



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA AKUT VE KRONİK EGZERSİZİN
ANJİYOTENSİN IV DÜZEYİNE ETKİSİ**

Mustafa BALIK
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şerif DEMİR

DÜZCE, 2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

14.07.2020

Mustafa BALIK



TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasında bana yol gösteren, tecrübesi ile çalışmalarına yön veren başta saygıdeğer danışmanım Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şerif DEMİR'e, çalışmamın başından sonuna kadar yanımda olan, zamanını ve bilgisini vermekten hiçbir zaman geri durmayan Fizyoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Ersin BEYAZÇİÇEK'e, araştırma merkezindeki uygulamalarımda yardımlarını esirgemeyen Vet. Hek. Ali GÖK'e, yüksek lisans süresince birbirimize destek olduğumuz Arş. Gör. Hilal ŞAMANDAR AYDAŞ'a, deneyin istatistiklerinin oluşturulmasında Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda görev alan Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali SUNGUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Desteğini her zaman hissettiğim ve verdiğim kararlarda yanımda olan arkadaşım Sonay DUMAN'a, yaptığım her işte yanımda olan Aslı GÖNÜL'e, beni büyüten ve bugünlere gelebilmem için sürekli çalışan, verdiği emekleri hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, hayattaki en büyük şansım olan annem Ayten BALIK'a ve bana destek olan herkese çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİL, RESİM VE TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Anjiyotensin IV.....	6
2.1.1. Renin – anjiyotensin sistemi.....	6
2.1.2. Anjiyotensin IV.....	8
2.1.3. AT4 reseptörleri.....	10
2.1.4. Aminopeptidazlar.....	11
2.1.5. LVV-Hemorfin 7.....	11
2.1.6. Glukoz taşıyıcısı 4.....	11
2.2. Egzersiz.....	12
2.2.1. Akut ve kronik egzersiz.....	13
2.2.2. Egzersizin diğer RAS parametreleri ile ilişkisi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	15
3.1. Deney Hayvanları.....	15
3.2. Deney Grupları ve Uygulamalar.....	15
3.3. Egzersizlerin Uygulanması.....	16
3.3.1. Akut egzersiz uygulaması.....	17
3.3.2. Kronik egzersiz uygulaması.....	17
3.4. Deneyin Sonlandırılması ve Kan Örneklerinin Alınması.....	18
3.5. ELISA Testi Prosedürü.....	18
3.6. İstatistiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR.....	20
4.1. Egzersiz Uygulamalarının Sıçanların Vücut Ağırlığına Etkisi.....	20

4.2. Egzersiz Uygulamalarının Sıçanların Serum Anjiyotensin IV Seviyelerine Etkisi	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
6. KAYNAKLAR.....	28
7. ÖZGEÇMİŞ.....	37



SİMGE VE KISALTMALAR

ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACE2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
AGT	Anjiyotensinojen
Ang I	Anjiyotensin I
Ang II	Anjiyotensin II
Ang III	Anjiyotensi III
Ang IV	Anjiyotensin IV
Ang (1-7)	Anjiyotensin (1-7)
Ang (1-9)	Anjiyotensin (1-9)
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
APA	Aminopeptidaz A
APN	Aminopeptidaz N
AT1R	Anjiyotensin II Tip 1 Reseptör
AT2R	Anjiyotensin II Tip 2 Reseptör
AT4R	Anjiyotensin IV Reseptörü
DCT	Distal Kıvrıntılı Tübül
GLUT4	Glukoz Taşıyıcı Tip 4
I/R	İskemi/Reperfüzyonu
IRAP	İnsülinle Düzenlenen Aminopeptidaz
i.c.v.	İntraserebroventriküler
JG	Jukstaglomerular
LVV-H7	LVV – Hemorfin 7
MasR	Anjiyotensin (1-7) Reseptörü
NO	Nitrik Oksit

ŞEKİL, RESİM VE TABLO LİSTESİ

Şekil 2.1. Renin - anjiyotensin sistemi.	6
Şekil 2.2. Klasik ve alternatif RAS yolları.....	8
Şekil 2.3. Anjiyotensin IV molekülünün yapısı.....	10
Şekil 4.1. Erkek sıçan gruplarının deney öncesi ve deney sonrası ağırlık değişim grafiği	22
Şekil 4.2. Dişi sıçan gruplarının deney öncesi ve deney sonrası ağırlık değişim grafiği	22
Şekil 4.3. Erkek sıçan grupları Anjiyotensin IV konsantrasyonları.	24
Şekil 4.4. Dişi sıçan grupları Anjiyotensin IV konsantrasyonları.	24
Şekil 4.5. Sıçanların total Anjiyotensin IV konsantrasyonları.....	25
Resim 3.1. Koşu bandı ve egzersiz sırasında sıçanlar.	16
Resim 3.2. Dört kulvarlı mini sıçan koşubandı.	17
Tablo 3.1. Deney grupları ve yapılan uygulamalar.	15
Tablo 4.1. Erkek ve dişi sıçan gruplarının deney başlamadan önceki vücut ağırlıklar değerleri istatistik tablosu.	21
Tablo 4.2. Erkek ve dişi sıçan gruplarının deney sonlandırıldıktan sonra vücut ağırlık değerleri istatistik tablosu.	21
Tablo 4.3. Erkek ve dişi sıçan gruplarının yapılan uygulamalar sonrası serum Ang IV seviyelerinin istatistiksel tablosu.	23

ÖZET

SIÇANLARDA AKUT VE KRONİK EGZERSİZİN ANJİYOTENSİN IV DÜZEYİNE ETKİSİ

Mustafa BALIK

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şerif DEMİR

Temmuz 2020, 37 sayfa

Yapılan birçok çalışmada fiziksel aktivitenin Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS) parametreleri ile ilişkisi belirtilmiştir. RAS'ın vücuttaki etkileri birçok farklı yolla gerçekleşmektedir. Ang IV/AT4R bu yollardan biridir. Bu yolağın beyinde hafıza, öğrenmeyi kolaylaştırma ve perifer dokularda çeşitli etkileri vardır. AT4 reseptörü adrenal bezde yüksek konsantrasyonda bulunur ayrıca dalak, kolon ve mesane dahil diğer dokularda da tespit edilmiştir. Bu çalışma akut ve kronik egzersiz ile serum Ang IV seviyesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmada 12-14 haftalık 42 adet Wistar cinsi 21 dişi ve 21 erkek sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar; Kontrol Erkek (KE), Akut Egzersiz Erkek (AEE), Kronik Egzersiz Erkek (KEE), Kontrol Dişi (KD), Akut Egzersiz Dişi (AED) ve Kronik Egzersiz Dişi (KED) olmak üzere altı gruba ayrılmıştır (n=7). Akut egzersiz gruplarına tek seferde antrene olmadıkları hız ve sürede egzersiz yaptırılmıştır. Kronik egzersiz gruplarına 6 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 30 dk, 15 m/dk hızla koşu bandı egzersizi yaptırıldı. Deneyin sonunda sıçanlardan kan örnekleri alınarak serum Ang IV seviyeleri ELISA metodu ile belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, Ang IV seviyeleri bakımından kontrol ve egzersiz grupları arasında fark olmasına rağmen istatistiksel açıdan bu anlamlı olarak belirlenmemiştir. Ancak erkek ve dişi grupları karşılaştırıldığında Ang IV düzeyi açısından farklılık olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma egzersizin Ang IV'ü erkek sıçanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da artırdığını fakat dişi sıçanlarda Ang IV düzeyini azalttığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Akut egzersiz, Anjiyotensin IV, ELISA, Kronik egzersiz, Sıçan.

ABSTRACT

THE EFFECT OF ACUTE AND CHRONIC EXERCISE ON THE LEVEL OF ANGIOTENSIN IV IN RATS

Mustafa BALIK

Master of Science, Department of Physiology

Thesis Advisor: Prof. Dr. Şerif DEMİR

July 2020, 37 page

In many studies, the relationship between physical activity and renin - angiotensin system (RAS) parameters has been stated. The effects of RAS on the body occur in many different pathways. Ang IV/AT4R is one of these pathways. The effects of this pathway on the brain facilitate memory and learning and have various effects on peripheral tissues. The AT4 receptor is found in high concentrations in the adrenal gland and has also been detected in other tissues including the spleen, colon and bladder. In many studies, the relationship between physical activity and RAS parameters was determined. This study was conducted to determine the relationship between acute and chronic exercise and serum Ang IV level. In this study, 42 Wistar rats (21 male and 21 female) aged 12-14 weeks were used. Rats were divided into six groups as; Control Male (KE), Acute Exercise Male (AEE), Chronic Exercise Male (KEE), Control Female (KD), Acute Exercise Female (AED) and Chronic Exercise Female (KED) (n = 7). Acute exercise groups were given exercise at one time (speed and time when they were not trained). Treadmill exercises were given to chronic exercise groups for 6 weeks, 5 days a week, 30 min/day and 15 m/min. At the end of the experiment, blood samples were taken from rats and serum Ang IV levels were determined by ELISA method. As a result of the studies, there was a difference between the control and exercise groups in terms of Ang IV levels, but it was not statistically significant. However, when male and female groups were compared, it was shown that there was a difference in Ang IV level. This study showed that exercise increased Ang IV, although not statistically significant in male rats but decreased Ang IV in female rats.

Keywords: Acute exercise, Angiotensin IV, Chronic exercise, ELISA, Rat.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anjiyotensin IV (Ang IV), Anjiyotensin II'nin (Ang II) parçalanmasından oluşan endojen bir peptittir. Ang IV, Ang II'nin Aminopeptidaz A (APA) ile Anjiyotensin III (Ang III)'e dönüşmesi, Ang III'ün Aminopeptidaz N (APN) ile Ang IV'e dönüşmesi ile oluşur. Ang IV, renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) aktif bir peptidi olduğu anlaşıldıktan sonra üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar, Ang IV'ün, öğrenmeyi kolaylaştırma, böbrek metabolizması ve kardiyovasküler hasarda önemli düzenleyici işlevlere sahip olduğu gösterilmiştir¹. Ang IV enflamasyonu, hücre çoğalmasını ve belirli kanser türlerinin gelişimini düzenlemektedir². Sıçan ön hipofiz hücreleri^{3,4}, tavşan kardiyak fibroblastları⁵, akciğer endotel hücreleri⁶, sıçan endometriyum⁷ ve sıçan adrenokortikal hücrelerde⁸ DNA ve RNA sentezi üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, antiapoptotik ve antianjiyogenik özelliklere sahip olduğu bulunmuştur^{9,10,11}. Ang IV iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarında apoptozu inhibe eder ve reperfüzyondan sonra miyokardiyal disfonksiyonu iyileştirir¹². Ang IV'ün pasif kaçınma ve nesneleri yeniden tanıma testleri üzerinde yararlı etkileri vardır. Bilişsel eksiklik modellerinde Ang IV ve LVV- hemorfin 7 (LVV-H7) gibi analoglarının pasif kaçınma ve mekânsal çalışma belleği testlerinde performansı artırdığı belirtilmiştir¹³. Bu etkilere Ang IV'ün spesifik bağlanma bölgesi olan AT4 reseptörü (AT4R) aracılık etmektedir¹⁴. AT4R insülinle düzenlenen aminopeptidaz (IRAP) olarak tanımlanmıştır ve ilk olarak sığır adrenal membranlarında daha sonra diğer memeli dokularında; beyin, böbrek, adrenal bez, mesane, kolon, dalak, prostat ve uterusu tanımlanmıştır^{15,16}. AT4R ayrıca insan modellerin mikrovasküler endotelial hücreleri¹⁷ ve düz kas hücrelerinde¹⁸, tavşan modellerinin karotis arterlerinin endotelinde ve neointimasında¹⁹ tanımlanmıştır. Hipokampus, dentat girus, neokorteks ve piriform korteks gibi bilişsel işleme işlevsel olarak bağlı beyin bölgelerinde bulunmuştur²⁰. Beynin hipokampus bölgesinde yoğunlaştığı tespit edilen AT4 reseptörleri, beyin dokusundaki yerel RAS'ın ürettiği Ang IV peptidlerinin hedef bağlanma bölgeleridir.

Egzersiz, çeşitli hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için farmakolojik olmayan temel bir yöntem olarak görülmektedir. Egzersizin en önemli kardiyovasküler faydaları sol

ventrikül yeniden şekillenmesi, miyokardiyal kasılma fonksiyonunun iyileştirilmesi, endotel ve otonomik fonksiyonun iyileştirilmesi, artan oksijen alımı ve düşük kan basıncıdır^{21,22,23}. Fiziksel egzersizin de hafıza ve öğrenmeyi artırdığı, kardiyovasküler iyileşmede rolü olduğu birbirinden bağımsız birçok çalışmada kanıtlanmıştır^{24,25}.

RAS, hücre dışı sıvı hacminin, vasküler direncin ve genel olarak arteriyel kan basıncının kritik bir düzenleyicisidir²⁶. RAS, dolaşımda ve lokal olarak birçok organda tespit edilmiş ve farklı RAS parametrelerinin egzersiz ile ilişkisi ortaya konulmuştur²⁷⁻³². Kan basıncını doğrudan etkileyen RAS'ın, egzersiz ile arasındaki ilişkinin belirlenmesi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Wistar cinsi sıçanlar ile yapılan 30 dakikalık koşu bandı egzersizinin böbreklerdeki ACE, AGT ve doku Ang II seviyelerini anlamlı derecede artırdığı görülmüştür³³. Soares ve arkadaşlarının erkek sıçanlar üzerinde uyguladığı 10 dk akut yüzme egzersizinin plazma Ang II düzeylerini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür³⁴. Erkek fareler ile 6 hafta süren gönüllü koşu tekerleği egzersizi sonrası Ang I seviyeleri egzersiz grubunda daha yüksek ölçülmüştür. Aynı çalışmanın verilerine göre Ang II / Ang I oranı egzersiz grubunda sedanter gruba göre daha düşüktür³⁵. Normotansif ve hipertansif sıçanlarda koşu tekerleği ile yapılan 10 haftalık gönüllü egzersiz eğitiminin plazma renin aktivitesini hipertansif sıçanlarda önemli ölçüde azalttığı görülürken normotansif sıçanlarda aynı sonuçlar gözlenmemiştir³⁶. Bir başka çalışma kalp yetmezliği olan insan denekler üzerinde 16 hafta boyunca haftada 3 gün koşu bandı ile yaptırılan egzersiz eğitiminden sonra, dinlenme ve egzersiz sırasında Ang II'nin plazmatik seviyesinin azaldığını göstermiştir³⁷. RAS, akut ve kronik egzersiz esnasında ortaya çıkan kardiyovasküler yanıtları ve elektrolit dengesini modüle eder. Egzersiz eğitiminin Ang II üzerinde kronik etkilerinin bulunması, Ang IV'ün de egzersiz eğitimlerinden etkileneceği anlamına gelmektedir. Çalışmamızda akut ve kronik egzersizin serum Ang IV düzeyine etkisini araştırdık. Akut egzersiz grubunda erkeklerde Ang IV düzeyinin arttığını fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığını; akut egzersiz dişi grubunda ise Ang IV'ün kontrol grubuna göre azaldığını gösterdik. Kronik egzersiz grubunda erkeklerde kontrol grubuna göre Ang IV düzeyi artmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kronik egzersiz dişi grubunda ise Ang IV düzeyi kontrol grubuna göre azalmıştır. Akut ve kronik gruplar karşılaştırıldığında ise erkeklerde Ang IV kronik grupta akut gruba göre daha az artmıştır. Dişilerde ise kronik grupta Ang IV oranı akut gruba göre daha fazla azalmıştır. Deney ile elde edeceğimiz sonuçlar, Ang IV'ün fizyolojik etkilerinin egzersiz sonunda bir kazanım olarak anlam

ifade edip etmediği konusunda fikir verecektir. Aynı zamanda egzersiz eğitiminin serum Ang IV düzeyleri üzerinde adaptif bir etkisinin olup olmadığını göstermesi açısından katkı sağlayacaktır.

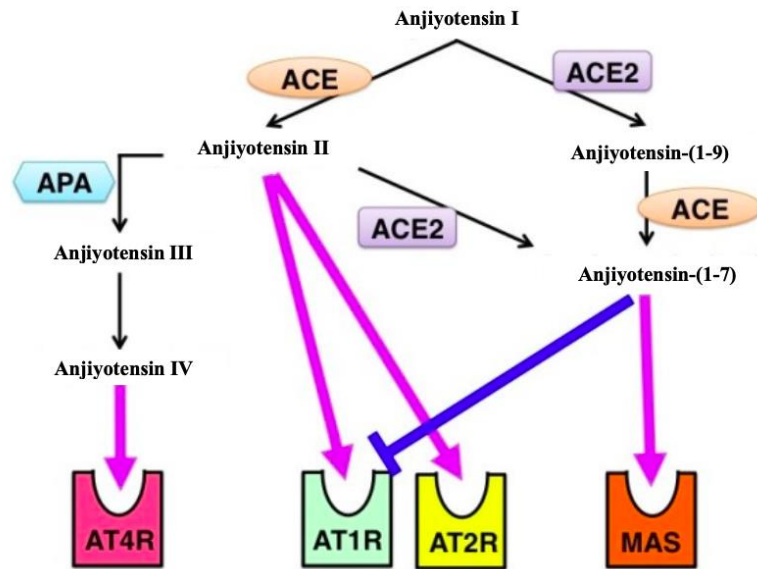


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anjiyotensin IV

2.1.1. Renin – anjiyotensin sistemi

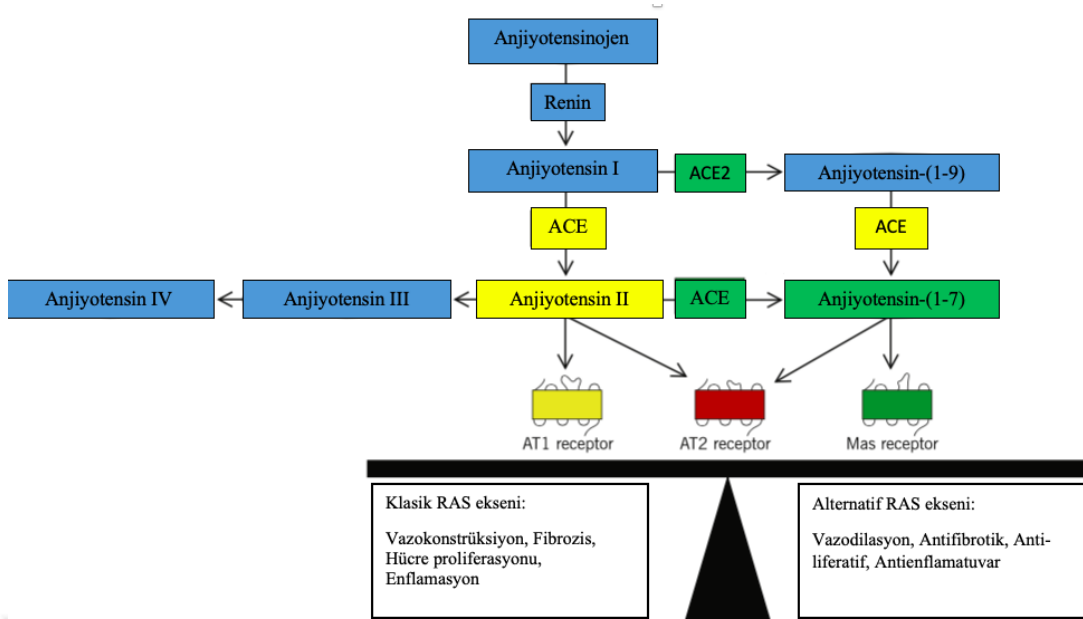
Renin–anjiyotensin sistemi, kan basıncını ve sıvı dengesini sağlayan ana kontrol sistemlerinde biridir. Bu sistem tarafından üretilen ana biyolojik aktif hormon olan Ang II, substrat molekülü Anjiyotensinojenden (AGT) elde edilen peptidlerin sıralı bölünmesiyle üretilir. Ang II spesifik reseptörlere bağlanır ve beyin, kalp, böbrek, damar sistemi ve bağışıklık sistemi dahil olmak üzere vücuttaki hemen her sistemi etkileyen çok çeşitli biyolojik eylemleri tetikler. Ancak RAS'ın birincil işlevi dolaşımdaki homeostazis, vücut sıvı hacimlerinin korunmasıdır³⁸. Önce RAS'ın sistemik bir mekanizma olduğu düşünülürken lokal RAS keşfedilmiştir. Lokal sistem, kalp, böbrek, beyin ve pankreas dahil olmak üzere birçok organda RAS bileşenlerinin yanı sıra üreme, lenfatik ve yağ dokuları ile karakterizedir. Lokal RAS, her organda farklı işlevler yerine getirir ve böbreküstü bezlerinde ve beyinde olduğu gibi bağımsız olarak veya kalp ve böbrekte olduğu gibi dolaşımdaki RAS ile yakın etkileşim halinde çalışabilir³⁹.



Şekil 2.1. Renin - anjiyotensin sistemi.

Mekanizması; böbreğin afferent arteriyollerinde, jukstaglomerular (JG) hücreleri adı verilen özel hücreler prorenin içerir. Prorenin temelde aktif olmayan formunda salgılanırken, JG hücrelerinin aktivasyonu proreninin parçalanmasına neden olur. Bu hücrelerin aktivasyonu, Distal Kıvrıntılı Tübül (DCT) içindeki azalmış sodyum yüküne yanıt olarak azalmış kan basıncına, beta aktivasyonuna veya makula densa hücrelerinin aktivasyonuna cevap olarak gelişir. Renin kana salındığında hedefi olan AGT'yi etkileyebilir. AGT karaciğerde üretilir ve plazmada sürekli dolaşımda bulunur. Proteinin dolaşımdaki seviyeleri, özellikle Ang II ve Anjiyotensin (1-7) [Ang-(1-7)] ile karşılaştırıldığında oldukça fazladır. AGT, tüm anjiyotensin peptidlerinin tek öncüsüdür ve genel olarak RAS'ın pasif bir substratı olarak kabul edilmektedir. Renin daha sonra AGT'nin, Anjiyotensin I (Ang I)'e bölünmesi üzerinde rol oynar. Ang I fizyolojik olarak aktif değildir ancak Ang II için bir öncü olarak görev yapar. Ang I'in Ang II'e dönüşümü, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) adı verilen bir enzim tarafından katalize edilir. ACE birincil olarak akciğerlerin ve böbreklerin vasküler endotelinde bulunur. Ang I, Ang II'ye dönüştürüldükten sonra, Anjiyotensin II tip 1 (AT1R) ve tip 2 Reseptörleri (AT2R)'ne bağlanarak böbrek, adrenal korteks, arterler ve beyin üzerinde etkileri vardır. Plazmada Ang II, 1 – 2 dakikalık bir yarı ömre sahiptir, bu noktada aminopeptidazlar Ang II'yi Ang III ve Ang IV'e indirger^{40,41,42}. Yaş, dolaşımdaki Ang I, Ang II ve Ang (1-7) üzerinde büyük bir etkiye sahiptir, bu da çocukluk çağında yaşın ilerlemesine bağlı bir azalma olarak görülür. Yetişkinlerde elde edilen verilerin aksine, sağlıklı çocuk bireylerin anjiyotensin düzeylerinde cinsiyete bağlı farklılıklar tespit edilmemiştir⁴³.

RAS'ın çeşitli bileşenleri iki ana yol oluşturur: Ang II/ACE/AT1R içeren klasik RAS ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2)/Ang- (1-7) /Ang-(1-7) Mas reseptörünü (MasR) içeren alternatif RAS. Vazokonstriksiyon, sodyum homoeostazı, fibroz, hücre proliferasyonu ve inflamasyona klasik RAS yolu aracılık eder. ACE2/Ang- (1-7) /MasR yolağı, klasik RAS yolağının etkilerini dengeler, vazodilatasyonu ve Nitrik Oksit (NO) üretimini artırır, hücre proliferasyonunu ve kardiyovasküler yeniden şekillenmeyi engeller ve endotel fonksiyonunu iyileştirir⁴⁴. Bu ana yolakların yanında sonradan keşfedilen ACE2/ Ang-(1-9) / AT2R; APA/Ang III/AT2R; APN/Ang IV/ AT4R gibi farklı yolaklar RAS etki alanının genişliğini göstermektedir.



Şekil 2.2. Klasik ve alternatif RAS yolları.

Ang II güçlü bir vazokonstriktör olmakla birlikte dolaşım işlevlerini başka farklı yollarla da etkileyebilmektedir. Ancak, dolaşımda sadece bir ila iki dakika kaldıktan sonra anjiyotensinazlar olarak adlandırılan, dokularda ve kanda bulunan enzimlerce etkisiz hale getirilir. Ang II kan basıncını artıran temel iki etkiye sahiptir. Bunlardan birincisi, vücudun birçok bölgesinde hızla oluşan vazokonstriksiyondur. Vazokonstriksiyon arteriyollerde oldukça güçlü iken venlerde daha az oranda meydana gelir. Arteriyollerin kasılması toplam perifer direncini artırarak arter basıncını yükseltir. Venlerde meydana gelen hafif derecede kasılma ise kalbe venöz dönüşü artırarak, kalbin yükselen basınca karşı pompalama gücünü artırır. Ang II'nin arter basıncını artırıcı ikinci etkisi böbreklerden tuz ve su atılmasını azaltmasıyla gerçekleşir. Bu etki sonucunda hücre dışı sıvının hacmi yavaş yavaş artar; bu da takip eden saatler ve günler içinde arter basıncının yükselmesine neden olur. Hücre dışı sıvı hacim mekanizmalarına bağlı olarak gelişen bu uzun süreli etki, arter basıncının normal seviyesine döndürülmesinde akut vazokonstriktör etkiden daha güçlüdür⁴⁵.

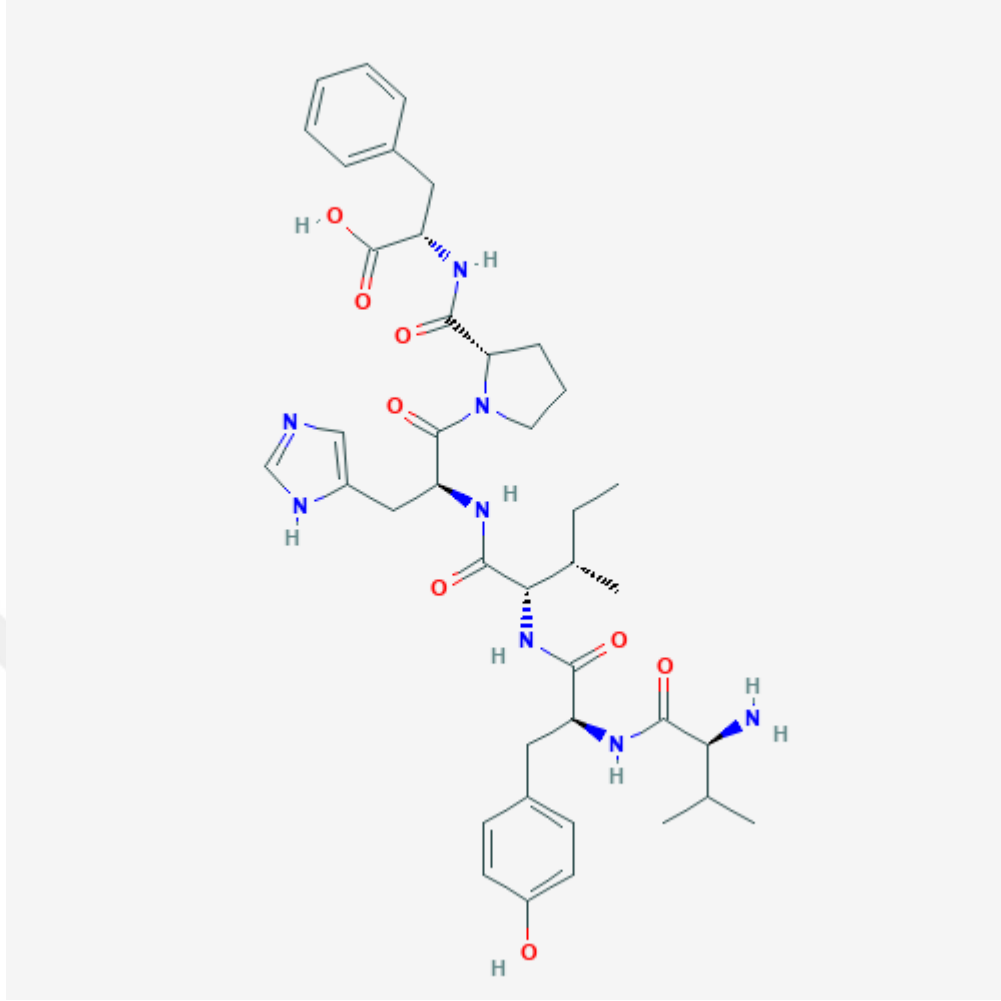
2.1.2. Anjiyotensin IV

Ang IV, güçlü vazokonstriktör Ang II'nin metabolik bir ürünü olan renin-anjiyotensin sisteminin bir bileşenidir¹⁵. Bu biyolojik olarak aktif peptit, İnsülinle-Regüle edilen Aminopeptidaz Reseptörlerinin (IRAP) bir bağlanma yerinin ve AT4R'nin keşfinden ve

klonlanmasından sonra artan ilgi gördü. Brazsko ve arkadaşlarının pasif kaçınma koşullanması ve sıçanlarda nesne tanıma görevleri üzerinde performansı kolaylaştırmak için intraserebroventriküler (i.c.v.) infüzyonu yapılmış Ang II'nin, Ang IV'e dönüştürülmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Testten 5 veya 10 dk önce enjekte edilen Ang II etkisizken, testten 15 dk önce enjekte edilen Ang II performans iyileştirmede etkili olmuştur. Bunun yanında testten 5, 10 ve 15 dk önce enjekte edilen Ang IV'ün performansı kolaylaştırdığı görülmüştür. Yapılan bu çalışmalar bilişsel kolaylaştırma için Ang II'nin Ang IV'e dönüşümünün gerekli olduğu ve dönüşümün 10 dakikadan uzun sürdüğü sonucuna varmışlardır⁴⁶. Ang IV'ün merkezi uygulanmasının normal kemirgenlerde öğrenme ve hafızayı belirgin şekilde artırdığı ve hayvan amnezi modellerinde hafıza açıklarını tersine çevirdiği gözlenmiştir^{46,47}. Ang IV tarafından IRAP inhibisyonu, arginin-vazopressin, oksitosin, somatostatin ve kolesistokin-8 dahil olmak üzere birçok pro-bilişsel endojen peptidin güçlendirilmesine yol açar⁴⁸. Ang IV iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarında apoptozu inhibe eder ve reperfüzyondan sonra miyokardiyal disfonksiyonu iyileştirir. Ang (1-7) ve diğer kardiyoprotektif peptitler gibi Ang IV, vazodilatör görevi görür ve izole sıçan kalp ve kardiyak fibroblastlarında AT4R'ler yoluyla hücre proliferasyonunu ve kollajen sentezini inhibe ederek kardiyomiyosit hipertrofisi, hücre apoptozu ve kalp fibrozunu azaltır⁴⁹.

Böbrekte Ang IV, sistemik kan basıncını değiştirmeden renal kortikal kan akışını artırır ve izole böbrek proksimal tübüllerinde Na⁺ transportunu azaltır⁴⁷. Ang IV ve çeşitli analoglarının, hayvan epilepsi modellerinde antikonvülsan etkiler uyguladıkları, serebral iskemiye karşı koydukları, ateroskleroz hayvan modellerinde endotel fonksiyonunu iyileştirdiği ve in vitro ve in vivo uzun süreli güçlendirmeyi artırdığı bulunmuştur¹⁴.

İnsan jejunal mukozasında yapılan bir çalışmada Ang IV oluşumu için gerekli substratların ve enzimlerin yanı sıra IRAP'ın varlığı tespit edilmiş ve Ang IV'ün sağlıklı insan ince bağırsağında glikoz alımını düzenlediği belirlenmiştir⁵⁰.



Şekil 2.3. Anjiyotensin IV molekülünün yapısı.

2.1.3. AT4 reseptörleri

AT4R, ilk olarak sığır adrenal membranlarında daha sonra diğer memeli dokularında; beyin, böbrek, mesane, kolon ve uterusu tanımlandı¹⁵. Başlangıçta Ang IV için spesifik, yüksek afiniteli bir bağlanma yeri olarak tanımlanmışken daha sonra LVV-hemorfin 7 (LVV-H7)'nin ayrıca AT4R'nin biyoaktif bir ligandı olduğu gösterilmiştir. AT4R'ler esas olarak Glukoz Taşıyıcısı 4 (GLUT4) ile nöro salgı veziküllerinde bulunan IRAP'lardır. AT4R aktivasyonu üzerine, reseptör ve GLUT4 hücre yüzeyine taşınır²⁰. Bununla birlikte IRAP, GLUT4 ekspresyonundan bağımsız olarak bir dizi dokuda bulunmuştur⁴⁷. IRAP insüline duyarlı hücrelere glukoz alımının önemli bir düzenleyicisidir. Bir IRAP inhibitörü olarak Ang IV'ün öğrenme ve bellek üzerindeki olumlu merkezi etkileri, IRAP'ın yeni seçici inhibitörlerinin gelişimini teşvik etmiştir.

Bununla birlikte IRAP/ AT4R yolağının enerji metabolizması üzerindeki etkisi neredeyse hiç açıklığa kavuşturulamamıştır⁵¹. AT4R bilişi hücre sinyal iletimini geliştirir ve anti-enflamatuvar özelliklere sahiptir²⁰. AT4R ayrıca, anjiyotensin türevi fragmanların birçok yanıtı ortaya çıkarabildiği böbrekte bulunur. APA ve APN böbrekte, özellikle proksimal nefronda bol miktarda bulunur ve glomerulusta Ang IV oluşur⁵². Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada sıçan pineal bezinde IRAP / AT4R bulunmuş ve sıçan pineal bezindeki melatonin sentezini modüle ettiği belirlenmiştir⁵³.

2.1.4. Aminopeptidazlar

Aminopeptidazlar, dokularda ve vücut sıvılarında her yerde dağılmış ve N-terminal amino asitleri peptitlerden veya polipeptitlerden hidrolize edebilen proteolitik enzimlerdir. Katalitik aktiviteleri nedeniyle, sadece peptitleri inaktive etmekle kalmaz, aynı zamanda öncüllerinden farklı özelliklere sahip yeni peptitlerin oluşumuna neden olarak biyolojik aktivitelerini de değiştirirler⁵⁴. Oktapeptid Ang II'nin daha ileri metabolizmasında APA ile heptapeptid Ang III oluşur. Ang III'ü APN metabolize etmesi ile hekzapeptid Ang IV meydana gelir⁵⁵.

2.1.5. LVV-Hemorfin 7

1997'de Chai ve arkadaşları, Ang IV bağlanma yerine alternatif AT4 ligandına yüksek afinite ile bağlanan ikinci, farklı bir peptid tanımlamışlardır; LVV-Hemorfin 7 (LVV-H7)⁵⁶. LVV-H7, hemoglobin β -globin zincirinin bozulmasından kaynaklanan biyoaktif peptittir⁵⁷. Bu dekapeptit ayrıca sıçan hipokampal dilimlerinde kolinerjik nörotransmisyonun kolaylaştırılması ve mekansal öğrenmenin artırılması dahil olmak üzere Ang IV'ün biyolojik etkilerinin bir kısmını taklit eder⁴⁷. Hem Ang IV hem de LVV-H7, sıçan hipokampal dilimlerinden K⁺ ile uyarılmış asetilkolin salınımını kolaylaştırır⁵⁸.

2.1.6. Glukoz taşıyıcısı 4

GLUT4 iskelet kası hücrelerinde, adipositlerde ve kardiyomiyositlerde bulunur. Esas olarak kas ve yağ hücrelerine insülinle uyarılan glikoz alımından sorumludur. Glikozun yaklaşık %80'i kas hücrelerine taşınır. GLUT4'ün glukoz taşıma sistemi karbonhidrat içeren bir öğün sırasındaki kan şekerinin yüksek olduğu zamanlarda veya iskelet

kaslarında metabolik talebin arttığı egzersiz sırasında olduğu gibi yüksek taşıma taleplerini karşılayacak şekilde düzenlenebilir⁵⁹. IRAP, çeşitli doku tiplerinde glikoz taşıyıcı GLUT4 ile birlikte lokalizedir ve bu nedenle Ang IV, glikoz alımıyla etkileşime girebilir⁶⁰.

2.2. Egzersiz

Egzersiz, fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşeninin geliştirilmesi veya sürdürülmesine odaklanmış, planlanmış, yapılandırılmış, tekrarlayan ve amaçlı olarak odaklanılmış bir fiziksel aktivite alt kategorisidir. Fiziksel aktivite, enerji harcanması gerektiren iskelet kasları tarafından üretilen herhangi bir vücut hareketidir⁶¹. Hayvanlarda kullanılan deneysel egzersiz modelleri gönüllü ya da zorunlu aktiviteleri içerir. Yüzme veya koşu bandı egzersizleri yaptırılan modellerde, egzersizi başlatmak için itici uyaranlar kullanılabilir. Bu sistemler, hayvanların tekrarlanabilir mesafelerde ve hızlarda egzersiz yapmaları avantajına sahiptir. Gönüllü aktiviteler ise gönüllü koşu tekerleği egzersizlerini içerir⁶². Aerobik egzersizle, kalbin ve akciğerlerin etkinlik ve dayanıklılık kapasitesi daha verimli hale gelirken dirençli egzersizde kas gücü ve dayanıklılık artar⁶³. Aerobik egzersiz modelleri koşu bandı egzersizi, gönüllü koşu tekerleği egzersizi ve yüzmeyi içerir. Bu modeller, obezite, diyabet, kronik kalp yetmezliği ve hipotiroidizm durumları dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumlar üzerindeki egzersiz performansının veya girişimsel etkilerin belirleyicilerini araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. İnvaziv tekniklerle birlikte, deney süresi kemirgenlerde akut veya kronik egzersiz modunda gerçekleştirilir. Bu egzersiz yöntemleri, kan basıncında bir azalmaya ve ayrıca fizyolojik kardiyak hipertrofiye yol açar. İnsanlarda en sık kullanılan dinamik aerobik egzersiz cihazı olan bisiklet ergometresi ile uyumlu bilinen bir hayvan egzersiz modeli yoktur⁶³.

Dirençli egzersiz (kuvvet antrenmanı), serbest ağırlık, ağırlık makineleri, vücut ağırlığı egzersizleri veya elastik direnç bantları kullanılan hareketleri içerir⁶⁴. Egzersizin metabolizma üzerinde güçlü bir etkisi vardır ve vücudun egzersizle uyarılan değişikliklere adaptasyonu, kas kasılması ve hayati dokuların fizyolojik fonksiyonlarına gereken enerjiyi sağlayabilmek için esastır⁶⁵. Hipertansif hastalarda yapılan çalışmalar akut ve kronik egzersizin kan basıncını düşürebileceğini göstermiştir⁶⁶. Aerobik antrenmanın kan basıncı üzerindeki etkisi, endotelial fonksiyon ve otonom sistemdeki

değişikliklerle doğrudan ilişkilidir⁶⁷. Egzersiz, endotele bağımlı vazodilatasyonu yükseltmek için nitrik oksidin biyoyararlanımını arttırabilir⁶⁸. Kronik egzersizin önemli bir adaptasyonu kardiyak hipertrofidir ve fizyolojik veya patolojik olarak ortaya çıkabilir⁶⁹.

2.2.1. Akut ve kronik egzersiz

Egzersiz eğitimi veya kronik egzersiz, kısa veya uzun süreli, bir süre boyunca tekrarlanan egzersiz periyodları olarak tanımlanırken, akut egzersiz tek bir egzersiz periyodu olarak tanımlanabilir⁷⁰. Akut fiziksel aktivitenin sempatik modülasyona neden olduğu bilinmektedir. Tersine, düzenli egzersiz, periferik ve merkezi düzenleyici sistemlerin adaptasyonlarının bir sonucu olarak progresif sempatik geri çekilme ve artan parasempatik hakimiyet ile ilişkili olabilir. Hipertansiyonun, otonomik bozukluk, kan beyin bariyeri (KBB) kaçağı ve Ang II kaynaklı nöronal aktivasyon ile karakterize olduğu ve egzersiz eğitiminin Ang II kaynaklı etkileri önlemede ve otonomik fonksiyonu iyileştirmede oldukça etkili olduğu gösterilmiştir⁷¹.

Akut bir egzersiz seansı hem hipertansif hem de normotansif kişilerde egzersiz sonrası dönemde klinik kan basıncının düşmesini teşvik edebilir. Bu fenomen egzersiz sonrası hipotansiyon olarak adlandırılır ve tek bir egzersiz döneminden sonra kan basıncında sürekli bir azalma ile karakterizedir. Kan basıncı seviyeleri, egzersizden önce veya egzersiz yapılmadığı bir kontrol gününde, egzersizden sonra ölçülen kan basıncına kıyasla daha düşüktür⁷². Akut aerobik egzersizin, bu seviyeler zaten yüksekken ayaktan kan basıncı seviyelerini azaltabildiği açıktır, oysa kronik aerobik egzersiz, normotansif ve özellikle hipertansif hastalarda ayaktan kan basınçlarını azaltabilir. Bu nedenle, aerobik egzersiz eğitimi hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisi için çok yararlı bir araçtır⁷².

2.2.2. Egzersizin diğer RAS parametreleri ile ilişkisi

RAS, kan basıncının düzenlenmesinde önemlidir. Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) ile fiziksel egzersiz arasındaki ilişkinin ilk kanıtı, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) polimorfizmi ile performans arasında bulundu⁷³. Aerobik egzersiz eğitiminin, kan basıncı üzerinde hem akut hem de kronik etkileri olduğu belirlenmiştir⁷⁴. Fiziksel egzersiz eğitiminin kardiyovasküler hastalıkların önlemesi ve tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. RAS'ın egzersizle indüklenen fizyolojik adaptasyonlara dahil olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Çalışmalar, kardiyoprotektif ve antihipertansif egzersiz mekanizmalarının ACE aktivitesi ve Ang II seviyelerindeki azalmalar ile ilişkili olduğunu göstermektedir^{75,76,77}. Sıçanlarda yüzme eğitimi kalpteki Ang (1-7) ve Mas ifadesini artırır⁷⁸.

Egzersiz eğitiminin RAS üzerindeki bazı etkileri; plazma Ang II düzeylerinde azalma⁷⁹, kardiyak kasta ACE ve Ang II konsantrasyonlarında azalma⁸⁰ ve iskelet kasında, RAS'ta ACE2/Ang (1-7)/Mas yolağına doğru kayma²⁹ şeklinde bildirilmiştir. Obez Zucker sıçanlarında, egzersiz lokal ve sistemik RAS'da değişikliklere neden olmuştur. Obez Zucker sıçanlarında fiziksel egzersiz, sistemik Ang II düzeylerini düşürmüş ve sol ventrikül dokusunda ACE, Ang II ve AT2'yi aşağı doğru regüle etmiştir. Ek olarak, egzersiz eğitimi obez Zucker sıçanlarında kardiyak ACE2 ekspresyonunu arttırdı⁸¹. Fiziksel egzersiz ile Mas reseptörü arasındaki bir başka anlamlı ilişki, insan anjiyotensinojeni ve insan reninini aşırı eksprese eden preeklampitik farelerle yapılan bir çalışma ile ortaya koyulmuştur. Gebelik sırasında gönüllü fiziksel egzersizin preeklampsi bozukluğu ile ilişkili patolojik özelliklerde önleme sağladığını görülmüştür. AT1 düzeyleri artmış, plasenta ve hamile preeklampsi farelerin aortunda Mas reseptörü azalmıştır. Fiziksel egzersiz ayrıca plasental AT1 reseptörünü azaltır; Öte yandan, mas reseptörleri aortta artmaktadır. Bu etki, vazokonstriksiyonu en aza indirgeyen ve kan basıncını kontrol etmeye yardımcı olan daha iyi bir Ang-(1-7) ve Ang II dengesine katkıda bulunur. Fiziksel egzersiz hamilelik sırasında kan basıncını sadece RAS dengesi yoluyla değil, aynı zamanda glikoz metabolizmasını ve endotel fonksiyonunu iyileştirerek de kontrol eder⁸². Hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi hastalıklarda, egzersiz RAS bileşenlerini dengeleyebilir. Ang- (1-7) / ACE2 / Mas yolağı fiziksel egzersiz ile aktive edilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulunun 07/05/2018 tarih ve 2018/4/6 sayılı kararı ile Etik Kurul onayı alınmış ve Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada deney hayvanı olarak 12-14 haftalık ve 280 ± 70 gr ağırlığında 42 adet Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Deneylerde kullanılan sıçanlar, Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışma süresince tüm hayvanların $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklık aralığında, ortalama $\%55\pm 5$ nispi nemde, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ışık döngüsündeki standart bir ortamda barınmaları sağlandı. Besin ve su alımları serbest olacak şekilde beslenmeleri sağlandı. Hayvanların kafesleri haftada iki defa temizlendi. Sıçanların ağırlık ölçümleri deneyin başında ve sonunda olacak şekilde iki defa kaydedildi.

3.2. Deney Grupları ve Uygulamalar

Araştırmada 21 adet erkek ve 21 adet dişi olmak üzere toplam 42 adet sıçan kullanıldı. Her grupta 7 hayvan olacak şekilde 6 deney grubu oluşturuldu. Deney grupları; Kontrol Erkek (KE), Akut Egzersiz Erkek (AEE), Kronik Egzersiz Erkek (KEE), Kontrol Dişi (KD), Akut Egzersiz Dişi (AED), Kronik Egzersiz Dişi (KED) olarak isimlendirildi. Deney gruplarına yapılan uygulamalar Tablo 3.2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Deney grupları ve yapılan uygulamalar.

Grup	Yapılan uygulamalar	N
KE	Deney süresince herhangi bir uygulama yapılmadı.	7
AEE	Bir defa olacak şekilde 15m/dk (0,9 km/sa) hızda, 30 dk boyunca koşu bandında koşturuldu.	7
KEE	6 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 30 dk, 15 m/dk (0,9 km/sa) hızla koşu bandında koşturuldu.	7
KD	Deney süresince herhangi bir uygulama yapılmadı.	7
AED	Bir defa olacak şekilde 15m/dk (0,9 km/sa) hızda, 30 dk boyunca koşu bandında koşturuldu.	7
KED	6 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 30 dk, 15 m/dk (0,9 km/sa) hızla koşu bandında koşturuldu.	7

3.3. Egzersizlerin Uygulanması

Deney süresince egzersizler May TME 9805 Treadmill Exerciser marka, dört kulvarlı küçük deney hayvanı koşu bandı ile yaptırıldı. Egzersiz aralarında koşu bandı idrar ve dışkı artıklarından temizlendi.

Egzersiz uygulamasına katılacak olan tüm sıçanların deney öncesi koşu bandında egzersize uyum sağlamaları için alıştırmaya egzersizleri yaptırıldı.

Kronik egzersiz grupları deney başlamadan önce 5 gün boyunca, artan hız ve sürelerde koşturularak deneye hazırlanmaları sağlandı. Deney süresince hayvanların her gün aynı saatte (07:00 – 09:00) egzersiz yapmaları sağlandı. Hayvanların egzersize isteksiz olduğu zamanlarda cihazın üstündeki mika materyal aralanarak besin maddesi konuldu. Ulaşamayacakları yeme yönelmeleri ile egzersize devam etmeleri sağlandı. Bunun dışındaki durumlarda egzersizin devamlılığı için hayvanların kuyruklarına hafif manuel uyarı verildi.



Resim 3.1. Koşu bandı ve egzersiz sırasında sıçanlar.

3.3.1. Akut egzersiz uygulaması

Tek bölümlük egzersiz akut egzersizdir. Antrene olmayan bir insan veya hayvanın egzersize sevk edilmesi ile otonomik ve hormonal sistemde birbiri ile ilişkili çeşitli reaksiyonlar ortaya çıkar. Şiddetli ve akut bir egzersizin uzun sürmesi ise tüketici egzersiz olarak tanımlanmıştır (Taylan Deveden, 2011). Deneyimizde akut egzersiz uygulamasına katılan hayvanlar antrene olmadıkları hız ve sürede egzersize maruz bırakıldı. Akut egzersiz uygulaması tek seferde 15 m/dk hızla ve 30 ± 2 dk olacak şekilde uygulandı⁸⁴.

3.3.2. Kronik egzersiz uygulaması

Uzun süreli egzersiz, kronik egzersizdir. Bu çalışmada kronik egzersiz uygulaması 6 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 30 dk ve 15m/dk hızla gerçekleştirildi⁸⁵.



Resim 3.2. Dört kulvarlı mini sıçan koşubandı.

3.4. Deneyin Sonlandırılması ve Kan Örneklerinin Alınması

Çalışma sonunda tüm sıçanlar tartıldı. Kronik egzersiz uygulamasında 6 hafta süren egzersizin ardından, egzersizin akut etkilerinin ortadan kaldırılması için son uygulamadan 24 saat sonra eter anestezisi altında kan örnekleri toplandı. Kan kardiyak punktur yöntemi ile alındı. Toplanan kan örnekleri 15 dakikada 4000 devirde santrifuj edildikten sonra elde edilen serumlar, ilgili analizler yapılana kadar -80°C’de muhafaza edildi.

3.5. ELISA Testi Prosedürü

Bu çalışmada SunRed markalı Rat ANGIO ELISA kiti kullanıldı. Kullanılacak numune ve kuyucuk sayıları yeterli olduğundan test duplike olarak uygunlandı.

ELISA Kit İçeriği:

1. Standart (320pg/ml)
2. Standart dilüsyon
3. 96 kuyucuklu mikropate
4. Streptavidin-HRP konjugat reaktif
5. Yıkama solüsyonu
6. Biotin – ANGIO antikor
7. Kromojen solüsyon A
8. Kromojen solüsyon B
9. Stop solüsyonu
10. Plate kapatma zarı

Kit uygulamasından önce ANGIO kiti ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi. Kit içerisinde bulunan standartların dilüsyonu için 5 adet ependorf hazır hale getirildi. Ependorflara numaralar verildi. Tüm ependorflara 120µL standart dilüsyonu konuldu. Daha sonra birinci ependorftaki 120µL standart dilüsyonun üzerine 120µL orijinal standart eklendi. Pipetleme yapılarak ilk tüpten ikincisine hazırlanan karışımdan 120µL aktarıldı ve aynı şekilde her basamakta bir önceki ependorftan alınan 120µL’lik karışım bir sonrakine yine pipetleme yapılarak aktarıldı. Böylece seyreltme işlemi tamamlandı. Uygulamada kullanılacak olan standartlar oluşturuldu.

Üründen çıkan talimatlara göre mikropate kuyucuklarına standartlar eklendi. İlk kuyucuk blank (boş) olacak şekilde, sonraki 5 kuyucuğa aşağı doğru sırasıyla 50µL

standart konuldu ve bu kuyucukların her birine 50µL Streptavidin-HRP eklendi. Standart kuyular hazırlandıktan sonra serum örneklerinden kuyulara 40 µL eklendi. ELISA kiti duplike uygulama olarak belirlendiği için her serum örneğinden ikişer numune ardışık kuyulara olacak şekilde eklendi ve tüm mikropate dolduruldu. Kuyulara doldurulan numunelerin üzerine 10µL ANGIV antikoru ve 50µL Streptavidin-HRP eklendi.

Plate, inkübasyon sırasında oluşabilecek buharlaşma riskine karşı bant ile kapatılarak hafifçe çalkalandı ve 37°C’de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon bitiminde plate üzerideki bant dikkatli bir şekilde çıkarıldı. Yıkama solüsyonu distile su ile 30 kat seyreltildi ve plate 5 kere yıkandı. Kromojen A ve B solüsyonları ışıktan etkilendiği için laboratuvar ışığı olabildiğince azaltıldı ve yıkama sonrası boş kuyucuk dahil tüm kuyucuklara 50µL kromojen solüsyon A ve 50µL kromojen solüsyon B eklendi. Plate yavaşça çalkalandı. Plate’in üzeri ışık almayacak şekilde kapatıldı ve 37°C’de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon bitiminde boş kuyucuk dahil tüm kuyucuklara, 50µL stop solüsyonu eklendi ve reaksiyon sonlandırıldı. Kuyucuklarda mavi rengin sarı renge değişimi gözlemlendi. Plate 10 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunda okutuldu ve optik yoğunluk değerleri belirlendi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Deney gruplarından elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 22.0 ile yapıldı. Bütün verilerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Gruplar arası farklılıklar İki Yönlü Faktöriyel Varyans Analizi ve Üç Yönlü Tekrarlanan Ölçümlü Faktöriyel Varyans Analizi ile belirlendi. $P \leq 0.05$ düzeyindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Egzersiz Uygulamalarının Sıçanların Vücut Ağırlığına Etkisi

Yapılan deneylerde ağırlık bakımından grup ve cinsiyet birlikte dikkate alınarak bakıldığında deney öncesi ve deney sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,999$). Ağırlık bakımından her iki cinsiyetin birbirine göre durumu deney öncesi ve deney sonrası ölçümlerinde benzerdir cinsiyet faktörünün zamanla etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,244$). Yine ağırlık bakımından grupların birbirine göre durumu deney öncesi ve deney sonrası ölçümlerde benzer şekilde olduğundan grup – zaman etkileşimi anlamlı değildi ($p=0,676$). Zaman ana etkisi ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Ağırlık bakımından grup – cinsiyet etkileşimi her iki ölçümde de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Yani grupların birbirine göre durumu her iki ölçümde de cinsiyete göre değişiyor. Deney öncesi ağırlık bakımından erkeklerde; kontrol grubu ile akut egzersiz grubu arasında fark saptanmadı ($p=0,918$), benzer şekilde kontrol grubu ile kronik egzersiz grubu arasında ($p=0,109$) ve akut egzersiz grubu ile kronik egzersiz grubu arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,133$). Deney sonrası ağırlık bakımından erkeklerde; kontrol grubu ile akut egzersiz grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,790$). Kontrol grubu ile kronik egzersiz grubu arasında ve akut egzersiz grubu ile kronik egzersiz grubu arasında anlamlı fark saptandı (p değerleri sırasıyla $p=0,013$ ve $p=0,026$). Deney öncesi ağırlık bakımından dişilerde; kontrol grubu ile akut egzersiz grubu arasında fark saptanırken ($p=0,003$), kontrol grubu ile kronik egzersiz grubu arasında ve akut egzersiz grubu ile kronik egzersiz grubu arasında anlamlı fark belirlenmedi (p değerleri sırasıyla $p=0,152$ ve $p=0,114$). Deney sonrası ağırlık bakımından dişilerde; kontrol grubu ile akut egzersiz grubu arasında fark belirlenirken ($p=0,005$), kontrol grubu ile kronik egzersiz grubu arasında fark saptanmadı ($p=0,564$). Bunun aksine akut egzersiz grubu ile kronik egzersiz grubu arasında fark belirlendi ($p=0,024$).

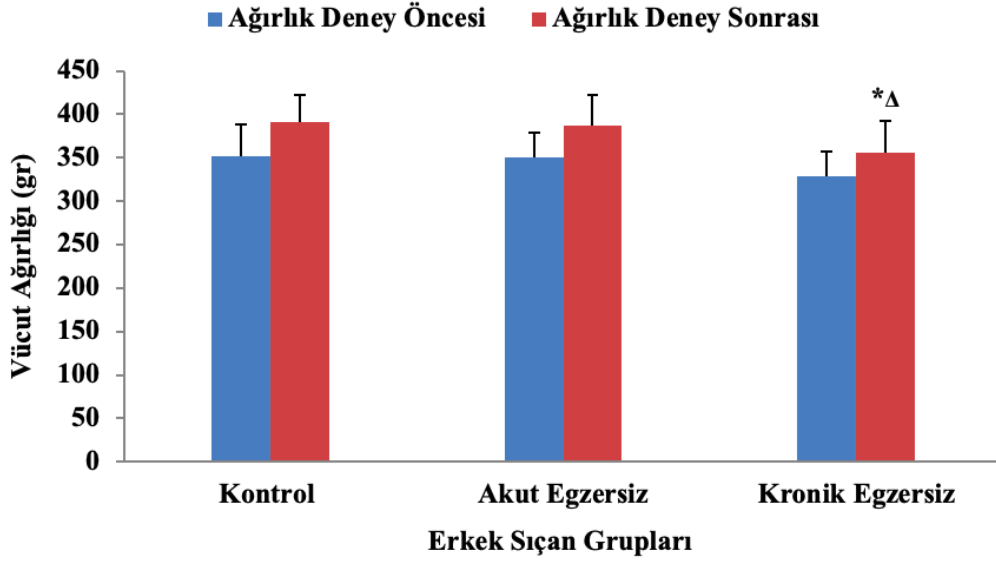
Kontrol ve deney gruplarının, deney başlamadan önce ve deneyi sonlandırdıktan sonra yapılan ağırlık ölçümlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi (Tablo 4.1), (Tablo 4.2), (Şekil 4.1) ve (Şekil 4.2)'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Erkek ve dişi sıçan gruplarının deney başlamadan önceki vücut ağırlıklar değerleri istatistik tablosu.

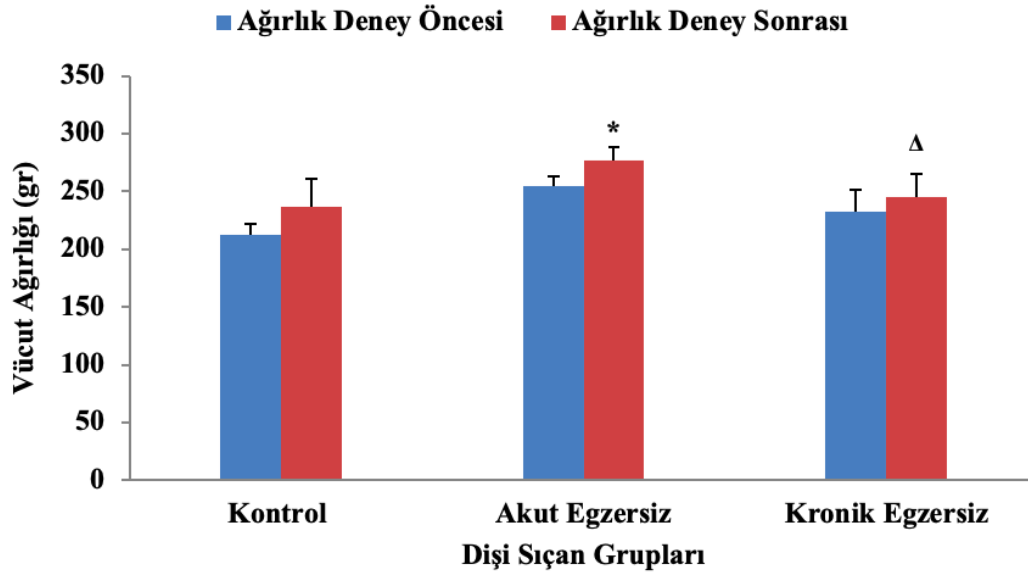
Gruplar	Cinsiyet	Ortalama (gr)	Standart Sapma	N
Kontrol	Erkek	351,857	36,7171	7
	Dişi	212	10,247	7
	Total	281,929	77,0509	14
Akut Egzersiz	Erkek	350,429	28,7973	7
	Dişi	254,429	8,8667	7
	Total	302,429	53,8541	14
Kronik Egzersiz	Erkek	329,286	28,1645	7
	Dişi	232,143	18,8629	7
	Total	280,714	55,4165	14
Total	Erkek	343,857	31,6706	21
	Dişi	232,857	21,8433	21
	Total	288,357	62,2688	42

Tablo 4.2. Erkek ve dişi sıçan gruplarının deney sonlandırıldıktan sonra vücut ağırlık değerleri istatistik tablosu.

Gruplar	Cinsiyet	Ortalama (gr)	Standart Sapma	N
Kontrol	Erkek	391,357	31,2833	7
	Dişi	236,929	23,6386	7
	Total	314,143	84,4408	14
Akut Egzersiz	Erkek	387,643	34,0988	7
	Dişi	277	11,2879	7
	Total	332,321	62,3805	14
Kronik Egzersiz	Erkek	356	36,9369	7
	Dişi	245	20,5751	7
	Total	300,5	64,3605	14
Total	Erkek	378,333	36,2765	21
	Dişi	252,976	25,4413	21
	Total	315,655	70,584	42



Şekil 4.1. Erkek sıçan gruplarının deney öncesi ve deney sonrası ağırlık değişim grafiği (*Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]; ^ΔAkut egzersiz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark [$p<0,05$]).



Şekil 4.2. Dişi sıçan gruplarının deney öncesi ve deney sonrası ağırlık değişim grafiği (*Kontrol grubuna göre anlamlı [$p<0,05$]; ^ΔAkut egzersiz grubuna göre anlamlı [$p<0,05$]).

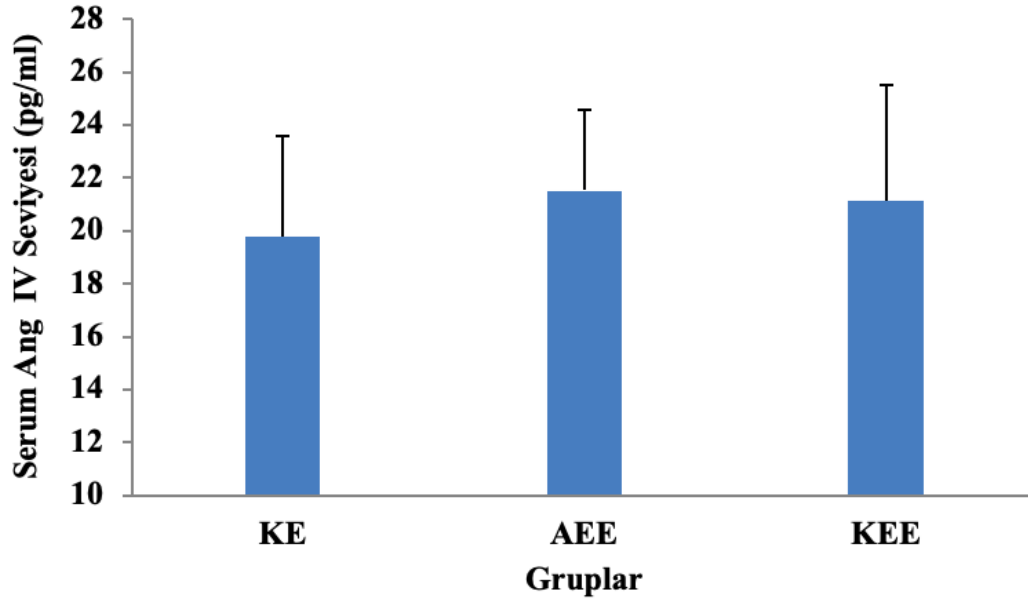
4.2. Egzersiz Uygulamalarının Sıçanların Serum Anjiyotensin IV Seviyelerine Etkisi

Yapılan deneyler sonunda elde edilen verilere göre Anjiyotensin IV ölçümleri bakımından grup – cinsiyet etkileşimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,441$). Kontrol, akut egzersiz ve kronik egzersiz gruplarının birbirine göre durumu her iki cinsiyette de aynı bulundu. Grup ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı değil ($p=0,812$). Gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı. Sadece cinsiyet ana etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Yani Anjiyotensin IV için genel olarak erkek-dişi arasında anlamlı bir fark var.

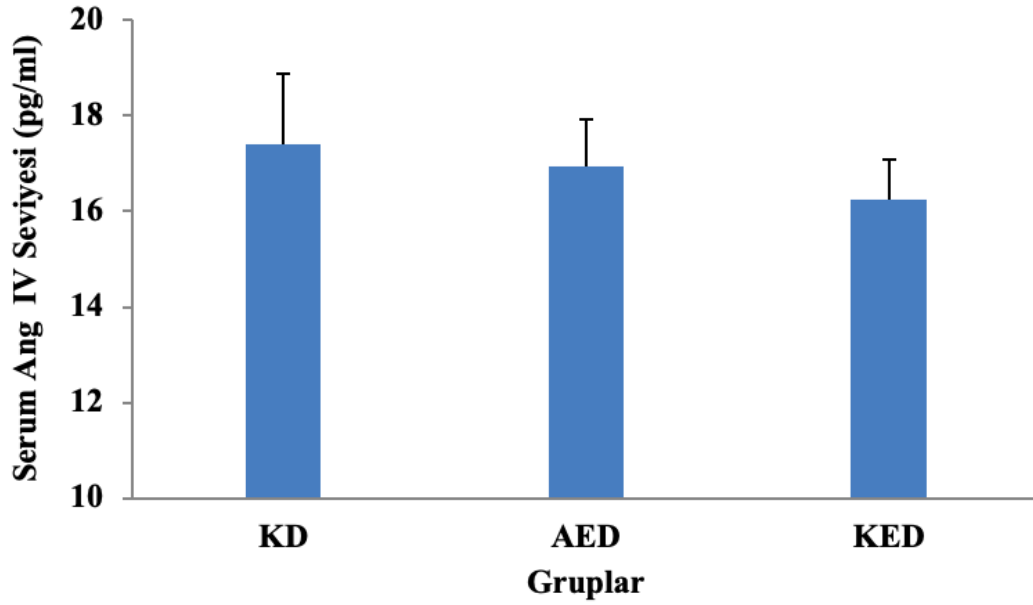
Deney gruplarının serum Ang IV seviyelerinin istatistiksel olarak değerlendirmesi (Tablo 4.3), (Şekil 4.3), (Şekil 4.4) ve (Şekil 4.5)' te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Erkek ve dişi sıçan gruplarının yapılan uygulamalar sonrası serum Ang IV seviyelerinin istatistiksel tablosu.

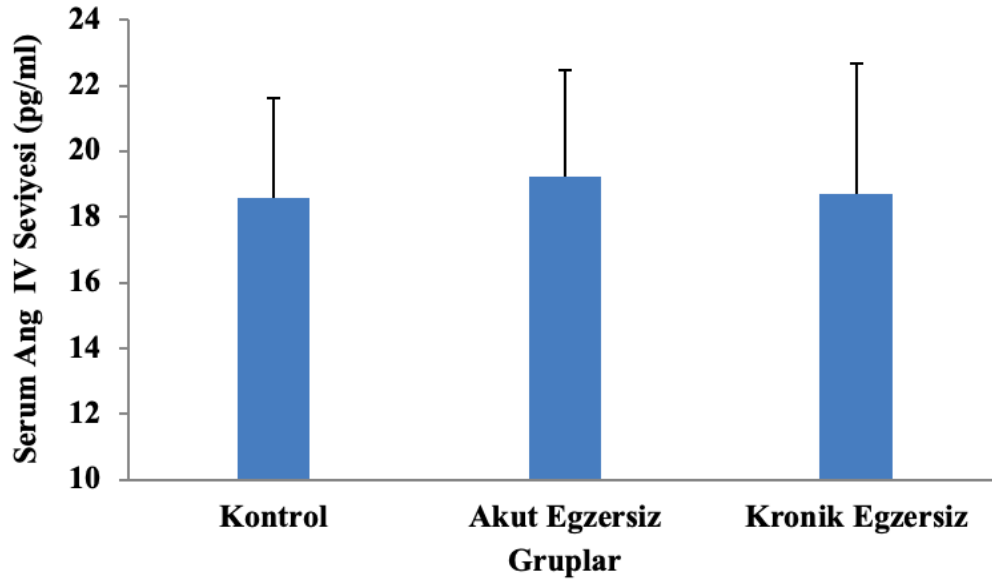
Bağımlı Değişken: Anjiyotensin IV (pg/ml)				
Gruplar	Cinsiyet	Ortalama	Standart Sapma	N
Kontrol	Erkek	19,79471	3,785976	7
	Dişi	17,40157	1,47793	7
	Total	18,59814	3,027468	14
Akut Egzersiz	Erkek	21,52657	3,054681	7
	Dişi	16,93714	0,982159	7
	Total	19,23186	3,228411	14
Kronik Egzersiz	Erkek	21,14057	4,38646	7
	Dişi	16,24443	0,848403	7
	Total	18,6925	3,958124	14
Total	Erkek	20,82062	3,667471	21
	Dişi	16,86105	1,182359	21
	Total	18,84083	3,355329	42



Şekil 4.3. Erkek sıçan grupları Anjiyotensin IV konsantrasyonları (KE:Kontrol erkek; AEE:Akut egzersiz erkek; KEE:Kronik egzersiz erkek).



Şekil 4.4. Dişi sıçan grupları Anjiyotensin IV konsantrasyonları (KD:Kontrol dişi; AED:Akut egzersiz dişi; KED:Kronik egzersiz dişi).



Şekil 4.5. Sıçanların total Anjiyotensin IV konsantrasyonları.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ang IV'ün ana peptidi olan Ang II'nin modüle edici mekanizmaları, egzersiz yoluyla değiştirilebilir⁸⁶. Yapılan çalışmalar Ang II'nin akut egzersiz sırasında ve egzersiz sonrasında artarken daha sonra normal seviyelerine döndüğünü göstermektedir. Kronik egzersiz uygulaması yapılan çalışmalarda ise Ang II düzeyinin çalışma sonunda azaldığını göstermektedir. Wistar cinsi sıçanlar ile yapılan 30 dakikalık egzersizin böbreklerdeki ACE, AGT ve doku Ang II seviyelerini anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir³³. Yapılan diğer bir çalışmada erkek sıçanlar üzerinde uygulanan 10 dk akut yüzmeye egzersizinin plazma Ang II düzeylerini önemli ölçüde artırıldığı gösterilmiştir³⁴. Normotansif ve hipertansif sıçanlarda yapılan egzersiz çalışmalarında plazma renin aktivitesinin hipertansif sıçanlarda önemli ölçüde azaldığı görülürken normotansif sıçanlarda aynı sonuçlar gözlenmemiştir³⁶. Bir başka çalışmada kronik egzersize maruz bırakılan kalp yetmezliği olan insanlarda egzersizden sonra, dinlenme ve egzersiz sırasında Ang II'nin plazma seviyesinin azaldığını gözlenmiştir³⁷. Egzersiz eğitimi ile gözlemlenen bu azalışın Ang II'nin Ang IV'e dönüşmesi ile olabileceği değerlendirilmektedir. Çalışmamızda elde edilen veriler akut ve kronik egzersiz sonrasında Ang IV'ün serum düzeylerinin egzersiz ile ilişkisini ortaya koyacaktır.

Yapılan çalışmanın amacı hem akut egzersiz sonrası hem de 6 haftalık kronik egzersiz sonunda serum Ang IV seviyelerinin nasıl etkilendiği hakkında veriler elde etmektir. Çalışmamızın verileri periferik dolaşımdan alınan kan örneklerinden elde edilmiştir. Bununla birlikte dolaşımdaki sistemik RAS ile beyin dokusundaki yerel RAS arasında bulunan kan-beyin bariyeri Ang IV'e geçirgen olmadığından⁸⁷, elde ettiğimiz sonuçlar periferik Ang IV düzeyinden yararlanarak belirlenmiştir. Wistar cinsi erkek ve dişi sıçanlar üzerinde 6 hafta, haftada 5 gün, günde 30 dk ve 15 m/dk hızla yaptırdığımız egzersiz eğitimi ve akut egzersiz gruplarına tek seferde antrenmanlı olmadıkları 30 dk, 15 m/dk hızla yaptırdığımız akut egzersiz uygulamaları karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlara göre akut egzersiz grubunda erkeklerde Ang IV düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde arttığı gösterildi. Akut egzersiz dişi grubunda ise Ang IV'ün kontrol grubuna göre azaldığı gösterildi. Kronik egzersiz grubunda erkeklerde kontrol grubuna göre Ang IV düzeyi artmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Erkeklerde kronik egzersiz grubundaki artışın akut egzersiz grubundakinden daha az

olduğu gözlenmiştir. Kronik egzersiz dişi grubunda ise Ang IV düzeyi kontrol grubuna göre azalmıştır. Akut ve kronik gruplar karşılaştırıldığında ise erkeklerde Ang IV kronik grupta akut gruba göre daha az artmıştır. Dişilerde ise kronik grupta Ang IV düzeyi akut gruba göre daha fazla azalmıştır. Buna göre dişi sıçanların egzersiz gruplarında kontrol gruplarına göre serum Ang IV düzeylerinin daha düşük, erkek sıçanların egzersiz gruplarında kontrol gruplarına göre serum Ang IV düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. AT4 reseptörlerinin hem prostat, uterus gibi dokularda tanımlanmış olması hem de elde ettiğimiz veriler ile egzersizin Ang IV aracılığıyla cinsiyet faktörlerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Total olarak grupların serum Ang IV düzeyleri karşılaştırıldığında akut egzersiz sonrası değerlerin arttığını gözlemlendi. Bu artış Ang IV'ün ana molekülü olan Ang II'nin akut egzersiz yanıtı ile paraleldi. Buna karşılık 6 haftalık egzersiz eğitiminin sonunda serum Ang IV düzeyleri anlamlı olarak değişmedi. Sonuç olarak egzersizin yoğunluğu artırılıp, egzersiz eğitiminin süresi uzatılarak çalışmalar sürdürülebilir ve Ang IV'ün belirlenmiş birçok sistemik etkisinin akut egzersiz ve egzersiz eğitimi ile nasıl etkilendiği yeni çalışmalarla ortaya konulabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med*. 2008;264(3):224–236.
2. Dominska K, Piastowska-Ciesielska AW, Pluciennik E, Lachowicz-Ochedalska A, Ochedalski T. A comparison of the effects of Angiotensin IV on androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer cell lines. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013;14(1):74–81.
3. Pawlikowski M, Kunert-Radek J. Angiotensin IV stimulates the proliferation of rat anterior pituitary cells in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;232(2):292–293.
4. Ptasińska-Wnuk D, Kunert-Radek J, Pawlikowski M. Angiotensins II and IV stimulate the rat anterior pituitary cell proliferation independently of the AT1 receptor subtype. *Neuro Endocrinol Lett*. 2003;24(6):397–400.
5. Wang L, Eberhard M, Erne P. Stimulation of DNA and RNA synthesis in cultured rabbit cardiac fibroblasts by angiotensin IV. *Clin Sci (Lond)*. 1995;88(5):557–562.
6. Li YD, Block ER, Patel JM. Activation of multiple signaling modules is critical in angiotensin IV-induced lung endothelial cell proliferation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283(4):L707–L716.
7. Pawlikowski M, Meleń-Mucha G, Mucha S. The involvement of the renin-angiotensin system in the regulation of cell proliferation in the rat endometrium. *Cell Mol Life Sci*. 1999;55(3):506–510.
8. Pawlikowski M, Gruszka A, Mucha S, Melen-Mucha G. Angiotensins II and IV stimulate the rat adrenocortical cell proliferation acting via different receptors. *Endocr Regul*. 2001;35(3):139–142.
9. Moeller I, Small DH, Reed G, Harding JW, Mendelsohn FA, Chai SY. Angiotensin IV inhibits neurite outgrowth in cultured embryonic chicken sympathetic neurones. *Brain Res*. 1996;725(1):61–66.

10. Ławnicka H, Potocka AM, Juzala A, Fournie-Zaluski MC, Pawlikowski M. Angiotensin II and its fragments (angiotensins III and IV) decrease the growth of DU-145 prostate cancer in vitro. *Med Sci Monit.* 2004;10(11):BR410–BR413.
11. Ptasińska-Wnuk D, Ławnicka H, Fryczak J, Kunert-Radek J, Pawlikowski M. Angiotensin peptides regulate angiogenic activity in rat anterior pituitary tumour cell cultures. *Endokrynol Pol.* 2007;58(6):478–486.
12. Yang H, Zeng XJ, Wang HX, et al. Angiotensin IV protects against angiotensin II-induced cardiac injury via AT4 receptor. *Peptides.* 2011;32(10):2108–2115.
13. Ho JK, Nation DA. Cognitive benefits of angiotensin IV and angiotensin-(1-7): A systematic review of experimental studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:209–225.
14. Ho JK, Nation DA. Cognitive benefits of angiotensin IV and angiotensin-(1-7): A systematic review of experimental studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:209–225.
15. Gard PR. Cognitive-enhancing effects of angiotensin IV. *BMC Neurosci.* 2008;9 Suppl 2(Suppl 2): S15. Published 2008 Dec 3.
16. Lew RA, Mustafa T, Ye S, McDowall SG, Chai SY, Albiston AL. Angiotensin AT4 ligands are potent, competitive inhibitors of insulin regulated aminopeptidase (IRAP). *J Neurochem.* 2003;86(2):344–350
17. Hall KL, Venkateswaran S, Hanesworth JM, Schelling ME, Harding JW. Characterization of a functional angiotensin IV receptor on coronary microvascular endothelial cells. *Regul Pept.* 1995;58(3):107–115.
18. Hall KL, Hanesworth JM, Ball AE, Felgenhauer GP, Hosick HL, Harding JW. Identification and characterization of a novel angiotensin binding site in cultured vascular smooth muscle cells that is specific for the hexapeptide (3-8) fragment of angiotensin II, angiotensin IV. *Regul Pept.* 1993;44(2):225–232.
19. Moeller I, Clune EF, Fennessy PA, et al. Up regulation of AT4 receptor levels in carotid arteries following balloon injury. *Regul Pept.* 1999;83(1):25–30.
20. Wright JW, Harding JW. The brain angiotensin system and extracellular matrix molecules in neural plasticity, learning, and memory. *Prog Neurobiol.* 2004;72(4):263–293.

21. Weeks KL, McMullen JR. The athlete's heart vs. the failing heart: can signaling explain the two distinct outcomes?. *Physiology (Bethesda)*. 2011;26(2):97–105.
22. Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol*. 2009;587(Pt 23):5551–5558.
23. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36(3):533–553.
24. Berchtold NC, Castello N, Cotman CW. Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. *Neuroscience*. 2010;167(3):588–597.
25. Pinckard K, Baskin KK, Stanford KI. Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:69.
26. Harrison-Bernard LM. The renal renin-angiotensin system. *Adv Physiol Educ*. 2009;33(4):270–274.
27. De Mello Costa MF, Anderson GA, Davies HM, Slocombe RF. Effects of acute exercise on angiotensin I-converting enzyme (ACE) activity in horses. *Equine Vet J*. 2012;44(4):487–489.
28. Agarwal D, Welsch MA, Keller JN, Francis J. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Basic Res Cardiol*. 2011;106(6):1069–1085.
29. Gomes-Santos IL, Fernandes T, Couto GK, et al. Effects of exercise training on circulating and skeletal muscle renin-angiotensin system in chronic heart failure rats. *PLoS One*. 2014;9(5):e98012. Published 2014 May 23.
30. Waldman BM, Augustyniak RA, Chen H, Rossi NF. Effects of voluntary exercise on blood pressure, angiotensin II, aldosterone, and renal function in two-kidney, one-clip hypertensive rats. *Integr Blood Press Control*. 2017; 10:41–51. Published 2017 Nov 29.
31. Li X, Wang K. Effects of moderate-intensity endurance exercise on angiotensin II and angiotensin II type I receptors in the rat heart. *Mol Med Rep*. 2017;16(3):2439–2444.
32. Rush JW, Aultman CD. Vascular biology of angiotensin and the impact of physical activity. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(1):162–172.

33. Maeda S, Iemitsu M, Jesmin S, Miyauchi T. Acute exercise causes an enhancement of tissue renin-angiotensin system in the kidney in rats. *Acta Physiol Scand*. 2005;185(1):79–86.
34. Lieu FK, Lin CY, Wang PS, et al. Effect of swimming on the production of aldosterone in rats. *PLoS One*. 2014;9(10):e87080. Published 2014 Oct 7.
35. Motta-Santos D, Dos Santos RA, Oliveira M, et al. Effects of ACE2 deficiency on physical performance and physiological adaptations of cardiac and skeletal muscle to exercise. *Hypertens Res*. 2016;39(7):506–512.
36. Hayashi A, Kobayashi A, Takahashi R, Suzuki F, Nakagawa T, Kimoto K. Effects of voluntary running exercise on blood pressure and renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats and normotensive Wistar-Kyoto rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2000;46(4):165–170.
37. Braith RW, Welsch MA, Feigenbaum MS, Kluess HA, Pepine CJ. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1170–1175.
38. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirosos M, Coffman TM. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1201–1228.
39. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010;2(7):247–257.
40. Chappell MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute?. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(2):H137–H152.
41. Lu H, Cassis LA, Kooi CW, Daugherty A. Structure and functions of angiotensinogen [published correction appears in *Hypertens Res*. 2016 Nov;39(11):827]. *Hypertens Res*. 2016;39(7):492–500.
42. John H. Fountain; Sarah L. Lappin. *Physiology, Renin Angiotensin System*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 May 5.
43. Suessenbach FK, Burckhardt BB. Levels of angiotensin peptides in healthy and cardiovascular/renal-diseased paediatric population-an investigative review. *Heart Fail Rev*. 2019;24(5):709–723.

44. Shim KY, Eom YW, Kim MY, Kang SH, Baik SK. Role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension. *Korean J Intern Med.* 2018;33(3):453–461.
45. John E. Hall. *Guyton Medical Physiology*. Guyton Tıbbi Fizyoloji, 13. Baskı, Sayfa 235. Berrak Ç. Yeğen, İnci Alican, Zeynep Solakoğlu (Çevirmenler). Güneş Tıp Kitabevleri; 2017.
46. Braszko JJ, Walesiuk A, Wielgat P. Cognitive effects attributed to angiotensin II may result from its conversion to angiotensin IV. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7(3):168–174.
47. Chai SY, Fernando R, Peck G, et al. The angiotensin IV/AT4 receptor. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61(21):2728–2737.
48. Wright JW, Harding JW. Contributions by the Brain Renin-Angiotensin System to Memory, Cognition, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(2):469–480.
49. Malinauskas M, Wallenius V, Fändriks L, Casselbrant A. Local expression of AP/AngIV/IRAP and effect of AngIV on glucose-induced epithelial transport in human jejunal mucosa. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):1101–1108.
50. Chies AB, de Oliveira PB, Rossignoli PS, Baptista RFF, de Lábio RW, Payão SLM. Prostanoids counterbalance the synergism between endothelin-1 and angiotensin II in mesenteric veins of trained rats. *Peptides.* 2017;88:67–73.
51. Slamkova M, Zorad S, Krskova K. Alternative renin-angiotensin system pathways in adipose tissue and their role in the pathogenesis of obesity. *Endocr Regul.* 2016;50(4):229–240.
52. Ferrão FM, Lara LS, Lowe J. Renin-angiotensin system in the kidney: What is new? *World J Nephrol.* 2014;3(3):64–76.
53. Abrahão MV, Dos Santos NFT, Kuwabara WMT, et al. Identification of insulin-regulated aminopeptidase (IRAP) in the rat pineal gland and the modulation of melatonin synthesis by angiotensin IV. *Brain Res.* 2019;1704:40–46.

54. Ramírez M, Prieto I, Alba F, Vives F, Banegas I, de Gasparo M. Role of central and peripheral aminopeptidase activities in the control of blood pressure: a working hypothesis. *Heart Fail Rev.* 2008;13(3):339–353.
55. Yugandhar VG, Clark MA. Angiotensin III: a physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. *Peptides.* 2013;46:26–32.
56. Albiston AL, Fernando R, Ye S, Peck GR, Chai SY. Alzheimer's, angiotensin IV and an aminopeptidase. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(6):765–767.
57. Da Cruz KR, Turones LC, Camargo-Silva G, et al. The hemoglobin derived peptide LVV-hemorphin-7 evokes behavioral effects mediated by oxytocin receptors. *Neuropeptides.* 2017;66:59–68.
58. Lee J, Chai SY, Mendelsohn FA, Morris MJ, Allen AM. Potentiation of cholinergic transmission in the rat hippocampus by angiotensin IV and LVV-hemorphin-7. *Neuropharmacology.* 2001;40(4):618–623.
59. Elizabeth Vargas; Vivek Podder; Maria Alicia Carrillo Sepulveda. *Physiology, Glucose Transporter Type 4 (GLUT4).* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Last Update: August 18, 2019.
60. Stragier B, De Bundel D, Sarre S, et al. Involvement of insulin-regulated aminopeptidase in the effects of the renin-angiotensin fragment angiotensin IV: a review. *Heart Fail Rev.* 2008;13(3):321–337.
61. Dasso NA. How is exercise different from physical activity? A concept analysis. *Nurs Forum.* 2019;54(1):45–52.
62. Öztoprak A. Farklı Egzersiz Tiplerinin Yaşlı Sıçanlarda İskelet Kası İrisin ve BDNF Düzeyleri Üzerine Etkisi. 2019, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya.
63. Seo DY, Lee SR, Kim N, Ko KS, Rhee BD, Han J. Humanized animal exercise model for clinical implication. *Pflugers Arch.* 2014;466(9):1673–1687.
64. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(7 Suppl 1):S15–S21.
65. Moghetti P, Bacchi E, Brangani C, Donà S, Negri C. Metabolic Effects of Exercise. *Front Horm Res.* 2016;47:44–57.

66. Hamer M. The anti-hypertensive effects of exercise: integrating acute and chronic mechanisms. *Sports Med.* 2006;36(2):109–116.
67. Thijssen DH, Cable NT, Green DJ. Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(7):311–322.
68. Goto C, Nishioka K, Umemura T, et al. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. *Am J Hypertens.* 2007;20(8):825–830.
69. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther.* 2010;128(1):191–227.
70. Sellami M, Gasmi M, Denham J, et al. Effects of Acute and Chronic Exercise on Immunological Parameters in the Elderly Aged: Can Physical Activity Counteract the Effects of Aging?. *Front Immunol.* 2018;9:2187. Published 2018 Oct 10.
71. Małkiewicz MA, Szarmach A, Sabisz A, Cubala WJ, Szurowska E, Winklewski PJ. Blood-brain barrier permeability and physical exercise. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):15. Published 2019 Jan 24.
72. Cardoso CG Jr, Gomides RS, Queiroz AC, et al. Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(3):317–325.
73. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990;86(4):1343–1346.
74. Sabbahi A, Arena R, Elokda A, Phillips SA. Exercise and Hypertension: Uncovering the Mechanisms of Vascular Control. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;59(3):226–234.
75. Negrão CE, Middlekauff HR. Exercise training in heart failure: reduction in angiotensin II, sympathetic nerve activity, and baroreflex control. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(3):577–578.

76. Kar S, Gao L, Zucker IH. Exercise training normalizes ACE and ACE2 in the brain of rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(4):923–932.
77. Motta-Santos D, Dos Santos RA, Oliveira M, et al. Effects of ACE2 deficiency on physical performance and physiological adaptations of cardiac and skeletal muscle to exercise. *Hypertens Res*. 2016;39(7):506–512.
78. Filho AG, Ferreira AJ, Santos SH, et al. Selective increase of angiotensin (1-7) and its receptor in hearts of spontaneously hypertensive rats subjected to physical training. *Exp Physiol*. 2008;93(5):589–598.
79. Mousa TM, Liu D, Cornish KG, Zucker IH. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(3):616–624.
80. Fernandes T, Hashimoto NY, Magalhães FC, et al. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory MicroRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin ii, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7). *Hypertension*. 2011;58(2):182–189.
81. Barretti DL, Magalhães Fde C, Fernandes T, et al. Effects of aerobic exercise training on cardiac renin-angiotensin system in an obese Zucker rat strain. *PLoS One*. 2012;7(10):e46114.
82. Genest DS, Falcao S, Michel C, et al. Novel role of the renin-angiotensin system in preeclampsia superimposed on chronic hypertension and the effects of exercise in a mouse model. *Hypertension*. 2013;62(6):1055–1061.
83. Taylan Deveden E. Tüketici Egzersizin Egzersiz Eğitimli ve Eğitimsiz Sıçanlarda Kas Sitokini IL-6 ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri. 2011, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara.
84. De Lima C, Arida RM, Andersen ML, et al. Effects of acute physical exercise in the light phase of sleep in rats with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017;136:54–61.
85. Pinto PR, da Silva KS, Iborra RT, et al. Exercise Training Favorably Modulates Gene and Protein Expression That Regulate Arterial Cholesterol Content in CETP Transgenic Mice. *Front Physiol*. 2018;9:502. Published 2018 May 8.

86. Hallberg M. Targeting the insulin-regulated aminopeptidase/AT4 receptor for cognitive disorders. *Drug News Perspect.* 2009;22(3):133–139.
87. Wright JW, Harding JW. The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimer's disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2008;9(4):226–237.



7. ÖZGEÇMİŞ

Antakya’da 1992 yılında doğdu. Antakya Nimet Fahri Öksüz Lisesi’nden 2010 yılında mezun oldu ve 2011-2015 yılları arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünde lisans eğitimi aldı. 2017 yılında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2015 yılından bugüne özel bir kurumda pediatrik rehabilitasyon alanında fizyoterapist olarak çalışmaktadır.

