

Dolaşımın Sinirsel Kontrolünde Salınımlar ve Ritimler

GÜÇ SPEKTRAL ANALİZİ İLE KAN BASINCI KONTROL MEKANİZMALARININ BELİRLENMESİ

Harald M Stauss

Bütünleştirici Fizyoloji Bölümü, Iowa Üniversitesi, Iowa City, Iowa, ABD

ÖZET

1. Kan basıncı ve organ perfüzyonu, baro reseptör refleksi ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) gibi çeşitli kardiyovasküler kontrol sistemleri ve endotelden nitrik oksit (NO) salınımına bağlı kesme stresi ve miyojenik vasküler yanıt gibi lokal vasküler mekanizmalar tarafından kontrol edilir. Arteriyel kan basıncındaki ayar noktasından sapmalar, kan basıncını düzeltmek ve/veya organ perfüzyonunu güvence altına almak amacıyla bu mekanizmaları harekete geçirir. Bununla birlikte, farklı kardiyovasküler mekanizmaların çalıştığı yanıt süreleri önemli ölçüde farklılık gösterir (örneğin, RAS tarafından kan basıncı kontrolü, baroreseptör refleksi yoluyla kan basıncı kontrolünden daha yavaştır).

2. Bu farklı tepki süreleri nedeniyle, bazı kardiyovasküler kontrol sistemleri kan basıncını daha hızlı, diğerleri ise daha yavaş etkiler. Bu nedenle, kan basıncı değişkenliğinin (BPV) frekans bileşenlerinin güç spektral analizi ile tanımlanması, bireysel kan basıncı kontrol mekanizmaları hakkında potansiyel olarak önemli bilgiler sağlayabilir.

3. RAS, katekolaminler, endotel kaynaklı NO ve miyojenik vasküler fonksiyonun çok düşük frekanslarda (0,02 - 0,2 Hz) BPV'yi etkilediğine ve düşük frekanslı (LF) BPV'nin (0,2-0,6 Hz) sıçanlarda vasküler tonusun sempatik modülasyonu ve endotel kaynaklı NO'dan etkilendiğine dair kanıtlar sunulmuştur. İnsanlarda, LF BPV (0,075 - 0,15 Hz) vasküler tonusun sempatik modülasyonundan ve miyojenik vasküler fonksiyondan etkilenebilir. İnsanlarda RAS ve endotel kaynaklı NO'nun BPV üzerindeki etkisi daha fazla araştırma gerektirmektedir.

4. Sonuç olarak, güç spektral analizi hipertansiyon, kalp yetmezliği ve inme gibi kardiyovasküler hastalıklara katkıda bulunan patofizyolojik mekanizmaların tanımlanmasına izin veren güçlü bir tanı aracıdır, çünkü yavaş ve hızlı kardiyovasküler kontrol mekanizmalarını ayırabilir. Bazı kardiyovasküler kontrol mekanizmalarının aynı

BPV'nin frekans bileşenleri, kan basıncı spektral analizinin diğer tekniklerle kombinasyonunu gerektirir.

Anahtar kelimeler: barorefleksi, kan basıncı değişkenliği, kalp yetmezliği, hipertansiyon, miyojenik vasküler fonksiyon, nitrik oksit, renin-anjiyotensin sistemi, kayma stresi, inme, sempatik sinir sistemi.

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıkların altında yatan patofizyolojik mekanizmaların değerlendirilmesi genellikle zordur ve bu nedenle kardiyovasküler tedavi seçiminde sıklıkla dikkate alınmaz. Örneğin¹⁻³ üremiye bağlı serebrovasküler miyojenik fonksiyon bozukluğunun kronik hemodiyalizdeki hipertansif hastalarda yüksek hemorajik inme insidansına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.⁴⁻⁷ Bu nedenle, miyojenik vasküler fonksiyonun değerlendirilmesi sadece bireysel hastalarda hemorajik inme riskini öngörmek için yararlı olmakla kalmayıp aynı zamanda antihipertansif ilaçların seçimine de yardımcı olabilir (örneğin Ca^{2+} kanal blokerleri hipertansif diyaliz hastalarında hemorajik inme riskini artırabilir çünkü bu ilaçlar miyojenik vasküler fonksiyonu daha da kötüleştirir⁸⁻¹¹). Bu örnek, şu anda değerlendirilmesi zor olan kardiyovasküler mekanizmaların araştırılmasına olanak tanıyan yeni tekniklere ve stratejilere duyulan ihtiyacı göstermektedir. Kardiyovasküler değişkenliğin böyle bir teknik olma potansiyeline sahip olduğunu öneriyoruz. Bu makalenin odak noktası kan basıncı değişkenliğidir (BPV), ancak kalp hızı değişkenliği gibi diğer kardiyovasküler değişkenlik ölçümleri de eşit derecede önemlidir.

Kardiyovasküler homeostaz, baroreseptör refleksi, renin-anjiyotensin sistemi (RAS) gibi hormonal sistemler ve miyojenik vasküler yanıt ve endotelial nitrik oksit (NO) sistemi gibi yerel mekanizmalar gibi çeşitli geri bildirim sistemleri ile sağlanır. Bu mekanizmaların neredeyse tamamı¹² hipertansiyon^{13,14} kalp yetmezliği¹⁵⁻¹⁷ veya inme gibi kardiyovasküler hastalıklardan etkilenir.^{18,19} Homeostazın korunması için kardiyovasküler kontrol mekanizmalar doğrudan veya dolaylı olarak arteriyel kan basıncını

etkiler. Nasıl-

Yazışmalar: Harald M Stauss, Iowa Üniversitesi, Bütünleştirici Fizyoloji Bölümü, 410 Field House, Iowa City, IA 52242, ABD. E-posta: harald-stauss@uiowa.edu

Experimental Biology Symposium Oscillations and Rhythms in the Neural Control of the Circulation'da sunulmuştur, San Francisco, ABD,

Nisan 2006.

31 Mayıs 2006'da alındı; 20 Ekim 2006'da gözden geçirildi; 26 Ekim'de kabul edildi

2006.

© 2007 Yazar

her zaman, arteriyel kan basıncının tepki süresi önemli ölçüde değişebilir (örneğin, hormonal mekanizmalar gibi yavaş tepki veren kardiyovasküler kontrol sistemleri, nöronal mekanizmalar gibi hızlı tepki veren kardiyovasküler kontrol sistemlerine göre BPV'nin daha düşük frekanslı bileşenlerini etkiler). Bu nedenle, kardiyovasküler kontrol mekanizmaları, güç spektral analizi ile değerlendirilebilecek spesifik BPV modellerini ortaya çıkarır. Bu makale şu konulara odaklanmaktadır: (i) vasküler tonusun sempatik modülasyonu; (ii) miyojenik vasküler yanıt; (iii) endotelial NO sistemi; ve (iv) RAS.

VASKÜLER TONUSUN SEMPATİK MODÜLASYONU

Vasküler tonusun sempatik modülasyonundaki zaman gecikmeleri, merkezi sinir sistemi işlemlerini, gangliyonik iletimi, sempatik sinir iletimini, nörotransmitterlerin salınımını, difüzyonunu ve reseptör bağlanmasını, hücre içi sinyal kaskadını ve son olarak aktin ve miyozin etkileşimlerini içerir. Daha önceki çalışmalarda²⁰⁻²³ sıçanlarda ve insanlarda sempatik aracılı vazomotor dalgaların frekans-yanıt karakteristiğini araştırmıştık.²⁴ Bilinçli sıçanlarda sempatik sinir stimülasyonu deneyleri, mezenterik arterin periyodik sempatik sinir stimülasyonuna sadece 1,0 Hz'in altındaki stimülasyon frekanslarında mezenterik vasküler dirençte karşılık gelen dalgalanmalarla yanıt verebildiğini ve en büyük dinamik yanıtların 0,2 ve 0,5 Hz'de bulunduğunu ortaya koymuştur. Daha yüksek stimülasyon frekanslarında tonik vazokonstriksiyon meydana gelmiştir.²⁰ Merkezi işlem, gangliyonik iletim veya sinir iletimi bu frekans-yanıt özelliğini sınırlamaz çünkü stimülasyon elektrodu, doğrudan yolların intermediolateral hücre kolonundaki pregangliyonik sempatik nöronlara projeksiyon yaptığı hipotalamik paraventriküler çekirdeğe yerleştirildiğinde de aynı yanıtlar elde edilmiştir.²¹

Bununla birlikte, vasküler tonusun sempatik modülasyonu bireysel vasküler yataklar arasında farklılık gösterir. Lomber sempatik gövdenin periyodik elektriksel uyarımları ve arka pençelerin derisinin plantar yüzeyindeki kan akışının eşzamanlı lazer Doppler kayıtları, deri kan akışının sempatik modülasyonunun sıçanlarda 0,1 Hz'in altındaki frekanslarla sınırlı olduğunu ortaya koymuştur. En güçlü dinamik tepkiler 0,05 ve 0,075 Hz'de gözlenmiştir.²² İlginç bir şekilde, deri kan akışının sempatik modülasyonunun aynı frekans-yanıt özelliği insanlarda da bulunmuştur,²⁴ bu da sempatik aracılı kan basıncı Mayer dalgalarının frekansındaki belirgin tür farklılıklarının (sıçanlarda 0,2- 0,6 Hz'e karşılık insanlarda 0,075 - 0,15 Hz) böbrek ve mezenterik vasküler yataklar gibi deri dışındaki vasküler yatakların farklı frekans-yanıt özellikleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu iki vasküler yatakla ilgili olarak, renal vaskülatürün sempatik uyarıma mezenterik vasküler yataktan daha yavaş yanıt verdiğini gösterdik. Periyodik sempatik sinir uyarımına en büyük dinamik yanıt

Renal dolaşım için $0,32 \pm 0,03$ Hz ve mezenterik vasküler yatak için $0,40 \pm 0,02$ Hz ($P < 0,05$).²³ Bunlar ve diğer

çalışmalar²⁵ sempatik aracılı kan basıncı Mayer dalgalarının vaskülatürün yanıt süresine bağlı olduğunu ve sıçanlarda 0,2 ile 0,6 Hz arasında ve 0,075 ile 0,075 Hz arasında frekanslarda meydana geldiğini göstermiştir.

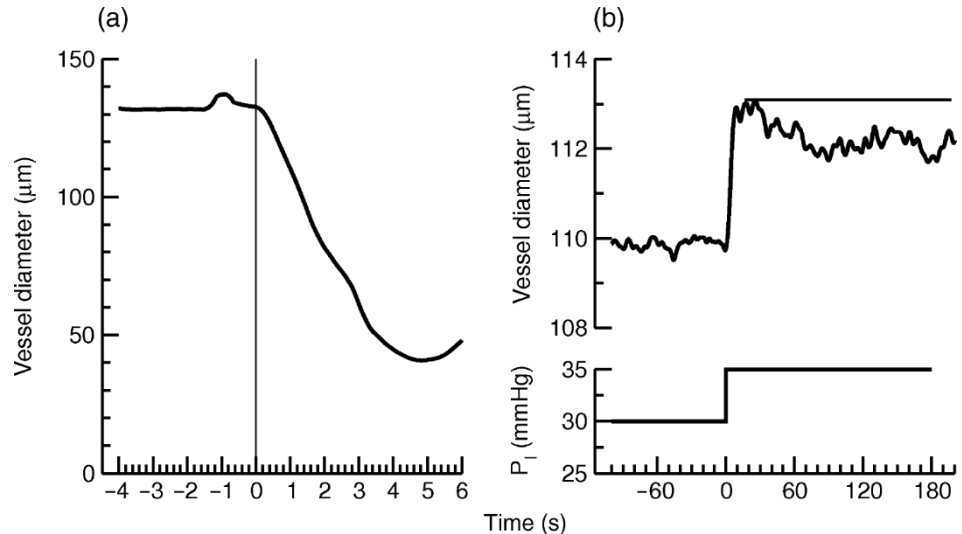
İnsanlarda 0.15 Hz.

Vaskülatürün sempatik uyarılara yanıt süresi, vasküler tonusun sempatik modülasyonunun gerçekleştirebileceği en yüksek frekansı belirlemesine rağmen, sempatik aracılı Mayer dalgalarının başlatılmasını ve sürdürülmesini açıklamaz. Claude Julien tarafından gözden geçirildiği üzere,²⁶ iki teori öne sürülmüştür. Kalp pili teorisi, merkezi sinir sistemi içindeki otonom osilatörlerin otonom sinir aktivitesinde periyodik dalgalanmalar yarattığını ve bunların arteriyel kan basıncı ve kalp atış hızında karşılık gelen salınımlara dönüştüğünü öne sürmektedir. Ancak, çoğu çalışmada tanımlanan merkezi sinir sistemi osilatörlerinin frekansları Mayer dalgalarının frekansından farklıdır.²⁶ İkinci olarak, barorefleks teorisi arteriyel baroreseptör refleksinin spontan olarak ortaya çıkan Mayer dalgalarının frekansında bir rezonans frekansı sergilediğini ima eder.²⁶ Bu teori, aortik depresör sinirinin periyodik uyarımlarına arteriyel kan basıncının frekans tepkisinin Mayer dalgalarının frekansına yakın bir rezonans frekansı sergilediğini gösteren sıçanlardaki deneysel verilerle gerçekten de iyi bir şekilde desteklenmektedir.²⁷

MIYOJENİK VASKÜLER FONKSİYON

İzole arterlerde, miyojenik vazokonstriksiyon sempatik aracılı vazokonstriksiyondan oldukça yavaştır. Şekil 1a, yüksek A_1 - adrenoseptör yoğunluğu ile bilinen bir vasküler yatak olan izole mezenterik arterde 10^{-5} mol / L noradrenalin uygulamasına yanıt olarak daralmanın zaman seyrini göstermektedir.^{28,29} Tam daralmaya 5 saniye içinde ulaşılır. Buna karşılık, Şekil 1b, son derece iyi gelişmiş miyojenik işlevi ile bilinen bir damar yatağı olan orta serebral arterde damar içi basıncı bir basamak artışa yanıt olarak miyojenik vazokonstriksiyonun zaman seyrini göstermektedir.^{30,31} Tam miyojenik vazokonstriksiyon neredeyse 1 dakika sürmektedir. Dolayısıyla, miyojenik vasküler fonksiyonun BPV'yi vasküler tonusun sempatik modülasyonundan daha düşük frekanslarda etkilediği varsayılabilir.

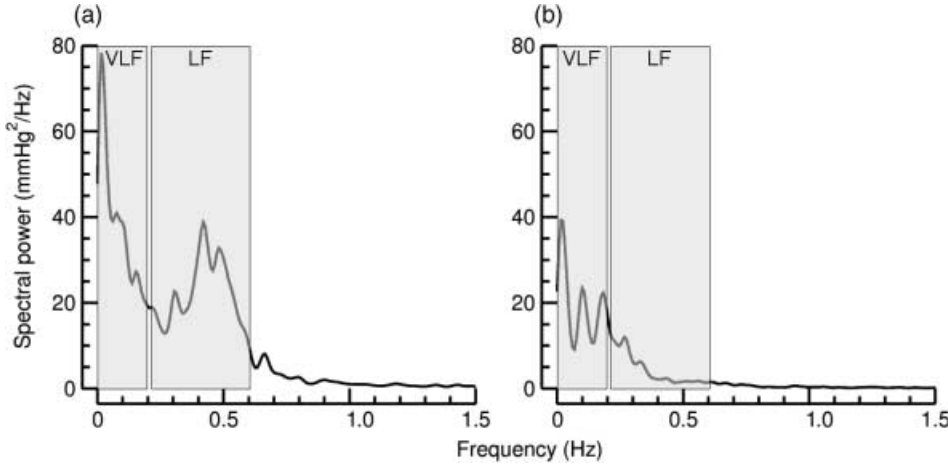
Bununla birlikte, *in vitro* koşullarda elde edilen yanıt süreleri sağlam bir organizmadaki duruma doğrudan uygulanamayabilir. Bu nedenle, bilinçli normotansif Wistar-Kyoto sıçanlarında kontrol koşulları altında ve L-tipi Ca infüzyonu sırasında kan basıncını kaydettik.²⁺



Şekil 1 (a) Sıçan mezenterik arterinin (mezenterik arterin ikinci dereceden dalı) 10^{-5} mol/L noradrenalin uygulamasına verdiği kasılma yanıtı. Maksimum daralmaya yaklaşık 5 saniye içinde ulaşılır. (b) Sıçan orta serebral arterinde intravasküler basınçta (P_1) 30 ila 35 mmHg'lik bir basamak artışına yanıt olarak

364
miyojenik vazokonstriksiyon.
Miyojenik tonusun tam gelişimine
ancak yaklaşık 60 saniye sonra
ulaşılır.

HM Stauss



Şekil 2 Bilinçli bir Wistar-Kyoto sıçanından (a) kontrol koşulları altında (ilaç infüzyonu yok) ve (b) Ca infüzyonu sırasında sistolik kan basıncı güç spektrumları²⁺ kanal blokeri nifedipin (saatte 4 mg / kg, i.v.). Nifedipin çok düşük frekans (VLF; 0,02- 0,2 Hz) ve düşük frekans (LF; 0, 2- 0,6 Hz) kan basıncı değişkenliğini belirgin şekilde azaltmıştır.

miyojenik vasküler fonksiyonu inhibe eden kanal blokeri nifedipin.^{7,8} Ca²⁺ kanallarının blokajı çok düşük frekansı (VLF; 0.02-0.2 Hz; 3.6 ± 1.1 vs 1.4 ± 0.3 mmHg²; $n = 8$) önemli ölçüde azaltmıştır;

$P < 0.05$) ve düşük frekans (LF; 0.2-0.6 Hz; 1.22 ± 0.26 vs 0.68 ± 0.12 mmHg²; $n = 8$; $P < 0.05$) BPV (Şekil 2). Nifedipin uygulaması sırasında VLF BPV'deki azalma büyük olasılıkla hipotansiyona bağlı değildir çünkü hipotansiyonun yanı sıra RAS aktivasyonu da sıçanlarda VLF BPV'yi artırır.³²⁻³⁴ Miyojenik yanıtı bloke etmenin yanı sıra, nifedipin ayrıca depo-işletimli Ca²⁺ kanallarının blokajı yoluyla¹ -ADRENOSEPTÖR-ARACILI vazokonstriksiyonu da azaltır.³⁵ Bu nedenle, LF spektral gücündeki azalmanın vasküler tonusun daha az sempatik modülasyonuna bağlı olduğunu, VLF spektral gücündeki azalmanın ise miyojenik vasküler fonksiyonun inhibisyonuna bağlı olduğunu düşünüyoruz. Sıçanlarda BPV'nin miyojenik modülasyonu için frekans aralığı (0,02-0,2 Hz), miyojenik fonksiyonun renal dolaşımında 0,2 Hz'in altındaki frekanslarda³⁶⁻⁴¹ mezenterik vasküler yatakta 0,13 Hz'de⁴¹ ve serebral dolaşımında 0,1 Hz'in altında kan akışı otoregülasyonuna katkıda bulunduğunu gösteren sıçanlarda yapılan çalışmalarla tutarlıdır.⁴²

Radaelli ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir çalışma⁴³ bilinçli sıçanlarda gangliyonik blokajdan sonra sürekli katekolamin infüzyonlarının VLF BPV'yi artırdığını göstermiştir. Buna ek olarak, gangliyonik blokaj VLF BPV'yi belirgin şekilde azaltmış ve L-tipi Ca²⁺ kanal blokeri nifedipinin artan dozlarına yanıt olarak VLF BPV'deki doza bağlı azalmayı ortadan kaldırmıştır.⁴⁴ Bu bulgular sempatik sinir sisteminin miyojenik vasküler fonksiyon ve VLF BPV üzerinde izin verici bir etki ortaya çıkardığını göstermektedir.⁴⁴ Buna karşın, Zhang ve ark.⁴⁵ on yıldan uzun bir süre önce, guanetidin ile indüklenen sempatektominin mezenterik ve aortik vasküler yataklarda gecikmiş vazodilatasyon ile ilişkili olarak kan basıncında kendiliğinden meydana gelen düşüşler yoluyla genel BPV'yi artırdığını göstermiştir. Depresör ataklara verilen vasküler yanıtlar miyojenik vazodilatasyon ile tutarlıydı. Sempatektomiden sonra sadece depresör epizodlar gözlenirken, pressör epizodlar gözlenmemiştir. Dolayısıyla, miyojenik vazokonstriksiyon için belirli bir düzeyde sempatik sinir sistemi aktivitesi gerekli olabilir, ancak miyojenik vazodilatasyon için gerekli değildir. Gerçekten de, katekolaminlerin miyojenik vasküler duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir.⁴⁶⁻⁴⁸ İlginç bir şekilde, Zhang ve arkadaşlarının çalışmasındaki miyojenik vazodilatasyon epizotları⁴⁵ 0,067 Hz'lik bir frekansa karşılık gelen yaklaşık 15

saniye sürmüştür, bu da VLF (0,02- 0,2 Hz) BPV'nin miyojenik vasküler yanıtı yansıttığını doğrulamaktadır.

sıçanlarda fonksiyon.

İnsanlarda miyojenik fonksiyona ilişkin bilgiler, serebral kan akışının dinamik otoregülasyonu üzerine yapılan çalışmalardan gelmektedir. Bu çalışmalarda,

Serebrovasküler miyojenik fonksiyonu değerlendirmek için kan basıncı ve serebral kan akış hızı (orta serebral arter, transkraniyal Doppler) arasındaki transfer fonksiyonu analizi kullanılmıştır.⁴⁹⁻⁵⁶ Bu transfer fonksiyonunun kazancı, kan basıncındaki belirli bir değişiklik için serebral kan akış hızının ne kadar değiştiğinin bir ölçüsüdür. Dolayısıyla, düşük kazançlar iyi otoregülasyonu gösterirken, yüksek kazançlar zayıf otoregülasyonu gösterir. Bu tekniği kullanan çoğu çalışma, serebral kan akışının dinamik otoregülasyonunun 0,07 Hz'in altındaki frekanslarda en etkili olduğunu göstermiştir.⁴⁹⁻⁵⁴ Bununla birlikte, bazı çalışmalar insanlarda serebral kan akışının otoregülasyonunun 0,15 Hz kadar yüksek frekanslarda çalışabileceğini öne sürmüştür.^{55,56} O'Leary ve arkadaşlarının⁵⁶ çalışması, bu araştırmacıların ortalama kan basıncı ile toplam periferik direnç arasında transfer fonksiyonu analizi de yapmış olmaları bakımından benzersizdir. Bu transfer fonksiyonunun kazancı, tüm dolaşımın miyojenik vasküler fonksiyonunun bir endeksi olarak görülebilir. Ortalama kan basıncındaki değişiklikleri, 0,2 Hz'in altındaki frekanslarda, miyojenik vasküler fonksiyondan beklendiği gibi toplam periferik dirençte yönsel olarak benzer bir değişiklik izlemiştir.⁵⁶ Dolayısıyla, insanlarda, serebral dolaşımdaki miyojenik vasküler fonksiyonun, insanlarda VLF aralığına karşılık gelen 0,07 Hz'in altındaki frekanslarda en etkili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, tüm sirkülasyonun miyojenik vasküler işlevi, insanlarda kardiyovasküler değişkenliğin hem VLF hem de LF bileşenlerini etkiliyor gibi görünmektedir.

ENDOTELYAL HAYIR

BPV'yi etkileyen bir diğer lokal vasküler mekanizma da endotelyal NO sistemidir.⁵⁷ Önceki çalışmalarda, fonksiyonel olarak inaktif endotelyal NO sentaz (NOS) bulunan farelerin 0,05 - 0,4 Hz frekans aralığında BPV'nin arttığını göstermiştik.^{58,59} Dolayısıyla, lokal vasküler endotelyal NO sistemi BPV'yi tamponlayan bir mekanizma olarak görülebilir. Kan basıncındaki bir artış endotelyal kesme stresini artırır ve endotel hücrelerinden NO salınımına neden olur. Nitrik oksit komşu vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve burada guanilil siklaz aktivasyonu yoluyla vazodilatasyona yol açar.⁵⁷ Nafz ve arkadaşları endotelyal NO sisteminin sıçanlarda 0,2 ile 0,6 Hz arasındaki frekanslarda⁶⁰ ve 0,1 ile 0,6 Hz arasındaki frekanslarda BPV'yi tamponladığını göstermiştir.

Köpeklerde 0,5 Hz.⁶¹ Nafz ve arkadaşlarının⁶⁰ NOS inhibisyonunun sıçanlarda LF BPV'yi (0,2- 0,6 Hz) belirgin şekilde artırdığını gösteren çalışması, NOS inhibisyonunun neden olduğu arteriyel kan basıncındaki yükselmenin NO donörü nitroprussidin sürekli infüzyonu ile dengelenmesi açısından benzersizdir. NOS inhibisyonunun BPV üzerindeki etkisini araştıran daha önceki çalışmalarda

sıçanlarda NO inhibisyonu sırasında kan basıncı yükselmiştir.^{62,63} Bu önceki çalışmalar NO inhibisyonu sırasında VLF BPV'de (0,02-0,2 Hz) bir artış ve LF BPV'de (0,2- 0,6 Hz) bir düşüş olduğunu göstermiştir. LF BPV'deki azalma, vasküler tonusun sempatik modülasyonunun azalmasıyla sonuçlanan sempatik sinir aktivitesinin barorefleksi inhibisyonuna sekonder olabilir. VLF BPV'deki artışın yüksek kan basıncına mı ikincil olduğu yoksa doğrudan endotelden NO salınımının azalmasına mı bağlı olduğu konusu açık kalmıştır. Neyse ki, Nafz ve arkadaşlarının çalışması⁶⁰ da bu soruya yanıt vermemiştir, çünkü bu yazarlar VLF BPV'yi analiz etmemiştir. Bu çalışmalara dayanarak, NO'nun sıçanlarda LF⁶⁰ ve muhtemelen VLF aralıklarında^{62,63} BPV'yi tamponladığı görülmektedir.

İnsanlarda, NOS inhibisyonu LF BPV'yi (0,03 - 0,15 Hz) azaltmıştır.⁶⁴ Ancak bu çalışmada, NOS inhibisyonu, plazma noradrenalin seviyelerinde azalma ile gösterildiği üzere, sempatik sinir aktivitesinde refleks aracılı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.⁶⁴ Bu nedenle, LF BPV'deki azalma, vasküler tonusun sempatik modülasyonunun azalmasıyla açıklanabilir. Bu sorunun üstesinden gelmek amacıyla Cooke ve arkadaşları⁶⁵ insanlarda sırtüstü pozisyonda ve 60° baş yukarı eğim sırasında NOS inhibisyonu sırasında BPV'yi incelemiştir. Bu çalışmada, NOS inhibisyonu sırtüstü veya eğik pozisyonlarda LF BPV'yi değiştirmemiştir. Bu nedenle, yazarlar NO'nun insanlarda BPV'yi tamponlamadığı sonucuna varmışlardır.⁶⁵ Bununla birlikte, NOS blokajı sırasında sistolik ve diyastolik kan basınçları sırasıyla sırtüstü ve eğik pozisyonlarda önemli ölçüde yükseldiğinden, NOS inhibisyonunun neden olduğu BPV artışının, vasküler tonusun sempatik modülasyonunun barorefleksi aracılı inhibisyonu tarafından maskelenmiş olduğu iddia edilebilir.

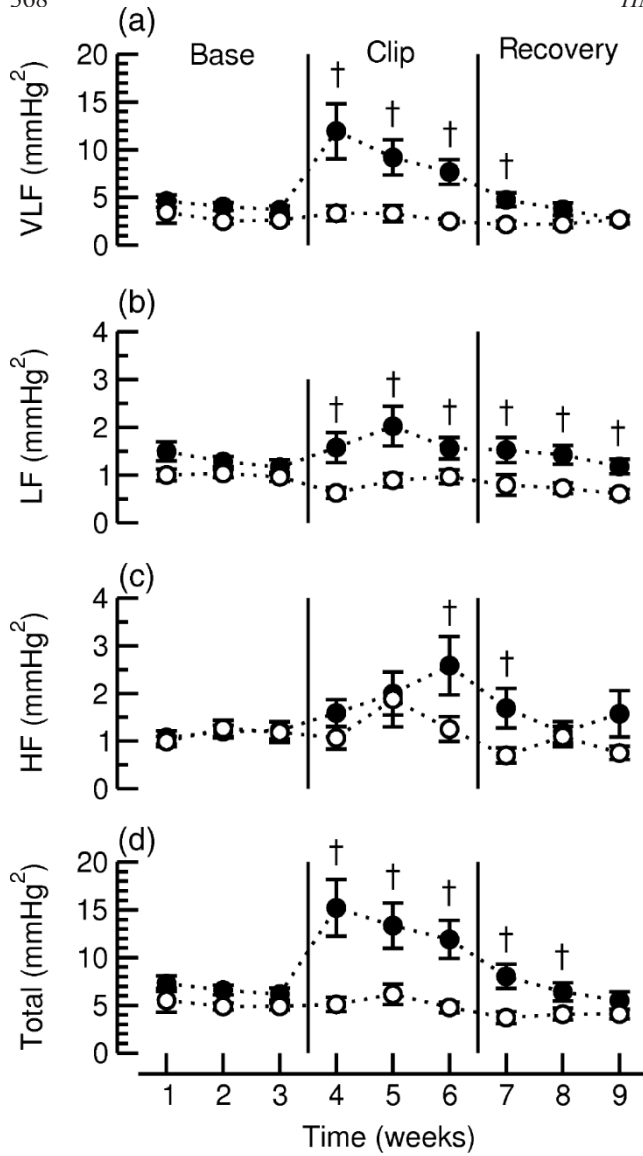
Endotel kaynaklı NO'nun farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde BPV'yi tamponladığı frekans aralıkları 0,2 ile 0,4 Hz arasındaki frekanslarda örtüşmektedir. Bu frekans aralığı insanlar için de geçerliyse, endotelial NO insanlarda solunumla bağlantılı yüksek frekans (HF) aralığında BPV'yi tamponlayacaktır. Bu olasılık, insanlarda NOS blokajının HF aralığında sistolik kan basıncının normalleştirilmiş spektral gücünü önemli ölçüde artırdığı bulgusuyla desteklenmektedir.⁶⁴ Endotel kaynaklı NO insanlarda KY aralığında BPV'yi tamponlarsa, KY BPV büyük ölçüde solunuma bağlı olduğundan, insanlarda endotel işlevini değerlendirmek için BPV'yi kullanmak zor olacaktır. Belki de kontrollü solunum içeren bir protokol bu sınırlamanın üstesinden gelebilir.

RENIN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİ

RAS tarafından kan basıncının düzenlenmesi, renin ve anjiyotensinojen sentezine ve salınımına bağlıdır. Ayrıca, anjiyotensinojenin aktif metabolit olan anjiyotensin II'ye dönüştürülmesi gerekir. Bu nedenle, RAS'ın BPV'yi sempatik sinir sisteminden daha düşük frekanslarda etkilemesi beklenebilir. Gerçekten de, RAS'ın VLF (köpeklerde 0,04 Hz) kardiyovasküler değişkenliği modüle ettiği öne sürülmüştür.⁶⁶ Bu öneri, bilinçli sıçanlarda RAS deneysel olarak uyarıldığında VLF BPV'nin (0,02-0,2 Hz) arttığını ve VLF BPV'deki bu artışın anjiyotensin AT₁ reseptör antagonistleri tarafından engellenebildiğini gösteren Elghozi ve arkadaşlarının^{32-34,67-70} çalışmalarıyla uyumludur.^{33,34,69,70}

Renovasküler hiper tansiyondaki yüksek VLF BPV'nin yüksek kan basıncı seviyelerine ikincil olup olmadığını test etmek için,

bilinçli sıçanlarda başlangıç koşulları altında (3 hafta), renovasküler hipertansiyon sırasında (3 hafta; iki böbrek, tek klips modeli) ve renovasküler hipertansiyonun cerrahi olarak tersine çevrilmesinden sonraki 3 haftalık iyileşme aşamasında telemetrik kan basıncı kayıtları gerçekleştirdik. Sıçanlar plasebo ya da hidralazin (günde 40 mg/kg) ile tedavi edilmiştir,



Şekil 3 (a) çok düşük frekans (VLF; 0 - 0,2 Hz), (b) düşük frekans (LF; 0,2- 0,6 Hz), (c) yüksek frekans (HF; > 0,8 Hz) ve (d) sistolik kan basıncının toplam spektral gücünün zaman seyri. 3 haftalık bir başlangıç döneminde (baz), renal arter klipsi (klips) ile indüklenen 3 haftalık bir renal hipertansiyon fazı ve renal arter klipsinin çıkarılmasıyla başlatılan son 3 haftalık iyileşme fazı izlemiştir. Renal hipertansiyon fazı sırasında sıçanlara plasebo (●) veya gastrik gavaj yoluyla günde 40 mg/kg hidralazin (○) uygulanmıştır.

kısa vadeli⁶⁸ veya uzun vadeli⁷¹ BPV üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir bir vazodilatördür. Plasebo ile tedavi edilen sıçanların aksine, hidralazin ile tedavi edilen sıçanlarda renal arterin kesilmesinden sonra kan basıncı artmamıştır, ancak plazma renin aktivitesi her iki tedavi grubunda da önemli ölçüde yükselmiştir.

Şekil 3, 9 haftalık gözlem süresi boyunca BPV'nin zaman seyrini göstermektedir. Plasebo ile tedavi edilen sıçanlarda, toplam spektral güç 3 haftalık renovasküler hipertansiyon sırasında üç kat artmıştır (Şekil 3d). Toplam güçteki bu artış VLF BPV'deki güçlü artıştan kaynaklanmıştır (Şekil 3a). Önemli ölçüde yükselmiş olmasına rağmen, LF (Şekil 3b) ve HF (Şekil 3c) bantları renal arter klipslenmesinden sonra toplam BPV'deki artışa yalnızca mütevazı bir katkıda bulunmuştur. Renal arter klipsinin çıkarılmasından sonra, VLF spektral gücü kademeli

iyileşme döneminin sonundaki seviyeleri. Hidra- lazın ile tedavi edilen sıçanlarda, ne toplam spektral güç ne de sistolik BPV'nin herhangi bir bileşeni 9 haftalık gözlem süresi boyunca önemli ölçüde değişmemiştir. Bu sonuçlar, şiddetli kronik renovasküler hipertansiyonda sistolik kan basıncının VLF spektral gücündeki artışın, uyarılmış RAS'ın doğrudan bir sonucu olmaktan ziyade arteriyel kan basıncındaki yükselmeye ikincil olduğunu göstermektedir.

Bununla birlikte, bu bulgunun RAS'ın VLF BPV'yi modüle edebileceğini gösteren diğer çalışmalara karşı olmadığını belirtmek önemlidir.^{32-34,67-70} Aslında, β -adrenoseptör agonisti izoprenalinin intrarenal infüzyonu sıçanlarda arteriyel kan basıncını artırmadan plazma renin aktivitesinde hafif bir artışa neden olmuştur. RAS'ın bu hafif aktivasyonu VLF (0,02- 0,2 Hz) BPV'de belirgin bir artışla ilişkilendirilmiş ve bu artış anji- otensin AT₁ reseptör antagonisti valsartan ile ön tedavi ile ortadan kaldırılmıştır.^{69,70} Dolayısıyla, RAS'ın küçük akut pertürbasyonları gerçekten de kan basıncı seviyesinden bağımsız olarak VLF BPV'yi ortaya çıkarabilir. Bunun aksine, renal arter klipslenmesi sırasında olduğu gibi RAS'ın aşırı uyarılması sırasında ortaya çıkan VLF BPV'deki artış hipertansiyona ikincildir.

Plazma renin aktivitesindeki sabit bir artışın^{69,70} NOS'un sabit bir inhibisyonunun^{62,63} veya katekolaminlerin sabit bir infüzyonunun⁴³ arteriyel kan basıncında nasıl VLF dalgalanmaları ortaya çıkarabileceği sorusu hala cevaplanmamıştır. Katekolaminler gibi⁴⁶⁻⁴⁸ anjiyotansiyon II⁷²⁻⁷⁴ ve NOS inhibisyonunun⁷⁵⁻⁷⁸ vasküler miyojenik duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, spontan olarak ortaya çıkan arteriyel kan basıncı pertürbasyonlarına verilen miyojenik vasküler yanıtların VLF BPV'yi oluşturan birincil mekanizma olduğu düşünülebilir. Kateko- laminler, NO, RAS ve bu sistemleri etkileyen diğer faktörler (örn. hipovolemi ve ısı stresi) miyojenik vasküler duyarlılığı değiştirerek VLF BPV üzerindeki bilinen etkilerini ortaya çıkarabilir. Bu fikir, anjiyotensin II AT₁ reseptör antagonisti losartan'ın NOS inhibisyonu ile ortaya çıkan VLF BPV artışını önlediği bulgusu ile uyumludur.⁶² İnsanlarda RAS'ın BPV üzerindeki etkisine ilişkin veriler azdır. Anjiyotensin AT₁ reseptör antagonisti eprosartan uygulaması sağlıklı gönüllülerde LF veya HF BPV'yi değiştirmemiştir.⁷⁹ Bu çalışmada VLF BPV araştırılmamıştır.⁷⁹ Şiddetli kalp yetmezliğine (ejeksiyon fraksiyonu %24) bağlı uyarılmış RAS hastalarında, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü enalaprilatin 3 saatlik infüzyonu genel BPV'yi veya bunun LF veya HF bileşenlerini değiştirmemiştir.⁸⁰ Yine, VLF bileşeni incelenmemiştir. Bu iki çalışma⁷⁹ RAS inhibisyonunun veya aktivasyonunun⁸⁰ insanlarda LF ve HF BPV'yi etkilemediğini gösterebilir. RAS'ın insanlarda VLF BPV'yi etkileyip etkilemediği hala açıklığa kavuşturulmalıdır.

ÖZET VE PERSPEKTİFLER

Tablo 1, BPV'nin vasküler tonusun sempatik modülasyonu, miyojenik vasküler fonksiyon, endotel kaynaklı NO ve RAS tarafından etkilenen frekans bileşenlerini özetlemektedir. Vasküler tonusun sempatik modülasyonu ile ortaya çıkan kan basıncı dalgalanmaları (Mayer dalgaları olarak adlandırılır) LF bandında meydana gelir.

İnsanlarda 0,1 Hz ve sıçanlarda daha yüksek frekanslara (0,2- 0,6 Hz) kaymıştır. Miyojenik vasküler fonksiyon insanlarda VLF ve LF BPV'yi etkilerken sıçanlarda sadece VLF BPV'yi etkilemektedir. Dolayısıyla, insanlarda LF BPV vasküler tonusun sempatik

modülasyonunu dışlayıcı bir şekilde yansıtmayabilir. Benzer şekilde, sıçanlarda, LF BPV vasküler tonusun sempatik modülasyonunu münhasıran yansıtmaz, çünkü sıçanlarda endotelial NO sistemi de LF BPV'yi etkiler. Endotel kaynaklı NO'nun insanlarda BPV'yi etkileyip etkilemediği ve hangi frekansta etkilediği tartışmalıdır. Son olarak, RAS

Tablo 1 Sıçanlarda ve insanlarda kan basıncı değişkenliğinin vasküler tonusun sempatik modülasyonu, miyojenik vasküler fonksiyon, endotel kaynaklı nitrik oksit ve renin- anjiyotensin sisteminden etkilenen frekans bileşenleri

	Sıçanlar	İnsanlar
VLF	0,02- 0,20 Hz	0,02- 0,07 Hz
LF	0,2- 0,6 Hz	0,075 - 0,15 Hz
HF	1.0 - 4.0 Hz	0,15 - 0,40 Hz
Sempatik modülasyon	LF	LF
Miyojenik vasküler fonksiyon	VLF	VLF ve LF
Endotel kaynaklı NO	LF ve VLF	Belki HF
Renin-anjiyotensin sistemi	VLF	?

VLF, çok düşük frekans; LF, düşük frekans; HF, yüksek frekans; NO, nitrik oksit.

Farklı yazarlar VLF, LF ve HF için biraz farklı frekans aralıkları kullanmaktadır. Verilen değerler sıklıkla kullanılmaktadır.

sıçanlarda VLF BPV'yi artırma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, VLF BPV yalnızca RAS'ı yansıtmaz, çünkü katekolaminler, NO ve miyojenik vasküler fonksiyon da sıçanlarda VLF BPV'yi etkiler. RAS'ın insanlarda BPV'nin spesifik bileşenleri üzerindeki etkisi şu anda bilinmemektedir.

BPV'nin hangi frekans bileşenlerinin farklı kardiyovasküler mekanizmalardan etkilendiğinin bilinmesi, kardiyovasküler hastalıkları olan hastaların teşhis ve tedavisine yardımcı olabilir. Örneğin, yüksek LF BPV'ye sahip hipertansif hastalar vasküler tonusun sempatik modülasyonunu artırmış olabilir ve bu nedenle stresi azaltmayı amaçlayan yaşam tarzı değişikliklerine veya sempatik ilaçlara iyi yanıt verebilirken, yüksek LF BPV'si olmayan diğer hastalar bu tür tedavi stratejilerine iyi yanıt vermeyebilir. Bir başka örnek de son dönem böbrek hastalığı ve üremi nedeniyle kronik diyalize giren hastalar gibi serebrovasküler miyojenik fonksiyonu bozulmuş hipertansif hastalarda antihipertansif ilaç seçimidir.⁴⁻⁷ Bozulmuş serebrovasküler miyojenik fonksiyon hemorajik inme riskini artırdığından^{2,81-83} Ca²⁺ kanal blokerleri gibi miyojenik fonksiyonu daha da bozan ilaçlar^{8,9} bu hasta popülasyonunda zararlı olabilir.¹¹ Miyojenik vasküler fonksiyon VLF BPV'ye yansıdığından, kanamadan önce serebrovasküler miyojenik fonksiyon bozukluğu olan hipertansif hastaları belirlemek ve böylece hemorajik inmeyi önlemek mümkün olabilir. BPV'nin bu potansiyel klinik uygulamaları, farklı kardiyovasküler mekanizmaların BPV'nin aynı frekans bileşenlerini etkileyebileceği gerçeğiyle biraz sınırlıdır. Bu nedenle, spesifik kardiyovasküler mekanizmaları tanımlamak için dinlenme koşullarında kan basıncı spektral analizi yapmak yeterli değildir. Bununla birlikte, kan basıncının spektral analizi diğer tanısal testlerle (örneğin kontrollü solunum veya spesifik kardiyovasküler mekanizmaların pertürbasyonu veya inhibisyonu) birleştirildiğinde, kardiyovasküler düzenleme hakkında başka herhangi bir klinik veya deneysel teknikle değerlendirilemeyen zengin bir bilgi sağlayabilir.

REFERANSLAR

1. Smeda JS. Yüksek K'li diyetle beslenen inmeye eğilimli sıçanlarda böbrek fonksiyonu⁺. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1997; **75**: 796 - 806.
2. Smeda JS. Hipertansiyonda hemorajik inme ile ilişkili serebral vasküler değişiklikler. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1992; **70**: 552-64.

- hipertansif sıçanlar. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; **284**: H1212-16.
4. Brouns R, De Deyn PP. Böbrek yetmezliğinde nörolojik komplikasyonlar: Bir gözden geçirme. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004; **107**: 1-16.
 5. Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, Osawa A, Fukiyama K. Kronik diyaliz hastalarında yüksek serebral hemoraji riski için kanıtlar. *Kidney Int.* 1993; **44**: 1086 - 90.
 6. Iseki K, Fukiyama K. Kronik hemodiyaliz alan hastalarda inmenin öngördürücüleri. *Kidney Int.* 1996; **50**: 1672-5.
 7. Iseki K, Fukiyama K. Kronik hemodiyaliz hastalarında inme sonrası klinik demografi ve uzun dönem prognoz. Okinawa Diyaliz Çalışması (OKIDS) grubu. *Nefrol. Dial. Transplant.* 2000; **15**: 1808 -13.
 8. Kvam FI, Ofstad J, Iversen BM. SHR'de antihipertansif ilaçların RBF'nin otoregülasyonu ve glomerüler kapiller basınç üzerindeki etkileri. *Am. J. Physiol.* 1998; **275**: F576 - 84.
 9. Potocnik SJ, Murphy TV, Kotecha N, Hill MA. Mibefradil ve nifedipinin arteriyolar miyojenik duyarlılık ve hücre içi Ca üzerindeki etkileri²⁺. *Br. J. Pharmacol.* 2000; **131**: 1065 -72.
 10. Georgiadis D, Schwarz S, Cencetti S, Schwab S. Akut iskemik inmeli bir hastada hipertansif serebral otoregülasyon atılımının noninvaziv monitörizasyonu. *Serebrovask. Dis.* 2002; **14**: 129 -32.
 11. Kario K, Hoshida S, Nakagawa Y, Shimada K. Kalsiyum antagonisti ile tetiklenen beyin kanaması. *J. Hum Hypertens.* 1998; **12**: 143 - 4.
 12. Sleight P. Hastalıkta kardiyovasküler reflekslerin önemi. *Am. J. Med.* 1988; **84**: 92- 6.
 13. Floras JS, Hassan MO, Jones JV, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P. Esansiyel hipertansiyonda bozulmuş arteriyel baroreflekslerin sonuçları: Presör yanıtları, plazma noradrenalin ve kan basıncı değişkenliği üzerindeki etkiler. *J. Hypertens.* 1988; **6**: 525 -35.
 14. van-Zwieten PA, Safar M, Laurent S, Pfaffendorf M, Hendriks MG. Hipertansiyonda endotel disfonksiyonunun rolüne ilişkin yeni görüşler. *J. Hypertens.* 1995; **13**: 713 -16.
 15. Ferguson DW, Berg WJ, Roach PJ, Oren RM, Mark AL. Kalp yetmezliğinin sempatik nöral aktivitenin barorefleks kontrolü üzerindeki etkileri. *Am. J. Cardiol.* 1992; **69**: 523 -31.
 16. Seravalle G, Cattaneo BM, Giannattasio C, et al. Normal bireylerde, hipertansiflerde ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda RAA sistemi ve kardiyovasküler kontrol. *J. Hypertens.* 1993; **7** (Suppl. 2): S13 -18.
 17. Paul M, Stock P, Langheinrich M, Liefeldt L, Schonfelder G, Böhm M. İnsan kalp yetmezliğinde kardiyak renin-anjiyotensin sisteminin rolü. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1995; **377**: 279 -83.
 18. Eames PJ, Blake MJ, Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. Dinamik serebral otoregülasyon ve atımdan atıma kan basıncı kontrolü akut iskemik immede bozulmuştur. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; **72**: 467-72.
 19. Cipolla MJ, Curry AB. İnme sonrası orta serebral arter fonksiyonu: Miyojenik aktivite için reperfüzyon eşik süresi. *Stroke* 2002; **33**: 2094 - 9.
 20. Stauss HM, Kregel KC. Bilinçli sıçanlarda sempatik aracılı vazomotor dalgaların frekans yanıtı karakteristiği. *Am. J. Physiol.* 1996; **271**: H1416 -22.
 21. Stauss HM, Persson PB, Johnson AK, Kregel KC. Bilinçli sıçanlarda otonom sinir sistemi işlevinin frekans yanıtı özelliği. *Am. J. Physiol.* 1997; **273**: H786 -95.
 22. Stauss HM, Stegmann J-U, Persson PB, Häbler H-J. Sıçanlarda deri vasküler düz kaslarına sempatik iletimin frekans yanıtı özellikleri. *Am. J. Physiol.* 1999; **277**: R591- 600.
 23. Grisk O, Stauss HM. Mezenterik ve renal vasküler direncin frekans modülasyonu. *Am. J. Physiol. Döneme. Entegrasyon. Comp. Physiol.* 2002; **282**: R1468 -76.
 24. Stauss HM, Anderson EA, Haynes WG, Kregel KC. İnsanlarda sempatik olarak aracılık eden vazomotor dalgaların frekans yanıt özellikleri. *Am. J. Physiol.* 1998; **274**: H1277- 83.
 25. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S ve ark. İnsanda ve bilinçli köpekte sempato-vagal etkileşiminin bir belirteci olarak kalp hızı ve arteriyel basınç değişkenliklerinin güç spektral analizi. *Circ. Res.* 1986; **59**: 178 -93.
 26. Julien C. Mayer dalgalarının muamması: Gerçekler ve modeller. *Cardiovasc. Res.* 2006; **70**: 12-21.

27. Bertram D, Barres C, Cuisinaud G, Julien C. Sıçanın arteriyel baroreseptör refleksi Mayer dalgalarının frekansında pozitif geri besleme özellikleri gösterir. *J. Physiol.* 1998; **513**: 251- 61.
28. Schiffrin EL. Renal ve spontan hipertansif sıçanların mezenterik vasküler yatağındaki alfa 1-adrenerjik reseptörler. *J. Hypertens. Suppl.* 1984; **2**: S431-2.
29. Daniel EE, Brown RD, Wang YF, Low AM, Lu-Chao H, Kwan CY. Köpek mezenterik arterindeki alfa-adrenoseptörler ağırlıklı olarak 1A alt tipidir: Farmakolojik ve immünokimyasal kanıtlar. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; **291**: 671- 9.
30. Golding EM, Robertson CS, Bryan Jr RM. Farklı kalibrelerdeki sıçan serebral arterlerinde miyojenik yanıtın karşılaştırılması. *Brain Res.* 1998; **785**: 293 - 8.
31. Faraci FM, Baumbach GL, Heistad DD. Serebral dolaşımdaki miyojenik mekanizmalar. *J. Hypertens. Suppl.* 1989; **7**: S61- 4.
32. Ponchon P, Elghozi J-L. Humoral sistemlerin şiddetli kanama sonrası kan basıncının kısa dönem değişkenliğine katkısı. *Am. J. Physiol.* 1997; **273**: R58 - 69.
33. Ponchon P, Elghozi J-L. Renin-anjiyotensin ve kallikrein-kinin sistemlerinin iki böbrekli, tek klipsli hipertansif sıçanlarda kısa süreli kan basıncı değişkenliğine katkısı. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; **297**: 61-70.
34. Ponchon P, Grichois M-L, Elghozi J-L. Losartanın renovasküler hipertansif sıçanların kan basıncının kısa süreli değişkenliği üzerine etkisi: Spektral bir çalışma. *J. Hypertens.* 1993; **11**: S244 -5.
35. Zhang J, Wier WG, Blaustein MP. Mg^{2+} miyojenik tonu bloke eder ancak K^{+} ile indüklenen daralmayı engellemez: Küçük arterlerde SOC'lerin rolü. *Am. J. Physiol. Kalp Dolaşımı. Physiol.* 2002; **283**: H2692-705.
36. Walker 3. M, Harrison-Bernard LM, Cook AK, Navar LG. Afferent arterio- lar kan akımı otoregülasyonunda miyojenik ve TGF mekanizmaları arasındaki dinamik etkileşim. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000; **279**: F858 - 65.
37. Loutzenhiser R, Bidani A, Chilton L. Renal miyojenik yanıt: Kinetik özellikler ve fizyolojik rol. *Circ. Res.* 2002; **90**: 1316 -24.
38. Wang X, Ajikobi DO, Salevsky FC, Cupples WA. Brown Norway sıçanlarının böbreklerinde bozulmuş miyojenik otoregülasyon. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2000; **278**: F962- 9.
39. Cupples WA, Novak P, Novak V, Salevsky FC. Spontan kan basıncı dalgalanmaları ve renal kan akışı dinamikleri. *Am. J. Physiol.* 1996; **270**: F82-9.
40. Holstein-Rathlou NH, Wagner AJ, Marsh DJ. Sıçanlarda tübülöglomerüler geri bildirim dinamikleri ve renal kan akımı otoregülasyonu. *Am. J. Physiol.* 1991; **260**: F53 - 68.
41. Abu-Amarah I, Ajikobi DO, Bachelard H, Cupples WA, Salevsky FC. Anestezi uygulanmış sıçanlarda mezenterik ve renal kan akışı dinamiklerinin akut denervasyona yanıtları. *Am. J. Physiol.* 1998; **275**: R1543 -52.
42. Kolb B, Rotella DL, Stauss HM. Sıçanlarda serebral kan akışı otoregülasyonunun frekans yanıtı özellikleri. *Am. J. Physiol. Kalp Dolaşımı. Physiol.* 2007; **292**: H432- 8.
43. Radaelli A, Castiglioni P, Centola M ve ark. Anestezi uygulanmamış sıçanda çok düşük frekanslı kan basıncı salınımlarının adrenerjik kökeni. *Am. J. Physiol. Kalp Dolaşımı. Physiol.* 2006; **290**: H357-64.
44. Langager AM, Hammerberg BE, Rotella DL, Stauss HM. Çok düşük frekanslı kan basıncı değişkenliği, bilinçli sıçanlarda voltaj kapılı L tipi Ca^{++} -kanallarına bağlıdır. *Am. J. Physiol. Kalp Dolaşımı. Physiol.* 2006; **290**: H357-64.
45. Zhang ZQ, Julien C, Gustin MP, Cerutti C, Barres C. Sempatektomize sıçanda arteriyel kan basıncı değişkenliğinin hemodinamik analizi. *Am. J. Physiol.* 1994; **267**: H48 -56.
46. Anschutz S, Schubert R. Sıçan küçük arterlerinde miyojenik yanıtın nörojenik etkilerle modülasyonu. *Br. J. Pharmacol.* 2005; **146**: 226 - 33.
47. Ping P, Johnson PC. Sempatik sinir uyarımı sırasında arteriyollerde artmış miyojenik yanıt mekanizması. *Am. J. Physiol.* 1992; **263**: H1185 - 9.
48. Watanabe J, Keitoku M, Hangai K, Karibe A, Takishima T. Sıçan arteriyollerinde miyojenik yanıtın alfa-adrenerjik artışı: Protein kinaz C'nin rolü. *Am. J. Physiol.* 1993; **264**: H547-52.

49. Müller M, Marziniak M. Migrenli hastalarda orta serebral arter akış hızı ve kan basıncı sisteminin doğrusal davranışı. Otonomik kontrol eksikliği mi? *Stroke* 2005; **36**: 1886 -90.
50. Zhang R, Wilson TE, Witkowski S, Cui J, Crandall GG, Levine BD. Nitrik oksit sentaz inhibisyonu insanlarda dinamik serebral otoregülasyonu değiştirmez. *Am. J. Physiol. Kalp Dolaşımı. Physiol.* 2004; **286**: H863 - 9.
51. Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, Levine BD. İnsanlarda dinamik serebral otoregülasyonun nöral transfer fonksiyonu analizi. *Am. J. Physiol.* 1998; **274**: H233 - 41.
52. Panerai RB, Moody M, Eames PJ, Potter JF. Beyin aktivasyon paradigmaları sırasında dinamik serebral otoregülasyon. *Am. J. Physiol. Kalp Dolaşımı. Physiol.* 2005; **289**: H1202- 8.
53. Hughson RL, Edwards MR, O'Leary DD, Shoemaker JK. Tekrarlanan baş yukarı eğme sırasında serebrovasküler otoregülasyonun eleştirel analizi. *Stroke* 2001; **32**: 2403 - 8.
54. Latka M, Turala M, Glaubic-Latka M, Kolodziej W, Latka D, West BJ. Serebral otoregülasyonda faz dinamikleri. *Am. J. Physiol. Kalp Dolaşımı. Physiol.* 2005; **289**: H2272-9.
55. Schondorf R, Stein R, Roberts R, Benoit J, Cupples W. Dinamik serebral otoregülasyon nöral aracılı senkopta korunur. *J. Appl. Physiol.* 2001; **91**: 2493 -502.
56. O'Leary DD, Shoemaker JK, Edwards MR, Hughson RL. Eğilmeye yanıt olarak toplam periferik ve serebrovasküler direncin spontan atım dalgalanmaları. *Am. J. Physiol. Düzenleme. Entegrasyon. Comp. Physiol.* 2004; **287**: R670 -9.
57. Stauss HM, Persson PB. Kısa süreli kan basıncı dalgalanmalarının tamponlanmasında nitrik oksidin rolü. *News Physiol. Sci.* 2000; **15**: 229 -33.
58. Stauss HM, Gödecke A, Mrowka R, Schrader J, Persson PB. eNOS nakli yapılmış farelerde kan basıncı değişkenliğinin artması. *Hipertansiyon* 1999; **33**: 1359 - 63.
59. Stauss HM, Nafz B, Mrowka R, Persson PB. eNOS nakavt farelerde kan basıncı kontrolü: NO blokajı altındaki diğer türlerle karşılaştırma. *Acta Physiol. Scand.* 2000; **168**: 155 - 60.
60. Nafz B, Wagner CD, Persson PB. Endojen nitrik oksit, bilinçli sıçanda 0,2 Hz ile 0,6 Hz arasındaki kan basıncı değişkenliğini tamponlar. *Am. J. Physiol.* 1997; **272**: H632-7.
61. Nafz B, Just A, Stauss HM, Wagner CD, Kirchheim HR, Persson PB. Kan basıncı değişkenliği nitrik oksit tarafından tamponlanır. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1996; **57**: 181-3.
62. Gouedard O, Blanc J, Gaudet E, Ponchon P, Elghozi JL. Sıçanda nitrik oksit sentezinin blokajı sırasında renin-anjiyotensin sisteminin kısa süreli kan basıncı değişkenliğine katkısı. *Br. J. Pharmacol.* 1996; **119**: 1085 - 92.
63. Cordero JJ, Gonzalez J, Feria M. N^w -monometil-L-argininin kısa süreli RR aralığı ve sistolik kan basıncı salınımları üzerindeki etkileri. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; **24**: 323 -7.
64. Castellano M, Rizzoni D, Beschi M ve ark. İnsanlarda akut nitrik oksit sentezi inhibisyonu sonrası sempatik sinir sistemi aktivitesi, barorefleksi ve kardiyovasküler etkiler arasındaki ilişki. *J. Hypertens.* 1995; **13**: 1153 - 61.
65. Cooke WH, Zhang R, Zuckerman JH ve diğerleri. Nitrik oksit insanlarda arteriyel kan basıncı değişkenliğini tamponlar mı? *J. Appl. Physiol.* 2002; **93**: 1466 -70.
66. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Kalp atış hızı dalgalanmasının güç spektrumu analizi: Atımdan atıma kardiyovasküler kontrolün kantitatif bir probu. *Science* 1981; **213**: 220 -2.
67. Dutrey-Dupagne C, Girard A, Ulmann A, Elghozi JL. Dönüştürücü enzim inhibitörü trandolaprilin esansiyel hipertansiyonda kısa süreli kan basıncı değişkenliği üzerindeki etkileri. *Clin. Auton. Res.* 1991; **1**: 303-7.
68. Grichois ML, Blanc J, Deckert V, Elghozi JL. Enalapril ve hidralazinin sıçanlarda kısa süreli kan basıncı ve kalp hızı değişkenliği üzerindeki farklı etkileri. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; **19**: 863 - 9.
69. Blanc J, Lambert G, Elghozi JL. Sıçanlarda renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve kan basıncı değişkenliği. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 2000; **93**: 1019 -22.
70. Blanc J, Lambert G, Elghozi JL. Bilinçli sıçanda endojen renin ve buna bağlı kısa süreli kan basıncı değişkenliği. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; **394**: 311-20.
71. Janssen BJ, Tyssen CM, Struyker-Boudier HA. Spontan hipertansif sıçanlarda sirkadiyen kan basıncı ve kalp hızı değişkenliğinin beş farklı anti-hipertansif ajan tarafından modifikasyonu. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; **17**: 494 -503.
72. Gschwend S, Henning RH, Pinto YM, de Zeeuw D, van Gilst WH, Buikema H. Kronik kalp yetmezliği olan sıçanların mezenterik direnç arterlerinde miyojenik daralma artmıştır: Akut AT₁ reseptör blokajı ile anlık karşı etki. *Br. J. Pharmacol.* 2003; **139**: 1317-25.
73. Just A, Ehmke H, Wittmann U, Kirchheim HR. Bilinçli köpeğin dinamik renal kan akışı otoregülasyonunda anjiyotensin II'nin rolü. *J. Physiol.* 2002; **538**: 167-77.
74. Sada T, Koike H, Nishino H, Oizumi K. Anjiyo-tensin dönüştürücü enzimin kronik inhibisyonu hipertansif sıçanlarda Ca²⁺ bağımlı aort tonusunu azaltır. *Hypertension* 1989; **13**: 582- 8.
75. Wang X, Cupples WA. Normotansif ve hipertansif sıçanlarda nitrik oksit ve renal miyojenik otoregülasyon arasındaki etkileşim. *Can J. Physiol. Pharmacol.* 2001; **79**: 238 - 45.
76. Turkstra E, Braam B, Koomans HA. İki böbrekli, tek klipsli hipertansif sıçanlarda bozulmuş renal kan akışı otomatik düzenlemesi, nitrik oksit aktivitesinin artmasından kaynaklanır. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; **11**: 847-55.
77. Hoffend J, Cavarape A, Endlich K, Steinhäuser M. Endotel kaynaklı gevşetici faktörün böbrek mikrodamarları ve basınca bağlı vazodilatasyon üzerindeki etkisi. *Am. J. Physiol.* 1993; **265**: F285 - 92.
78. Just A, Ehmke H, Wittmann U, Kirchheim HR. Bilinçli köpeklerde nitrik oksidin renal kan akımı otoregülasyonu üzerindeki tonik ve fazik etkileri. *Am. J. Physiol.* 1999; **276**: F442-9.
79. Heusser K, Vitkovsky J, Schmieder RE, Schobel HP. Eprosartan ile AT₁ antagonizması kalp hızı değişkenliğini ve barorefleksi kazancını azaltır. *Auton. Neurosci.* 2003; **107**: 45 -51.
80. Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, Starling RC, Leier CV, Cody RJ. Kalp yetmezliği olan hastalarda ACE aktivitesi ile ACE inhibisyonuna otonomik yanıt arasındaki ayrışma. *Am. Heart J.* 2000; **140**: 34 - 42.
81. Smeda JS, VanVliet BN, King SR. İnmeye eğilimli spontan hiper tansif sıçanlar inme öncesinde serebral kan akışını otomatik olarak düzenleme yeteneklerini kaybederler. *J. Hypertens.* 1999; **17**: 1697-705.
82. Smeda JS. İnmeye eğilimli spontan hiper tansif sıçanlarda inme gelişimi, serebrovasküler kasın daralması ortaya çıkarmak için dahili Ca²⁺ kullanma yeteneğini değiştirir. *Stroke* 2003; **34**: 1491- 6.
83. Smeda JS, Payne GW. Dahl tuzuna duyarlı sıçanların serebrovaskülatöründe otoregülatör ve miyojenik fonksiyonda değişiklikler. *Stroke* 2003; **34**: 1484 -90.