T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KAROTİS SİNÜS BARORESEPTÖRLERİNİN KRONİK UYARILMASININ ARTER BASINCI ÜZERİNE ETKİSİNİN MATEMATİK MODEL KULLANILARAK ANALİZİ

SİBEL CAYMAZ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATİH KARAASLAN

MEDİKAL MODELLEME VE SİMÜLASYON ANA BİLİM DALI
MEDİKAL MODELLEME VE SİMÜLASYON YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
TEMMUZ/2024

İTHAF

“Her zaman beni destekleyip yanımda olan Ailem’e ithaf ediyorum.”

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Modelleme ve Simülasyon Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladığım tarihten itibaren sabırlarını ve tecrübelerini aktarmayı eksik etmeyip sonsuz destek olan değerli tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Fatih KARAASLAN' a,

Hayatımın her anında hiçbir zaman desteğini esirgemeyip hep arkamda olan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
ÖZET 1
ABSTRACT 2
1. GİRİŞ VE AMAÇ 3
1.1. FİZYOLOJİK BİLGİLER 3
1.2. KAN AKIMININ DÜZENLENMESİ – OTOREGÜLASYON 3
2. GENEL BİLGİLER 5
2.1. KAN BASINCININ DÜZENLENMESİ - SİNİR SİSTEMİ 5
2.1.1. Somatik Sinir Sistemi 5
2.1.2. Otonom Sinir Sistemi 6
2.2. KAN BASINCININ DÜZENLENMESİ - BÖBREKLER 6
2.2.1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Hormonları 7
2.2.2. Antidiüretik Hormon 8
2.2.3. Atriyal Natriüreretik Peptid Hormonu 8
2.2.4. Baroreseptör Refleks 8
2.2.5. Böbrek Sempatik Sinirlerinin Uyarılması 9
3. GEREÇ VE YÖNTEM 10
3.1. MATEMATİK MODEL 10
3.1.1. Runge-Kutta 4 Sayısal Yöntemi 11
3.1.2. Matematik Modele Ait Bloklar ve Denklemler 11
4. BULGULAR 31
4.1. MODEL SONUÇLARININ TEST EDİLMESİ 31
4.1.1. Sodyum Alımının Etkileri 31
4.1.2. Bir Hafta Boyunca Karotis Baroreseptörlerinin Uyarılmasının Etkisi 36
4.1.3. Üç Hafta Boyunca Karotis Baroreseptörlerinin Uyarılmasının Etkisi 41
4.1.4. İki Hafta Boyunca Karotis Baroreseptörlerinin Uyarılmasının Etkisi 45
4.1.5. Karotis Baroreseptörlerinin Uyarılmasında Böbrekten Sodyum Atılımının Azalmasını Açıklamak İçin Yapılan Simülasyonlar 49
5. TARTIŞMA 53

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 59
KAYNAKLAR 60

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3.1: Modele ait semboller, değişkenler ve normal değerleri 26

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1: Modelin blok diyagramı. Düz oklar aynı yönde etkiyi, noktalı oklar ise zıt yönlü etkiyi göstermektedir. 12

Şekil 3.2: Böbrek blok diyagramı. Düz oklar aynı yönde etkiyi, noktalı oklar ise zıt yönlü etkiyi göstermektedir. 13

Şekil 4.1: Modelin, He ve ark. deneysel çalışma sonuçları (29) ile test edilmesi. Sodyum Alımı ilk 5 gün normal değerinin %208'ine çıkarıldığın sonraki 5 gün normal değerinin %13'üne indirildiğinde; A: Sodyum Alımı, B: Renin Konsantrasyonu, C: Plazma Aldosteron Konsantrasyonu, D: Plazma Sodyum Konsantrasyonu, E: ADH Konsantrasyonu, F: Su İçimi, G: Glomerüler Filtrasyon Hızı, H: Filtrelenen Sodyum, I: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, J: Makula Densa Sodyum Debisi, K: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, L: Afferent Arteriyoler Direnç, M: Efferent Arteriyoler Direnç, N: Renin Sekresyonu, O: Anjiyotensin Konsantrasyonu, P: Distal Tübül Sodyum Geri Emilimi, R: Toplayıcı Kanal Sodyum Geri Emilimi, S: İdrar Sodyum Debisi, T: Tübüler Su Geri Emilimi, U: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, V: Kan Hacmi, X: Ortalama Arter Basıncı, Y: Kardiyak Debi, Z: Toplam Periferal Direnç, W.1: Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, W.2: Sodyum Balansı. (—) Düz çizgiler model sonuçlarını, (•) noktalar deneysel sonuçları gösterir. 33

Şekil 4.2: Modelin, Lohmeier ve ark. deneysel çalışma sonuçlarıyla (32) test edilmesi. Böbrek sempatik sinir aktivitesi ve baroreseptör aktivite 7 gün boyunca %40 azaltıldığında, A: Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, B: Baroreseptör Aktivite, C: Ortalama Arter Basıncı, D: İdrar Sodyum Debisi, E: Renin Konsantrasyonu, F: ADH Konsantrasyonu, G: Glomerüler Hidrostatik Basınç, H: Glomerüler Filtrasyon Hızı, I: Filtrelenen Sodyum, J: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, K: Makula Densa Sodyum Debisi, L: Afferent Arteriyoler Direnç, M: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, N: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, O: Kan Hacmi, P: Toplam Periferal Direnç, R: Tübüler Su Geri Emilim Hızı, S: İdrar Debisi, T: Sodyum Balansı. (—) Düz çizgiler model sonuçlarını, sütunlar deneysel sonuçları gösterir. 38

Şekil 4.3: Modelin Lohmeier ve ark. deneysel çalışma sonuçları (36) ile test edilmesi. Böbrek sempatik sinir aktivitesi ve baroreseptör aktivite 21 gün boyunca %40 azaltıldığında, A: Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, B: Baroreseptör Aktivite, C: Ortalama Arter Basıncı, D: Renin Konsantrasyonu, E: ADH Konsantrasyonu, F: Glomerüler Hidrostatik Basınç, G:

Glomerüler Filtrasyon Hızı, H: Filtrelenen Sodyum, I: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, J: Makula Densa Sodyum Debisi, K: Afferent Arteriyoler Direnç, L: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, M: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, N: Kan Hacmi, O: Toplam Periferal Direnç, P: Tübüler Su Geri Emilim Hızı, R: İdrar Debisi, S: İdrar Sodyum Debisi, T: Sodyum Balansı. (—) Düz çizgiler model sonuçlarını, sütunlar deneysel sonuçları gösterir. 42

Şekil 4.4: Modelin Iliescu ve ark. deneysel çalışma sonuçları ile (40) test edilmesi. Böbrek sempatik sinir aktivitesi ve baroreseptör aktivite 21 gün boyunca %35 azaltıldığında, A:Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, B: Baroreseptör Aktivite, C: Ortalama Arter Basıncı, D: Glomerüler Filtrasyon Hızı, E: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, F: ADH Konsantrasyonu, G: Glomerüler Hidrostatik Basınç, H: Filtrelenen Sodyum, I: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, J: Makula Densa Sodyum Debisi, K: Afferent Arteriyoler Direnç, L: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, M: Kan Hacmi, N: Toplam Periferal Direnç, O: Renin Konsantrasyonu, P: Tübüler Su Geri Emilim Hızı, R: İdrar Debisi, S: İdrar Sodyum Debisi, T: Sodyum Balansı. (—) Düz çizgiler model sonuçlarını, sütunlar deneysel sonuçları gösterir. 46

Şekil 4.5: Normal sodyum alımında yalnızca böbrek sempatik sinir aktivitesi %30 azaltıldığında, yalnızca baroreseptör aktivite %30 azaltıldığında ve hem BSSA ve hem BA %30 azaltıldığında, A: Sodyum Alımı, B: Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, C: Baroreseptör Aktivite, D: Toplam Periferal Direnç, E: Ortalama Arter Basıncı, F: Glomerüler Hidrostatik Basınç, G: Net Filtrasyon Basıncı, H: Glomerüler Filtrasyon Hızı, I: Filtrelenen Sodyum, J: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, K: Makula Densa Sodyum Debisi, L: Renin Konsantrasyonu, M: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, N: Afferent Arteriyoler Direnç, O: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, P: Kan Hacmi, R: Toplam Sodyum Geri Emilimi, S: Vücut Toplam Sodyum Miktarı, T: İdrar Sodyum Debisi, U: Sodyum Balansı. 50

KAROTİS SİNÜS BARORESEPTÖRLERİNİN KRONİK UYARILMASININ ARTER BASINCI ÜZERİNE ETKİSİNİN MATEMATİK MODEL KULLANILARAK ANALİZİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı karotis sinüs baroreseptörlerinin elektriksel uyarılmasının arter basıncı üzerine etkisinin uzun dönemli matematik model kullanılarak analiz edilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmanın hazırlanmasında bilgisayar ortamında, Matlab/Simulink kullanılarak çalıştırılan uzun dönemli dolaşım sistemi matematik modeli kullanılmıştır.

Bulgular: Modelde, karotis baroreseptörleri uyarılmasında, deneysel çalışmalara benzer şekilde arter kan basıncının, böbrekten atılan sodyum miktarının ve glomerüler filtrasyon hızının azaldığı, hücre dışı sıvı hacminin arttığı ve birkaç gün içinde sodyum balansının sağlandığı gözlenmiştir.

Sonuç: Modele göre böbrek sempatik sinir aktivitesi azaldığı halde idrar sodyum debisinin de azalmasının sebebi glomerüler filtrasyon hızının düşmesidir.

Anahtar Kelimeler: Arter Basıncı, Baroreseptörler, Matematik Model, Simülasyon

ANALYSIS OF THE EFFECT OF CHRONIC STIMULATION OF CAROTID SINUS BARORECEPTOR ON ARTERIAL PRESSURE BY USING A MATHEMATICAL MODEL

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to analyze the effect of electrical stimulation of carotid sinus baroreceptors on arterial pressure using a long-term mathematical model.

Materials and Methods: In the preparation of this study, a long-term mathematical model was implemented on the computer in the Matlab/Simulink simulation environment.

Results: In the model, it was observed that, similar to the experimental studies, when the stimulation of carotid baroreceptors, the arterial blood pressure, the amount of urinary sodium excretion from the kidney and glomerular filtration rate decreased, the extracellular fluid volume increased and the sodium balance was achieved within a few days.

Conclusion: According to the model, in spite of the decline in renal sympathetic nerve activity, the urinary sodium flow decreases because of the decrease in the glomerular filtration rate.

Key Words: Arterial Pressure, Baroreceptors, Mathematical Model, Simulation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan vücudunda kan basıncının düzenlenmesinde farklı fizyolojik kontrol mekanizmaları rol oynamaktadır. Kısa süreli etki baroreseptörler aracılığı ile refleks olarak saniyeler, dakikalar içerisinde oluşur. Orta süreli etki ise renin, anjiyotensin, aldosteron sayesinde saatler içerisinde gerçekleşir. Uzun dönemli etki böbreklerin kendisi aracılığı ile, yani idrar debisinin değiştirilmesi ile günler, haftalar içinde olmaktadır (1).

Karotis sinüs baroreseptörlerinin elektriksel olarak uyarılmasıyla kan basıncının azaldığını gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur, ancak bunun gerçekleşmesini sağlayan mekanizmalar tam olarak tanımlanmamıştır. Bu çalışmada, karotis sinüs baroreseptörlerinin elektriksel olarak uyarılmasının arter basıncı üzerine etkisini, dolaşım sisteminin uzun dönemli matematik modeli kullanarak analiz etmek amaçlanmıştır.

1.1. FİZYOLOJİK BİLGİLER

İnsan vücudunda tüm organ ve dokuların iç çevrede yaklaşık olarak sabit koşullarının sürdürülmesi, yani homeostaz amaçlanmaktadır. Bu kapsamda iyonların, besin maddelerinin ve bazı bileşenlerin belirli konsantrasyonlarda tutulması, artık ürünlerin ve bazı bileşenlerin uzaklaştırılması sinirsel, hormonal veya yerel kontrol mekanizmaları ile kontrol edilmektedir. Organların homeostasizi sağlaması amacıyla sinir sistemi ve endokrin sistem birlikte çalışırlar. Sinir sistemi etkisini hızlı ve kısa süreli olarak gösterirken endokrin sistem daha yavaş ve uzun süreli olarak gösterir. Dolaşım, boşaltım, arter basıncı, sindirim sistemi hareketliliği, terleme vb. fizyolojik olayların çoğu otonom sinir sistemi tarafından denetlenerek kontrol edilir. Arter basıncı azaldığında arttırmaya, arttığında ise azaltmaya yönelik mekanizmaların devreye girmesi de insan vücudundaki bu dengeyi sağlamaya yönelik sistemlerdendir (1,2).

1.2. KAN AKIMININ DÜZENLENMESİ – OTOREGÜLASYON

Otoregülasyon kan akımının düzenlenmesidir. Vücutta tüm dokular ihtiyaçlarını karşılarken kan akımını lokal olarak düzenlerler. Eğer dokuya gelen kan akımı dokunun ihtiyacından fazla ise kan akımı vazokonstriksiyon ile lokal olarak azaltılır. Eğer dokuya gelen kan akımı dokunun ihtiyacından az ise vazodilatasyon ile kan akımı lokal olarak arttırılır (3).

Otoregülasyon tüm vücutta da meydana gelebilir. Deneylerde kan hacmini arttırarak oluşturulan hipertansiyonda, kardiyak debide (1 dk içinde kalbin attığı kan miktarı) artış gözlenmiştir. Artan kardiyak debinin kan basıncını arttırıcı etkisi ilk birkaç saatte fazla değildir. Fakat saatler geçtikçe kan basıncının yükselmesi devam eder. Bunun sebebi otoregülasyon sayesinde arter direncinin artmasıdır. Bu kısa dönemli otoregülasyondur. Eğer aşırı kan akımı günler, haftalar veya aylarca devam ederse otoregülasyon etkisi de artmaya devam eder. Bu durum vazokonstriksiyonun yanı sıra arter duvarında meydana gelen yapısal değişiklik ile de arter direncinin artması şeklinde gerçekleşir. Bu uzun dönemli otoregülasyondur (3).

Otoregülasyonda kan akımı yalnızca vazokonstriksiyon ya da vazodilatasyonla değil, damar sayısını arttırarak ya da azaltarak da gerçekleşir (3).

2. GENEL BİLGİLER

Kan basıncının düzenlenmesinde sinir sistemi, hormonlar ve böbreklerin kendisi etkilidir. Bu düzenlemede başlıca 3 mekanizma çalışır. Arter basıncının düzenlenmesi uzun dönemde böbreklerin kendisi aracılığıyla, orta süreli dönemde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemiyle, kısa süreli dönemde baroreseptörler aracılığı ile refleks olarak oluşur (1,2).

2.1. KAN BASINCININ DÜZENLENMESİ - SİNİR SİSTEMİ

Sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ve çevresel (periferik) sinir sistemi olarak ikiye ayrılır. Merkezi sinir sistemine periferik sinirler ile iletilen bilgi, iletilen alanlarda işlenerek merkezi sinir sistemi tarafından gerekli işlevler yerine getirilir. Bu iletişim sinir sisteminin en küçük işlevsel birimi olan nöronlar sayesinde gerçekleşir. Bir nöronun diğer nörona bağlantı noktası olan sinapslar sinyalin yönünü belirleyerek iletilmesini sağlarlar. Sinapslar elektriksel ve kimyasal olmak üzere başlıca iki tiptir. Merkezi sinir sisteminde çoğunlukla bir nöronun son ucunda, nörotransmitter adı verilen asetilkolin, epinefrin ve norepinefrin gibi kimyasal bir maddeyi sinaptik boşluğa salgılayarak iletim yapan kimyasal sinapslar bulunur. Elektriksel sinapslarda bu iletim komşu hücreler arasında iyon hareketine olanak sağlayan bağlantılarla gerçekleşir (1,2).

Periferik sinir sistemi beyin ve omurilik dışındaki sinirleri kapsar. Bu sinirler merkezi sinir sistemi ile duyu organları, kaslar, organlar arasındaki bağlantıyı sağlar. 12 çift kafa (kraniyel) 31 çift omuriliğe bağlanan spinal sinirler olmak üzere toplam 43 çift sinir bulunur. Çevreden merkeze afferent sinir lifleri ile, merkezden çevreye efferent sinir lifleri ile iletim sağlanır. Periferik sinir sistemi; otonom sinir sistemi ve somatik sinir sistemi olarak ikiye ayrılır (1,2).

2.1.1. Somatik Sinir Sistemi

Merkezi sinir sistemine duyusal bilgileri ileterek iskelet kaslarını harekete geçirir (1,2).

2.1.2. Otonom Sinir Sistemi

Omurilik, beyin sapı ve hipotalamusta yer alan merkezler tarafından gönderilen sinyaller diğer doku ve organlara efferent sinir lifleri ile sempatik ve parasempatik yolla iletilir. Parasempatik sinir liflerinin çoğu asetilkolin, sempatik sinir liflerinin çoğu noradrenalin salgılayarak organlar üzerinde farklı, çoğunlukla zıt etkiler gösterirler. Örneğin sempatik uyaranlar kalbin etkinliğini, kalp kası kuvvetini, nabzı arttırırken parasempatik uyaranlar azaltırlar. Böbreklerde sempatik uyaranlar renin salgısında artış, idrar çıkışında azalma gibi etkilere sebep olurlar (1,2).

2.2. KAN BASINCININ DÜZENLENMESİ - BÖBREKLER

Böbrekler 11. torakal vertebra ile 3. lomber vertebra arasında bulunan koyu kırmızı renkli, kuru fasulye tanesine benzer şekilde olan organımızdır. Vücudumuzda böbreklere gelen kan akımı beyine gidenden yaklaşık 7 (yedi) kat fazla olup yaklaşık 1100 ml/dk veya kalp debisinin % 22'si kadardır. Bu kan akımı diğer dokularda da olduğu gibi besin maddelerini böbreğe taşıyarak metabolik artıkların böbrekten uzaklaştırılmasını sağlar (1,2).

Böbrekler insan vücudunda sıvı-elektrolit ve asit-baz dengelerini korumaya çalışırlar, bazı hormonları kana verirler. Böbrekler bu amaçla metabolizma artıklarını kandan ayırarak idrarı meydana getirirler. Her böbrekte idrar oluşturmaya yarayan nefron adlı işlevsel birimler mevcuttur. Her bir nefronda glomerül, Bowman kapsülü, tübüllere ve glomerüle kan getiren afferent ve glomerülden kan götüren efferent damar bulunur. Afferent arteriyoller nefrona süzülmek üzere kan getirir. Günde yaklaşık 180 litre kadar sıvı bu şekilde böbreklerde glomerüle filtre edilir. Afferent arteriyol, glomerül içinde küçük kılcal damarlara ayrılır. Afferent arteriyol ile gelen bu kan kapiller duvarında yer alan porlardan geçerek böbrek tübüllerine girer ve sırayla proksimal tübül- Henle kıvrımı-distal tübül -birleştirici tübül-kortikal toplayıcı tübül bölgelerinden geçer (1,2).

Böbrek tübüllerinden filtre edilen sıvının yaklaşık %98'i geri emilir; bu geri emilim böbrek tübüllerinde gerçekleşerek sonunda idrar meydana gelmiş olur. Böylece oluşan idrar, böbrek pelvisine boşalır. Böbrek tübüllerinde geri emilim sonrası idrarla atılma;

"İdrarla Atılma= Glomerüler Filtrasyon-Tübül Geri Emilimi+Tübül sekresyonu" şeklinde gerçekleşir. Bu süreçte Na, Cl gibi bazı iyonların geri emilim ve atılımları düzenlenir (1,2).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) glomerüler hidrostatik basınç, glomerüler onkotik basınç, Bowman kapsülü hidrostatik basınç ve glomerüler filtrasyon katsayısına bağlı olarak hesaplanır. Bunun yanı sıra, GFH'yi böbrek kan akımı, böbrek sempatik sinir aktivitesi, arter basıncı ve bazı hormonlar etkiler (1,2).

Arter basıncındaki değişikliklere karşın GFH ve böbrek kan akımının belirli sabit bir seviyede tutulması otoregülasyon olarak tanımlanır. Bunun amacı, kan basıncı değişikliklerine karşın diğer doku ve organlara oksijen ve besinlerin getirilmesinin ve metabolizma artıklarının uzaklaştırılmasının normal düzeyde tutulmasıdır. Böbreklerde GFH'yi sabit tutarak su ve madde atılımlarının kontrolünü gerçekleştirmek amacıyla tübüllerde yer alan makula densa bölgesinde NaCl değişikliklerini algılayarak böbrek arteriyoler direnci ile bağlantı kuran bir düzenleme sistemi mevcuttur. Buradaki temel amaç distal tübüle ulaşan sodyum miktarını sabit tutmaktır (1,2).

Arter basıncı azaldığında, makula densada NaCl yoğunluğu azaldığında, azalan GFH'yi iki farklı şekilde arttıracak etkiler oluşur:

a) Afferent arteriyol direnci azalır, glomerüler hidrostatik basınç ve GFH artar,

b) Özelleşmiş jukstaglomerüler hücreler renin salgısını artarak reninden anjiyotensin II yapılır, efferent arteriyol direnci arttırılır ve böylece glomerüler hidrostatik basınç ve GFH artar (1,2).

2.2.1. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Hormonları

Kan sodyum konsantrasyonu arttığında böbrek tübüllerinden su ve sodyum geri emilimini azaltmak üzere, böbrekten renin ve böbrek üstü bezinden aldosteron hormonu salınımı azalır. Kan sodyum konsantrasyonu azaldığında ise böbreklerden renin salınımı artar. Salınan renin, anjiyotensin II formuyla böbreklerde su ve sodyumun kana geri emilimini arttırarak (doğrudan Henle kulbu, distal ve toplayıcı tübülde sodyum geri emilimini uyararak), ayrıca vücut damarlarında ve efferent arteriyolde vazokonstriksiyon etkileri ve böbrek üstü bezinden salgılanan aldosteron hormonu aracılığıyla tübüllerde su

ve sodyumun geri emilimini arttırak kan basıncının normale dönmesine yönelik bir etki yaratır (1,2, 4-6).

2.2.2. Antidiüretik Hormon

Antidiüretik hormon (ADH); idrar su atılma hızını kontrol ederek plazma osmolaritesinin düzenlenmesine yardım eder. Kelime anlamı olarak "idrarı tutan" anlamına gelmektedir.

Kanda Na^+, K^+, Cl^-, protein, aminoasit gibi partiküllerin konsantrasyonu kanın osmolaritesi olarak ifade edilir. Hipotalamusta bulunan osmoreseptörler kanın osmolaritesini ölçer:

a) Osmolarite artmışsa hipofiz bezinden ADH salınımı artar, ADH arttıkça böbreklerden suyun geri emilimi artar.

b) Osmolarite azalmışsa hipofiz bezinden ADH salınımı azalır, ADH azaldıkça böbreklerden suyun geri emilimi azalır.

Böylece ADH kanın osmolaritesini sabit tutmaya yardımcı olur (1,2,7).

2.2.3. Atriyal Natriüreretik Peptid Hormonu

Kan plazma hacminin artması ile kalp atriyumlarındaki özel hücrelerden salgılanan atriyal natriüretik peptid (ANP) hormon böbrekten sodyum ve suyun geri emilimini azaltır, böylece idrar atılımını attırarak ve kan hacminin normale dönmesine yardımcı olur (1,2,8).

2.2.4. Baroreseptör Refleks

Baroreseptörler arterlerin duvarlarında yoğun olarak karotis sinüsü olarak adlandırılan bölgede ve aort kavisinin duvarında bulunurlar. Arter basıncında artış meydana geldiğinde baroreseptörler gerilir ve merkezi sinir sistemine afferent sinirler ile sinyal gönderilir. Bu sinyaller, beyinde bulunan dolaşım merkezinde işlenir ve kan basıncını normal seviyeye indirecek uyaranları efferent sinirler aracılığı ile dolaşıma iletirler. Arter kan basıncı azaldığında ise tersi olaylar gelişir ve yükselmesi sağlanır. Baroreseptörler uzun süreli uyarılma durumuna adaptasyon gösterirler, yani artmış olan kan basıncından artık etkilenmezler. Fakat böbreğe giden efferent böbrek sinirlerinde bu adaptasyon görülmez (1,2,15-18).

Ayrıca kan basıncında veya kan hacminde azalma yaşandığında baroreseptör refleks ve kardiyopulmoner refleks ile antidiüretik hormon (ADH) salınımı arttırılır. ADH salınımını arttıran etkenler susamayı da arttırır. ADH ve susama mekanizmaları kan sodyum konsantrasyonunu düzenlemek üzere birbiriyle uyum içinde çalışırlar (1,2).

2.2.5. Böbrek Sempatik Sinirlerinin Uyarılması

Efferent böbrek sinirlerinin etkisi başlıca renin salınımı, tübüllerden su ve sodyum geri emilimi ve böbrek damar direnci üzerinedir.

Efferent böbrek sinirlerin uyarılmasıyla nefron boyunca su ve sodyumun geri emilimi artarken, inhibisyonunda tam tersi olaylar gelişir. Ayrıca böbrek sinirlerinin uyarılmasıyla böbrekten renin salınımı artar, böylece anjiyotensin ve aldosteron yapımı artarak, dolaylı olarak su ve sodyumun geri emilimi arttırılmış olur. Böbrek sinirlerinin uyarılması böbrek damarlarında vazokonstriksiyona yol açar. Böylece, efferent böbrek sempatik sinir aktivitesinin artışı ile; renin, anjiyotensin, aldosteron salınımının ve su ve sodyum geri emiliminin artması ve glomerüler filtrasyonun azalması ile kan hacmi ve sonuç olarak kan basıncı artar. Efferent böbrek sempatik sinir aktivitesi azaldığı için, kan hacminin ve buna bağlı olarak kan basıncının azaldığını destekler yönde çalışmalar bulunmaktadır (1,2, 15-18).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. MATEMATİK MODEL

Matematik modeller, fizyolojik ve patofizyolojik süreçleri analiz etmeye yarayan verimli araçlardır. Bu çalışmada karotis baroreseptörlerinin kronik uyarılmasının arter basıncı üzerine etkilerini incelemek için uzun dönemli dolaşım sisteminin matematik bir modeli kullanılmıştır (9). Guyton ve Coleman'ın modeli bu alanda geliştirilmiş modellerden birisi olup böbrek vücut sıvı mekanizmalarının ve uzun dönemde arter basıncının düzenlenmesinin incelenmesine olanak sağlar (10). Guyton (10), Uttamsingh (11) ve Coleman'ın (12) dolaşım sistemi modellerinin ilgili kısımlarının birleştirilmesiyle geliştirilmiş olan tek böbrek kabulü ile gerçekleştirilen model (13) daha sonrasında fizyolojiye daha yakın olması amaçlanarak iki böbrekli hale getirilmiştir (9).

Böbrek sinirlerinin böbrek tübüllerinden su geri emilimi üzerine doğrudan etkisi olduğu bilinmektedir (1,2,15-18). Fakat Karaaslan ve ark. modelinde (9) BSSA'nın tübüler su geri emilimine etkisi bulunmamaktadır. Bu sebeple, böbrek sempatik sinir aktivitesinin tübüler su geri emilimine etkisi, ilgili deneysel veriler (19-28) kullanılarak, Karaaslan ve ark. modeline eklenmiştir. Böylece geliştirilen model bu çalışmada kullanılmıştır.

Dolaşım sistemi matematik modeli, açık çevrim (open loop) verilerinin fizyoloji bilgilerine uygun şekilde birleştirilerek, kapalı çevrim (feedback, closed-loop) haline getirilmesi ile oluşturulmuştur. Model; kan basıncı, glomerüler filtrasyon, afferent ve efferent arteriyol dirençleri, böbrek tübüllerinden su ve sodyum geri emilimi, böbrek sempatik sinir aktivitesi, baroreseptör aktivite, antidiüretik hormon, renin-anjiotensin-aldosteron hormonları, atriyal natriüretik hormon gibi değişkenleri içermektedir (9).

Modele ait diferansiyel denklemler, Runge-Kutta 4 sayısal yöntemi ile bilgisayar ortamında, Matlab/Simulink kullanılarak çözülmüştür. Daha sonra model sonuçları, literatürdeki deneysel verilerle karşılaştırılmıştır. Modelde, birbirinden farklı senaryolar test edilmiş ve karotis sinüs baroreseptörlerinin uyarılmasının arter basıncı üzerine olan etkisi incelenmiştir.

3.1.1. Runge-Kutta 4 Sayısal Yöntemi

Diferansiyel denklemlerin en kısa sürede, en doğru ve hassas şekilde çözümlenmesi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Runge Kutta yöntemi onlardan birisi olup 4. dereceden bir yöntem için y_{i+1} RK.1 no.lu denklemden elde edilir.

$$y_{i+1} = y_i + \frac{1}{6}(t_1 + 2t_2 + 2t_3 + t_4)q \qquad \text{(RK.1)}$$

Bu denklemde t_i ağırlık değerleri ile elde edilen y değeri, tahmini artışı ifade etmekedir. t_1, sol sınırının eğim tahminini RK.2 denklemiyle;

$$t_1 = \mathrm{f}(x_\mathrm{i}, y_\mathrm{i}) \qquad \text{(RK.2)}$$

t_4, sağ sınırının eğim tahmini RK.3 denklemiyle,

$$t_4 = \mathrm{f}(x_\mathrm{i} + q, y_\mathrm{i} + t_3.q) \qquad \text{(RK.3)}$$

t_2 ve t_3 aradaki 2 noktanın eğim tahmini RK.4 ve RK.5 denklemleriyle,

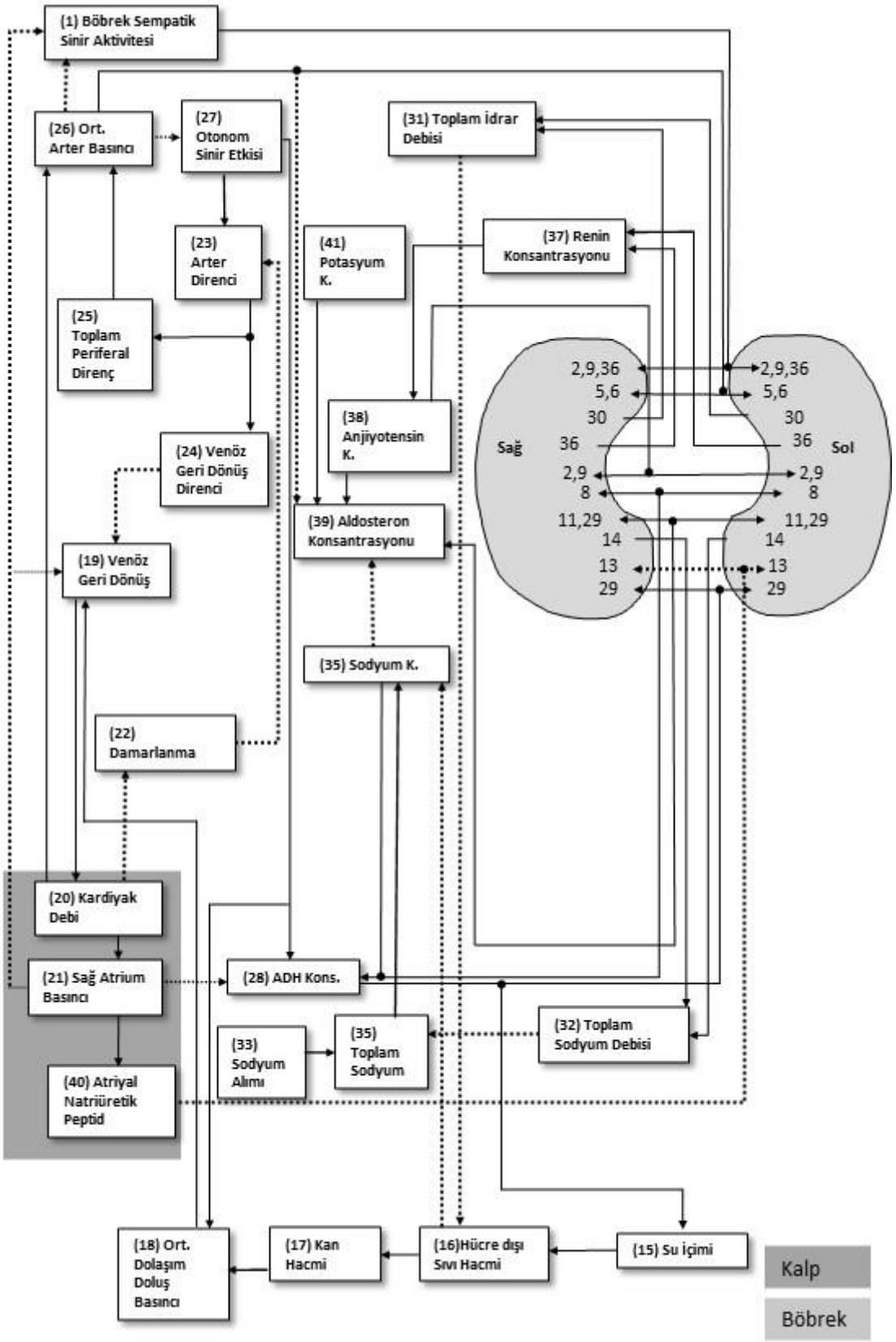
$$t_2 = \mathrm{f}(x_\mathrm{i} + q/2, y_\mathrm{i} + t_1.q/2) \qquad \text{(RK.4)}$$

$$t_3 = \mathrm{f}(x_\mathrm{i} + q/2, y_\mathrm{i} + t_2.q/2) \qquad \text{(RK.5)}$$

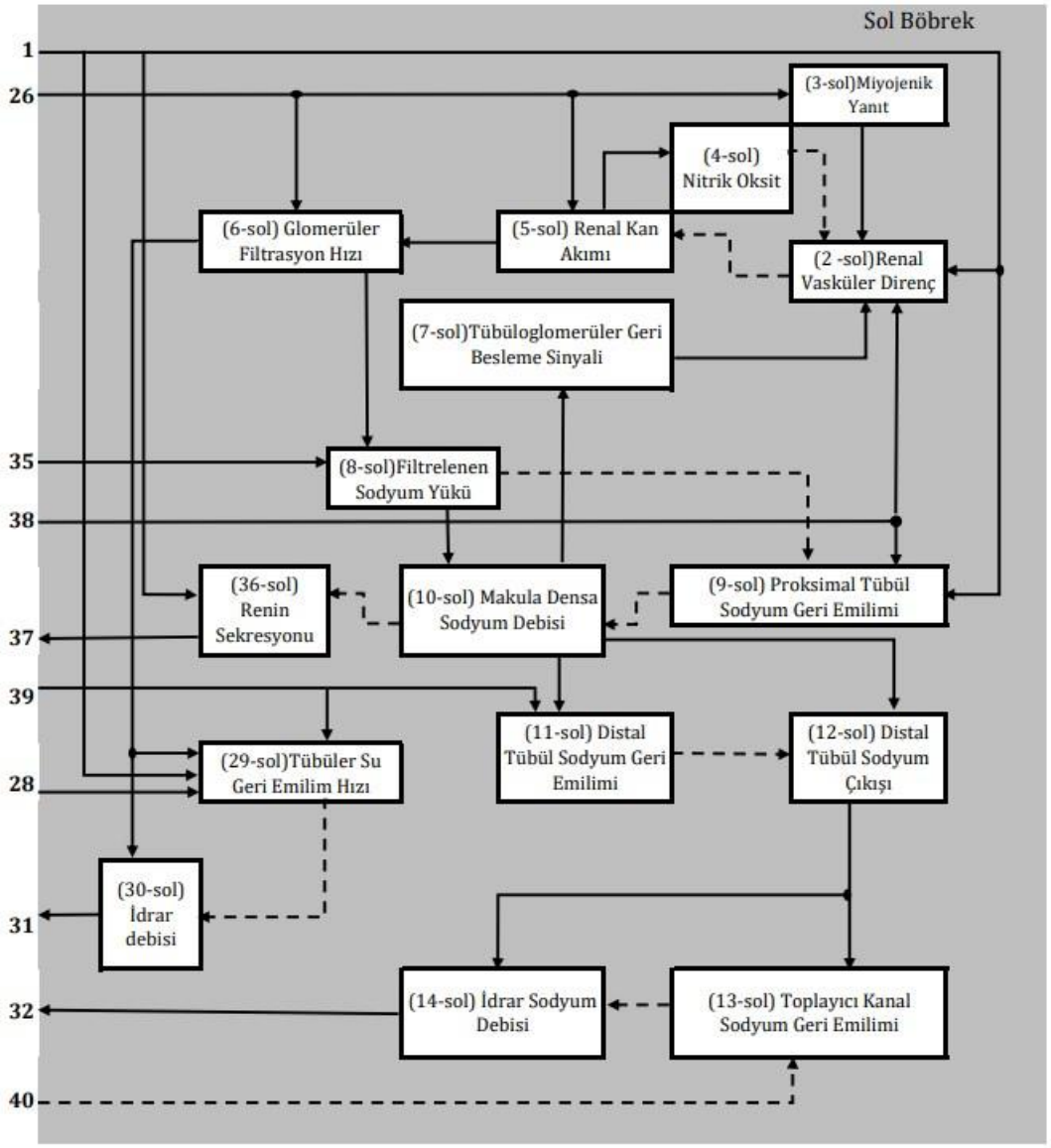
gösterir. t_i değerlerinin ağırlıklı ortalaması y'deki artışı belirlemek için kullanılarak y_{i+1} değerini bulmak için y_i değerine eklenir (14).

3.1.2. Matematik Modele Ait Bloklar ve Denklemler

Modelde ilgili değişken ve parametrelerin birbirleriyle ilişkisi Şekil 3.1 ve Şekil 3.2' de blok diyagramı şeklinde ifade edilmiştir. Blok diyagramındaki bloklar ve denklemleri aşağıda açıklanmış olup denklemlerde kullanılan değişkenlerin sembolleri ve normal değerleri Tablo 3.1'de listelenmiştir.



Şekil 3.1: Modelin blok diyagramı. Düz oklar aynı yönde etkiyi, noktalı oklar ise zıt yönlü etkiyi göstermektedir.



Şekil 3.2: Böbrek blok diyagramı. Düz oklar aynı yönde etkiyi, noktalı oklar ise zıt yönlü etkiyi göstermektedir.

Blok 1: Efferent böbrek sempatik sinir aktivitesi, arter kan basıncı ve sağ atriyum basıncı etkisi altında çalışmaktadır. Arter basıncı arttığı zaman, böbrek sempatik sinir aktivitesi azalır, arter basıncı azaldığı zaman ise böbrek sempatik sinir aktivitesi artar. Benzer olarak, sağ atriyum basıncındaki artış, böbrek sempatik sinir aktivitesini azaltıcı, azalış da böbrek sempatik sinir aktivitesini arttırıcı yönde etki eder (1,2,15-17). Bu etkiler değerlendirilerek böbrek sempatik sinir aktivitesi (BSSA), normalize edilmiş böbrek sempatik sinir aktivitesi (N_{bssa}), sağ atriyum basıncının böbrek sempatik sinir aktivitesi

üzerine etkisi (α_{sab}) ve arter basıncının böbrek sempatik sinir sistemi aktivitesine etkilerinin (α_{oab}) çarpımı olarak modellenmiştir (9).

$$BSSA = N_{bssa} \times \alpha_{oab} \times \alpha_{sab} \quad (1)$$

$$\alpha_{oab} = 0.5 + \frac{1.05}{1 + e^{(B_{oa}-100)/15}} \quad (2)$$

$$\alpha_{sab} = 1 - 0{,}08 \times B_{sa} \quad (3)$$

Blok 2: Böbrek damar direnci (D_b) afferent arteriyoler direnç (D_{aa}) ve efferent arteriyoler direncin (D_{ea}) toplamı olarak hesaplanmaktadır (9).

Afferent arteriyoler direnç (D_{aa}); üzerine kan basıncı arttığında kan damarlarının aşırı gerilmesini engelleyici etkisi olan damar düz kasının doğal bir özelliği olan miyojenik yanıt (M_{aac}), çeşitli kimyasal ve fiziksel uyarılarla endotel hücrelerden serbestlenerek kan damarlarının gevşemesinde etkili aşırı damar gerilmesine karşı koruyucu olan nitrik oksit (Ω_{NO}), arter basıncı azalmasına karşı böbreklerden serbestlenen reninden yapılan su ve tuz tutulumunu arttırarak arter basıncında artış sağlayan anjiyotensin etkisi (ζ_{ata}), böbrek tübüllerinde yer alan makula densada sodyum debisini algılayarak afferent arteriyol direncin düzenlenmesini sağlayan tübüloglomerüler geri bildirim sinyali etkisi (Σ_{tgg}), BSSA'nın afferent arteriyol direnci üzerine etkisi (β_{bssa}) ve normal değerinin (D_{aa-ss}) etkildir. Böylece afferent arteriyoler direnç bu etkilerin çarpımıyla 5 numaralı denklemle hesaplanır (9).

Efferent arteriyoler direnç (D_{ea}); normal değeri (D_{ea-ss}) ve anjiyotensin etkisinin (ζ_{ate}) çarpımıyla 7 numaralı denklemle hesaplanır (9).

Anjiyotensin konsantrasyonunun (K_{at}), efferent arteriyoler direnç üzerine etkisi (ζ_{ate}), denklem 8'de konsantrasyonun bir fonksiyonu olarak, afferent arteriyoler direnç üzerine etkisi (ζ_{ata}), konsantrasyonun bir fonksiyonu olarak denklem 9'da modellenmiştir (9).

$$D_b = D_{aa} + D_{ea} \quad (4)$$

$$D_{aa} = D_{aa-ss} \times \beta_{bssa} \times \Sigma_{tgg} \times \zeta_{ata} \times M_{aac} \times \Omega_{NO} \quad (5)$$

$$D_{aa-ss} = 63{,}34\ mmHg.dk.l^{-1}$$

$$\beta_{bssa} = 1{,}5 \times (BSSA - 1) + 1 \quad (6)$$

$$D_{ea} = D_{ea-ss} \times \zeta_{ate} \quad (7)$$

$$D_{ea-ss} = 103{,}32\ mmHg.dk.l^{-1}$$

$$\zeta_{ate} = 0{,}9432 + \frac{0{,}1363}{0{,}2069+e^{3{,}108-1{,}785\times log_{10}K_{at}}} \quad (8)$$

$$\zeta_{ata} = 0{,}9854 + \frac{0{,}03658}{0{,}2215+e^{3{,}115-1{,}7864\times log_{10}K_{at}}} \quad (9)$$

Blok 3: Ortalama afferent arteriyoler basınç (B_{aa}), böbrek arter basıncı (B_{ba}) ve glomerüler hidrostatik basınç (B_{gh}) toplamının ortalaması olarak denklem 10'da hesaplanır. Miyojenik yanıt (M_{aac}), arter basıncı (B_{aa}) ile adaptif arter basıncı (B_{aad}) farkı olan afferent arteriyoler basınçtaki değişikliğin (B_{aac}) bir fonksiyonu olarak denklem 13'te modellenmiştir (9).

$$B_{aa} = \frac{B_{ba}+B_{gh}}{2} \quad (10)$$

$$B_{aad}(t) = \frac{1}{240}\int (B_{aa} - B_{aad})d\tau \quad (11)$$

$$B_{aac} = B_{aa} - B_{aad} \quad (12)$$

$$M_{aac} = 2{,}094 - \frac{8{,}355}{5{,}734+e^{\frac{Baac+15.87}{24{,}66}}} \quad (13)$$

Blok 4: NO çeşitli kimyasal ve fiziksel uyarılara yanıt olarak endotel hücrelerinden serbestlenen bir gaz olup damarlarda kan akımı arttığında salınımı artarak kan damarlarının gevşemesini sağlar. Böbrek kan akımı (Φ_{bka}) afferent ve efferent arteriyoler kan akımının toplamı olarak hesaplanır. Afferent arteriyollerden nitrik oksit salınımı (S_{NO}), böbrek kan akımının (Φ_{bka}) bir fonksiyonu olarak denklem 14'te modellenmiştir. NO salınımı ile afferent arteriyollerdeki NO etkisi (Ω_{NO}) denklem 15'te hesaplanır (9).

$$S_{NO} = 1{,}228 - \frac{0{,}04802}{0{,}1079+e^{\frac{\Phi_{bka}-0{,}8661}{0{,}115}}} \quad (14)$$

$$\Omega_{NO} = -0.3 \times S_{NO} + 1.3 \quad (15)$$

Blok 5: Ortalama arter basıncının (B_{oa}), böbrek damar direncine (D_b) bölünmesiyle böbrek kan akımı (Φ_{bka}) hesaplanır (9).

$$\Phi_{bka} = \frac{B_{oa}}{D_b} \quad (16)$$

Blok 6: Böbreğin her nefronunda glomerül kapiller ve Bowman kapsülünde glomerüler filtrasyona neden olan kuvvetler bulunur. Bunlar; glomerüler kapillerde suyun oluşturduğu hidrostatik basınç (B_{gh}) ve onkotik basınç (B_{go}), Bowman kapsülünde suyun oluşturduğu hidrostatik basınç (B_B) ve onkotik basınç olarak tanımlanmıştır (1,2). Net filtrasyon basıncı (B_f); filtrasyona pozitif yönde etki eden glomerül kapillerdeki hidrostatik basınç (B_{gh}) ve negatif yönde etki eden glomerüler kapiller onkotik basınç (B_{go}) ve Bowman kapsülü hidrostatik basınçların (B_B) toplamı olarak denklem 18'deki gibi hesaplanır. Afferent arteriyoler basınç (B_{aa}) böbrek kan akımı (Φ_{bka}) ve afferent arteriyoler direnç (D_{aa}) çarpımıyla hesaplanır ve glomerüler hidrostatik basınç (B_{gh}) ortalama arter basıncı (B_{oa}) ve afferent arteriyoler basınç arasındaki fark olarak denklem 19'a göre hesaplanır. Glomerüler filtrasyon hızı (Φ_{gfilt}) net filtrasyon basıncı (B_f) ve glomerüler kapiller filtrasyon katsayısı (K_{gcf}) çarpımı ile modellenir (9).

$$\Phi_{gfilt} = B_f \times K_{gcf} \quad (17)$$

$$B_f = B_{gh} - (B_B + B_{go}) \quad (18)$$

$$B_{gh} = B_{oa} - (\Phi_{bka} \times D_{aa}) \quad (19)$$

Blok 7: Kan basıncında meydana gelen değişikliklere karşı böbreklerdeki filtrasyonu belirli bir seviyede tutmaya yarayan mekanizma tübüloglomerüler geri besleme mekanizmasıdır. Makula densada yer alan özelleşmiş hücreler tarafından sodyum debisi ölçülerek artış meydana geldiğinde afferent arteriyolü daraltacak olan geri besleme sinyali gönderilir. Azaldığında ise tersi meydana gelir (1,2). Tübüloglomerüler geri besleme sinyali (Σ_{tgg}), makula densa sodyum debisinin (Φ_{md-sod}) bir fonksiyonu olarak modellenmiştir (9).

$$\Sigma_{tgg} = 0{,}3412 + \frac{0{,}06296}{0{,}07079 + e^{-2{,}064 \times \Phi_{md-sod}}} \quad (20)$$

Blok 8: Her böbrek için nefronda glomerülden proksimal tübüle filtre edilen sodyum debisi (Φ_{filsod}), sodyum konsantrasyonu (K_{sod}) ve glomerüler filtrasyon hızı çarpımıyla (Φ_{gfilt}) modellenmiştir (9).

$$\Phi_{filsod} = \Phi_{gfilt} \times K_{sod} \quad (21)$$

Blok 9: Mutlak proksimal tübül sodyum geri emilimi ($\Phi_{pt-sodgeri}$) filtrelenen sodyum (Φ_{filsod}) ve fraksiyonel proksimal sodyum geri emilimi ($\eta_{pt-sodgeri}$) çarpımı ile

hesaplanır. Fraksiyonel proksimal sodyum geri emilimi ($\eta_{pt-sodgeri}$); normal değeri ($\eta_{n-pt} = 0{,}8$), denklem 24'te filtrelenen sodyumun bir fonksiyonu olarak modellenen filtrelenen sodyum yükü (γ_{filsod}), denklem 25'te anjiyotensin konsantrasyonunun (K_{at}) bir fonksiyonu olarak modellenen anjiyotensin konsantrasyonunun etkisi (γ_{at}) ve denklem 26'da modellenen BSSA'nın proksimal tübül sodyum geri emilimine etkisi (γ_{rsna}) çarpımıyla hesaplanır (9).

$$\Phi_{pt-sodgeri} = \Phi_{filsod} \times \eta_{pt-sodgeri} \tag{22}$$

$$\eta_{pt-sodgeri} = \eta_{n-pt} \times \gamma_{filsod} \times \gamma_{at} \times \gamma_{bssa} \tag{23}$$

$$\gamma_{filsod} = 0{,}7953 + \frac{2{,}167}{4{,}063 + \frac{e^{(\Phi_{filsod} - 5{,}663)}}{4{,}448}} \tag{24}$$

$$\gamma_{at} = 0{,}95 + \frac{0{,}12}{1 + e^{2{,}6 - 1{,}8 \times log_{10} K_{at}}} \tag{25}$$

$$\gamma_{bssa} = 1{,}1916 + \frac{0{,}4762}{1{,}064 + e^{(BSSA - 0{,}9034)/0{,}3697}} \tag{26}$$

Blok 10: Makula densa sodyum debisi (Φ_{md-sod}); filtre edilen sodyum debisi (Φ_{filsod}) ile proksimal tübülden geri emilen sodyum debisi ($\Phi_{pt-sodgeri}$) arasındaki fark ile hesaplanır (9).

$$\Phi_{md-sod} = \Phi_{filsod} - \Phi_{pt-sodgeri} \tag{27}$$

Blok 11: Makula densa sodyum debisi distal tübüle girdiği için mutlak distal tübül sodyum geri emilimi ($\Phi_{dt-sodgeri}$); makula densa sodyum debisi (Φ_{md-sod}) ve fraksiyonel distal tübül sodyum geri emilimi ($\eta_{dt-sodgeri}$) çarpımı ile denklem 28'deki gibi hesaplanır. Fraksiyonel distal tübül sodyum geri emilimi ($\eta_{dt-sodgeri}$); normal değeri $\eta_{\varepsilon-dt} = 0{,}5$'tir. Fraksiyonel distal tübül sodyum geri emilimine aldosteron hormonu doğrudan etki eder. Aldosteron hormonu arttığında fraksiyonel distal tübül sodyum geri emilimi artar, aldosteron hormonu azaldığında ise fraksiyonel tübül distal tübül sodyum geri emilimi azalır. Aldosteron hormonunun fraksiyonel distal tübül sodyum geri emilimi üzerine etkisi (ψ_{al}) denklem 30'da modellenmiştir (9).

$$\Phi_{dt-sodgeri} = \Phi_{md-sod} \times \eta_{dt-sodgeri} \tag{28}$$

$$\eta_{dt-sodgeri} = \eta_{\varepsilon-dt} \times \psi_{al} \tag{29}$$

$$\psi_{al} = 0{,}17 + \frac{0{,}94}{1+e^{(0{,}48-1{,}2\times log_{10}K_{al})/0{,}88}} \quad (30)$$

Blok 12: Distal tübül sodyum çıkışı (Φ_{dt-sod}); makula densa sodyum debisi (Φ_{md-sod}) ile distal tübülde filtre edilen sodyum geri emiliminin ($\Phi_{dt-sodgeri}$) farkıyla modellenmiştir (9).

$$\Phi_{dt-sod} = \Phi_{md-sod} - \Phi_{dt-sodgeri} \quad (31)$$

Blok 13: Mutlak toplayıcı kanal sodyum geri emilimi ($\Phi_{cd-sodgeri}$) distal tübül sodyum çıkışı (Φ_{dt-sod}), fraksiyonel toplayıcı kanal sodyum geri emilimi ($\eta_{cd-sodgeri}$) çarpımı ile denklem 32'de hesaplanır. Fraksiyonel toplayıcı kanal sodyum geri emilimi ($\eta_{cd-sodgeri}$); normal değeri ($n_{\eta-cd}$ = 0,93), denklem 34'te modellenen distal tübül sodyum çıkışının (Φ_{dt-sod}) bir fonksiyonu olan etkisi (λ_{dt}) ve atriyal natriüretik peptid hormonunun konsantrasyonunun (K_{anp}) denklem 35'te modellenen etkisi (λ_{anp}) ile hesaplanır (9).

$$\Phi_{cd-sodgeri} = \Phi_{dt-sod} \times \eta_{cd-sodgeri} \quad (32)$$

$$\eta_{cd-sodgeri} = n_{\eta-cd} \times \lambda_{dt} \times \lambda_{anp} \quad (33)$$

$$\lambda_{dt} = 0{,}796 + \frac{0{,}4778}{1{,}222+\frac{e^{(\Phi_{dt-sod}-0{,}8801)}}{0{,}9194}} \quad (34)$$

$$\lambda_{anp} = -0{,}1 \times K_{anp} + 1{,}1 \quad (35)$$

Blok 14: İdrar sodyum debisi (Φ_{id-sod}) distal tübül sodyum debisinden (Φ_{dt-sod}), toplayıcı kanal sodyum geri emiliminin ($\Phi_{cd-sodgeri}$) çıkarılması ile hesaplanır (9).

$$\Phi_{id-sod} = \Phi_{dt-sod} - \Phi_{cd-sodgeri} \quad (36)$$

Blok 15: ADH salınımı vücutta su tutulmasını arttırıcı yönde etki gösterir susamayı arttırır (1,2). Su içimi (Φ_{su}) antidiüretik hormon konsantrasyonunun (K_{adh}) bir fonksiyonu olarak modellenmiştir (9).

$$\Phi_{su} = 0{,}01 \times \left[0{,}37 + \frac{0{,}8}{1+ e^{(0{,}6-3{,}7\times log_{10}K_{adh})}}\right] - 0{,}0094 \quad (37)$$

Blok 16: Hücre dışı sıvı hacmi (H_{hds}), toplam su içimi (Φ_{su}) ve toplam idrar çıkışı (Φ_{id-top}) farkının integrali alınarak hesaplanır. Hücre dışı sıvı hacminin başlangıç değeri ($H_{hds}(0)$) 15 litre olarak alınmıştır (1,2,9).

$$H_{hds}(t) = H_{hds}(0) + \int_0^t \left[\Phi_{su} - \Phi_{id-top}\right] d\tau \quad (38)$$

Blok 17: Kan hacmi (H_{kan}) hücre dışı sıvı hacminin (H_{hds}) bir fonksiyonu olarak modellenmiştir (9).

$$H_{kan} = 4{,}560227 + \frac{2{,}431217}{1 + e^{-\frac{H_{hds} - 18{,}11278}{2{,}10806}}} \quad (39)$$

Blok 18: Ortalama doluş basıncı (B_{ort}); kan hacmi (H_{kan}) ve otonom sinir sisteminin etkisi (ε_{oto}) ile hesaplanır (9)

$$B_{ort} = (7{,}436 \times H_{kan} - 30{,}18) \times \varepsilon_{oto} \quad (40)$$

Blok 19: Venöz geri dönüş (Φ_{vgeri}); ortalama doluş basıncıyla (B_{ort}), sağ atriyum basıncı (B_{sa}) farkının venöz geri dönüş direncine (D_{vg}) bölünmesiyle hesaplanır (9).

$$\Phi_{vgeri} = \frac{B_{ort} - B_{sa}}{D_{vg}} \quad (41)$$

Blok 20: Kardiyak debi (Φ_{KO}) venöz geri dönüşe eşit kabul edilmiştir (9).

$$\Phi_{KO} = \Phi_{vgeri} \quad (42)$$

Blok 21: Sağ atriyum basıncı (B_{sa}) kardiyak debinin bir fonksiyonu olarak hesaplanır (9).

$$B_{sa} = 0{,}2787 \times e^{0{,}2281 \times \Phi_{KO}} - 0{,}879 \quad (43)$$

Blok 22: Vücutta dokulara ve hücrelere oksijen ulaştırılmasında kandan oksijen atılımı, kardiyak debideki değişiklikler, soluktaki değişiklikler ve kan akışındaki vasküler değişiklikler gibi birden fazla etken vardır. Kardiyak debinin düzenlenmesinde kalbin yanı sıra periferal faktörlerin de etkili olduğunu gösterir deneysel çalışmalar bulunmaktadır (3,10). Modelde kardiyak debiye bağlı olarak damarlanma yapım hızı (dmr_f) denklem 45'e göre modellenmiştir. Damarlanma yıkımı (dmr_d), damarlanmanın sabit bir fraksiyonu olarak denklem 46'da modellenmiştir. Damarlanma (dmr) ise denklem 44'te, damarlanma yapım hızı (dmr_f) ile damarlanma yıkım hızı (dmr_d)

arasındaki fark olan net damarlanma hızının integrali olarak hesaplanır. Damarlanmanın başlangıç değeri $dmr(0)$ 1 olarak alınmıştır (9).

$$dmr(t) = dmr(0) + \int_0^t [dmr_f - dmr_d]\, d\tau \quad (44)$$

$$dmr_f = \frac{11{,}312 \times e^{\Phi_{KO} \times 0{,}4799}}{100{,}000} \quad (45)$$

$$dmr_d = dmr \times K_{vd} \quad (46)$$

$$K_{vd} = 0{,}00001$$

Blok 23: Arter direnci (D_a) temel arter direnci (D_{ta}) ile otonom sinir sisteminin damar direnci üzerine olan etkisinin (ε_{oto}) çarpımı ile denklem 47'deki gibi modellenmiştir. Temel arter direnci (D_{ta}) damarlanma (dmr) ile ters orantılı olarak denklem 48'deki gibi modellenmiştir (9).

$$D_a = D_{ta} \times \varepsilon_{oto} \quad (47)$$

$$D_{ta} = \frac{K_{bar}}{dmr} \quad (48)$$

$$K_{bar} = 16{,}6\ mmHg\ .dk.l^{-1}$$

Blok 24: Venöz geri dönüş direnci (D_{vg}), temel arter direnci (D_a) ve temel venöz geri dönüş direncinin (D_{tv}) fonksiyonu olarak modellenmiştir (9).

$$D_{vg} = \frac{(8 \times D_{tv} + D_a)}{31} \quad (49)$$

$$D_{tv} = 3{,}4\ mmHg\ .dk.l^{-1}$$

Blok 25: Toplam periferal direnç (D_{tp}); arter direnci (D_a) ve temel venöz geri dönüş direncinin (D_{tv}) toplamı olarak hesaplanır (9).

$$D_{tp} = D_a + D_{tv} \quad (50)$$

$$D_{tv} = 3{,}4\ mmHg\ .dk.l^{-1}$$

Blok 26: Ortalama arter basıncı (B_{oa}) toplam periferal direnç (D_{tp}) ve kardiyak debi (Φ_{KO}) çarpımı ile hesaplanır (9).

$$B_{oa} = \Phi_{KO} \times D_{tp} \quad (51)$$

Blok 27: Otonom sinir sisteminin damar direnci üzerine etkisi (ε_{oto}) kemoreseptör (a_{kemo}) ve baroreseptör (a_{baro}) aktivitelerinin toplamı ile denklem 52'deki gibi

hesaplanır. Denklem 53'te ortalama arter basıncıyla (B_{oa}) ilişkili olan ortalama bir değişken (a_{oto}) modellenmiştir. Kemoreseptör aktivite (a_{kemo}), (a_{oto})'nun bir fonskiyonu olarak denklem 54'te, baroreseptör aktivite (BA) (a_{baro}), (a_{oto})'nun bir fonskiyonu olarak denklem 55' te modellenmiştir (9).

$$\varepsilon_{oto} = a_{kemo} + a_{baro} \tag{52}$$

$$a_{oto} = 3{,}079e^{-B_{oa}\times 0{,}011} \tag{53}$$

$$a_{kemo} = \frac{1}{4}a_{oto} \tag{54}$$

$$a_{baro}(t) = \frac{3}{4}a_{oto} - \frac{1}{2000}\int_{\tau=0}^{t}\left[a_{baro}(\tau) - \frac{3}{4}\right]d\tau \tag{55}$$

Blok 28: Antidiüretik hormon konsantrasyonunun salınımında sodyum konsantrasyonu, sağ atriyum basıncı ve otonom sinir sistemi etkilidir. Sağ atriyum basıncında (δ_{sa}) artış ADH salınımını azaltır. Sağ atriyum basıncı azaldığında (δ_{sa}) ise ADH salınımı artar. Otonom sinir sistemi etkisi (ε_{oto}) ADH salınımına azaltıcı yönde etki eder. Sodyum konsantrasyonu (K_{sod}), arttığında ADH salınımını arttırıcı yönde etkisi bulunmaktadır. Azaldığında ise tersi olur (1,2). Antidiüretik hormon konsantrasyonu (K_{adh}) hormonun normal değeri (K_{adh-ss}) ve denklem 58'de modellenen normalize ADH konsantrasyonu ($\acute{K}_{adh}$) çarpımıyla denklem 59'daki gibi hesaplanmaktadır. Normalize edilmiş ADH salınımı ($\hat{S}_{adh}$), sodyum konsantrasyonu (K_{sod}), otonom sinir sistemi etkisi (ε_{oto}) ve denklem 57'de hesaplanan sağ atriyum basıncının antidiüretik hormon salgılanması üzerine etkisi (δ_{sa}) ile denklem 56'da modellenmiştir (9).

$$\hat{S}_{adh} = \frac{1}{3}[(K_{sod} - 141) + (\varepsilon_{oto} - 1) - \delta_{sa}] \tag{56}$$

$$K_{sod} > 141\frac{mU}{l}\ ve\ \varepsilon_{aum} > 1\ için\ geçerli$$

$$\delta_{sa}(t) = 0{,}0007 \times \int_0^t (0{,}2 \times B_{sa} - \delta_{sa})d\tau \tag{57}$$

$$\acute{K}_{adh}\ (t) = \acute{K}_{adh}\ (0) + \frac{1}{T_{adh}}\int_0^t \left[\hat{S}_{adh} - \acute{K}_{adh}\right]d\tau \tag{58}$$

$$T_{adh} = 6\ dk\ \ \acute{K}_{adh}(0) = 1$$

$$K_{adh} = K_{adh-ss} \times \acute{K}_{adh} \tag{59}$$

$$K_{adh-ss} = 4\ mU/l$$

Blok 29: Böbrek tübüllerinden su geri emilimine ($\Phi_{t-sugeri}$) aldosteron hormonu, ADH ve BSSA doğrudan etki etmektedir (1,2). Modelde ADH (μ_{adh}) ve aldosteron hormon (μ_{al}) etkileri denklem 61 ve 62'deki gibi hesaplanmaktadır (9). BSSA arttığında tübüler su geri emilimini artarken azaldığında tübüler su geri emilimi azalır (15-18). Bu yönde yapılan deneysel çalışmalardaki verilerin kullanılması ile BSSA'nın tübüler su geri emilimine etkisi (μ_{bssa}) denklem 63'teki gibi modellenmiştir (19-28).

$$\Phi_{t-sugeri} = \frac{1}{2}\left(0{,}025 - \frac{0{,}001}{\mu_{al} \times \mu_{adh} \times \mu_{bssa}}\right) + 0{,}8 \times \Phi_{gfilt} \qquad (60)$$

$$\mu_{al} = 0{,}17 + \frac{0{,}94}{1+e^{\frac{0{,}48-1{,}2\ log_{10}K_{al}}{0{,}88}}} \qquad (61)$$

$$\mu_{adh} = 0{,}37 + \frac{0{,}8}{1+e^{0{,}6-3{,}7\ log_{10}K_{adh}}} \qquad (62)$$

$$\mu_{bssa} = 0{,}4431 + \frac{0{,}0134}{0{,}0048+\ e^{-3{,}9496 \times BSSA}} \qquad (63)$$

Blok 30: İdrar debisi (Φ_{id}) glomerüler filtrasyon hızı (Φ_{gfilt}) ve tübüler su geri emiliminin ($\Phi_{t-sugeri}$) farkı ile hesaplanır (9).

$$\Phi_{id} = \Phi_{gfilt} - \Phi_{t-sugeri} \qquad (64)$$

Blok 31: Toplam idrar debisi (Φ_{id-top})sağ ve sol böbrek idrar debilerinin toplamı olarak hesaplanır (9).

$$\Phi_{id-top} = \Phi_{id-sol} + \Phi_{id-sag} \qquad (65)$$

Blok 32: Toplam böbrek sodyum atılımı ($\Phi_{sod-top}$) sağ ve sol böbrekten atılanların toplamı olarak hesaplanır (9).

$$\Phi_{sod-top} = \Phi_{sod-sol} + \Phi_{sod-sag} \qquad (66)$$

Blok 33: Sodyum alımı bağımsız değişken olarak normal değerinde kabul edilir (9).

$$\Phi_{sodal} = 0{,}126\ meq/dk$$

Blok 34: Toplam sodyum miktarı (M_{sod}) net sodyum alım hızının integrali olarak modellenmiştir. Net sodyum alımı hızı; sodyum alımı (Φ_{sodal}) ile sodyum atılımı ($\Phi_{sod-top}$) farkı olarak hesaplanır. Başlangıç değeri ($M_{sod}(0)$) normal değeri olarak kabul edilmiştir (9).

$$M_{sod}(t) = M_{sod}(0) + \int_0^t \left[\Phi_{sodal} - \Phi_{sod-top}\right] d\tau \quad (67)$$

Blok 35: Sodyum konsantrasyonu (K_{sod}) toplam sodyum miktarının (M_{sod}) hücre dışı sıvı hacmine (H_{hds}) bölünmesiyle hesaplanmaktadır (9).

$$K_{sod} = \frac{M_{sod}}{H_{hds}} \quad (68)$$

Blok 36: Renin sekresyonu (S_r) üzerine makula densa sodyum debisi (v_{md-sod}) ve BSSA'nın doğrudan etkisi (v_{bssa}) bulunmaktadır (1,2). Bu sebeple renin sekresyonu denklem 69'daki gibi bu etkilerin çarpımı ile hesaplanır. Makula densa sodyum debisi azaldığında renin sekresyonu artar, sodyum debisi arttığında ise renin sekresyonu azalır (1,2). Makula densa sodyum debisinin renin sekresyonu üzerine etkisi (v_{md-sod}), denklem 70'deki gibi makula densa sodyum debisinin (Φ_{md-sod}) bir fonksiyonu olarak modellenmiştir. BSSA arttığında da renin sekresyonunu artar, azaldığında ise tersi gerçekleşir (15-18). BSSA'nın renin sekresyonu üzerine etkisi (v_{bssa}) denklem 71'deki gibi modellenmiştir (9).

$$S_r = v_{md-sod} \times v_{bssa} \quad (69)$$

$$v_{md-sod} = 169{,}9 + \frac{335}{0{,}1843 + e^{(\Phi_{md-sod} - 2{,}085)/0{,}3024}} \quad (70)$$

$$v_{bssa} = 1{,}89 - \frac{2{,}056}{1{,}358 + e^{(BSSA - 0{,}8667)}} \quad (71)$$

Blok 37: Sağ böbrekten salınan renin (S_{r-sag}) ve sol böbrekten salınan renin (S_{r-sol}) toplamının iki böbrekten salınan toplam renin sekresyonu normal değerine ($S_{r-ss-top} = 1{,}500\ ng\ ANGI.s^{-1}.dk^{-1}$) bölünmesi ile normalize edilmiş toplam renin sekresyon hızı ($\hat{S}_{r-top}$) hesaplanmaktadır. Normalize edilmiş renin konsantrasyonu ($\acute{K}_r$) da normalize edilmiş toplam renin sekresyon hızının integrali olarak hesaplanır. Normalize renin konsantrasyonunun başlangıç değeri ($\acute{K}_r(0)$) 1 olarak alınmıştır. Renin sekresyonu zaman sabiti (T_r) ise 15 dk'dır (9).

$$\hat{S}_{r-top} = \frac{S_{r-sag} + S_{r-sol}}{S_{r-ss-top}} \quad (72)$$

$$\acute{K}_r(t) = \acute{K}_r(0) + \frac{1}{T_r}\int_0^t \left(\hat{S}_{r-top} - \acute{K}_r\right) dt \quad (73)$$

Blok 38: Anjiyotensin konsantrasyonu (K_{at}); normalize renin konsantrasyonu ($\acute{K}_r$) ve anjiyotensin konsantrasyonunun normal değeri ($K_{at-ss} = 20\ ng/l$) çarpımıyla hesaplanmaktadır (9).

$$K_{at} = \acute{K}_r \times K_{at-ss} \tag{74}$$

Blok 39: Sodyum konsantrasyonunun artışı aldosteron hormon sekresyonunu azaltır. Sodyum konsantrasyonunun azalışı ise aldosteron sekresyonunu arttırır. Potasyum konsantrasyonu ise aldosteron sekresyonu üzerine tam tersi etkiye sahiptir (1,2). Sodyum ve potasyumun aldosteron sekresyonu üzerine bu etkileri ($\xi_{k/sod}$), denklem 76'da hesaplanmaktadır. Arter kan basıncı (B_{oa}) arttığında aldosteron salınımı azalmakta arter kan basıncı azaldığında ise aldosteron sekresyonu artmaktadır. Modelde kan basıncının normal değerin altına indiği durumda aldosteron sekresyonu olduğu kabul edilmiştir. Bu durum denklem 77 ile modellenmiştir. Anjiyotensin konsantrasyonu artması aldosteron sekresyonunu arttırır, azalması aldosteron sekresyonunu azaltır (1,2). Bu ilişki (ξ_{at}) denklem 78'de modellenmiştir. Normalize edilmiş aldosteron konsantrasyonun başlangıç değeri ($\acute{K}_{al}(0)$) 1 olarak alınmıştır. Aldosteron sekresyonu zaman sabiti (T_{al}) 60 dk'dır. Normalize edilmiş aldosteron sekresyon hızı ($\hat{S}_{al}$); denklem 76'da hesaplanan potasyum-sodyum konsantrasyon oranı etkisi ($\xi_{k/sod}$), denklem 77'de hesaplanan ortalama arter basıncı etkisi (ξ_{boa}) ve denklem 78'de hesaplanan anjiyotensin konsantrasyonu etkisi (ξ_{at}) çarpımı ile denklem 75'te modellenmiştir. Normalize edilmiş aldosteron konsantrasyonu ($\acute{K}_{al}$) denklem 79'daki integral ile hesaplanmaktadır. Aldosteron konsantrasyonu (K_{al}), normalize edilmiş aldosteron konsantrasyonu ($\acute{K}_{al}$) ve aldosteron konsantrasyonunun normal değeri ($K_{al-ss} = 85\ ng/l$) çarpımıyla denklem 80'de hesaplanmaktadır (9).

$$\hat{S}_{al} = \xi_{k/sod} \times \xi_{boa} \times \xi_{at} \tag{75}$$

$$\xi_{k/sod} = \frac{K_k/K_{sod}}{0{,}00347} - 9 \tag{76}$$

$$\xi_{boa} = \begin{cases} 69{,}03 \times e^{-0{,}0425 \times B_{oa}} & B_{oa} \leq 100 \\ 1 & B_{oa} > 100 \end{cases} \tag{77}$$

$$\xi_{at} = 0{,}4 + \frac{2{,}4}{1 + e^{\frac{2{,}82 - 1{,}5 \times log_{10} K_{at}}{0{,}8}}} \tag{78}$$

$$\acute{K}_{al}(t) = \acute{K}_{al}(0) + \frac{1}{T_{al}} \int_0^t \left(\hat{S}_{al} - \acute{K}_{al}\right) d\tau \quad (79)$$

$$K_{al} = \acute{K}_{al} \times K_{al-ss} \quad (80)$$

Blok 40: Normalize edilmiş atriyal natriüretik peptid konsantrasyonu ($\acute{K}_{anp}$) sağ atriyum basıncının (Bsa) bir fonksiyonu olarak modellenmiştir (9).

$$\acute{K}_{anp} = 7{,}4052 - \frac{6{,}554}{1+e^{(Bsa-3{,}762)}} \quad (81)$$

Blok 41: Potasyum konsantrasyonu (K_k) normal değerinde sabit olarak alınmaktadır (9).

$$K_k = 5\ mEq/L \quad (82)$$

Tablo 3.1: Modele ait semboller, değişkenler ve normal değerleri

Sembol	Değişken Tanımı	Normal Değeri
α_{oab}	Ortalama atardamar kan basıncının böbrek sempatik sinir aktivitesi üzerine etkisi	1
α_{sab}	Sağ atriyum basıncının böbrek sempatik sinir aktivitesi üzerine etkisi	1
β_{bssa}	Böbrek sempatik sinir aktivitesinin afferent arteriyoler damar direnci üzerine etkisi	1
γ_{at}	Anjiotensin II hormon konsantrasyonunun fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
γ_{filsod}	Filtrelenen sodyumun fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
γ_{bssa}	Böbrek sempatik sinir aktivitesinin fraksiyonel proksimal sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
δ_{sa}	Sağ atriyum basıncının antidiüretik hormon salgılanması üzerine etkisi	0
Ω_{NO}	Nitrik oksitin afferent arteriyoler direnç üzerine etkisi	1
ε_{oto}	Otonom sinir sisteminin damar direnci üzerine etkisi	1
ζ_{ate}	Anjiyotensin II hormon etkisinin efferent arteriyoler direnç üzerine etkisi	1
$\eta_{cd\text{-}sodgeri}$	Fraksiyonel toplayıcı kanal sodyum geri emilimi	0.93
$\eta_{dt\text{-}sodgeri}$	Fraksiyonel distal tübül sodyum geri emilimi	0.5
$\eta_{pt\text{-}sodgeri}$	Fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emilimi	0.8
λ_{anp}	Atriyal natriüretik peptidin toplayıcı kanal sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
λ_{dt}	Distal tübül sodyum çıkışının toplayıcı kanal sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
μ_{adh}	Antidiüretik hormon konsantrasyonunun tübüler su geri emilimi üzerine etkisi	1
μ_{al}	Aldosteron hormon konsantrasyonunun tübüler su geri emilimi üzerine etkisi	1

Tablo 3.1 (devam)

μ_{bssa}	Böbrek sempatik sinir aktivitesinin tübüler su geri emilimi üzerine etkisi	1
$\nu_{md\text{-}sod}$	Makula densa sodyum debisine bağlı renin salgılanma hızı	750 (ng AI/saat)/dk
ν_{bssa}	Böbrek sempatik sinir aktivitesinin renin salınımı üzerine etkisi	1
ξ_{ate}	Anjiyotensin II konsantrasyonunun aldosteron hormon salınımı üzerine etkisi	1
$\xi_{k/sod}$	Potasyum sodyum konsantrasyon oranının aldosteron salınımı üzerine etkisi	1
ξ_{boa}	Ortalama atardamar kan basıncının aldosteron salınımı üzerine etkisi	1
ζ_{ata}	Anjiyotensin II hormonunun afferent arteriyoler direnç üzerine etkisi	1
M_{aac}	Miyojenik yanıtın afferent arteriyoler direnç üzerine etkisi	1
Σ_{tgg}	Tübüloglomerüler geri besleme sinyali	1
$\Phi_{cd\text{-}sodgeri}$	Mutlak toplayıcı kanal sodyum geri emilimi	0.8370 mEq/dk
Φ_{KO}	Kardiyak debi	5 L/dk
$\Phi_{dt\text{-}sod}$	Distal tübül sodyum çıkışı	0.9 mEq/dk
$\Phi_{dt\text{-}sodgeri}$	Mutlak distal tübül sodyum geri emilimi	0.9 mEq/dk
Φ_{filsod}	Filtrelenen sodyum debisi	9 mEq/dk
Φ_{gfilt}	Glomerüler filtrasyon hızı	0.0625 L/dk
$\Phi_{md\text{-}sod}$	Makula densa sodyum debisi	1.8 mEq/dk
$\Phi_{pt\text{-}sodgeri}$	Mutlak proksimal tübül sodyum geri emilimi	7.2 mEq/dk
Φ_{bka}	Böbrek kan akımı	0.6 L/dk

Tablo 3.1 (devam)

Φ_{sodal}	Sodyum alımı	0.126 mEq/dk
$\Phi_{t\text{-}sugeri}$	Tübüler su geri emilimi	0.0620 L/dk
Φ_{id}	İdrar debisi	0.0005 L/dk
$\Phi_{id\text{-}sod}$	İdrar sodyum debisi	0.0630 mEq/dk
Φ_{vgeri}	Venöz geri dönüş	5 L/dk
Φ_{su}	Su içimi	0.001 L/dk
ψ_{al}	Aldosteron hormonunun fraksiyonel distal tübül sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
a_{oto}	Otonom sinir sistemi aktivitesi	1
a_{baro}	Baroreseptör aktivite	0.75
a_{kemo}	Kemoreseptör aktivite	0.25
$\acute{K}_{adh}$	Normalize antidiüretik hormon konsantrasyonu	1
K_{adh}	Antidiüretik hormon konsantrasyonu	4 miliunit/L
$\acute{K}_{al}$	Normalize aldosteron hormon konsantrasyonu	1
K_{al}	Aldosteron konsantrasyonu	85 ng/L
$\acute{K}_{anp}$	Normalize atriyal natriüretik peptid konsantrasyonu	1
K_{at}	Anjiyotensin II konsantrasyonu	20 ng/L
K_k	Potasyum konsantrasyonu	5 mEq/L
$\acute{K}_r$	Normalize renin konsantrasyonu	1

Tablo 3.1 (devam)

K_{sod}	Sodyum konsantrasyonu	144 mEq/L
K_{bar}	Damarlanma katsayısı	16.6 mmHgdk/L
K_{gcf}	Glomerüler kapiller filtrasyon katsayısı	(0.003905 L/dk/mmHg
K_{vd}	Damarlanma yıkım katsayısı	0.00001
M_{sod}	Vücut toplam sodyum miktarı	2160 mEq
N_{bssa}	Normalize böbrek sempatik sinir aktivitesi	1
B_{aa}	Ortalama afferent arteriyoler basınç	80 mmHg
B_B	Bowman hidrostatik basınç	18 mmHg
B_f	Net filtrasyon basıncı	16 mmHg
B_{gh}	Glomerüler hidrostatik basınç	62 mmHg
B_{go}	Glomerüler osmotik basınç	28 mmHg
B_{oa}	Ortalama atardamar basıncı	100 mmHg
B_{ba}	Böbrek arter basıncı	100 mmHg
B_{ort}	Ortalama dolaşım doluş basıncı	7 mmHg
B_{sa}	Sağ atriyum basıncı	0 mmHg
D_a	Atardamar direnci	20 mmHg/L/dk
D_{aa}	Afferent arteriyoler damar direnci	63.34 mmHg/L/dk
D_{ta}	Temel atardamar direnci	16.6 mmHg/L/dk

Tablo 3.1 (devam)

D_{tv}	Temel venöz direnç	3.4 mmHg/L/dk
D_{ea}	Efferent arteriyoler damar direnci	103.32 mmHg/L/dk
D_{tp}	Periferik direnç	20 mmHg/L/dk
D_b	Böbrek damar direnci	166.66 mmHg/L/dk
D_{vg}	Venöz geri dönüş direnci	1.4 mmHg/L/dk
BSSA	Böbrek sempatik sinir aktivitesi	1
$\hat{S}_{adh}$	Normalize antidiüretik hormon salınımı	1
$\hat{S}_{al}$	Normalize aldosteron hormon salınımı	1
S_r	Renin salınımı	750ng (AI/saat)/dk
$\hat{S}_{r\text{-}top}$	Normalize renin salınımı	1
S_{NO}	Böbrek kan akımına bağlı olarak afferent arteriyolden nitrik oksit salınımı	1
dmr	Damarlanma	1
dmr_d	Damarlanma yıkım hızı	0.00001
dmr_f	Damarlanma formasyon hızı	0.00001
H_{kan}	Kan hacmi	5L
H_{hds}	Hücre dışı sıvı hacmi	15L
T_r	Renin sekresyonu zaman sabiti	15 dk
T_{adh}	Antidiüretik hormon sekresyonu zaman sabiti	6 dk
T_{al}	Aldosteron hormon sekresyonu zaman sabiti	60 dk

4. BULGULAR

4.1. MODEL SONUÇLARININ TEST EDİLMESİ

Bu bölümde model sonuçları gerçek verilerle karşılaştırılmıştır:

A. Sodyum alımının sodyum konsantrasyonu, renin konsantrasyonu ve aldosteron konsantrasyonu üzerine etkileri (29)

B. 1 hafta süresince karotis baroreseptörlerinin uyarılmasının kan basıncı, idrar sodyum debisi ve plazma renin konsantrasyonu üzerine etkileri (32)

C. 3 hafta süresince karotis baroreseptörlerinin uyarılmasının kan basıncı, idrar sodyum debisi ve plazma renin konsantrasyonu üzerine etkileri (36)

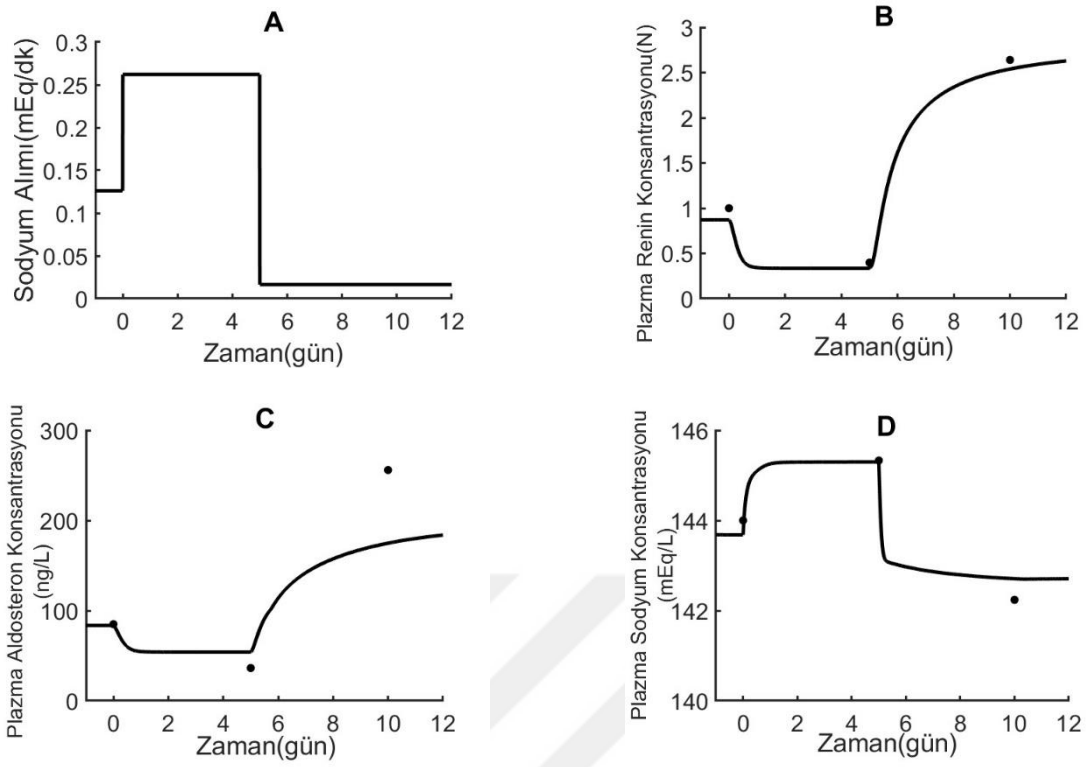
D. 2 hafta süresince karotis baroreseptörlerinin uyarılmasının kan basıncı, glomerüler filtrasyon hızı, hücre dışı sıvı hacmi ve böbrek kan akımı üzerine etkileri (40)

E. Karotis baroreseptörlerinin uyarılmasında böbrekten sodyum atılımının azalmasını açıklamak için yapılan simülasyonlar.

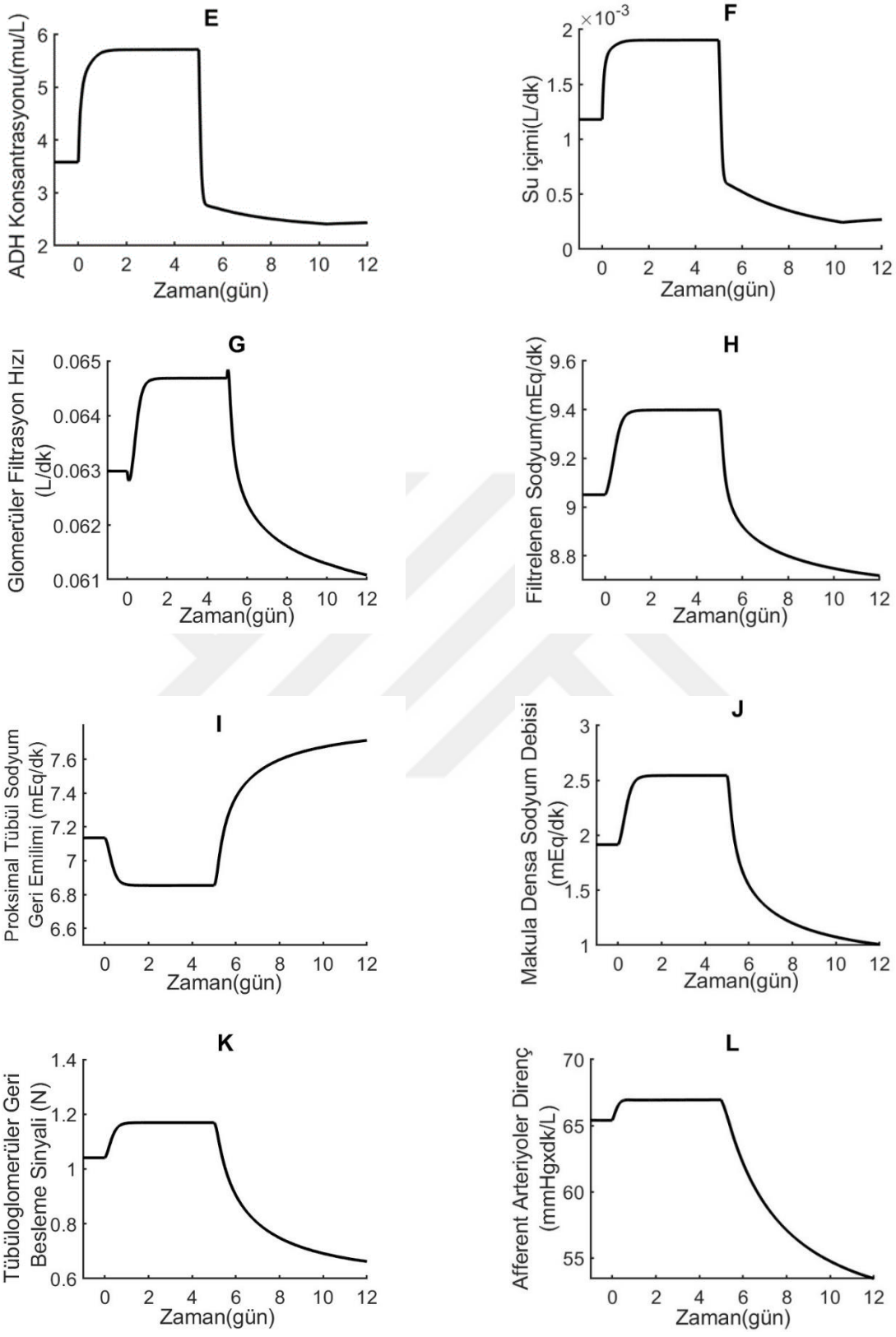
4.1.1. Sodyum Alımının Etkileri

He ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışma ile benzer şekilde sodyum alımı Şekil 4.1.A'daki gibi ilk 5 gün normal değerinin %208 katına çıkarılmış sonraki 5 gün ise normal değerinin %13'üne indirilmiştir (29). Sodyum konsantrasyonu, renin konsantrasyonu ve aldosteron konsantrasyonunda modelde meydana gelen değişiklikler ve sonuçlar deneysel sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Deneysel sonuçlarla uyumlu şekilde plazma renin ve aldosteron konsantrasyonu ilk 5 gün azalmış sonraki 5 gün artmıştır (Şekil 4.1.B,4.1.C). Deneysel sonuçlarla uyumlu şekilde sodyum alımı artışına bağlı olarak plazma sodyum konsantrasyonu ilk 5 gün artmış sonraki 5 gün boyunca azalmıştır (Şekil 4.1.D) (29,41). Modelin bu sonuçları, deneysel çalışma sonuçlarına yakındır. Deneysel olarak ölçülmemiş diğer değişkenler de model çıktısı olarak gösterilmektedir (Şekil 4.1.E: ADH Konsantrasyonu, Şekil 4.1.F: Su İçimi, Şekil 4.1.G: Glomerüler Filtrasyon Hızı, Şekil 4.1.H: Filtrelenen Sodyum, Şekil 4.1.I: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, Şekil 4.1.J: Makula Densa Sodyum Debisi, Şekil 4.1.K: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, Şekil 4.1.L: Afferent Arteriyoler Direnç, Şekil 4.1.M: Efferent

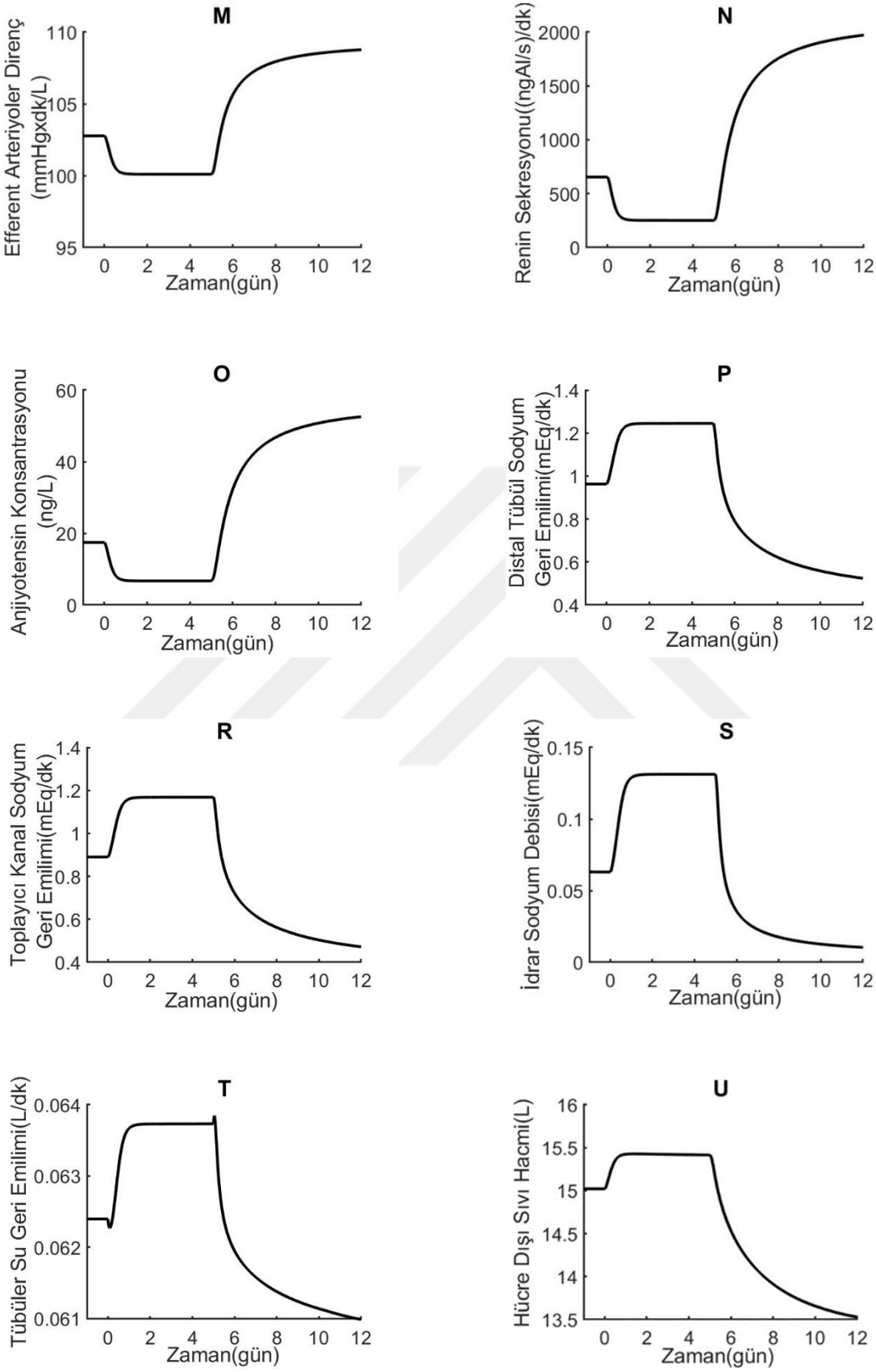
Arteriyoler Direnç, Şekil 4.1.N: Renin Sekresyonu, Şekil 4.1.O: Anjiyotensin Konsantrasyonu, Şekil 4.1.P: Distal Tübül Sodyum Geri Emilimi, Şekil 4.1.R: Toplayıcı Kanal Sodyum Geri Emilimi, Şekil 4.1.S: İdrar Sodyum Debisi, Şekil 4.1.T: Tübüler Su Geri Emilimi, Şekil 4.1.U: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, Şekil 4.1.V: Kan Hacmi, Şekil 4.1.X: Ortalama Arter Basıncı, Şekil 4.1.Y: Kardiyak Debi, Şekil 4.1.Z: Toplam Periferal Direnç, Şekil 4.1.W.1: Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, Şekil 4.1.W.2: Sodyum Balansı).



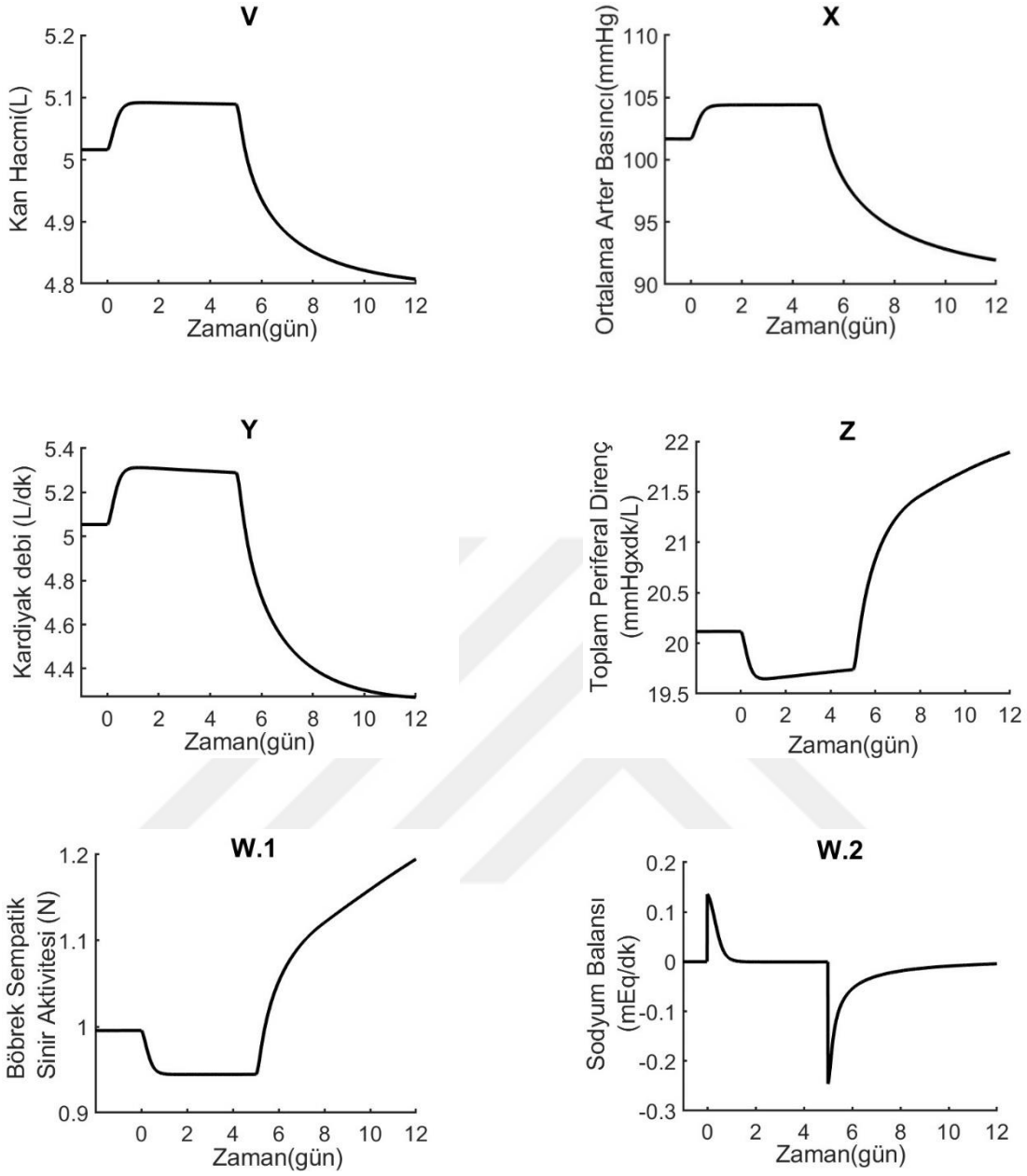
Şekil 4.1: Modelin, He ve ark. deneysel çalışma sonuçları (29) ile test edilmesi. Sodyum Alımı ilk 5 gün normal değerinin %208'ine çıkarıldığın sonraki 5 gün normal değerinin %13'üne indirildiğinde; A: Sodyum Alımı, B: Renin Konsantrasyonu, C: Plazma Aldosteron Konsantrasyonu, D: Plazma Sodyum Konsantrasyonu, E: ADH Konsantrasyonu, F: Su İçimi, G: Glomerüler Filtrasyon Hızı, H: Filtrelenen Sodyum, I: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, J: Makula Densa Sodyum Debisi, K: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, L: Afferent Arteriyoler Direnç, M: Efferent Arteriyoler Direnç, N: Renin Sekresyonu, O: Anjiyotensin Konsantrasyonu, P: Distal Tübül Sodyum Geri Emilimi, R: Toplayıcı Kanal Sodyum Geri Emilimi, S: İdrar Sodyum Debisi, T: Tübüler Su Geri Emilimi, U: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, V: Kan Hacmi, X: Ortalama Arter Basıncı, Y: Kardiyak Debi, Z: Toplam Periferal Direnç, W.1: Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, W.2: Sodyum Balansı. (—) Düz çizgiler model sonuçlarını, (•) noktalar deneysel sonuçları gösterir.



Şekil 4.1 (devam)



Şekil 4.1 (devam)

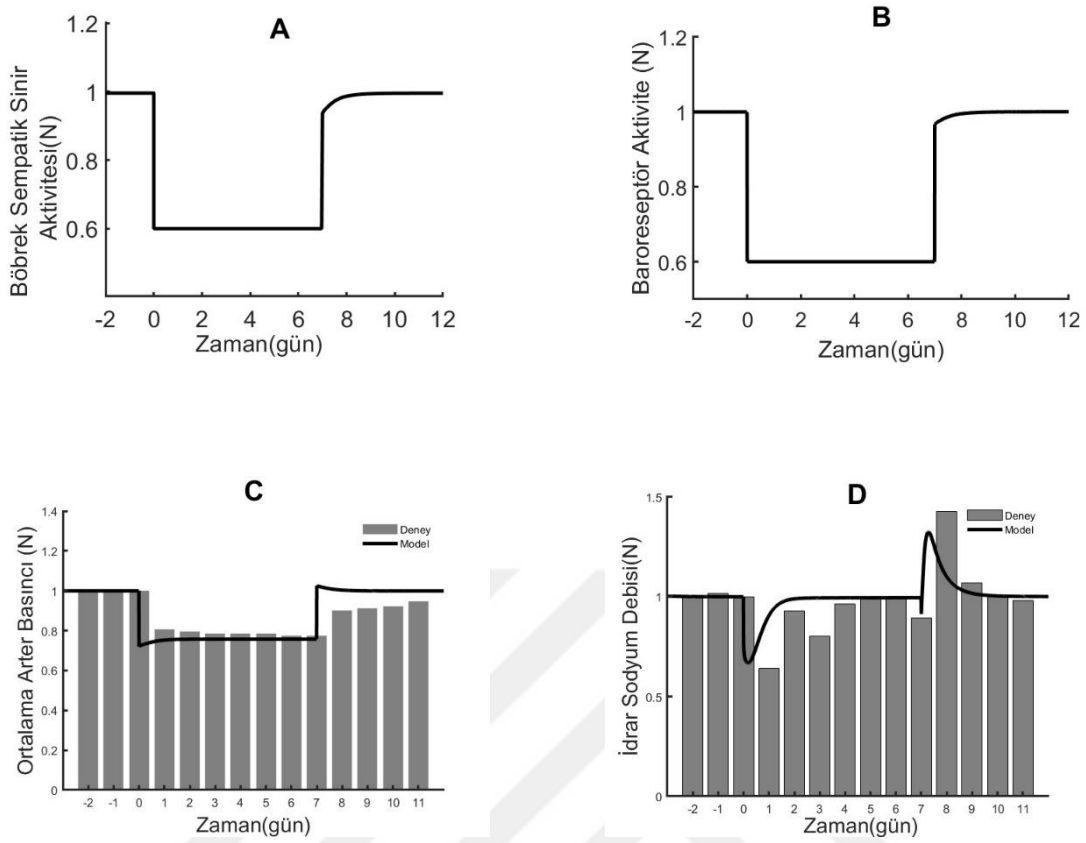


Şekil 4.1 (devam)

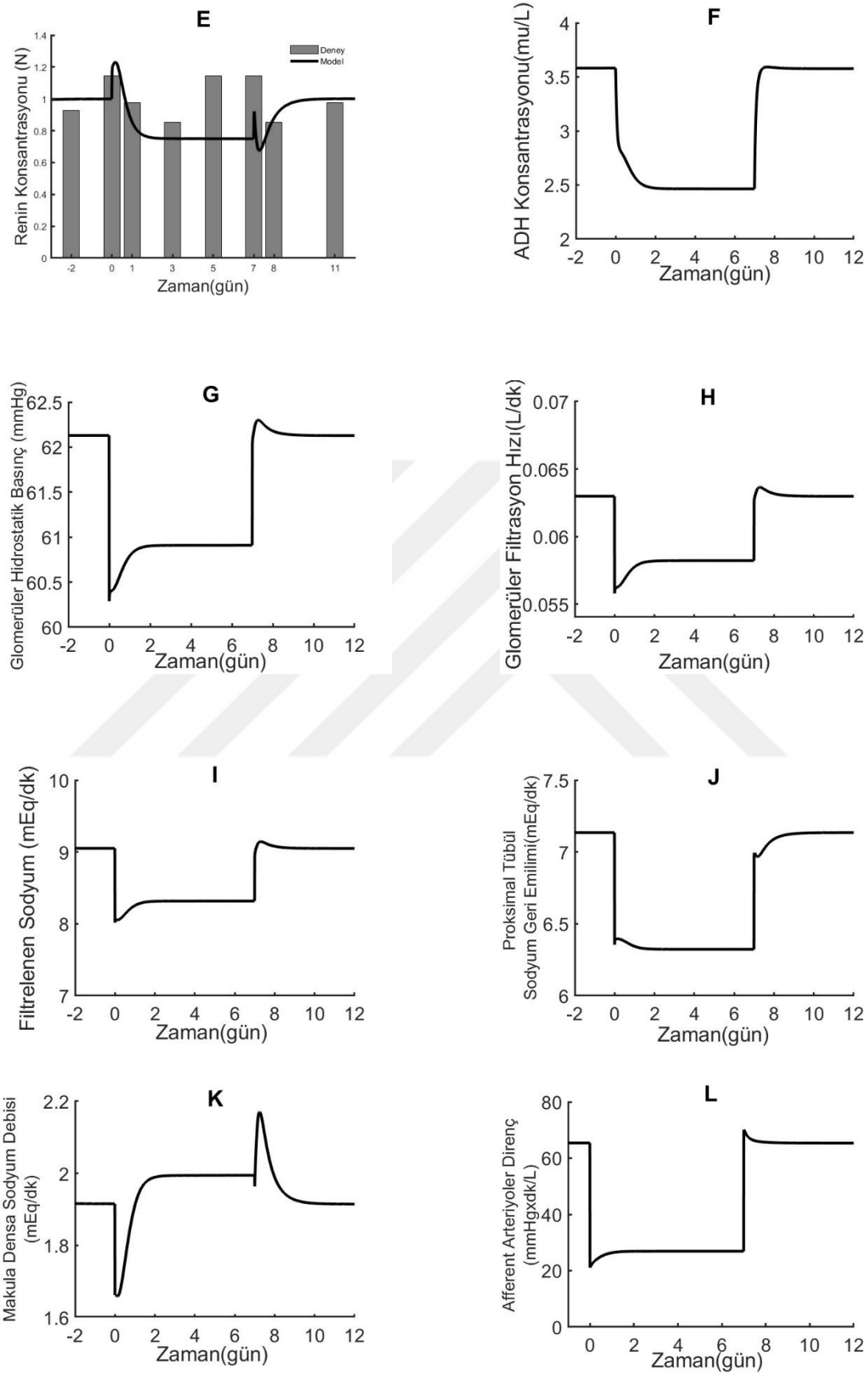
4.1.2. Bir Hafta Boyunca Karotis Baroreseptörlerinin Uyarılmasının Etkisi

Lohmeier ve ark. yapmış olduğu deneysel çalışmada karotis baroreseptörleri 7 gün boyunca elektriksel olarak aktive edilmiştir (32). 7 gün boyunca plazma norepinefrin (NE) konsantrasyonunun kontrol değerinden yaklaşık olarak %40 azaldığı tespit edilmiştir. NE sempatik sinir sisteminin nörotransmitterıdır. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonunda plazmada norepinefrin artmakta iken sempatik sinir sistemi inhibisyonunda ise plazmada norepinefrin seviyesi azalmaktadır. Bu doğrusal ilişki

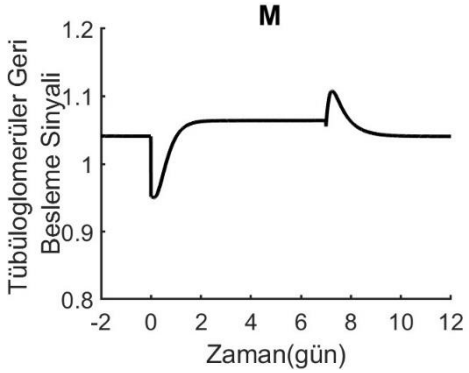
sebebiyle plazma NE konsantrasyonu sempatik sinir sisteminin bir indikatörü olarak kabul edilmektedir (31,36). Bu sebeple diğer modelleme çalışmalarına (30,35) benzer şekilde, deneyde plazma NE %40 azaldığı için sempatik aktivitenin de %40 azaldığı kabul edilmiştir. Böylece modelde böbrek sempatik sinir aktivitesi ve baroreseptörlerden arter direncini etkileyen otonom sinir sistemi etkisi 7 gün boyunca %40 azaltılmış, sonrasında normal değerine döndürülmüştür (Şekil 4.2.A,4.2.B). Deneyde 7 günlük aktivasyon süresi boyunca ve toplamda 11 gün ortalama arter basıncı, idrar sodyum debisi ve plazma renin aktivitesi kayıt edilmiştir. 7 gün sonunda deneyde arter basıncı kontrol değerinden yaklaşık %20±1, modelde ise yaklaşık %24±1 azalmıştır (Şekil 4.2.C). İdrar sodyum atılımı, aktivasyonun başladığı gün deneyde yaklaşık %35 azalmış, modelde yaklaşık %27 azalmıştır. Aktivasyon normale döndüğünde 8. günde idrar sodyum debisi deneyde yaklaşık %40±1 artmış, modelde %24±1 artmıştır (Şekil 4.2.D). Birkaç gün içinde sodyum balans sağlanmıştır (Şekil 4.2.T). Deneysel olarak ölçülmemiş diğer değişkenler de model çıktısı olarak gösterilmektedir (Şekil 4.2.F: ADH Konsantrasyonu, Şekil 4.2.G: Glomerüler Hidrostatik Basınç, Şekil 4.2.H: Glomerüler Filtrasyon Hızı, Şekil 4.2. I: Filtrelenen Sodyum, Şekil 4.2. J: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, Şekil 4.2.K: Makula Densa Sodyum Debisi, Şekil 4.2.L: Afferent Arteriyoler Direnç, Şekil 4.2.M: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, 4.2.N: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, Şekil 4.2. O: Kan Hacmi, Şekil 4.2.P: Toplam Periferal Direnç, Şekil 4.2.R: Tübüler Su Geri Emilim Hızı, Şekil 4.2.S: İdrar Debisi, Şekil 4.2.T: Sodyum Balansı).

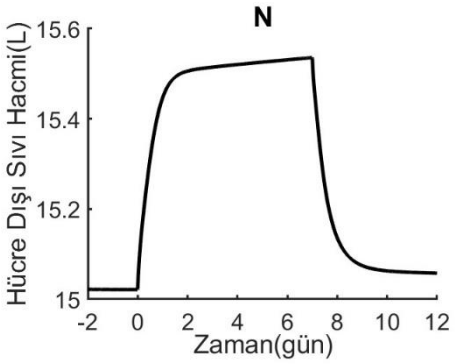


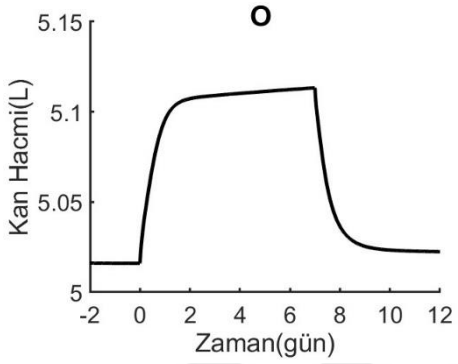
Şekil 4.2: Modelin, Lohmeier ve ark. deneysel çalışma sonuçlarıyla (32) test edilmesi. Böbrek sempatik sinir aktivitesi ve baroreseptör aktivite 7 gün boyunca %40 azaltıldığında, A: Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, B: Baroreseptör Aktivite, C: Ortalama Arter Basıncı, D: İdrar Sodyum Debisi, E: Renin Konsantrasyonu, F: ADH Konsantrasyonu, G: Glomerüler Hidrostatik Basınç, H: Glomerüler Filtrasyon Hızı, I: Filtrelenen Sodyum, J: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, K: Makula Densa Sodyum Debisi, L: Afferent Arteriyoler Direnç, M: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, N: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, O: Kan Hacmi, P: Toplam Periferal Direnç, R: Tübüler Su Geri Emilim Hızı, S: İdrar Debisi, T: Sodyum Balansı. (—) Düz çizgiler model sonuçlarını, sütunlar deneysel sonuçları gösterir.

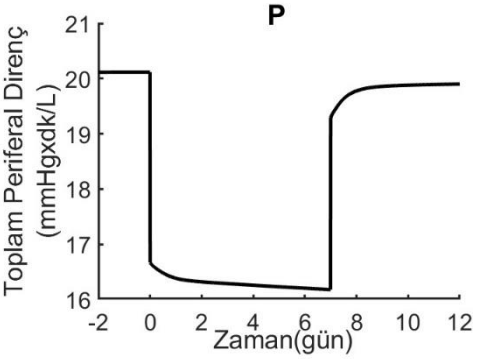


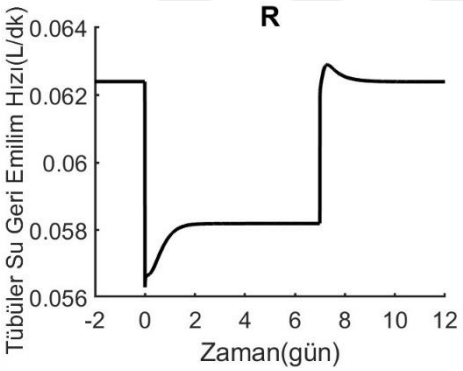
Şekil 4.2 (devam)

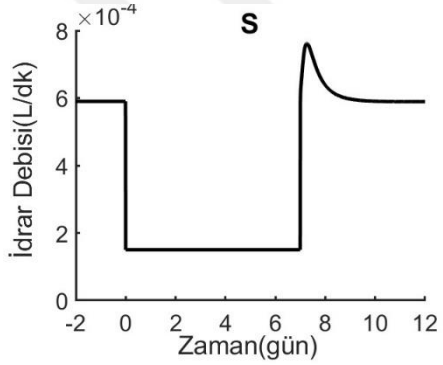


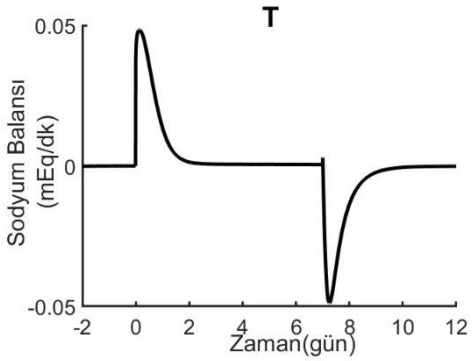








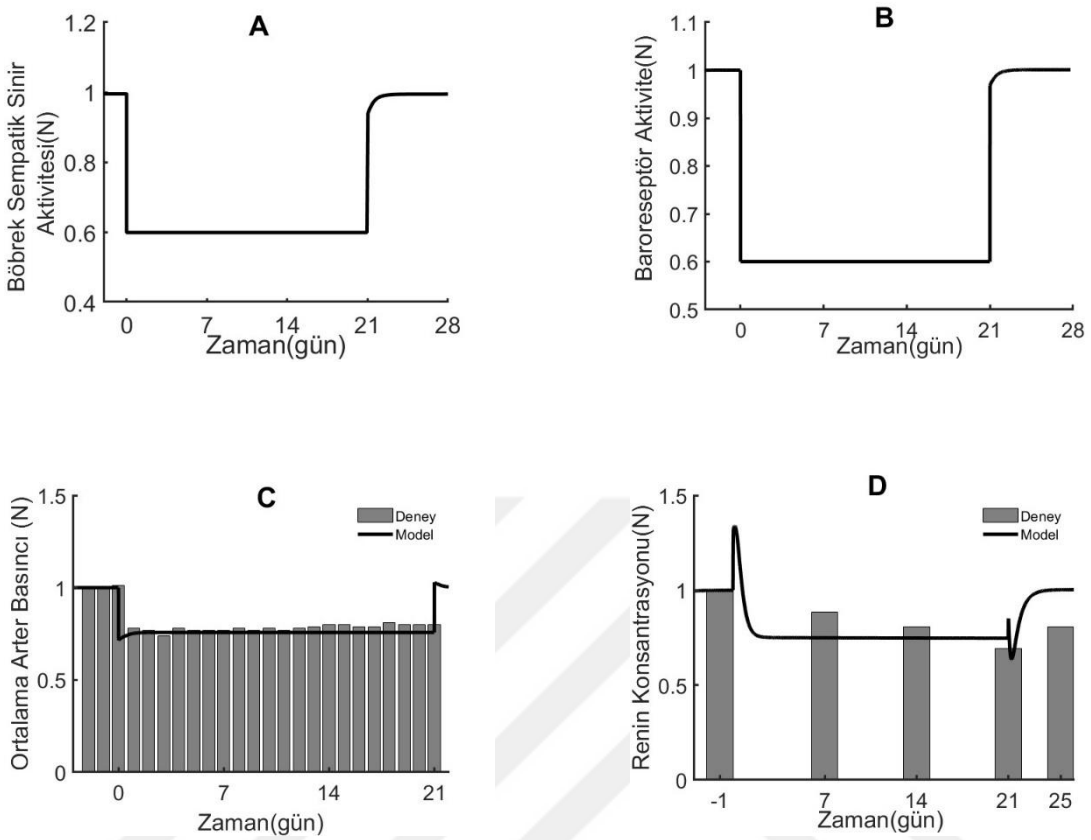




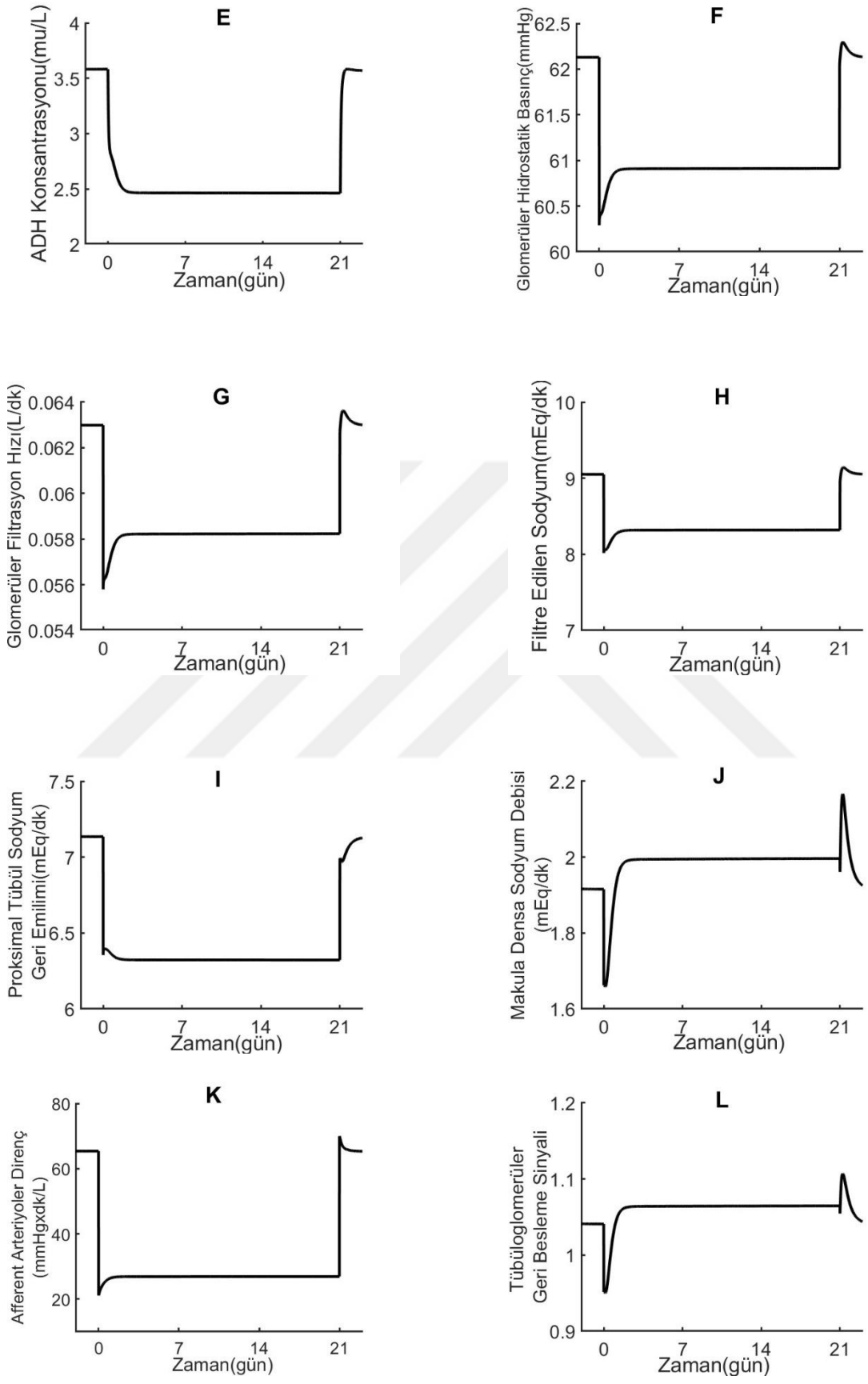
Şekil 4.2 (devam)

4.1.3. Üç Hafta Boyunca Karotis Baroreseptörlerinin Uyarılmasının Etkisi

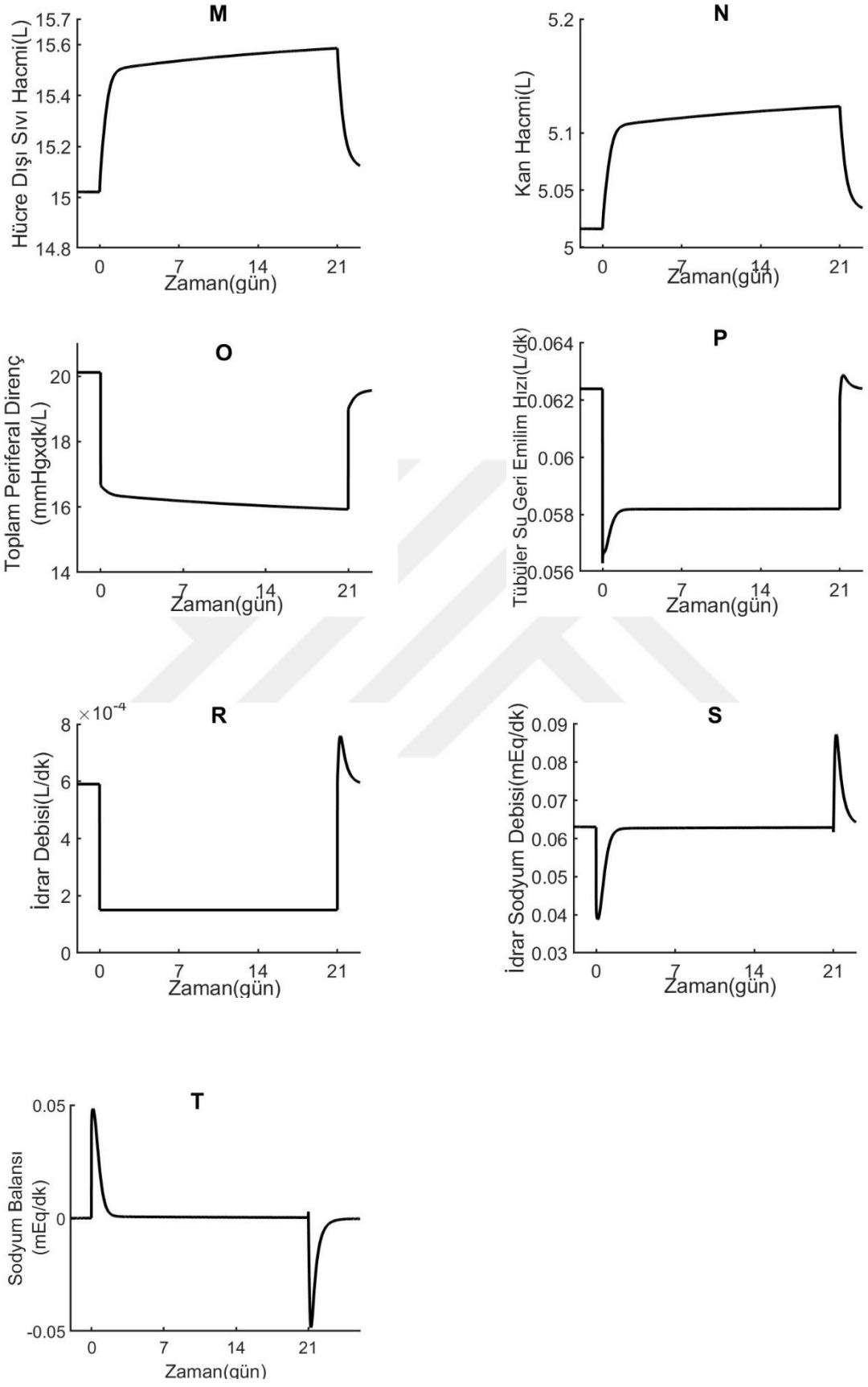
Lohmeier ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmada karotis baroreseptörlerin uzun dönemli aktivasyonunun arter basıncındaki ve sempatik aktivitedeki uzun süreli etkileri gözlenmiştir (36). Yapılan deneyde kontrol periyodundan sonra 3 hafta boyunca sempatik aktivite ve arter basıncında azalma olduğu gözlemlenmiştir. Matemetik modelde deneysel çalışmaya benzer şekilde 3 hafta boyunca böbrek sempatik sinir aktivitesi ve baroreseptör aktivite deneydeki NE seviyesindeki değişim baz alınarak yaklaşık %40 azaltılmıştır (Şekil 4.3.A,4.3.B). Deneyde 3 hafta boyunca arter basıncı kontrol değerinden yaklaşık %21±1 azalmış, modelde yaklaşık %24±1 azalmıştır (Şekil 4.3.C). Plazma renin aktivitesi 3 hafta boyunca deneyde ortalama %20±1, modelde ortalama %22±1 azalmıştır (Şekil 4.3.D). Birkaç gün içinde sodyum balans sağlanmıştır (Şekil 4.3.T). Deneysel olarak ölçülmemiş diğer değişkenler de model çıktısı olarak gösterilmektedir (Şekil 4.3.E: ADH Konsantrasyonu, Şekil 4.3.F: Glomerüler Hidrostatik Basınç, Şekil 4.3.G: Glomerüler Filtrasyon Hızı, Şekil 4.3.H: Filtrelenen Sodyum, Şekil 4.3.I: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, Şekil 4.3.J: Makula Densa Sodyum Debisi, Şekil 4.3.K: Afferent Arteriyoler Direnç, Şekil 4.3.L: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, Şekil 4.3.M: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, Şekil 4.3.N: Kan Hacmi, Şekil 4.3.O: Toplam Periferal Direnç, Şekil 4.3.P: Tübüler Su Geri Emilim Hızı, Şekil 4.3. R: İdrar Debisi, Şekil 4.3.S: İdrar Sodyum Debisi, Şekil 4.3.T: Sodyum Balansı).



Şekil 4.3: Modelin Lohmeier ve ark. deneysel çalışma sonuçları (36) ile test edilmesi. Böbrek sempatik sinir aktivitesi ve baroreseptör aktivite 21 gün boyunca %40 azaltıldığında, A: Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, B: Baroreseptör Aktivite, C: Ortalama Arter Basıncı, D: Renin Konsantrasyonu, E: ADH Konsantrasyonu, F: Glomerüler Hidrostatik Basınç, G: Glomerüler Filtrasyon Hızı, H: Filtrelenen Sodyum, I: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, J: Makula Densa Sodyum Debisi, K: Afferent Arteriyoler Direnç, L: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, M: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, N: Kan Hacmi, O: Toplam Periferal Direnç, P: Tübüler Su Geri Emilim Hızı, R: İdrar Debisi, S: İdrar Sodyum Debisi, T: Sodyum Balansı. (—) Düz çizgiler model sonuçlarını, sütunlar deneysel sonuçları gösterir.



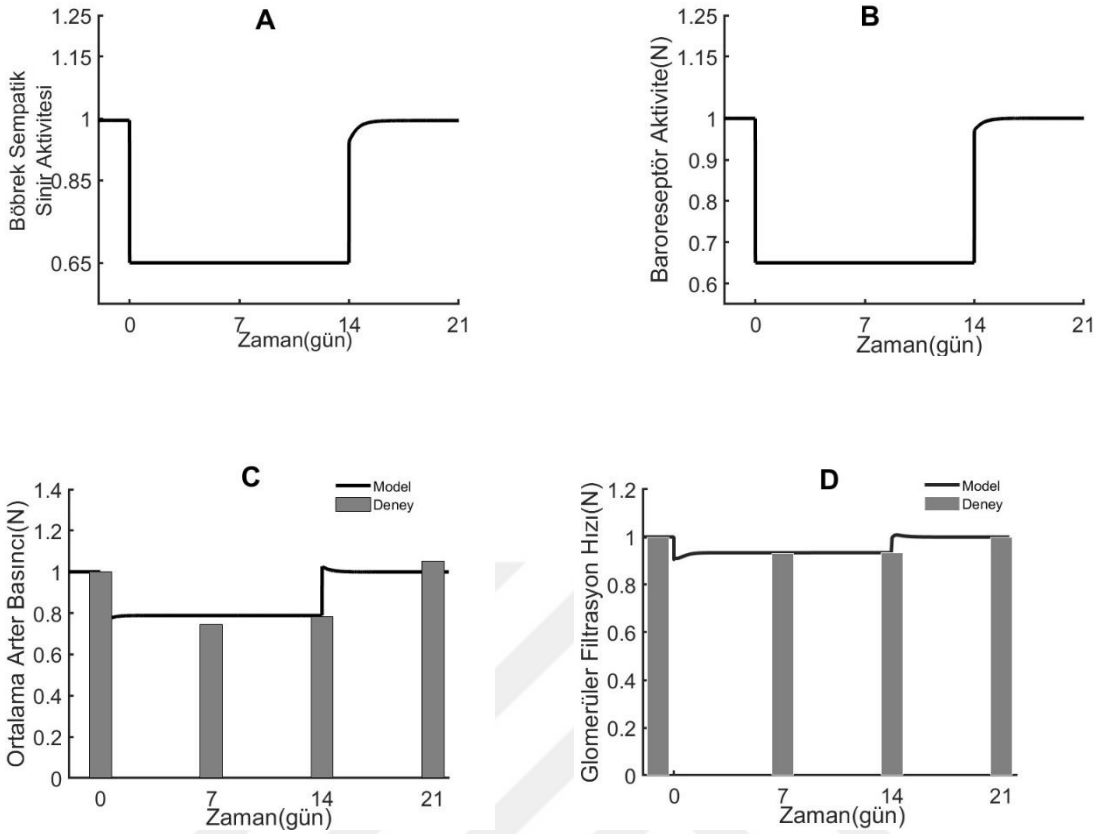
Şekil 4.3 (devam)



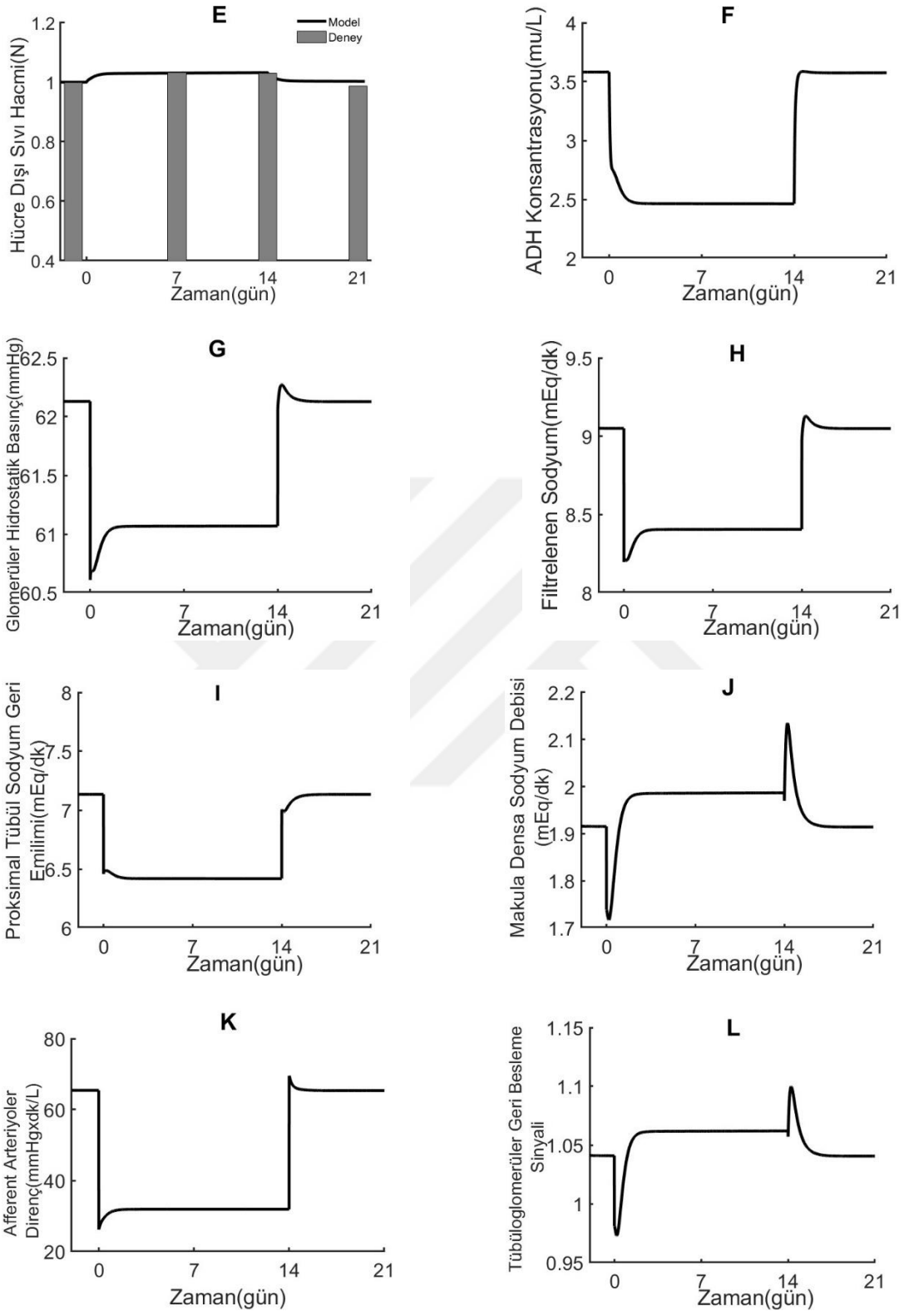
Şekil 4.3 (devam)

4.1.4. İki Hafta Boyunca Karotis Baroreseptörlerinin Uyarılmasının Etkisi

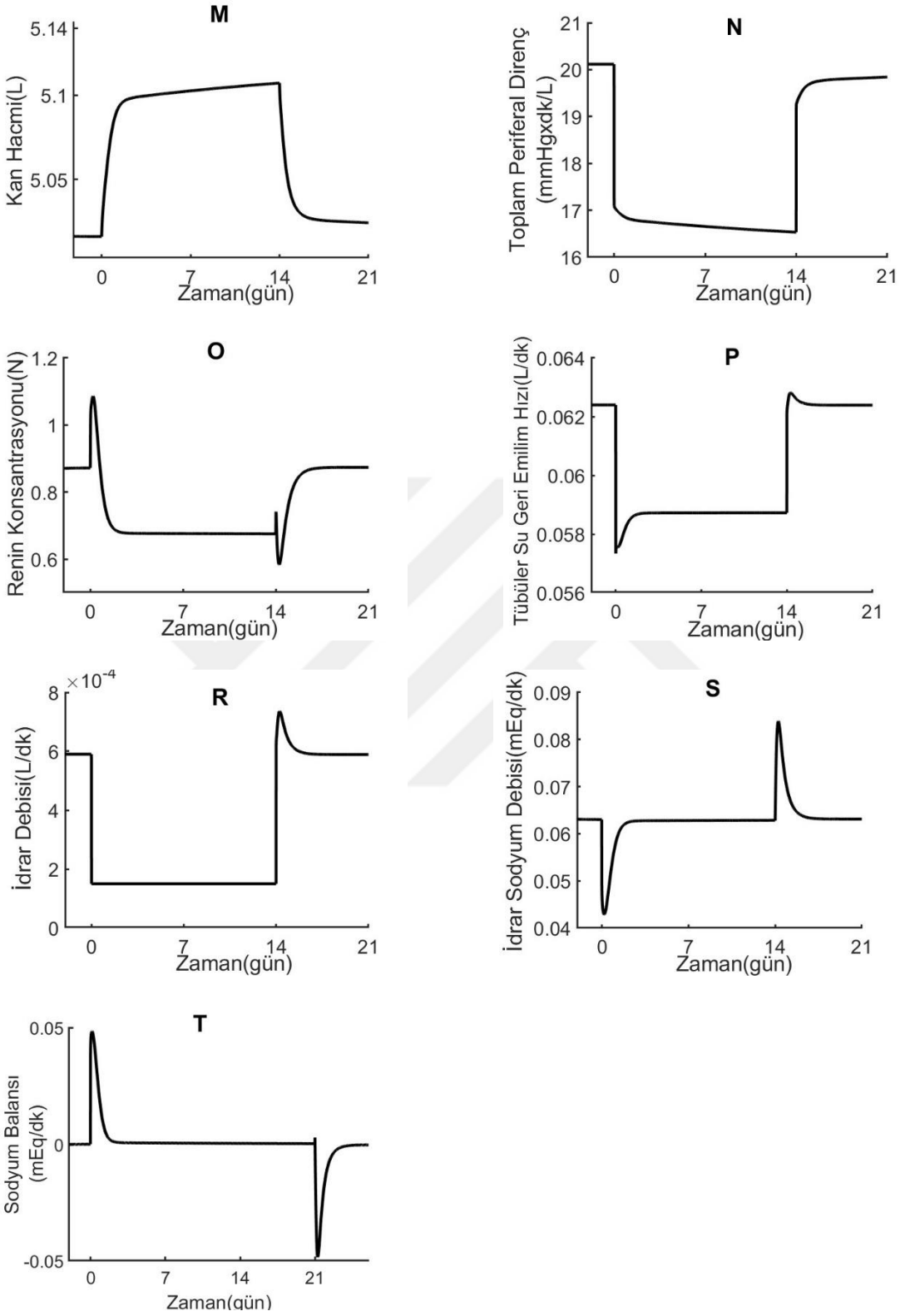
Iliescu ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmaya göre (40) karotis baroreseptörlerinin uyarılması ile plazma NE seviyesinde %35 azalma meydana geldiği gözlenmiştir. Kullandığımız matematik modelde deneysel çalışma verilerine göre plazma NE seviyesi baz alınarak böbrek sempatik sinir aktivitesi (Şekil 4.4.A) ve baroreseptör aktivite (Şekil 4.4.B) %35 azaltılmıştır. 2 hafta süresince arter basıncında ilk hafta %25 ikinci hafta ise %21 azalma olduğu tespit edilmiştir. (Şekil 4.4.C). Glomerüler Filtrasyon hızında ise ilk hafta ortalama yaklaşık %11 ve ikinci hafta yaklaşık %10 azalma gözlenmiştir. (Şekil 4.4.D). Hücre dışı sıvı hacminin iki hafta süresince kontrol değerinden yaklaşık %3 artttığı gözlenmiştir (Şekil4.4.E). Yapılan simülasyon sonuçlarına göre arter basıncı, glomerüler filtrasyon hızı ve hücre dışı sıvı hacminde meydana gelen değişimlerin gerçeğe yakın olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.4.C,4.4.D,4.4.E).Birkaç gün içerisinde sodyum balansı sağlanmıştır (Şekil 4.4.T). Deneysel olarak ölçülmemiş diğer değişkenler de model çıktısı olarak gösterilmektedir (Şekil 4.4.F: ADH Konsantrasyonu, Şekil 4.4.G: Glomerüler Hidrostatik Basınç, Şekil 4.4. H: Filtrelenen Sodyum, Şekil 4.4.I: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, Şekil 4.4.J: Makula Densa Sodyum Debisi, Şekil 4.4.K: Afferent Arteriyoler Direnç, Şekil 4.4.L: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, Şekil 4.4.M: Kan Hacmi, Şekil 4.4.N: Toplam Periferal Direnç, Şekil 4.4.O: Renin Konsantrasyonu, Şekil 4.4.P: Tübüler Su Geri Emilim Hızı, Şekil 4.4.R: İdrar Debisi, Şekil 4.4.S: İdrar Sodyum Debisi, Şekil 4.4.T: Sodyum Balansı).



Şekil 4.4: Modelin Iliescu ve ark. deneysel çalışma sonuçları ile (40) test edilmesi. Böbrek sempatik sinir aktivitesi ve baroreseptör aktivite 21 gün boyunca %35 azaltıldığında, A:Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, B: Baroreseptör Aktivite, C: Ortalama Arter Basıncı, D: Glomerüler Filtrasyon Hızı, E: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, F: ADH Konsantrasyonu, G: Glomerüler Hidrostatik Basınç, H: Filtrelenen Sodyum, I: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, J: Makula Densa Sodyum Debisi, K: Afferent Arteriyoler Direnç, L: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, M: Kan Hacmi, N: Toplam Periferal Direnç, O: Renin Konsantrasyonu, P: Tübüler Su Geri Emilim Hızı, R: İdrar Debisi, S: İdrar Sodyum Debisi, T: Sodyum Balansı. (—) Düz çizgiler model sonuçlarını, sütunlar deneysel sonuçları gösterir.



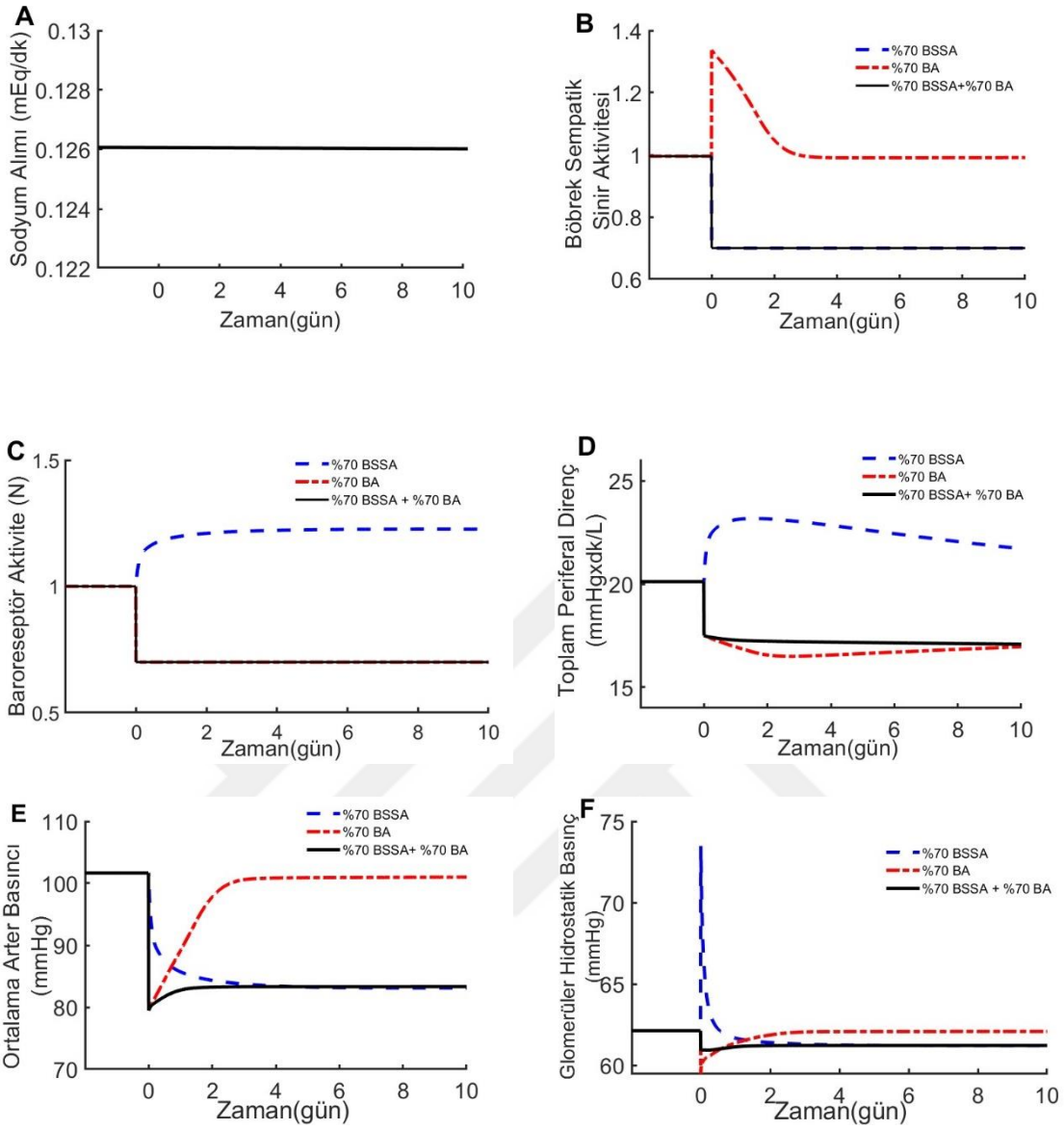
Şekil 4.4 (devam)



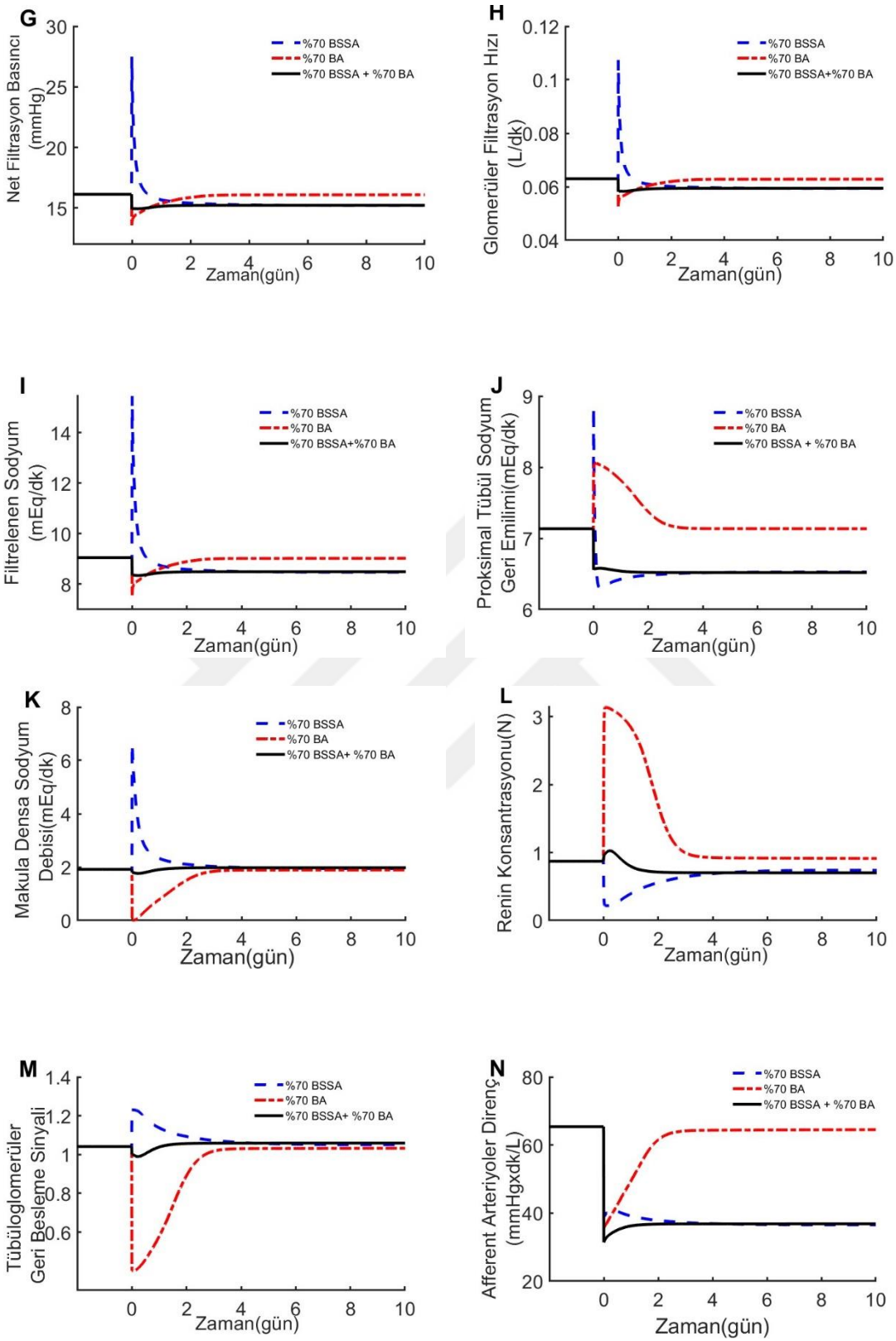
Şekil 4.4 (devam)

4.1.5. Karotis Baroreseptörlerinin Uyarılmasında Böbrekten Sodyum Atılımının Azalmasını Açıklamak İçin Yapılan Simülasyonlar

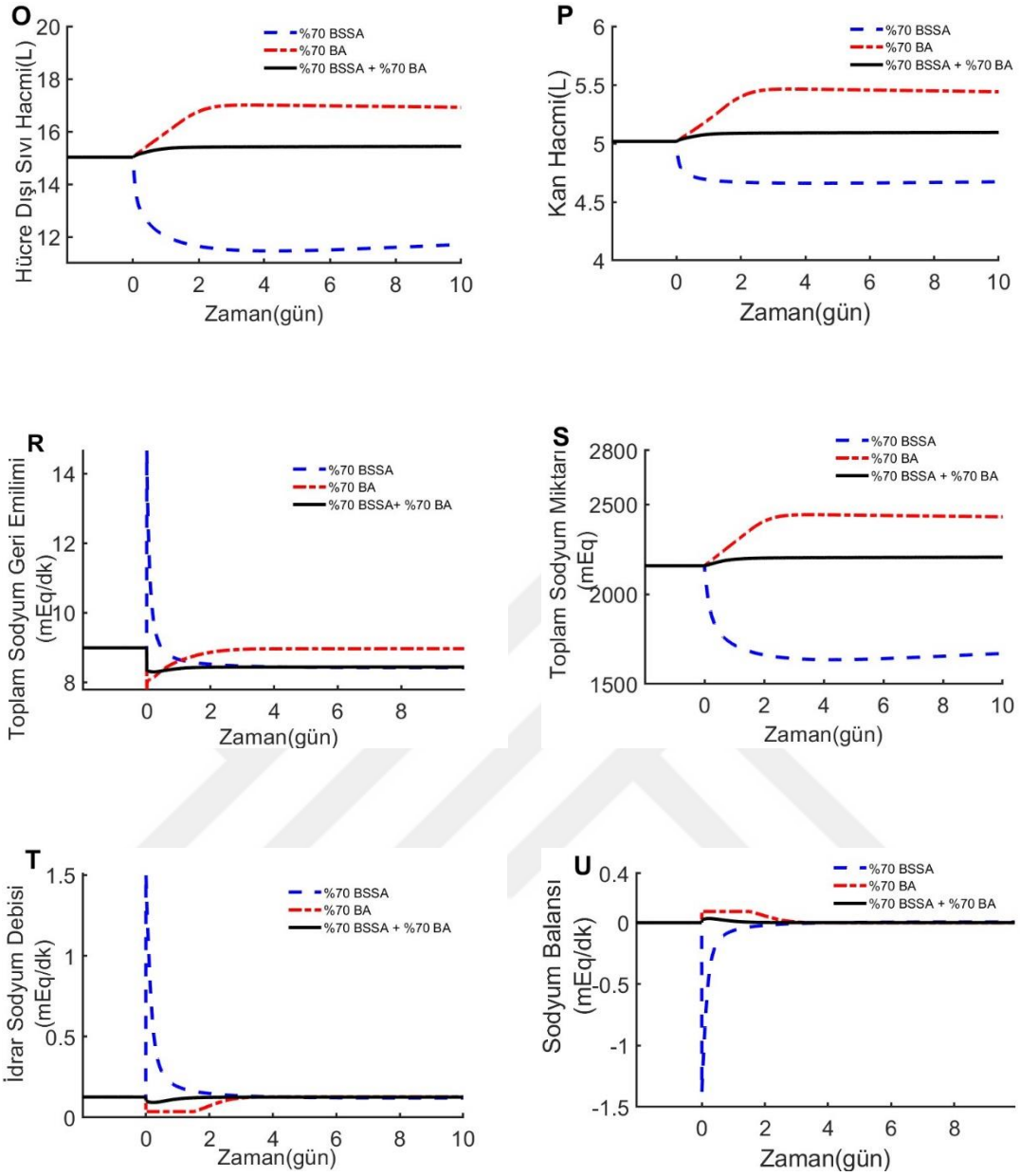
Karotis baroreseptörlerinin elektriksel uyarılmasında arter kan basıncında meydana gelen azalmayı ve bunun yanı sıra böbrekten sodyum atılımının da azalmasını açıklayabilmek amacıyla simülasyonlar gerçekleştirilmiştir. Matematik modelde sodyum alımı (Şekil 4.5.A) sabit tutularak önce yalnızca böbrek sempatik sinir aktivitesi %30 azaltılmış, daha sonra yalnızca baroreseptör aktivite %30 azaltılmış ve sonrasında da hem BSSA hem de BA %30 azaltılmıştır (Şekil 4.5.B, 4.5.C). Toplam periferal direnç (Şekil 4.5.D), ortalama arter basıncı (Şekil 4.5.E), glomerüler hidrostatik basınç (Şekil 4.5.F), net filtrasyon basıncı (Şekil 4.5.G), glomerüler filtrasyon hızı (Şekil 4.5.H), filtrelenen sodyum (Şekil 4.5.I), proksimal tübül sodyum geri emilimi (Şekil 4.5.J), makula densa sodyum debisi (Şekil 4.5.K), renin konsantrasyonu (Şekil 4.5.L), tübüloglomerüler geri besleme sinyali (Şekil 4.5.M), afferent arteriyoler direnç (Şekil 4.5.N), hücre dışı sıvı hacmi (Şekil 4.5.O), kan hacmi (Şekil 4.5.P), toplam tübüler sodyum geri emilimi (Şekil 4.5.R), vücut toplam sodyum miktarı (Şekil 4.5.S), idrar sodyum debisi (Şekil 4.5.T), ve sodyum balansı (4.5.U) karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.5: Normal sodyum alımında yalnızca böbrek sempatik sinir aktivitesi %30 azaltıldığında, yalnızca baroreseptör aktivite %30 azaltıldığında ve hem BSSA ve hem BA %30 azaltıldığında, A: Sodyum Alımı, B: Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, C: Baroreseptör Aktivite, D: Toplam Periferal Direnç, E: Ortalama Arter Basıncı, F: Glomerüler Hidrostatik Basınç, G: Net Filtrasyon Basıncı, H: Glomerüler Filtrasyon Hızı, I: Filtrelenen Sodyum, J: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, K: Makula Densa Sodyum Debisi, L: Renin Konsantrasyonu, M: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, N: Afferent Arteriyoler Direnç, O: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, P: Kan Hacmi, R: Toplam Sodyum Geri Emilimi, S: Vücut Toplam Sodyum Miktarı, T: İdrar Sodyum Debisi, U: Sodyum Balansı.



Şekil 4.5 (devam)



Şekil 4.5 (devam)

5. TARTIŞMA

Kan basıncı düzenlenmesine karotis baroreseptörlerinin elektriksel olarak uyarılmasının etkilerini incelemek için uzun dönemli dolaşım sistemi matematik modeli kullandığımız çalışmada, model deneysel verilerle karşılaştırılarak test edilmiştir.

He ve ark. tarafından yapılan deneye benzer şekilde, matematik modelde sodyum alımı modelde ilk 5 gün normalin %208'ine arttırılmış sonraki 5 gün normalin %13'üne indirilmiştir (Şekil 4.1.A), (29). Modelin renin konsantrasyonu (Şekil 4.1.B), aldosteron konsantrasyonu (Şekil 4.1.C) ve sodyum konsantrasyonu (Şekil 4.1.D) sonuçlarının deneysel verilere yakın olduğu gözlenmiştir. Deneysel çalışmada, sodyum alımı 2 katına çıkarıldığı ve %90 oranında azaltıldığında sodyum konsantrasyonu yaklaşık olarak %1 oranında değişmiştir. Modelde de sodyum konsantrasyonunun gerçeğe benzer olarak çok az değişmesi, modelin kan hacmini kontrol eden uygun mekanizmalara sahip olduğunu göstermektedir. Deneysel olarak ölçülmediği halde modelde sodyum alımı arttırıldığında ADH konsantrasyonunun (Şekil 4.1.E) ve su içiminin (Şekil 4.1.F) artması, hücre dışı sıvı hacmi (Şekil 4.1.U) ve kan hacmi (Şekil 4.1.V) artışına bağlı olarak arter basıncı artışı (Şekil 4.1.X) ve böylece glomerüler filtrasyon hızının artışı (Şekil 4.1.G) gözlenmektedir. Plazma sodyum konsantrasyonu ve glomerüler filtrasyon hızındaki artış sebebiyle filtrelenen sodyum (Şekil 4.1.H) debisi artmaktadır. Proksimal tübüle giren sodyum debisindeki bu artış sebebiyle proksimal tübül sodyum geri emilimi (Şekil 4.1.I) azalmaktadır. Modelde makula densa sodyum debisi (Şekil 4.1.J), filtrelenen sodyum debisi ile proksimal tübül sodyum geri emilimi farkı olarak hesaplandığı için artmaktadır. Böylece makula densa sodyum debisine bağlı olarak fonksiyon gösteren tübüloglomerüler geri besleme sinyali (Şekil 4.1.K) artış göstermektedir. Tübüloglomerüler geri besleme sinyalinin afferent arteriyoler damarda vazokonstriksiyon yapması sebebiyle afferent arteriyoler direnç (Şekil 4.1.L) artmaktadır. Diğer yandan makula densa sodyum debisi arttığı ve BSSA (Şekil 4.1.W.1) azaldığı için renin sekresyonu (Şekil 4.1.N) azalmaktadır. Renin sekresyonu azaldığı için anjiyotensin konsantrasyonu (Şekil 4.1.O) ve aldosteron konsantrasyonu (Şekil 4.1.C) azalmıştır. Aldosteron konsantrasyonu azaldığı için fraksiyonel distal tübül sodyum geri emilimi azaldığı halde, makula densa sodyum debisi yüksek olması sebebiyle mutlak distal tübül sodyum geri emilimi (Şekil 4.1.P) artmıştır. Distal tübül sodyum çıkışı toplayıcı kanala girmektedir. Distal tübül sodyum çıkışının fraksiyonel toplayıcı kanal sodyum geri

emilimine etkisi azalmış olduğu halde distal tübül sodyum çıkışı arttığı için toplayıcı kanal sodyum geri emilimi de artmıştır (Şekil 4.1.R). Modelde böylece idrar sodyum debisi (Şekil 4.1.S), distal tübül sodyum çıkışı ve toplayıcı kanal sodyum geri emilimi farkı olarak hesaplandığı için artış göstermektedir. Tübüler su geri emilimi (Şekil 4.1.T), temel olarak glomerüler filtrasyon hızının (Şekil 4.1.G) artması sebebiyle artış göstermektedir. Tübüler su geri emiliminin artışı sebebiyle hücre dışı sıvı hacmi (Şekil 4.1.U) ve kan hacmi (Şekil 4.1.V) artmaktadır. Kan hacminin artışı sebebiyle kardiyak debide (Şekil 4.1.Y) artış ve buna bağlı olarak ortalama arter basıncında (Şekil 4.1.X) artış gözlenmiştir. Arter kan basıncı artışı sebebiyle baroreseptör uyarılmasına bağlı olarak toplam periferal direnç (Şekil 4.1.Z) azalmıştır. Anjiyotensin konsantrasyonu azalması sebebiyle efferent arteriyoler direnç (Şekil 4.1.M) azalmaktadır. Sodyum alımı azaldığında ise tersi olaylar gelişmektedir. Sodyum balans (Şekil 4.1.W.2) yani sodyum alımı ve idrarla sodyum atılımı arasındaki fark, hem sodyum alımı arttırıldığında hem de azaltıldığında birkaç gün içinde sıfır olmaktadır. Modelin bu sonuçları fizyoloji bilgilerimizle uyumludur (1,2).

Lohmeier ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmaya göre 7 gün boyunca, modelde BSSA (Şekil 4.2.A), ve arter direncine etki eden otonom sinir sistemi BA (Şekil 4.2.B), %40 azaltılmış sonra normal değerine döndürülmüştür (32). Deneysel çalışmada yer alan ortalama arter basıncı, idrar sodyum debisi ve renin konsantrasyonu model sonuçları ile karşılaştırılmış ve deneysel sonuçlara yakın olduğu gözlenmiştir. Aktivasyon süresi boyunca ortalama arter basıncı deneysel verilerde yaklaşık %20, modelde de yaklaşık %24 azalmıştır (Şekil 4.2.C). İdrar sodyum atılımı aktivitenin başlamasıyla deneysel veriye göre yaklaşık %35 azalmış modele göre yaklaşık %27 azalmıştır (Şekil 4.2.D).7 günün sonunda BSSA ve BA normale döndüğünde deneye göre idrar sodyum debisi yaklaşık %40 artarken, modelde yaklaşık %24 artmıştır (Şekil 4.2.D). Model değişkenleri analiz edildiğinde baroreseptör aktivite azaldığında (Şekil 4.2.B), periferal arter direncinin (Şekil 4.2.P) azaldığı buna bağlı olarak arter basıncının düştüğü (Şekil 4.2.C) gözlemlenmektedir. Arter basıncı azaldığı için glomerüler hidrostatik basınç (Şekil 4.2.G) azalmakta böylece glomerüler filtrasyon hızı da azalmaktadır (Şekil 4.2.H). Bunun sonucunda glomerüler kapillerden filtrelenen sodyum debisi (Şekil 4.2.I) azalmaktadır. Böylece proksimal tübüle giren sodyum debisi azaldığı için proksimal tübül sodyum geri emilimi azalmaktadır (Şekil 4.2.J). Bunun sonucunda makula densa sodyum debisinde (Şekil 4.2.K) azalma görülmektedir. Bu sebeple tübüloglomerüler geri besleme sinyali de

azalmaktadır (Şekil 4.2.M) daha sonra makula densa sodyum debisindeki artış sebebiyle paralel olarak tübüloglomerüler geri besleme sinyalinde artış gözlenmiştir. Makula densa sodyum debisinde ani düşüş ve BSSA azalma sebebiyle afferent arteriyoler direnç azalmaktadır (Şekil 4.2.L). Makula densadaki sodyum debisindeki düşüş sebebiyle renin konsantrasyonunda kısa süreli bir artış gözlenmektedir (Şekil 4.2.E) Glomerüler filtrasyon hızı azaldığı için tübüler su geri emilim hızı azalmaktadır (Şekil 4.2.R). Sonuç olarak idrar debisi de azalmaktadır (Şekil 4.2.S). Böylece kan hacmi (Şekil 4.2.O) ve hücre dışı sıvı (Şekil 4.2.N) hacmi artmaktadır. Kan hacmi azaldığı için ADH konsantrasyonu (Şekil 4.2.F) azalmıştır. Glomerüler filtrasyon azaldığı için filtrelenen sodyum debisi azalmakta sonuç olarak idrar sodyum debisinin azaldığı gözlenmektedir (Şekil 4.2.D). Deneysel çalışmaya benzer şekilde birkaç gün içinde sodyum balans (Şekil 4.2.T) sağlanmıştır. Modelin bu sonuçları fizyoloji bilgilerimize uygundur. Fakat kan basıncı normal iken karotis baroreseptörlerinin elektriksel uyarılmasının yüksek kan basıncında doğal olarak uyarılmasından farklı olduğu dikkate alınmalıdır.

Lohmeier ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmada karotis baroreseptörleri 3 hafta süreyle elektriksel olarak uyarılmış ve NE konsantrasyonunda %40 azalma tespit edilmiştir. Modelde de 3 hafta süreyle BSSA (Şekil 4.3.A), ve arter direncine etki eden otonom sinir sistemi BA (Şekil 4.3.B), %40 azaltılmış sonra normal değerine döndürülmüştür (36). Yapılan deneysel çalışma verilerinde yer alan ortalama arter basıncı (Şekil 4.3.C), ve renin konsantrasyonu (Şekil 4.3.D) model ile karşılaştırılmıştır. Ortalama arter basıncı 3 hafta boyunca deneysel çalışmada yaklaşık %20 azalmış modelde yaklaşık %24 azalmıştır. Plazma renin aktivitesi deneysel veriye göre ortalama %20 azalmış modelde ortalama %22 azalmıştır. Modelde, deneyde ölçülmeyen veriler incelendiğinde yukarıda açıklanmış olan 1 haftalık simülasyon sonuçlarına benzer olduğu gözlenmiştir.

Iliescu ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmada karotis baroreseptörleri 2 hafta süreyle elektriksel olarak uyarılmış ve NE konsantrasyonunda yaklaşık %35 azalma olduğu tespit edilmiştir. Modelde deneysel çalışmaya benzer şekilde 2 hafta süresince BSSA (Şekil 4.4.A) ve arter direncine etki eden otonom sinir sistemi BA (Şekil 4.4.B) yaklaşık %35 azaltılmış sonra normal değerine döndürülmüştür (40). Deneysel çalışmada yer alan ortalama arter basıncı (Şekil 4.4.C), glomerüler filtrasyon hızı (Şekil 4.4.D) ve hücre dışı sıvı hacmine (Şekil 4.4.E) ait sonuçlar ile model sonuçları birbirine yakın

olarak gözlenmiştir. Modelde deneyde ölçülmeyen veriler incelendiğinde yukarıda açıklanmış olan 1 haftalık simülasyon sonuçlarına benzer olduğu tespit edilmiştir.

Efferent böbrek sempatik sinir aktivitesinin kronik azalmasının, idrar sodyum debisini artırarak, kan basıncını azalttığı bilinmektedir (15-18,42,43). Karotis baroreseptörlerinin kronik olarak uyarılması ile sempatik sinir aktivitesinin azaldığı, plazma norepinefrin konsantrasyonunun azalması ile tespit edilmiştir. Bu durumda böbrek sempatik sinir aktivitesinin de azalması böylece idrar sodyum debisinin artması ve arter kan basıncının azalması beklenir. Karotis baroreseptörlerinin kronik uyarılması ile arter kan basıncı düşmekte fakat idrar sodyum debisi azalmaktadır. Böbrek sempatik sinir aktivitesi azaldığı halde idrar sodyum debisinin de azalmasını sağlayan mekanizmalar tam olarak açıklanmamıştır (36,37,43). Bunu açıklamak için gerçeğe yakın sonuçlar verdiği yukarıda gözlenen model üzerinde 3 farklı senaryo uygulanmıştır.

Senaryo 1: Bu senaryoda, normal sodyum alımı süresince (Şekil 4.5.A) yalnızca böbrek sempatik sinir aktivitesi %30 azaltılmıştır (Şekil 4.5.B). Bu durumda afferent arteriyoler direnç azalmış (Şekil 4.5.N) bunun sonucunda da glomerüler hidrostatik basınç (Şekil 4.5.F), net filtrasyon basıncı (Şekil 4.5.G) ve böylece glomerüler filtrasyon hızı (Şekil 4.5.H) artmıştır. Glomerüler filtrasyon hızının artması sonucunda filtrelenen sodyum debisi (Şekil 4.5.I) de artmaktadır. Böylece proksimal tübül sodyum geri emilim miktarı da artmıştır (Şekil 4.5.J). Filtrelenen sodyum debisindeki artışın sonucunda makula densa bölgesine giren sodyum debisi artmıştır (Şekil 4.5.K). Makula densa sodyum debisi artışına bağlı olarak renin salınımı azalmıştır (Şekil 4.5.L). Makula densa sodyum debisine bağlı olarak fonksiyon gösteren tübüloglomerüler geri besleme sinyali, glomerüler filtrasyon hızını sabit tutmak amacıyla, afferent arteriyol direncini arttırıcı yönde etki etmek için artmıştır (Şekil 4.5.M). Filtrelenen sodyum debisi (Şekil 4.5.I) ve toplam sodyum geri emilimi (Şekil 4.5.R) artmış fakat filtrelenen sodyum debisi sodyum geri emiliminden daha fazla olduğu için idrar sodyum debisinde artış gözlenmiştir (Şekil 4.5.T). Böylece, vücutta toplam sodyum miktarı azalmış (Şekil 4.5.S) buna bağlı olarak hücre dışı sıvı hacmi (Şekil 4.5.O), kan hacmi (Şekil 4.5.P) azalmış ve sonuç olarak arter kan basıncı (Şekil 4.5.E) azalmıştır. Arter kan basıncının azalması ile uyarılan baroreseptörlerden vücut arterlerinin direncini (Şekil 4.5.C) arttıracak yönde sinyal artışı olmuştur (Şekil 4.5.D). Modelin bu sonuçları fizyoloji bilgilerimize uygundur (1-2,15-18).Normal sodyum alımında böbrekten atılan sodyum miktarı artmış fakat arter kan

basıncının düşmesi ile yaklaşık 3 gün içinde sodyum balansı (alınan ve atılan sodyum arasındaki fark) sağlanmıştır (Şekil 4.5.U).

Modelde, böbrek sempatik aktivitesinin kronik inhibisyonu ile, arter basıncında azalma, idrar sodyum atılımında artış ve renin sekresyonunda azalma gözlenmesi deneysel çalışma sonuçlarına uygundur (40,44,45). Deneysel olarak ölçümleri yapılmamış fakat model sonuçları yukarıda açıklanan diğer değişkenlerin davranışları da fizyoloji bilgilerimize uygundur.

Senaryo 2: Senaryo 1'de yalnızca böbrek sempatik sinir aktivitesinde azalma olduğunda kan basıncının düşüşü analiz edilmiştir. Bu bölümde ise arter kan basıncının azalmasını analiz etmek için yalnızca baroreseptör aktivite %30 azaltılmıştır (Şekil 4.5.C). Arter direncine etki eden baroreseptör aktivitenin azalması ile arter direncinde düşüş gözlenmiştir (Şekil 4.5.D). Böylece arter basıncında azalma olmuştur (Şekil 4.5.E). Azalan arter basıncını yükseltmek için böbrek sempatik sinir aktivitesinin arttığı gözlenmiştir (Şekil 4.5.B). Arter kan basıncının azalması ile glomerüler hidrostatik basınç (Şekil 4.5.F), net filtrasyon basıncı (Şekil 4.5.G), glomerüler filtrasyon hızı (Şekil 4.5.H) azalmıştır. Glomerüler filtrasyon hızının azalması ile filtrelenen sodyum miktarı da azalmıştır (Şekil 4.5.I). Arter kan basıncının azalması sonucunda böbrek sempatik sinir aktivitesinin (Şekil 4.5.B) ve renin konsantrasyonunun (Şekil 4.5.L) artması sebebiyle proksimal tübül sodyum geri emilimi (Şekil 4.5.J) artmıştır. Böylece makula densa sodyum debisi azalmıştır (Şekil 4.5.K). Makula densa sodyum debisinin azalması ile tübüloglomerüler geri besleme sinyali azalmış (Şekil 4.5.M) ve renin salınımı artmıştır (Şekil 4.5.L). Filtrelenen sodyum debisinin azalması ile böbrekten atılan sodyum debisi azalmıştır (Şekil 4.5.T). Böbrekten atılan sodyum debisinin azalması sonucunda vücutta sodyum miktarı (Şekil 4.5.S) artmış böylece hücre dışı sıvı hacmi (Şekil 4.5.O) ve kan hacmi (Şekil 4.5.P) artmıştır. Kan hacminin artışı ile arter kan basıncı (Şekil 4.5.E) yükselerek, birkaç gün içinde yaklaşık olarak normal değerine dönmüştür. Arter kan basıncının artmaya başlaması ile glomerüler filtrasyon hızı da artmaya başlamış ve birkaç gün içinde normale dönmüştür (Şekil 4.5.H). Sonuç olarak böbrekten atılan sodyum miktarı alınan sodyum miktarına eşit olmuş ve sodyum balansı sağlanmıştır (Şekil 4.5.U).

Yalnızca, vücut arter direncini etkileyen baroreseptör sinyalini azaltan fakat böbrek sempatik sinir aktivitesinin doğal yanıt vermesini engellemeyen bir deneysel çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Fakat arter direnci azalması ile kan

basıncında azalma olması ve böylece glomerüler filtrasyon hızında azalma ile vücutta su ve sodyum tutulumu sonucunda, kan hacminde artış gözlenmesi ve böylece azalmış arter kan basıncında artış olması, fizyolojide yer alan basınç-diürez ilişkine benzemektedir (1,3).

Senaryo 3: Karotis baroreseptörlerinin kronik olarak uyarılması ile hem böbrek sempatik sinir aktivitesi hem de arteriyel direnci etkileyen baroreseptör aktivitesi azaldığı için bu senaryoda hem böbrek sempatik sinir aktivitesi hem de baroreseptör aktivite deneysel çalışmalara benzer şekilde %30 azaltılmıştır (Şekil 4.5.B, 4.5.C). Arter direncine etki eden baroreseptör aktivitenin azalması ile arter damar direnci azalmış (Şekil 4.5.D), arter damar direnci azaldığı için arter kan basıncı azalmış (Şekil 4.5.E) böylece glomerüler glomerüler hidrostatik basınç (Şekil 4.5.F), net filtrasyon basıncı (Şekil 4.5.G) filtrasyon hızı (Şekil 4.5.H) azalmıştır. Böbrek sempatik sinir aktivitesinin azalması ve tübüloglomerüler geri besleme sinyalinin (Şekil 4.5.M) azalması sonucunda afferent arteriyoler dirençte azalma gözlenmiştir (Şekil 4.5.N). Glomerüler filtrasyon hızı azalması sonucunda filtrelenen sodyum (Şekil 4.5.I) azalmıştır. Proksimal tübül sodyum geri emilimi (Şekil 4.5.J), BSSA'nın azalması, renin salınımının (Şekil 4.5.L) azalması sonucunda azalmış ve böylece makula densa sodyum debisi azalmıştır (Şekil 4.5.K). Azalan glomerüler filtrasyon hızını yükseltmek için tübüloglomerüler geri besleme sinyali (Şekil 4.5.M) azalmıştır. Böbreklerden atılan sodyum azalması (Şekil 4.5.T) ile vücutta sodyum birikmesi olmuştur (Şekil 4.5.S). Böylece hücre dışı sıvı hacmi (Şekil 4.5.O) ve kan hacmi (Şekil 4.5.P) artmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Karotis baroreseptörlerinin elektriksel olarak kronik uyarılması ile arter kan basıncının düştüğü ve idrar sodyum debisinin azaldığı deneysel çalışmalarda gözlenmiştir. Böbrek sempatik sinir aktivitesinin azalmasında ise böbrekten sodyum atılımının arttığı bilinmektedir. Fakat karotis baroreseptörlerinin uyarılması ile sempatik aktivite azaldığı halde idrardan sodyum atılımının neden azaldığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu durumu analiz etmek için kullanılan matematik model çeşitli deneysel çalışmalar ile test edilmiş ve gerçek verilere yakın sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Daha sonra bu modelde yalnızca böbrek sempatik sinir aktivitesinde azaltma, yalnızca arter direnci üzerine etkili baroreseptör etkiyi azaltma ve karotis baroreseptör uyarılmasına benzer şekilde eş zamanlı olarak hem böbrek sempatik sinir aktivitesini hem de arter direnci üzerine etkili baroreseptör etkisini azaltacak şekilde simülasyonlar yapılmıştır. Bu simülasyon sonuçlarına göre, karotis baroreseptörlerinin kronik uyarılmasında böbrekten sodyum atılımının azalmasının sebebi, glomerüler filtrasyon hızında meydana gelen azalma olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Yeğen, Ç. B., Alican, İ., Solakoğlu, Z., ed. (2017). Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji Kitabı. *Güneş Tıp Kitabevleri*.
2. Barrett K. E., Barman S. M., Brooks H. L., Yuan, J. X.J. (2019). Ganong's Review of Medical Physiology, *McGraw-Hill Education*.
3. Guyton, A. C. (1980). Arterial Pressure and Hypertansion, *Philadelphia: Saunders.*
4. Davis, J. O., Freeman, R. H. (1976). Mechanisms regulating renin release, *Physiol Rev*, 56(1):1-56.
5. DiBona, G. F. (1982). The functions of the renal nerves, *Rev. Physiol. Biochem Pharmacol*, 94: 75-181.
6. Hackenthal, E., Paul, M., Ganten, D., Taugner R. (1990). Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion, *Physiol Rev*, 70(4):1067-116.
7. Patel, K. P. (1991). Role of renal nerves and vasopressin in renal responses to acute volume expansion in rats, *Proc Soc Exp Biol Med*, 196(4):438-43.
8. Patel, K. P. (1991). Interaction among atrial natriuretic factor (ANF), vasopressin, and renal nerves in terms of renal responses in rats, *Life Sci*, 48(3):261-7.
9. Karaaslan, F., Denizhan, Y., Hester, R. A (2014) mathematical model of long-term renal sympathetic nerve activity inhibition during an increase in sodium intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*,306: R234 –R247.
10. Guyton, A. C, Coleman, T.G., Granger, H.J. (1972). Circulation: overall regulation, *Annu Rev Physiol*, 34: 13–46.
11. Uttamsingh, R. J., Leaning, M. S., Bushman, J. A., Carson, E. R., Finkelstein, L. (1985). Mathematical model of the human renal system. *Med Biol Eng Comput*, 23: 525–535.
12. Coleman, T.G., Hall, J.E. (1992). A mathematical model of renal hemodynamics and excretory function. In: Structuring Biological Systems: A Computer Modelling Approach, *edited by Iyengar SS. Boca Raton, FL: CRC*,s. 89 –124.
13. Karaaslan, F., Denizhan, Y., Kayserilioğlu, A., H. Gulcur, H. Ö. (2005).Long-Term Mathematical Model Involving Renal Sympathetic Nerve Activity, Arterial Pressure, and Sodium Excretion, Annals of Biomedical. *Annals of Biomedical Engineering*, 33 (11):1607-30.
14. Aydın, M., Kuryel, B., Gündüz, Gönül., Oturanç, G. (2016). Diferansiyel Denklemler ve Uygulamaları. 12. Baskı, *Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi,* İzmir, 472-478s.
15. DiBona, G. F. (1985). Neural Vontrol of Renal Function: Role of Renal Alpha Adrenoreceptors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*,7 (Suppl,8): S13-S23.
16. DiBona, G. F., Kopp, U. C. (1997). Neural Control of Renal Function. *Physilogical Reviews*, Vol.77,No 1,S132-197
17. DiBona, G. F. (2004). The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension*,43:147–150.
18. DiBona, G. F. (2005). Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney.*Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*,289: R633–R641.
19. Neylon, M., Marshall, J. M., Johns, E. J., (1995). The effects of systemic hypoxia on renal function in the anaesthetized rat. *Journal of Phgsiology*, 487.2,497-511.
20. Morita, H., Vatner, S. F. (1985). Effects of volume expansion on renal nerve activity, renal blood flow, and sodium and water excretion in conscious dogs. *Am J Physiol*, 249 (5 Pt 2):F680-7.
21. Takeuchi, J., Ohya, N., Sakai, S., Nakamura, H., Nohara, T. (1968). Nervous control of renal tubular function. *Jpn Heart J*, 9 (6):564-72.
22. Miki, K., Hayashida, Y., Shiraki, K. (1993). Cardiac-renal-neural reflex plays a major role in natriuresis induced by left atrial distension. *Am J Physiol*, 264 (2 Pt 2):R369-75.
23. Prosnitz, H. Z., DiBona, G. F. (1978). Effect of decreased renal sympathetic nerve activity on renal tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol*, 235(6):F557-63.
24. Miki, K., Hayashida, Y., Shiraki, K. (2002). Role of cardiac-renal neural reflex in regulating sodium excretion during water immersion in conscious dogs. *J Physiol*, 545(1):305-12.
25. Beers, E. T., Carroll, R. G., Young, D. B., Guyton, A. C. (1986).Effects of graded changes in reflex renal nerve activity on renal function. *Am J Physiol*, 250 (3 Pt 2):F559-65.
26. Handa, R. K., Johns, E. J. (1987). The role of angiotensin II in the renal responses to somatic nerve stimulation in the rat. *J Physiol*, 393:425-36.

27. Nelson, L. D., Osborn, J. L. (1993). Neurogenic control of renal function in response to graded nonhypotensive hemorrhage in conscious dogs. *Am J Physiol,* 264 (4 Pt 2):R661-7.
28. Miki, K., Hayashida, Y., Tajima, F., Iwamoto, J., Shiraki, K. (1989). Renal sympathetic nerve activity and renal responses during head-up tilt in conscious dogs. *Am J Physiol*, 257 (2 Pt 2):R337-43.
29. He, F. J., Markandu, N. D., MacGregor, G. A. (2001). Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension*, 38: 321–325.
30. Iliescu, R., Lohmeier, T. E. (2010). Lowering of blood pressure during chronic suppression of central sympathetic outflow: Insight from computer simulations. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,37(2):e24-33.
31. Lohmeier, T. E., Irwin, E. D., Rossing, M. A., Serdar, D. J., Kieval, R. S. (2004). Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension,* 43: 306–11.
32. Lohmeier, T. E., Dwyer, T. M., Hildebrandt, D. A., Irwin, E. D., Rossing, M. A., Sedar, D. J., Kieval, R. S. (2005). Influence of prolonged baroreflex activation on arterial pressure in angiotensin hypertension. *Hypertension*,46: 1194 –1200.
33. Lohmeier, T. E., Dwyer, T. M., Irwin, E. D., Rossing, M. A., Kieval, R. S. (2007). Prolonged activation of the baroreflex abolishes obesity-induced hypertension. *Hypertension*,49: 1307–1314.
34. Lohmeier, T. E., Hildebrandt, D. A., Dwyer, T. M., Iliescu, R., Irwin, E. D., Cates A. W., Rossing, M.A. (2009). Prolonged activation of the baroreflex decrease arterial pressure even during chronic adrenergic blockade. *Hypertension*, 53: 833–838.
35. Clemmer, J. S., Pruett, W. A., Hester, L. R., Iliescu, R., Lohmeier, T. E. (2018). Role of the heart in blood pressure lowering during chronic baroreflex activation: insight from an in silico analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 315 (5):H1368-H1382.
36. Lohmeier, T.,E., Iliescu, R., Dwyer, T. M., Irwin, E.,D., Cates, A. W., Rossing, M. A. (2010).Sustained suppression of sympathetic activity and arterial pressure during chronic activation of the carotid baroreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 299: H402–H409.
37. Lohmeier, T.,E., Iliescu, R. (2012). Lowering of blood pressure by chronic suppression of central sympathetic outflow: insight from prolonged baroreflex activation. *J Appl Physiol*, 113(10):1652-8.
38. Lohmeier, T.E., Iliescu, R. (2013). Chronic activation of the baroreflex and the promise for hypertension therapy. *Handb Clin Neurol*, 2013:117:395-406
39. Lohmeier, T. E., Iliescu, R., Tudorancea, I., Cazan, R., Cates, A. W., Georgakopoulos, D.,Irwin, E. D. (2016). Chronic Interactions Between Carotid Baroreceptors and Chemoreceptors in Obesity Hypertension. *Hypertension*, 68 (1):227-35.
40. Iliescu, R., Irwin, E.D., Georgakopoulos, D., Lohmeier, T.E. (2012). Renal Responses to Chronic Suppression of Central Sympathetic Outflow. *Hypertension*,60:749-756.
41. Caymaz, S., Karaaslan, F. (2023). Kan Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde ADH, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Etkisinin Analizi. *24. Otomatik Kontrol Ulusal Toplantısı*,14-16 Eylül, İstanbul.
42. Caymaz, S., Karaaslan, F. (2023). Kronik Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi İnhibisyonunun Kan Basıncına Etkisi. *Tıp Teknolojileri Kongresi*,10-12 Kasım, Gazimağusa,134-137.
43. Lohmeier, T. E., Hall, J. E. (2019). Device-Based Neuromodulation for Resistant Hypertension Therapy.Circulation Research, 124 (7):1071-1093.
44. Lohmeier, T. E., Iliescu, R., Liu, B., Henegar, J. R., Bilkan, C. M., Irwin E. D. (2012). Systemic and Renal-Specific Sympathoinhibition in Obesity Hypertension. *Hypertension*, 59(2): 331–338.
45. Lohmeier, T.E. , Iliescu, R. (2013). The Sympathetic Nervous System in Obesity Hypertension. *Current Hypertension Reports,* 15(4):409-16.