,11	85,33±25,33	81,80±40,62	K-HT=0,053 HT-HTE=0,715 K-HTE=0,088
SODYUM	158,86±67,60	73,00±13,58	81,60±46,54	K-HT=0,005 HT-HTE=0,715 K-HTE=0,042
POTASYUM	211,86±52,37	115,33±21,47	141,60±96,30	K-HT=0,005 HT-HTE=0,855 K-HTE=0,291
KALSİYUM	55,43±27,58	67,33±13,54	42,80±27,25	K-HT=0,567 HT-HTE=0,067 K-HTE=0,371
MAGNEZYUM	21,86±0,38	22,00±0,00	18,80±6,61	K-HT=0,355 HT-HTE=0,104 K-HTE=0,285
FOSFOR	13,14±19,23	8,80±15,60	36,40±44,07	K-HT=0,239 HT-HTE=0,074 K-HTE=0,568

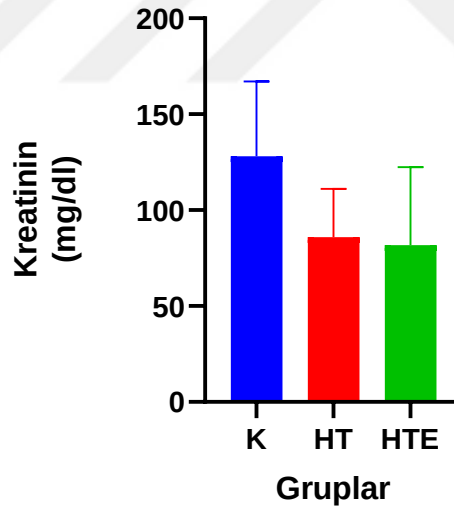
İdrar üre düzeylerinde K grubu ile HT grubu arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p \leq 0.01$). HT grubu ile HTE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p \leq 0.05$). İdrar üre düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.18.'de gösterildi.



*, $p \leq 0.05$, **, $p \leq 0.01$

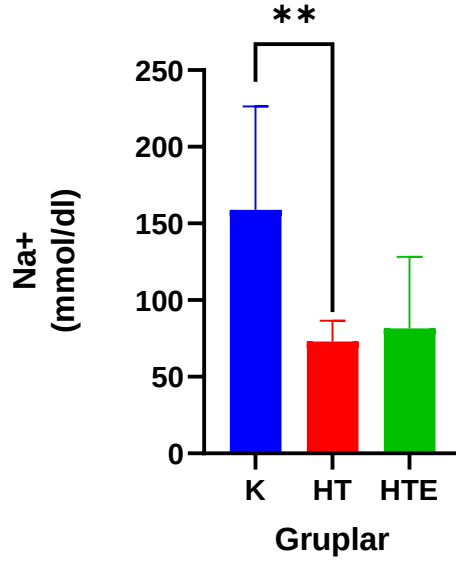
Şekil 4.18. İdrar Üre düzeylerinin gruplar arası dağılımı

İdrar kreatinin düzeylerinde K grubu ile HT grubu; HT grubu ile HTE grupları karşılaştırıldı. Gruplar arasında idrar kreatinin düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). İdrar kreatinin düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.19.'da gösterildi.



Şekil 4.19. İdrar Kreatinin düzeylerinin gruplar arası dağılımı

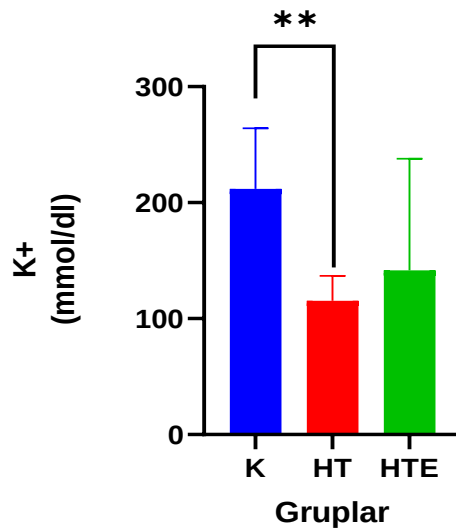
İdrar sodyum düzeylerinde K grubu ile HT grubu; HT grubu ile HTE grupları karşılaştırıldı. K ile HT grubu arasında idrar sodyum düzeylerinde anlamlı fark gözlemlendi ($p \leq 0.01$). HT grubu ile HTE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$). İdrar sodyum düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.20.'de gösterildi.



**: p≤0.01

Şekil 4.20. İdrar Na⁺ düzeylerinin gruplar arası dağılımı

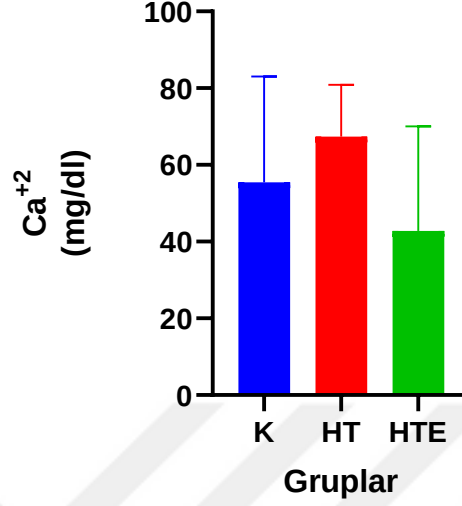
İdrar potasyum düzeylerinde K grubu ile HT grubu; HT grubu ile HTE grupları karşılaştırıldı. K ile HT grubu arasında idrar potasyum düzeylerinde anlamlı fark gözlemlendi ($p \leq 0.01$). HT grubu ile HTE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$). İdrar potasyum düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.21.'de gösterildi.



**: p≤0.01

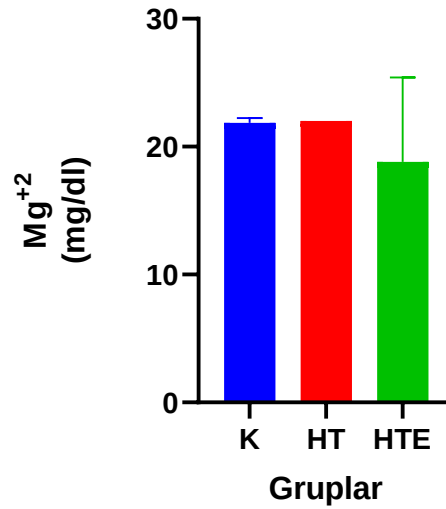
Şekil 4.21. İdrar K⁺ düzeylerinin gruplar arası dağılımı

İdrar kalsiyum düzeylerinde K grubu ile HT grubu; HT grubu ile HTE grupları karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). İdrar kalsiyum düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.22.'de gösterildi.



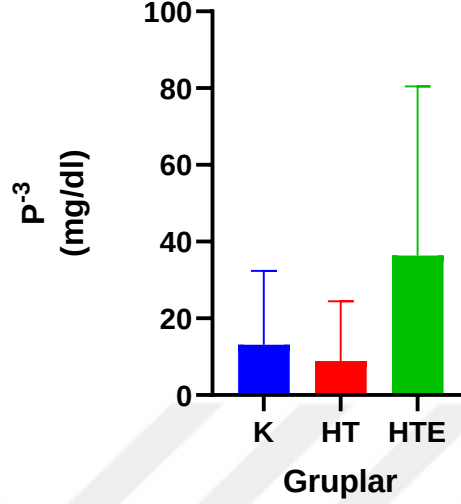
Şekil 4.22. İdrar Ca²⁺ düzeylerinin gruplar arası dağılımı

İdrar magnezyum düzeylerinde K grubu ile HT grubu; HT grubu ile HTE grupları karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). İdrar magnezyum düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.23'te gösterildi.



Şekil 4.23. İdrar Mg²⁺ düzeylerinin gruplar arası dağılımı

İdrar fosfor düzeylerinde K grubu ile HT; HT grubu ile HTE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). idrar fosfor düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.24'te gösterildi.



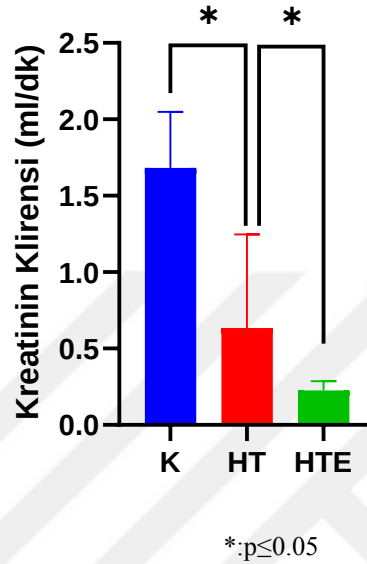
Şekil 4.24. İdrar P-³ düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Grupların kreatinin klirensi ve fraksiyonel atılımlarına ait parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları Tablo 4.7. 'da gösterildi.

Tablo 4.7. Grupların kreatinin klirensi ve fraksiyonel atılımlarına ait parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları

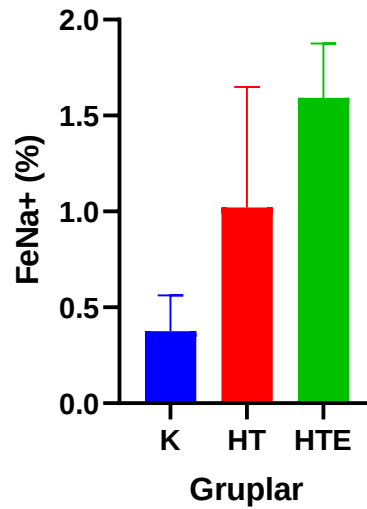
GRUPLAR	K	HT	HTE	P ($p<0.05$ ise anlamlı)
	ORT $\pm$ SD	ORT $\pm$ SD	ORT $\pm$ SD	
Kreatinin Klirensi (ml/dk)	1,68 $\pm$ 0,37	0,64 $\pm$ 0,61	0,23 $\pm$ 0,06	K-HT=0,015 HT-HTE=0,044 K-HTE=0,004
FeNa⁺(%)	0,38 $\pm$ 0,19	1,02 $\pm$ 0,63	1,59 $\pm$ 0,28	K-HT=0,224 HT-HTE=0,068 K-HTE=0,004
FeK⁺(%)	13,76 $\pm$ 4,23	44,96 $\pm$ 25,24	88,32 $\pm$ 23,43	K-HT=0,046 HT-HTE=0,028 K-HTE=0,004
FeCa⁺²(%)	2,20 $\pm$ 1,11	13,98 $\pm$ 8,11	12,86 $\pm$ 6,46	K-HT=0,007 HT-HTE=0,584 K-HTE=0,012
FeMg⁺²(%)	3,77 $\pm$ 1,09	21,81 $\pm$ 15,35	25,65 $\pm$ 15,74	K-HT=0,010 HT-HTE=0,715 K-HTE=0,004
FeP⁻³(%)	5,70 $\pm$ 7,21	4,76 $\pm$ 5,26	9,88 $\pm$ 10,03	K-HT=0,475 HT-HTE=0,201

Kreatinin klirensi düzeylerinde K grubuna kıyasla HT; HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p \leq 0.05$). Gruplar arasındaki kreatinin klirensi düzeyleri dağılımı Şekil 4.25.'te gösterildi.



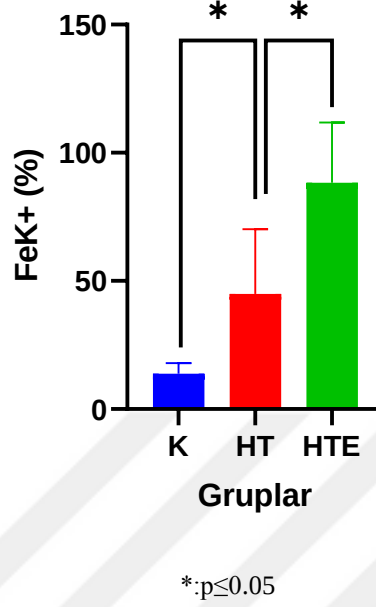
Şekil 4.25. İdrar Kretinin Klirensi düzeylerinin gruplar arası dağılımı

K grubuna göre HT grubunda; HT grubuna göre HTE grubunda, fraksiyonel Na^+ atılımında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Grupların fraksiyonel Na^+ atılımındaki seviyelerinin dağılımı Şekil 4.26.'da gösterilmiştir.



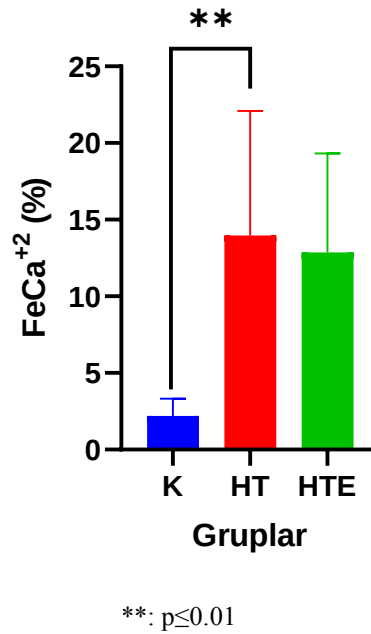
Şekil 4.26. İdrar FeNa^+ atılımının gruplar arası dağılımı

K grubuna göre HT grubunda; HT grubuna göre HTE grubunda fraksiyonel K^+ atılımında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p \leq 0.05$). Grupların fraksiyonel K^+ atılımındaki seviyelerinin dağılımı Şekil 4.27.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.27. İdrar FeK^+ atılımının gruplar arası dağılımı

K grubuna göre HT grubunda fraksiyonel Ca^{+2} atılımında anlamlı bir fark gözlemlendi ($p \leq 0.01$). HT grubuna göre HTE grubunda fraksiyonel Ca^{+2} atılımında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p > 0.05$). Grupların fraksiyonel Ca^{+2} atılımındaki seviyelerinin dağılımı Şekil 4.28.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.28. İdrar $FeCa^{+2}$ atılımının gruplar arası dağılımı

Gruplar	İdrar FeMg ²⁺ atılımı (mg/gün)
K	~4
HT	~10
HTE	~10

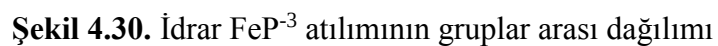
** : $p \leq 0.01$

Şekil 4.29. İdrar FeMg²⁺ atılımının gruplar arası dağılımı



A bar chart titled 'Şekil 4.30. İdrar FeP³ atılımının gruplar arası dağılımı'. The y-axis is labeled 'Fe' and has a scale from 0 to 10 with major ticks at 0, 5, and 10. The x-axis is labeled 'Gruplar' and has three categories: K, HT, and HTE. The bar for group K is blue and reaches a value of approximately 5.5. The bar for group HT is red and reaches a value of approximately 4.5. The bar for group HTE is green and reaches a value of approximately 7.5. Error bars are present for each bar, indicating variability within each group.

Gruplar	FeP ³ Atılımı (Ortalama)
K	~5.5
HT	~4.5
HTE	~7.5

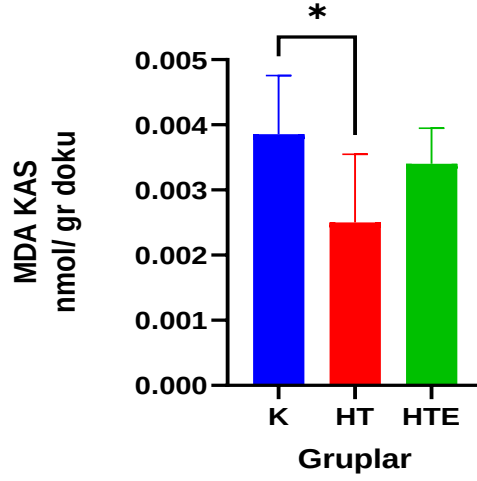


Grupların glutatyon ve melondialdehit değişkenlerine ait parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları Tablo 4.8.'de gösterildi.

Tablo 4.8. Grupların glutatyon ve melondialdehit değişkenlerine ait parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel sonuçları

GRUPLAR	K	HT	HTE	P (p<0.05 ise anlamlı)
	ORT±SD	ORT±SD	ORT±SD	
KAS				K-HT=0,038
MDA	0,004±0,001	0,003±0,001	0,003±0,001	HT-HTE=0,121
(µmol/gr doku)				K-HTE=0,375
KALP				K-HT=0,086
MDA	0,013±0,002	0,015±0,001	0,017±0,003	HT-HTE=0,074
(µmol/gr doku)				K-HTE=0,034
BÖBREK				K-HT=0,943
MDA	0,030±0,016	0,30±0,013	0,028±0,014	HT-HTE=1,000
(µmol/gr doku)				K-HTE=1,000
KAS				K-HT=0,131
GSH	0,022±0,009	0,015±0,004	0,017±0,003	HT-HTE=0,454
(µmol/gr doku)				K-HTE=0,291
KALP				K-HT=0,774
GSH	0,026±0,006	0,025±0,008	0,026±0,005	HT-HTE=0,927
(µmol/gr doku)				K-HTE=0,571
BÖBREK				K-HT=0,830
GSH	0,058±0,006	0,065±0,008	0,065±0,018	HT-HTE=0,410
(µmol/gr doku)				K-HTE=0,255

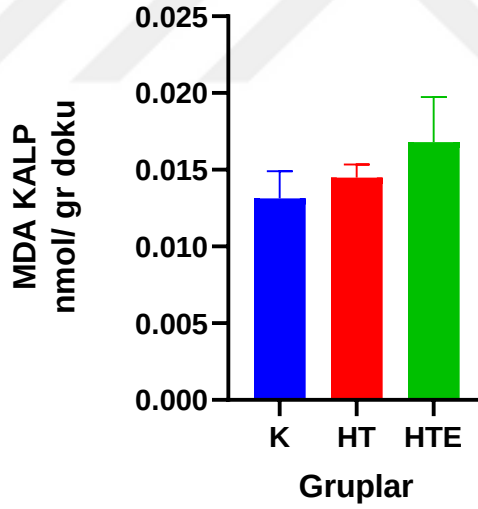
Kas MDA düzeylerinde K grubuna kıyasla HT grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p \leq 0.05$). HT grubuna kıyasla HTE grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$). Kas MDA düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.31.'de gösterildi.



*:p≤0.05

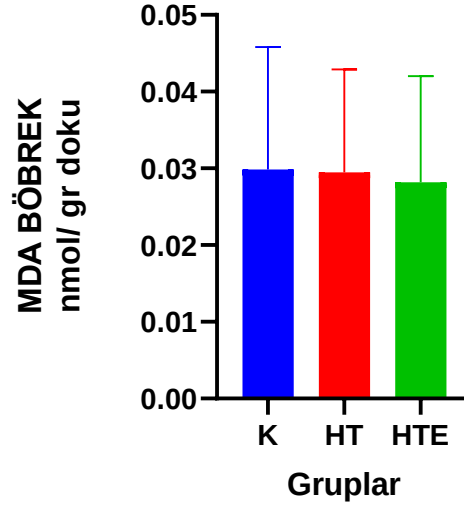
Şekil 4.31. Kas MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Kalp MDA düzeyinde K grubu ile HT; HT grubu ile HTE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Kalp MDA düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.32.'de gösterildi.



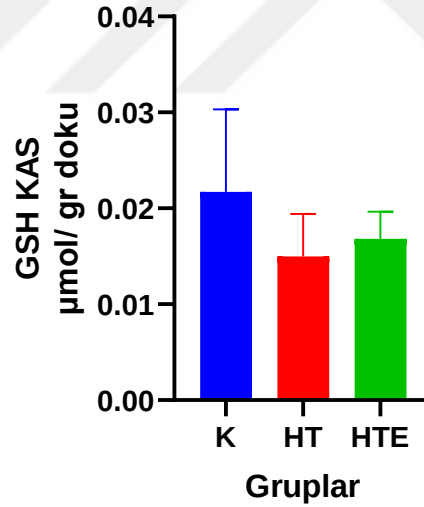
Şekil 4.32. Kalp MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Böbrek MDA düzeyinde K grubu ile HT; HT grubu ile HTE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Böbrek MDA düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.33.'te gösterildi.



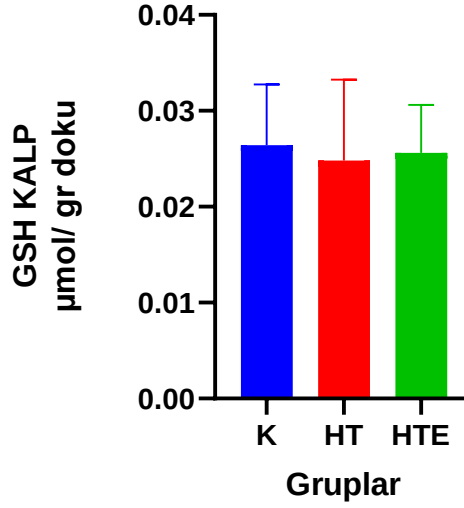
Şekil 4.33. Böbrek MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Kas GSH düzeyinde K grubu ile HT; HT grubu ile HTE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Kas GSH düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.34.'te gösterildi.



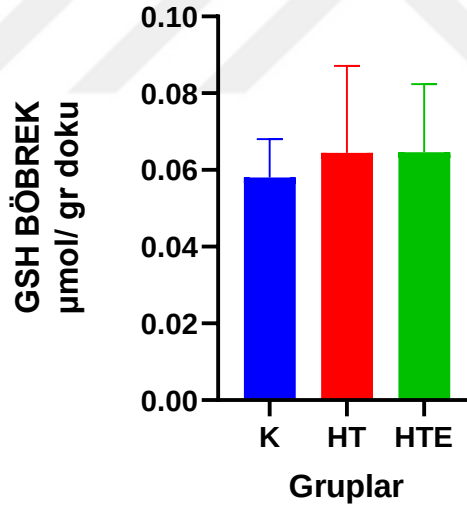
Şekil 4.34. Kas GSH düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Kalp GSH düzeyleri, K ile HT, HT ile HTE grupları arasında karşılaştırıldı. Gruplar arasında kalp GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). GSH kalp düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.35.'te gösterildi.



Şekil 4.35. Kalp GSH düzeylerinin gruplar arası dağılımı

Böbrek GSH düzeyleri, K ile HT, HT ile HTE grupları arasında karşılaştırıldı. Gruplar arasında böbrek GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Böbrek GSH düzeylerinin gruplardaki dağılımı Şekil 4.36’da gösterildi.



Şekil 4.36. Böbrek GSH düzeylerinin gruplar arası dağılımı

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon, damar yapısında bir dizi patolojik değişikliğe neden olan kronik bir durumdur. Sürekli yüksek kan basıncı, damarların iç yüzeyindeki endotel hücrelerinin işlevini bozar, bu da inflamasyon ve ateroskleroz gelişimine yol açar. Aynı zamanda, damarların elastikiyetini kaybetmesine ve arterlerin sertleşmesine sebep olur. Bu sertleşme, kan akışının zorlaşmasına ve kalbin daha fazla çalışmasına neden olabilir. Yüksek kan basıncı, damar duvarlarında mikroskobik yırtılmalara yol açarak, anevrizma riskini artırır. Ayrıca, hipertansiyon nedeniyle damar çeperlerinde fibrozis gelişebilir, bu da damar lümeninin daralmasına ve kan akışının kısıtlanmasına yol açar. Zamanla, bu yapısal değişiklikler, organlarda oksijen ve besin maddelerinin yetersiz iletilmesine sebep olabilir, bu da iskemik hasarlara ve kardiyovasküler hastalıklara yol açar (132). Hipertansiyonun damar yapısına etkileri, tedavi edilmediği takdirde kalıcı ve geri dönüşümsüz olabilir

Deneyisel hipertansiyon modellerinde L-NAME daha çok kullanılır çünkü bu bileşik, NOS enzimini inhibe ederek nitrik oksit üretimini engeller. Nitrik oksit, damarların gevşemesini sağlayan ve kan basıncını düzenleyen önemli bir moleküldür. L-NAME, bu mekanizmayı hedef alarak, vücutta vazokonstriksiyon ve dolayısıyla hipertansiyon gelişimini tetikler. Ayrıca, L-NAME ile indüklenen hipertansiyon modeli, nitrik oksit eksikliğinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini inceleme fırsatı sunar. Bu özellik, L-NAME'i hipertansiyonun patofizyolojisini anlamak ve ilaç tedavilerinin etkilerini test etmek için ideal bir araç haline getirir. Böylece, L-NAME, deneyisel modellerde, özellikle de nitrik oksit sisteminin rolünü değerlendiren araştırmalarda sıklıkla tercih edilir. Stanko ve ark. L-NAME kullanılarak hipertansiyon ve sol ventrikül yapısındaki değişiklikler (hipertrofi ve fibrozis) oluşturdukları çalışmalarında; L-NAME'in, hipertansiyonun yanı sıra sol ventrikül hipertrofisi ve disfonksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Sacubitril/valsartan (ARNI) ve kaptopril tedavilerinin her ikisi de bu olumsuz değişiklikleri azaltmış, sistolik kan basıncını düşürmüş ve kalp yapısındaki hipertrofi ve fibrozu azaltmıştır. (133). Silva ve ark. yaptığı çalışmada sıçanları L-NAME ile hipertansif hale getirmiş egzersizin iyileştirici etkisini araştırmışlardır. Çalışmada, L-NAME ile hipertansiyon modeli oluşturulmuş sıçanlar direnç egzersizine tabi tutulmuştur. Bulgular, egzersizin, mesenterik arterin

vazodilatasyon duyarlılığını artırarak damar düz kaslarının kasılma mekanizmalarını azalttığını göstermiştir.

Bu çalışma, hipertansif sıçanlarda azalan NO seviyelerinin kan basıncını artırmada önemli rol oynadığını ve direnç egzersizinin, NO üretimini artırarak ya da vasküler düz kasların alfa-1 adrenerjik duyarlılığını düzenleyerek bu etkiyi tersine çevirebileceğini öne sürmüştür. Araştırmada kullanılan protokolde, L-NAME uygulaması ile hipertansiyon geliştirilmiş sıçanlarda, egzersizin arteriyel basıncı düşürdüğü ve vasküler sağlığı iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi, L-NAME'in hipertansiyon ve kardiyovasküler sistemin moleküler mekanizmalarını anlamak için etkili bir model olduğunu göstermektedir (134).

Çalışmamızda 400 mg/L dozunda L-NAME verdiğimiz Hipertansiyon ve Hipertansiyon-Egzersiz gruplarındaki sıçanlarda sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basınçları 1. haftadan itibaren anlamlı olacak şekilde arttığı gözlemlendi. Bu artış Hipertansiyon grubunda 6. haftaya kadar anlamlı olarak devam etti. Sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarının bu şekilde anlamlı yüksek olması çalışmamızda, hipertansiyon modelinin geliştiğini göstermektedir. Li ve ark. Sıçanlarda içme suyuna 400 mg/L konsantrasyonunda L-NAME ekledikleri çalışmalarında, endotel disfonksiyonu ve artmış kan basıncı gibi etkilerin yanı sıra karaciğer ve bağırsak patofizyolojisi üzerinde de önemli değişiklikler olduğunu göstermişlerdir (135). Bunbupha ve ark. çalışmalarında, ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen Wistar türü sıçanlara hipertansiyon indüksiyonu için 400 mg/L L-NAME konsantrasyonunda içme suyu kullanmıştır. Kullandıkları dozda sistolik kan basınçlarının anlamlı şekilde yükseldiği rapor edilmiştir (136).

Egzersiz, vasküler endotel fonksiyonunu iyileştirerek ve nitrik oksit üretimini artırarak hipertansiyonu azaltıcı etkiler göstermektedir. Düzenli fiziksel egzersiz, arteriyel sertliği azaltarak ve sistemik vasküler direnci düşürerek kan basıncında klinik olarak anlamlı azalmalar sağlayabilir. Egzersiz, oksidatif stres ve inflamasyonu baskılayarak hipertansiyona bağlı kalp-damar hasarını önleyici etkiler sunmaktadır (137, 138). Çalışmamızda sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basınçları L-NAME verilen hipertansiyon ve Hipertansiyon-Egzersiz gruplarında 1. haftadan itibaren anlamlı şekilde arttı. Hipertansiyon-Egzersiz grubuna 3. haftadan itibaren günde 20 m/dk hızında 45 dk süre ile düzenli aerobik egzersizine başlandı. Deneyimiz devam ederken yaptığımız kan basıncı ölçümlerinde Hipertansiyon- Egzersiz grubunun sistolik kan basınçları 3. haftadan itibaren, diastolik ve ortalama arteriyel basınçları 4. haftadan

itibaren anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi. Deney sona erdiğinde Hipertansiyon-egzersiz grubunun kan basınç ölçümleri Hipertansiyon grubunun sonuçlarından anlamlı olacak şekilde düzeyde düşüktü.

Crisol ve ark. fareler üzerinde akut ve kronik olarak farklı iki türde egzersiz yapmışlardır. Akut egzersizde SENS2 düzeyinde gecici bir artış gözlemlenmiştir. Kronik egzersizde ise artış kalıcı hale gelmiştir (139). Bu sonuçlar SENS2'nin hipertansiyon üzerindeki koruyucu etkisini belirtmektedir.

Petriz ve ark. yaptığı çalışmada spontan hipertansif rat (SHR) türü sıçanlar kontrol grubu, düşük yoğunluklu egzersiz grubu ve orta yoğunluklu egzersiz grubu olarak 3 gruba ayrılmıştır. Egzersizin farklı yoğunluklarının kan basıncı ve aerobik kapasite üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, özellikle orta yoğunlukta yapılan egzersizin sistolik kan basıncını önemli ölçüde düşürdüğünü göstermiştir (140). Chies ve ark. çalışmalarında Wistar türü hipertansif sıçanlara orta-düşük yoğunluklu koşu bandı egzersizi yaptırılmıştır. Egzersiz haftada 5 gün 4-6 hafta olarak uygulanmıştır. Deney sonucunda egzersizin nitrik oksit ve prostanoit mekanizmaları üzerinden damar yanıtlarını nasıl modifiye ettiği değerlendirilmiştir. Çalışmada egzersiz yapan sıçanlarda vazodilatasyon mekanizmalarının aktive olduğu gözlemlenmiştir (141). Barretti ve ark. genetik olarak obez olan Zucker sıçanları (Obese Zucker Rat, OZR) ve kontrol grubu olarak lean Zucker sıçanları (LZR) kullanmıştır. 20 sıçanı 4 gruba ayırmış ve egzersiz gruplarına haftada 5 gün olacak şekilde 10 hafta boyunca yüzme egzersizi uygulamıştır. Çalışma, aerobik egzersizin obez sıçanlarda kardiyak renin-anjiyotensin sistemini düzenleyerek anjiyotensin II seviyelerini azalttığını ve kardiyovasküler sağlığı iyileştirdiğini göstermiştir (142). Bahsettiğimiz çalışmalar bizimde uyguladığımız egzersizlerle kan basıncının düzenlenmesi ile örtüşmektedir.

SENS2 hipertansiyonun yönetiminde olumlu etkileri olduğu düşünülen bir proteindir. Araştırmalar, SENS2'nin oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltarak vasküler hasarı önlediğini ve yüksek tansiyona bağlı hücrel zararları engelleyebileceğini göstermektedir. Özellikle, SENS2'nin AMPK/mTOR sinyal yollarını düzenlediği, NADPH oksidaz kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azalttığı ve anjiyotensin II (Ang II) gibi hipertansiyonla ilişkili mekanizmaları baskıladığı bildirilmiştir. SENS2'nin, oksidatif stres ve inflamasyonla mücadele ederek hipertansiyona bağlı organ hasarını azalttığı belirtilmiştir. SENS2, ROS üretimini baskılayarak damar fonksiyonlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir. SENS2 AMPK/mTOR sinyal yollarını düzenleyerek enerji metabolizmasını ve hücrel

homeostazı koruduğu, bu mekanizmaların da hipertansiyon gibi metabolik bozukluklarda iyileştirici etkiler sağladığı belirtilmiştir (143, 144). Çalışmamızda gruplar arasındaki böbrek, kalp, serum dokularındaki SENS2 düzeylerinde anlamlı farklılıklar gözlemlenmedi. Arendshorst ve ark. hipertansiyonun böbreklerde oksidatif stres aracılığıyla neden olduğu hasarı ve SENS2 gibi antioksidan mekanizmaların bu süreçteki koruyucu rollerini ele almışlardır. Araştırma, hipertansiyona bağlı böbrek disfonksiyonunun SENS2 ekspresyonunda artışla ilişkili olduğunu öne sürmektedir (145). Qu ve ark. Çalışmalarında SENS2'nin hücrelerde mTORC1 yollarını inhibe ederek stres cevaplarını düzenleyebileceğini ve oksidatif hasarı azalttığını açıklamaktadır. Böbrek dokusunda artış gösteren SENS2'nin, bu mekanizmalar aracılığıyla hipertansiyonun neden olduğu olumsuz etkileri hafifletebileceği öne sürülmüştür (146). Bu çalışmaların sonuçları böbrekteki SENS2 düzeylerinin iyileştirici etkisinden çok koruyucu rolünün daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Kishimoto ve ark. nın yaptığı çalışmada SENS2'nin kalp hücrelerindeki (kardiyomiyositler) oksidatif stresi azaltıcı etkileri vurgulanmıştır. Kalp hastalıklarında SENS2, hücrel hasarı önleyerek ve ROS üretimini baskılayarak koruyucu bir role sahiptir. Bu, kardiyovasküler sistemde antioksidan ve anti-enflamatuar bir etki yaratır (147). Didik ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise SENS2'nin hipertansiyon yönetiminde terapötik bir hedef olabileceği belirtilmiştir. SENS2'nin, oksidatif stresi baskılamak ve mTOR yollarıyla etkileşim yoluyla kalp ve damar sağlığını korumada önemli bir rol oynadığı ve SENS'nin AMPK aktivasyonu yoluyla hipertansiyonla ilişkili ROS üretimini azalttığı ifade edilmektedir (148). Tian ve ark.' nın çalışmasında Tip 2 diyabet (T2DM) ve koroner kalp hastalığı (KKH) olan hastalarda serum SENS2 seviyelerinin, sadece T2DM olanlara kıyasla belirgin şekilde düşük olduğunu ortaya koymuştur. SENS2'nin kardiyovasküler komplikasyonlarda koruyucu bir rol oynayabileceği ve vücut kitle indeksi (BMI) ile açlık kan şekeri gibi risk faktörleriyle ters bir ilişki gösterdiği öne sürülmüştür (149). Tian ve ark. Yaptığı başka bir çalışmada ise SENS2 seviyelerinin koroner arter hastalığı ile ilişkisini incelemiştir. Düşük serum SENS2 seviyelerinin hastalığın şiddeti ile bağlantılı olduğu ve SENS2'nin kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel bir biyobelirteç veya terapötik hedef olabileceği sonucuna varılmıştır (150). Bahsettiğimiz bu dokularda çalışmalarda böbrek, kalp dokularında ve serumda bulunan SENS2 düzeylerinin bizim çalışmamızın sonuçları ile uyum sağladığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda SENS2'nin tedavi edici etkisinden çok terapötik etkisi dikkat çekmiş ve çalışmalar bu şekilde yoğunlaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda SENS'nin

koruyucu etkisini gözlemlemek için Kontrol-Egzersiz grubuna ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü egzersizin SENS2 düzeyindeki olumlu etkilerini gözlemleyebilir ve hipertansiyon oluşturulmaya çalışıldığında kan basıncı sonuçlarını inceleyebiliriz. Çalışmamızda gruplar arasındaki kas dokusundaki SENS2 düzeylerinde anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Hugo ve ark. yaptığı çalışmada kas dokusunda SENS2'nin egzersiz ve oksidatif stresle olan ilişkisini ele almaktadır. Bu SENS2'nin kas hücrelerinde egzersizle artan oksidatif strese karşı nasıl koruyucu bir rol oynadığı tartışılmıştır. SENS2, oksidatif stresin düzenlenmesinde önemli bir molekül olup, kas hücrelerinin egzersiz sırasında maruz kaldığı hücresel hasarı azaltmada etkili olabileceği, egzersizin kaslardaki serbest radikallerin üretimini artırarak oksidatif stresi tetikleyebileceği ancak SENS2 bu süreci dengeleyerek kas sağlığını koruyabileceği bildirilmiştir (151). Hwang ve ark.'nın çalışması, kas dokusunda SENS2'nin egzersizle ilişkili adaptasyonlardaki rolünü incelemektedir. Bu makalede, SENS2'nin, kas hücrelerinde egzersiz sırasında artan oksidatif strese karşı koruyucu bir molekül olarak işlev gördüğü vurgulanmaktadır. Egzersiz, kaslarda oksidatif strese ve hücresel hasara yol açar, ancak SENS2, bu süreci dengelemekte ve kas hücrelerinin iyileşmesini teşvik etmektedir (152). Bu çalışmalar bize gruplar arası anlamlı çıkan kas SENS2 düzeylerinin daha detaylı şekilde hem farklı grup ekleyerek hem de uzun bir egzersiz programı hazırlayarak SENS2'nin koruyucu mekanizmasının araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğunu görüşüyoruz.

Gruplar arası serum üre ve kreatinin düzeylerinin arttığı gözlemlendi fakat sonuçlar anlamlı olarak ifade edilemedi. Egzersiz sonrası serum üre ve kreatinin düzeylerindeki değişiklikler, egzersizin türü, süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak değişebilir. Egzersiz sırasında protein metabolizmasının hızlanması ve amino asit yıkımı artar. Bu, karaciğerde üre sentezinin artmasına neden olur. Yüksek yoğunluklu veya uzun süreli egzersizlerden sonra serum üre düzeylerinde artış görülür. Bu artış, kas yıkımı, dehidrasyon ve artan metabolik aktiviteye bağlı olabilir. Egzersiz sırasında kreatin fosfat sisteminin enerji üretimi için kullanılması, kreatinin düzeylerinin geçici olarak yükselmesine neden olabilir. Bu, özellikle direnç egzersizleri veya yüksek yoğunluklu egzersizlerde daha belirgindir (153).

Gruplar arası serum Na^+ ve K^+ düzeylerinde anlamlı değişiklikler kaydedilememiştir. Egzersiz sırasında Na^+ düzeyi genellikle düşmesi beklenmektedir çünkü egzersiz ile böbreklerin sodyum tutma kapasitesi azalabilir. Bunun yanında, terleme ile Na kaybı da görülebilir. K^+ düzeyi, kas kasılması sırasında hücre dışına

potasyum çıkışı nedeniyle geçici olarak artabilir. Ancak, düzenli egzersiz potasyumun homeostazını iyileştirebilir (154,155). Gruplar arası serum Ca^{+2} düzeylerinin karşılaştırılmasında Kontrol-Hipertansiyon gruplarındaki fark anlamlı bulunmuştur. Kontrol, Hipertansiyon ve Hipertansiyon-Egzersiz grubundaki Ca^{+2} düzeyi artarak değişmiştir. Hipertansiyon, hücresel düzeyde kalsiyum metabolizmasını etkileyebilir. Özellikle vasküler düz kas hücrelerinde artan kalsiyum girişi ve birikimi, damar sertliği ve vasküler tonus artışına neden olabilir. Gao ve ark. yaptığı çalışmada hipertansif modellerde L-tipi kalsiyum kanallarının daha fazla aktive olduğunu ve bunun sonucunda hücresel düzeyde kalsiyum birikimi ve damar sertliği meydana geldiğini ortaya koymuştur. Kalsiyumun bu şekilde aşırı birikimi, damarları daha duyarlı hale getirir ve hipertansiyonun ilerlemesine katkı sağlar (156). Bu çalışma göz önünde bulundurulduğunda çıkan anlamlı sonucumuzun literatürle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mg^{+2} , CK, ALT VE AST düzeylerinde sonuçlar anlamlı çıkmamıştır. P^{-3} düzeylerinde ise Kontrol ve Hipertansiyon gruplarındaki sonuçlar anlamlı şekilde artmıştır. Hipertansiyon ve Hipertansiyon-Egzersiz grupları karşılaştırıldığında diğer sonuca göre düşüktür fakat bu düşüş anlamlı değildir. Hipertansiyon, P^{-3} düzeylerini genellikle artırabilir. Böbrek fonksiyonları bozulduğunda, P^{-3} atılımı azalır ve kan P^{-3} düzeyleri yükselebilir. Ayrıca, P^{-3} 'ün Ca^{+2} ile etkileşimi, damar sertliği ve hipertansiyonun kötüleşmesine katkıda bulunabilir. Egzersiz, P^{-3} metabolizmasını olumlu yönde etkileyebilir. Egzersiz yapan sıçanlarda, P^{-3} kas dokusunda ve diğer organlarda daha verimli kullanıldığı gözlemlenmiştir. Egzersiz, böbrek fonksiyonlarını iyileştirerek P^{-3} un atılımını artırabilir, bu da P^{-3} seviyelerinin daha dengeli hale gelmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, egzersizle birlikte ortaya çıkan oksidatif stresin azalması, P^{-3} dengesinin düzenlenmesine katkı sağlar (157).

Gruplar arası idrar üre düzeyleri incelendiğinde hem Kontrol-Hipertansiyon hem de Hipertansiyon ve Hipertansiyon-Egzersiz grupların karşılaştırılmasında sonuçlar anlamlı çıkmıştır. De Souza ve ark. yaptığı çalışmada orta şiddetli koşu bandı egzersizi yaptırılan hipertansif sıçanlarda idrar üre seviyelerinde anlamlı düşüş gözlemlenmiştir (158).

Gruplar arası idrar kreatinin, Ca^{+2} , Mg^{+2} , ve P^{-3} düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır. Na^{+} ve K^{+} düzeyleri incelendiğinde Kontrol ve Hipertansiyon gruplarının karşılaştırılma sonuçları anlamlı olarak düşmüştür. Mente ve ark. Yaptığı çalışmada hipertansiyonun Na^{+} birikimini ve K^{+} kaybını teşvik edebildiğini

bunun da hem sodyum hem de potasyum düzeylerinin kontroldeki bireylere göre anlamlı şekilde düşük olmasına yol açabildiği bildirilmiştir (159).



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tez çalışmamız kapsamında, içme suyuna eklenen L-NAME (400 mg/L) çözeltisi verilen ve koşu egzersizi yaptırılan sıçanlarda SENS2'nin hipertansiyonla olan bağlantısı incelenmiştir. Ayrıca, düzenli fiziksel egzersizin SENS2 düzeyleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda elde edilen bulgular aşağıda detaylandırılmıştır.

1. Altı hafta boyunca sıçanlara 400 mg/L dozunda L-NAME çözeltisi verilmesi, sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarında artışa neden olmuştur. Bu bulgular, deneysel hipertansiyon modelinin başarıyla oluşturulduğunu doğrulamaktadır. Hipertansiyon grubuyla karşılaştırıldığında, Hipertansiyon-Egzersiz grubunda kan basıncında belirgin bir düşüş tespit edilmiştir. Çalışmamız, egzersizin kan basıncı üzerinde düşürücü bir etkisinin olduğunu net bir şekilde ortaya koymaktadır.

2. Kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda SENS2 düzeyi azaldı. Hipertansiyonun grubuna göre ise Hipertansiyon-Egzersiz grubunda SENS2 düzeyi azaldı. Bu sonuçlar SENS2'nin hipertansiyon geliştikçe koruyucu etkisinin azaldığını, Hipertansiyon-Egzersiz grubunda ise egzersizin kan basıncını düşürmesine rağmen SENS2'nin azalmanın mekanizması anlaşılamamıştır.

3. Kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda ve hipertansiyon grubuna göre ise Hipertansiyon-Egzersiz grubunda idrar üre düzeyi azaldı. Bu sonuç ile böbrekler üzerinde oluşturduğu vasküler ve glomerüler hasar, renal fonksiyonların azalmasına ve üre atılımının bozulmasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

4. Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunda ve hipertansiyon grubuna göre ise Hipertansiyon-Egzersiz grubunda idrar Kretinin Klirensi düzeyleri azaldı. Bu sonuçlar hipertansiyonun, renal damarlar üzerinde baskı oluşturduğu ve böbreklerdeki glomerüler yapıya zarar verdiğini düşündürmektedir.

5. Kontrol grubuna göre Hipertansiyon ve Hipertansiyon-Egzersiz gruplarının FeK^{+} atılımının gruplar arası dağılımı arttı. Egzersiz ile kas hücrelerinden potasyum salınımı artar. Bu potasyum, böbreklerden atılım yoluyla dengelenmeye çalışılır. Egzersiz sonrası böbreklerden potasyum atılımı geçici olarak artabilir, bu da Hipertansiyon-Egzersiz grubunda idrarla FeK^{+} atılımını yükseltmiş olabilir.

6. Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunun FeCa^{+2} ve FeMg^{+2} atılımının gruplar arası dağılımı arttı. Hipertansiyonun böbrek fonksiyonları üzerinde yarattığı hemodinamik değişiklikler, RAAS aktivasyonu, oksidatif stres, tübüler disfonksiyon ve sodyum yükü gibi mekanizmaların FeCa^{+2} ve FeMg^{+2} atılımını artırdığını düşünmekteyiz.

7. Kontrol grubuna göre Hipertansiyon grubunun Kas MDA düzeylerinin gruplar arası dağılımı azalma göstermiştir. Hipertansiyonun oksidatif stres üzerindeki etkisi dokuya özgü olabildiği, kas dokusunun, diğer dokulardan farklı olarak oksidatif strese karşı daha dirençli veya adaptif yanıtlar geliştirebildiği düşünülmektedir.

Elde edilen bulgular ve mevcut literatür birlikte değerlendirildiğinde, bu çalışmada deneysel hipertansiyon modelinde SENS2 proteininin hipertansiyon fizyopatolojisindeki rolü ve egzersizin bu protein üzerindeki etkisi tam anlamıyla ortaya konulamamıştır. Bu nedenle, L-NAME uygulama dozu, verilme yöntemi, zamanlaması ve süresi gibi faktörlerin yanı sıra, egzersizin türü, şiddeti, sıklığı ve süresinin optimize edilmesi gerektiğini, ayrıca, bu tür çalışmaların moleküler düzeyde yapılacak ileri araştırmalarla desteklenmesi durumunda, SENS2'nin hipertansiyona ilişkin mekanizmaları üzerindeki etkisinin daha kapsamlı ve net bir şekilde anlaşılabilceği düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):177-232.
2. Fayyaz AU, Sabbah MS, Dasari S, Griffiths LG, DuBrock HM, Wang Y, et al. Histologic and proteomic remodeling of the pulmonary veins and arteries in a porcine model of chronic pulmonary venous hypertension. *Cardiovasc Res*. 2023;119(1):268-82.
3. Gong L, Wang Z, Wang Z, Zhang Z. Sestrin 2 as a potential target for regulating metabolic-related diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:751020.
4. Didik S, Wang H, James AS, Slotabec L, Li J. Sestrin2 as a Potential target in hypertension. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(14):2374.
5. Wang LX, Zhu XM, Yao YM. Sestrin2: Its potential role and regulatory mechanism in host immune response in diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2797.
6. Kishimoto Y, Kondo K, Momiyama Y. The protective role of Sestrin 2 in atherosclerotic and cardiac diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1200.
7. Krause-Hauch M, Fedorova J, Zoungrana LI, Wang H, Fatmi MK, Li Z, et al. Targeting on Nrf2/SENS2 signaling to rescue cardiac dysfunction during high-fat diet-induced obesity. *Cells*. 2022;11(16):2614.
8. Wang H, Xi J, Zhang Z, Li J, Guo L, Li N, et al. Sestrin 2 is increased in calcific aortic disease and inhibits osteoblastic differentiation in valvular interstitial cells via the nuclear factor κ B-related factor 2 pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(4):609-615.
9. Gao A, Li F, Zhou Q, Chen Y, Huang T, Yu Z, et al. The functions and roles of sestrins in regulating human diseases. *Cell Mol Biol Lett. Pharmacol Epub*. 2022;27(1):2.
10. Tian X, Gao Y, Zhong M, Kong M, Zhao L, Feng Z, et al. The association between serum Sestrin 2 and the risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):281.
11. Park L, Ford C, Allan J. A guide to undertaking and understanding blood pressure measurement. *Br J Nurs*. 2022;31(7):356-62.

12. Fang C, Yang Z, Shi L, Zeng T, Shi Y, Liu L, et al. Circulating sestrin levels are increased in hypertension patients. 2020;2020:3787295.
13. Franklin SS. Systolic blood pressure: it's time to take control. *Am J Hypertens.* 2004;17(12):49-54.
14. Viazzi F, Bonino B, Mirijello A, Fioretto P, Giorda C, Ceriello A, et al. AMD-Annals study group. Long-term blood pressure variability and development of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2020;38(5):980.
15. Botzer, A.; Finkelstein, Y.; Unger, R. Blood pressure regulation evolved from basic homeostatic components. *Biomedicines.* 2021;9:469.
16. Matušková L, Javorka M. Adrenergic receptors gene polymorphisms and autonomic nervous control of heart and vascular tone. *Physiol Res..* 2021;70(14):495-510
17. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016;23;17(7):797.
18. da Silva GM, da Silva MC, Nascimento DVG, Lima Silva EM, Gouvêa FFF, de França Lopes LG, et al. Nitric oxide as a central molecule in hypertension: focus on the vasorelaxant activity of new nitric oxide donors. *Biology (Basel).* 2021;10(10):1041.
19. Fortrat JO, Levrard T, Courcinous S, Victor J. Self-Organization of Blood Pressure Regulation: Experimental evidence. *Front Physiol.* 2016;7:112.
20. Manuel Wallbach, Michael J Koziolk, Baroreceptors in the carotid and hypertension—systematic review and meta-analysis of the effects of baroreflex activation therapy on blood pressure, *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;33(9):1485-1493.
21. Charkoudian N, Rabbitts JA. Sympathetic neural mechanisms in human cardiovascular health and disease. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(9):822-30.
22. Bangsbo J, Hellsten Y. Muscle blood flow and oxygen uptake in recovery from exercise. *Acta Physiol Scand.* 1998;162(3):305-12.
23. Suzumoto Y, Zucaro L, Iervolino A, Capasso G. Kidney and blood pressure regulation-latest evidence for molecular mechanisms. *Clin Kidney J.* 2023;16(6):952-64.

24. Provenzano AM, Sparks MA. The renin-angiotensin-aldosterone system update: full-court press. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(9):1488-90.
25. Cuzzo B, Padala SA, Lappin SL. Physiology, Vasopressin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
26. Masenga SK, Kirabo A. Hypertensive heart disease: risk factors, complications and mechanisms. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1205475.
27. Niu M, Zhang L, Wang Y, Tu R, Liu X, Wang C, et al. Lifestyle score and genetic factors with hypertension and blood pressure among adults in rural China. *Front Public Health*. 2021;9:687174.
28. Ahuja R, Ayala C, Tong X, Wall HK, Fang J. Public awareness of health-related risks from uncontrolled hypertension. *Prev Chronic Dis*. 2018;15:40.
29. McEvoy JW, Daya N, Rahman F, Hoogeveen RC, Blumenthal RS, Shah AM, et al. Association of Isolated Diastolic Hypertension as Defined by the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline With Incident Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2020;323(4):329-38.
30. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223-37.
31. Kario K, Okura A, Hoshida S, Mogi M. The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. *Hypertens Res*. 2024;47(5):1099-102.
32. Kokubo Y, Padmanabhan S, Iwashima Y, Yamagishi K, Goto A. Gene and environmental interactions according to the components of lifestyle modifications in hypertension guidelines. *Environ Health Prev Med*. 2019;24(1):19.
33. Su D, Yang H, Chen Z, Kong Y, Na X, Lin Q, et al. Ethnicity-specific blood pressure thresholds based on cardiovascular and renal complications: a prospective study in the UK Biobank. *BMC Med*. 2024;22(1):54.
34. Canale MP, Noce A, Di Lauro M, Marrone G, Cantelmo M, Cardillo C, et al. Gut dysbiosis and western diet in the pathogenesis of essential arterial hypertension: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(4):1162.
35. Maheswaran R, Beevers DG, Kendall MJ, Davies P. The interaction of alcohol and beta-blockers in arterial hypertension. *J Clin Pharm Ther*. 1990;15(6):405-10.
36. Ebrahimi H, Emamian MH, Hashemi H, Fotouhi A. Prevalence of prehypertension and hypertension and its risk factors in Iranian school children: a population-based study. *J Hypertens*. 2018;36(9):1816-24.

37. Moss KO, Still CH, Jones LM, Blackshire G, Wright KD. Hypertension Self-Management Perspectives From African American Older Adults. *West J Nurs Res.* 2019;41(5):667-84.
38. Iqbal S, Jabeen F, Chaudhry AS, Shah MA, Batiha GE. Toxicity assessment of metallic nickel nanoparticles in various biological models: An interplay of reactive oxygen species, oxidative stress, and apoptosis. *Toxicol Ind Health.* 2021;37(10):635-51.
39. Douki T. Oxidative stress and genotoxicity in melanoma induction: Impact on repair rather than formation of DNA damage? *Photochem Photobiol.* 2020;96(5):962-72.
40. Zuraini NZA, Sekar M, Wu YS, Gan SH, Bonam SR, Mat Rani NNI, et al. Promising nutritional fruits against cardiovascular diseases: an overview of experimental evidence and understanding their mechanisms of action. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:739-69.
41. Vassalle C, Del Turco S, Sabatino L, Basta G, Maltinti M, Sbrana F, et al. New inflammatory and oxidative stress-based biomarker changes in response to a half-marathon in recreational athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 2020;60(10):1390-95.
42. Bona N, Pezzarini E, Balbi B, Daniele SM, Rossi MF, Monje AL, et al. Oxidative stress, inflammation and disease activity biomarkers in lupus nephropathy. *Lupus.* 2020;29(3):311-23.
43. Kozlov AV, Javadov S, Sommer N. Cellular ros and antioxidants: Physiological and Pathological Role. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(5):602.
44. Ekholm R, Björkman U. Glutathione peroxidase degrades intracellular hydrogen peroxide and thereby inhibits intracellular protein iodination in thyroid epithelium. *Endocrinology.* 1997;138(7):2871-8.
45. Lin HY, Lee YT, Chan YW, Tse G. Animal models for the study of primary and secondary hypertension in humans. *Biomed Rep.* 2016;5(6):653-59.
46. Herrmann SM, Textor SC. Current concepts in the treatment of renovascular hypertension. *Am J Hypertens.* 2018;31(2):139-49.
47. Moes AD, Severs D, Verdonk K, van der Lubbe N, Zietse R, Danser AHJ, et al. Mycophenolate mofetil attenuates doca-salt hypertension: Effects on vascular tone. *Front Physiol.* 2018;9:578.

48. Pechanova O, Vrankova S, Cebova M. Chronic L-Name-Treatment produces hypertension by different mechanisms in peripheral tissues and Brain: Role of Central eNOS. *Pathophysiology*. 2020;27(1):46-54.
49. Pechanova O, Vrankova S, Cebova M. Chronic L-Name-Treatment Produces hypertension by different mechanisms in peripheral tissues and Brain: Role of central eNOS. *Pathophysiology*. 2020;27(1):46-54.
50. Pinto YM, Paul M, Ganten D. Lessons from rat models of hypertension: From Goldblatt to genetic engineering. *Cardiovasc Res*. 1998;39(1):77-88.
51. Doggrell SA, Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res*. 1998;39(1):89-105.
52. Pilic L, Pedlar CR, Mavrommatis Y. Salt-sensitive hypertension: mechanisms and effects of dietary and other lifestyle factors. *Nutr Rev*. 2016;74(10):645-58.
53. Nakagawa P, Gomez J, Lu KT, Grobe JL, Sigmund CD. Studies of salt and stress sensitivity on arterial pressure in renin-b deficient mice. *PLoS One*. 2021;16(7):0250807.
54. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36.
55. Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res*. 2002;55(2):250-60.
56. Zhang YH. Neuronal nitric oxide synthase in hypertension - an update. *Clin Hypertens*. 2016;22:20.
57. Roy R, Wilcox J, Webb AJ, O'Gallagher K. Dysfunctional and dysregulated nitric oxide synthases in cardiovascular disease: Mechanisms and therapeutic potential. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15200.
58. Kolte D, Shariat-Madar Z. Plasma kallikrein inhibitors in cardiovascular disease: An innovative therapeutic approach. *Cardiol Rev*. 2016;24(3):99-109
59. Chen SD, Yang JL, Lin TK, Yang DI. Emerging roles of sestrins in neurodegenerative diseases: Counteracting oxidative stress and beyond. *J Clin Med*. 2019;8(7):1001.
60. Ro SH, Fay J, Cyuzuzo CI, Jang Y, Lee N, Song HS, et al. SESTRINs: Emerging dynamic stress-sensors in metabolic and environmental health. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:603421.
61. Lee JH, Bodmer R, Bier E, Karin M. Sestrins at the crossroad between stress and aging. *Aging (Albany NY)*. 2010;2(6):369-74.

62. Hwang I, Kim M. Muscular Sestrins: Roles in exercise physiology and stress resistance. *Biomolecules*. 2023;13(5):722.
63. Gong L, Wang Z, Wang Z, Zhang Z. Sestrin 2 as a potential target for regulating metabolic-related diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:751020.
64. Geng C, Xue Y, Yang JH, Gao MY, Zhao W, Li CM, et al. SIRT1 Mediates sestrin1-induced improvement in hepatic insulin resistance. *Biomed Environ Sci*. 2022;35(1):79-83.
65. Chen Y, Huang T, Yu Z, Yu Q, Wang Y, Hu J, et al. The functions and roles of sestrins in regulating human diseases. *Cell Mol Biol Lett*. 2022;27(1):2.
66. Choi SH, Hong HK, Cho YB, Lee WY, Yoo HY. Identification of Sestrin 3 involved in the in vitro resistance of colorectal cancer cells to irinotecan. *PLoS One*. 2015;10(5):0126830.
67. Remigante A, Morabito R. Oxidative stress and antioxidant strategies: relationships and cellular pathways for human health. *Cells*. 2024;13(22):1871.
68. Kim EJ, Lee M, Kim DY, Kim KI, Yi JY. Mechanisms of energy metabolism in skeletal muscle mitochondria following radiation exposure. *Cells*. 2019;8(9):950.
69. Cayo A, Segovia R, Venturini W, Moore-Carrasco R, Valenzuela C, Brown N. mTOR activity and autophagy in senescent cells, a complex partnership. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8149.
70. Shin J, Bae J, Park S, Kang HG, Shin SM, Won G, et al. mTOR-Dependent role of sestrin2 in regulating tumor progression of human endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2515.
71. Liu SY, Lee YJ, Lee TC. Association of platelet-derived growth factor receptor β accumulation with increased oxidative stress and cellular injury in Sestrin 2 silenced human glioblastoma cells. *FEBS Lett*. 2011;585(12):1853-8.
72. Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and Sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling. *Cell*. 2008;134(3):451-60.
73. Saveljeva S, Cleary P, Mnich K, Ayo A, Pakos-Zebrucka K, Patterson JB, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated induction of Sestrin 2 potentiates cell survival. *Oncotarget*. 2016;7(11):12254-66.
74. Malleo G, Bassi C, Rossini R, Manfredi R, Butturini G, Massignani M, et al. Growth pattern of serous cystic neoplasms of the pancreas: observational study with long-term magnetic resonance surveillance and recommendations for treatment. *Gut*. 2012;61(5):746-51.

75. O'Neill EJ, Sze NSK, MacPherson REK, Tsiani E. Carnosic acid against lung cancer: Induction of autophagy and activation of Sestrin-2/LKB1/AMPK signalling. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):1950.
76. Rongjin H, Feng C, Jun K, Shirong L. Oxidative stress-induced protein of sestrin2 in cardioprotection effect. *Dis Markers.* 2022;2022:7439878.
77. Kim M, Sujkowski A, Namkoong S, Gu B, Cobb T, Kim B, et al. Sestrins are evolutionarily conserved mediators of exercise benefits. *Nat Commun.* 2020;11(1):190.
78. Lenhare L, Crisol BM, Silva VRR, Katashima CK, Cordeiro AV, Pereira KD, et al. Physical exercise increases Sestrin 2 protein levels and induces autophagy in the skeletal muscle of old mice. *Exp Gerontol.* 2017;97:17-21.
79. Wang L, Liu X, Liu S, Niu Y, Fu L. Sestrin 2 ablation attenuates the exercise-induced browning of white adipose tissue in C57BL/6J mice. *Acta Physiol (Oxf).* 2022;234(3):13785.
80. Ortiz-Rodriguez AE, Burelo Ramos CM, Gomez-Dominguez H. A new species of *Amphitecna* (Bignoniaceae) endemic to Chiapas, Mexico. *PhytoKeys.* 2016;(65):15-23.
81. Kovaleva IE, Tokarchuk AV, Zheltukhin AO, Dalina AA, Safronov GG, Evstafieva AG, Mitochondrial localization of SENS2. *PLoS One.* 2020;15(4):0226862.
82. Zhou XR , Ru XC , Xiao C , Pan J , Lou YY , Tang LH , et al. Sestrin2 is involved in the Nrf2-regulated antioxidative signaling pathway in luteolin-induced prevention of the diabetic rat heart from ischemia/reperfusion injury. *Food Funct.* 2021;12(8):3562-3571.
83. Ren D, He Z, Fedorova J, Zhang J, Wood E, Zhang X, et al. Sestrin 2 maintains OXPHOS integrity to modulate cardiac substrate metabolism during ischemia and reperfusion. *Redox Biol.* 2021;38:101824.
84. Inoki K, Kim J, Guan KL. AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:381-400.
85. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell.* 2017;168(6):960-76.
86. Szwed A, Kim E, Jacinto E. Regulation and metabolic functions of mTORC1 and mTORC2. *Physiol Rev.* 2021;101(3):1371-1426.

87. Wang X, Proud CG. The mTOR pathway in the control of protein synthesis. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:362-9.
88. Pasha M, Eid AH, Eid AA, Gorin Y, Munusamy S. Sestrin2 as a Novel Biomarker and Therapeutic Target for Various Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3296294.
89. Bar-Peled L, Sabatini DM. Regulation of mTORC1 by amino acids. *Trends Cell Biol*. 2014;24(7):400-6.
90. Lu C, Jiang Y, Xu W, Bao X. Sestrin 2: multifaceted functions, molecular basis, and its implications in liver diseases. *Cell Death Dis*. 2023;14(2):160.
91. Fujii N, Jessen N, Goodyear LJ. AMP-activated protein kinase and the regulation of glucose transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(5):867-77.
92. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*. 2011;13(2):132-41.
93. Parmigiani A, Nourbakhsh A, Ding B, Wang W, Kim YC, Akopiants K, Sestrins inhibit mTORC1 kinase activation through the GATOR complex. *Cell Rep*. 2014;9(4):1281-91.
94. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1423-34.
95. Okita K, Yonezawa K, Nishijima H, Hanada A, Ohtsubo M, Kohya T, et al. Skeletal muscle metabolism limits exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98(18):1886-91.
96. Morton J. Prescribing, quantifying, and monitoring exercise intensity during interval training. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(10):1885
97. Jones AM, Carter H. The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med*. 2000;29(6):373-86.
98. Kim J, Cho HC, Jung HS, Yoon JD. Influence of performance level on anaerobic power and body composition in elite male judoists. *J Strength Cond Res*. 2011;25(5):1346-54.
99. Gorostiaga EM, Navarro-Amézqueta I, Cusso R, Hellsten Y, Calbet JA, Guerrero M, et al. Anaerobic energy expenditure and mechanical efficiency during exhaustive leg press exercise. *PLoS One*. 2010;5(10):13486.

100. Herbert RD, Gabriel M. Effects of stretching before and after exercising on muscle soreness and risk of injury: systematic review. *BMJ*. 2002;325(7362):468.
101. Lesinski M, Hortobágyi T, Muehlbauer T, Gollhofer A, Granacher U. Effects of balance training on balance performance in healthy older adults: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45(12):1721-38.
102. Refalo MC, Helms ER, Trexler ET, Hamilton DL, Fyfe JJ. Influence of resistance training proximity-to-failure on skeletal muscle hypertrophy: A systematic review with meta-analysis. *Sports Med*. 2023;53(3):649-665.
103. Eijssvogels TM, Molossi S, Lee DC, Emery MS, Thompson PD. Exercise at the extremes: The Amount of Exercise to Reduce Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(3):316-29.
104. Kasiakogias A, Sharma S. Exercise: The ultimate treatment to all ailments? *Clin Cardiol*. 2020;43(8):817-26.
105. Franklin SS, Wong ND. Hypertension and cardiovascular disease: contributions of the framingham heart study. *Glob Heart*. 2013;8(1):49-57.
106. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003;107(24):3109-16.
107. Wang C, Xing J, Zhao B, Wang Y, Zhang L, Wang Y, et al. The effects of high-intensity interval training on exercise capacity and prognosis in heart failure and coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2022;2022:4273809.
108. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):004473.
109. Gando Y, Yamamoto K, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, et al. Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. *Hypertension*. 2010;56(3):540-6.

110. Wenner MM, Welti LM, Dow CA, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Aerobic exercise training reduces ET-1-mediated vasoconstriction and improves endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023;324(6):732-38.
111. Silva JKTNF, Meneses AL, Parmenter BJ, Ritti-Dias RM, Farah BQ. Effects of resistance training on endothelial function: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2021;333:91-99.
112. Tao X, Chen Y, Zhen K, Ren S, Lv Y, Yu L. Effect of continuous aerobic exercise on endothelial function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Physiol*. 2023;14:1043108.
113. Muscella A, Stefano E, Marsigliante S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(1):76-88.
114. Zhao S, Zhong J, Sun C, Zhang J. Effects of aerobic exercise on TC, HDL-C, LDL-C and TG in patients with hyperlipidemia: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(10):25103.
115. Pinto A, Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Buttà C, Milio G, Licata G. Effects of physical exercise on inflammatory markers of atherosclerosis. *Curr Pharm Des*. 2012;18(28):4326-49.
116. Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *J Sports Sci Med*. 2002;1(1):1-14.
117. Blumenthal JA, Fredrikson M, Kuhn CM, Ulmer RL, Walsh-Riddle M, Appelbaum M. Aerobic exercise reduces levels of cardiovascular and sympathoadrenal responses to mental stress in subjects without prior evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 1990;65(1):93-8.
118. Banks NF, Rogers EM, Stanhewicz AE, Whitaker KM, Jenkins NDM. Resistance exercise lowers blood pressure and improves vascular endothelial function in individuals with elevated blood pressure or stage-1 hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2024;326(1):256-69.
119. Lee DC, Brellenthin AG, Lanningham-Foster LM, Kohut ML, Li Y. Aerobic, resistance, or combined exercise training and cardiovascular risk profile in overweight or obese adults: the CardioRACE trial. *Eur Heart J*. 2024;45(13):1127-42.

120. Borges DL, Silva MG, Silva LN, Fortes JV, Costa ET, Assunção RP, et al. Effects of aerobic exercise applied early after coronary artery bypass grafting on pulmonary function, respiratory muscle strength, and functional capacity: A randomized controlled trial. *J Phys Act Health*. 2016;13(9):946-51.
121. Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, Gevaert AB, Edelmann F, Haller B, et al. Effect of high-intensity interval training, moderate continuous training, or guideline-based physical activity advice on peak oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021 9;325(6):542-51.
122. Ruivo JA, Alcântara P. Hipertensão arterial e exercício físico [Hypertension and exercise]. *Rev Port Cardiol. Portuguese*. 2012;31(2):151-8.
123. Kılıçkap M, Barçın C, Göksülük H, Karaaslan D, Özer N, Kayıkçıoğlu M, Ural D, Yılmaz MB, Abacı A, Arıcı M, Altun B, Tokgözoğlu L, Şahin M. Türkiye’de hipertansiyon sıklığı ve kan basıncı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu *Turk Kardiyol Dern Ars. Turkish*. 2018;46(7):525-45.
124. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American college of sports medicine. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(3):533-53.
125. Lopes S, Mesquita-Bastos J, Garcia C, Bertoquini S, Ribau V, Teixeira M, et al. Effect of exercise training on ambulatory blood pressure among patients with resistant hypertension: A randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6(11):1317-23.
126. Bülbül S. Exercise in the treatment of childhood obesity. *Turk Pediatri Ars*. 2020;55(1):2-10.
127. Sander M, Hansen J, Victor RG. The sympathetic nervous system is involved in the maintenance but not initiation of the hypertension induced by N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester. *Hypertension*. 1997;30(1):64-70.
128. Kumar S, Prahalathan P, Raja B. Vanillic acid: a potential inhibitor of cardiac and aortic wall remodeling in L-NAME induced hypertension through upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2014;38(2):643-52.

129. Ugurlu I, Baltaci SB, Unal O, Mogulkoc R, Ucaryilmaz H, Baltaci AK. Chronic running exercise regulates cytotoxic cell functions and zinc transporter SLC39A10/ZIP10 levels in diabetic rats. *Biological Trace Element Research*. 2022;200:699-705.
130. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1959;82(1):70-7.
131. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*. 1979;95(2):351-8.
132. Baffour-Awuah B, Man M, Goessler KF, Cornelissen VA, Dieberg G, Smart NA, Pearson MJ. Effect of exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2024;38(2):89-101.
133. Stanko P, Repova K, Baka T, Krajcirovicova K, Aziriova S, Barta A, et al. Sacubitril/valsartan alleviates cardiac remodeling and dysfunction in l-name-induced hypertension and hypertensive heart disease. *Biomedicines*. 2024;12(4):733.
134. Silva TL, Mota MM, Fontes MT, Araújo JE, Oliveira Carvalho V, Bonjardim LR, et al. Effects of one resistance exercise session on vascular smooth muscle of hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):160-7.
135. Li B, He X, Lei SS, Zhou FC, Zhang NY, Chen YH, et al. Hypertensive rats treated chronically with n^o-nitro-l-arginine methyl ester (L-NAME) induced disorder of hepatic fatty acid metabolism and intestinal pathophysiology. *Front Pharmacol*. 2020;10:1677.
136. Bunbupha S, Pakdeechote P, Maneesai P, Prachaney P, Boonprom P. Carthamus Tinctorius L. Extract attenuates cardiac remodeling in L-NAME-induced hypertensive rats by inhibiting the NADPH oxidase-mediated TGF-β1 and MMP-9 pathway. *Ann Anat*. 2019;222:120-128.
137. Zhou H, Wang S, Zhao C, He H. Effect of exercise on vascular function in hypertension patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1013490.
138. Gao W, Lv M, Huang T. Effects of different types of exercise on hypertension in middle-aged and older adults: a network meta-analysis. *Front Public Health*. 2023;11:1194124.

139. Crisol BM, Lenhare L, Gaspar RS, Gaspar RC, Muñoz VR, da Silva ASR, et al. The role of physical exercise on Sestrin 1 and 2 accumulations in the skeletal muscle of mice. *Life Sci.* 2018;1;194:98-103.
140. Petriz BA, Almeida JA, Gomes CP, Ernesto C, Pereira RW, Franco OL. Exercise performed around MLSS decreases systolic blood pressure and increases aerobic fitness in hypertensive rats. *BMC Physiol.* 2015;15:1.
141. Chies AB, Spadella MA, de Oliveira PR, Domeniconi RF, de Mello Santos T, Moreira RP, et al. Exercise-induced modulation of angiotensin II responses in femoral veins from 2-kidney-1-clip hypertensive rats. *Front Physiol.* 2021;12:620438.
142. Barretti DL, Magalhães Fde C, Fernandes T, do Carmo EC, Rosa KT, Irigoyen MC, et al. Effects of aerobic exercise training on cardiac renin-angiotensin system in an obese Zucker rat strain. *PLoS One.* 2012;7(10):46114.
143. Kishimoto Y, Kondo K, Momiyama Y. The protective role of Sestrin 2 in atherosclerotic and cardiac diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1200.
144. Wang LX, Zhu XM, Yao YM. Sestrin 2: Its potential role and regulatory mechanism in host immune response in diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2797.
145. Arendshorst, W.J.; Vendrov, A.E.; Kumar, N.; Ganesh, S.K.; Madamanchi, N.R. Oxidative Stress in kidney injury and hypertension. *Antioxidants.* 2024; 13:1454.
146. Qu J, Luo M, Zhang J, Han F, Hou N, Pan R, et al. A paradoxical role for Sestrin 2 protein in tumor suppression and tumorigenesis. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):606.
147. Kishimoto Y, Kondo K, Momiyama Y. The protective role of Sestrin 2 in atherosclerotic and cardiac diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1200.
148. Didik S, Wang H, James AS, Slotabec L, Li J. Sestrin 2 as a potential target in hypertension. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(14):2374.
149. Tian X, Gao Y, Zhong M, Kong M, Zhao L, Feng Z, et al. The association between serum Sestrin 2 and the risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):281.
151. Hugo L Corrêa, Rodrigo V P Neves, Lysleine A Deus, Andrea L Reis, Herbert G Simões, et al. Could Sestrin 2 be the secret of resistance exercise benefiting dialytic patients?. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020;35(12):2198-99.
152. Hwang, I, & Kim, M. Muscular Sestrins: Roles in Exercise Physiology and Stress Resistance. *Biomolecules.* 2023;13:722.

153. Çevik, C, Günay, M, Tamer, K, Sezen, M, Onay M. Farklı aerobik antrenman programlarının serum enzimler, serum elektrolitler, üre, ürik asit, kreatin, total protein ve fosfor üzerindeki etkileri ve ilişki düzeylerinin belirlenmesi. Gazi Journal of Physical Education and Sport Sciences, 1996;1(2);37-46.
154. Medbø JJ, Sejersted OM. Plasma potassium changes with high intensity exercise. J Physiol. 2012;(5):657-67.
155. Troutman AD, Srinivasan S, Metzger CE, Fallen PB, Chen N, O'Neill KD, et al. Musculoskeletal health worsened from carnitine supplementation and not impacted by a novel individualized treadmill training protocol. Am J Nephrol. 2024;55(3):369-79.
156. Gao H, Wang F, Wang W, Makarewich CA, Zhang H, Kubo H, et al. Ca^{2+} influx through L-type Ca^{2+} channels and transient receptor potential channels activates pathological hypertrophy signaling. J Mol Cell Cardiol. 2012;(5):657-67.
157. Taş D, Asiye A. Exercise and chronic renal failure. Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Hemşireleri Derneği Nefroloji Hemşireliği Dergisi. 2017;1 (12).
158. De Souza, J.A., Pinto, A.B.G., de Oliveira, E.C et al. Aerobic exercise training prevents impairment in renal parameters and in body composition of rats fed a high sucrose diet. BMC Res Notes. 2021;14:378.
159. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. N Engl J Med. 2014;371(7):601-11.

EKLER

EK-1. Özgeçmiş



Ek-2. Etik Kurul Onayı

