

**SIÇANLARDA FARKLI TUZLAR VE STRESİN
BAZI FİZYOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNE
ETKİSİ**

Hasan ŞİMŞEK

**TIP FİZYOLOJİ ANABİLİMDALİ
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Osman GENÇ**

**2. DANIŞMAN
Prof.Dr. Kağan ÜÇOK**

**Bu tez Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
2014-41 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2016 - 002

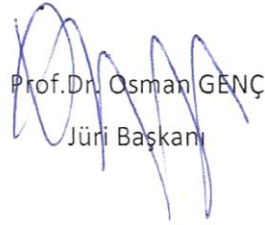
2016 - AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıp Fizyoloji Ortak Doktora Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01/06/2016


Prof. Dr. Osman GENÇ
Jüri Başkanı




Prof. Dr. Kağan ÜÇÖK
Üye





Doç. Dr. Nurhan GÜMRAL
Üye



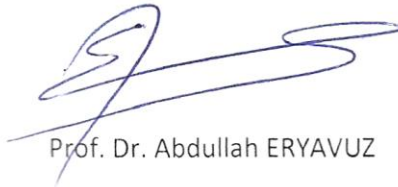
Doç. Dr. Ayşegül KÜÇÜK
Üye

Doç. Dr. Abdurrahman GENÇ
Üye


Yrd. Doç. Dr. Raziye AKCILAR
Üye


Yrd. Doç. Dr. Ceylan AYADA
Üye


Tıp Fizyoloji Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı öğrencisi Hasan ŞİMŞEK'in "Sıçanlarda Farklı Tuzlar ve Stresin Bazı Fizyolojik Parametreler Üzerine Etkisi" başlıklı tezi 02/06/2016 günü saat 15:00'de Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yanında çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlanma fırsatı bulduğum, ilgi, anlayış ve desteğini gördüğüm, mütevazılığı, dürüstlüğü ve yardımseverliği ile bana her zaman örnek olan ve bu çalışmanın her aşamasında emeği geçen tez danışmanım çok değerli hocam **Prof. Dr. Osman GENÇ'e**,

Her türlü desteğiyle eğitim süresi içerisinde mesleki bilgi ve beceri edinmemde büyük emeği olan, tez danışmanım çok değerli hocam **Prof. Dr. Kağan ÜÇOK'a**

Doktora eğitimim süresince her türlü yardım ve emeklerinden dolayı hocalarım **Doç.Dr. Nuray ÖZTAŞAN, Doç.Dr. Ayşegül KÜÇÜK, Doç.Dr. Abdurrahman GENÇ, Yrd.Doç.Dr. Raziye AKCILAR, Yrd.Doç.Dr. Ceylan AYADA'ya**

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşım **Dr. Necip Fazıl ÇOBAN'a**

Tüm eğitim hayatım boyunca vermiş oldukları destekten dolayı değerli **aileme**, her zaman yanımda olan sevgili **eşime**, doktora sürem son zamanlarına tatlılığı ile motive katan **oğluma** teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Kabul ve Onay | ii |
| Önsöz | iii |
| İçindekiler | iv |
| Simgeler ve Kısaltmalar | vii |
| Tablolar | ix |
| Şekiller | x |
| Resimler. | xi |
| | |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Kan Basıncı | 4 |
| 1.1.1. Kan Basıncının Düzenlenmesi ve Böbrekler | 5 |
| 1.1.2. Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS) | 7 |
| 1.2. Hipertansiyon | 11 |
| 1.2.1. Malign Hipertansiyon | 14 |
| 1.2.2. Esansiyel (Primer) Hipertansiyon | 14 |
| 1.2.3. Hipertansiyon ve Biyokimyasal Parametreler | 14 |
| 1.2.4. Hipertansiyonda Kontrol | 15 |
| 1.3. Tuz | 16 |
| 1.3.1. Tuz Alımı | 16 |
| 1.3.2. Tuz Alımı ve Hipertansiyon İlişkisinde Böbreklerin Rolü | 20 |
| 1.3.3. Böbrek NaCl Atımının Düzenlenmesi | 21 |
| 1.3.4. Tuz Duyarlılığı | 22 |
| 1.4. Stres | 23 |
| 1.4.1. Stres ve Kan Basıncı | 25 |
| 1.4.2. Stres Kontrolü | 26 |
| 1.4.3. Deneysel Stres Modelleri | 27 |
| 1.4.3.1. Hareketsizlik Stresi | 27 |
| 1.5. Amaç | 28 |

| | |
|---|----|
| 2. MATERYAL-METOD | 29 |
| 2.1. Deney Hayvanları | 29 |
| 2.2. Kronik Hareketsizlik Stres Modeli | 30 |
| 2.3. Yüksek Tuz Diyeti | 31 |
| 2.4. Kan Basıncı Ölçme Yöntemi | 31 |
| 2.5. İdrar Örneklerinin Toplanması | 33 |
| 2.6. Doku Örneklerinin Toplanması | 33 |
| 2.7. Biyokimyasal Analiz | 33 |
| 2.7.1. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Analizi | 33 |
| 2.7.2. TAS ve TOS Aalizi | 33 |
| 2.7.3. Elisa | 34 |
| 2.7.3.1. ACE Elisa Protokolü | 34 |
| 2.7.3.2. ET-1 Elisa Protokolü | 34 |
| 2.7.3.3. Anj-I, Anj-II Elisa Protokolü | 35 |
| 2.7.3.4. Kortikosteron Elisa Protokolü | 36 |
| 2.8. Histopatoloji | 36 |
| 2.9. Revers-Transcription PCR (RT-PCR) | 37 |
| 2.9.1. RNA İzolasyonu | 37 |
| 2.9.1.1. Dokuların Homojenizasyon İşlemi | 37 |
| 2.9.1.2. Homojenize Olmuş Doku Örneklerinin İzolasyon İşlemleri | 37 |
| 2.9.2. RNA Konsantrasyonunun Hesaplanması | 38 |
| 2.9.3. cDNA Sentezi | 38 |
| 2.9.4. RT-PCR Aşaması | 39 |
| 2.10. Tuz Analizi | 40 |
| 2.11. İstatistiksel Analiz | 40 |
| | |
| 3. BULGULAR | 41 |
| 3.1. Tuz Analizleri | 41 |
| 3.2. Ağırlık Sonuçları | 41 |
| 3.2.1. Hayvan Ağırlıkları | 41 |
| 3.2.2. Sol Böbrek Dokusu Ağırlıkları | 42 |
| 3.2.3. Sağ Böbrek Dokusu Ağırlıkları | 43 |

| | |
|--|------------|
| 3.2.4. Kalp Dokusu Ağırlıkları | 43 |
| 3.3. Kan Basıncı Sonuçları | 44 |
| 3.3.1. Sistolik Kan Basıncı | 44 |
| 3.3.2. Diyastolik Kan Basıncı | 45 |
| 3.3.3. Ortalama Kan Basıncı | 46 |
| 3.3.4. Nabız Sayısı | 47 |
| 3.4. RT-PCR Sonuçları | 48 |
| 3.5. Biyokimya Sonuçları | 52 |
| 3.5.1. Serum ve İdrar Rutin Parametreleri | 52 |
| 3.5.2. Elisa Sonuçları | 56 |
| 3.5.2.1. Serum Anj-I Konsantrasyonu | 56 |
| 3.5.2.2. Serum Anj-II Konsantrasyonu | 57 |
| 3.5.2.3. Serum ACE Konsantrasyonu. | 58 |
| 3.5.2.4. Serum ET-1 Konsantrasyonu | 59 |
| 3.5.2.5. Serum Kortikosteron Konsantrasyonu. | 60 |
| 3.5.3. Oksidatif Stres İndeksi Sonuçları | 61 |
| 3.6. Histopatoloji Sonuçları | 62 |
| 3.6.1. Böbrek Dokusu Histopatoloji Sonuçları | 62 |
| 3.6.2. Kalp Dokusu Histopatoloji Sonuçları | 76 |
| 4. TARTIŞMA | 83 |
| 5. SONUÇ VE ÖNERİLER | 93 |
| ÖZET | 94 |
| SUMMARY | 95 |
| KAYNAKLAR | 96 |
| ÖZGEÇMİŞ | 104 |

SİMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|------------------------|---|
| ACE | : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim |
| ADH | : Antidiüretik Hormon |
| AIF | : Apoptoz Uyarıcı Faktör |
| Anj | : Anjiyotensin |
| ANP | : Atrial Natriüretik Peptid |
| Ca⁺⁺ | : Kalsiyum |
| cDNA | : complementary Deoksiribo Nükleik Asit |
| cGMP | : Siklik Guanozin Monofosfat |
| Cl⁻ | : Klor |
| CRF | Kortikotropin Serbestleştirici Faktör |
| DASH | : Dietary Approaches to Stop Hypertension |
| DKB | : Diyastolik Kan Basıncı |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |
| ESC | : Avrupa Kardiyoloji Derneği |
| ESH | : Avrupa Hipertansiyon Derneği |
| ET-1 | : Endotelin-1 |
| GFR | : Glomerüler Filtrasyon Hızı |
| HDL | : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein |
| HDS | : Hücre Dışı Sıvı |
| HNO₃ | : Nitrik Asit |
| HPA | : Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal |
| İLTEM | : İleri Teknolojiler Merkezi |
| JNC | : Joint National Committee |
| K⁺ | : Potasyum |
| KB | : Kan Basıncı |
| KKH | : Koroner Kalp Hastalıkları |

| | |
|--------------------------------|--|
| LDL | : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein |
| MI | : Miyokard İnfarktüsü |
| mmHg | : Milimetre Civa |
| Na⁺ | : Sodyum |
| NaCl | : Sodyum Klorür |
| NO | : Nitrik Oksit |
| NS | : Nabız Sayısı |
| OD | : Optik Dansite |
| OKB | : Ortalama Kan Basıncı |
| OSİ | : Oksidatif Stres indeksi |
| PDGF | : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü |
| RAS | : Renin-Anjiyotensin Sistemi |
| RAAS | : Renin-Anjiyotensin-Aldosteon Sistemi |
| RNA | : Ribo Nükleik Asit |
| RT-PCR | : Revers-Transcription Polymerase Chain Reaction |
| SF | : Serum Fizyolojik |
| SKB | : Sistolik Kan Basıncı |
| SSS | : Sempatik Sinir Sistemi |
| SPSS | : Statistical Package for Social Sciences |
| TAS | : Total Antioksidan Statüsü |
| TOS | : Total Oksidan Statüsü |
| TgF | : Tübüloglomerüler Geribildirim |
| TGF- β | : Transforme Edici Büyüme Faktör- β |

TABLOLAR

| | Sayfa |
|--|-------|
| Tablo 1.1. ESH / ESC 2007'ye göre erişkinlerde kan basıncı sınıflandırılması | 12 |
| Tablo 1.2. Hipertansiyon ile ilgili hedef organlar ve morbidite / mortalite sonuçları | 13 |
| Tablo 1.3. Stres durumlarına karşı dirençli bireylerin özellikleri | 26 |
| Tablo 2.1. cDNA sentezi için kullanılan karışım içeriği (1 örnek için) | 38 |
| Tablo 2.2. <i>Caspase-3</i> , <i>Bcl- Xl</i> , <i>Endotelin-1</i> ve β - <i>aktin</i> mRNA ekspresyon analizi için kullanılacak özgün primerlerin dizilimleri (5' →3') | 39 |
| Tablo 3.1. Tuz analiz sonuçları. | 41 |
| Tablo 3.2. Gruplardaki hayvanların deney öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları (ort \pm sh) | 42 |
| Tablo 3.3. Gruplardaki hayvanların deney öncesi ve sonrası sistolik kan basıncı (SKB) verileri (ort \pm sh) | 45 |
| Tablo 3.4. Gruplardaki hayvanların deney öncesi ve sonrası diyastolik kan basıncı (DKB) verileri (ort \pm sh) | 46 |
| Tablo 3.5. Gruplardaki hayvanların deney öncesi ve sonrası ortalama kan basıncı (OKB) verileri (ort \pm sh) | 47 |
| Tablo 3.6. Gruplardaki hayvanların deney öncesi ve sonrası nabız sayısı (NS) verileri (ort \pm sh) | 48 |
| Tablo 3.7. Gruplara ait biyokimyasal değerlerin istatistiksel analiz bulguları | 55 |

ŞEKİLLER

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| Şekil 1.1. İnsanda anjiyotensinojen, Anj-I, II ve III'ün yapısı | 8 |
| Şekil 1.2. Renin-anjiyotensin mekanizması | 10 |
| Şekil 2.1. Kronik hareketsizlik stresi uygulaması | 31 |
| Şekil 2.2. Deney hayvanının muhafaza edici kutuya yerleşimi ve tail-cuff cihazının manşon ve sensörünün takılması | 32 |
| Şekil 2.3. Deney hayvanından kan basıncı kayıtlarının alınması | 32 |
| Şekil 3.1. <i>Caspase-3</i> mRNA ekspresyon analiz değerleri | 49 |
| Şekil 3.2. <i>Bcl-Xl</i> mRNA ekspresyon analiz değerleri | 50 |
| Şekil 3.3. <i>ET-1</i> mRNA ekspresyon analiz değerleri | 51 |
| Şekil 3.4. Serum Anj-I analiz değerleri | 56 |
| Şekil 3.5. Serum Anj-II analiz değerleri | 57 |
| Şekil 3.6. Serum ACE analiz değerleri | 58 |
| Şekil 3.7. Serum ET-1 analiz değerleri | 59 |
| Şekil 3.8. Serum kortikosteron analiz değerleri | 60 |
| Şekil 3.9. Serum OSİ analiz değerleri | 61 |

RESİMLER

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| Resim 1. Kontrol grubu böbrek dokusu | 63 |
| Resim 2. SF grubu böbrek dokusu | 64 |
| Resim 3. Sofra Tuzu grubu böbrek dokusu | 65 |
| Resim 4. Deniz Tuzu grubu böbrek dokusu | 66 |
| Resim 5. Himalaya Tuzu grubu böbrek dokusu | 67 |
| Resim 6. Potasyum Tuzu grubu böbrek dokusu | 68 |
| Resim 7. Kaya Tuzu grubu böbrek dokusu | 69 |
| Resim 8. Stres grubu böbrek dokusu | 70 |
| Resim 9. Stres + Sofra Tuzu grubu böbrek dokusu | 71 |
| Resim 10. Stres + Deniz Tuzu grubu böbrek dokusu | 72 |
| Resim 11. Stres + Himalaya Tuzu grubu böbrek dokusu | 73 |
| Resim 12. Stres + Potasyum Tuzu grubu böbrek dokusu | 74 |
| Resim 13. Stres + Kaya Tuzu grubu böbrek dokusu | 75 |
| Resim 14. Kontrol grubu kalp dokusu | 76 |
| Resim 15. SF grubu kalp dokusu | 77 |
| Resim 16. Sofra tuzu grubu kalp dokusu | 77 |
| Resim 17. Deniz tuzu grubu kalp dokusu | 78 |
| Resim 18. Himalaya tuzu grubu kalp dokusu | 78 |
| Resim 19. Potasyum tuzu grubu kalp dokusu | 79 |
| Resim 20. Kaya tuzu grubu kalp dokusu | 79 |
| Resim 21. Stres grubu kalp dokusu | 80 |
| Resim 22. Stres + Sofra tuzu grubu kalp dokusu | 80 |
| Resim 23. Stres + Deniz tuzu grubu kalp dokusu | 81 |
| Resim 24. Stres + Himalaya tuzu grubu kalp dokusu | 81 |
| Resim 25. Stres + Potasyum tuzu grubu kalp dokusu | 82 |
| Resim 26. Stres + Kaya tuzu grubu kalp dokusu | 82 |

1. GİRİŞ

Kan basıncı (KB), kanın damar çeperinde herhangi bir birim alana uyguladığı basınca denir (Guyton ve Hall, 2013). KB, sistemik dolaşımın hemodinamik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Damar duvarları üzerindeki KB; kalbin pompalama fonksiyonu, total kan hacmi, vasküler ağın yapısı, esnekliği, büyüklüğü ve refleks, nörohümorale geribildirim faktörleri ve diğer faktörlere bağlıdır (Cohuet ve Struijker, 2006).

Vücudumuz arter basıncını haftalar ve aylar boyunca düzenleyebilecek kuvvetli mekanizmalara sahiptir. Arter basıncının uzun süreli kontrolü, sıvı alımına ve kaybına bağlı olarak oluşan denge ile belirlenen vücut sıvı hacminin homeostazı ile yakından ilişkilidir. Bu denge, birçok sinirsel ve hormonal kontrol ile beraber tuz ve su atımını düzenleyen böbrekteki bölgesel kontrol sistemleriyle sağlanmaktadır (Guyton ve Hall, 2013).

Böbrek-vücut sıvısı sistemi, basit bir mekanizma ile arter basıncının kontrolünde görev alır. Vücutta çok fazla ekstraselüler sıvı meydana geldiğinde, kan hacmi ve arter basıncı artış meydana gelir. Basıncın artması doğrudan etki ile böbreklerin fazla ekstraselüler sıvıyı atmasına neden olur. Böylece arter basıncı tekrar normale döndürülür (Guyton ve Hall, 2013).

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), KB'nı ve sodyumun (Na^+) böbreklerden atılımını düzenleyen esas sistemdir. Renin'in işlevi ise, substratı olan anjiyotensinojeni amino ucundan, bir dekaeptid anjiyotensin-I (Anj-I)'e dönüştürmektir (Ganong, 2015). RAS'da bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), Anj-I'i güçlü bir vazokonstrüktör olan anjiyotensin-II'ye (Anj-II) dönüştürür (Patel ve ark., 2014). Anj-II, böbrekler dâhil birçok organ ve sistem üzerinde etkilidir ve kuvvetli bir şekilde KB'nı arttırır (Horita ve ark., 2014). KB ve natriürezis, Anj-II tarafından düzenlenir (Kim ve ark., 2014).

RAS'ın önemli işlevlerinden bir tanesi, çok fazla veya çok az miktarlarda tuz alınsa bile gerek ekstraselüler sıvı hacminde gerekse de arter basıncında büyük

değişiklikler meydana gelmeksizin sabit miktarlarda tutulmalarını sağlamasıdır (Guyton ve Hall, 2013).

Hipertansiyon, arteriyel KB'nın normal düzeylerin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon tanısı, kronik olarak KB seviyesinin 140/90 mmHg üzerine çıkması durumunda konulmaktadır (Chan ve ark., 2014). Hipertansiyon; beyin, kalp ve böbrekler gibi hedef organlar üzerindeki etkisi dolayısıyla, kardiyovasküler rahatsızlıklara bağlı mortalite ve morbidite için ciddi bir risk faktörüdür (Cohuet ve Struijker, 2006).

Tüm dünya ile birlikte ülkemizde de KB kontrolünün % 25'in üzerine çıkarılamamasında en önemli nedenlerinden birisi hastanın tedaviye uyumsuzluğudur. Hastanın kontrollere düzenli gitmemesi, sigara içmesi, fiziksel aktivitede yetersizlik göstermesi, fazla kalori alımı, yağ ve Na⁺ bakımından zengin diyet gibi sağlıksız beslenmeyi sürdürmesi tedaviye uyumsuzluğun yaygın ve önemli sebeplerindendir (Hacıhasanoğlu, 2009).

Tuz, yaşam için gerekli bir besin maddesidir. Tuz ve Na⁺ terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılmaktadır. Tuz ağırlığı dikkate alındığında; ağırlığının % 40'ı Na⁺, % 60'ı kloridan (Cl⁻) meydana gelmektedir (Krziesinski ve Cohen, 2007).

Dolaşımın düzenlenmesi ve hücre membran potansiyeli gibi vücuttaki birçok mekanizmanın uyum içinde çalışması, vücut içindeki Na⁺ konsantrasyonuna bağlıdır. Sodyum klorür (NaCl), ekstraselüler sıvı miktarını belirleyen temel etkidir. Bununla birlikte NaCl'ün KB'nın düzenlenmesinde önemli görevi vardır (Krziesinski ve Cohen, 2007).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tüm popülasyonlarda tuz alımının 5 gr'ın altına düşürülmesini önermektedir (Hendriksen ve ark., 2015). Türk toplumunda ortalama tuz tüketiminin ise Türk Toplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı Çalışmasına göre, günde 18 gr olduğu bulunmuştur (Erdem ve ark., 2010).

Tuz alımındaki artış; özellikle böbrek anormalliklerin varlığında, kan hacmi ve kardiyak debide artışa neden olmaktadır. Bunları takip eden otheregülatör mekanizmalar, böbrek dışı periferik vasküler dirençte artışa ve ilerleyen dönemlerde

hipertansiyona sebep olmaktadır (Krziesinski ve Cohen, 2007). Yüksek miktarda tuz alımı; inme, sol ventrikül hipertrofisi, renal hastalıklarda ve proteinüride ilerleme gibi olumsuz etkileri nedeniyle direkt olarak KB'nı yükseltir. İndirekt olarak; obezite, renal taş, osteoporoz, şiddetli astım ve muhtemelen mide kanserlerinde artışa neden olur (He ve MacGregor, 2010).

Günlük alınan tuz miktarı 3 gr (1200 mg Na⁺) azaltıldığında her yıl 60.000 - 120.000 daha az yeni koroner kalp hastası, 32.000–66.000 arası daha az inme hastası, 54.000 – 99.000 daha az miyokard infarktüsü (MI) hastası ve herhangi bir sebepten dolayı ölüm sayısı 44.000 - 92.000 kadar daha az meydana gelmektedir (Bibbins-Domingo ve ark., 2010).

Stres, günümüzde insan hayatının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Stresli koşullar, fizyolojik fonksiyonların düzenli işleyişini bozarak çeşitli hastalık durumlarına yol açmaktadırlar. Stres; hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları (KKH), gastrik ülser, diyabet, hafıza kaybı gibi diğer hastalıkları beraberinde getirmektedir (Bhatia ve ark., 2011). Akut ve kronik stres sonucunda meydana gelen yüksek kardiyovasküler yanıtlar hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların riskini arttırabilir (Bechtold ve ark., 2009).

Kronik veya tekrarlayan stres durumu, bazal KB ve glukokortikoidlerin artışı ile ilişkili iken; akut stres durumu; KB'nı, kalp hızını, plazma glukokortikoid konsantrasyonunu ve kan glikoz düzeylerini hızla arttırmaktadır. Kronik olarak yükselmiş olan glukokortikoidler, kardiyovasküler hastalıklarda şikâyet ve ölümlerde artışa sebep olur. Glukokortikoid reseptörlerinde ve glukokortikoidlere etki eden enzimlerde meydana gelen değişiklikler, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Bundan dolayı kronik strese bağlı olarak glukokortikoidlerdeki yükselme, kalp ve damar sağlığı üzerine stresin olumsuz etkilerine katkı sağlamaktadır (Bechtold ve ark., 2009).

1.1. Kan Basıncı

Kanın dolaşım sırasında damar çeperinde herhangi bir birim alana uyguladığı basınca KB denir. KB genellikle milimetre cıva (mmHg) ile belirtilir çünkü KB'nın ölçümü için standart olarak cıvalı manometreler kullanılmıştır (Guyton ve Hall, 2013). Normal KB değerleri sistolik kan basıncı (SKB) için 120 mmHg ve diyastolik kan basıncı (DKB) için 80 mmHg'dır.

KB, sistemik dolaşımın hemodinamik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Damar duvarları üzerindeki KB birçok faktöre bağlıdır: a) kalbin pompalama fonksiyonu b) total kan hacmi c) vasküler ağın yapısı, esnekliği, büyüklüğü ve d) refleks, nörohümorale geribildirim faktörleri gibi diğer faktörler (Cohuet ve Struijker, 2006).

Arteriyel KB'nın meydana gelmesindeki en önemli iki faktör; kardiyak debi ve periferik damar direncidir. SKB; kalbin atım hacmi ve aortanın gerilebilme yeteneği (distansibilitesi) tarafından belirlenirken, arterlerdeki minimum KB'na denk olan DKB; periferik damar direnci ile belirlenmektedir. Sistemik damar direncini belirleyen faktörler, damar çapı, damar duvarının yapısı ve damar düz kaslarının tonusu gibi faktörler iken, kalp atım hızı ile atım hacmi (stroke volüm) çarpılması kalp debisini belirlemektedir. Damarların düz kas tonusunda çeşitli nörojenik, hümorale, miyojenik ve lokal damar etmenlerinin etkili olduğu bilinmektedir. Atım hacmini ise ön yük, art yük ve kalbin kasılabilme gücü etkiler (Sağlam, 2003).

Arteriyel KB, kalbin debisi ve periferik direncin birbirleriyle çarpımı olduğundan, bu etmenlerden birinin veya her ikisinin çeşitli faktörlerden etkilendiği durumlar arteriyel basınçta değişikliğe neden olurlar. Örneğin, heyecan durumunda kalp debisi artar ve heyecanlı bir kişide, dinlenme durumu KB'nı elde etmek zor bir ihtimaldir. Genel olarak, kalp debisinde meydana gelen artışlar, SKB'nda artış meydana getirirken periferik dirençte meydana gelen artışlar DKB'nda artış meydana getirir (Ganong, 2015).

KB seviyesi; kardiyak debi ve total periferik direnci etkileyen multipl genetik, çevresel ve demografik faktörlerin etkileşimi ile belirlenen kompleks bir olaydır. Kardiyak debi büyük oranda vücut Na⁺ homeostazına bağımlı olan kan hacminden

etkilenir. Total periferik direnç esas olarak arterioller seviyesinde belirlenirken nöral ve hormonal faktörlerin etkisindedir. Normal damar tonusu, Anj-II ve katekolaminler gibi hümorale vazokonstriktif etkenler ile kininler, prostoglandinler ve nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör etkenler arasındaki etkiyi yansıtır (Kumar ve ark., 2003).

1.1.1. Kan Basıncının Düzenlenmesi ve Böbrekler

Böbreklerin temel görevleri, vücut sıvı-elektrolit ile asit-baz dengesinin sağlanması, metabolik olarak oluşan artık maddelerin uzaklaştırılması ve gerekli maddelerin korunması, renin, kalsitriol, eritropoetin sentezi gibi endokrin fonksiyonlar, KB'nın düzenlenmesi ve uzun süreli açlıkta glukoz sentezi, protein katabolizması gibi metabolik fonksiyonlardır (Despopoulos ve Silbernagl, 2003; Trompetor, 2008).

KB'nın uzun süreli kontrolünde böbrekler esas rolü oynar. Böbrek içi düzenleme mekanizmaları olan miyojenik cevap ve tübüloglomerüler geribildirim (TgF) sistemiyle, arteryel KB değiştiğinde de sabit bir böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) sağlayabilirler. Miyojenik cevap, afferent arteriyollerin, damar duvarı gerginliğine karşın kasılma ve gevşeme ile cevap vermesi durumudur. TgF sistemi, jukstaglomerüler aparat içinde yer alan negatif feedback sistemidir. Kalın çıkan kolda artış gösteren akımı fark eden makula densa hücreleri, proglomerüler damarlarda vazokonstriksiyona sebep olan bir aracı madde salgılar. TgF'in aracı maddesi; adozin, modölatörleri NO ve Anj-II'dir (Carlström, 2008).

Böbrek-vücut sıvısı sistemi, arter basıncının kontrolünde yavaş fakat kuvvetli bir etki gösteren sistemdir. Kan hacminin artmasına rağmen vasküler kapasitans değişmez ise arter basıncı da artacaktır. Artan basınç daha sonra böbreklerden fazla hacmin atılmasına neden olur ve böylece basıncı normale geri döndürür. Arter basıncında meydana gelen birkaç mmHg'lık artış, böbreklerden su ve tuz atılmasını ikiye katlayabilir. Suyun basınca bağlı atılmasına basınç diürezisi, tuzun atılmasına ise basınç natriürezisi adı verilir. Arter basıncı düzeyini uzun süreli etkileyen iki belirleyici faktör şunlardır:

1. Su ve tuz için böbrek debisi eğrisinin kayma derecesi
2. Su ve tuz alım seviyesi

Eğer böbrekler, sinir sistemi ve hormonal mekanizmalar normal olarak işlev görüyorlarsa, su ve tuz alımındaki normalin altı katı kadar kronik artışlar genellikle arter basıncında sadece küçük artışlara neden olur. Diğer taraftan, su ve tuz alımının normalin altıda biri kadar düşük bir miktarda olması bile tipik olarak arter basıncı üzerine çok az ekilidir (Guyton ve Hall, 2013).

Vücudumuz arter basıncını haftalar ve aylar boyunca düzenleyebilecek kuvvetli mekanizmalara da sahiptir. Arter basıncının bu uzun süreli kontrolü, sıvı alımına ve kaybına bağlı olarak oluşan denge ile belirlenen vücut sıvı hacminin homeostazı ile yakından ilişkilidir. Bu denge, birçok sinirsel ve hormonal kontrolle beraber tuz ve su atımını düzenleyen böbrekteki bölgesel kontrol sistemleriyle sağlanmaktadır (Guyton ve Hall, 2013).

Böbrek hasarı olan veya Anj-II ya da aldosteron gibi antinatriüretik hormonların fazla salgılandığı kişiler, tuza duyarlı kişiler olabilir. Bu durumlarda, tuz alımında orta derecede artışlar bile arter basıncında anlamlı artışlara neden olabilir (Guyton ve Hall, 2013).

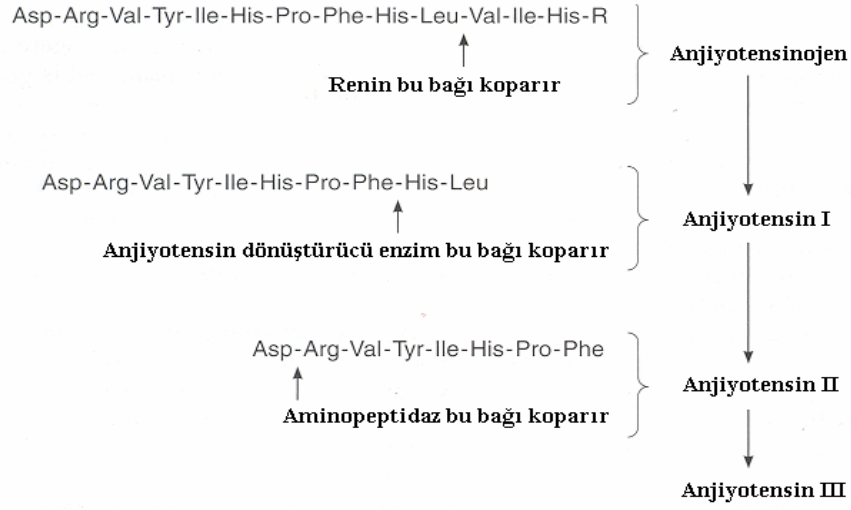
Arteryel KB'nda azalma meydana geldiğinde, böbrekler maküla densa yoluyla renin salgılayarak KB'ndaki azalmaya cevap verir. Dolaşıma katılan renin, anjiyotensinojeni Anj-I dönüştürür. Anj-I, vasküler endotel yüzeyindeki dönüştürücü enzim tarafından Anj-II 'ye dönüştürülür (Flack ve ark., 2007). Anj-II, vasküler tonus üzerinde etki göstererek, ayrıca TgF sistemini de uyararak intrarenal olarak etki gösteren kuvvetli bir vazokonstrüktördür (Carlström, 2008).

1.1.2. Renin-Anjiyotensin Sistemi

RAS, KB'nın düzenlenmesinde ve Na⁺ 'un böbreklerden atılmasının düzenlenmesinde etkin görev alan sistemdir. KB ve natriürezis, Anj-II düzenlenir (Kim ve ark., 2014).

İnsanda 37,326 dalton molekül ağırlığında ve glikoprotein yapısında olan renin hormonu, Anj-II oluşturmak üzere ACE ile birlikte hareket eder (Ganong, 2015). Renin, böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerden salgılanır (Ferrão ve ark., 2014).

Renin hormonu, diğer hormonlar gibi önce bir prohormon olarak üretilir. İnsan preprorenin'i 406 amino asit içerir. Amino ucundan 23 amino asitlik bir dizinin uzaklaştırılması ile geride 383 amino asit içeren prorenin kalır. Properinin amino ucunda bulunan pro dizisinin ayrılması ile, 340 amino asitlik etkin renin oluşur. Proreninin biyolojik etkinliği yok denebilir, şayet var ise de pek azdır. Proreninin bir miktarı böbrekte renine dönüşürken, bir miktarı da salgılanır. Prorenin, overler dâhil birçok organ tarafından salgılanır. Nefrektomi oluştuktan sonra, dolaşımdaki prorenin düzeyi, genellikle hafif bir azalma gösterdiği gibi, artış da gösterebilir. Fakat etkin renin düzeyi temel olarak sifıra düşer. Başka bir deyişle, dolaşımda çok az miktarda prorenin renine çevrilir. Etkin renin, esas olarak ve hatta bütünü ile, böbreklerin bir ürünüdür. Etkin reninin, dolaşımdaki yarı ömrü 80 dakika veya daha azdır. Esas işlevi ise, anjiyotensinojen (renin substratı)'nin amino ucundan, decapeptid Anj-I ayırmaktır (Şekil 1.1) (Guyton ve Hall, 2013). Plazmada α₂ globülin grubunda yer alan dolaşımdaki anjiyotensinojen, yaklaşık olarak % 13 karbonhidrat içerir ve 453 amino asitlik bir yapıdadır. Anjiyotensinojen'in dolaşımdaki düzeyini arttıran faktörler; glukokortikoidler, tiroid hormonları, östrojenler, birçok sitokin ve Anj-II'dir (Ganong, 2015).



Şekil 1.1. İnsanda anjiyotensinojen, Anj-I, II ve III'ün yapısı. (R, molekülün devam eden kısmı) (Guyton ve Hall, 2013).

Renin salınımı çeşitli etmenler tarafından düzenler. Bu etmenlerin etkinliği, renin salınım hızını belirler. Uyarıcı etmenler; böbrek sinirleri yoluyla artmış sempatik aktivite, dolaşımdaki katekolaminlerin artışı ve prostaglandinlerdir. Baskılayıcı etmenler ise; artmış afferent arteriyol basınç, anj-II, vazopressin ve makula densa üzerinde artmış Na^+ ve Cl^- geri emilimidir. Taşınma hızı, hem makula densa hücrelerindeki mekanizmalara, hem de makula densaya ulaşan elektrolit konsantrasyonlarına da bağlıdır. Dolayısıyla, distal tübüle aktarılacak Na^+ ve Cl^- miktarındaki azalma, renin salgılanmasını artırır. Renin salgılanmasını arttıran faktörler; Na^+ kaybı, diüretikler, hipotansiyon, kanama, dik duruş, dehidratasyon, kalp yetmezliği, siroz, renal arter veya aortanın daralması ve çeşitli psikolojik uyaranlardır (Ganong, 2015).

Anj-I'in bilinen tek işlevi, Anj-II'nin öncüsü olmasıdır. Bunun dışında kesinleşmiş başka bir etkisi yoktur (Ganong, 2015). RAS'da bulunan ACE, Anj-I'i güçlü bir vazokonstrüktör olan Anj-II'ye dönüştürür (Şekil 1.2) (Patel ve ark., 2014). ACE ayrıca, bradikininini de etkisizleştirir. Dolaşımdaki Anj-II'nin oluşmasını sağlayan bu enzimin esas çoğunluğu endotel hücrelerinde bulunur. Kan, akciğerlerden geçerken epeyce bir dönüşüm meydana gelir. Ayrıca, vücudun diğer bölümlerinde de dönüşüm söz konusudur (Ganong, 2015). ACE, bir ektoenzim olup

2 formda bulunur. Birinci formu, bütün vücutta bulunan somatik, ikinci formu ise sadece postmayotik spermatojenik hücreler ve spermatozoada bulunan germinal formdur. Somatik form, 170 kDA ağırlığında iken, germinal form 90 kDA ağırlığındadır. Her iki form aynı gen tarafından meydana gelir (Ganong, 2015).

Anj-II, böbrekler dâhil birçok organ ve sistem üzerinde etkilidir ve kuvvetli bir şekilde KB'nı artırır (Horita ve ark., 2014). Anj-II, endotel hücrelerinden Endotelin salgılanmasını stimüle eder (Cohuet ve Struijker, 2006).

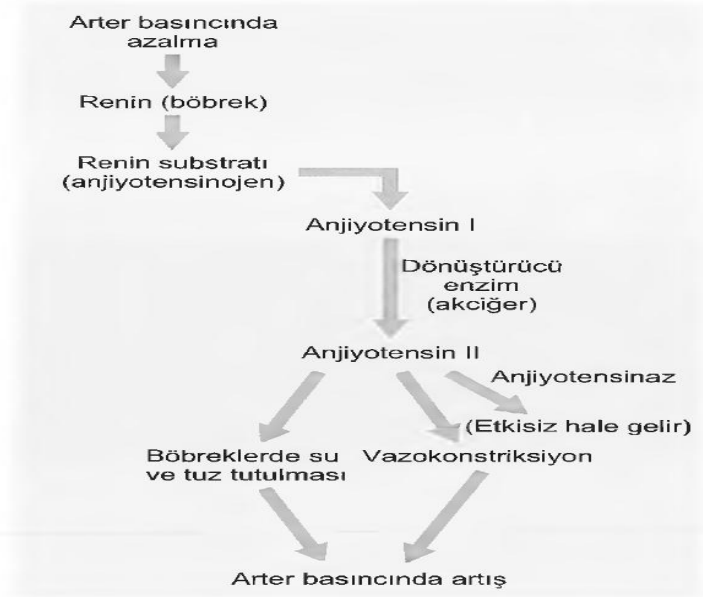
Nefronun proksimal tübüllerinde, yaklaşık olarak Na^+ 'un % 60-70'i geri emilmektedir. Proksimal tübüllerde Na^+ geri emiliminin düzenlenmesi, hümmoral homeostaziste ve KB'nın düzenlenmesinde önemlidir. Proksimal tübüllerde, Na^+ ve su transportunu, Anj-II stimüle etmektedir (Horita ve ark., 2014). Na^+ alımı az olduğunda, Anj-II'nin artmış düzeyleri böbreklerden Na^+ geri emilimini uyarır ve böylece büyük Na^+ kayıpları önlenir. Tersisi durumda yani yüksek miktarda Na^+ alımında, Anj-II yapımının azalması böbreklerden büyük miktarlarda Na^+ atılımına olanak sağlar (Guyton ve Hall, 2013).

Anj-II böbreklerden su ve tuzun geri emilmesini sağlamaktadır. Bunu 2 farklı yolla yapmaktadır;

1. Anj-II, direkt olarak böbrekler üstüne etki ederek su ve tuzun tutulmasını sağlar.
2. Anj-II, böbrek üstü bezlerden aldosteron salgılanmasına neden olarak dolaylı yoldan böbrek tübüllerinden su ve tuzun geri emilimini artırır.

Bu nedenlerden dolayı kanda ne zaman artmış düzeylerde Anj-II bulunsa, arter basıncının kontrolünde etkisi bulunan bütün uzun süreli böbrek-vücut sıvısı mekanizmaları otomatik olarak kendilerini normal arter basıncı seviyesinden daha yüksek bir değere ayarlarlar (Guyton ve Hall, 2013).

Anj-II çok çabuk parçalanır, insanda dolaşımdaki yarı ömrü 1-2 dakika kadardır. Anj-II, arteriollerde kasılma ve SKB ile DKB'nda artış meydana getirir (Şekil 1.2). Bilinen en güçlü vazokonstrüktör faktörlerden biri olan Anj-II, aynı ağırlıktaki noradrenalinden yaklaşık olarak 4-8 kat daha etkilidir (Ganong, 2015).



Şekil 1.2. Renin-anjiyotensin mekanizması (Guyton ve Hall, 2013).

Dolaşımda bulunan Anj-II'yi üreten sisteme ilaveten, farklı dokularda, lokal kullanım için Anj-II üreten bağımsız renin-anjiyotensin sistemleri bulunmaktadır. RAS'ın çeşitli üyelerinin, kan damarlarında, uterusda, plasentada ve fetal zarlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Amniyon sıvısında, yüksek miktarda prorenin bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca; gözler, ekzokrin pankreas, kalp, yağ dokusu, böbreküstü kabuğu, testisler, overler, hipofizin ön ve ara lobları, beyin ve epifizde de doku renin anjiyotensin sistemleri, ya da bu sistemlerin bazı elemanları bulunduğu bilinmektedir (Ganong, 2015).

Anjiyotensin, kendine özgü reseptörlere (AT1R, AT2R) bağlanarak etkinliğini göstermektedir (Horita ve ark., 2014). Arteriyoller ve böbreküstü bezi kabuğunda bulunan AT1R, birbirleri ile zıt yönde düzenlenir: Anj-II fazlalığı, damardaki reseptörlerin sayısını azaltırken (inhibe edici düzenleme), böbreküstü kabuğundaki reseptör sayısını artırır (arttırıcı düzenleme) ve bu, bezi peptidin aldosteron-uyarıcı etkisine daha duyarlı kılar. AT2R, fetus ve yeni doğanlarda çok fazla olmasına karşın erişkinde, yalnızca beyin ve bazı organlarda kalmaya devam eder. AT2R aktif olması, NO sentezini artırır ve dolayısıyla, hücre içi siklik guanozin monofosfat

(cGMP) miktarı artar. Ancak, bu ikincil haberci etkilerinin, genel olarak fizyolojik etkileri net olarak bilinmemektedir (Ganong, 2015).

RAS'ın önemli işlevlerinden bir tanesi, çok fazla veya çok az miktarlarda tuz alınsa bile gerek ekstraselüler sıvı hacminde gerekse de arter basıncında büyük değişiklikler meydana gelmeksizin sabit miktarlarda tutulmasını sağlamasıdır. Tuz alımının artması ekstraselüler sıvı hacminde artmaya ve bu da arter basıncında artmaya neden olur. Arter basıncındaki meydana gelen artış, böbrek kan akımının yükselmesine neden olarak renin salgılanma hızını oldukça alt seviyelere düşürür. Böylelikle suyun ve tuzun böbreklerden tutulmasını azaltarak ekstraselüler sıvı hacminin ve sonuç olarak arter basıncının normal değere ulaşmasını sağlar. Bu yönüyle RAS, tuz alımında artış olsa bile, arter basıncını normal düzeyde ya da normal düzeye yakın bir düzeyde tutmaya yardımcı olan otomatik bir geribildirim mekanizmasını oluşturur. Tuz alımının normalden daha az olduğu durumda ise tam tersi etkiler oluşur (Guyton ve Hall, 2013).

1.2. Hipertansiyon

Yüksek KB, felç, kalp-damar ve böbrek hastalıkları için önlenemez en önemli risk faktörüdür (Arıcı ve ark., 2010). KB değeri yaşla birlikte artmaktadır ve hipertansiyon prevalansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaş ile birlikte artmaktadır (Kim ve ark., 2014). Yükselmiş KB, kardiyovasküler hastalıkların major etkenidir. KKH'nın % 49'undan ve inmelemin % 62'den sorumludur (He ve MacGregor, 2010).

Hipertansiyon, arteriyel KB'nın normal düzeylerin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon tanısı, kronik olarak KB seviyesinin 140/90 mmHg üzerine çıkması durumunda konulmaktadır (Chan ve ark., 2014).

2007 yılında yayınlanan ESH / ESC kılavuzunda (Joint National Committee; JNC VII)'de önerilen hipertansiyon sınıflaması Tablo 1.1'de gösterilmiştir (Mancia ve ark., 2007).

Tablo 1.1. ESH / ESC 2007'ye göre erişkinlerde kan basıncı sınıflandırılması (Mancia ve ark., 2007).

| Kan Basıncı Sınıflandırılması | Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | Diastolik Kan Basıncı (mmHg) |
|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Optimum | <120 | <80 |
| Normal | 120-129 | 80-84 |
| Prehipertansiyon | 130-139 | 85-89 |
| Evre 1 Hipertansiyon | 140-159 | 90-99 |
| Evre 2 Hipertansiyon | 160-179 | 100-109 |
| Evre 3 Hipertansiyon | ≥ 180 | ≥110 |

Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent)'nin verilerine göre, ülkemizde her üç kişiden bir kişi hipertansiyon bulgusuna sahiptir. Kadınlarda hipertansiyon sıklığı erkeklere oranla daha fazladır (Altun ve ark., 2005). 2000 yılında tüm dünyada yetişkin bireylerin % 26,4'ü (erkeklerde % 26,6 ve kadınlarda % 26,1) hipertansiyon hastasıydı ve 2025 yılında nüfusun % 29,2'sinde (erkeklerde % 29,0 ve kadınlarda % 29,5) hipertansiyonlu bireylerin olacağı tahmin edilmiştir (Çakmak ve ark., 2009).

Hipertansiyon; beyin, kalp ve böbrekler gibi hedef organlar üzerindeki etkisi dolayısıyla, kardiyovasküler rahatsızlıklara bağlı mortalite ve morbidite için ciddi bir risk faktörüdür (Tablo 1.2.) (Cohuet ve Struijker, 2006).

Hipertansiyon ve onun komplikasyonlarının gelişiminde ontogenetik faktörlerin rol aldığı iyi bilinmektedir. Yetişkin olmayan bir birey, genellikle yetişkin bir bireye göre çeşitli diyet uyarılarına (yüksek Na⁺ alımı, düşük potasyum (K⁺) alımı ve protein beslenmesi vb.) farklı şekilde cevap verir (Zicha ve ark., 2012).

Tablo 1.2. Hipertansiyon ile ilgili hedef organlar ve morbidite / mortalite sonuçları (Cohuet ve Struijker, 2006).

| Hedef Organ | Hastalık Durumu | Mortalite |
|-------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Göz | Retinopati | |
| Beyin | Bunama İskemi | Serebrovasküler Hatalar |
| Böbrek | Mikro(albüminüri) Glomerülopati | Renal hastalıkların son evresi |
| Kalp | İskemi | Kalp Yetmezliği |
| Perifer | Arterioskleroz İskemi | |

Arter basıncında meydana gelecek orta düzeyde artışlar yaşam süresinde kısaltmaya neden olabilmektedir. KB yüksek olduğunda ve kişi uygun tedavi görmediği durumda, kişinin birkaç yıldan fazla yaşaması mümkün olmayabilir. Hipertansiyonun ölüme sebep olan başlıca etkileri 3 farklı şekilde özetlenebilir:

1. Kalp yükünün artması sonucu erken dönemlerde kalp yetersizliği ve KKH'na yol açmakta, bunun sonucunda sıklıkla kalp krizi ve ölüm oluşmaktadır.
2. Yüksek KB genellikle beyindeki ana damarlardan birinde hasara sebep olur. Bunun sonucunda beyin önemli bölgelerinde hücre ölümü sonucunda "inme" olarak isimlendirilen serebral infarktüs meydana gelir. İnme sonucunda beyin etkilenen kısmına bağlı olarak; paralizi, bunama, körlük veya diğer çeşitli ciddi merkezi sinir sistemi hastalıkları meydana gelebilmektedir.
3. Yüksek KB genellikle böbreklerde çok merkezli kanamalara neden olmakta ve buna bağlı olarak birçok böbrek bölgesinde hasarlanma meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak böbrek yetersizliği, üremi ve ölüm meydana gelmektedir (Guyton ve Hall, 2013).

1.2.1. Malign Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, hızlanmış bir evreye girdiğinde, nekrotik arteriyoler lezyonlar meydana gelir. Papil ödemi, serebral belirtiler ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile beraber seyreden olumsuz hızlı bir ilerleme görülür. Bu durum, malign hipertansiyon olarak tanımlanır. Tedavi edilmez ise kişinin iki yıldan daha az sürede ölümüne sebep olur. Malign hipertansiyon durumu, herhangi bir sebebe bağlı hipertansiyon ile tetiklenebilir (Ganong, 2015).

1.2.2. Esansiyel (Primer) Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon, nedeni belli olmayan ya da ikincil bir hastalığa bağlı olarak gelişmeyen KB yüksekliği olarak tanımlanmaktadır (Eser ve ark., 2015). Hipertansiyonlu hastalarda hipertansiyon tipleri arasında en fazla sıklıkla esansiyel hipertansiyona rastlanır (Ganong, 2015). Esansiyel hipertansiyon etiolojisinde rol alan bazı risk etmenleri; yaş, cinsiyet, yüksek miktarda tuz ve alkol tüketimi, obezite, düşük aktivite düzeyi, yorgunluk, kişilik özellikleri ve stres gibi duygusal etmenlerdir. Esansiyel hipertansiyon, mortalite için tek başına ciddi bir hastalık olmasının yanı sıra sonrasında meydana gelebilecek birçok sistemik hastalığa da zemin hazırlamaktadır (Çelik ve Özdemir, 2010).

Esansiyel hipertansiyon tedavi edilmediğinde değişken seyirde gözlenir. Özellikle kadınlarda, çoğunlukla selim olup uzun yıllar boyunca olayın tek bulgusu yüksek KB'dır. Ama olay, hızla malign bir evreye de ilerleyebilir (Ganong, 2015).

1.2.3. Hipertansiyon ve Biyokimyasal Parametreler

Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) yayınladığı kılavuzda hipertansif hastalarda bazı testlerin rutin olarak yapılmasını önerilmektedir. Bu testlerden bazıları; total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), açlık trigliseridleri, K⁺, kreatinin, idrar analizidir (Mancia ve ark., 2014).

HDL, damar sağlığını korumada önemli rol oynayan birçok fonksiyona sahiptir. HDL periferden kolesterolü alarak, ters kolesterol taşıyıcı yolak yardımıyla vücuttan atılmak için karaciğere taşır. Ayrıca, LDL oksidasyonunu inhibe eder (Ji ve ark., 2014). Hipertansiyonlu bireylerde; LDL, HDL, kolesterol, trigliserit ve kreatinin değerlerinde artış söz konusudur (Durakoğlugil ve ark., 2014).

Genellikle bozulmuş böbrek fonksiyonu olarak tanımlanan serum kreatinin artışı; erkek cinsiyeti, yaşlılık, kalp hasarı hikâyesi, kronik böbrek hasarı, diyabet, anemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir (Metra ve ark., 2012).

Dolaşımdaki artmış K^+ miktarı, damarlarda vazodilatasyona neden olur. Bu etkinin sebebi K^+ 'un düz kas kasılmasında inhibe edici rolüne bağlıdır (Guyton ve Hall, 2013).

1.2.4. Hipertansiyonda Kontrol

Hipertansiyonlu bireylerde KB'nın kontrol altında tutulmasının faydaları bilinmesine karşın, birinci basamak dâhil tüm sağlık kuruluşlarda hipertansiyonun kontrolü hala istenilen düzeye gelmemiştir. KB kontrolündeki temel amaç SKB'nı ve DKB'nı sırasıyla 140 mmHg ve 90 mmHg'nın altına düşürmektir. Hipertansiyonun uygun düzeyde kontrolü; inme, koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliğine bağlı olarak oluşan ölümleri % 15 - 20 oranında azaltır ve ciddi hipertansiyona ilerleyişi engeller (Hacıhasanoğlu, 2009). Joint National Committee (JNC) tarafından açıklanan 7. rapora göre, 1999–2000 yılları arasında hipertansiyonlu bireylerden % 70'inin hastalıklarından haberdar olduğu, %59'unun tedavi gördüğü, % 34'ünün KB'larının kontrol altında olduğu tespit edilmiştir (JNC 7 Express, 2003). Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması'nın (Patent) verilerine göre, hipertansif bireylerin % 40,7'sinin hastalığının farkında olduğu, tedavi alanların oranı ise % 31,1 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya katılanların % 32,2'sinin KB'nı hiç ölçtürmediği tespit edilmiştir. Bu oranın 18 - 29 yaş grubunda %51,3'e kadar yükselmesi dikkat çekmiştir (Altun ve ark., 2005). Tedavi alan hipertansiyonlu bireylerde yeterli düzeyde kontrol en iyi şartlarda %25-30'ları geçmemektedir. Bu durum hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %70'inin ya hiç tedavi edilmediğini ya da

yetersiz düzeyde tedavi edildiğini göstermektedir (Hacıhasanoğlu, 2009). Tüm dünya ile birlikte ülkemizde de KB kontrolünün % 25'in üzerine çıkarılamamasında en etkili faktörlerden birisi hastanın tedaviye uyumsuzluğudur. Hastanın kontrollere düzenli gitmemesi, sigara içmesi, fiziksel aktivitede yetersizlik göstermesi, fazla kalori alımı, yağ ve Na⁺ bakımından zengin diyet gibi sağlıksız beslenmeyi sürdürmesi tedaviye uyumsuzluğun yaygın ve önemli sebepleridir (Hacıhasanoğlu, 2009).

1.3. Tuz

Tuz, yaşam için gerekli besinlerdendir. Tuz ve Na⁺ terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılmaktadır. Tuz ağırlığı dikkate alındığında; ağırlığının % 40'ı Na⁺, %60'ı Cl⁻dan meydana gelmektedir. Tuz ve Na⁺'un farklı birimlerde dönüşümü şu şekildedir (Krziesinski ve Cohen, 2007):

$$\begin{array}{ll} 1 \text{ g Na}^+ = 2,5 \text{ g tuz}; & 1 \text{ mmol Na}^+ = 23 \text{ mg Na}^+; \\ 1 \text{ g tuz} = 0,4 \text{ g Na}^+; & 1 \text{ g tuz} = 17 \text{ mmol Na}^+. \end{array}$$

1.3.1. Tuz Alımı

Normal ekstraselüler sıvı hacminin ve Na⁺ içeriğinin korunması, Na⁺ alımı ve Na⁺ atılması arasındaki bir dengeye bağlıdır (Guyton ve Hall, 2013). Dolaşımın düzenlenmesi ve hücre membran potansiyeli gibi vücuttaki birçok mekanizmanın uyum içinde çalışması, vücut içindeki Na⁺ konsantrasyonuna bağlıdır. NaCl, ekstraselüler sıvı miktarını belirleyen temel etkidir. Ayrıca KB'nın düzenlenmesinde önemli görevi vardır (Krziesinski ve Cohen, 2007).

Tuz isteği, insanların ve hayvanların tuza ihtiyacı olup olmadığından çok tuzlu yemeleri gerçeğine dayanmaktadır. Vücutta Na⁺ eksikliği varsa davranışsal olarak tuz alımına yönelik tuz gereksinimini düzenleyen bir mekanizma da vardır. Genel olarak, tuz alma isteğini uyandıran temel iki uyarı şunlardır: ekstraselüler sıvı Na⁺

miktarında azalma ve kan hacmi veya KB azalmasına bağılı olarak kan dolaşımındaki yetersizlik. Bu faktörler, susama hissini oluşturan temel uyaranların aynıdır. Tuz alma isteğinin nöronal mekanizması, susama mekanizmasına benzer. Beyin 3. ventrikülün anteroventral (AV3V) bölgesindeki aynı nöronal merkezlerin bir kısmı hem susamaya ve hem de tuz alma arzusuna katılırlar. Düşük KB veya azalmış kan hacmine bağılı olarak ortaya çıkan dolaşım refleksleri de hem susama hissini hem de tuz alma arzusunu aynı anda etkiler (Guyton ve Hall, 2013).

Modern toplumlarda, Na⁺ alımı hemen her zaman homeostaz için gerekenden daha fazladır (Guyton ve Hall, 2013). İnsan, genetik olarak günlük 0,25 gr' dan daha az tuz tüketmek için programlanmıştır. Dünya'nın birçok ülkesinde günlük ortalama tuz tüketimi 9 - 12 gr arasındadır. Asya ülkelerinin birçoğunda ise bu miktar 12 gr'dan daha yüksek saptanmıştır. Çocuklarda tuz tüketimi yaşla artmakla birlikte 5 yaşın üzerindeki çocuklarda > 6 gr / gün düzeyindedir (Krziesinski ve Cohen, 2007). WHO, tüm popülasyonlarda tuz alımının 5 gr'ın altına azaltılmasını önerir (Hendriksen ve ark., 2015). Türk toplumunda ortalama tuz tüketiminin ise Türk Toplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı Çalışmasına göre, günde 18 gr olduğu bulunmuştur (Erdem ve ark., 2010).

Artan Na⁺ alımı, su tutulumunda ve kalp debisinde artışa yol açar. Ayrıca renal fonksiyonlarda ve vasküler reaktivitede değişiklik meydana getirerek hipertansiyona neden olabilir (Babalık, 2005). Aynı zamanda kardiyovasküler hastalık riskini ve böbrek hastalıkları riskini arttırmaktadır. Yüksek miktarda tuz alımı; inme, sol ventrikül hipertrofisi, renal hastalıklarda ve proteinüride ilerleme gibi olumsuz etkileri ile direkt etki olarak KB'nı yükseltir. İndirekt olarak; obezite, renal taş, osteoporoz, şiddetli astım ve muhtemelen mide kanserlerinde artışa neden olur (He ve MacGregor, 2010).

Birçok çalışma fazla tuz alımı ile hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında güçlü bağlantılar olduğunu göstermiştir (De Keyzer ve ark., 2015; He ve MacGregor, 2008; Mohan ve Campbell, 2009). Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki fazla tuz alımı, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen nedeni olan inmenin riskini artırır (Liv ve ark., 2012; Strazzullo 2009).

Tuz alımı az olan gelişmemiş toplumlardaki bireylerin KB'nın gelişmiş toplumlarda yaşayan bireylerdeki KB'ndan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Solomon adalarındaki iki topluluktan yiyeceklerinde deniz suyunu kullanan grubun OKB düzeyi, deniz suyunu kullanmayan toplumdaki daha yüksek düzeydedir (Page, 1974). Nijerya'da yaşayan iki yerli topluluktan, tuz gölünden elde edilen tuzu kullanan topluluktaki KB düzeyi, tuzu kullanmayan topluluğa göre daha yüksektir (He ve MacGregor; 2008).

Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) çalışmasında, diyetle alınan Na^+ 'un kısıtlanması ile hipertansif hastalarda anlamlı KB düşüşü olduğu bildirilmiştir (Vollmer ve ark., 2001). Günlük alınan tuz miktarı 3 gr (1200 mg Na^+) azaltıldığında her yıl 60.000 - 120.000 daha az yeni koroner kalp hastası, 32.000 – 66.000 arası daha az inme hastası, 54.000 - 99.000 daha az MI hastası ve herhangi bir sebepten dolayı ölüm sayısı 44.000 - 92.000 kadar daha az meydana gelmektedir (Bibbins-Domingo ve ark., 2010). Na^+ alımının azaltılması hipertansif bireylerde KB üzerine olumlu etkiler gösterebilir (De Keyzer ve ark., 2015).

Artan NaCl alımı, yetişkin olmayan hayvanlarda KB'nın arttırılmasını sağlayan birçok deneysel modelin ayrılmaz parçasıdır. Cinsel açıdan yetişkin olmayan ratlarda tuz-bağımlı hipertansiyon, genellikle daha belirgindir. Hipertansif uyarıların uygulanmasından sonra tuz alımı normal değerlere azaltılmış olsa bile, kendi kendine sürekli devam etmesine neden olan ciddi bir uç-organ hasarı eşlik eder (Zicha ve ark., 2012). Sıçan, köpek, tavuk, tavşan ve şempanze gibi farklı hayvan türleri ile yapılan çalışmalarda, KB'nın düzenlenmesinde tuz alımının önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, bütün deneysel hipertansiyon modellerinde, hangi hayvan türü olursa olsun, KB artışı için yüksek tuz alımı gereklidir (He ve MacGregor, 2010). Ayrıca sağlıklı hayvanlarda yüksek tuz alımı, RAS ve Anj-II'nin intrarenal üretimini baskılamaktadır (Sanders, 2004).

Primer hipertansiyon gelişiminde, Na^+ 'un rol oynadığının delilleri şu şekilde sıralanabilir:

A) Yaş artışına bağlı KB artması ile tuz alımı arasında doğru orantılı ilişki bulunmaktadır.

- B) Düşük miktarda tuz (< 50 mmol / gün) tüketen toplumlarda hipertansiyon gelişimi az veya yoktur.
- C) Genetik olarak yatkın hayvan modellerinde diyet ile verilen fazla miktardaki tuz, KB'nı artırmaktadır.
- Ç) Kısa zamanda alınan yüksek miktarda tuz, KB'nı artırmaktadır.
- D) Hipertansiyon tanısı olanların çoğunda kan ve doku Na^+ konsantrasyonu yüksektir.
- E) 100 mmol / gün'ün altında tuz alımının kısıtlanması genellikle KB'nı düşürür.
- F) Yüksek miktarda alınan Na^+ , böbrek tarafında tutularak hipertansiyona neden olmaktadır (Braunwald, 2001).

Aynı yaştaki erkek bireylere oranla kadın bireyler diyetle alınan tuza bağımlı hipertansiyona daha dirençlidirler. Bu cinsiyet farkının altında yatan mekanizmalar net olmamasına karşın, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) ve oksidatif stresdeki bozukluk olabilir (Sumiyoshi ve ark., 2015).

Tuz alımındaki artış; böbrek anormalliklerin varlığında, kan hacmi ve kardiyak debide artışa neden olmaktadır. Takip eden otoregülatör mekanizmalar, böbrek dışı periferik vasküler direncinde artışa ve bunun sonucunda hipertansiyona sebep olmaktadır (Krziesinski ve Cohen, 2007). Damardaki artan basınç, yerel büyüme faktörleri ve yerel RAS aracılığı ile kompanse edilebilir vasküler hipertrofi ile de sonuçlanabilir. Anj-II, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve transforme edici büyüme faktör- β 'nin (TGF- β) bu süreçte rol aldığına dair kesin kanıtlar vardır (Kanellis ve ark., 2003). Periferik vasküler dirençte meydana gelen bu artış, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz'ı bloke eden "ouabain" benzeri maddeler üzerinden oluşabilir. Yüksek tuz alımında hipotalamus veya adrenal bezlerden "ouabain" benzeri maddeler salgılanmaktadır. Bu maddelerin ilk etkileri $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz aracılığıyla böbrek Na^+ geri emilimini azalttıkları için faydalı görünebilirler. Ancak vasküler düz kas hücrelerindeki Na^+ pompalarını da inhibe ettiklerinden dolayı hücre içinde Na^+ miktarında artışa neden olurlar. Bu durumda da $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{+2}$ transportu üzerinden Ca^{++} 'un hücre içerisine girişinde artışa yol açmasıyla vazokonstriksiyon ve hipertansiyona neden olurlar. Artmış intrarenal Anj-II salgısı, oksidatif stres, böbrek inflamasyonu gibi mekanizmalar da tuz alımına bağlı olarak hipertansiyon

gelişimindeki Na^+ atılımını azaltan böbrek hasarından sorumludurlar (Krziesinski ve Cohen, 2007).

Johnson, hipertansiyonun iki evrede geliştiğini bildirmektedir. Birinci evre olarak sempatik sinir sisteminin (SSS), RAS aktivasyonu ya da genetik veya edinsel hiperüriseminin neden olduğu renal vazokonstriksiyon ile başlar. Bu evrede böbreklerde tuza duyarlılık yoktur ve renin ilişkilidir. Böbrekler anatomik olarak normal düzeydedir. Zamanla birlikte, Anj-II'nin aktivasyonuna bağlı olarak gelişmiş renal iskemi ve tubülointertisyel inflamasyon sonucunda preglomerüler vasküler hastalık gelişme gösterir. Bu ikinci evrede renal Na^+ tutumu artış gösterir, hipertansiyon tuza duyarlıdır ve volüm bağımlıdır (Krziesinski ve Cohen, 2007).

1.3.2. Tuz Alımı ve Hipertansiyon İlişkisinde Böbreklerin Rolü

Böbrekler, tuz dengesinin sağlanmasında dolayısıyla KB düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Na^+ ve Cl^- , glomerülde rahat bir şekilde filtre edildikten sonra tübüller boyunca geri emilmektedir. Na^+ ve Cl^- 'un % 65'i proksimal tübülde, % 25'i henle kulpunda, % 5'i distal tübülde, % 2 - 4'ü toplama kanallarında geri emilmektedir (Krziesinski ve Cohen, 2007).

Primer hipertansiyon patogeneziindeki temel olayın, böbreklerdeki tuz atılımındaki yetersizlik olduğu öne sürülmektedir. Sağlıklı bireylerde, KB'nda ki artış ile beraber böbreklerde su ve Na^+ 'un atılımı artarken, kan hacmi azalır ve KB normal düzeyine döner (basınç-natriürezis ilişkisi). Guyton'un otheregülasyon teorisi, hipertansiyon gelişiminde ve devamında böbreklerin rolü olduğunu öne sürmektedir. Hipertansiyonlu bireylerde, normal KB düzeyini sağlayan böbreğin intrinsek natriüretik kapasitesinde bir defekt söz konusu olabilir. Temelde basınç natriürezisine dayanan bu hipotezde, böbreklerde Na^+ 'un uzaklaştırılmaması sonucunda plazma hacmi ve kalp debisi artış göstererek KB'nda yükselme meydana gelmektedir. Organlarda hasarı önlemeye yönelik otheregülasyonla sistemik vasküler direncin artışı hipertansiyonun kalıcı olmasına sebep olmaktadır (Schrier, 2000).

Dünya çapında 32 ülkede, 52 popülasyon örneği, 20 - 59 yaş arasındaki 10.074 kişinin katılımı ile gerçekleştirilen “INTERSALT” çalışmasında; 24 saatlik idrarda Na^+ atılımı ile KB arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. 24 saatlik idrar Na^+ atılımındaki her 100 mmol artışın SKB'nı 5 - 7 mmHg, DKB'nı ise 2 - 4 mmHg arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmanın diğer bir sonucu ise, idrarla Na^+ atılımı ile KB arasındaki ilişkinin ilerleyen yaşlarda daha kuvvetli olduğudur (Elliott ve ark., 1996).

1.3.3. Böbrek NaCl Atılımının Düzenlenmesi

Hücre dışı sıvıda (HDS) hâkim olarak bulunan solüt Na^+ tuzlarıdır. Na^+ tuzları içinde en önemli olanı NaCl'dür. NaCl, HDS ozmolaritesinin etkin belirleyicisi olduğundan Na^+ dengesindeki değişiklikler, HDS ozmolaritesini değişikliklere sebep olur (Berne ve ark., 2008).

Böbrekler, NaCl atılımının esas yoludur. Bu sebeple böbrekler HDS hacminin düzenlenmesinde esas rolü oynar. Fizyolojik koşullarda böbrekler, diyetle alınan NaCl miktarı kadarını atarak HDS hacmini sabit tutar (Berne ve ark., 2008).

Normal diyetle alınan Na^+ miktarı yaklaşık olarak 140 mEq / gün (~ 8 gr NaCl) kadardır. Dolayısıyla günlük Na^+ atımı da bir o kadar olmalıdır. Ancak böbrekler geniş aralıklarda Na^+ atımını değiştirebilir. Birey düşük tuz içeriğine sahip diyetle beslendiğinde, Na^+ atım hızı 10 mEq / gün'e kadar düşebilir. Ters durumda yani yüksek tuz diyeti ile beslendiğinde, böbreklerden Na^+ atım hızı 1000 mEq / gün'e kadar çıkabilir (Berne ve ark., 2008).

Na^+ alımında meydana gelen ani değişikliklere karşılık böbreğin cevabı değişikliğin büyüklüğüne bağlı olarak birkaç saatten birkaç güne kadar değişebilir. Bu dönemlerde Na^+ alım ve atımı arasında uyum olmaz. Bu durumda kişide ya pozitif Na^+ dengesi (alım > atım) ya da negatif Na^+ dengesi (alım < atım) meydana gelir (Berne ve ark., 2008).

HDS hacmi, kan hacmi, arteryel KB, kalp debisinin tümü Na^+ dengesini ilgilendiren etkin dolaşım hacmine bağlıdır. Bu sebeple, böbrekler etkin dolaşım hacminde meydana gelen değişikliklere cevap olarak NaCl atımını değiştirir.

Dolaşım hacmi azaldığında, böbrekler NaCl atımını azaltır. Böylece etkin dolaşım hacmi normale döner ve uygun doku perfüzyonu sağlanır. Ters durumda ise dolaşım hacmi arttığında böbrekler NaCl atımını artırır (natriürezis) (Berne ve ark., 2008).

Böbreklerin aferent arteriyollerindeki jukstaglomerüler sistemi, KB'nda meydana gelen değişikliklere doğrudan cevap verir. Aferent arteriyollerin perfüzyon basıncınca azalma meydana gelmesi durumunda renin salgılanır. Perfüzyon basıncı arttığı durumda ise renin salgılanması baskılanır (Berne ve ark., 2008).

Böbreklerin Na⁺ homeostazisinde rol oynamasında hem sinirsel hem de hormonal sinyaller etkilidir. Böbrek sempatik sinirleri aktivitesinde artış olduğu zaman glomerüler filtrasyon hızı azalır; renin salgılanması artar; proksimal tübül, henle kulpu kalın çıkan kolu, distal tübül ve toplayıcı kanaldan NaCl geri emilimi artar. Sonuç olarak NaCl atımında azalma meydana gelir.

RAS elemanlarının salgısı arttığında NaCl geri emiliminde azalma meydana gelir. Artmış Anj-II düzeyi proksimal NaCl geri emilimini uyarır. Artmış aldosteron düzeyi henle kulpunun kalın çıkan kol, distal tübül ve toplayıcı kanalda NaCl geri emiliminin uyarır. Artmış Anj-II düzeyi antidiüretik hormon (ADH) salgısını uyarır.

Atrial natriüretik peptid (ANP) salgısı arttığında, NaCl atımı artar. Glomerüler filtrasyon hızı azalır. Renin salgısı artar, Aldosteron salgılanması azalır, toplayıcı kanallarda NaCl ve suyun geri emilimi azalır, ADH salgılanması ve toplayıcı kanala ADH etkisi azalır. ADH salgısı arttığında ise suyun alımı azalır; toplayıcı kanaldan su emilimi artar (Berne ve ark., 2008).

1.3.4. Tuz Duyarlılığı

Tuz hassasiyeti, genetiksel olarak ya da sonradan oluşan böbrek hasarı ile oluşmaktadır. Tuz hassasiyetinin genetik nedenleri, böbreklerde Na⁺ 'un işlenmesi ve geri emilmesindeki bozuklukları oluşturan tek gen mutasyonlarıdır. Sitokrom P450 enzimlerinin bir dizi polimorfik genetik markerları tuza karşı duyarlı hipertansiyon ile ilişkilendirilir. Bu genler; aldosteron sentezinin kodlayan CYP11B2, ATP-bağlayıcı kaset B alt ailesi 1 nolu üyesi (ABCB1) gibi genlerdir. Araştırmaların diğer

bir bölgesi de dopamin, dopamin reseptörleri (özellikle tip-1 dopamin reseptörü, DRD1) ve G-proteinine bağlanmış reseptör kinaz 4 (GRK4) dir. Proksimal tübülde dopamin aracılığıyla DRD1 aktivasyonu, $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ taşınımını inhibe ederek tuz atılımını kolaylaştırır (Sanders, 2004).

1.4. Stres

Stres, kompleks ve çok boyutlu bir durum olarak bilinir (Bruder-Nascimento ve ark., 2015). Latince’de “estrica” sözcüğünden esinlenerek dilimize geçen stres, bireyin psikobiyolojik bütünlüğünün doğal olarak meydana gelen veya deneysel olarak düzenlenmiş psikososyal ve fiziksel çevresel etmenlerden farklı düzeylerde zarar görmesi durumudur. Canlının maruz kaldığı stres koşullarına bağlı olarak organizmada biyokimyasal, yapısal ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir (Borlu ve ark., 2006). Stres cevabı, çevresel uyaranların tehditlerine karşı hayatta kalmayı sağlayan ve homeostazisi koruyan bir beyin-beden yanıtıdır (Kinlein ve ark., 2015). Strese karşı meydana gelen fizyolojik yanıtlar, etkili ve birbirleri ile ilişkilidir. Bu yanıtların amacı, en kötü koşullarda dahi fizyolojik bütünlüğü korumayı sağlamaktır. Homeostazın yeniden sağlanması ve sürekli şekilde aktivasyonu, nöroendokrin ve otonom sinir sistemlerinin kontrolünü gerektirir (Ulrich-Lai ve ark., 2009). Kollektif stres cevapları, genellikle limbik ön beyin, hipotalamus ve beyin sapının örtüştüğü devreler tarafından yönetilir. Bu şekilde stres yöntemi ve yoğunluğuna bağlı olarak nöroendokrin ve otonom sistemlerin ilgili etkileri, uygun olacak şekilde düzenlenmiştir. Limbik bölge, ödül ve ceza bölgeleri ile kesişir ve bu da geçmişte yaşanan tecrübeler ve beklenen sonuçlar ile ilgili uygun stres yanıtının oluşması için bir araç sağlar (Ulrich-Lai ve ark., 2009).

Sürelili stres beraberinde olumsuz çağrışımları taşır, ancak hayatta kalmak için gerekli olan önemli nörodavranışsal ve fizyolojik yanıtları açıklar. Çevresel stres faktörüne cevap olarak; vücut, sitokinler, metabolik hormonlar ve kortikosteroidleri içeren stres mediyatörlerinin sekresyonu tarafından kısa bir süre sonra beyin aktivitesindeki değişiklikleri hızlıca yönetir (Kinlein ve ark., 2015).

Stres, günümüzde insan hayatının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Stresli koşullar, fizyolojik fonksiyonların düzenli işleyişini bozarak çeşitli hastalık durumlarına yol açmaktadırlar. Stres; hipertansiyon, KKH, gastrik ülser, diyabet, hafıza kaybı gibi diğer hastalıkları beraberinde getirmektedir (Bhatia ve ark., 2011).

Strese maruz kalan hayvanlarda hareketlilikte azalma, yeme ve keyif verici davranışlarda azalma, kilo kaybı gibi değişiklikler gözlenir (Willner, 1990).

Stres, beyin ile kardiyovasküler, immün ve diğer sistemler arasında nöronal ve endokrin sistemlerle olmak üzere iki sistem aracılığı ile iletişimi içermektedir (McEwen, 2007). Stres durumuna yanıt, stres kaynağının şiddeti, sıklığı, süresi ve tipine göre değişir. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) eksen ve SSS, organizmayı stres durumuna göre ayarlayan temel cevap sistemleridir (Bruder-Nascimento ve ark., 2015). Stres durumuna maruz kalma sonucunda torokalumbur kolon ve omurilik intermediolateral hücrelerinde pregangliyonik sempatik nöronların aktivasyonu meydana gelir. Sempatik aktivasyon, Walter Cannon ve arkadaşlarının 20.'ci yüzyılın erken dönemlerinde tanımladıkları stres durumuna karşı “savaş ya da kaç” cevabını oluşturmaktadır. Oluşan cevap, temel olarak adrenal medulladan salgılanan dolaşımdaki adrenalin ve başlıca sempatik sinirlerden salgılanmakta olan noradrenalin seviyelerini, kalp hızını ve kasılma gücünü, periferal vazokonstriksiyonu ve enerji hareketliliğini arttırmaktadır (Ulrich-Lai ve ark., 2009).

Akut stres durumunda “savaş ya da kaç” cevabının oluşmasının haricinde, günlük meydana gelen olaylar kronik stresin nedenleridir. Bu durumlar vücut üzerinde yıpratıcı etkiler oluşturur (allostatik yük). Buna rağmen stres ile ilişkili hormonlar vücudu kısa süreli olarak korurlar ve adaptasyonu düzenlerler (allostasis) (McEwen, 2007).

1.4.1. Stres ve Kan Basıncı

Günümüzde bazı hastalıkların, ölüme sebep olma yüzdelerinde artış söz konusudur. Kardiyovasküler hastalıklar, bu hastalıklar arasında yer almaktadırlar. Kardiyovasküler hastalıkların yaygınlaşmasına neden olan etmenler arasında hipertansiyon sıklığı da bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklarda ölüm oranında meydana gelen kısa zamandaki bu hızlı artış; diyet, fiziksel aktivite ve stres gibi çevresel risk faktörleri ile ilişkilendirilebilir (Kearney ve ark., 2005).

Genellikle stres sonucunda ortaya çıkan hipertansiyonun; sempatoadrenal aktivitedeki artışla, epinefrin-norepinefrin salınımındaki artışla ve gelişmiş vasküler tonusla ilişkili olduğu kabul görmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, sempatik sinirlerdeki aktivasyon ile başlayan uzun süreli vazokonstriksiyonun adrenerjik reseptörlerin tam bir blokajı ile önlenememiştir. Bu sebepten dolayı, sempatik sinir sistemi aracılığıyla meydana gelen vazokonstriksiyonda, katekolaminler dışındaki faktörlerinde aracı olabileceği düşünülmektedir (Han ve ark., 1998).

Akut ve kronik stres sonucunda meydana gelen yüksek kardiyovasküler yanıtlar hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların riskini artırabilir (Bechtold ve ark., 2009). Kronik stres genellikle; kardiyovasküler hastalık riskinde artış, baroreseptör reflekslerde zayıflama, oluşabilecek olan yeni akut strese karşı yükselmiş KB ve nöroendokrin yanıtlar oluşturma, tekrarlayan strese karşı azalmış KB ve nöroendokrin yanıtlar oluşturma, bazal KB'nda ise artış gibi etkilere sahiptir. Bu mekanizmalar, stres koşullarında organizmanın hayatta kalabilmesi ve gelecek olan yeni tehditlere karşı hazırlıklı olmasına yardımcı olmak için uyum içinde çalışmaktadırlar. Fakat stres devresinin uzun süreli olarak aktivasyonu, kardiyovasküler hastalıklar için artmış bir risk faktörü dâhil birçok sağlık sorununa neden olabilmektedir (Scheuer ve ark., 2010; Scheuer, 2010).

Stres ile beraber artmış KN, sol ventrikül kitle indeksinde artışa ve ilerlemiş ateroskleroz da MI gelişiminde hızlanmaya sebep olmaktadır (Kocatürk, 2000).

Kronik veya tekrarlayan stres durumu, bazal KB ve glukokortikoidlerin artışı ile ilişkili iken; akut stres durumu; KB'nı, kalp hızını, plazma glukokortikoid

konsantrasyonunu ve kan glikoz düzeylerini hızla arttırmaktadır. Kronik olarak yükselmiş olan glukokortikoidler, kardiyovasküler hastalıklarda şikâyet ve ölümlerde artışa sebep olur. Glukokortikoid reseptörlerinde ve glukokortikoidlere etki eden enzimlerde meydana gelen değişiklikler, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. Bundan dolayı kronik strese bağlı olarak glukokortikoidlerdeki yükselme, kalp ve damar sağlığı üzerine stresin olumsuz etkilerine katkı sağlamaktadır (Bechtold ve ark., 2009).

1.4.2. Stres Kontrolü

Stres durumunda artış meydana geldiğinde; dikkatsizlik, motivasyon eksikliği, moral kaybı, psikolojik olarak tükenme ve bazı rahatsızlıklara neden olabilir. Bu sebeplerden dolayı, kişinin stres düzeyinin tespit edilmesi ve mümkün olduğu kadar stresin belirli bir düzeyde tutulup yönetilebilir olması önemlidir (Durna, 2006).

Tablo 1.3. Stres durumlarına karşı dirençli bireylerin özellikleri (Durna, 2006).

| | |
|--|--|
| Kafein, tuz, şeker ve alkol kullanımları düşüktür. | İnsanlarla iyi geçinirler. Tutum ve davranışları esnekler. |
| Sigara içmezler. | Bardağın yarısını dolu görürler. |
| Eşsiz yeteneklerini sergileyebilecekleri ve yaşamlarına anlam kazandıran amaçları vardır | Zamanlarını güzel yönetir, faaliyetlerini planlar, kapasitelerini iyi bilir ve ayrıntılarda boğulmazlar. |
| Sağlıkları yerindedir ve fiziksel dirençleri iyidir. | Ulaşıldığında zevk alınacak amaçlar belirlerler. |
| Duyularını gizlemeden ifade ederler, içlerine atmazlar. | İyi uyurlar, rahatlamanın pek çok yöntemini bilirler. |
| İnce yapılı, narindirler. (Çok düşük kilolu değil) | Sınırlarını iyi belirler ve o noktada durmasını bilirler |

1.4.3. Deneysel Stres Modelleri

Stresör kaynağı ve bu stresör kaynağın uygulanma süresine göre stres 3 grupta sınıflandırılabilir (Bhatia ve ark., 2011).

- A) Akut Stres; Stresör yalnızca bir defa uygulanır.
- B) Kronik Stres; Stresör uzun süreler boyunca uygulanır.
- C) Kronik Değişken Stres; Farklı şiddette farklı stresörler tekrarlı uygulanır.

Deney hayvanları üzerinde stres oluşturabilmek için modeller şu şekilde sınıflandırılabilir (Bhatia ve ark., 2011).

A - Fiziksel Stres Modelleri

- 1 - Sıcaklık dalgalanmalarına bağlı olarak indüklenen stres
 - Kaçışın engellenerek soğuk suya batırmak
 - Soğuk ortamda izole etmek
- 2 - Hareketsizlik stresi
- 3 - Elektrik şoku verilerek indüklenen stres
- 4 - Zorunlu yüzdürme ile indüklenen stres

B - Psikolojik Stres Modelleri

- 1 - Yeni doğan izolasyon stresi
- 2 - Avcı stresi
- 3 - Gece-gündüz ışık değişimi ile indüklenen stres
- 4 - Gürültü ile indüklenen stres

C-Kronik tahmin edilemeyen stres

1.4.3.1. Hareketsizlik Stresi

Hareketsizlik stres modeli, araştırmalarda kullanılan yaygın bir metoddur (Bruder-Nascimento ve ark., 2015). Hayvanlarda stres kaynağı olarak yaygın olarak kullanılan hareketsizlik, stres ile ilişkili biyolojik, biyokimyasal ve fizyolojik yanıtların incelenebilmesi için kullanılmaktadır. Hareketsizlik, iki farklı şekilde elde edilebilir. Hayvan, hava geçişinin mümkün olduğu silindirik akrilik tüpe (4,5 cm

genişliğinde ve 12 cm uzunluğunda) konularak hareketsiz bırakılabilir. Diğer bir yol ise, hayvan bacaklarından gergin bir şekilde tahta üzerine koyularak, hayvanı hareketsiz bırakma olabilir. Baş hareketi, başın üzerine geçirilecek ve boyun etrafına yerleştirilen bir metal aracılığı ile kısıtlanabilir. Hareketsiz bırakılan ratlar, 150dk kadar bu şekilde tutulurlarsa akut hareketsizlik stresi, 7-10 gün boyunca belirli zaman dilimlerinde bu şekilde tutulurlarsa kronik hareketsizlik stresi gerçekleştirilmiş olur. Hareketsizlik stresi kullanmanın model olarak en büyük avantajı, adaptasyonun nadiren sergilendiği fiziksel ve zihinsel stres üretilmesidir (Bhatia ve ark., 2011).

1.5. Amaç

Hipertansiyon, dünyada önlenabilir ölüm nedenleri içerisinde bir numaralı risk faktörüdür. Stres ise artık yaşamın bir parçası haline gelmiş sağlık sorunudur. Bu riskler tedavi edilmedikleri veya yok edilmediğinde daha ileri sağlık sorunlarına neden olurlar. Tuz alımı, KB'nı arttırarak hipertansiyonu tetikleyebilir. Çalışmamızın amacı; farklı Na⁺ miktarına sahip farklı tuzların normal ve stres koşullarında KB ve KB ile ilişkili olabilecek bazı fizyolojik parametreler üzerine etkisini araştırmaktır. Bu çalışma, farklı Na⁺ miktarına sahip olan farklı tuzların, KB başta olmak üzere bazı fizyolojik parametreler üzerine karşılaştırmalı etkilerinin araştırılacağı ilk çalışma olacaktır.

2. MATERYAL-METOD

2.1. Deney Hayvanları

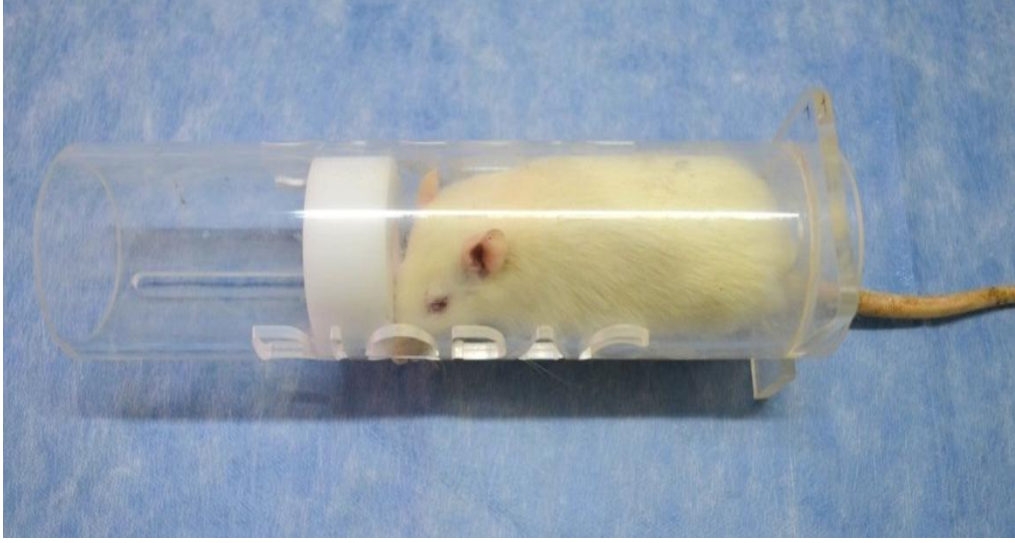
Deneyleerde 97 adet erkek sıçan (*Wistar albino*, 250-350gr, 3-4 aylık) kullanıldı. Deney hayvanları, Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışma ile ilgili etik kurul izni Dumlupınar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 12.03.2014 tarihli 2014.03.02 karar numarası ile alındı. Sıçanlar, standart şartlar altında; 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, havalandırılmalı, sabit ısı (23 ± 2 °C) odalarda deney hayvanları kafeslerinde barındırıldı. Beslenmeleri için standart sıçan pellet yem kullanıldı. Sıçanlar rastgele olmak üzere 13 gruba ayrılmıştır.

- 1. Kontrol Grubu (K) (n=10);** Bu gruptaki hayvanlara herhangi bir işlem uygulanmadı.
- 2. Sham Grubu (SF) (n=10);** Bu gruptaki hayvanlara gastrik gavaj yoluyla SF verildi.
- 3. Sofra Tuzu Grubu (ST) (n=7);** Bu gruptaki hayvanlara gastrik gavaj ile sofratuzu verildi.
- 4. Deniz Tuzu Grubu (DT) (n=7);** Bu gruptaki hayvanlara gastrik gavaj ile deniz tuzu verildi.
- 5. Himalaya Tuzu Grubu (HT) (n=7);** Bu gruptaki hayvanlara gastrik gavaj ile himalaya tuzu verildi.
- 6. Potasyum Tuzu Grubu (PT) (n=7);** Bu gruptaki hayvanlara gastrik gavaj ile potasyum tuzu verildi.
- 7. Kaya Tuzu Grubu (KT) (n=7);** Bu gruptaki hayvanlara gastrik gavaj ile kaya tuzu verildi.
- 8. Stres Grubu (S) (n=7);** Bu gruptaki hayvanlara kronik hareketsizlik stres metodu ile stres uygulandı.

9. **Stres+Sofra Tuzu Grubu (SST) (n=7);** Bu gruptaki hayvanlara kronik hareketsizlik stres metodu ile stres uygulandı. Bununla birlikte hayvanlara gastrik gavaj ile sofr tuzu verildi.
10. **Stres+Deniz Tuzu Grubu (SDT) (n=7);** Bu gruptaki hayvanlara kronik hareketsizlik stres metodu ile stres uygulandı. Bununla birlikte hayvanlara gastrik gavaj ile deniz tuzu verildi.
11. **Stres+Himalaya Tuzu Grubu (SHT) (n=7);** Bu gruptaki hayvanlara kronik hareketsizlik stres metodu ile stres uygulandı. Bununla birlikte hayvanlara gastrik gavaj ile himalaya tuzu verildi.
12. **Stres+Potasyum Tuzu Grubu (SPT) (n=7);** Bu gruptaki hayvanlara kronik hareketsizlik stres metodu ile stres uygulandı. Bununla birlikte hayvanlara gastrik gavaj ile potasyum tuzu verildi.
13. **Stres+Kaya Tuzu Grubu (SKT) (n=7);** Bu gruptaki hayvanlara kronik hareketsizlik stres metodu ile stres uygulandı. Bununla birlikte hayvanlara gastrik gavaj ile kaya tuzu verildi.

2.2. Kronik Hareketsizlik Stres Modeli

Hayvanlara stres modeli olarak kronik hareketsizlik stres modeli uygulandı. Sıçanlar, hava geçişi için uygun deliklerin bulunduğu ve içinde hareket etmelerine olanak vermeyecek boyutlarda olan (4,5 cm genişliğinde ve 12 cm uzunluğunda) silindirik akrilik kafeslerde, günde 120 dk olacak şekilde 10 gün boyunca tutuldu (Şekil 2.1) (Ayada ve ark., 2015).



Şekil 2.1. Kronik hareketsizlik stresi uygulaması.

2.3. Yüksek Tuz Diyeti

Hayvanlara gruplarına göre farklı tuzlar, içme suyu ile çözdürülerek gastrik gavaj yoluyla (1 ml) 10gün boyunca günde bir defa verildi. “Türk Toplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı Çalışması (SALTürk)” na göre Türk toplumunda ortalama tuz tüketiminin günde 18 gr olduğu bulunmuştur (Erdem ve ark., 2010). Bu veri göz önüne alınarak 70 kg ağırlığındaki bir bireye oranla hayvan ağırlıkları esas alınarak tuz oranı belirlenmiştir. Bu oran literatürde kabul edilen % 8’lik yüksek tuz kullanımına denk gelmektedir (Della Penna ve ark., 2014). Kullanılan tuzlar; sofr tuzu (Chef Seasons, Parti No : 2265P12), deniz tuzu (Billur Tuz,), Himalaya tuzu (Chef Seasons, Parti No : C40 / 13), Potasyum tuzu (Estuz, Parti No : 09 - 10) ve Kaya tuzu (Rasa Organik).

2.4. Kan Basıncı Ölçme Yöntemi

KB ölçümleri, sıçanların bilinci açık iken veri kayıt cihazı (Biopac mp36) kullanılarak kuyruktan indirekt kuyruk manşonu yöntemi ile yapıldı. Sıçanların KB ölçümleri tüm denekler için deney başında ve sonunda olmak üzere 0. gün ve 10. günlerde ölçüldü. Her bir denek tek başına muhafaza edici bir kutuya yerleştirilerek,

kuyruğuna tail-cuff cihazının manşonu ve sensörü takıldı (May NIBP200-A) (Şekil 2.2). Sıçanların kuyrukları, düzenli sinyal ve atım alınıncaya kadar 34 °C’de 10 - 20 dk süreyle iletildi. Ölçümler sessiz ve sakin laboratuvar ortamında sıçanların rahat ve sakin olduğu, düzenli sinyal grafiği alındığında yapıldı (Şekil 2.3). Her bir sıçan için en az 5 ölçüm yapıldı. Analiz için Biopac Student Lab Pro programı kullanıldı. Elde edilen değerlerden en yüksek ve en düşük olanları çıkartıldıktan sonra kalan 3 değerin ortalamaları alınarak KB hesaplandı (Erken ve ark., 2013).



Şekil 2.2. Deney hayvanının muhafaza edici kutuya yerleşimi ve tail-cuff cihazının manşon ve sensörünün takılması.



Şekil 2.3. Deney hayvanından kan basıncı kayıtlarının alınması.

2.5. İdrar Örneklerinin Toplanması

Tuz uygulaması sonunda hayvanlar, 24 saatlik idrarlarının toplanabilmesi için metabolik kafese alındı. 24 saat sonunda toplanan idrar örnekleri çalışma zamanına kadar -80°C 'de bekletildi. İdrar örneklerinden; mikroalbumin, idrar kalsiyum (Ca^{++}) ve idrar Na^{+} düzeylerine bakıldı.

2.6. Doku Örneklerinin Toplanması

Deney başında ve sonunda olmak üzere tüm sıçanlar tartıldı ve vücut ağırlıkları belirlendi. Doku ağırlıkları (kalp, sağ böbrek ve sol böbrek) ise deney sonunda belirlendi. Tüm deneysel periyodun sonunda Ketamin - HCl / Xylazine - HCl (90 mg / kg - 10 mg / kg) anestezisi uygulanan sıçanların abdominal aortalarından en az 6 ml kan alınarak antikoagülan içeren ve içermeyen tüplere konuldu. Sıçanlar kansızlaştırıldıktan hemen sonra her bir sıçanın kalp ve böbrek dokuları, etrafındaki bağ ve yağ dokuları temizlenerek, standart bir şekilde total olarak çıkarıldı.

2.7. Biyokimyasal Analiz

2.7.1. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Serum tüplerine konulan kan örnekleri, $+24^{\circ}\text{C}$ 'de 5.000 rpm'de 7 dk santrifüj (Sigma 3-18K, Germany) edilerek serumlarına ayrıldı. Bu serumlar analiz edilinceye kadar -80°C 'de donduruldu. Elde edilen serumlar ile Trigliserit, LDL, HDL, Kolesterol, K^{+} , Na^{+} , Cl^{-} ve kreatinin serum değerlerine bakıldı.

2.7.2. TAS ve TOS Analizi

Oksidatif parametrelerinden Total antioksidan statüsü (TAS) ve Total oksidan statüsü (TOS) seviyeleri için Rel Assay (Gaziantep, Türkiye) analiz kiti kullanıldı. TAS ve TOS değerlerinden Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. Bu amaçla ($\text{OSİ}=[(\text{TOS}/\text{TAS})\times 100]$) formülü kullanıldı (Kocak ve ark., 2016).

2.7.3. Elisa

Serum örneklerinden Elisa okuyucu (Thermo Multiskan GO, 1510, Finland) kullanılarak ACE, ET-1, Anj-I, Anj-II ve Kortikosteron değerleri okundu.

2.7.3.1. ACE Elisa Protokolü:

- ACE elisa çalışması için Sunred elisa kiti (Seri No : 201-12-0928) kullanıldı.
- Her bir elisa için uygun olan standartlar hazırlandı.
- Mikroplate'in ilk kuyularına hazırlanan bu standartlardan 50 µl + 50 µl Streptavidin-HRP eklendi. Diğer kuyulara ise 40 µl serum örnekleri + 10 µl ACE – antibody + 50 µl Streptavidin-HRP koyuldu. Plate, plate kapatıcı ile kapatılarak 37 °C'de 60 dk boyunca inkübe edildi.
- Her bir kuyu, 350 µl “Yıkama Solüsyonu” ile 5 kez yıkandı.
- Her bir kuyuya chromogen solüsyon A 50µl ve chromogen solution B 50µl eklendi.
- 37 °C'de 10 dk boyunca inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası her bir kuyuya 50 µl “Stop solüsyonu” eklendi. Bu solüsyonun eklenmesiyle kuyudaki açık mavi rengin, sarı renge dönüşümü gözlemlendi.
- Bir mikroplate reader yardımıyla her bir kuyunun optik dansite (OD) değeri 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.7.3.2. ET-1 Elisa Protokolü:

- ET-1 elisa çalışması için Boster elisa kiti (Katalog No : EK0945) kullanıldı.
- Her bir Elisa için uygun olan standartlar hazırlandı.
- Mikroplate'in ilk kuyularına hazırlanan bu standartlardan 100 µl eklendi. Diğer kuyulara ise 100 µl serum örnekleri koyuldu. Plate, plate kapatıcı ile kapatılarak 37 °C'de 90 dk boyunca inkübe edildi.
- Yıkama yapmadan sadece aspire edildikten sonra her bir kuyuya 100 µl “Endotelin Antibody Çalışma Solüsyonu” eklendi. 37 °C'de 1 saat boyunca inkübe edildi.
- Her bir kuyu, 300 µl “Yıkama Tamponu” ile 3 kez yıkandı.

- Her bir kuyuya 100 µl “ABC çalışma solüsyonu” eklendi ve 37 °C’de 30 dk boyunca inkübe edildi.
- Her bir kuyu, 300 µl “Yıkama Tamponu” ile 5 kez yıkandı.
- Her bir kuyuya 90 µl “TMB substrat” eklendi ve 37 °C’de 20 dk karanlıkta inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası her bir kuyuya 100 µl “Stop solüsyonu” eklendi. Bu solüsyonun eklenmesiyle kuyudaki açık mavi rengin, sarı renge dönüşümü gözlemlendi.
- Bir mikroplate reader yardımıyla her bir kuyunun OD değeri 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.7.3.3. Anj-I, Anj-II Elisa Protokolü:

- Anj-I (Katalog No : CSB-E08528r) ve Anj-II (Katalog No : CSB-E04494r) elisa çalışması için Cusabio elisa kitleri kullanıldı.
- Her bir Elisa için uygun olan standartlar hazırlandı.
- Mikroplate’in ilk kuyularına hazırlanan bu standartlardan 100 µl eklendi. Diğer kuyulara ise 100 µl serum örnekleri koyuldu. Plate, plate kapatıcı ile kapatılarak 37 °C’de 2 saat boyunca inkübe edildi.
- Yıkama yapmadan sadece aspire edildikten sonra her bir kuyuya 100 µl “Biotin Antikor” çalışma solüsyonu eklendi. 37 °C’de 1 saat boyunca inkübe edildi.
- Her bir kuyu, 200 µl “Yıkama Tamponu” ile 3 kez yıkandı.
- Her bir kuyuya 100 µl “HRP-avidin” çalışma solüsyonu eklendi ve 37 °C’de 1 saat boyunca inkübe edildi.
- Her bir kuyu, 200 µl “Yıkama Tamponu” ile 5 kez yıkandı.
- Her bir kuyuya 90 µl “TMB substrat” eklendi ve 37 °C’de 30 dk karanlıkta inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası her bir kuyuya 50 µl “Stop solüsyonu” eklendi. Bu solüsyonun eklenmesiyle kuyudaki açık mavi rengin, sarı renge dönüşümü gözlemlendi.
- Bir mikroplate reader yardımıyla her bir kuyunun OD değeri 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.7.3.4. Kortikosteron Elisa Protokolü:

- Kortikosteron elisa çalışması için Cusabio elisa kiti (Katalog No : CSB-E07014r) kullanıldı.
- Mikroplate'in ilk kuyusu blank olarak belirlendi. Ardından standart sayısı kadar kuyucuklara kit ile beraber gelen standartlardan 50 µl eklendi. Diğer kuyulara ise 50 µl serum örnekleri koyuldu.
- Blank kuyusu hariç diğer kuyuların tamamına 50 µl "HRP-conjugate" solüsyonu eklendi.
- Bütün kuyulara 50 µl "Antibody" solüsyonu eklendi.
- Plate, plate kapatıcı ile kapatılarak 37 °C'de 1 saat boyunca inkübe edildi.
- Her bir kuyu, 200 µl "Yıkama Tamponu" ile 3 kez yıkandı.
- Her bir kuyuya 50 µl "Substrate A" ve 50 µl "Substrate B" solüsyonları eklendi ve 37 °C'de 15 dk boyunca inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrası her bir kuyuya 50 µl "Stop solüsyonu" eklendi. Bu solüsyonun eklenmesiyle kuyudaki açık mavi rengin, sarı renge dönüşümü gözlemlendi.
- Bir mikroplate reader yardımıyla her bir kuyunun OD değeri 450 nm dalga boyunda okutuldu.

2.8. Histopatoloji

Histopatolojik analiz için % 10'luk formalin içinde tespit edilen sol böbrek ve kalp örnekleri fiksasyon sonrası rutin histolojik parafin takip metodu kullanılmak suretiyle alkol ve ksilen serilerinden geçirilmek suretiyle parafine gömüldü. Parafin bloklara gömülen dokulardan mikrotom (Leica Rotary) yardımı ile 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan böbrek dokusu kesitleri Peryodik Asit Shift (PAS) ve Hematoksilin-Eozin (HE) ile boyanarak; kalp dokuları ise HE ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi ve fotoğrafları çekildi. Tüm histopatolojik çalışmalar uzman bir patolog tarafından körleme yöntemi ile yapıldı.

2.9. Revers-Transcription PCR (RT-PCR)

2.9.1. RNA İzolasyonu

RT-PCR çalışmaları için sağ böbrek dokuları kullanıldı. Dokuların homojenizasyonu ve RNA izolasyon aşamaları için GeneJET RNA Purification Kit (Katalog No. #K0732, Lithuania) kullanıldı. RNA izolasyon işlemi üretici firmanın talimatları doğrultusunda yapıldı.

2.9.1.1. Dokuların Homojenizasyon İşlemi

Alınan örnekler, 30 mg'lık parçalara ayrılarak 15ml'lik cam tüpe aktarıldı. Üzerine 300 µl Lysis Buffer eklenerek parçalayıcı (homojenizatör) (WiseTis, HG-15A, Korea) ile parçalandı. Homojenizatör her kullanımdan sonra, bulaşmayı önlemek için doku örneği kalmayacak şekilde temizlenmiştir.

2.9.1.2. Homojenize Olmuş Doku Örneklerinin İzolasyon İşlemleri

Homojenize olmuş doku örneklerinin üzerine 600 µl dilüe proteinaz K eklendi. Örnekler vortekslenerek 15-25 °C'de 10 dk. inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 12.000 rpm de 10 dk boyunca santrifüj edildi. Süpernatant kısmı yeni 1,5 ml'lik ependorf tüpe aktarıldı. Yaklaşık 450 µl kadar %96-100'lık ethanol eklendi. Pipet yardımıyla hafifçe karıştırıldı. Karışımdan 700 µl alınarak spin kolona aktarıldı. 12.000 rpm de 1 dk santrifüj edildi. Spin kolonun alt kısmında bulunan toplama tüpündeki sıvı uzaklaştırılarak yeni toplama tüpü ile değiştirildi. 700 µl Wash Buffer1 (ethanol eklenmiş) eklendi. 12.000 rpm de 1 dk santrifüj edildi. Spin kolonun alt kısmında bulunan toplama tüpündeki sıvı uzaklaştırılarak yeni toplama tüpü ile değiştirildi. 600 µl Wash Buffer2 (ethanol eklenmiş) eklendi. 12.000 rpm de 1 dk santrifüj edildi. Spin kolonun alt kısmında bulunan toplama tüpündeki sıvı uzaklaştırılarak yeni toplama tüpü ile değiştirildi. 250 µl Wash Buffer2 (ethanol

eklenmiş) eklendi. 12.000 rpm de 2 dk santrifüj edildi. Spin kolon kısmı yeni RNase free 1,5 ml'lik ependorf tüpe aktarıldı. 100 µl nuclease free Water eklendi. 12.000 rpm de 1 dk santrifüj edildi. Ependorf tüpte kalan kısım kullanılacağı zamana kadar -80 °C'de saklandı.

2.9.2. RNA Konsantrasyonunun Hesaplanması

RNA miktarını ve saflığını belirlemek amacıyla, 2 µl RNA spektrofotometrede 260 nm dalga boyunda optik dansite ölçülerek hesaplandı.

2.9.3. cDNA Sentezi

cDNA sentezi için, Tablo 2.1'de gösterildiği gibi toplam hacim 20 µl olacak şekilde reaksiyon hazırlandı ve cDNA sentez işlemi aşağıdaki koşullarda gerçekleştirildi. cDNA sentezi için ABM cDNA Kit kullanıldı.

Tablo 2.1. cDNA sentezi için kullanılan karışım içeriği (1 örnek için)

| Komponent | Miktar(µl) |
|-----------------------|------------|
| Oligo (dT) (10 µM) | 1 µl |
| dNTP Mix (10 mM each) | 1 µl |
| Nuclease-free Water | 2,5 µl |
| Total RNA | 10 µl |

Karışım hazırlandıktan sonra 65 °C'de 5 dk inkübe edildi. Sonrasında buz üstüne alınarak 1 dk bekletildi. Ardından aşağıdaki karışımdan hazırlanarak eklendi.

| | |
|---|--------|
| 5xRT Buffer | 4 µl |
| RNaseOFF Ribonuclease inhibitör (40 U / µl) | 0,5 µl |
| Easy script Plustm RTase (200 U / µl) | 1 µl |

cDNA tepkime koşulları;

50 °C'de 50 dk

85 °C'de 5 dk

Uygulanan karışım ve tepkime koşulları sonucunda RNA'dan cDNA elde işlemi tamamlanmış oldu. Elde edilen cDNA'lar -20 °C de saklandı.

2.9.4. RT-PCR Aşaması

RT-PCR aşamasından analizi yapılacak genlerin primerlerinin dizaynı (Tablo 2.2) sonucunda elde edilen % GC, Erime sıcaklığı (melting Temperature; Tm) ve her gene ait baz uzunluk değerleri göz önünde bulundurularak, belirlenen PCR koşulları Techne 5Prime (Katalog No : 5PrimeG/02, UK) PCR cihazı ile gerçekleştirildi. Housekeeping gen olarak β -actin kullanıldı.

Tablo 2.2. *Caspase-3*, *Bcl- XI*, *Endotelin-1* ve β -aktin mRNA ekspresyon analizi için kullanılacak özgün primerlerin dizilimleri (5'→3')

| | |
|--|--|
| <i>β-Aktin</i> | |
| Primer seti | Sense: 5'-AGGCCAACCGTGAAAAGATG-3' Anti-sense: 5'-ACCAGAGGCATACAGGGACAA-3' |
| <i>Endotelin-1</i> | |
| Primer seti | Sense: 5'-GTGTGTCTACTTCTGCCACCTGGAC-3' Anti-sense: 5'-GGGCTCGGAGTTCTTTGTCTGC-3' |
| <i>Caspase-3</i> | |
| Primer seti | Sense: 5'-GACTGCGGTATTGAGACAGA-3' Anti-sense: 5'-CGAGTGAGGATGTGCATGAA-3' |
| <i>Bcl-XL</i> | |
| Primer seti | Sense: 5'-AGGCTGGCGATGAGTTTGAA-3' Anti-sense: 5'-TGAAACGCTCCTGGCCTTTC-3' |

2.10. Tuz Analizi

Numunelerin hazırlanmasında ve analizinde, Dumlupınar Üniversitesi İleri Teknolojiler Merkezi (İLTEM) bünyesinde bulunan alevli atomik absorpsiyon spektroskopisi (Analytik Jena, Contr AA, Almanya) kullanıldı. Na^+ , K^+ ve Ca^{++} tayini için cihazın dalga boyu sırasıyla 588.9953, 766.4908, 422.6728 nm'ye ayarlandı. Tuz numuneleri hassas terazi ile 0,1 gr tartılarak ultra saf su ile çözüldü. Analizlerde % 4 Nitrik asit (HNO_3) içeren 1000 ppm SCP Science Na^+ , K^+ ve Ca^{++} standardı kullanıldı. Standart konsantrasyonları Na^+ için 0.05; 0.1; 0.2; 0.5; 1.0 ppm (mg/L), K^+ için 0.05; 0.1; 0.2; 0.4; 0.8 ppm (mg/L), Ca^{++} için ise 0.1; 0.2; 0.5; 1.0; 2.0 ppm (mg/L) standartlar kullanılarak kalibrasyon eğrileri elde edildi. Cl⁻ miktarı ise stokiyometrik hesaplama yapılarak tayin edildi.

2.11. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 paket programı kullanıldı. Değerler, ortalama±standart hata (ort ± sh) şeklinde verildi. Aynı grubun deney öncesi ve sonrası parametrelerine ait verilerin karşılaştırmasında Wilcoxon Testi, ikiden fazla grupların karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi, ikili grupların karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Elde edilen değerler $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

3.1. Tuz Analizleri

Tuz analizleri sonucu elde edilen veriler tablo 3.1. de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Tuz analiz sonuçları.

| | Deniz Tuzu | Himalaya Tuzu | Kaya Tuzu | Sofra Tuzu | Potasyum Tuzu |
|------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| Na ⁺ | % 29,165 | % 25,032 | % 27,096 | % 30,56 | % 0,3745 |
| | 291,650 g/kg | 250,320 g/kg | 270,956 g/kg | 305,577 g/kg | 3,745 g/kg |
| Cl ⁻ | % 45,03 | % 38,654 | % 41,84 | % 47,191 | % 0,336 |
| | 450,3 g/kg | 386,54 g/kg | 418,4 g/kg | 471,91 g/kg | 3,36 g/kg |
| K ⁺ | % 0,015 | % 0,051 | % 0,020 | % 0,037 | % 44,5 |
| | 150 mg/kg | 510 mg/kg | 204 mg/kg | 371 mg/kg | 445,036 g/kg |
| Ca ⁺⁺ | % 0,193 | % 0,208 | % 0,234 | % 0,179 | % 0,159 |
| | 1,934 g/kg | 2,076 g/kg | 2,339 g/kg | 1,786 g/kg | 1,588 g/kg |

3.2. Ağırlık Sonuçları

3.2.1. Hayvan Ağırlıkları

Deney başlangıcında ve deney sonunda hayvanların ağırlıkları belirlendi. Gruplardaki hayvanların deney öncesi ve deney sonrası ağırlıkları birbirleriyle karşılaştırıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Gruplardaki hayvanların deney öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları (ort ± sh). p: Grup içindeki istatistiksel değeri ifade eder, *: grup içindeki istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder (Wilcoxon Testi).

| Gruplar | Vücut Ağırlığı Önce (gr) | Vücut Ağırlığı Sonra (gr) | P |
|----------------|---------------------------------|----------------------------------|----------|
| K | 328,3 ± 8,0 | 322,2 ± 4,7 | 0,507 |
| SF | 298,8 ± 6,2 | 286,1 ± 6,4 | 0,066 |
| ST | 338,7 ± 13,4 | 323,8 ± 13,9 | 0,018* |
| DT | 313,1 ± 9,8 | 294,2 ± 9,2 | 0,018* |
| HT | 291,4 ± 9,5 | 282,7 ± 8,0 | 0,235 |
| PT | 273,0 ± 10,9 | 268,5 ± 9,6 | 0,463 |
| KT | 321,4 ± 8,8 | 302,4 ± 11,3 | 0,028* |
| S | 349,2 ± 12,2 | 324,4 ± 10,4 | 0,018* |
| SST | 338,7 ± 18,0 | 320,0 ± 15,7 | 0,028* |
| SDT | 359,2 ± 19,4 | 337,0 ± 21,4 | 0,043* |
| SHT | 347,0 ± 12,3 | 304,7 ± 11,4 | 0,018* |
| SPT | 359,7 ± 8,4 | 321,0 ± 9,2 | 0,018* |
| SKT | 327,5 ± 10,2 | 278,3 ± 14,9 | 0,027* |

ST (p=0,018), DT (p=0,018), KT (p=0,028), S (p=0,018), SST (p=0,028), SDT (p=0,043), SHT (p=0,018), SPT (p=0,018) ve SKT (p=0,027) gruplarında hayvan ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma görülmüştür. K (p=0,507), SF (p=0,066), HT (p=0,235) ve PT (p=0,463) gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi.

3.2.2. Sol Böbrek Dokusu Ağırlıkları

Deney sonunda hayvanlardan alınan sol böbrek dokuları, etrafındaki yağ dokusu temizlendikten sonra hassas terazi yardımı ile tartıldı ve ağırlıkları belirlendi. Sol böbrek dokusu ağırlığı, total vücut ağırlığına oranlandı. Sol böbrek dokusu ağırlıklarının istatistiksel analizi için Mann-Whitney U parametrik olmayan test kullanıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu oranlar baz alındığında kontrol grubu sol böbrek ağırlığına göre; DT (p=0,026), KT (p=0,017), S (p=0,026), SST (p=0,002) gruplarında sol böbrek dokusu ağırlıkları istatistiksel olarak azalma göstermiştir.

SF (p=1,000), ST (p=0,128), HT (p=0,318), PT (p=0,097), SDT (p=0,053), SHT (p=0,318), SPT (p=0,165) ve SKT grubu (p=0,383) sol böbrek dokusu ağırlıkları, kontrol grubu sol böbrek dokusu ağırlıklarına göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.

3.2.3. Sağ Böbrek Dokusu Ağırlıkları

Deney sonunda hayvanlardan alınan sağ böbrek dokuları, etrafındaki yağ dokusu temizlendikten sonra hassas terazi yardımı ile tartıldı ve ağırlıkları belirlendi. Sağ böbrek dokusu ağırlığı, total vücut ağırlığına oranlandı.

Bu oranlar baz alındığında kontrol grubu sağ böbrek dokusu ağırlıklarına göre; DT (p=0,026) ve SST (p=0,007) sağ böbrek dokusu ağırlıkları istatistiksel olarak azalma göstermiştir.

SF (p=0,805), ST (p=0,259), HT (p=0,620), PT (p=1,000), KT (p=0,383), S (p=0,073), SDT (p=0,128), SHT (p=0,338), SPT (p=0,128) ve SKT (p=0,710) sağ böbrek dokusu ağırlıkları, kontrol grubu sağ böbrek dokusu ağırlıklarına göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.

3.2.4. Kalp Dokusu Ağırlıkları

Deney sonunda hayvanlardan alınan kalp dokuları, temizlendikten sonra hassas terazi yardımı ile tartıldı ve ağırlıkları belirlendi. Kalp dokusu ağırlığı, total vücut ağırlığına oranlandı.

Bu oranlar baz alındığında kontrol grubu kalp dokusu ağırlıklarına göre; sadece SDT (p=0,001) kalp dokusu ağırlıkları istatistiksel olarak azalma göstermiştir.

SF (p=1,000), ST (p=0,053), DT (p=0,053), HT (p=0,053), PT (p=0,535), KT (p=0,318), S (p=0,456), SST (p=0,128), SHT (p=0,710) ve SKT (p=1,000) kalp dokusu ağırlıkları, kontrol grubu kalp dokusu ağırlıklarına göre istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.

3.3. Kan Basıncı Sonuçları

KB ölçme yöntemi ile her bir hayvandan SKB (Tablo 3.3), DKB (Tablo 3.4), OKB (Tablo 3.5) ve Nabız sayısı (NS) (Tablo 3.6) verileri ölçüldü.

3.3.1. Sistolik Kan Basıncı

SKB verilerine göre; DT (p=0,028), SST (p=0,028), SDT (p=0,043), SHT (p=0,018) ve SPT (p=0,018) gruplarında kendi kontrollerine göre istatistiksel olarak artış tespit edildi. K (p=0,553), SF (p=0,611), ST (p=0,310), HT (p=0,735), PT (p=0,176), KT (p=0,398), S (p=0,091) ve SKT (p=0,08) gruplarında kendi kontrollerine göre ise anlamlı bir değişiklik tespit edilemedi.

Tablo 3.3. Gruplardaki hayvanların deney öncesi ve sonrası sistolik kan basıncı (SKB) verileri (ort ± sh). p: Grup içindeki istatistiksel değeri ifade eder, *: grup içindeki istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder (Wilcoxon Testi).

| Gruplar | SKB 0.gün (mmHg) | SKB 10.gün (mmHg) | p |
|------------|---------------------|----------------------|--------|
| K | 123,9 ± 3,3 | 126,0 ± 5,2 | 0,553 |
| SF | 127,3 ± 3,8 | 127,0 ± 3,9 | 0,611 |
| ST | 131,4 ± 3,1 | 136,6 ± 3,1 | 0,310 |
| DT | 126,9 ± 2,7 | 132,6 ± 1,5 | 0,028* |
| HT | 126,7 ± 3,6 | 130,1 ± 1,7 | 0,735 |
| PT | 127,1 ± 1,8 | 131,9 ± 2,4 | 0,176 |
| KT | 128,6 ± 2,5 | 130,9 ± 1,8 | 0,398 |
| S | 126,8 ± 1,5 | 132,7 ± 1,6 | 0,091 |
| SST | 125,9 ± 1,2 | 135,5 ± 1,5 | 0,028* |
| SDT | 128,4 ± 2,2 | 138,5 ± 2,8 | 0,043* |
| SHT | 128,0 ± 0,8 | 135,9 ± 0,4 | 0,018* |
| SPT | 128,0 ± 1,1 | 137,9 ± 0,8 | 0,018* |
| SKT | 127,3 ± 2,4 | 135,5 ± 1,8 | 0,08 |

3.3.2. Diyastolik Kan Basıncı

DKB verilerine göre; S (p=0,028) SST (p=0,028), SDT (p=0,043), SHT (p=0,028), SPT (p=0,018) ve SKT (p=0,043) gruplarında kendi kontrollerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. K (p=1,000), SF (p=0,735), ST (p=0,176), DT (p=0,063), HT (p=0,128), PT (p=0,698) ve KT (p=0,176) gruplarında ise kendi kontrollerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edilemedi.

Tablo 3.4. Gruplardaki hayvanların deney öncesi ve sonrası diyastolik kan basıncı (DKB) verileri (ort ± sh). **p:** Grup içindeki istatistiksel değeri ifade eder, *: grup içindeki istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder (Wilcoxon Testi).

| Gruplar | DKB 0.gün (mmHg) | DKB 10.gün (mmHg) | P |
|----------------|-----------------------------|------------------------------|----------|
| K | 81,3 ± 1,0 | 81,3 ± 2,3 | 1,000 |
| SF | 82,5 ± 1,5 | 82,0 ± 1,9 | 0,735 |
| ST | 83,7 ± 1,3 | 86,7 ± 1,2 | 0,176 |
| DT | 82,7 ± 1,2 | 86,1 ± 0,6 | 0,063 |
| HT | 82,5 ± 1,8 | 85,4 ± 0,6 | 0,128 |
| PT | 84,4 ± 0,6 | 86,1 ± 1,2 | 0,698 |
| KT | 84,4 ± 0,7 | 86,1 ± 0,4 | 0,176 |
| S | 84,3 ± 0,5 | 86,5 ± 0,5 | 0,028* |
| SST | 85,1 ± 0,5 | 88,8 ± 0,8 | 0,028* |
| SDT | 86,6 ± 1,0 | 89,8 ± 1,0 | 0,043* |
| SHT | 84,9 ± 0,8 | 88,4 ± 0,7 | 0,028* |
| SPT | 85,1 ± 0,5 | 89,0 ± 0,5 | 0,018* |
| SKT | 85,3 ± 0,8 | 88,0 ± 1,2 | 0,043* |

3.3.3. Ortalama Kan Basıncı

OKB verilerine göre; DT (p=0,018), SST (p=0,028), SDT (p=0,043), SHT (p=0,018), SPT (p=0,018) ve SKT (p=0,043) gruplarında kendi kontrollerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. K (p=0,735), SF (p=0,735), ST (p=0,237), HT (p=0,612), PT (p=0,249), KT (p=0,176) ve S (p=0,090) gruplarında ise kendi kontrollerine göre anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.

Tablo 3.5. Gruplardaki hayvanların deney öncesi ve sonrası ortalama kan basıncı (OKB) verileri (ort \pm sh). **p:** Grup içindeki istatistiksel değeri ifade eder, *: grup içindeki istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder (Wilcoxon Testi).

| Gruplar | OKB 0.gün (mmHg) | OKB 10.gün (mmHg) | p |
|----------------|-----------------------------|------------------------------|----------|
| K | 101,4 \pm 2,0 | 102,6 \pm 3,6 | 0,735 |
| SF | 104,3 \pm 2,9 | 103,8 \pm 2,9 | 0,735 |
| ST | 106,2 \pm 2,0 | 110,2 \pm 2,1 | 0,237 |
| DT | 103,7 \pm 1,9 | 108,0 \pm 0,8 | 0,018* |
| HT | 103,5 \pm 2,7 | 106,7 \pm 1,1 | 0,612 |
| PT | 104,9 \pm 1,1 | 107,7 \pm 1,7 | 0,249 |
| KT | 105,5 \pm 1,5 | 107,4 \pm 1,0 | 0,176 |
| S | 104,2 \pm 0,9 | 108,1 \pm 0,9 | 0,09 |
| SST | 104,3 \pm 0,7 | 110,6 \pm 1,1 | 0,028* |
| SDT | 106,3 \pm 1,5 | 112,4 \pm 1,7 | 0,043* |
| SHT | 105,3 \pm 0,7 | 110,7 \pm 0,7 | 0,018* |
| SPT | 105,2 \pm 0,6 | 112,0 \pm 0,6 | 0,018* |
| SKT | 105,2 \pm 1,5 | 110,3 \pm 1,4 | 0,043* |

3.3.4. Nabız Sayısı

NS verilerine göre; SHT (p=0,028) ve SPT (p=0,028) gruplarında kendi kontrollerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi. K (p=0,866), SF (p=0,865), ST (p=0,600), DT (p=0,063), HT (p=0,735), PT (p=0,917), KT (p=0,866), S (p=0,312), SST (p=0,249), SDT (p=0,080) ve SKT (p=0,500) gruplarında ise kendi kontrollerine göre anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi.

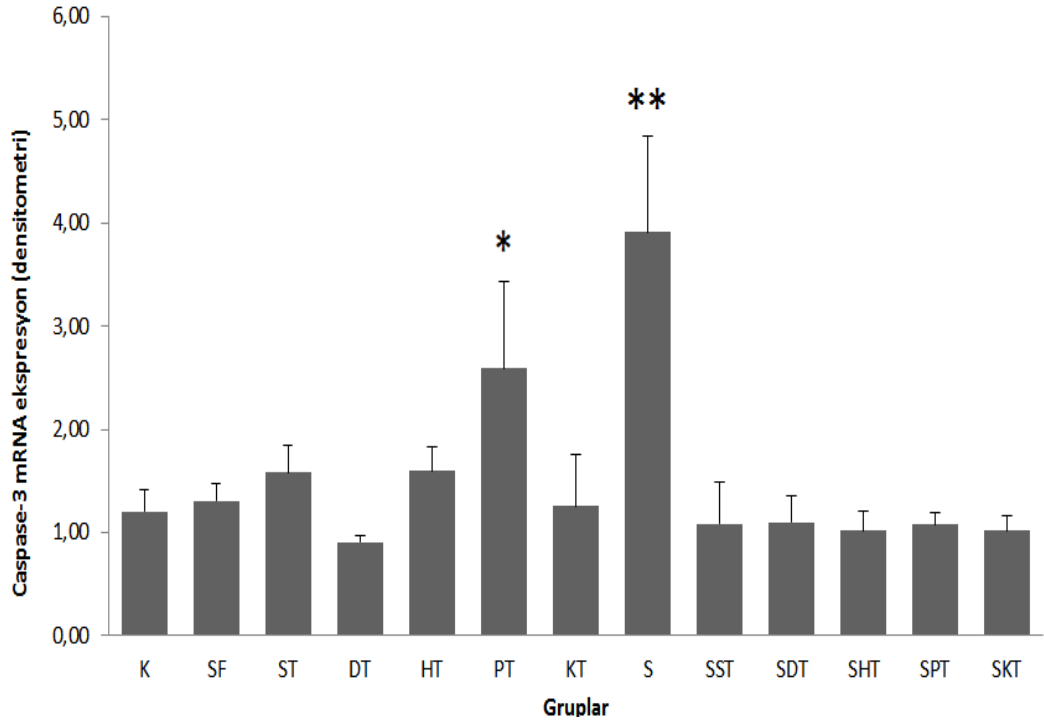
Tablo 3.6. Gruplardaki hayvanların deney öncesi ve sonrası nabız sayısı (NS) verileri (ort ± sh). **p**: Grup içindeki istatistiksel değeri ifade eder, *: grup içindeki istatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder (Wilcoxon Testi).

| Gruplar | NS 0.gün (kez/dk) | NS 10.gün (kez/dk) | p |
|------------|-------------------|--------------------|--------|
| K | 291,4 ± 7,0 | 295,3 ± 5,1 | 0,866 |
| SF | 325,0 ± 4,6 | 326,2 ± 8,0 | 0,865 |
| ST | 310,5 ± 7,0 | 312,1 ± 6,2 | 0,600 |
| DT | 312,2 ± 9,1 | 328,3 ± 7,2 | 0,063 |
| HT | 316,8 ± 7,7 | 314,7 ± 4,1 | 0,735 |
| PT | 316,3 ± 12,8 | 317,8 ± 11,3 | 0,917 |
| KT | 308,6 ± 11,8 | 312,4 ± 7,0 | 0,866 |
| S | 306,2 ± 7,4 | 317,1 ± 5,7 | 0,312 |
| SST | 299,8 ± 13,6 | 315,6 ± 4,5 | 0,249 |
| SDT | 300,0 ± 7,7 | 331,8 ± 12,6 | 0,080 |
| SHT | 306,2 ± 8,1 | 324,7 ± 9,9 | 0,028* |
| SPT | 295,8 ± 6,1 | 316,4 ± 5,6 | 0,028* |
| SKT | 296,4 ± 10,2 | 298,6 ± 13,6 | 0,500 |

3.4. RT-PCR Sonuçları

Bu çalışmada, böbrek dokularından elde edilen RNA ve bu RNA'lardan elde edilen cDNA örnekleri ile *Caspase-3*, *Bcl-Xl* ve *ET-1* olmak üzere 3 gen bölgesinin gen ifade düzeylerine RT-PCR tekniği ile bakıldı. Housekeeping gen olarak ise *b-actin* kullanıldı. PCR örnekleri, % 2'lik agaroz jelde yürütüldü ve görüntülemesi yapıldı. Gen ifadesi sonuçlarının değerlendirilmesi için Image J bilgisayar programı kullanılmıştır.

K grubu dışındaki gruplar K grubu ile kıyaslandığında; *Caspase-3* mRNA ekspresyon değeri, PT ($p=0,038$) ve S ($p=0,001$) gruplarında istatistiksel olarak artış göstermiştir (Şekil 3.1). SF ($p=0,62$), ST ($p=0,209$), DT ($p=0,366$), HT ($p=0,259$), KT ($p=0,535$), SST ($p=0,534$), SDT ($p=0,639$), SHT ($p=0,902$), SPT ($p=0,805$), SKT ($p=0,628$) gruplarında *Caspase-3* mRNA ekspresyon değerleri, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (Şekil 3.1).

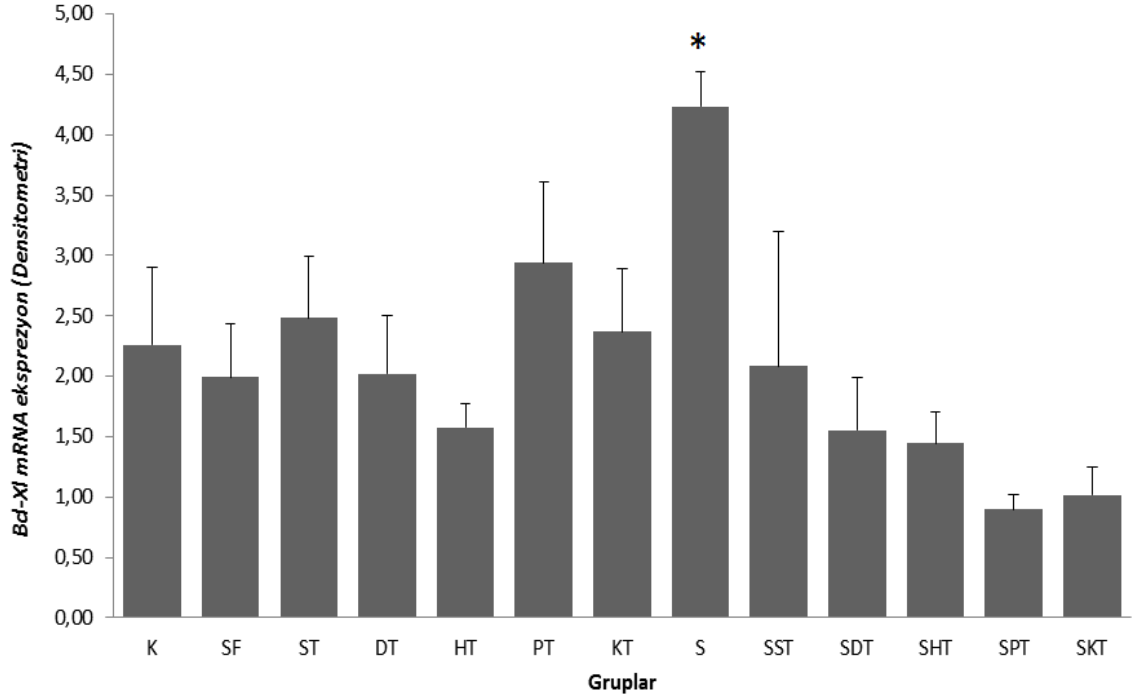


Şekil 3.1. *Caspase-3* mRNA ekspresyon analiz değerleri.

*; Kontrol ile diğer gruplar arasındaki anlamlılığı ($p<0,05$) ifade eder (Mann Whitney U test).

**; Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki anlamlılığı ($p<0,01$) ifade eder (Mann Whitney U test).

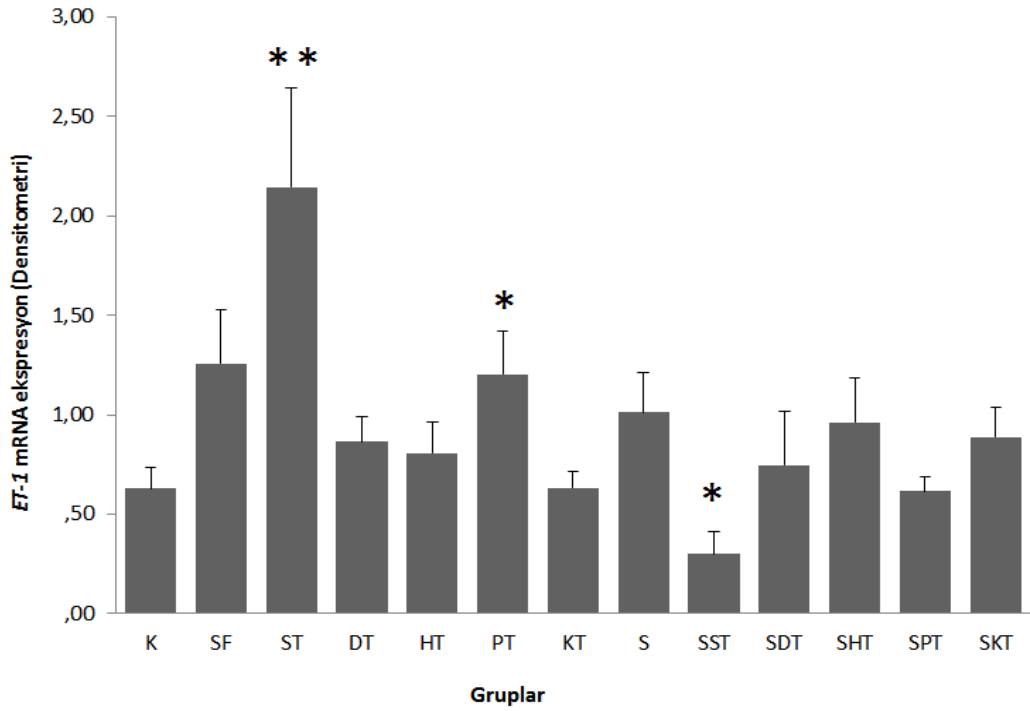
K grubu dışındaki gruplar K grubu ile kıyaslandığında; *Bcl-Xl* mRNA ekspresyon değeri, sadece S ($p=0,011$) grubunda istatistiksel olarak artış göstermiştir (Şekil 3.2). SF ($p=1,000$), ST ($p=0,456$), DT ($p=1,000$), HT ($p=0,805$), PT ($p=0,383$), KT ($p=0,710$), SST ($p=0,628$), SDT ($p=0,530$), SHT ($p=0,620$), SPT ($p=0,097$), SKT ($p=0,073$) gruplarında *Bcl-Xl* mRNA ekspresyon değerleri, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. *Bcl-Xl* mRNA ekspresyon analiz değerleri.

*: Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki anlamlılığı ($p < 0.05$) ifade eder (Mann Whitney U test).

K grubu dışındaki gruplar K grubu ile kıyaslandığında; *ET-1* mRNA ekspresyon değeri, ST ($p=0,007$) ve PT ($p=0,038$) gruplarında istatistiksel olarak artış göstermiştir. SST ($p=0,022$) grubunda ise istatistiksel olarak azalma göstermiştir (Şekil 3.3). SF ($p=0,259$), DT ($p=0,181$), HT ($p=0,383$), KT ($p=0,902$), S ($p=0,073$), SDT ($p=0,755$), SHT ($p=0,318$), SPT ($p=1,00$) ve SKT ($p=0,234$) gruplarında *ET-1* mRNA ekspresyon değeri, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. *ET-1* mRNA ekspresyon analiz değerleri.

*; Kontrol ile diğer gruplar arasındaki anlamlılığı ($p<0,05$) ifade eder (Mann Whitney U test).

**; Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki anlamlılığı ($p<0,01$) ifade eder (Mann Whitney U test).

3.5. Biyokimya Sonuçları

3.5.1. Serum ve İdrar Rutin Parametreleri

Biyokimyasal değerlerin istatistiksel analizi için Mann-Whitney U parametrik olmayan test kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Tablo 3.7).

SF grubu K grubu ile kıyaslandığında; kolesterol ($p = 0,038$) ve HDL ($p=0,017$) değerleri açısından istatistiksel olarak azalma vardır. Kreatinin ($p=0,456$), trigliserit ($p=0,209$), LDL ($p=0,456$), serum Na^+ ($p=0,456$), serum K^+ ($p=0,259$), serum Cl^- ($p=0,259$), idrar Ca^{++} ($p=0,097$), idrar Na^+ ($p=0,318$) ve mikroalbumin ($p=0,234$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

ST grubu K grubu ile kıyaslandığında; kolesterol ($p=0,038$), LDL ($p=0,026$), serum Na^+ ($p=0,011$), serum Cl^- ($p=0,011$) ve idrar Ca^{++} ($p=0,038$) değerleri açısından istatistiksel olarak azalma vardır. İdrar Na^+ ($p=0,001$) ve mikroalbumin ($p=0,007$) değerlerinde ise istatistiksel olarak artış vardır. Kreatinin ($p=0,648$), trigliserit ($p=0,71$), HDL ($p=0,259$) ve serum K^+ ($p=0,805$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

DT grubu K grubu ile kıyaslandığında; kolesterol ($p=0,017$), LDL ($p=0,038$), serum Cl^- ($p=0,002$) ve idrar Ca^{++} ($p=0,011$) değerleri açısından istatistiksel olarak azalma vardır. İdrar Na^+ ($p=0,001$) ve mikroalbumin ($p=0,001$) değerlerinde ise istatistiksel olarak artış vardır. Kreatinin ($p=0,53$), trigliserit ($p=0,165$), HDL ($p=0,73$), serum Na^+ ($p=0,73$) ve serum K^+ ($p=0,318$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

HT grubu K grubu ile kıyaslandığında; Kolesterol ($p=0,038$), LDL ($p=0,038$), serum Na^+ ($p=0,026$) ve idrar Ca^{++} ($p=0,014$) değerleri açısından istatistiksel olarak azalma vardır. İdrar Na^+ ($p=0,011$) ve mikroalbumin ($p=0,001$) değerlerinde ise istatistiksel olarak artış vardır. Kreatinin ($p=0,639$), trigliserit ($p=0,259$), HDL ($p=0,053$), serum K^+ ($p=0,535$) ve serum Cl^- ($p=0,053$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

PT grubu K grubu ile kıyaslandığında; Kolesterol (p=0,038), HDL (p=0,038), idrar Ca^{++} (p=0,002) değerleri açısından istatistiksel olarak azalma vardır. İdrar Na^+ (p=0,001) ve mikroalbumin (p=0,007) değerlerinde ise istatistiksel olarak artış vardır. Kreatinin (p=0,318), trigliserit (p=0,71), LDL (p=0,259), serum Na^+ (p=0,902), serum K^+ (p=0,62), serum Cl^- (p=0,456) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

KT grubu K grubu ile kıyaslandığında; Kreatinin (p=0,017), idrar Na^+ (p=0,001) ve mikroalbumin (p=0,005) değerleri açısından istatistiksel olarak artış vardır. İdrar Ca^{++} (p=0,001) değeri açısından istatistiksel olarak azalma vardır. Kolesterol (p=0,128), trigliserit (p=0,456), HDL (p=0,128), LDL (p=0,097), serum Na^+ (p=0,902), serum K^+ (p=0,805), serum Cl^- (p=1,000) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

S grubu K grubu ile kıyaslandığında; İdrar Ca^{++} (p=0,002) değeri açısından istatistiksel olarak azalma vardır. İdrar Na^+ (p=0,001) ve mikroalbumin (p=0,003) değerleri açısından istatistiksel olarak artış vardır. Kreatinin (p=0,165), kolesterol (p=0,128), trigliserit (p=0,902), HDL (p=0,053), LDL (p=0,165), serum Na^+ (p=0,318), serum K^+ (p=0,902) ve serum Cl^- (p=1,000) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

SST grubu K grubu ile kıyaslandığında; İdrar Ca^{++} (p=0,001) değeri açısından istatistiksel olarak azalma vardır. İdrar Na^+ (p=0,001) ve mikroalbumin (p=0,003) değerleri açısından istatistiksel olarak artış vardır. Kreatinin (p=0,051), kolesterol (p=0,445), trigliserit (p=0,234), HDL (p=0,234), LDL (p=0,628), serum Na^+ (p=0,534), serum K^+ (p=0,731) ve serum Cl^- (p=0,366) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

SDT grubu K grubu ile kıyaslandığında; İdrar Ca^{++} (p=0,018) değeri açısından istatistiksel olarak azalma vardır. İdrar Na^+ (p=0,003) ve mikroalbumin (p=0,042) değerleri açısından istatistiksel olarak artış vardır. Kreatinin (p=0,149), kolesterol (p=0,755), trigliserit (p=0,202), HDL (p=0,432), LDL (p=0,876), serum Na^+ (p=0,876), serum K^+ (p=0,876) ve serum Cl^- (p=0,432) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

SHT grubu K grubu ile kıyaslandığında; Kreatinin ($p=0,008$), İdrar Na^+ ($p=0,001$) ve Mikroalbumin ($p=0,003$) değerleri açısından istatistiksel olarak artış vardır. Kolesterol ($p=0,014$), HDL ($p=0,005$) ve İdrar Ca^{++} ($p=0,001$) değerleri açısından istatistiksel olarak azalma vardır. Trigliserit ($p=0,234$), LDL ($p=0,073$), Serum Na^+ ($p=0,018$), Serum K^+ ($p=0,051$) ve Serum Cl^- ($p=0,234$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

SPT grubu K grubu ile kıyaslandığında; Kolesterol ($p=0,011$), HDL ($p=0,004$), LDL ($p=0,026$) ve idrar Ca^{++} ($p=0,001$) değerleri açısından istatistiksel olarak azalma vardır. İdrar Na^+ ($p=0,002$) ve mikroalbumin ($p=0,03$) değerleri açısından istatistiksel olarak artış vardır. Kreatinin ($p=0,318$), trigliserit ($p=0,259$), serum Na^+ ($p=0,71$), serum K^+ ($p=0,318$) ve serum Cl^- ($p=0,71$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

SKT grubu K grubu ile kıyaslandığında; İdrar Ca^{++} ($p=0,005$) ve HDL ($p=0,073$) değerleri açısından istatistiksel olarak azalma vardır. İdrar Na^+ ($p=0,014$) değeri açısından istatistiksel olarak artış vardır. Kreatinin ($p=0,181$), kolesterol ($p=0,106$), trigliserit ($p=0,445$), LDL ($p = 0,445$), serum Na^+ ($p=0,295$), serum K^+ ($p=0,628$), serum Cl^- ($p=0,836$) ve mikroalbumin ($p=0,343$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

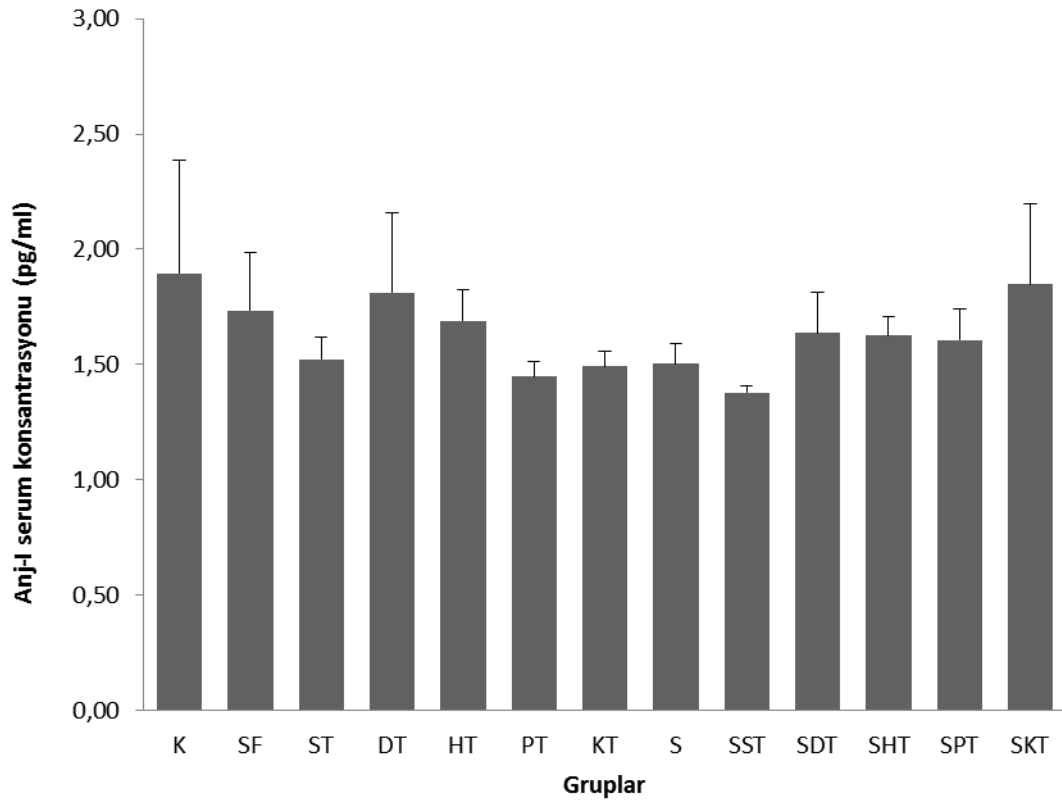
Tablo 3.7. Gruplara ait biyokimyasal değerlerin istatistiksel analiz bulguları. **a;** kontrol grubu değerine göre istatistiksel olarak anlamlı artan değerleri temsil etmektedir. **b;** kontrol grubu değerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalan değerleri temsil etmektedir. $p < 0,05$ (Mann-Whitney U).

| | SF | ST | DT | HT | PT | KT | S | SST | SDT | SHT | SPT | SKT |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Kreatinin | 0,456 | 0,648 | 0,53 | 0,639 | 0,318 | 0,017 ^a | 0,165 | 0,051 | 0,149 | 0,008 ^a | 0,318 | 0,181 |
| Kolesterol | 0,038 ^b | 0,038 ^b | 0,17 ^b | 0,038 ^b | 0,038 ^b | 0,128 | 0,128 | 0,445 | 0,755 | 0,014 ^b | 0,011 ^b | 0,106 |
| Trigliserit | 0,209 | 0,71 | 0,165 | 0,259 | 0,71 | 0,456 | 0,902 | 0,234 | 0,202 | 0,234 | 0,259 | 0,445 |
| HDL | 0,017 ^b | 0,259 | 0,73 | 0,053 | 0,038 ^b | 0,128 | 0,053 | 0,234 | 0,432 | 0,005 ^b | 0,004 ^b | 0,005 ^b |
| LDL | 0,456 | 0,026 ^b | 0,38 ^b | 0,038 ^b | 0,259 | 0,097 | 0,165 | 0,628 | 0,876 | 0,073 | 0,026 ^b | 0,445 |
| Serum Na⁺ | 0,456 | 0,011 ^b | 0,73 | 0,026 ^b | 0,902 | 0,902 | 0,318 | 0,534 | 0,876 | 0,181 | 0,71 | 0,295 |
| Serum K⁺ | 0,259 | 0,805 | 0,318 | 0,535 | 0,62 | 0,805 | 0,902 | 0,731 | 0,876 | 0,051 | 0,318 | 0,628 |
| Serum Cl⁻ | 0,259 | 0,011 ^b | 0,002 ^b | 0,053 | 0,456 | 1 | 1 | 0,366 | 0,432 | 0,234 | 0,71 | 0,836 |
| İdrar Ca⁺⁺ | 0,343 | 0,038 ^b | 0,011 ^b | 0,014 ^b | 0,002 ^b | 0,001 ^b | 0,002 ^b | 0,001 ^b | 0,018 ^b | 0,001 ^b | 0,001 ^b | 0,005 ^b |
| İdrar Na⁺ | 0,318 | 0,001 ^a | 0,001 ^a | 0,011 ^a | 0,001 ^a | 0,001 ^a | 0,001 ^a | 0,001 ^a | 0,003 ^a | 0,001 ^a | 0,002 ^a | 0,014 ^a |
| Mikroalbumin | 0,234 | 0,007 ^a | 0,001 ^a | 0,001 ^a | 0,007 ^a | 0,005 ^a | 0,003 ^a | 0,003 ^a | 0,042 ^a | 0,003 ^a | 0,030 ^a | 0,343 |

3.5.2. Elisa Sonuçları

3.5.2.1. Serum Anj-I Konsantrasyonu

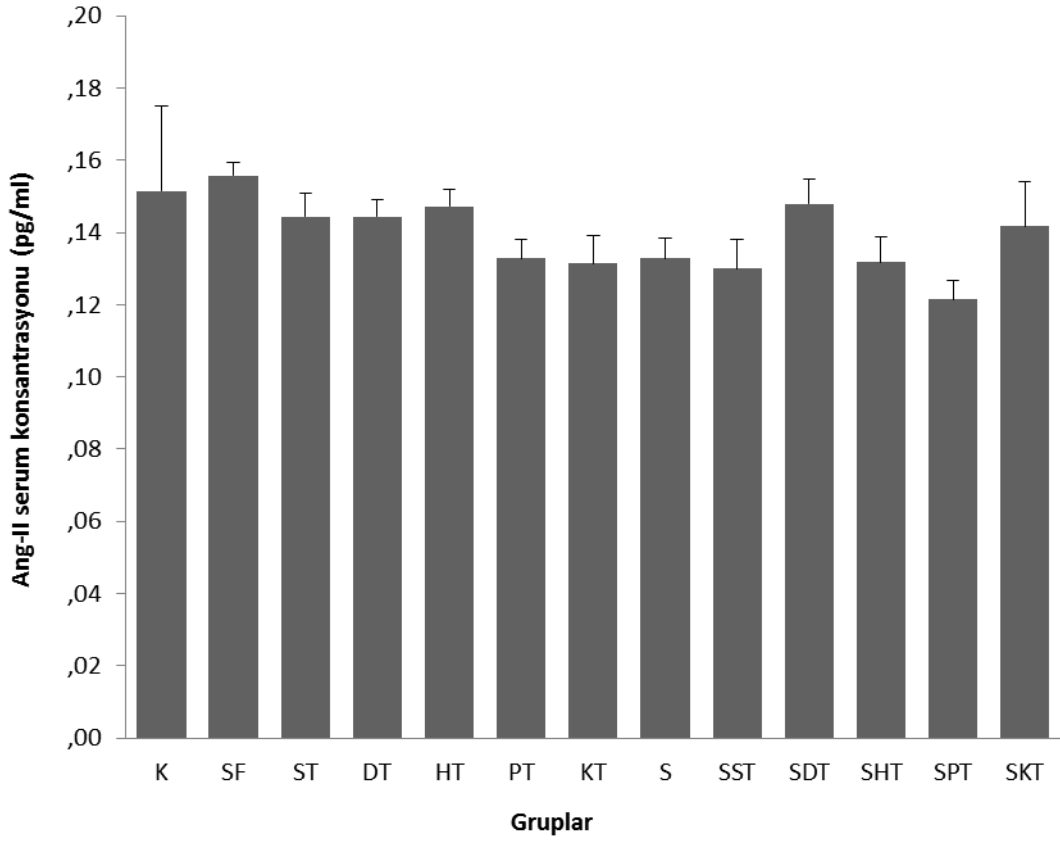
Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,686$). Ayrıca ikili karşılaştırmalarda K grubuna göre; SF ($p=0,836$), ST ($p=0,902$), DT ($p=0,535$), HT ($p=0,165$), PT ($p=0,456$), KT ($p=0,383$), S ($p=1,000$), SST ($p=0,628$), SDT ($p=0,876$), SHT ($p=0,138$), SPT ($p=0,456$), SKT ($p=0,628$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Serum Anj-I analiz değerleri. Kontrol grubuna göre bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlenmedi.

3.5.2.2. Serum Anj-II Konsantrasyonu

Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,031$). İkili karşılaştırmalarda ise K grubuna göre; SF ($p=0,053$), ST ($p=0,383$), DT ($p=0,318$), HT ($p=0,209$), PT ($p=1,000$), KT ($p=0,805$), S ($p=1,000$), SST ($p=0,731$), SDT ($p=0,268$), SHT ($p=0,945$), SPT ($p=0,209$), SKT ($p=0,836$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (Şekil 3.5).

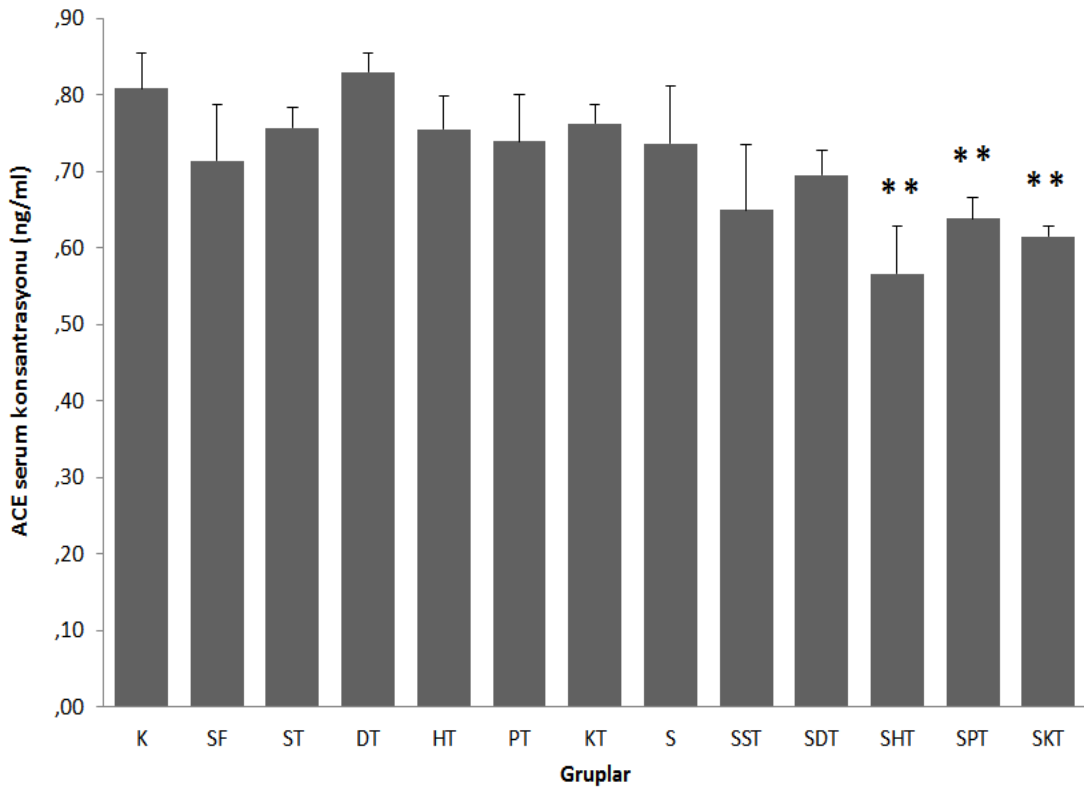


Şekil 3.5. Serum Anj-II analiz değerleri. Kontrol grubuna göre bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlenmedi.

3.5.2.3. Serum ACE Konsantrasyonu

Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,003$). İkili karşılaştırmalarda K grubuna göre; SHT ($p=0,008$), SPT ($p=0,007$), SKT ($p=0,002$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi (Şekil 3.6).

Ayrıca ikili karşılaştırmalarda K grubuna göre; SF ($p=0,456$), ST ($p=0,535$), DT ($p=0,620$), HT ($p=0,710$), PT ($p=0,805$), KT ($p=0,620$), S ($p=0,456$), SST ($p=0,073$), SDT ($p=0,149$) gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (Şekil 3.6).



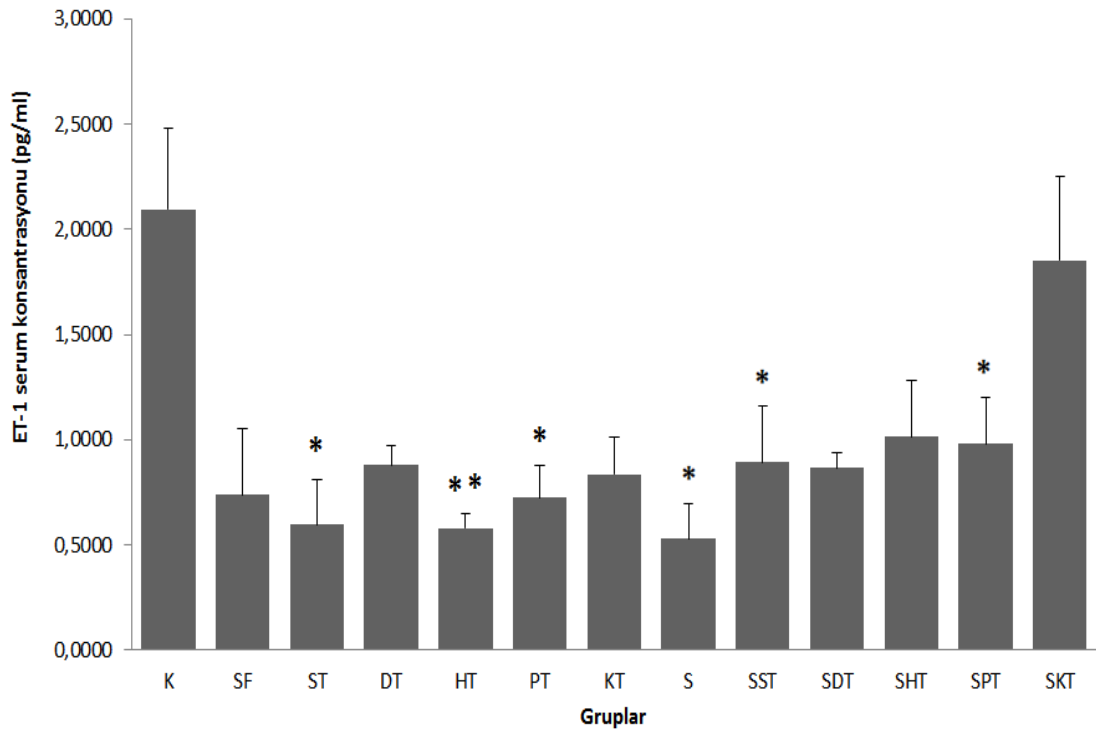
Şekil 3.6. Serum ACE analiz değerleri.

** : Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmayı temsil eder. $p<0,01$.

3.5.2.4. Serum ET-1 Konsantrasyonu

Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,039$). İkili karşılaştırmalarda K grubuna göre; ST ($p=0,014$), HT ($p=0,005$), PT ($p=0,022$), S ($p=0,014$), SST ($p=0,014$), SPT ($p=0,038$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (Şekil 3.7).

SF ($p=0,073$), DT ($p=0,138$), KT ($p=0,073$), SDT ($p=0,230$), SHT ($p=0,101$) ve SKT ($p=0,534$) gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlenmedi (Şekil 3.7).



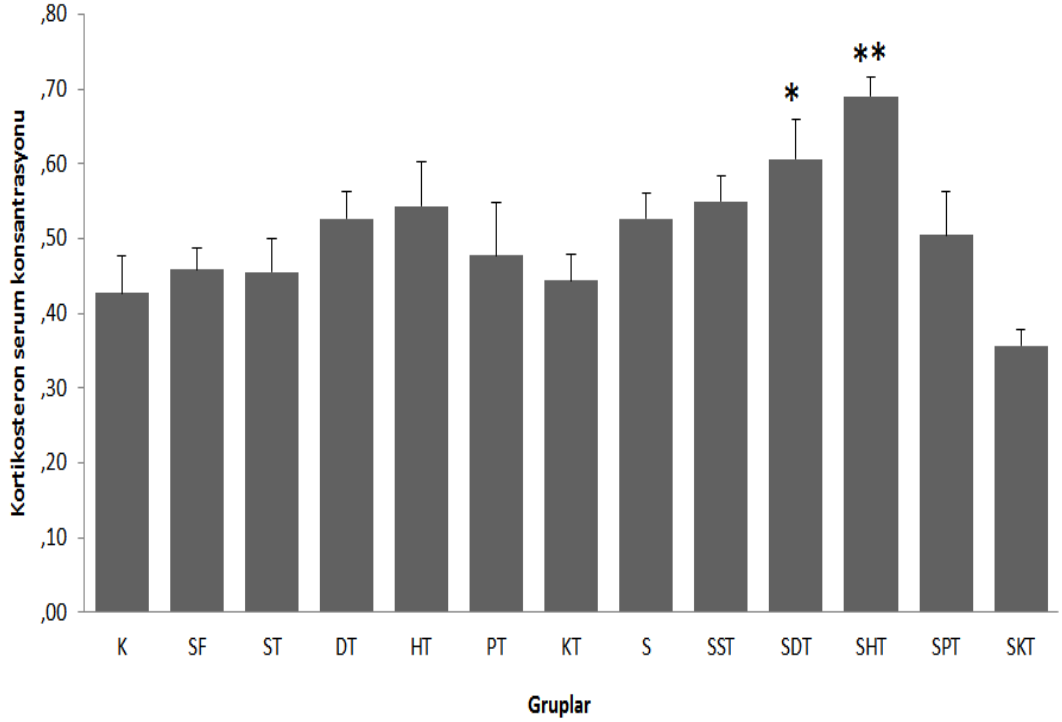
Şekil 3.7. Serum ET-1 analiz değerleri.

*: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmayı temsil eder. $p<0,05$

** : Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmayı temsil eder. $p<0,01$

3.5.2.5. Serum Kortikosteron Konsantrasyonu

Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,004$). İkili karşılaştırmalarda K grubuna göre; SDT ($p=0,041$) ve SHT ($p=0,004$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi (Şekil 3.8). SF ($p=0,818$), ST ($p=0,589$), DT ($p=0,101$), HT ($p=0,108$), PT ($p=0,662$), KT ($p=0,731$), S ($p=0,093$), SST ($p=0,093$) ve SPT ($p=0,180$) gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı olmasada artış gözlemlendi (Şekil 3.8). SKT ($p=0,310$) grubunda ise anlamlı olmasada azalış gözlemlendi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Serum kortikosteron analiz değerleri.

*: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışı temsil eder. $p<0,05$

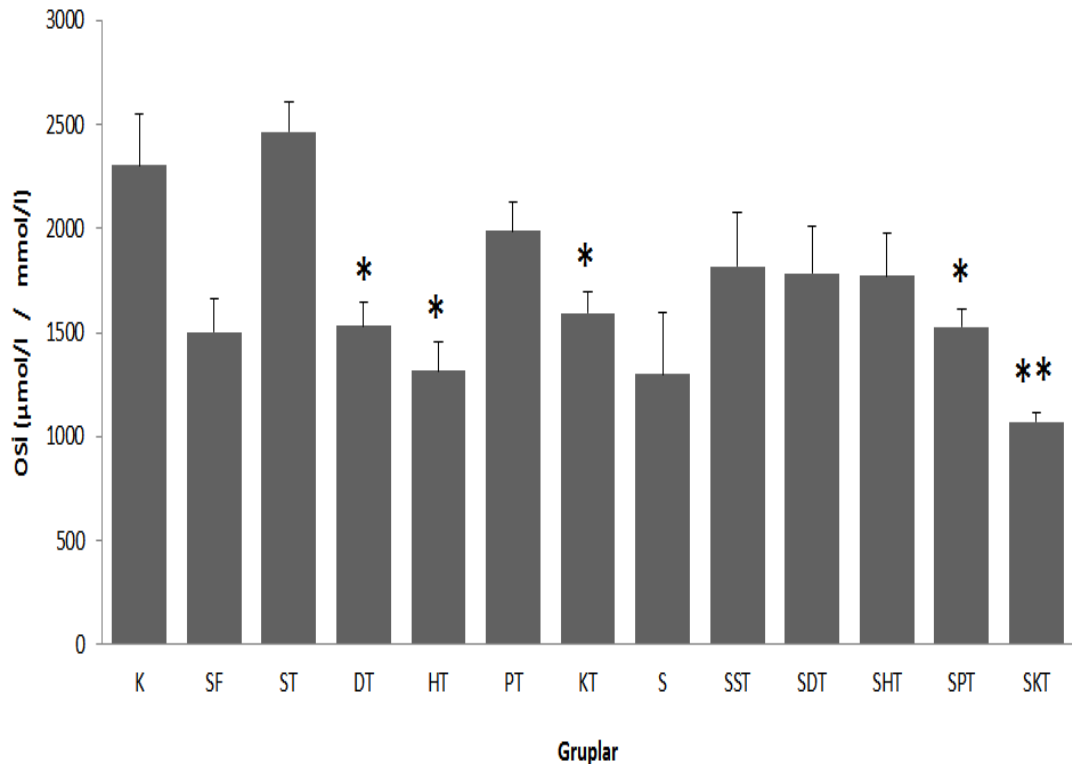
** : Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışı temsil eder. $p<0,01$

3.5.3. Oksidatif Stres İndeksi Sonuçları

Serum OSİ sonuçları şekil 3.9. da gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre; K grubuna göre ST (p=0,421) hariç bütün gruplarda OSİ değerinde azalma meydana gelmiştir.

Bu azalma DT (p=0,016), HT (p=0,016), KT (p=0,016), SPT (p=0,016) ve SKT (p=0,008) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir.

SF (p=0,056), PT (p=0,548), S (p=0,056), SST (p=0,222), SDT (p=0,222), SHT (p=0,151) gruplarındaki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Şekil 3.9. Serum OSİ analiz değerleri.

*: Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmayı temsil eder. p<0,05.

** : Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmayı temsil eder. p<0,01.

3.6. Histopatoloji Sonuçları

3.6.1. Böbrek Dokusu Histopatoloji Sonuçları

Böbrek dokusu histopatoloji sonuçları, Walker ve ark. (2000) tarafından yapılan çalışmada belirtilen kriterlere göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre;

Grade 0: Normal yapı

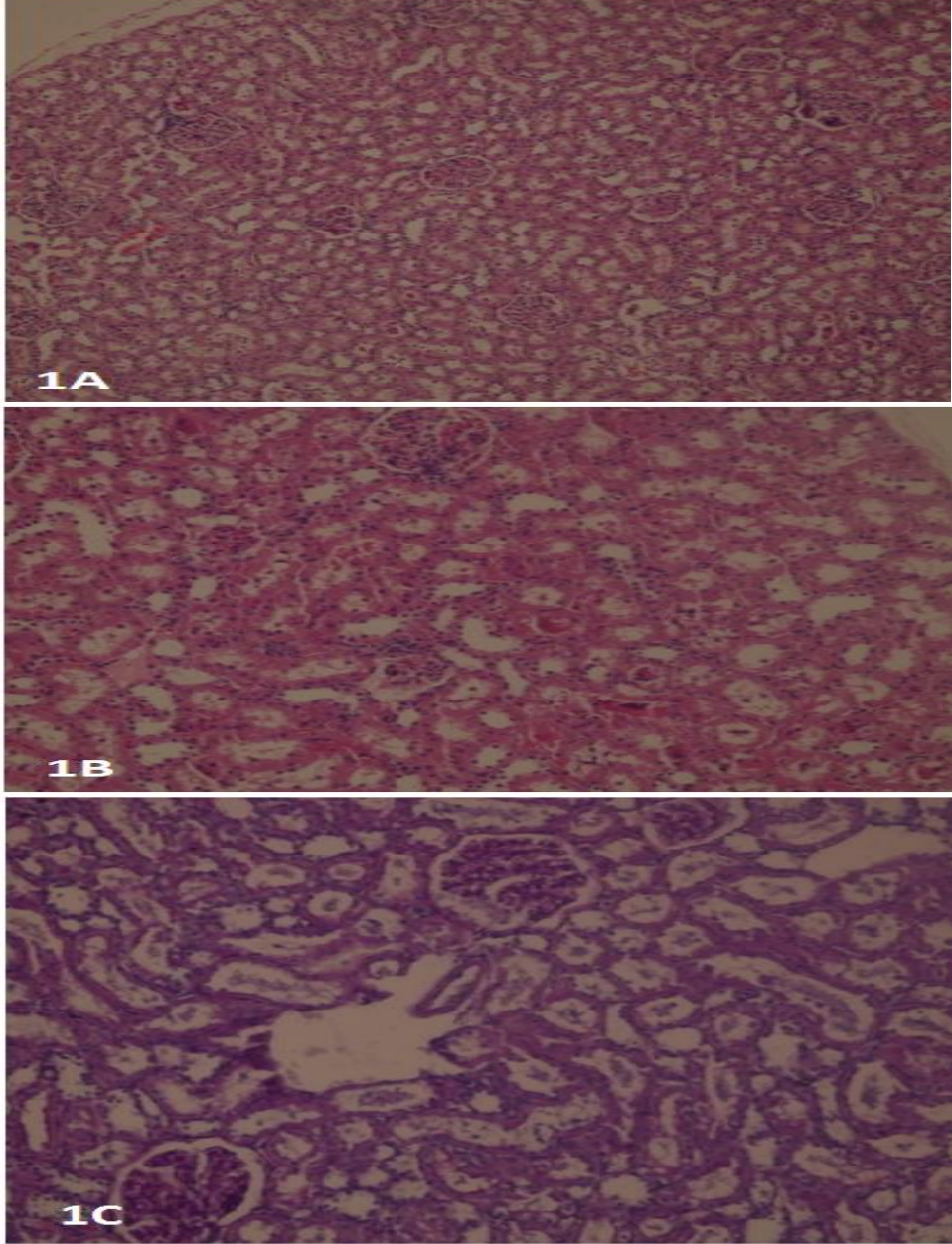
Grade 1: Tübüler epitel şişme alanları, vaküolar dejenerasyon, nekroz, dökülme %25 oranından az

Grade 2: Grade 1'e benzer değişiklikler ancak %25-50 oranında

Grade 3: Grade 1'e benzer değişiklikler ancak %50-75 oranında

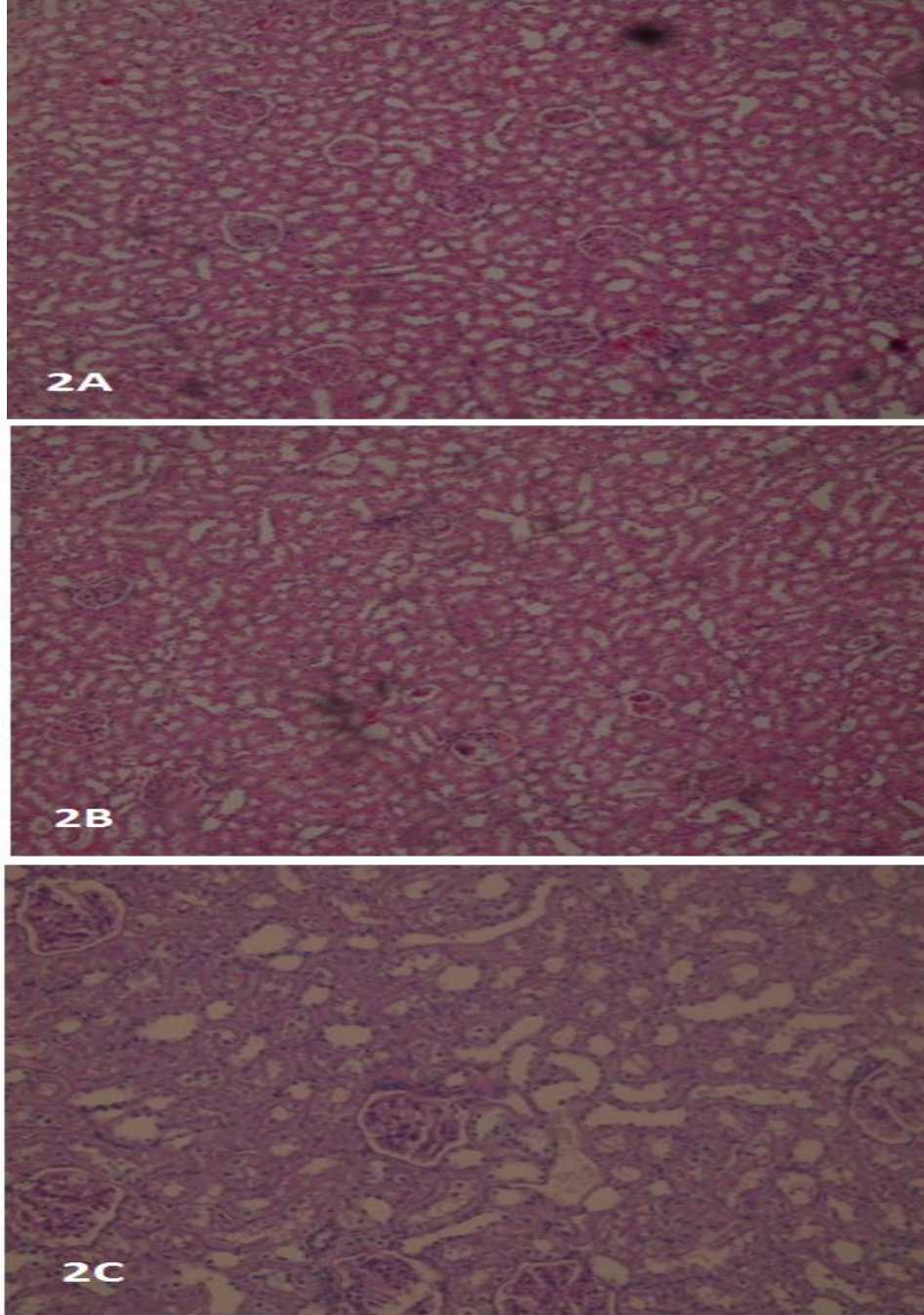
Grade 4: Grade 1'e benzer değişiklikler ancak %75 oranından fazla

K grubu histopatoloji bulgularına göre; normal histopatolojik bulgular (Resim 1A, 1B) gözlemlenmiştir. PAS boyama sonucu; glomerüller ve tübüler epitelyum bazal membranları PAS ile pozitif boyanmıştır (Resim 1C). (Grade 0).



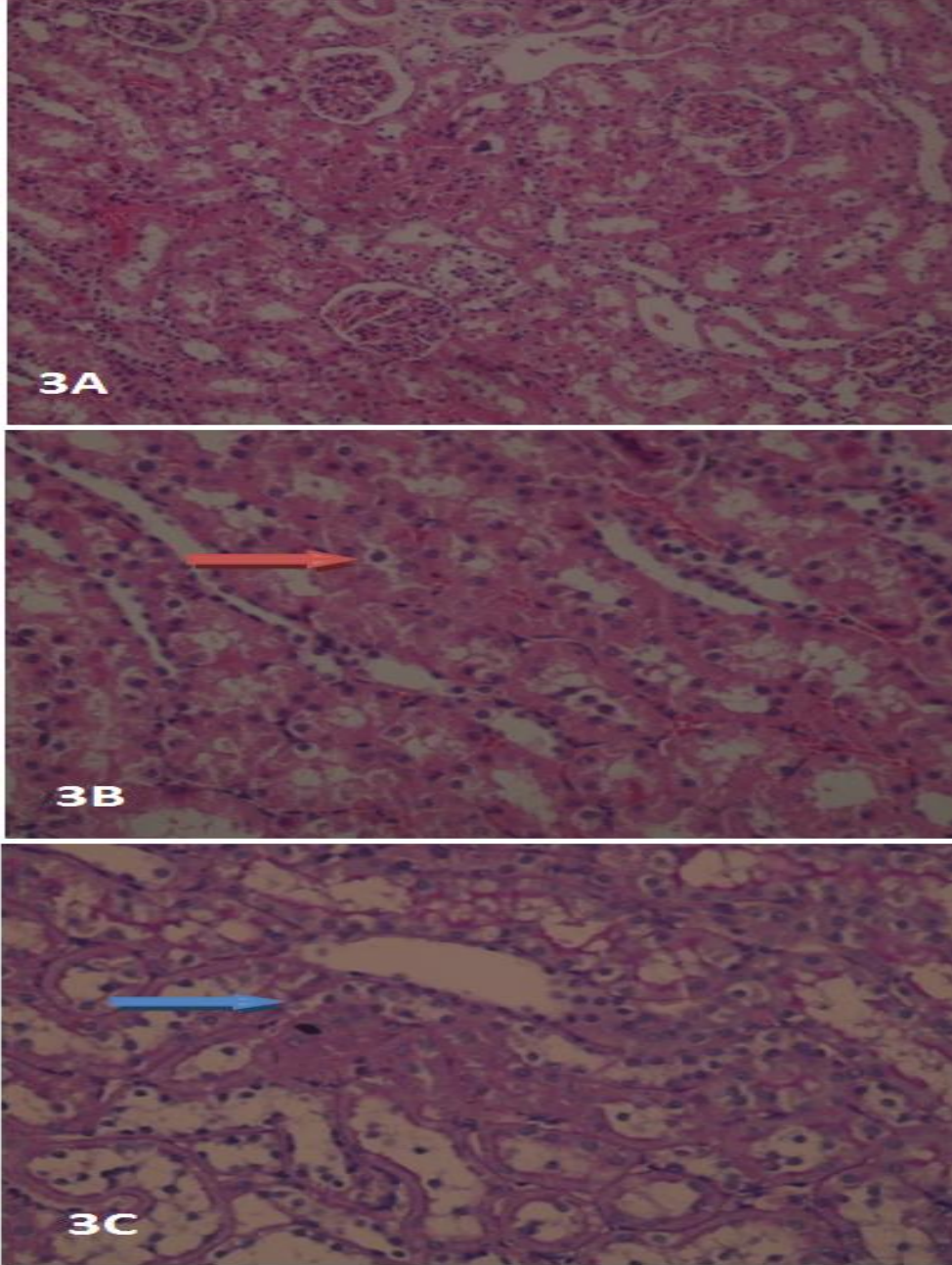
Resim 1. Kontrol grubu böbrek dokusu. 1A) Kontrol grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 1B) Kontrol grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (100X), 1C) Kontrol grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X).

SF grubu histopatoloji bulgularına göre; normal histopatolojik bulgular (Resim 2A, 2B) gözlemlenmiştir. PAS boyama sonucu; glomerüller ve tübüler epitelyum bazal membranları PAS ile pozitif boyanmıştır (Resim 2C) (Grade 0).



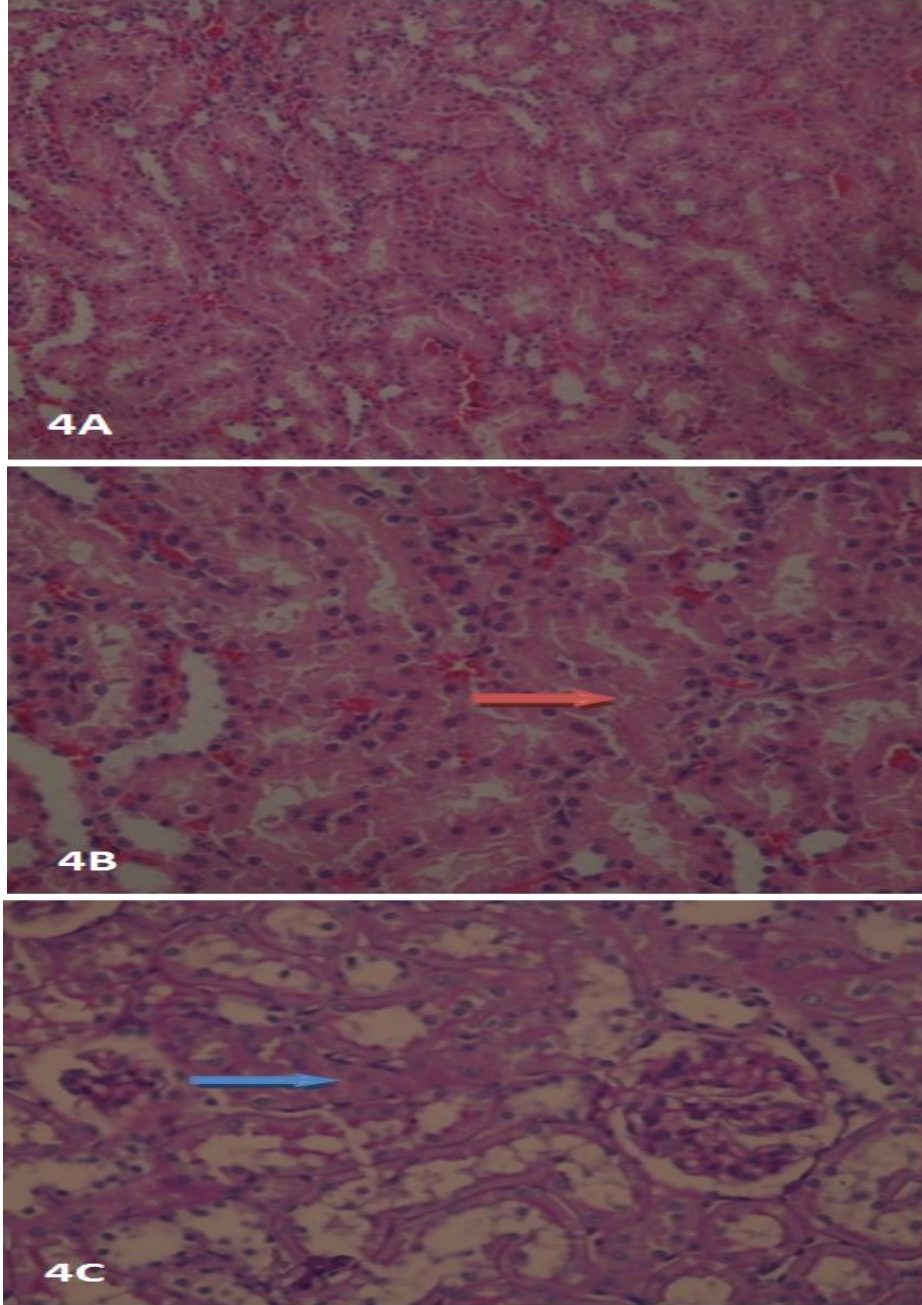
Resim 2. SF grubu böbrek dokusu. 2A) SF grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 2B) SF grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (100X), 2C) SF grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X).

ST grubu histopatoloji bulgularına göre; fokal tübüler nekroz (Resim 3B, kırmızı ok) gözlemlenmiştir. Tübül lümenlerinde PAS pozitif hyalinize materyal (Resim 3C, mavi ok) birikimi mevcuttur (Grade 1).



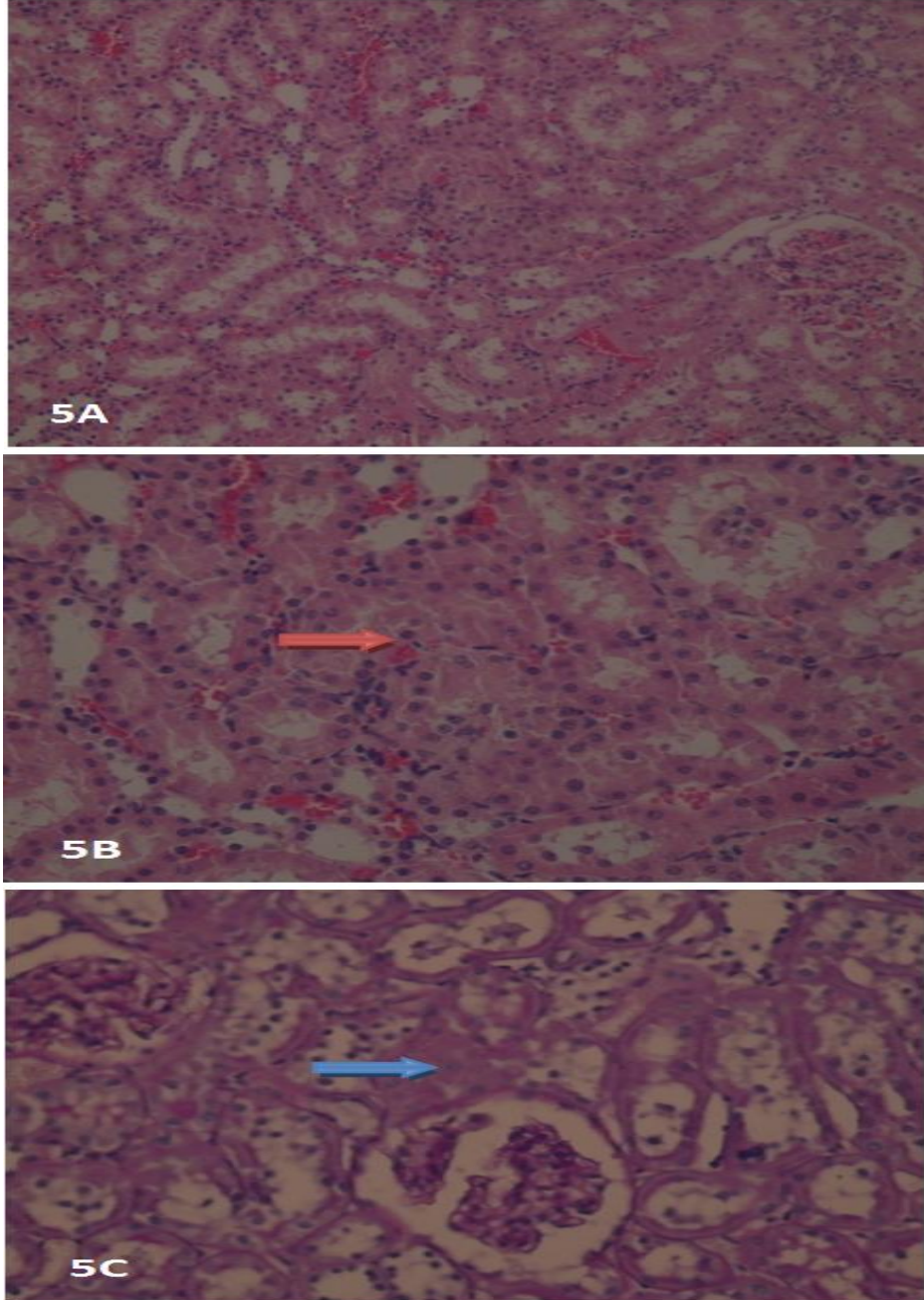
Resim 3. Sofra tuzu grubu böbrek dokusu. 3A) Sofra tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 3B) Sofra tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (100X), 3C) Sofra tuzu grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X). Kırmızı ok: tübüler nekroz, mavi ok: hyalinize materyal

DT grubu histopatoloji bulgularına göre; fokal tübüler nekroz (Resim 4B, kırmızı ok) gözlemlenmiştir. Tübül lümenlerinde PAS pozitif hyalinize materyal (Resim 4C, mavi ok) birikimi mevcuttur (Grade 1).



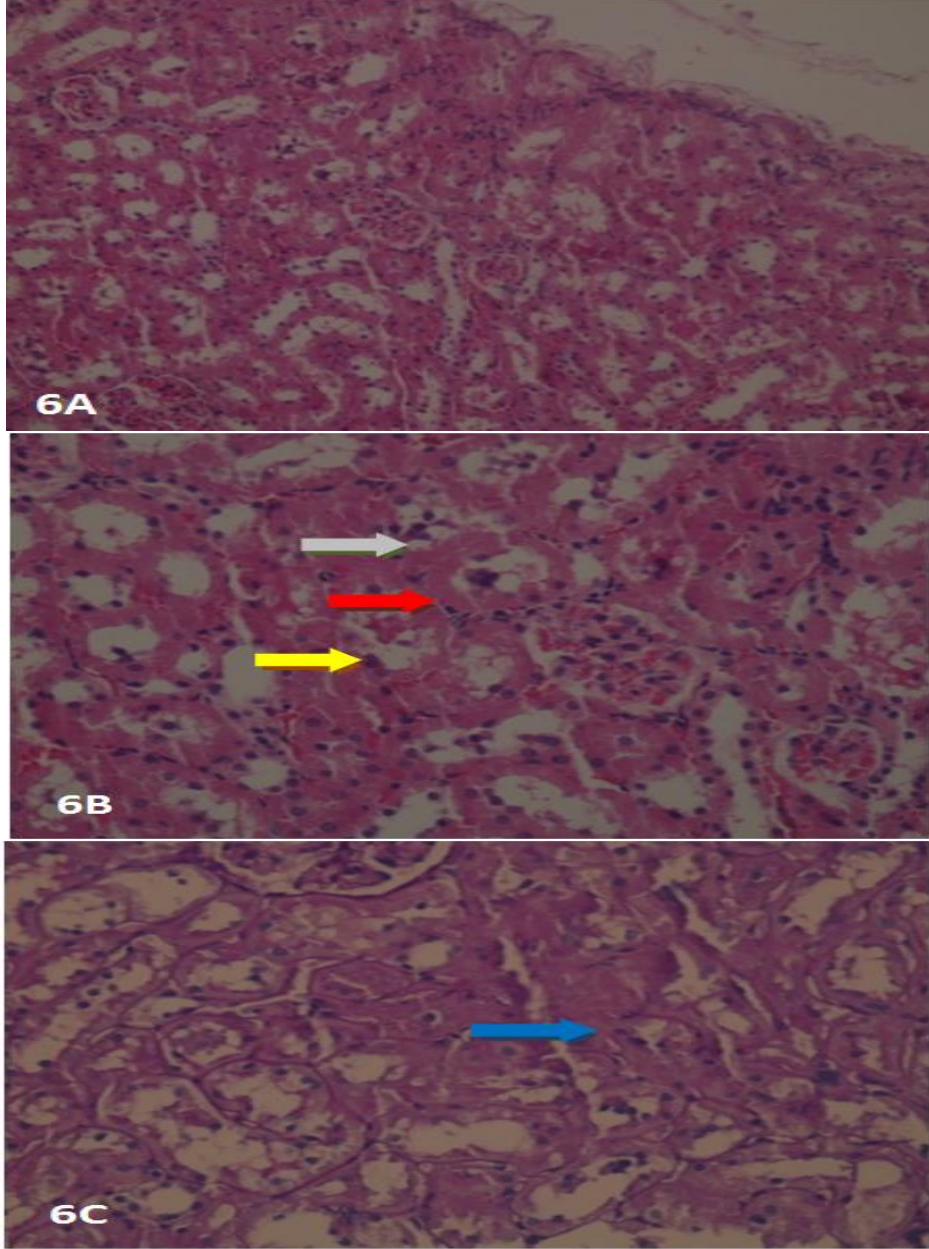
Resim 4. Deniz tuzu grubu böbrek dokusu. 4A) Deniz tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 4B) Deniz tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (100X), 4C) Deniz tuzu grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X). Kırmızı ok: tübüler nekroz, mavi ok: hyalinize materyal

HT grubu histopatoloji bulgularına göre; fokal tübüler nekroz (Resim 5B, kırmızı ok) mevcuttur. Tübül lümenlerinde PAS pozitif hyalinize materyal (Resim 5C, mavi ok) birikimi mevcuttur (Grade 1).



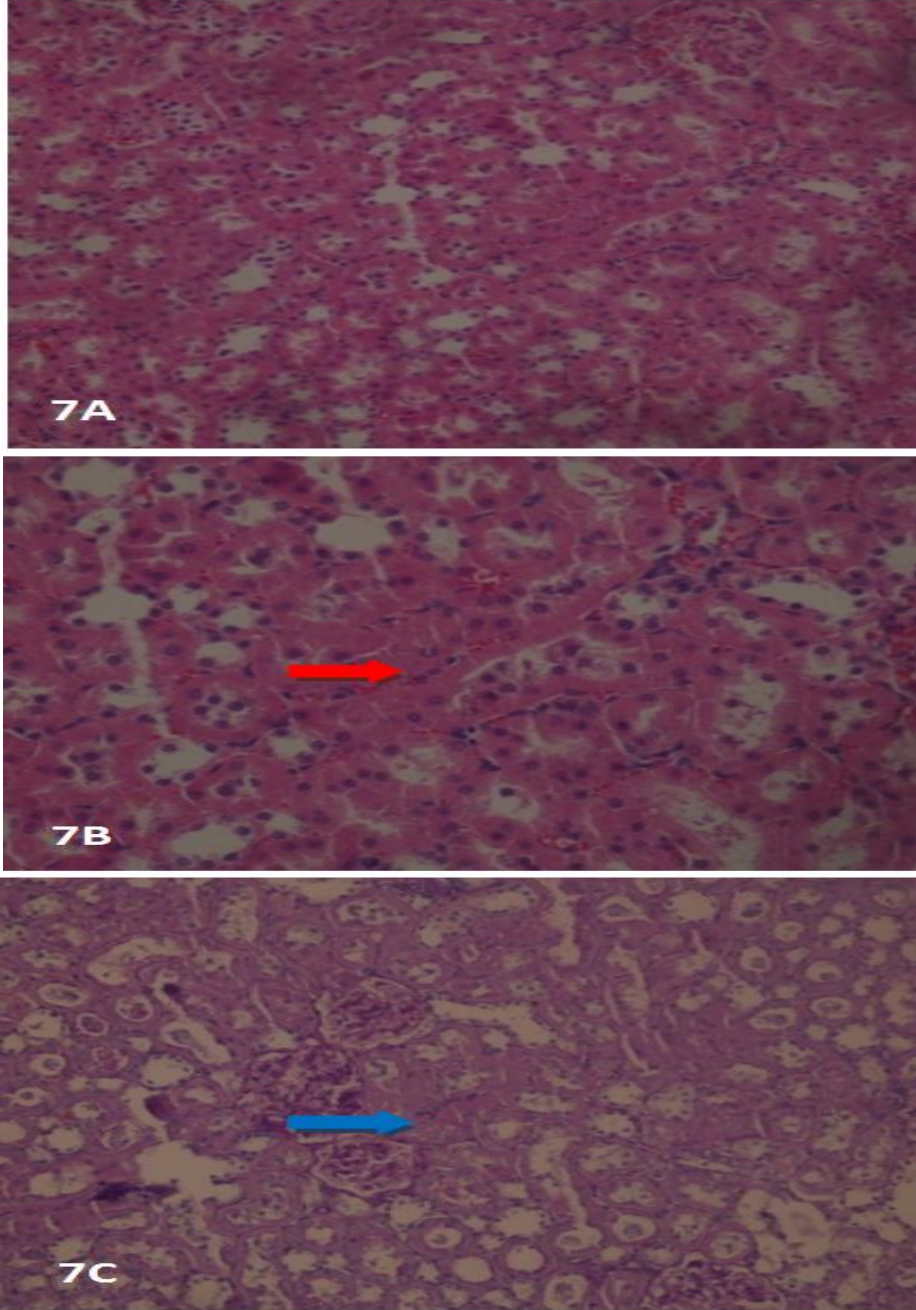
Resim 5. Himalaya tuzu grubu böbrek dokusu. 5A) Himalaya tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 5B) Himalaya tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (100X), 5C) Himalaya tuzu grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X). Kırmızı ok: tübüler nekroz, mavi ok: hyalinize materyal

PT grubu histopatoloji bulgularına göre; % 25-50 oranında tübüler epitelde şişkinlik (Resim 6B, Sarı ok), vaküoler değişiklikler (Resim 6B, gri ok), nekroz ve dökülmeler (Resim 6C, kırmızı ok) mevcuttur. Tübül lümenlerinde PAS pozitif hyalinize materyal (Resim 6C, mavi ok) birikimi mevcuttur (Grade 2).



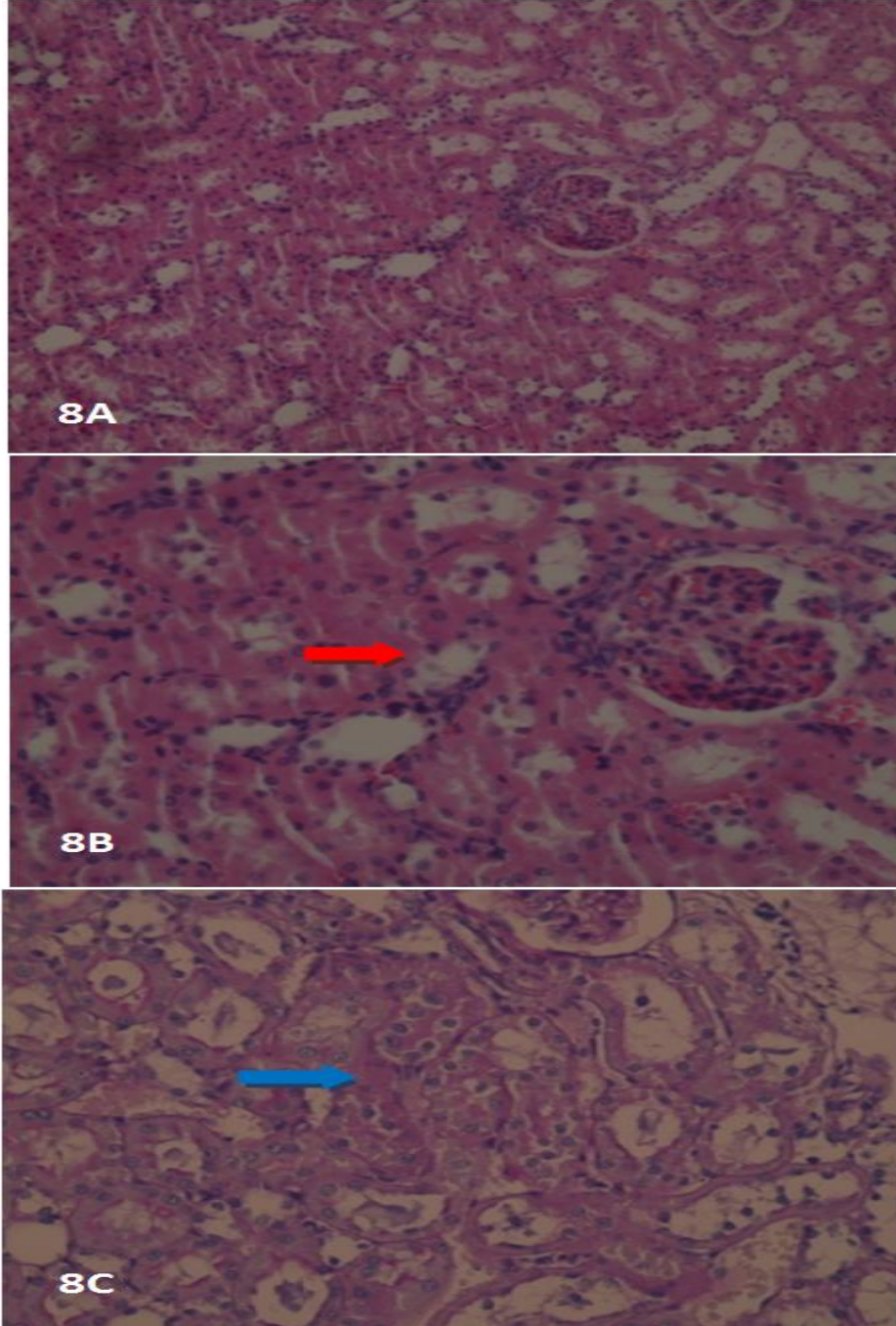
Resim 6. Potasyum tuzu grubu böbrek dokusu. 6A) Potasyum tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 6B) Potasyum tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (100X), 6C) Potasyum tuzu grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X). Kırmızı ok: tübüler nekroz, mavi ok: hyalinize materyal, gri ok: vaküoler değişiklik, sarı ok: tübüler epitelde şişkinlik

KT grubu histopatoloji bulgularına göre; fokal tübüler nekroz (Resim 7B, kırmızı ok) mevcuttur. Tübül lümenlerinde PAS pozitif hyalinize materyal (Resim 7C, mavi ok) birikimi mevcuttur (Grade 1).



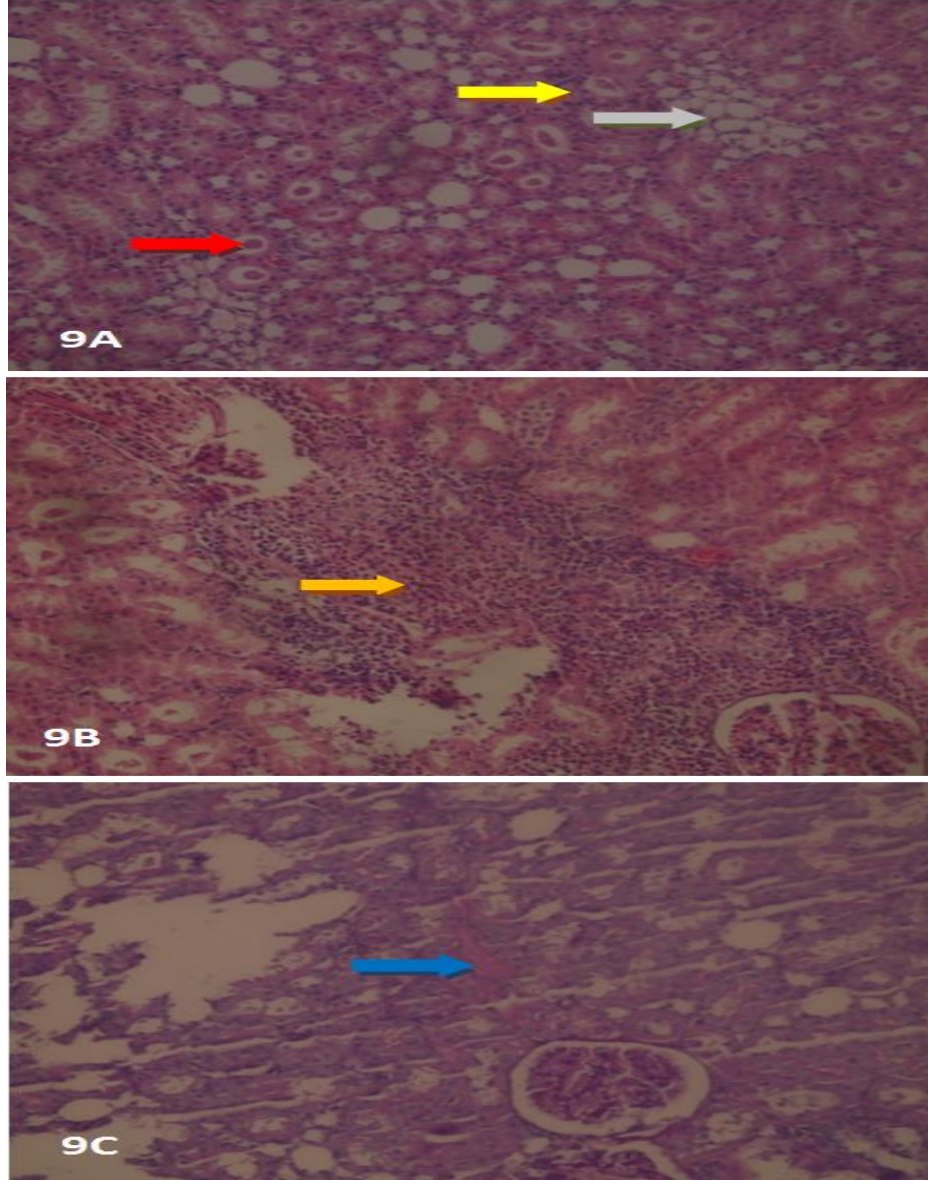
Resim 7. Kaya tuzu grubu böbrek dokusu. 7A) Kaya tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 7B) Kaya tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (100X), 7C) Kaya tuzu grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X). Kırmızı ok: tübüler nekroz, mavi ok: hyalinize materyal

S grubu histopatoloji bulgularına göre; fokal tübüler nekroz (Resim 8B, kırmızı ok) mevcuttur. Tübül lümenlerinde PAS pozitif hyalinize materyal (Resim 8C, mavi ok) birikimi mevcuttur (Grade 1).



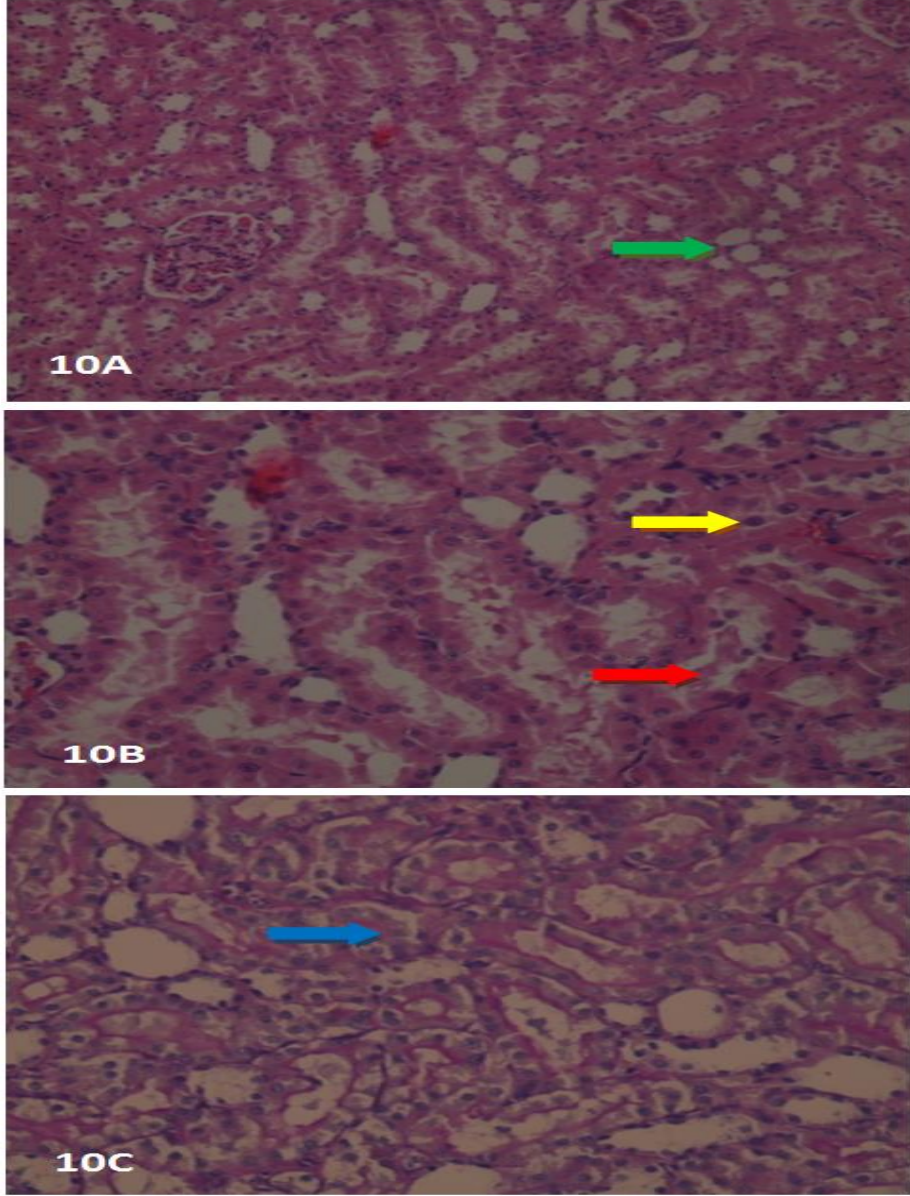
Resim 8. Stres grubu böbrek dokusu. 8A) Stres grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 8B) Stres grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (100X), 8C) Stres grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X). Kırmızı ok: tübüler nekroz, mavi ok: hyalinize materyal

SST grubu histopatoloji bulgularına göre; % 50-75 oranında tübüler epitelde şişkinlik (Resim 9A, sarı ok), vaküoler değişiklikler (Resim 9A, gri ok), nekroz ve dökülmeler (Resim 9A, kırmızı ok) mevcuttur. Ayrıca tübülointerstisyel nefrit (Resim 9B, turuncu ok) mevcuttur. Tübül lümenlerinde PAS pozitif hyalinize materyal birikimi (Resim 9C, mavi ok) mevcuttur (Grade 3).



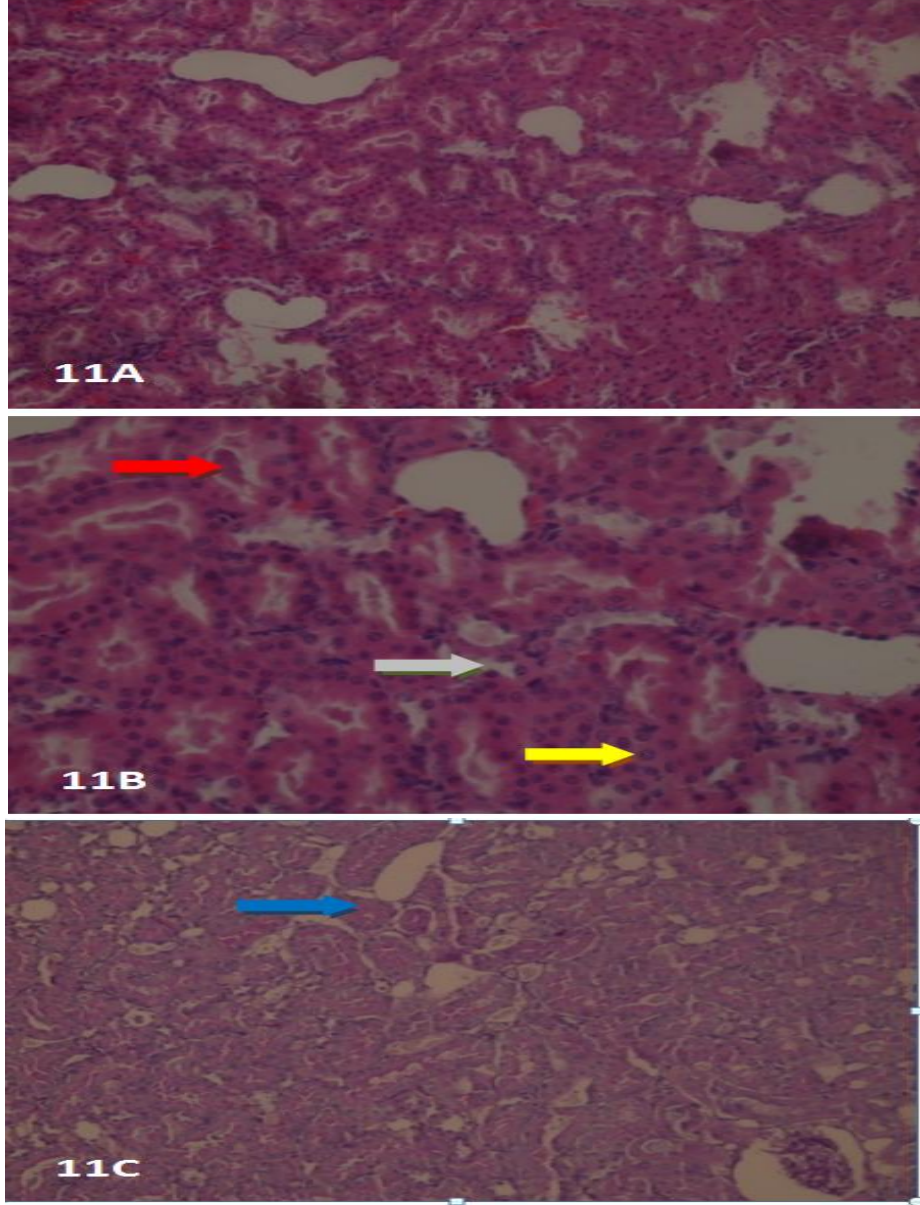
Resim 9. Stres + Sofra tuzu grubu böbrek dokusu. 9A) Stres + Sofra tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 9B) Stres + Sofra tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 9C) Stres + Sofra tuzu grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X). Kırmızı ok: tübüler nekroz, mavi ok: hyalinize materyal, gri ok: vaküoler değişiklik, sarı ok: tübüler epitelde şişkinlik, turuncu ok: tübülointerstisyel nefrit

SDT grubu histopatoloji bulgularına göre; % 50-75 oranında tübüler epitelde şişkinlik (Resim 10B, sarı ok), vaküoler değişiklikler (Resim 10A, yeşil ok), nekroz ve dökülmeler (Resim 10B, kırmızı ok) mevcuttur. Tübül lümenlerinde PAS pozitif hyalinize materyal birikimi (Resim 10C, mavi ok) mevcuttur (Grade 3).



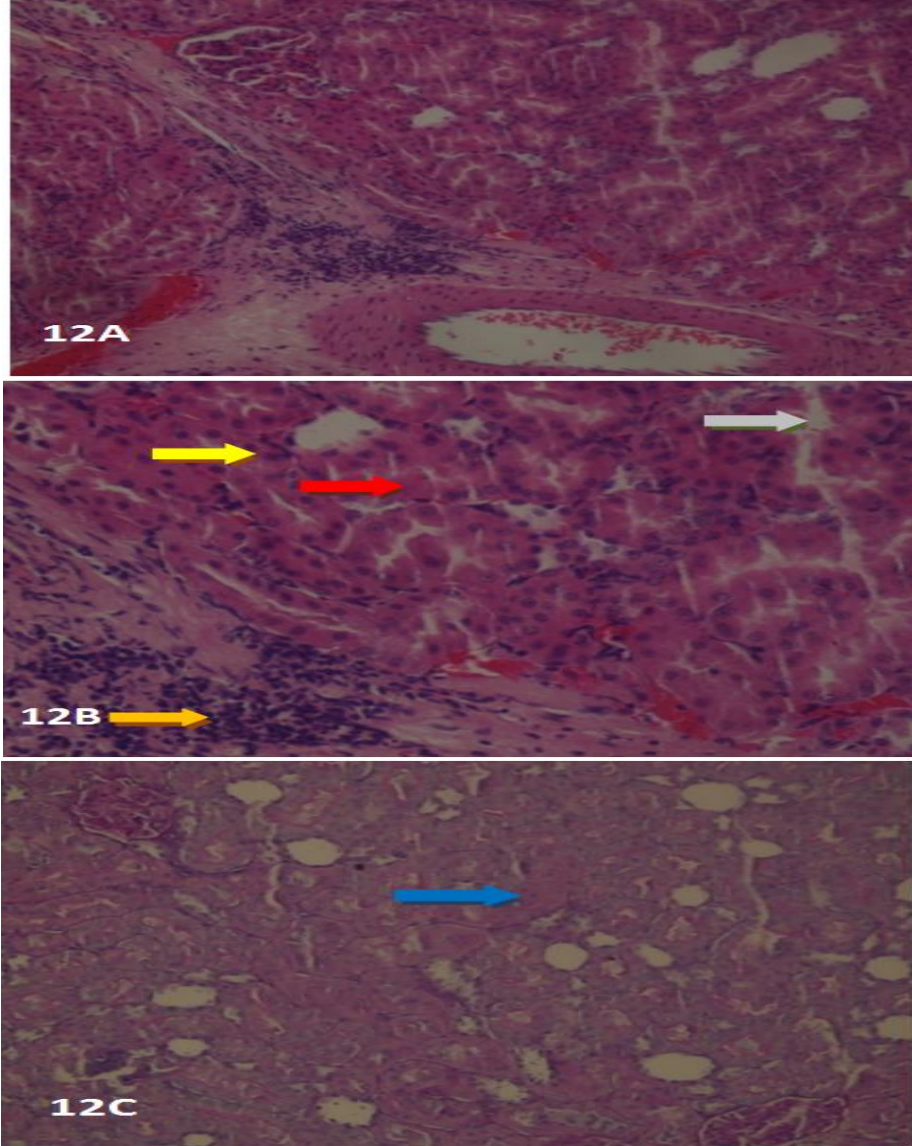
Resim 10. Stres + Deniz tuzu grubu böbrek dokusu. 10A) Stres + Deniz tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 10B) Stres + Deniz tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (100X), 10C) Stres + Deniz tuzu grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X). Kırmızı ok: tübüler nekroz, mavi ok: hyalinize materyal, gri ok: vaküoler değişiklik, sarı ok: tübüler epitelde şişkinlik

SHT grubu histopatoloji bulgularına göre; % 25-50 oranında tübüler epitelde şişkinlik (Resim 11B, sarı ok), vaküoler değişiklikler (Resim 11B, gri ok), nekroz ve dökülmeler (Resim 11B, kırmızı ok) mevcuttur. Tübül lümenlerinde PAS pozitif hyalinize materyal birikimi (Resim 11C, mavi ok) mevcuttur (Grade 2).



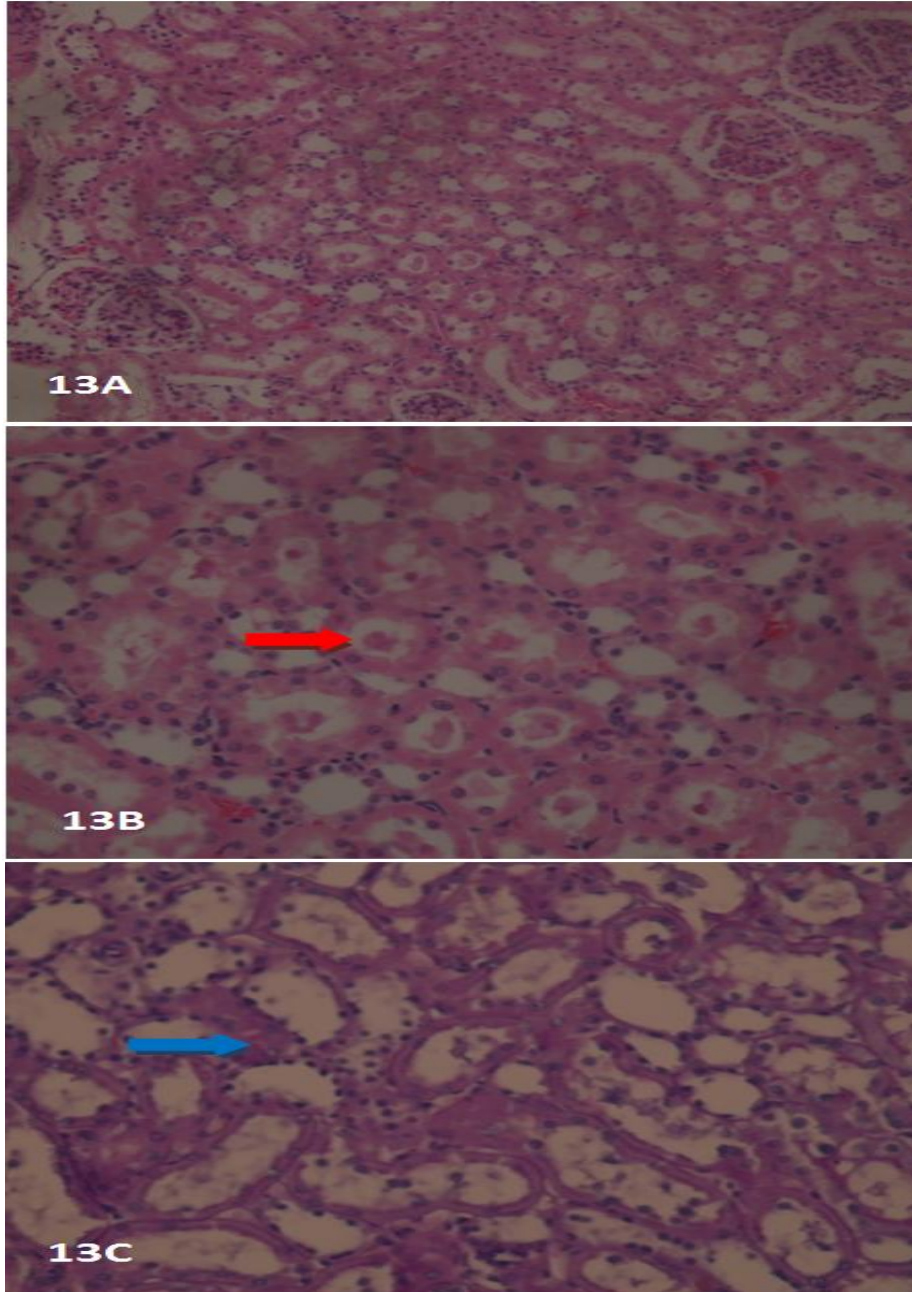
Resim 11. Stres + Himalaya tuzu grubu böbrek dokusu. 11A) Stres + Himalaya tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 11B) Stres + Himalaya tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (100X), 11C) Stres + Himalaya tuzu grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X). Kırmızı ok: tübüler nekroz, mavi ok: hyalinize materyal, gri ok: vaküoler değişiklik, sarı ok: tübüler epitelde şişkinlik

SPT grubu histopatoloji bulgularına göre; % 25-50 oranında tübüler epitelde şişkinlik (Resim 12B, sarı ok), vaküoler değişiklikler (Resim 12B, gri ok) mevcuttur. Nekroz ve dökülmeler (Resim 12B, kırmızı ok) mevcuttur. Ayrıca tübülointerstisyel nefrit (Resim 12B, turuncu ok) mevcuttur. Tübül lümenlerinde PAS pozitif hyalinize materyal birikimi (Resim 12C, mavi ok) mevcuttur (Grade 2).



Resim 12. Stres + Potasyum tuzu grubu böbrek dokusu. 12A) Stres + Potasyum tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 12B) Stres + Potasyum tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (100X), 12C) Stres + Potasyum tuzu grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X). Kırmızı ok: tübüler nekroz, mavi ok: hyalinize materyal, gri ok: vaküoler değişiklik, sarı ok: tübüler epitelde şişkinlik, turuncu ok: tübülointerstisyel nefrit

SKT grubu histopatoloji bulgularına göre; fokal tübüler nekroz (Resim 13B, kırmızı ok) mevcuttur. Tübül lümenlerinde PAS pozitif hyalinize materyal (Resim 13C, mavi ok) birikimi mevcuttur (Grade 1).



Resim 13. Stres + Kaya tuzu grubu böbrek dokusu. 13A) Stres + Kaya tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (10X), 13B) Stres + Kaya tuzu grubu böbrek dokusu HE boyama görüntüsü (100X), 13C) Stres + Kaya tuzu grubu böbrek dokusu PAS boyama görüntüsü (100X). Kırmızı ok: tübüler nekroz, mavi ok: hyalinize materyal

3.5.2. Kalp Dokusu Histopatoloji Sonuçları

Kalp dokusu histopatoloji sonuçları, Joukar ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada belirtilen kriterlere göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre;

Grade 0: Hiçbir etki yoktur.

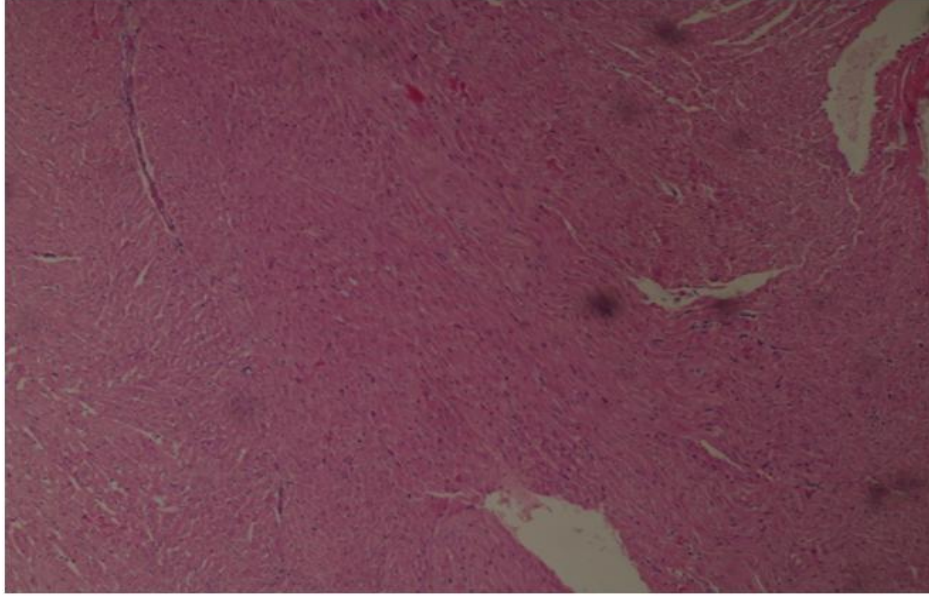
Grade 1: Minimum (fokal miyosit hasarı)

Grade 2: Hafif (ufak inflamasyon süreci ile birlikte hafif multifokal dejenerasyon hasarı)

Grade 3: Orta (geniş miyofibriler hasar ve/veya difüze inflamasyon süreci)

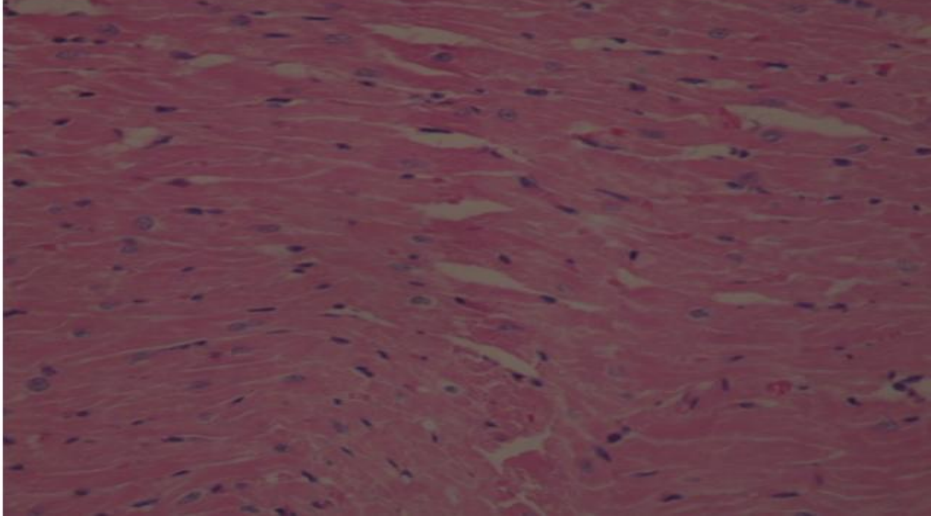
Grade 4: Şiddetli (difüze inflamasyon süreci ile birlikte nekroz)

K grubu histopatoloji bulgularına göre; normal kalp dokusu histopatolojik bulguları (Resim 14) gözlemlenmiştir (Grade 0).



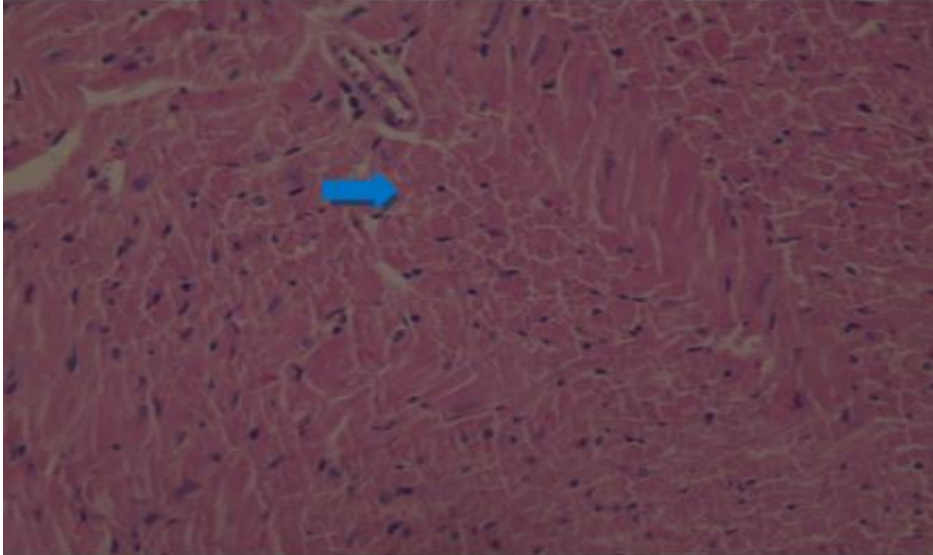
Resim 14. Kontrol grubu kalp dokusu. Kontrol grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü.

SF grubu histopatoloji bulgularına göre; normal kalp dokusu histopatolojik bulguları (Resim 15) gözlemlenmiştir (Grade 0).



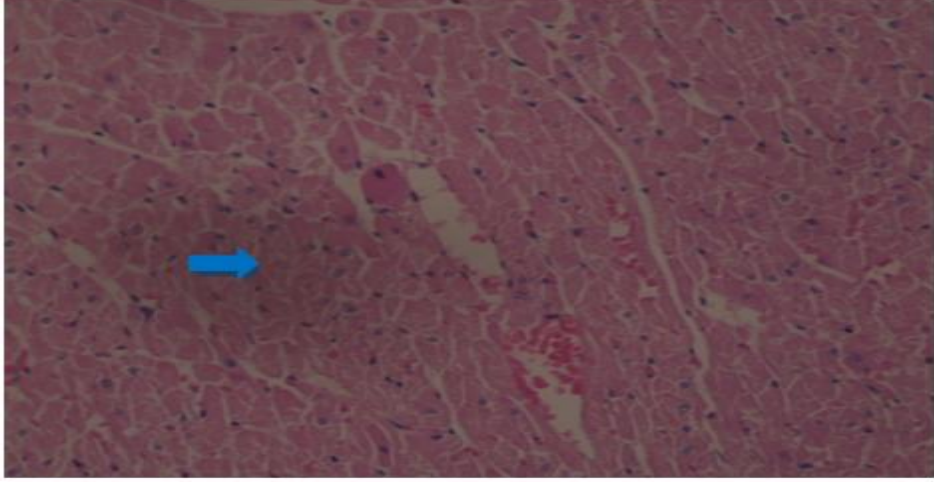
Resim 15. SF grubu kalp dokusu. SF grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü.

ST grubu histopatoloji bulgularına göre; minimum fokal miyosit hasarı (Resim 16, mavi ok) vardır (Grade 1).



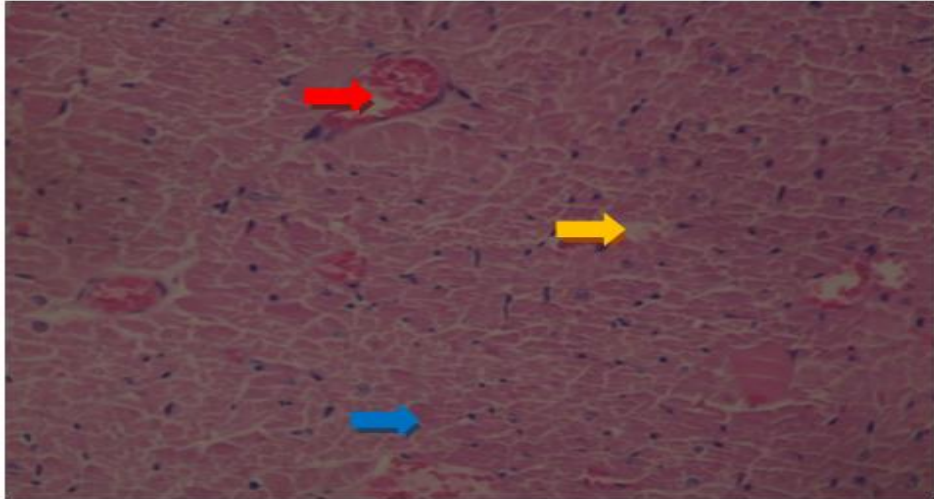
Resim 16. Sofra tuzu grubu kalp dokusu. Sofra tuzu grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü. Mavi ok: miyosit hasarı

DT grubu histopatoloji bulgularına göre; minimum fokal miyosit hasarı (Resim 17, mavi ok) vardır (Grade 1).



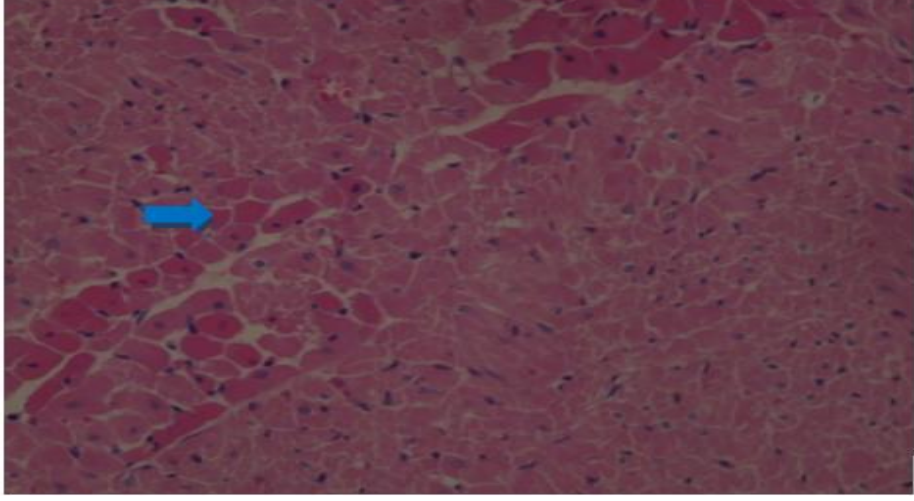
Resim 17. Deniz tuzu grubu kalp dokusu. Sofra tuzu grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü. Mavi ok: miyosit hasarı

HT grubu histopatoloji bulgularına göre; minimum fokal miyosit (Resim 18, mavi ok) hasarı vardır. Vasküler konjesyon (Resim 18, kırmızı ok) ve ödem (Resim 18, turuncu ok) mevcuttur (Grade 1).



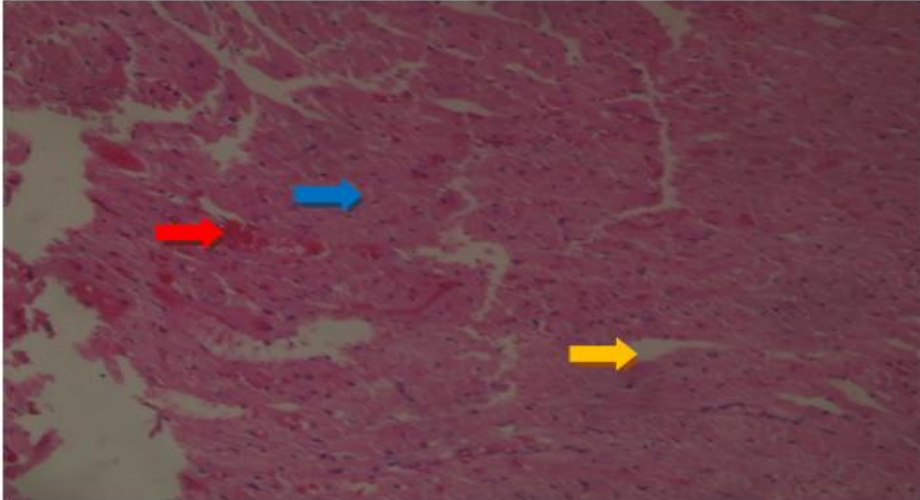
Resim 18. Himalaya tuzu grubu kalp dokusu. Himalaya tuzu grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü. Mavi ok: miyosit hasarı, kırmızı ok: vasküler konjesyon, turuncu ok: ödem

PT grubu histopatoloji bulgularına göre; minimum fokal miyosit hasarı (Resim 19, mavi ok) vardır. Ayrıca ödem mevcuttur (Grade 1).



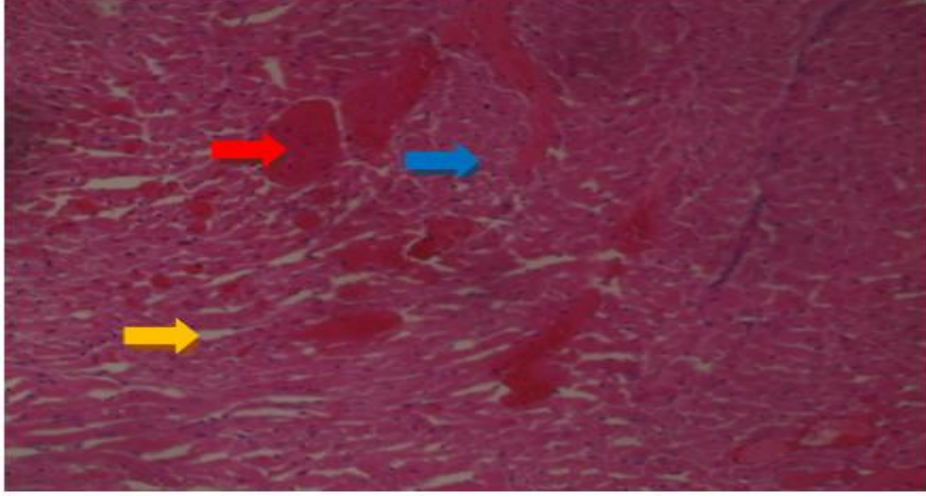
Resim 19. Potasyum tuzu grubu kalp dokusu. Potasyum tuzu grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü. Mavi ok: miyosit hasarı,

KT grubu histopatoloji bulgularına göre; minimum fokal miyosit hasarı (Resim 20, mavi ok) vardır. Vasküler konjesyon (Resim 20, kırmızı ok) ve ödem (Resim 20, turuncu ok) mevcuttur (Grade 1).



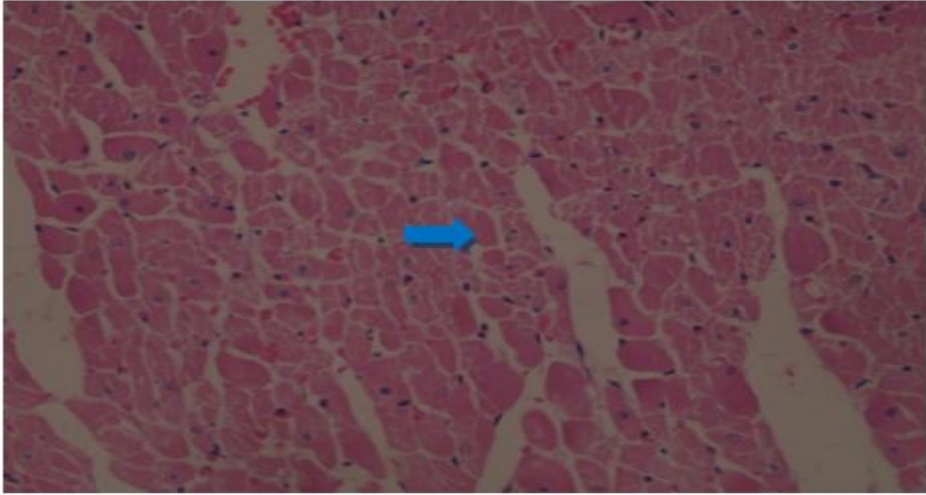
Resim 20. Kaya tuzu grubu kalp dokusu. Kaya tuzu grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü. Mavi ok: miyosit hasarı, kırmızı ok: vasküler konjesyon, turuncu ok: ödem

S grubu histopatoloji bulgularına göre; hafif multifokal miyosit hasarı (Resim 21, mavi ok) vardır. Vasküler konjesyon (Resim 21, kırmızı ok) ve ödem (Resim 21, turuncu ok) mevcuttur (Grade 2).



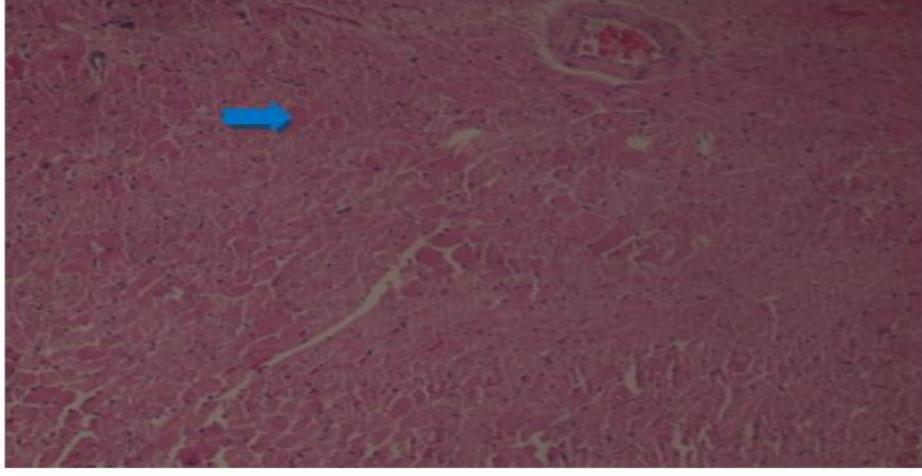
Resim 21. Stres grubu kalp dokusu. Stres grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü. Mavi ok: miyosit hasarı, kırmızı ok: vasküler konjesyon, turuncu ok: ödem

SST grubu histopatoloji bulgularına göre; hafif multifokal miyosit hasarı (Resim 22, mavi ok) vardır (Grade 2).



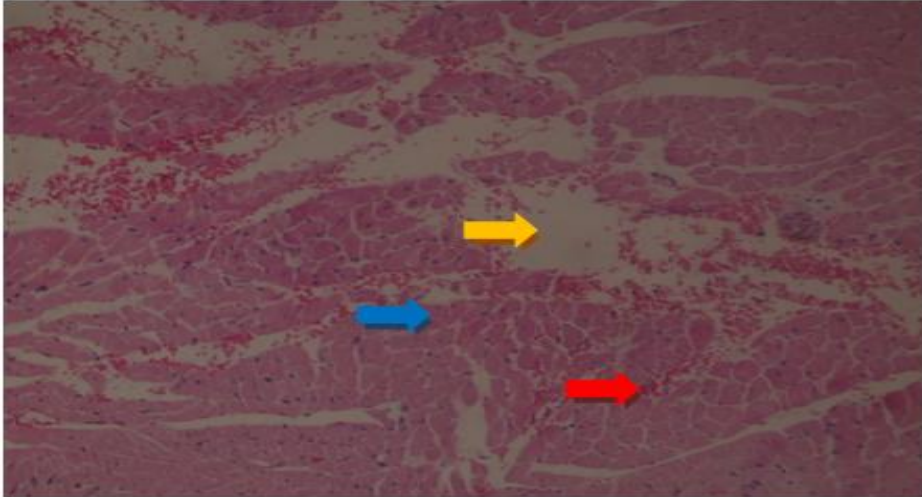
Resim 22. Stres + Sofra tuzu grubu kalp dokusu. Stres + Sofra tuzu grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü. Mavi ok: miyosit hasarı

SDT grubu histopatoloji bulgularına göre; hafif multifokal miyosit hasarı (Resim 23, mavi ok) vardır (Grade 2).



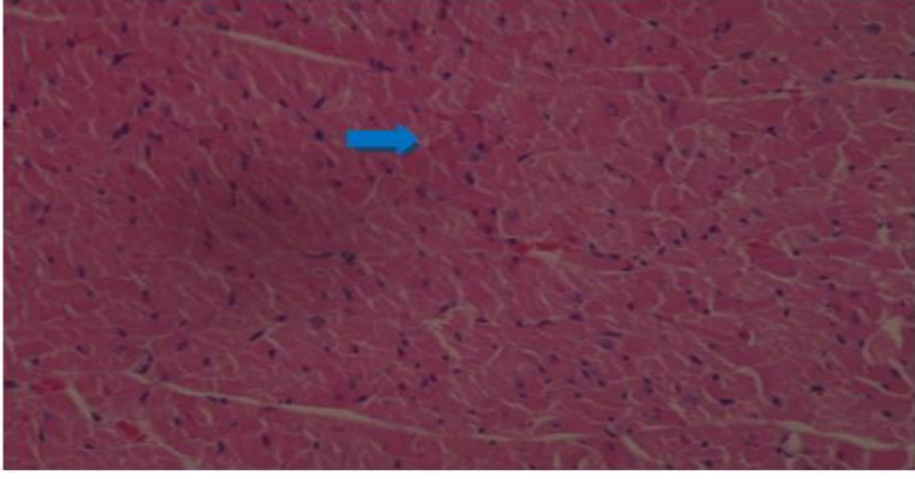
Resim 23. Stres + Deniz tuzu grubu kalp dokusu. Stres + Deniz tuzu grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü. Mavi ok: miyosit hasarı

SHT grubu histopatoloji bulgularına göre; minimum fokal miyosit hasarı (Resim 24, mavi ok) vardır. Vasküler konjesyon (Resim 24, kırmızı ok) ve ödem (Resim 24, turuncu ok) mevcuttur (Grade 1).



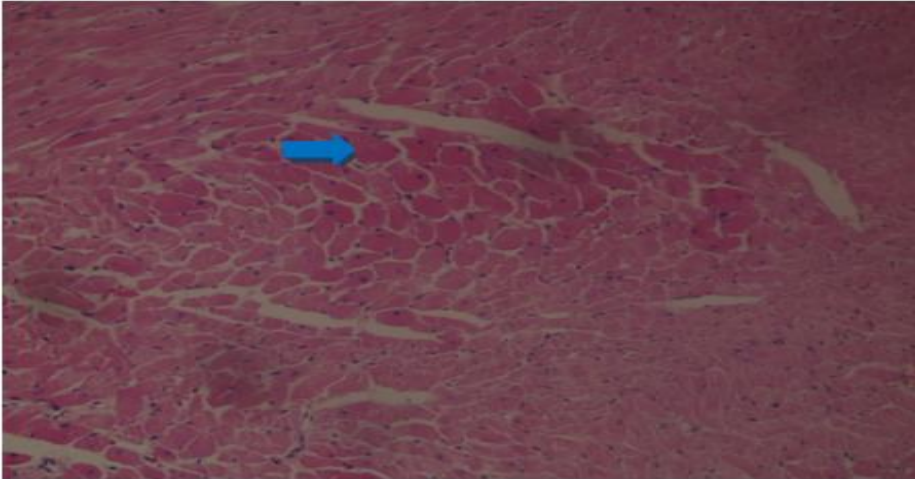
Resim 24. Stres + Himalaya tuzu grubu kalp dokusu. Stres + Himalaya tuzu grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü. Mavi ok: miyosit hasarı, kırmızı ok: vasküler konjesyon, turuncu ok: ödem

SPT grubu histopatoloji bulgularına göre; hafif multifokal miyosit hasarı (Resim 25, mavi ok) vardır (Grade 2).



Resim 25. Stres + Potasyum tuzu grubu kalp dokusu. Stres + Potasyum tuzu grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü. Mavi ok: miyosit hasarı

SKT grubu histopatoloji bulgularına göre; minimum fokal miyosit hasarı (Resim 26, mavi ok) vardır (Grade 1).



Resim 26. Stres + Kaya tuzu grubu kalp dokusu. Stres + Kaya tuzu grubu kalp dokusu HE boyama görüntüsü. Mavi ok: miyosit hasarı

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda 250-350 gr ağırlığında 97 adet *Wistar albino* türü erkek sıçan kullanıldı. Çalışmamızda 13 grup oluşturuldu. Diyet tüketimine uygun olan 5 farklı tuzun (sofra tuzu, deniz tuzu, himalaya tuzu, potasyum tuzu, kaya tuzu) stres durumunda ve stressiz durumda etkilerini karşılaştırmak amacıyla vücut sistemimizde önemli olan birçok fizyolojik parametre incelendi. Bu parametreler; KB ölçümleri, ağırlık analizleri, genetik analizler, biyokimyasal analizler ve histopatolojik analizlerdir.

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından 1768 birey ile yapılan SALTürk çalışmasına göre Türk halkının günlük ortalama Na^+ tüketiminin 307 mmol (7 gr Na^+ , 18 gram NaCl) olduğu tespit edilmiştir (Erdem ve ark., 2010). Bu veri göz önüne alınarak 70 kg ağırlığındaki bir bireye oranla hayvan ağırlıkları esas alınarak tuz oranı belirlenmiştir. Bu oran literatürde kabul edilen % 8'lik yüksek tuz kullanımına ortalama olarak denk gelmektedir (Della Penna ve ark., 2014). Çalışmamızda bu amaçla % 8'lik tuz diyeti uygulanmıştır.

Artan NaCl alımı, yetişkin olmayan hayvanlarda KB'nın arttırılmasını sağlayan birçok deneysel modelin ayrılmaz parçasıdır. Cinsel açıdan yetişkin olmayan sıçanlarda tuz-bağımlı hipertansiyon, genellikle daha belirgindir. Hipertansif uyaranların uygulanmasından sonra tuz alımı normal değerlere azaltılmış olsa bile, kendi kendine sürekli devam etmesine neden olan ciddi bir uç-organ hasarı eşlik eder (Zicha ve ark., 2012). Böbrek hasarı olan veya Anj-II ya da aldosteron gibi antinatriüretik hormonların fazla salgılandığı kişiler, tuza duyarlı kişiler olabilir. Bu durumlarda, tuz alımındaki orta dereceli artışlar bile arter basıncında anlamlı artışlara neden olabilir. Birkaç yıl süren uzun dönem yüksek tuz alımının gerçekten de böbreklerde hasar oluşturabileceği ve sonunda KB'nı daha fazla tuza duyarlı hale getirebileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (Guyton ve Hall, 2013). Hem normal hem de tuz duyarlı sıçanlarda, yüksek tuz tüketimi sonucu böbreklerde oksidatif stres koşulları artmaktadır (Della Penna ve ark., 2014). Yüksek tuz alımı, böbreklerde özellikle oksidatif stres meydana getirerek hasara sebep olabilir. Oluşan

reaktif oksijen türevleri (ROT), renal oksijen kullanımını verimsiz kılarak böbreklerde hipoksik durumun oluşmasına katkıda bulunur. Ayrıca süperoksit anyonlar tübüler NaCl transportunu arttırarak oksidatif stresi arttırır (Della Penna ve ark., 2014). Çalışmamızda yüksek tuz diyetine maruz kalmış gruplarda böbrek hasarı meydana gelmesine rağmen oksidatif stres parametresi olarak bakılan OSİ değeri sofrata tuzu grubu hariç diğer gruplarda azalma göstermiştir. Elde etmiş olduğumuz veri, literatürden farklılık göstermektedir. Elde ettiğimiz bulgularla, sofrata tuzu hariç diğer tuzların antioksidan özelliğine sahip olduğunu söyleyebiliriz.

Albuminüri böbrek hasarının göstergelerinden biridir. Yüksek tuz alımı ile albuminüri arasındaki mekanizma halen net değildir (Aaron ve ark., 2011). Yüksek tuz alımı, esansiyel hipertansiyondaki gibi hiperfiltrasyonu tetikleyerek albuminüriye neden olur (Lambers ve ark., 2012). Birçok çalışmada belirtildiği gibi hiperfiltrasyon böbrek hasarına neden olabilir. Yaptığımız çalışmada idrarda bakılan mikroalbumin düzeyi SKT grubu hariç yüksek tuz diyeti verilen gruplarda istatistiksel olarak artış göstermiştir. Yaptığımız çalışmada böbrek histopatolojisi sonucuna göre, yüksek tuz diyetine maruz kalmış gruplarda böbrek hasarı meydana gelmiştir. Özellikle yüksek Na^+ miktarına sahip olan sofrata tuzu ve deniz tuzu gruplarında hasar skoru diğer gruplara göre daha da fazladır. Düşük Na^+ miktarına sahip olan kaya tuzu verilen hayvanlarda, hem stressiz koşulda hem de stresli koşulda böbrek hasar grade durumu diğer gruplara göre daha az olumsuzluğa sahiptir. Burada dikkat çeken sonuç olarak; SKT grubunda böbrekte grade 1 bulgusu ve istatistiksel olarak artış göstermeyen mikroalbumin düzeyi kaya tuzu kullanımının, stresli koşullar altında dahi böbrek yapısı ve fonksiyonları üzerine daha az olumsuz etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada, yüksek KB'nın; KKH, kalp yetmezliği, inme, periferik arter hastalığı ve böbrek yetersizliği bakımından en önemli risk etmenlerinden biri olduğu tespit edilmiştir (Çakmak ve ark., 2009). Doğu Asya ülkelerinde özellikle de Japonya'da yüksek tuz alımı bilinmektedir. Bu bölgede tuz alımına bağlı olarak oluşan kardiyovasküler mortalite, dünyada en yüksek düzeydedir (Imaizumi ve ark., 2015). Yaptığımız çalışmada kalp histopatolojisi sonucuna göre, yüksek tuz diyetine maruz kalmış gruplarda kalp hasarı meydana

gelmiştir. Sadece tuz diyeti verilen bütün gruplarda kalp hasarı grade bulgusu grade 1 olarak tespit edilmiştir. Ancak stres durumu ile birlikte yüksek tuz diyetine maruz kalan gruplarda grade bulgularında farklılık tespit edilmiştir. Özellikle stres ile birlikte himalaya ve kaya tuzu uygulanan gruplarda grade bulgusu grade 1 iken, S grubu da dâhil diğer 3 grupta grade bulgusu grade 2 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgu, stres koşullarında özellikle daha düşük Na^+ miktarına sahip olan kaya tuzu ve himalaya tuzu tüketilmesinin, kalp sağlığı açısından daha avantajlı olduğunu gösterebilir. Çalışmamızda glukokortikoid olarak bakılan kortikosteron düzeyi, SKT grubu hariç diğer tüm gruplarda kontrol grubuna göre artış göstermiştir. Glukokortikoid reseptörlerinde ve glukokortikoidleri metabolize eden enzimlerde meydana gelen değişiklikler ile hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki vardır. Bu nedenle kronik strese bağlı olarak glukokortikoidlerin yükselmesi, stresin kalp ve damar sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerine neden olur (Bechtold ve ark., 2009). Uyguladığımız kronik stres modeli ile birlikte yüksek tuz diyetine bağlı olarak meydana gelen kalp hasarına, artış gösteren kortikosteron düzeyi sebep olabilir. Bulgularımızda, kalp hasarı sonucunda SKT grubundaki grade 1 bulgusu ve kortikosteronun bu grupta artış göstermemesi bu ilişkiye kanıt olabilir.

Histopatoloji sonuçları bir arada değerlendirildiğinde hem kalp sağlığı hem de böbrek sağlığı açısından kaya tuzu kullanımı diğer tuzlara göre daha avantajlıdır.

Sıçan, köpek, tavuk, tavşan ve şempanze gibi farklı hayvan türleri ile yapılan çalışmalarda, KB'nın düzenlenmesinde tuz alımının önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (He ve MacGregor, 2010). Yapılan bir çalışmada Na^+ alımının azaltılması kontrol edilemeyen hipertansiyonlu bireylerde KB üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (De Keyzer ve ark., 2015). SALTürk çalışmasına göre; her 6 gr/gün tuz alımı SKB'da 5,8 mmHg, DKB'da 3,8 mmHg'lık bir artış meydana getirmektedir (Erdem ve ark., 2010). Yaptığımız çalışmada, tuz verilen grupların tamamında hem SKB hem DKB hem de OKB düzeylerinde artış gözlenmiştir. Özellikle de deniz tuzu verilen grupta hem SKB hemde OKB'nın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artması dikkat çekmiştir. Bu grupta DKB artışının ise anlamlı düzeye yakın olması da ayrıca dikkat çekmiştir. Stres ile beraber tuz uygulaması yapılan gruplardan SKT hariç bütün gruplarda SKB artışı anlamlı düzeyde

bulunmuştur. Stres ile beraber tuz uygulaması yapılan bütün gruplarda DKB'da anlamlı artış gözlenmiştir. Yine bütün gruplarda OKB'da anlamlı düzeyde artışı söz konusudur. Çalışmamızda belirlenen tuz içeriklerine göre daha çok Na⁺ miktarına sahip olan sofr tuzu ve deniz tuzu verilen gruplarda tespit ettiğimiz KB artışı daha fazladır. Özellikle de düşük Na⁺ miktarı tespit ettiğimiz kaya tuzu verilen grupta KB artışının daha az olduğunu gözlemledik. Bu sonuçla beraber KB'nın düzenlenmesinde tuz alımının önemli bir rolü olduğu çalışmamızda da gösterilmiştir.

Tuz alımındaki artış; böbrek anormalliklerin varlığında, kan hacmi ve kardiyak debide artışa neden olmaktadır. Takip eden otheregülatör mekanizmalar, böbrek dışı periferik vasküler direncinde artışa ve bunun sonucunda hipertansiyona sebep olmaktadır (Krziesinski ve Cohen, 2007). Periferik vasküler dirençte meydana gelen bu artış, Na⁺-K⁺ ATPaz'ı bloke eden "oubain" benzeri maddeler üzerinden oluşabilir. Yüksek tuz alımında hipotalamus veya adrenal bezlerden "oubain" benzeri maddeler salgılanmaktadır. Bu maddelerin ilk etkileri Na⁺-K⁺ ATPaz aracılığıyla böbrek sodyum geri emilimini azalttıkları için faydalı görünebilirler. Ancak vasküler düz kas hücrelerindeki Na⁺ pompalarını da inhibe ettiklerinden dolayı hücre içinde Na⁺ miktarında artışa neden olurlar. Bu durumda da Na⁺-Ca²⁺ transportu üzerinden Ca²⁺'un hücre içine girişinde artışa yol açmasıyla vazokonstriksiyon ve KB'nda yükselmeye neden olurlar (Krziesinski ve Cohen, 2007). Çalışmamızda yaptığımız tuz analizi sonucunda elde ettiğimiz tuzların Na⁺ miktarına göre, en fazla Na⁺ miktarına sahip olan sofr tuzu ve deniz tuzu verilen hayvanlarda elde ettiğimiz KB artışı, Na⁺ miktarı az olan kaya tuzu ve himalaya tuzu verilen hayvanlardaki KB artışına göre daha fazladır. KB'nda tespit ettiğimiz bu artış, yukarıda açıklanan mekanizmaya bağlı olarak çalışmamızda verilen diyet Na⁺ miktarına bağlı olabilir. Ayrıca tuz verilen gruplar KB düzeyleri bakımından kendi içinde karşılaştırıldığında, KB artışının, kaya tuzu ve himalaya tuzu gruplarında daha az olması bakımından bu gruplar daha avantajlı olarak ön planda olmaktadır.

Crestani ve ark., (2014) yaptıkları çalışmada, altı hafta süreyle yüksek tuz diyetine maruz kaldıktan sonra hayvanların hiçbirinde hipertansiyon tespit edememişlerdir. Çalışmamızda da, yüksek tuz diyetine maruz bıraktıktan sonra grupların hiçbirinde hipertansiyon tespit edilmemiştir. Çalışmamızda tespit edilen

artmış idrar Na^+ miktarı ve değişmeyen serum Na^+ miktarı, grupların genelinde yüksek tuz diyeti sonucu ratlarda hipertansiyon oluşmamasını açıklayabilir.

RAS, KB'nı ve kanın sıvı dengesini belirleyen faktörlerden biridir (Ferrão ve ark., 2014). Yüksek tuz alımı, indirgenmiş RAAS aktivitesi ile ilişkilidir. Sağlıklı hayvanlarda Na^+ kısıtlanmasının sonucu olarak Anj-II plazma seviyesi artar (Crestani ve ark., 2014). Spontan hipertansif ve DAHL-tuz duyarlı ratlarda, tuzun yüksek tüketimi sonucunda dokularda, örneğin böbrekte, RAAS bileşenlerinin aktivitesinde veya üretiminde artış olabilirken buna karşın plazma seviyelerinde azalma olabilir (Crestani ve ark., 2014). Tuz alımı, sağlıklı hayvanlarda RAS'ı ve Anj-II'nin intrarenal üretimini baskılamaktadır (Sanders, 2004). Çalışmamızda, RAS üyelerinden Anj-I, Anj-II ve ACE parametreleri serum düzeyinde ölçülmüştür. Ölçüm sonuçları ele alındığında, tuz verilen grupların tamamında serum Anj-I ve Anj-II değerleri kontrol grubuna oranla anlamlı olmayan azalma göstermiştir. Serum ACE değerleri ise SHT, SPT ve SKT gruplarında anlamlı azalma göstermiştir. Baktığımız bu parametrelerde azalma görülmesinin sebebi, verilen yüksek tuz miktarına bağlı olabilir. Çünkü tuz alımının artması ekstraselüler sıvı hacminde artışa ve bu da arter basıncında artışa neden olur. Arter basıncındaki meydana gelen artış, böbrek kan akımının yükselmesine neden olarak renin salgılanma hızını oldukça alt seviyelere düşürür. Böylelikle suyun ve tuzun böbreklerden tutulmasını azaltarak ekstraselüler sıvı hacminin ve sonuç olarak arter basıncının normal değere ulaşmasını sağlar. Bu yönüyle RAS, tuz alımında artış olsa bile, arter basıncını normal düzeyde ya da normal düzeye yakın bir düzeyde tutmaya yardımcı olan otomatik bir geribildirim mekanizmasını oluşturur. Tuz alımının normalden daha az olduğu durumda ise tam tersi etkiler oluşur (Guyton ve Hall, 2013). Çalışmamızda da yüksek tuz diyetine bağlı olarak serum Anj-I, Anj-II ve ACE düzeyleri düşüş göstermiş ve KB değerlerinde artış meydana gelmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, literatür bilgisi ile uyumluluk göstermektedir.

Anj-II, böbrek tübüllerinden Na^+ geri emiliminde önemli bir etkiye sahiptir. Na^+ alımı az olduğunda, Anj-II'nin artmış düzeyleri böbreklerden Na^+ geri emilimini uyarır ve böylece büyük Na^+ kayıpları önlenir. Tersisi durumda yani yüksek miktarda Na^+ alımında, Anj-II yapımının azalması böbreklerden büyük miktarlarda Na^+

atılımına olanak sağlar (Guyton ve Hall, 2013). Çalışmamızda, gruplarda anlamlı olmasa da Anj-II miktarlarında azalma vardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz diğer bir sonuçta idrarla birlikte atılan Na^+ miktarındaki artıştır. Çalışmamızda Anj-II miktarında azalma görülmesinin sebebi olarak, yine çalışmamızda elde ettiğimiz artmış idrarla birlikte Na^+ atılımını sağlamak olabilir. Elde edilen bilgiler ile literatür bilgisi uyumludur.

Kaspazlar, apoptozis için çok önemli mediatörlerdir. Bunlar arasında, Caspase-3, birçok önemli hücrel proteinlerin spesifik bölünmesini katalize eden sıklıkla aktif ölüm proteazıdır (Porter ve Jaenicke, 1999). Bcl-XI apoptozisi engelleme fonksiyonunu, ya kaspazların öncül formlarını engelleyerek ya da kaspaz kaskadını aktive eden sitoplazmadaki apoptoz uyarıcı faktör (AIF) ve sitokrom-C gibi faktörlerin mitokondriden salınmasını durdurarak gerçekleştirir (Altunkaynak ve Özbek, 2008). Çalışmamızda grupların genelinde hem *Caspase-3* hem de *Bcl-XI* mRNA ekspresyon değerlerinde değişiklik gözlenmedi. Bu sonucun sebebi olarak, dokuların apoptozis yerine nekroz tarafından hasarlanmasını düşünmekteyiz. Özellikle dokularda histopatolojik olarak tespit ettiğimiz nekrotik yapılar bu düşüncemizi desteklemektedir.

Bilinen en güçlü vazokonstriktör ajan olan ET-1, en çok endotel hücrelerinde bulunur. Bununla birlikte kalp, böbrek, M.S.S. ve arka hipofizde de sentezlenmektedir (Agapitov ve Haynes, 2002). Anj-II, endotel hücrelerinden ET-1 salgılanmasını stimüle eder (Cohuet ve Struijker, 2006). Çalışmamızda; serum ET-1 düzeyleri, kontrol grubuna oranla tüm gruplarda azalmıştır. Çalışmamızda ET-1 miktarının azalma göstermesinin nedeni yine çalışmamızda elde ettiğimiz azalmış Anj-II miktarı olabilir. ET-1 değerlerindeki değişiklik göz önünde bulundurulduğunda; kontrol grubuna göre daha az değişiklik gösteren grup olarak ön plana SKT grubu çıkmaktadır.

Tuz yüklemesi yapılan sıçanlarda medüller ET-1 mRNA artışı ve toplayıcı kanalında ET-1 atılımı natriürez ile ilişkili olarak bulunmuştur (Liu ve ark., 2013). Çalışmamızda SST hariç diğer gruplarda böbrek dokusu ET-1 mRNA düzeylerinde artış meydana gelmiştir. Bu artışın temelinde tespit ettiğimiz artmış natriürez

olabileceğini düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz bulgular literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Genellikle bozulmuş böbrek fonksiyonu olarak tanımlanan serum kreatinin artışı; erkek cinsiyeti, yaşlılık, kalp hasarı hikâyesi, kronik böbrek hasarı, diyabet, anemi ve hipertansiyon ile ilişkilidir (Metra ve ark., 2012). Çalışmamızda kontrol grubuna göre tuz verilen gruplarda anlamlı olmasa da serum kreatinin miktarında artış gözlenmiştir. Gerek böbrek hasarı gerekse de yükselmiş KB serum kreatinin miktarında artmaya sebep olabilir. Ayrıca serum kreatinin artışına sebep olan diğer bir faktör ise ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin uzun süreli böbrek koruyucu etkileridir (Metra ve ark., 2012). Çalışmamızda ACE, Anj-I ve Anj-II serum düzeylerinde azalma görülmüştür. Çalışmamızda yüksek tuz diyetine bağlı olarak KB değerlerinde artış meydana gelmiştir. Yine çalışmamızda artan KB'ni kompanse etmek amacıyla serum Anj-I Anj-II ve ACE değerlerinde azalma meydana gelmiştir. Bu azalma ile birlikte çalışmamızda idrar Na^+ miktarında artış tespit edilmiştir. Çalışmamızda ayrıca yüksek tuz diyeti sonucu oluşan böbrek hasarı tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular çalışmamızda tespit edilen serum kreatinin artışının sebebi olabilir. Elde edilen tüm veriler literatür bilgisi ile uyumluluk göstermektedir.

Hipertansiyonlu bireylerde; LDL, HDL, kolesterol ve trigliserit değerlerinde artış söz konusudur (Durakoğlugil ve ark., 2014). Çalışmamızda bu parametrelerde söz konusu artış tespit edilmemiştir. Çalışmamızda sıçanlarda KB artışına rağmen hipertansiyon meydana gelmemiştir. Bu nedenle LDL, HDL, kolesterol, trigliserit düzeylerinde artış tespit edilmemiştir.

Artmış K^+ konsantrasyonu, damarlarda vazodilatasyona neden olur. Bu etkinin sebebi K^+ iyonlarının düz kas kasılmasını inhibe edici rolüne bağlıdır (Guyton ve Hall, 2013). K^+ iyonları vasküler $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ aktivitesinde artış sağlayarak vasküler gevşeme oluşturmaktadır. Çalışmamızda serum K^+ düzeyi bakımından gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim yoktur. Potasyum tuzu verdiğimiz gruplarda KB düzeylerinde azalma yerine artış tespit ettik. Bu durumun tespit edilmesinin nedeni olarak çalışmamızda elde ettiğimiz değişmeyen serum K^+ miktarı ve buna bağlı olarak oluşmayan gevşeme olabilir.

Genellikle 24 saatlik idrar örneğinin toplanması, Na⁺ alımının değerlendirilmesi için en güvenilir yöntem olarak kabul edilir. Çünkü Na⁺ 'un çoğu idrarla atılır (De Keyzer ve ark., 2015). Crestani ve ark., (2014) yaptıkları çalışmada % 8'lik tuz verilen grupta kontrol grubuna göre idrarla Na⁺ atılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış tespit etmişlerdir. Dünya çapında 10.074 kişinin katılımı ile gerçekleştirilen "INTERSALT" çalışmasında; 24 saatlik idrar Na⁺ atılımındaki her 100 mmol artışın SKB'nı 5-7 mmHg, DKB'nı ise 2-4 mmHg arttırdığı gösterilmiştir (Elliott ve ark., 1996). Çalışmamızda da idrarla beraber atılan Na⁺ miktarı tuz verilen gruplarda artmıştır. Aynı zamanda bu gruplarda KB'da artış göstermiştir. Yaptığımız çalışmada yüksek Na⁺ diyetine bağlı olarak tüm gruplarda K grubuna göre idrar ile Na⁺ atılımında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. Özellikle de daha yüksek Na⁺ miktarına sahip olan sofraya tuzu ve deniz tuzu verilen gruplarda atılım daha da fazladır. Bu artışın sebebi, çalışmamızda elde ettiğimiz RAS elemanlarından Anj-I, Anj-II ve ACE miktarlarındaki düşüş olabilir. Çünkü vücutta artmış Na⁺ konsantrasyonuna bağlı olarak, Anj-I, Anj-II ve ACE miktarlarındaki azalış olması idrarla birlikte Na⁺ atılımını hızlandırmaktadır. Elde ettiğimiz bulgular yukarıda belirtilen literatür sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda elde edilen serum Na⁺ sonucuna göre; ST ve HT gruplarında hariç diğer grupların tamamında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik söz konusu değildir. Bu durumların meydana gelmesinde; çalışmamızda uyguladığımız yüksek tuz diyetine bağlı olarak dolaşımdaki Na⁺ içeriğini korumak amacıyla tespit ettiğimiz idrar Na⁺ miktarındaki artış söz konusu olabilir. Yapılan bir çalışmada yüksek tuz diyetine maruz bırakılan hayvanlarda; idrarla atılan Na⁺ miktarı artarken plazma Na⁺ miktarlarında değişiklik olmadığı gözlenmiştir (Ros'on ve ark., 2011). Çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir. İdrarla atılan Na⁺ miktarı artarken serum Na⁺ değerlerinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Grupların genelinde yüksek tuz diyeti sonucu, artan KB'nı kompanse etme adına devreye giren mekanizmalar (özellikle Anj-I, Anj-II ve ACE azalan miktarı) sonucunda fazla idrar çıkışı ile birlikte artan natriürezis ve bu artışa bağlı olarak serum Na⁺ miktarlarında değişiklik olmaması bu sonuçları elde etmemizin nedenleri olabilir.

Strese maruz bırakılan hayvanlarda hareketlilikte azalma, yeme ve keyif verici davranışlarda azalma, kilo kaybı gibi değişiklikler gözlenir (Willner, 1990). Ayada ve ark., (2015), tarafından yapılan çalışmada stres grubunda kendi kontrolüne göre kilo kaybı anlamlı düzeyde düşüş göstermiştir. Çalışmamızda stres uygulanan gruplarda kendi kontrollerine göre kilo kaybı anlamlı düzeyde değişiklik göstermiştir. Kilo kaybı enerji alımı ve harcanması arasındaki negatif dengeden kaynaklanmaktadır. Hareketsizlik stres modeli sırasında tüp içindeki hayvanlar hipertermik özellik gösterirler ve enerji harcamaları yükselir. Ayrıca stres oluşturulan günlerde hayvanlarda enerji alımı stressiz hayvanlara göre azalma gösterir (Harris ve ark., 2006). Çalışmamızda da stres grubundaki hayvanlarda kilo kaybı meydana gelmesinin sebebi olarak enerji alımındaki bu dengesizlik olabilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgu literatür ile uyumludur.

Stres durumu, HPA aksını uyararak hipotalamusun paraventricüler nükleusundaki hipofizotropik nöronları etkinleştirir. Bu nöronlar kortikotropin serbestleştirici faktör (corticotropin-releasing factor - CRF) gibi salgılatıcı hormonları salgırlar ve bu salgılarını hipofizin bir bölümü olan median eminens'in portal dolaşımına boşaltırlar. Bu salgılatıcı hormonlar ön hipofiz bezine etki ederek adrenokortikotropik hormon salgılanmasını sağlarlar. Bu hormon, adrenal korteksin iç kısmını (zona fasikulata) etkileyerek glukokortikoid hormonların (sıçanlarda kortikosteron, insanlarda kortizol) sentez ve salınımını uyarır (Ulrich-Lai ve ark., 2009). Kronik stres, bazal KB ve glukokortikoidlerin artışı ile ilişkilidir. Glukokortikoid reseptörlerinde ve glukokortikoidleri metabolize eden enzimlerde meydana gelen değişiklikler hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki vardır. Bu nedenle kronik strese bağlı olarak glukokortikoidlerin yükselmesi, stresin kalp ve damar sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerine neden olur (Bechtold ve ark., 2009). Çalışmamızda stres parametresi olarak bakılan serum kortikosteron düzeyi, SKT grubu hariç diğer gruplarda K grubuna göre artış göstermiştir. Uyguladığımız kronik stres modeli ile birlikte yüksek tuz diyetine bağlı olarak yukarıda açıklanan mekanizmaya bağlı olarak artış gösteren kortikosteron düzeyi KB artışına sebep olabilir.

Kronik stres tek başına KB'nı anlamlı düzeyde arttırmaya yeterli olmayabilir. Yapılan bir çalışmada kronik hareketsizlik stresi uygulanan gruptaki hayvanların KB düzeyinde değişiklik meydana gelmemiştir (Ayada ve ark., 2015). Çalışmamızda sadece stres uygulanan grupta hem SKB düzeyi hem de OKB düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış göstermiştir. Stres grubunda DKB düzeyi ise anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Stres ile beraber tuz verilen gruplardan SKT hariç bütün gruplarda SKB artışı anlamlı düzeyde bulunmuştur. Stresle birlikte tuz verilen bütün gruplarda hem DKB hem de OKB anlamlı düzeyde artış söz konusudur. Bu bulgular göstermektedir ki, günümüzde yaşamın bir parçası haline gelen stres durumu ile birlikte bireylerin yüksek tuz tüketimi, KB'nda istatistiksel olarak anlamlı artışlara sebep olabilmektedir.

Ancak burada düşük Na⁺ miktarına sahip olan kaya tuzu verilen sığırcılarda, SKB bulgusunun ve kortikosteron serum düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı artış göstermemesi, diğer tuzlar açısından kaya tuzu kullanımının sağlık açısından daha avantajlı olabileceğini göstermektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

1) Tuz verilen ve stres uygulanan gruplarda kendi kontrollü sonuçlarına göre hayvanlarda kilo kaybı söz konusudur. Bu sonuca göre stres ve yüksek tuz alımı kilo kaybına yol açabilir.

2) Tuzlardaki Na⁺ miktarı göz önünde bulundurulduğunda; en yüksek Na⁺ miktarına sahip olan sofr tuzu ve deniz tuzları KB'nı daha çok arttırmıştır. Düşük Na⁺ miktarına sahip olan kaya tuzu ve himalaya tuzları ise KB'nı daha az arttırmışlardır. Bu durumda kaya tuzu ve himalaya tuzlarının kullanımının KB düzeyleri bakımından sağlık için daha faydalı olduğu ifade edilebilir.

3) Tuz verilen gruplarda, yüksek miktarda tuz alımına bağlı olarak SKB düzeylerinde artış gözlemlenmiştir. Bu artış miktarı özellikle stres uygulaması ile birlikte istatistiksel olarak anlamlılık kazanmıştır. Ancak stres ile beraber kaya tuzu verilen grupta SKB artışı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durumda kaya tuzu kullanımının daha avantajlı olduğunu söyleyebiliriz.

4) Histopatoloji sonuçlarına göre; kaya tuzu kullanımının böbrek ve kalp dokuları üzerinde oluşturduğu hasarın diğer tuzlara göre daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu durumda da kaya tuzu kullanımının sağlık açısından daha faydalı olabileceğini söyleyebiliriz.

5) Sonuç olarak, sağlığımız açısından kaya tuzu kullanımının ön planda tutulması gerektiğini söyleyebiliriz.

ÖZET

Sıçanlarda Farklı Tuzlar ve Stresin Bazı Fizyolojik Parametreler Üzerine Etkisi

Genel Bilgiler: Tuz, yaşam için gerekli besinlerden biridir. Sodyum klorür (NaCl) ekstraselüler sıvı hacmini belirleyen faktördür. Ayrıca kan basıncının düzenlenmesinde görev alır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), tüm dünyada tuz alımının 5gr'ın altında olmasını önermektedir. Yüksek tuz alımı, direkt olarak kan basıncını arttırarak inme, sol ventrikül hipertrofisi ve böbrek hastalıkları üzerine negatif etki eder. Stres, günümüzde yaşamın ayrılmaz bir parçasıdır. Stres durumu, fizyolojik fonksiyonları bozarak birçok hastalığa neden olur. Stres hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları, gastrik ülser, diyabet ve hafıza kaybı gibi birçok hastalığa neden olur. Çalışmamızda, normal ve kronik hareketsizlik stresi oluşturulmuş ratlarda farklı tuz tiplerinin bazı fizyolojik parametreler üzerine etkisini belirlemeyi amaçladık.

Materyal – Metod: 97 adet erkek *Wistar albino* sıçan (3-4 aylık, 250-350gr) 13 gruba ayrılmıştır. Tuzlar gastrik gavaj yoluyla verildi (1 ml/gün). Deney başında ve deney sonunda kan basıncı parametreleri ve vücut ağırlıkları ölçüldü. Tüm deney sonunda mRNA, biyokimyasal ve histopatolojik parametreler incelendi.

Sonuçlar: Tuz verilen ve stres uygulanan gruplarda kan basıncı değerleri artış göstermiştir. Bu gruplarda böbrek ve kalp dokusu hasarları meydana gelmiştir. Anj-I, Anj-II ve ACE değerlerinde azalma meydana gelmiştir.

Tartışma: Çalışmamızda tespit ettiğimiz sonuçlara göre düşük sodyum miktarına sahip olan kaya tuzu ve himalaya tuzu kullanımının sağlık açısından daha faydalı olduğunu söyleyebiliriz. Özellikle de kaya tuzu kullanımının ön planda tutulması gerektiğini belirtebiliriz.

Anahtar kelimeler: Fizyolojik parametreler, hipertansiyon, kan basıncı, kronik hareketsizlik stresi, tuz

SUMMARY

The Effect of Different Salts and Stress on Some Physiological Parameters in Rats

Background: Salt is one of the nutrients necessary for life. Sodium chloride (NaCl) is the factor that determines the extracellular fluid volume. It is also involved in the regulation of blood pressure. The World Health Organization (WHO) suggests that salt intake should be less than 5 grams all over the world. High salt intake directly raises blood pressure which has negative effects on progress of stroke, left ventricular hypertrophy and renal disease. Today, stress is an integral part of the life. Stress causes many diseases such as; hypertension, coronary heart diseases, gastric ulcers, diabetes and memory loss with disrupting of the physiological functions. In our study we aimed to determinate effects of different types of salts on some physiological parameters on normal and chronic restraint stressed rats.

Material and Methods: Ninety seven 3-4 month old *Wistar Albino* male (3-4 months) rats weighing an avarege of 250-350 gr were randomly divided into 13 groups. Salts were given by gastric gavage (1 ml/day). Before and after experimental period, blood pressure parameters and body weights were measured. After experimental period mRNA, biochemical and histopathologic parameters were studied.

Results: Blood pressure increased in salt and stress applied groups. Kidney and heart tissue damages have been occurred and Anj-I, Anj-II and ACE values decreased in the same groups.

Conclusion: According to our results, we can say that to use rock salt and himalayan salt which have low sodium content have more advantages than other salts for health. Especially, we can note that the use of rock salt should be kept in the forefront.

Key words: Physiological parameters, hypertension, blood pressure, chronic restraint stress, salt

KAYNAKLAR

- AARON, K.J., CAMPBELL, R.C., JUDD, S.E., SANDERS, P.W., MUNTNER, P. (2011). Association of dietary sodium and potassium intakes with albuminuria in normal-weight, overweight, and obese participants in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Clin Nutr*, **94**: 1071–1078.
- AGAPITOV, A.V., HAYNES, W.G. (2002). Role of endothelin in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, **3(1)**: 1-15.
- ALTUN, B., ARICI, M., NERGIZOGLU, G., DERICI, U., KARATAN, O., TURGAN, C., SINDEL, S., ERBAY, B., HASANOĞLU, E., CACLAR, S. (2005). Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003 *J Hypertens.*, **23(10)**: 1817-1823.
- ALTUNKAYNAK, B.Z., ÖZBEK, E. (2008). Programlanmış Hücre Ölümü: Apoptoz Nedir? *Tıp Araştırmaları Dergisi*, **6(2)**: 93-104
- ARICI, M., TURGAN, C., ALTUN, B., SINDEL, S., ERBAY, B., DERICI, U., KARATAN, O., ERDEM, Y., HASANOĞLU, E., CAGLAR, S.; TURKISH SOCIETY OF HYPERTENSION AND RENAL DISEASES. (2010). Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *J Hypertens.*, **28(2)**: 240-244.
- AYADA, C., TURGUT, G., TURGUT, S., GUCLU, Z. (2015). The effect of chronic peripheral nesfatin-1 application on blood pressure in normal and chronic restraint stressed rats: related with circulating level of blood pressure regulators. *Gen Physiol Biophys.*, **34(1)**: 81-88.
- BABALIK, E. (2005). Hipertansiyon Patofizyolojisi. *Klinik Gelişim*, **18(2)**: 25-32.
- BECHTOLD, A.G., PATEL, G., HOCHHAUS, G., SCHEUER, D. A. (2009) Chronic blockade of hindbrain glucocorticoid receptors reduces blood pressure responses to novel stress and attenuates adaptation to repeated stres. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, **296**: R1445–R1454.
- BERNE, R.M., LEVY, M., KOEPPEN, B.M., STANTON, B.A. (2008), Fiziyojji. Çeviri: Türk Fiziyojjik Bilimler Derneği, Beşinci Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri
- BHATIA, N., MAITI, P.P., CHOUDHARY, A., TULI, A., MASIH, D., KHAN, M.M.U., ARA, T., JAGGI, A.S. (2011) Animal models in the study of stress: A review. *NSHM Journal of Pharmacy and Healthcare Management*, **2**: 42-50.

- BIBBINS-DOMINGO, K., CHERTOW, G.M., COXSON, P.G., MORAN, A., LIGHTWOOD, J.M., PLETCHER M.J., GOLDMAN L. (2010). Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med.* **362(7)**: 590-599.
- BORLU, M., AŞÇIOĞLU, M., GÜLER, E. (2006). Sıçanlarda Sosyal İzolasyona Bağlı Psikodermatoz Oluşumu. *Sağlık Bilimleri Dergisi* **15(3)**: 168-172,
- BRAUNWALD, E. (2001). Heart disease. Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins. sy:952
- BRUDER-NASCIMENTO, T., CAMPOS, D.H., CICOĞNA, A.C. (2015). Chronic Stress Improves NO- and Ca²⁺ Flux-Dependent Vascular Function: A Pharmacological Study. *Arq Bras Cardiol.* **104(3)**: 226-233.
- CARLSTRÖM, M. (2008). Development of salt-sensitive hypertension in hydronephrosis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 324, Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala. sy:1-77.
- CHAN, C.T., LIEU, M., TOH, B.H., KYAW, T.S., BOBIK, A., SOBEY, C.G., DRUMMOND, G.R. (2014). Antibodies in the Pathogenesis of Hypertension. *Biomed Res Int.* **2014**:504045.
- COHUET G, STRUÏJKER-BOUDER H. (2006). Mechanism of target organ damage caused by hypertension:Therapeutic potential. *Pharmacology&Therapeutics*, **111(1)**: 81–98
- CRESTANI, S., GASPAROTTO JÚNIOR, A., MARQUES, M.C., SULLIVAN, J.C., WEBB, R.C., DA SILVA-SANTOS, J.E. (2014). Enhanced angiotensin-converting enzyme activity and systemic reactivity to angiotensin II in normotensive rats exposed to a high-sodium diet. *Vascul Pharmacol.* **60(2)**: 67-74.
- ÇAKMAK, H.A., ARSLAN, E., ERDİNE, S. (2009). Hipertansiyonda karşılanmamış gereksinimler. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol*, **37 Suppl 7**: 1-4
- ÇELİK, C., ÖZDEMİR, B. (2010). Esansiyel Hipertansiyonda Psikolojik Etmenler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* **2(1)**: 52-65
- DE KEYZER, W., TILLEMANN, K., AMPE, J., DE HENAUW, S., HUYBRECHTS, I. (2015). Effect of sodium restriction on blood pressure of unstable or uncontrolled hypertensive patients in primary care. *Nutr Res Pract.* **9(2)**: 180-185.
- DELLA PENNA, S.L., CAO, G., CARRANZA, A., ZOTTA, E., GORZALCZANY, S., CERRUDO, C.S., RUKAVINA MIKUSIC, N.L., CORREA, A., TRIDA, V., TOBLLI, J.E., ROSÓN, M.I., FERNÁNDEZ, B.E. (2014). Renal overexpression of atrial natriuretic peptide and

hypoxia inducible factor-1 α as adaptive response to a high salt diet. *Biomed Res Int*, **2014**:936978.

DESPOPOULOS, A., SİLBERNAGL, S. Color Atlas of Physiology. 5th Ed., Stuttgart: Thieme, 2003: 148-9.

DURAKOĞLUGİL, M.E., AYAZ, T., KOCAMAN, S.A., KIRBAŞ, A., DURAKOĞLUGİL, T., ERDOĞAN, T., ÇETİN, M., ŞAHİN, O.Z., ÇİÇEK, Y. (2015). The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *Anadolu Kardiyol Derg.* **15(7)**: 577-585.

DURNA ,U. (2006). Üniversite Öğrencilerinin Stres Düzeylerinin Bazı Değişkenler Açısından İncelenmesi. *İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, **20(1)**: 319-343.

ELLIOTT, P., STAMLER, J., NICHOLS, R., DYER, A.R., STAMLER, R., KESTELOOT, H., MARMOT, M. (1996). Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. **312(7041)**: 1249–1253.

ERDEM, Y., ARICI, M., ALTUN, B., TURGAN, C., SINDEL, S., ERBAY, B., DERICI, U., KARATAN, O., HASANOGLU, E., CAGLAR, S. (2010). The relationship between hypertension and salt intake in Turkish population: SALTURK study. *Blood Press.* **19(5)**: 313-318.

ERKEN, H.A., ERKEN, G., GENÇ, O. (2013). Blood Pressure Measurement in Freely Moving Rats by the Tail Cuff Method. *Clinical and Experimental Hypertension*, **35(1)**: 11–15

ESER, M., ŞANLIALP, M., TEPELİ, E., TUFAN, L.Ş., KAFTAN, H.A., SEMERCİ, C.N. (2015) Esansiyel hipertansiyonlu olgularda CHGA geni promotor bölge polimorfizmlerinin araştırılması. *Pamukkale Tıp Dergisi* **8(1)**: 23-30

FERRÃO FM, LARA LS, LOWE J. (2014). Renin-angiotensin system in the kidney: What is new? *World J Nephrol.* **(3)**: 64-76.

FLACK, J.M., ATLAS, S.A., POOL, J.L., WHITE, W.B. (2007). Renin-angiotensin aldosterone system and hypertension: current approaches and future directions. *Journal of Managed Care Pharmacy*, **13(8 Supp B)**: 1-39.

GANONG, W.F. (2015). Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi, 24.baskı. Çeviri Ed: GÖKBEL H. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

GUYTON, A.C., HALL, J.E. (2013). Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 12. Baskı. Çeviri Ed: ÇAĞLAYAN-YEĞEN, B. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

- HACIHASANOĞLU, R. (2009).Hipertansiyonda Tedaviye Uyumu Etkileyen Faktörler. *TAF Prev Med Bull* **8(2)**: 167-172
- HAN, S., CHEN, X., COX, B., YANG, C.L., WU, Y.M., NAES, L., WESTFALL T. (1998) Role of neuropeptide Y in cold stress-induced hypertension. *Peptides*, **19(2)**: 351-358.
- HARRIS, R.B., PALMONDON, J., LESHIN, S., FLATT, W.P., RICHARD, D. (2006): Chronic disruption of body weight but not of stress peptides or receptors in rats exposed to repeated restraint stress. *Horm. Behav.* **49**: 615–625
- HE, F.J., MACGREGOR, G.A. (2008) A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens* **23**: 363-84.
- HE, F.J., MACGREGOR, G.A. (2010). Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. *Prog Cardiovasc Dis.* **52(5)**: 363-382.
- HENDRIKSEN, M.A., VAN RAAIJ, J.M., GELEIJNSE, J.M., BREDA, J., BOSHIJZEN, H.C. (2015). Health gain by salt reduction in europe: a modelling study. *PLoS One.* **10(3)**: e0118873.
- HORITA, S., NAKAMURA, M., SHIRAI, A., YAMAZAKI, O., SATOH, N., SUZUKI, M., SEKI, G. (2014). Regulatory roles of nitric oxide and angiotensin II on renal tubular transport. *World J Nephrol.* **3(4)**: 295-301.
- IMAIZUMI, Y., EGUCHI, K., MURAKAMI, T., ARAKAWA, K., TSUCHIHASHI, T., KARIO, K. (2016). High Salt Intake Is Independently Associated With Hypertensive Target Organ Damage. *J Clin Hypertens (Greenwich).* **18(4)**: 315–321.
- JI, X., XU, H., ZHANG, H., HILLERY, C.A., GAO, H.Q., PRITCHARD KA, J.R. (2014).Anion exchange HPLC isolation of high-density lipoprotein (HDL) and on-line estimation of proinflammatory HDL. *PLoS One.* **9(3)**: e91089.
- CHOBANIAN, A.V., BAKRIS, G.L., BLACK, H.R., CUSHMAN, W.C., GREEN, L.A., IZZO JR, J. L., JONES, D.W., MATERSON, B.J., OPARIL, S., WRIGHT, J.T., ROCCELLA, E.J. (2003). The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama*, **289(19)**: 2560-2571.
- JOUKAR, S., NAJAFIPOUR, H., KHAKSARI, M., SEPEHRI, G., SHAHROKHI, N., DABIR, S., GHOLAMHOSEINIAN, A., HASANZADEH, S. (2010). The effect of saffron consumption on biochemical and histopathological heart indices of rats with myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol.* **10(1)**: 66-71.

- KANELLIS, J., GEORGE, L.B., KUROKAWA, K., JOHNSON, R.J. (2003). Pathogenesis and Clinical Course of Essential Hypertension. In: Johnson RJ, Feehally J (Eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Spain: Mosby sy.477-88.
- KEARNEY, P.M., WHELTON, M., REYNOLDS, K., MUNTNER, P., WHELTON, P.K., HE, J. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, **365(9455)**: 217-223.
- KIM, J.M., KIM, T.H., LEE, H.H., LEE, S.H., WANG, T. (2014). Postmenopausal hypertension and sodium sensitivity. *J Menopausal Med.* **20(1)**: 1-6.
- KINLEIN, S.A., WILSON, C.D., KARATSOREOS, I.N. (2015). Dysregulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis function contributes to altered endocrine and neurobehavioral responses to acute stress. *Front Psychiatry*. **6**: 31
- KOCAK, C., KOCAK, F.E., AKCILAR, R., ISIKLAR, O.O., KOCAK, H., BAYAT, Z., SIMSEK, H., TASER, F., ALTUNTAS, I. (2016).Molecular and biochemical evidence on the protective effects of embelin and carnosic acid in isoproterenol-induced acute myocardial injury in rats. *Life Sci.* **147**: 15-23.
- KOCATÜRK, P.A. (2000). Strese cevap. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, **53(1)**: 49-56.
- KRZESINSKI, J.M., COHEN, E.P. (2007). Salt, the kidneys, and arterial hypertension. *Acta Clin Belg.* **62(5)**: 348-357.
- KUMAR, V., COTRAN, R.S., ROBBINS, S.L. (2003). Robbins Temel Patoloji. Çeviri ed: ÇEVİKBAŞ, U. 7.Edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul.
- LAMBERS HEERSPINK, H.J., NAVIS, G., RITZ, E. (2012). Salt intake in kidney disease--a missed therapeutic opportunity? *Nephrol Dial Transplant.* **27(9)**: 3435-3442.
- LI, X.Y., CAI, X.L., BIAN, P.D., HU, L.R.. (2012). High salt intake and stroke: meta-analysis of the epidemiologic evidence. *CNS Neurosci. Ther.* **18**: 691–701.
- LIU, Z., PENG, J., LU, F., ZHAO, Y., WANG, S., SUN, S., ZHANG, H., DIAO, Y. (2013). Salt loading and potassium supplementation: effects on ambulatory arterial stiffness index and endothelin-1 levels in normotensive and mild hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. **15(7)**: 485-496.
- MANCIA, G., FAGARD, R., NARKIEWICZ, K., REDÓN, J., ZANCHETTI, A., BOHM, M., CHRISTIAENS, T., CIFKOVA, R., DE BACKER, G., DOMINICZAK, A., GALDERISI, M., GROBBEE, D.E., JAARSMA, T., KIRCHHOF, P., KJELDSSEN, S.E., LAURENT, S., MANOLIS, A.J., NILSSON, P.M., RUILOPE, L.M., SCHMIEDER, R.E., SIRNES, P.A.,

- SLEIGHT, P., VIIGIMAA, M., WAEBER, B., ZANNAD, F.; TASK FORCE MEMBERS. (2014). Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* **23(1)**: 3-16.
- MANCIA, G., DE BACKER, G., DOMINICZAK, A., CIFKOVA, R., FAGARD, R., GERMANO, G., GRASSI, G., HEAGERTY, A.M., KJELDSSEN, S.E., LAURENT, S., NARKIEWICZ, K., RUILOPE, L., RYNKIEWICZ, A., SCHMIEDER, R.E., BOUDIER, H.A., ZANCHETTI, A., VAHANIAN, A., CAMM, J., DE CATERINA, R., DEAN, V., DICKSTEIN, K., FILIPPATOS, G., FUNCK-BRENTANO, C., HELLEMANS, I., KRISTENSEN, S.D., MCGREGOR, K., SECHTEM, U., SILBER, S., TENDERA, M., WIDIMSKY, P., ZAMORANO, J.L., ERDINE, S., KIEWSKI, W., AGABITI-ROSEI, E., AMBROSIONI, E., LINDHOLM, L.H., VIIGIMAA, M., ADAMOPOULOS, S., AGABITI-ROSEI, E., AMBROSIONI, E., BERTOMEU, V., CLEMENT, D., ERDINE, S., FARSANG, C., GAITA, D., LIP, G., MALLION, J.M., MANOLIS, A.J., NILSSON, P.M., O'BRIEN, E., PONIKOWSKI, P., REDON, J., RUSCHITZKA, F., TAMARGO, J., VAN ZWIETEN, P., WAEBER, B., WILLIAMS, B.; MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION; EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. (2007). Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J hypertens*, **25(6)**: 1105-1187.
- MCEWEN BRUCE, S. (2007) .Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiol Rev.*, **87**: 873–904.
- METRA, M., COTTER, G., GHEORGHIADE, M., DEI CAS, L., VOORS, A.A. (2012) The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J.* **33(17)**: 2135-2142.
- MOHAN, S., CAMPBELL, N.R. (2009). Salt and high blood pressure. *Clin Sci*, **117**: 1-11.
- PAGE, L.B., DAMON, A., MOELLERING JR, R.C. (1974) Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation* **49**: 1132-1146.
- PATEL, S.K., VELKOSKA, E., FREEMAN, M., WAI, B., LANCEFIELD, T.F., BURRELL, L.M. (2014). From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Front Physiol*, **5**: 227.
- PORTER, A. G., & JÄNICKE, R. U. (1999). Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell death and differentiation*, **6(2)**: 99-104.

- ROSÓN, M.I., DELLA PENNA, S.L., CAO, G., GORZALCZANY, S., PANDOLFO, M., CERRUDO, C FERNÁNDEZ BE, TOBLLI, J. E. (2011). High-sodium diet promotes a profibrogenic reaction in normal rat kidneys: effects of Tempol administration. *J Nephrol*, **24(1)**: 119-127.
- SAĞLAM, K., YILMAZ, M. I., SÖNMEZ, A., BAYKAL, Y., KOÇAR, D. H. (2003). Primer hipertansiyon. GATA Basımevi. İstanbul.
- SANDERS, P.W. (2004). Salt intake, endothelial cell signaling, and progression of kidney disease. *Hypertension*. **43(2)**: 142-146.
- SCHEUER, D.A. (2010). Regulation of the stress response in rats by central actions of glucocorticoids. *Exp Physiol.*, **95(1)**: 26-31.
- SCHEUER, D.A., BECHTOLD, A.G., VERNON, K.A. (2007) Chronic activation of dorsal hindbrain corticosteroid receptors augments the arterial pressure response to acute stress. *Hypertension*, **49(1)**: 127-133.
- SCHRIER, R.W. (Çeviri:Süleymanlar G). (2000). Nefroloji el kitabı. Ankara: Güneş Kitabevi. Sy 238-239.
- STRAZZULLO, P., D'ELIA, L., KANDALA, N.B., CAPPuccio, F.P., (2009). Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *Br.Med.J.* **339**: b4567.
- SUMIYOSHI, M., KITAZATO, K. T., YAGI, K., MIYAMOTO, T., KURASHIKI, Y., MATSUSHITA, N., KINOCHI, T., KUWAYAMA, K., SATOMI, J., NAGAHIRO, S. (2015). The accumulation of brain water-free sodium is associated with ischemic damage independent of the blood pressure in female rats. *Brain research*, **1616**: 37-44.
- TROMPETOR, R. (2008). Renal physiology and renal failure. In: Thomas DFM, Duffy PG, Rickwood AMK, Eds. Essentials of Paediatric Urology. 2nd Ed., London: Informa UK Ltd, 15-24.
- ULRICH-LAI, Y.M., HERMAN, J.P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci.* **10(6)**: 397-409.
- VOLLMER, W. M., SACKS, F. M., ARD, J., APPEL, L. J., BRAY, G. A., SIMONS-MORTON, D. G., CONLIN, P.R., SVETKEY, L.P., ERLINGER, T.P., MOORE, T.J., KARANJA, N. (2001). Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Annals of internal medicine*, **135(12)**: 1019-1028.
- WALKER, L.M., WALKER, P.D., IMAM, S.Z., ALI, S.F., MAYEUX, P.R. (2000). Evidence for Peroxynitrite Formation in Renal Ischemia-Reperfusion Injury: Studies with the Inducible

Nitric Oxide Synthase Inhibitorl-N 6-(1-Iminoethyl) lysine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **295(1)**: 417-422.

WILLNER, P. (1990).Animal models of depression: an overview. *Pharmac Ther*, **45**: 425-455.

ZICHA, J., DOBESOVA, Z., VOKURKOVÁ, M., RAUCHOVÁ, H., HOJNÁ, S., KADLECOVA, M
BEHULIAK M, VANĚČKOVÁ I, KUNES, J. (2012). Age-dependent salt hypertension in
Dahl rats: fifty years of research. *Physiological Research*, **61**: S35.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Hasan ŞİMŞEK

Doğum Yeri ve Tarihi: Nusaybin / 10.10.1986

Yabancı Dil: İngilizce / ÜDS Puanı: 61,25

Öğrenim Durumu:

2005-2009: Gaziantep Üniversitesi / Fen Edebiyat Fakültesi / Biyoloji

2010-2012: Gaziantep Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Fizyoloji Yüksek Lisans Programı

Katıldığı Bilimsel Kurs ve Eğitimler:

- | | |
|---|------------------|
| 1. Klinik Araştırmalar ve Etik Kurullara Başvuru İlkeleri | 19-20 Kasım 2015 |
| 2. Sıçanlarda EMG, EEG ve EKG Kaydı (Temel Elektrofizyoloji Uygulamaları) Kursu | 10 Eylül 2013 |
| 3. Deney Hayvanlarında Cerrahi Yöntemle Telemetrik Veri Kaydı ve Tam Otomatik Davranış Sistemi ile Davranış Kaydı | 8-9 Nisan 2013 |
| 4. Oksidatif Stres, DNA Hasarı, DNA Onarımı ve Hastalıklarla İlişkisi | 22-25 Mayıs 2012 |

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

1. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği