

Karotis Sinüs Baroreseptörlerinin Kronik Uyarılmasının Arter Basıncı Üzerine Etkisinin Matematik Model Kullanılarak Analizi

Sibel CAYMAZ¹, Fatih KARAASLAN^{2*}

^{1,2}Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Modelleme ve Simülasyon Anabilim Dalı, 34668, İstanbul, Türkiye

(Alınış / Received: 07.07.2024, Kabul / Accepted: 19.09.2024, Online Yayınlanma / Published Online: 23.12.2024)

Anahtar Kelimeler

Kan basıncı,
Baroreseptörler,
Matematik Model,
Simülasyon

Özet: İnsan vücudunda arteriyel kan basıncı arttığında ya da azaldığında; arter duvarlarında yerleşmiş halde bulunan baroreseptörler gerilerek, merkezi sinir sistemine arter basıncını düşürecek ya da yükseltecek sinyaller gönderirler. Karotis sinüs baroreseptörlerinin elektriksel olarak uyarılmasıyla kan basıncının azaldığı deneysel çalışmalar mevcuttur ancak bunun gerçekleşmesini sağlayan mekanizmalar tam olarak tanımlanmamıştır. Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi (BSSA)'nin azalması ile idrardan sodyum atılımının arttığı ve arter basıncının düştüğü bilinmektedir. Fakat, karotis baroreseptörlerinin uyarılması ile idrar sodyum debisinin azalması sebebi açık değildir. BSSA'nın renin sekresyonu, tübül sodyum geri emilimi ve böbrek damar direnci üzerine olan etkilerini içeren uzun dönemli dolaşım sistemi matematik modeline, bu çalışmada BSSA'nın tübül su geri emilimi üzerine etkisi eklenmiştir. Böylece geliştirilen bu modele göre, karotis baroreseptörlerinin kronik uyarılmasında böbrekten sodyum atılımının azalmasının sebebi, glomerül filtrasyon hızının azalmasıdır.

Analysis of The Effect of Chronic Stimulation of Carotid Sinus Baroreceptor on Arterial Pressure by Using a Mathematical Model

Keywords

Blood pressure,
Baroreceptors,
Mathematical model,
Simulation

Abstract: When arterial blood pressure increases or decreases baroreceptors that have placed arterial walls stretch and send signals to the central nervous system will increase or decrease arterial pressure. There are experimental studies that reduced the blood pressure by chronic stimulation of carotid sinus baroreceptors but the mechanisms by which this makes happen are not fully defined. It is known that a decrease in urinary sodium excretion and a decline in arterial pressure is due to inhibiting renal sympathetic nerve activity (RSNA). However, the reason for the decrease in urinary sodium flow with stimulation of carotid baroreceptors is not clear. In this study, the effect of RSNA on tubular water reabsorption was added to the long-term cardiovascular system model including the effects of RSNA on renal vascular resistance, renin secretion and tubular sodium reabsorption. According to the model developed in this way, the reason for the decrease in sodium excretion from the kidney in the stimulation of carotid sinus baroreceptors is declining in the glomerular filtration rate.

1. Giriş

Vücutta kan basıncı başlıca 3 mekanizma ile kontrol edilerek, yaklaşık olarak sabit tutulur. Bunlar; uzun dönemde (günler) böbreklerin kendisi aracılığıyla, orta süreli (saatler) dönemde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemiyle, kısa süreli dönemde (dakikalar, saniyeler) etki baroreseptörler aracılığı

ile refleks olarak oluşur. Baroreseptörler, yoğun olarak karotis sinüsü olarak adlandırılan bölgede ve aort kavisinin duvarında bulunurlar. Arter basıncında artış meydana geldiğinde; baroreseptörler gerilir ve merkezi sinir sistemine afferent sinirler ile sinyal gönderilir. Bu sinyaller, beyinde bulunan dolaşım merkezinde işlenerek, kan basıncını normal seviyeye indirecek uyarınları efferent sinirler aracılığı ile

*İlgili yazar: fatih.karaaslan@sbu.edu.tr

dolaşıma iletirler. Arter kan basıncı azaldığında ise tersi olaylar gelişir [1,2].

Baroreseptörler, uzun süreli uyarılma durumunda adaptasyon gösterirken böbreğe giden efferent renal sinirlerde bu adaptasyon görülmez. Karotis baroreseptörlerin kronik olarak elektriksel uyarılması, böbrek sempatik sinir aktivitesi (BSSA) ve arter basıncında sürekli bir azalma sağlar [16,17,21,24].

Karotis baroreseptörlerin kronik uyarılmasının, arter basıncını azalttığını gösterir deneysel çalışmalar olmasına rağmen bunu sağlayan mekanizmalar tam olarak açıklanmamıştır [21,22]. Bu çalışmanın amacı, karotis sinüs baroreseptörlerinin uyarılmasının, arter basıncı üzerine etkisini, matematik model kullanılarak analiz etmektir.

2. Materyal ve Metot

Kullanılan uzun dönemli dolaşım sistemi matematik modeli [8], Guyton [4], Uttamsingh [5] ve Coleman'ın [6] dolaşım sistemi modellerinin, ilgili kısımları birleştirilerek ve renin salınımı, tübülöglomerüler geri besleme mekanizmasına makula densa sodyum debisinin etkisi, böbrek sinirlerinin böbrekten sodyum geri emilimine ve renin salınımına etkilerinin eklenmesiyle [7] geliştirilmiştir. Tek böbrek kabulü ile geliştirilen bu model, fizyolojiye daha yakın olması amacıyla, daha sonra iki böbrekli hale getirilmiştir [8].

Böbrek sinirlerinin böbrek tübüllerinden su geri emilimi üzerine doğrudan etkisi olduğu bilinmektedir [1,2,9-12]. Fakat Karaaslan ve ark. modelinde [8] BSSA'nın tübül su geri emilimine etkisi bulunmamaktadır. Bu sebeple, böbrek sempatik sinir aktivitesinin tübül su geri emilimine etkisi, ilgili deneysel veriler [25-34] kullanılarak, Karaaslan ve ark. modeline eklenmiştir. Böylece geliştirilen model bu çalışmada kullanılmıştır.

Model, Matlab/Simulink 2021/9.10'da kurulmuş ve modele ait denklemler Runge-Kutta 4 [14] sayısal yöntemi ile 1 dakika (dk) adım genişliği ile çözülmüştür.

2.1. Matematik modelde kullanılan denklemler

Modele ait denklemlerin değişkenleri, sembolleri ve normal değerleri Ek A.'da yer almaktadır. Modeldeki ilgili değişken ve parametrelerin birbirleriyle ilişkisi Ek B'de gösterilmektedir. Ek B'de bulunan blokların açıklamaları ve denklemleri aşağıdadır.

Blok 1: Efferent böbrek sempatik sinir aktivitesinde, arter kan basıncı ve sağ atriyum basıncı etkilidir [1,2,9-11]. Bu etkiler değerlendirildiğinde; böbrek sempatik sinir aktivitesi (BSSA), normalize edilmiş böbrek sempatik sinir aktivitesi (N_{bssa}), sağ atriyum

basıncının böbrek sempatik sinir aktivitesi üzerine etkisi (α_{sab}) ve arter basıncının böbrek sempatik sinir sistemi aktivitesine etkilerinin (α_{oab}) çarpımı olarak modellenir [8].

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

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

$$\alpha_{sab} = 1 - 0.08 \times B_{sa} \quad (3)$$

Blok 2: Böbrek damar direnci (D_b), afferent arteriyoler direnç (D_{aa}) ve efferent arteriyoler direncin (D_{ea}) toplamı olarak hesaplanır. Afferent arteriyoler direnç (D_{aa}), etkili olan mekanizmaların ve afferent arteriyoler direncin normal değeri (D_{aa-ss}) ile çarpımı olarak denklem 5' teki gibi modellenmiştir. Afferent arteriyoler direnç üzerine etkili mekanizmalar; miyojenik yanıt (M_{aac}), nitrik oksit (Ω_{NO}), anjiyotensin etkisi (ζ_{ata}), tübülöglomerüler geri bildirim sinyali etkisi (Σ_{tgg}) ve BSSA'nın afferent arteriyoler direnci üzerine etkisidir (β_{bssa}). Efferent arteriyoler direnç (D_{ea}); normal değeri (D_{ea-ss}) ve anjiyotensin etkisinin (ζ_{ate}) çarpımıyla modellenmiştir. Anjiyotensin konsantrasyonunun (K_{at}), efferent arteriyoler direnç üzerine etkisi (ζ_{ate}), denklem 8'de konsantrasyonun bir fonksiyonu olarak, afferent arteriyoler direnç üzerine etkisi (ζ_{ata}), denklem 9'da konsantrasyonun bir fonksiyonu olarak modellenmiştir [8].

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

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

$$\beta_{bssa} = 1.5 \times (BSSA - 1) + 1 \quad (6)$$

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

$$\zeta_{ate} = 0.9432 + \frac{0.1363}{0.2069 + e^{3.108 - 1.785 \times \log_{10} K_{at}}} \quad (8)$$

$$\zeta_{ata} = 0.9854 + \frac{0.03658}{0.2215 + e^{3.115 - 1.7864 \times \log_{10} K_{at}}} \quad (9)$$

Blok 3: Ortalama afferent arteriyoler basınç (B_{aa}), denklem 10'daki gibi renal arter basıncı (B_{ba}) ve glomerüler hidrostatik basınç (B_{gh}) toplamının ortalaması olarak hesaplanır. Miyojenik yanıt (M_{aac}), denklem 13'te belirtildiği şekilde arter basıncı (B_{aa}) ile adaptif arter basıncı (B_{aad}) farkı olan; afferent arteriyoler basınçtaki değişikliğin (B_{aac}) bir fonksiyonu olarak hesaplanmaktadır [8].

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

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

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

$$M_{aac} = 2.094 - \frac{8.355}{5.734 + e^{\frac{B_{aac} + 15.87}{24.66}}} \quad (13)$$

Blok 4: Afferent arteriyollerden nitrik oksit salınımı (S_{NO}), böbrek kan akımının (Φ_{bka}) bir fonksiyonu olarak denklem 14'teki, NO salınımı ile afferent arteriyollerdeki NO etkisi (Ω_{NO}) denklem 15'teki gibi modellenmiştir [8].

$$S_{NO} = 1.228 - \frac{0.04802}{0.1079 + e^{\frac{\Phi_{bka} - 0.8661}{0.115}}} \quad (14)$$

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

Blok 5: Böbrek kan akımı (Φ_{bka}) ortalama arter basıncının (B_{oa}) böbrek damar direncine (D_b) bölünmesiyle hesaplanmaktadır [8].

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

Blok 6: Net filtrasyon basıncı (B_f);filtrasyona pozitif yönde etki eden glomerül kapillerdeki hidrostatik basınç (B_{gh}) ve negatif yönde etki eden glomerüler kapiller onkotik basınç (B_{go}) ve Bowman kapsülü hidrostatik basınçtır (B_B). Afferent arteriyoler basınç (B_{aa}) böbrek kan akımı (Φ_{bka}) ve afferent arteriyoler direnç (D_{aa}) çarpımıyla hesaplanır ve glomerüler hidrostatik basınç (B_{gh}) ortalama arter basıncı (B_{oa}) ve afferent arteriyoler basınç arasındaki fark olarak denklem 19'a göre modellenmiştir. Glomerüler filtrasyon hızı (Φ_{gfilt}) net filtrasyon basıncı (B_f) ve glomerüler kapiller filtrasyon katsayısı (K_{gcf}) çarpımı ile hesaplanmaktadır [8].

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

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

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

Blok 7: Tübüloglomerüler geri besleme sinyali (Σ_{tgg}), makula densa sodyum debisinin (Φ_{md-sod}) bir fonksiyonu olarak modellenmiştir [8].

$$\Sigma_{tgg} = 0.3412 + \frac{0.06296}{0.07079 + e^{-2.064 \times \Phi_{md-sod}}} \quad (20)$$

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

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

Blok 9: Mutlak proksimal tübül sodyum geri emilimi ($\Phi_{pt-sodgeri}$) filtrelenen sodyum (Φ_{filsod}) ve fraksiyonel proksimal sodyum geri emilimi ($\eta_{pt-sodgeri}$) çarpımı ile denklem 22'deki gibi hesaplanır. Fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emilimi ($\eta_{pt-sodgeri}$); fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emiliminin normal değeri (η_{n-pt}) ile filtrelenen sodyum miktarının, BSSA'nın ve anjiotensinin, fraksiyonel proksimal sodyum geri emilimi üzerine olan etkilerinin çarpımı olarak denklem 23'te hesaplanmaktadır. Filtrelenen sodyum miktarının (Φ_{filsod}) fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emilimi üzerine olan etkisi (γ_{filsod}) denklem 24'te, anjiotensin hormonunun (K_{at}) fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emilimi üzerine etkisi (γ_{at}) denklem 25'te, BSSA'nın fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emilimi üzerine etkisi (γ_{bssa}) denklem 26'da hesaplanmaktadır [8].

$$\Phi_{pt-sodgeri} = \Phi_{filsod} \times \eta_{pt-sodgeri} \quad (22)$$

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

$$\gamma_{filsod} = 0.7953 + \frac{2.167}{4.063 + \frac{e^{(\Phi_{filsod} - 5.663)}}{4.448}} \quad (24)$$

$$\gamma_{at} = 0.95 + \frac{0.12}{1 + e^{2.6 - 1.8 \times \log_{10} K_{at}}} \quad (25)$$

$$\gamma_{bssa} = 1.1916 + \frac{0.4762}{1.064 + e^{(BSSA - 0.9034)/0.3697}} \quad (26)$$

Blok 10: Makula densa sodyum debisi (Φ_{md-sod}); filtre edilen sodyum debisi (Φ_{filsod}) ile proksimal tübülden geri emilen sodyum debisi ($\Phi_{pt-sodgeri}$) arasındaki fark ile hesaplanmaktadır [8].

$$\Phi_{md-sod} = \Phi_{filsod} - \Phi_{pt-sodgeri} \quad (27)$$

Blok 11: Mutlak distal tübül sodyum geri emilimi ($\Phi_{dt-sodgeri}$); makula densa sodyum debisi (Φ_{md-sod}) ve fraksiyonel distal tübül sodyum geri emilimi ($\eta_{dt-sodgeri}$) çarpımı ile denklem 28'deki gibi modellenmiştir. Aldosteron hormonunun fraksiyonel distal tübül sodyum geri emilimi üzerine etkisi (ψ_{al}) denklem 30'daki gibi aldosteron hormonunun konsantrasyonunun (K_{al}) bir fonksiyonu olarak modellenmiştir [8].

$$\Phi_{dt-sodgeri} = \Phi_{md-sod} \times \eta_{dt-sodgeri} \quad (28)$$

$$\eta_{dt-sodgeri} = \eta_{\varepsilon-dt} \times \psi_{al} \quad (29)$$

$$\psi_{al} = 0.17 + \frac{0.94}{1 + e^{(0.48-1.2 \times \log_{10} K_{al})/0.88}} \quad (30)$$

Blok 12: Distal tübül sodyum çıkışı (Φ_{dt-sod}); makula densa sodyum debisi (Φ_{md-sod}) ile distal tübülde filtre edilen sodyum geri emiliminin ($\Phi_{dt-sodgeri}$) farkıyla hesaplanmaktadır [8].

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

Blok 13: Mutlak toplayıcı kanal sodyum geri emilimi ($\Phi_{cd-sodgeri}$) distal tübül sodyum çıkışı (Φ_{dt-sod}), fraksiyonel toplayıcı kanal sodyum geri emilimi ($\eta_{cd-sodgeri}$) çarpımı ile denklem 32'deki gibi modellenmiştir. Fraksiyonel toplayıcı kanal sodyum geri emilimi ($\eta_{cd-sodgeri}$), normal değeri ($n_{\eta-cd} = 0.93$) ve atriyal natriüretik peptid konsantrasyonunun (K_{anp}) fraksiyonel toplayıcı kanal sodyum geri emilimi üzerine etkisi (λ_{anp}) ve distal tübül sodyum çıkışının (Φ_{dt-sod}) fraksiyonel toplayıcı kanal sodyum geri emilimi üzerine etkisi (λ_{dt}) çarpımı ile denklem 33'te hesaplanmaktadır [8].

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

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

$$\lambda_{dt} = 0.796 + \frac{0.4778}{1.222 + \frac{e^{(\Phi_{dt-sod} - 0.8801)}}{0.9194}} \quad (34)$$

$$\lambda_{anp} = -0.1 \times K_{anp} + 1.1 \quad (35)$$

Blok 14: İdrar sodyum debisi (Φ_{id-sod}) distal tübül sodyum debisinden (Φ_{dt-sod}), toplayıcı kanal sodyum geri emiliminin ($\Phi_{cd-sodgeri}$) çıkarılması ile hesaplanmaktadır [8].

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

Blok 15: ADH salınımı vücutta su tutulmasını artırıcı yönde etki gösterir susamayı artırır [1,2]. Böylece su içimi (Φ_{su}) antidiüretik hormon konsantrasyonunun (K_{adh}) bir fonksiyonu olarak hesaplanmaktadır [8].

$$\Phi_{su} = 0.01 \times \left[0.37 + \frac{0.8}{1 + e^{(0.6-3.7 \times \log_{10} K_{adh})}} \right] - 0.0094 \quad (37)$$

Blok 16: Hücre dışı sıvı hacmi (H_{hds}), toplam su içimi (Φ_{su}) ve toplam idrar çıkışı (Φ_{id-top}) farkının integrali alınarak modellenmiştir. Hücre dışı sıvı hacminin başlangıç değeri ($H_{hds}(0)$) 15 litre olarak alınmıştır [1,2,8].

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

Blok 17: Kan hacmi (H_{kan}) hücre dışı sıvı hacminin (H_{hds}) bir fonksiyonu olarak hesaplanır [8].

$$H_{kan} = 4.560227 + \frac{2.431217}{1 + e^{-\frac{H_{hds} - 18.11278}{2.10806}}} \quad (39)$$

Blok 18: Ortalama doluş basıncı (B_{ort}); kan hacmi (H_{kan}) ve otonom sinir sisteminin etkisi (ε_{oto}) ile modellenmiştir [8].

$$B_{ort} = (7.436 \times H_{kan} - 30.18) \times \varepsilon_{oto} \quad (40)$$

Blok 19: Venöz geri dönüş (Φ_{vgeri}); ortalama doluş basıncıyla (B_{ort}), sağ atriyum basıncı (B_{sa}) farkının venöz geri dönüş direncine (D_{vg}) bölünmesiyle hesaplanmaktadır [8].

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

Blok 20: Kardiyak output (Φ_{KO}) venöz geri dönüş eşit kabul edilmiştir [8].

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

Blok 21: Sağ atriyum basıncı (B_{sa}) kardiyak outputun bir fonksiyonu olarak hesaplanır [8].

$$B_{sa} = 0.2787 \times e^{0.2281 \times \Phi_{KO}} - 0.879 \quad (43)$$

Blok 22: Kardiyak outputun düzenlenmesinde kalbin yanı sıra periferik faktörlerin de etkili olduğunu gösterir deneysel çalışmalar bulunmaktadır [3,4]. Modelde kardiyak outputa bağlı olarak damarlanma yapım hızı (dmr_f) denklem 45'e göre, damarlanma yıkımı (dmr_d), damarlanmanın sabit bir fraksiyonu olarak denklem 46'da modellenmiştir. Damarlanma (dmr) ise denklem 44'te, damarlanma yapım hızı (dmr_f) ile damarlanma yıkım hızı (dmr_d) arasındaki fark olan net damarlanma hızının integrali olarak hesaplanmaktadır. Damarlanmanın başlangıç değeri $dmr(0)$ 1 olarak alınmıştır [8].

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

$$dmr_f = \frac{11.312 \times e^{\Phi_{KO} \times 0.4799}}{100,000} \quad (45)$$

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

$$K_{vd} = 0.00001$$

Blok 23: Arter direnci (D_a) temel arter direnci (D_{ta}) ile otonom sinir sisteminin damar direnci üzerine olan etkisinin (ε_{oto}) çarpımı ile denklem 47'deki gibi hesaplanır. Temel arter direnci (D_{ta}) damarlanma (dmr) ile ters orantılı olarak denklem 48'deki gibi modellenmiştir [8].

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

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

Blok 24: Venöz geri dönüş direnci (D_{vg}), temel venöz geri dönüş direnci (D_{tv}) ve temel arter direncinin (D_a) bir fonksiyonu olarak modellenmiştir [8].

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

Blok 25: Toplam periferik direnç (D_{tp}); arter direnci (D_a) ve temel venöz geri dönüş direncinin (D_{tv}) toplamı olarak hesaplanmaktadır [8].

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

Blok 26: Ortalama arter basıncı (B_{oa}) üzerinde etkileri olan toplam periferik direnç (D_{tp}) ve kardiyak output (Φ_{KO}) çarpımı ile modellenmiştir [8].

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

Blok 27: Otonom sinir sisteminin damar direnci üzerine etkisi (ε_{oto}) kemoreseptör (a_{kemo}) ve baroreseptör (a_{baro}) aktivitelerinin toplamı ile denklem 52'deki gibi hesaplanmaktadır. Denklem 53'te ortalama arter basıncıyla (B_{oa}) ilişkili olan ortalama bir değişken (a_{oto}) modellenmiştir. Kemoreseptör aktivite (a_{kemo}), (a_{oto})'nun bir fonksiyonu olarak denklem 54'te modellenmiştir. Baroreseptör aktivite (BA) (a_{baro}) de (a_{oto})'nun bir fonksiyonu olarak denklem 55'te modellenmiştir [8].

$$\varepsilon_{oto} = a_{kemo} + a_{baro} \quad (52)$$

$$a_{oto} = 3.079e^{-B_{oa} \times 0.011} \quad (53)$$

$$a_{kemo} = \frac{1}{4} a_{oto} \quad (54)$$

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

Blok 28: Antidiüretik hormon konsantrasyonu (K_{adh}) hormonun normal değeri (K_{adh-ss}) ve denklem 58'de modellenen normalize ADH konsantrasyonu (\hat{K}_{adh}) çarpımıyla denklem 59'daki gibi modellenmiştir. Normalize edilmiş ADH salınımı (\hat{S}_{adh}), sodyum konsantrasyonu (K_{sod}), otonom sinir sistemi etkisi (ε_{oto}) ve denklem 57'de hesaplanan sağ atriyum basıncının antidiüretik hormon salgılanması üzerine etkisi (δ_{sa}) ile denklem 56'daki gibi hesaplanmaktadır [8].

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

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

$$\delta_{sa}(t) = 0.0007 \times \int_0^t (0.2 \times B_{sa} - \delta_{sa}) d\tau \quad (57)$$

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

$$K_{adh} = K_{adh-ss} \times \dot{K}_{adh} \quad (59)$$

Blok 29: Böbrek tübüllerinden su geri emilimine ($\Phi_{t-sugeri}$) aldosteron hormonu, ADH ve BSSA doğrudan etki ederler [1,2]. Modelde ADH (μ_{adh}) ve aldosteron hormon (μ_{al}) etkileri denklem 61 ve 62'deki gibi hesaplanmaktadır [8]. BSSA arttığında tübüler su geri emilimini artarken azaldığında tübüler su geri emilimi azalır [9,10,11,12]. Bu yönde yapılan deneysel çalışmalarda verilerin kullanılması ile BSSA'nın tübüler su geri emilimine etkisi (μ_{bssa}) denklem 63'teki gibi modellenmiştir [25,26,27,28,29,30,31,32,33,34].

$$\Phi_{t-sugeri} = \frac{1}{2} \left(0.025 - \frac{0.001}{\mu_{al} \times \mu_{adh} \times \mu_{bssa}} \right) + 0.8 \times \Phi_{gfilt} \quad (60)$$

$$\mu_{al} = 0.17 + \frac{0.94}{1 + e^{\frac{0.48 - 1.2 \log_{10} K_{al}}{0.88}}} \quad (61)$$

$$\mu_{adh} = 0.37 + \frac{0.8}{1 + e^{0.6 - 3.7 \log_{10} K_{adh}}} \quad (62)$$

$$\mu_{bssa} = 0.4431 + \frac{0.0134}{0.0048 + e^{-3.9496 \times BSSA}} \quad (63)$$

Blok 30: İdrar debisi (Φ_{id}) glomerüler filtrasyon hızı (Φ_{gfilt}) ve tübüler su geri emiliminin ($\Phi_{t-sugeri}$) farkı olarak modellenmiştir [8].

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

Blok 31: Toplam idrar debisi (Φ_{id-top}) sağ ve sol böbrek idrar debilerinin toplamı olarak hesaplanmaktadır [8].

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

Blok 32: Toplam böbrek sodyum atılımı ($\Phi_{sod-top}$) sağ ve sol böbrekten atılanların toplamı olarak hesaplanmaktadır [8].

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

Blok 33: Sodyum alımı bağımsız değişken olarak normal değerinde kabul edilmiştir [8].

$$\Phi_{sodal} = 0.126 \text{ meq/dk}$$

Blok 34: Toplam sodyum miktarı (M_{sod}) net sodyum alım hızının integrali olarak modellenmiş olup net sodyum alımı hızı; sodyum alımı (Φ_{sodal}) ile sodyum atılımı ($\Phi_{sod-top}$) farkı olarak hesaplanmaktadır. Başlangıç değeri ($M_{sod}(0)$) normal değeri olarak kabul edilmiştir [8].

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

Blok 35: Sodyum konsantrasyonu (K_{sod}) toplam sodyum miktarının (M_{sod}) hücre dışı sıvı hacmine (H_{hds}) bölümü olarak modellenmiştir [8].

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

Blok 36: Renin sekresyonu (S_r) makula densa sodyum debisinin (Φ_{md-sod}) renin sekresyonu üzerine olan etkisi (v_{md-sod}) ve BSSA'nın renin sekresyonu üzerine olan etkisinin (v_{bssa}) çarpımı ile denklem 69'da hesaplanmaktadır. Makula densa sodyum debisinin renin sekresyonu üzerine etkisi (v_{md-sod}), denklem 70'de makula densa sodyum debisinin (Φ_{md-sod}) bir fonksiyonu olarak modellenmiştir [8].

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

$$v_{md-sod} = 169.9 + \frac{335}{0.1843 + e^{(\Phi_{md-sod} - 2.085)/0.3024}} \quad (70)$$

$$v_{bssa} = 1.89 - \frac{2.056}{1.358 + e^{(BSSA - 0.8667)}} \quad (71)$$

Blok 37: Sağ böbrekten salınan renin (S_{r-sag}) ve sol böbrekten salınan renin (S_{r-sol}) toplamının iki böbrekten salınan toplam renin sekresyonu normal değerine ($S_{r-ss-top}$) bölünmesi ile normalize edilmiş toplam renin sekresyon hızı (\hat{S}_{r-top}) denklem 72'deki gibi hesaplanmaktadır. Normalize edilmiş renin konsantrasyonu (\hat{K}_r) da normalize edilmiş toplam renin sekresyon hızının (\hat{S}_{r-top}) integrali olarak hesaplanmıştır. Normalize renin konsantrasyonunun başlangıç değeri ($\hat{K}_r(0)$) 1 olarak alınmıştır [8].

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

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

Blok 38: Anjiyotensin konsantrasyonu (K_{at}); normalize renin konsantrasyonu (\hat{K}_r) ve anjiyotensin konsantrasyonunun normal değeri (K_{at-ss}) çarpımıyla modellenmiştir [8].

$$K_{at} = \hat{K}_r \times K_{at-ss} \quad (74)$$

Blok 39: Sodyum ve potasyumun aldosteron sekresyonu üzerine etkileri ($\xi_{k/sod}$), denklem 76'daki gibi hesaplanmıştır. Modelde kan basıncının normal değerinin (100 mmHg) altına indiği durumda aldosteron sekresyonu olduğu kabul edilmiştir. Bu durum denklem 77 ile modellenmiştir. Anjiyotensinin aldosteron sekresyonu üzerine olan etkisi (ξ_{at}) anjiyotensin konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak denklem 78'de modellenmiştir. Normalize

edilmiş aldosteron konsantrasyonunun başlangıç değeri ($\hat{K}_{al}(0)$) 1 olarak alınmıştır. Normalize edilmiş aldosteron sekresyon hızı (\hat{S}_{al}); denklem 76'da hesaplanan potasyum-sodyum konsantrasyon oranı etkisi ($\xi_{k/sod}$), denklem 77'de hesaplanan ortalama arter basıncı etkisi (ξ_{boa}) ve denklem 78'de hesaplanan anjiyotensin konsantrasyonu etkisi (ξ_{at}) çarpımı ile denklem 75'te hesaplanmaktadır. Normalize edilmiş aldosteron konsantrasyonu (\hat{K}_{al}) denklem 79'da hesaplanmaktadır. Aldosteron konsantrasyonu (K_{al}), normalize edilmiş aldosteron konsantrasyonu (\hat{K}_{al}) ve aldosteron konsantrasyonunun normal değeri (K_{al-ss}) çarpımıyla denklem 80'deki gibi hesaplanmıştır [8].

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

$$\xi_{k/sod} = \frac{K_k/K_{sod}}{0.00347} - 9 \quad (76)$$

$$\xi_{oab} = \begin{cases} 69.03 \times e^{-0.0425 \times B_{ma}}, & b_{ma} \leq 100 \\ 1, & b_{ma} > 100 \end{cases} \quad (77)$$

$$\xi_{at} = 0.4 + \frac{2.4}{1 + e^{(2.82 - 1.5 \times \log_{10} K_{at})/0.8}} \quad (78)$$

$$\hat{K}_{al}(t) = \hat{K}_{al}(0) + \frac{1}{T_{al}} \int_0^t (\hat{S}_{al} - \hat{K}_{al}) dt \quad (79)$$

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

Blok 40: Normalize edilmiş atriyal natriüretik peptid konsantrasyonu (\hat{K}_{anp}); sağ atriyum basıncının (B_{sa}) bir fonksiyonu olarak modellenmiştir [8].

$$\hat{K}_{anp} = 7.4052 - \frac{6.554}{1 + e^{(B_{sa} - 3.762)}} \quad (81)$$

Blok 41: Potasyum konsantrasyonu (K_k) normal değerinde sabit olarak alınmıştır [8].

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

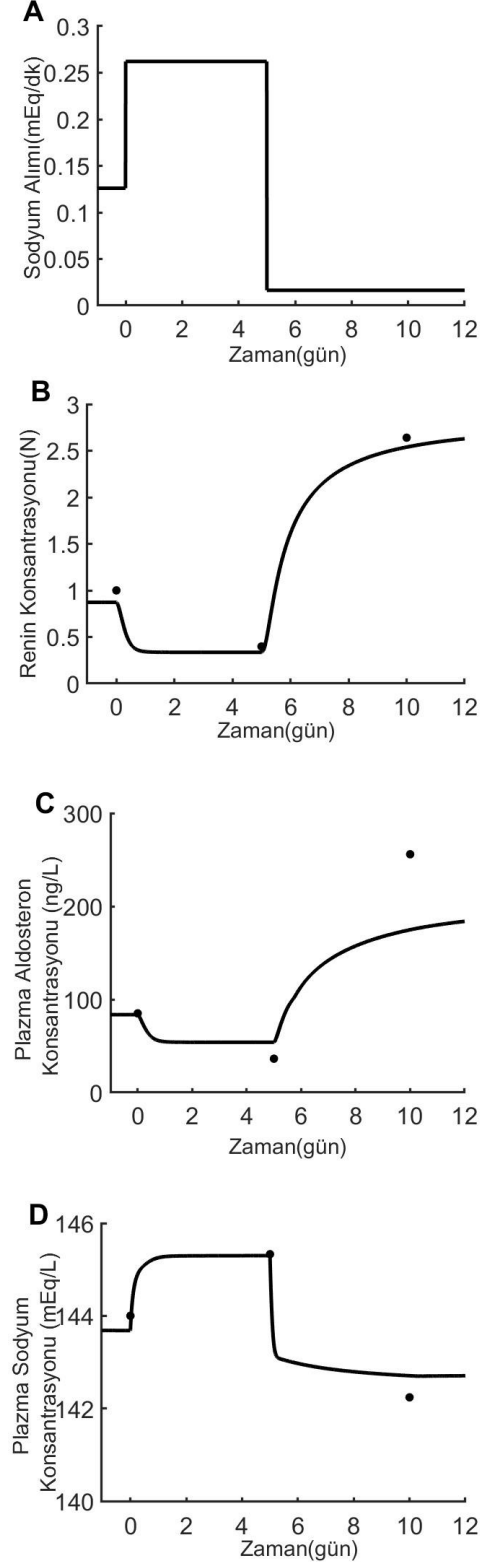
3. Bulgular

Bu bölümde model sonuçları gerçek verilerle karşılaştırılmıştır.

A. Sodyum alımının sodyum konsantrasyonu, renin konsantrasyonu ve aldosteron konsantrasyonu üzerine etkileri [13]

Yapılan deneysel çalışma ile benzer şekilde sodyum alımı (blok 33, normal sodyum alımı parametresi) Şekil 1.A'daki gibi ilk 5 gün normal değerinin %208 katına çıkarılmış sonraki 5 gün ise normal değerinin %13'üne indirilmiştir [13]. Sodyum konsantrasyonu, renin konsantrasyonu ve aldosteron konsantrasyonundaki değişiklikler deneysel verilerle

karşılaştırılmıştır. Deneysel sonuçlara benzer şekilde plazma renin ve aldosteron konsantrasyonu ilk 5 gün azalmış sonraki 5 gün artmıştır (Şekil 1B,1C). Deneysel sonuçlara benzer şekilde sodyum alımı artışına bağlı olarak plazma sodyum konsantrasyonu ilk 5 gün artmış sonraki 5 gün boyunca azalmıştır (Şekil 1D) [13,36].

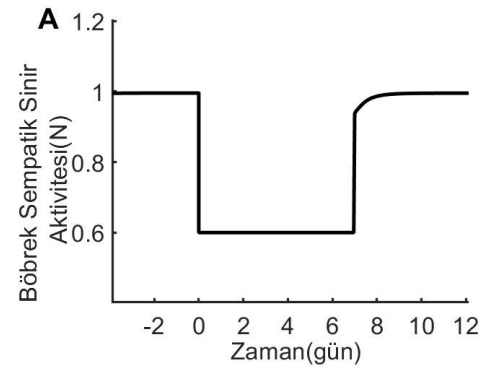


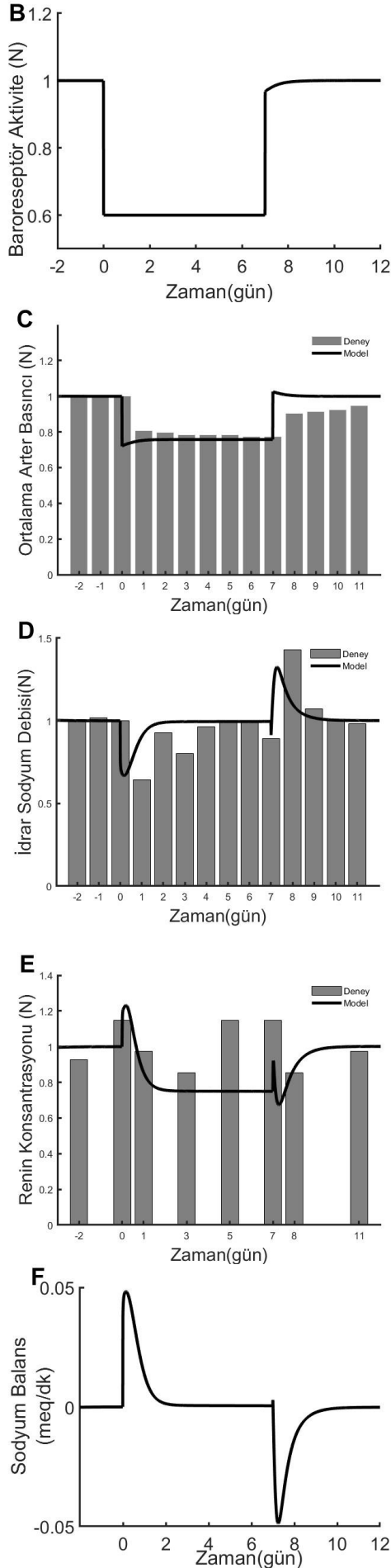
Şekil 1. He ve ark. deneyinin [13] simülasyon sonuçları ile karşılaştırılması. Sodyum Alımı ilk 5 gün normal değerinin %208 katına çıkarıldığının sonraki 5 gün normal değerinin

%13 katına çıkarıldığında; A: Sodyum Alımı, B: Renin Konsantrasyonu, C: Plazma Aldosteron Konsantrasyonu, D: Plazma Sodyum Konsantrasyonu. (—) Düz çizgiler model sonuçlarını, (•) deney sonuçlarını gösterir.

B. 1 hafta süresince karotis baroreseptörlerinin uyarılmasının kan basıncı, idrar sodyum debisi ve plazma renin konsantrasyonu üzerine etkileri [17]

Lohmeier ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel çalışmada karotis baroreseptörleri 7 gün boyunca elektriksel olarak aktive edilmiştir [17]. 7 gün boyunca plazma norepinefrin (NE) konsantrasyonunun kontrol değerinden yaklaşık olarak %40 azaldığı gözlenmiştir. NE sempatik sinir sisteminin nörotransmitteridir. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonunda plazmada norepinefrin artmakta sempatik sinir sistemi inhibisyonunda ise plazmada norepinefrin seviyesi azalmaktadır. Bu doğrusal ilişki sebebiyle plazma NE konsantrasyonu sempatik sinir sisteminin bir indikatörü olarak kabul edilir (16,21). Bu sebeple diğer modelleme çalışmalarına (15,20) benzer şekilde, deneyde plazma NE %40 azaldığı için sempatik aktivitenin de %40 azaldığı kabul edilmiştir. Böylece modelde böbrek sempatik sinir aktivitesi (denklem 1, BSSA) ve baroreseptörlerden arter direncini etkileyen otonom sinir sistemi etkisi (denklem 55, α_{baro}) 7 gün boyunca %40 azaltılmış sonrasında normal değerine döndürülmüştür (Şekil 2A,2B). Deneyde 7 günlük aktivasyon süresi boyunca ve toplamda 11 gün ortalama arter basıncı, idrar sodyum debisi ve plazma renin aktivitesi kayıt edilmiştir. 7 gün sonunda deneyde arter basıncı kontrol değerinden yaklaşık %20±1, modelde ise yaklaşık %24±1 azalmıştır (Şekil 2C). İdrar sodyum atılımı aktivasyonun başladığı gün deneyde yaklaşık %35 azalmış, modelde yaklaşık %27 azalmıştır. Aktivasyon normale döndüğünde 8. günde idrar sodyum debisi deneyde yaklaşık %40±1 artmış, modelde %24±1 artmıştır (Şekil 2D). Deneysel çalışmaya benzer şekilde, birkaç gün içinde sodyum balans sağlanmıştır (Şekil 2F). Model çıktıları, ek tabloda verilen normal değerlere bölünerek normalize edilmiştir.

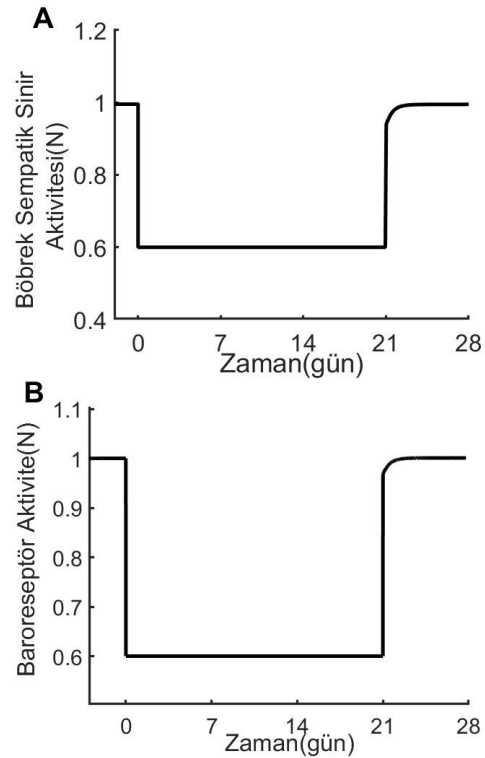


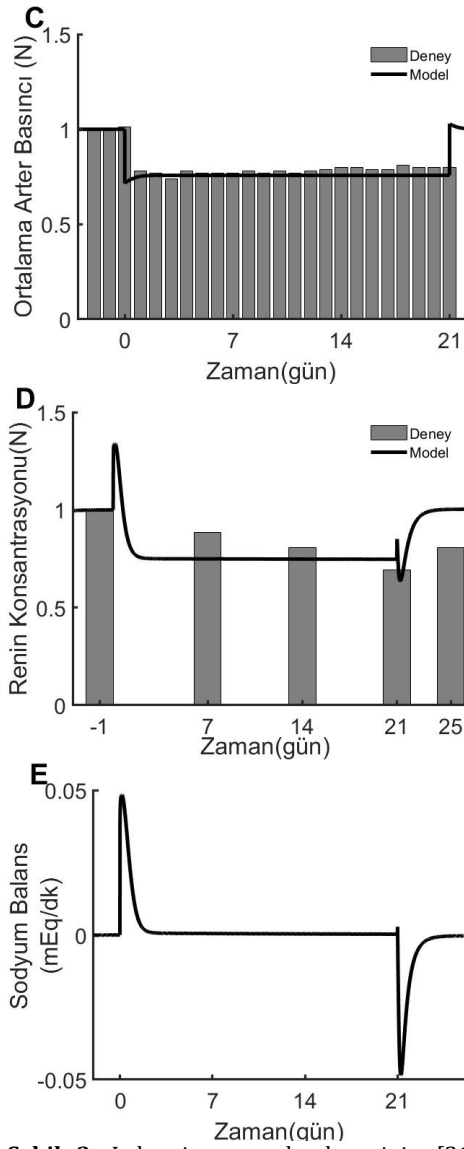


Şekil 2. Lohmeier ve ark. deneyinin [17] simülasyon sonuçları ile karşılaştırılması. Böbrek sempatik sinir aktivitesi ve baroreseptör aktivite 7 gün boyunca %40 azaltıldığında A:Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, B: Baroreseptör Aktivite, C:Ortalama Arter Basıncı, D:İdrar Sodyum Debisi, E:Renin Konsantrasyonu, F: Sodyum Balans.

C. 3 hafta süresince karotis baroreseptörlerinin uyarılmasının kan basıncı, idrar sodyum debisi ve plazma renin konsantrasyonu üzerine etkileri [21]

Lohmeier ve ark. yapmış olduğu deneysel çalışmada karotis baroreseptörlerin uzun dönemli aktivasyonunun arter basıncındaki ve sempatik aktivitedeki uzun süreli etkileri gözlenmiştir [21]. Kontrol periyodundan sonra 3 hafta boyunca sempatik aktivite ve arter basıncında azalma gözlemlenmiştir. Modelde deneysel çalışmaya benzer şekilde 3 hafta boyunca böbrek sempatik sinir aktivitesi (denklem 1, BSSA) ve baroreseptör aktivite (denklem 55, a_{baro}) deneydeki NE seviyesi baz alınarak yaklaşık %40 azaltılmıştır (Şekil 3A,3B). Deneyde 3 hafta boyunca arter basıncı kontrol değerinden yaklaşık %21±1 azalmış, modelde yaklaşık %24±1 azalmıştır (Şekil 3C). Plazma renin aktivitesi 3 hafta boyunca deneyde ortalama %20±1, modelde ortalama %22±1 azalmıştır (Şekil 3D). Deneysel çalışmaya benzer şekilde, birkaç gün içinde sodyum balans sağlanmıştır (Şekil 3E).



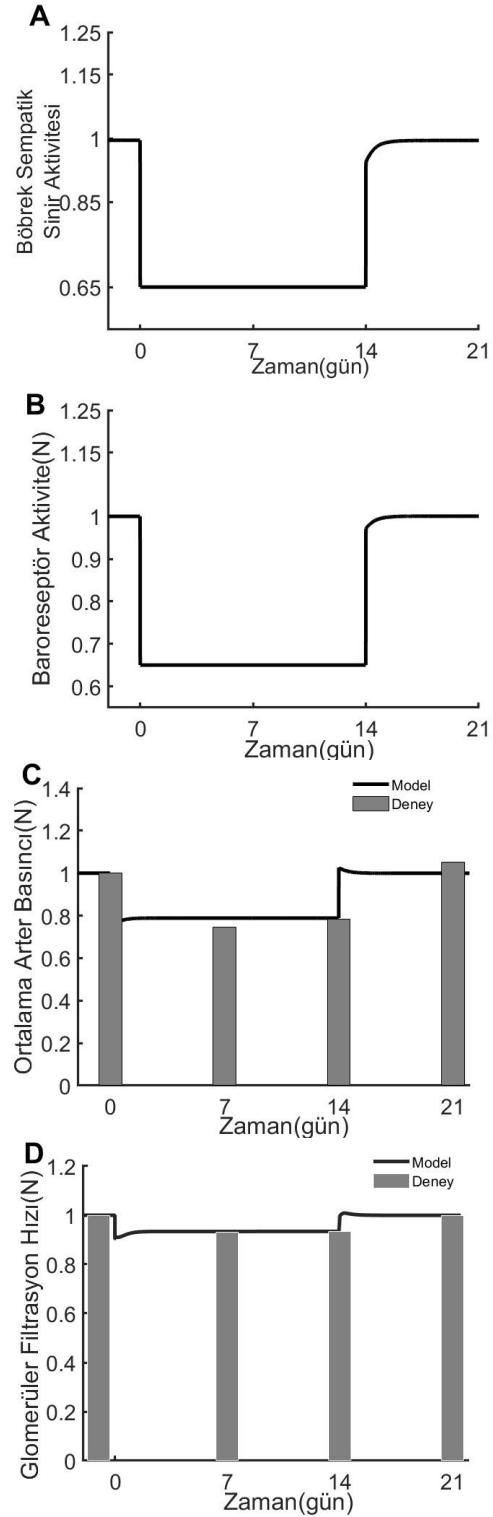


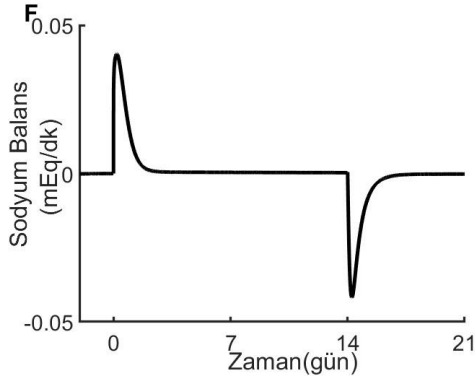
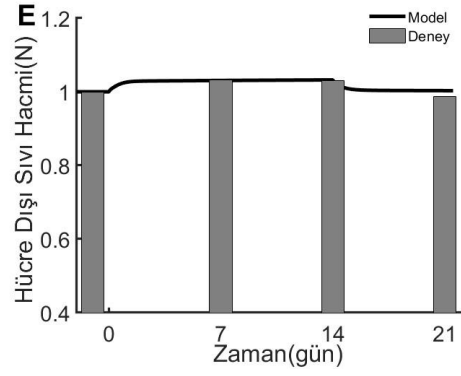
Şekil 3. Lohmeier ve ark. deneyinin [21] simülasyon sonuçları ile karşılaştırılması. Böbrek sempatik sinir aktivitesi ve baroreseptör aktivite 21 gün boyunca %40 azaltıldığında, A: Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, B: Baroreseptör Aktivite, C: Ortalama Arter Basıncı, D: Renin Konsantrasyonu, E: Sodyum Balans.

D. 2 hafta süresince karotis baroreseptörlerinin uyarılmasının kan basıncı, glomerüler filtrasyon hızı, hücre dışı sıvı hacmi ve böbrek kan akımı üzerine etkileri [35]

Iliescu ve ark. yapmış olduğu deneysel çalışmada [35] karotis baroreseptörlerinin uyarılması ile plazma NE seviyesinde %35 azalma gözlenmiştir. Modelde deneysel veriye göre plazma NE seviyesi baz alınarak böbrek sempatik sinir aktivitesi (denklem 1, BSSA) (Şekil 4A) ve baroreseptör aktivite (denklem 55, a_{baro}) (Şekil 4B) %35 azaltılmıştır. 2 hafta süresince arter basıncında ilk hafta %25 ikinci hafta ise %21 azalma tespit edilmiştir (Şekil 4C). Glomerüler Filtrasyon hızında ise ilk hafta ortalama yaklaşık %11 ve ikinci hafta yaklaşık %10 azalma tespit edilmiştir (Şekil 4D). Hücre dışı sıvı hacmi iki hafta süresince kontrol değerinden yaklaşık %3 artmıştır (Şekil 4E).

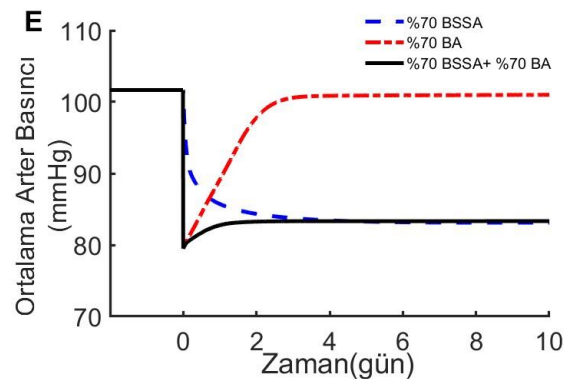
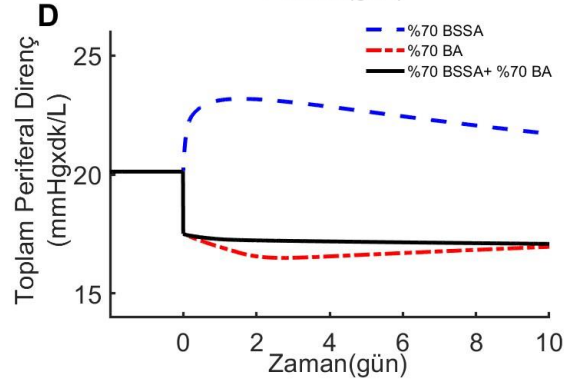
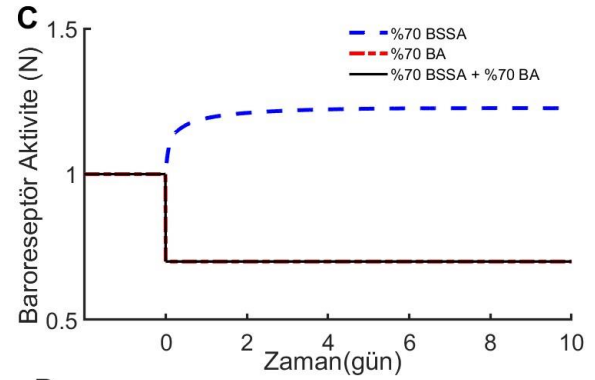
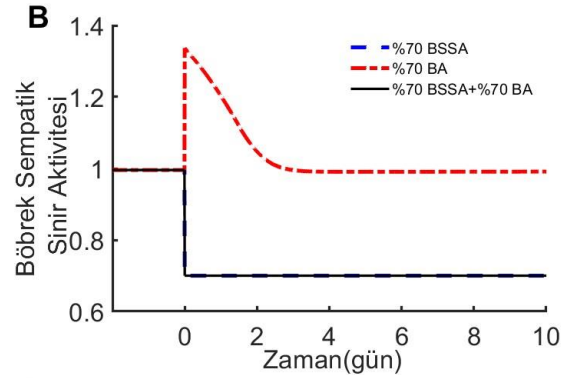
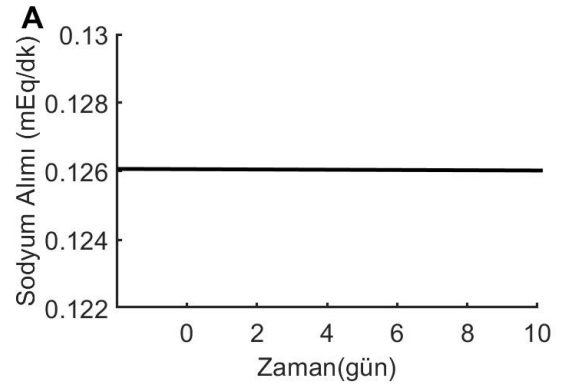
Simülasyon sonuçlarına göre arter basıncı, glomerüler filtrasyon hızı, hücre dışı sıvı hacmi değişimlerinin gerçeğe yakın olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4C, 4D, 4E). Birkaç gün içerisinde sodyum balans sağlanmıştır (Şekil 4F).

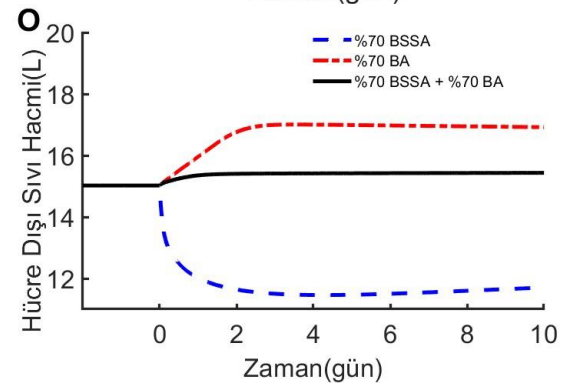
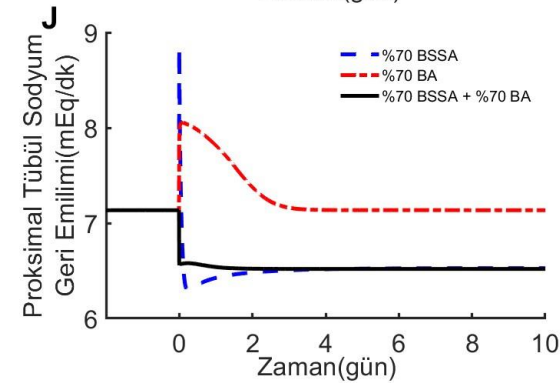
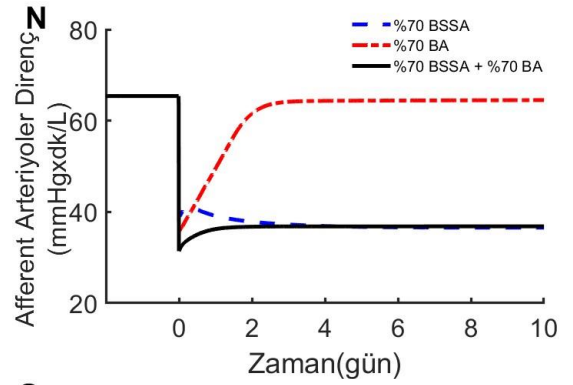
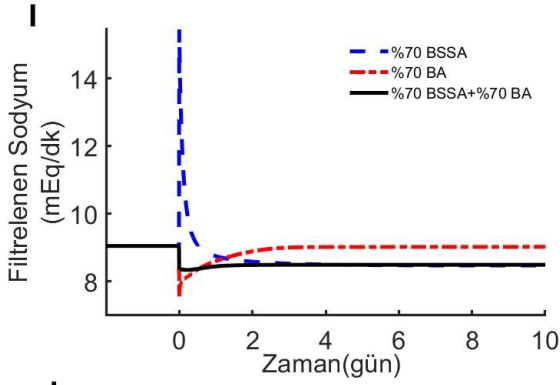
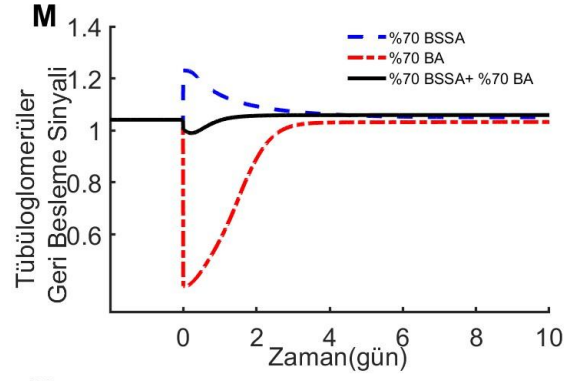
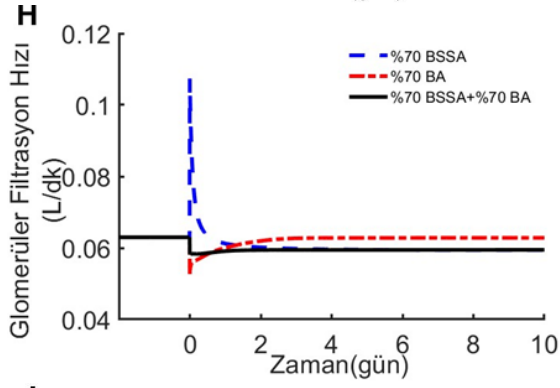
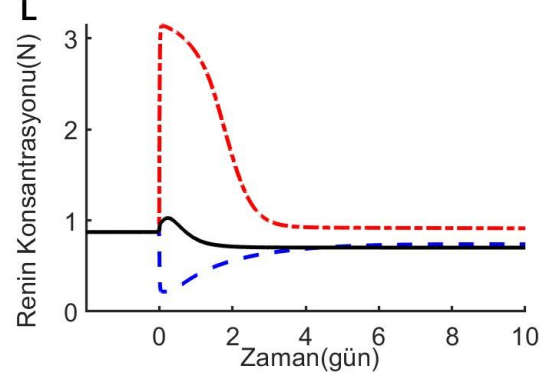
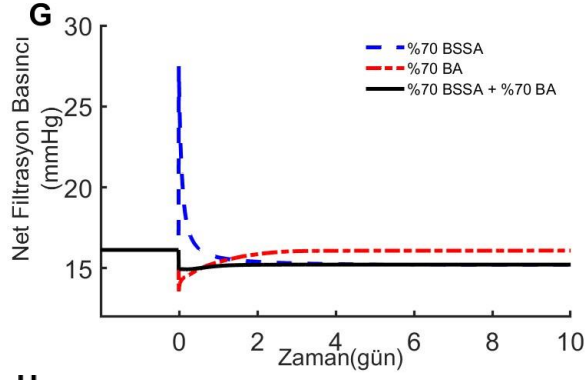
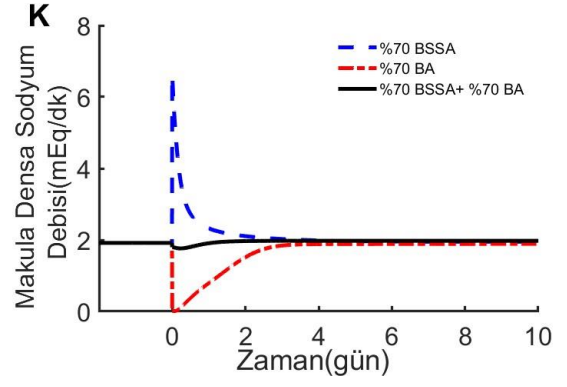
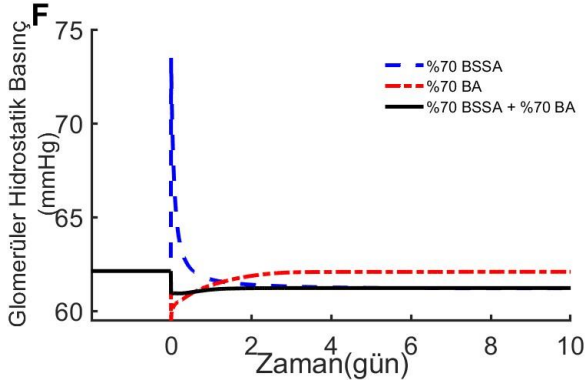


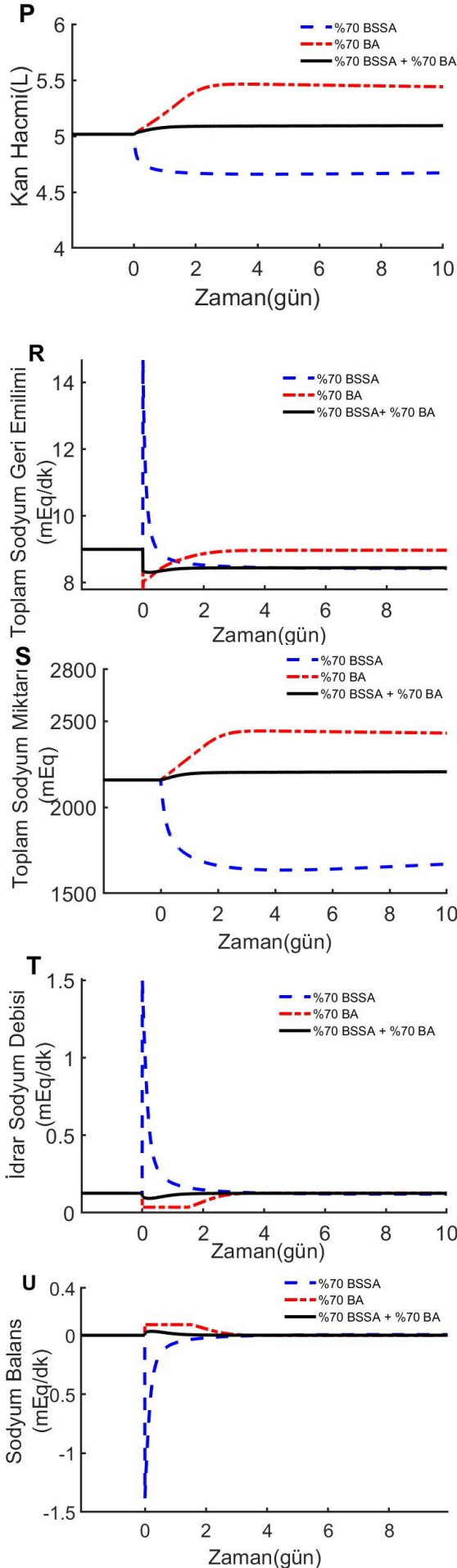


Şekil 4. Iliescu ve ark. deneyinin simülasyon sonuçları ile karşılaştırılması. Böbrek sempatik sinir aktivitesi ve baroreseptör aktivite 14 gün boyunca %35 azaltıldığında, A: Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, B: Baroreseptör Aktivite, C: Ortalama Arter Basıncı, D: Glomerüler Filtrasyon Hızı, E: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, F: Sodyum Balans

E. Karotis baroreseptörlerinin uyarılmasında böbrekten sodyum atılımının azalmasını açıklamak için yapılan simülasyonlar : Karotis baroreseptörlerinin uyarılmasında böbrekten sodyum atılımının azalmasını açıklamak için sodyum alımı (Şekil 5A) sabit tutularak sırasıyla yalnızca böbrek sempatik sinir aktivitesi (denklem 1, BSSA) %30 azaltılmış, yalnızca baroreseptör aktivite (denklem 55, a_{baro}) %30 azaltılmış sonra ikisi birlikte %30 azaltılmıştır (Şekil 5B,5C). Toplam periferel direnç (Şekil 5D), ortalama arter basıncı (Şekil 5E), glomerüler hidrostatik basınç (Şekil 5F), net filtrasyon basıncı (Şekil 5G), glomerüler filtrasyon hızı (Şekil 5H), filtrelenen sodyum (Şekil 5I), proksimal tübül sodyum geri emilimi (Şekil 5J), makula densa sodyum debisi (Şekil 5K), renin konsantrasyonu (Şekil 5L), tübüloglomerüler geri besleme sinyali (Şekil 5M), afferent arteriyoler direnç (Şekil 5N), hücre dışı sıvı hacmi (Şekil 5O), kan hacmi (Şekil 5P), toplam tübül sodyum geri emilimi (Şekil 5R), vücut toplam sodyum miktarı (Şekil 5S), idrar sodyum debisi (Şekil 5T), ve sodyum balans (Şekil 5U) karşılaştırılmıştır.







Şekil 5. Normal sodyum alımında yalnızca böbrek sempatik sinir aktivitesi %30 azaltıldığında, yalnızca baroreseptör aktivite %30 azaltıldığında ve hem BSSA ve hem BA %30 azaltıldığında, A: Sodyum Alımı, B: Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi, C: Baroreseptör Aktivite, D: Toplam Periferel Direnç, E: Ortalama Arter Basıncı, F:Glomerüler Hidrostatik Basıncı, G:Net Filtrasyon Basıncı, H: Glomerüler Filtrasyon Hızı, I: Filtrelenen Sodyum, J: Proksimal Tübül Sodyum Geri Emilimi, K: Makula Densa Sodyum Debisi, L: Renin Konsantrasyonu, M: Tübüloglomerüler Geri Besleme Sinyali, N: Afferent Arteriyoler Direnç, O: Hücre Dışı Sıvı Hacmi, P: Kan Hacmi, R: Toplam Sodyum Geri Emilimi, S: Vücut Toplam Sodyum Miktarı, T: İdrar Sodyum Debisi, U: Sodyum Balans.

4. Tartışma ve Sonuç

Karotis baroreseptörlerinin elektriksel olarak uyarılmasının arter kan basıncı üzerine etkilerini incelemek için uzun dönemli matematik model kullanılmıştır. Bunun için model gerçek verilerle test edilmiş daha sonra 3 farklı senaryo uygulanarak sonuçlar incelenmiştir.

He ve ark. tarafından yapılan deneye benzer şekilde kullanılan matematik modelde sodyum alımı ilk 5 gün normalin %208 katı arttırılmış sonraki 5 gün normalin %13'üne indirilmiştir (Şekil 3.A), (13). Model çalıştırılmış ve plazma renin konsantrasyonu (Şekil 3.B), plazma aldosteron konsantrasyonu (Şekil 3.C) ve plazma sodyum konsantrasyonu (Şekil 3.D) deneysel veriler ile uyumlu gözlenmiştir. Sodyum alımı 2 katına çıkarıldığı ve %90 oranında azaltıldığında sodyum konsantrasyonu yaklaşık olarak %1 oranında değişmiştir. Modelde de sodyum konsantrasyonunun gerçeğe benzer olarak çok az değişmesi, modelin uygun bir şekilde kan hacmini kontrol eden mekanizmalara sahip olduğunu göstermektedir.

Lohmeier ve ark. [17,21] ve Ilescu ve ark. [35] tarafından yapılan deneysel çalışmalara benzer şekilde, modelde BSSA ve BA aktivasyonu plazma NE konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak azaltılmıştır. Deneysel çalışmalarda gözlenen ortalama arter basıncı azalması, plazma renin konsantrasyonu değişimi, glomerüler filtrasyon hızının azalması, hücre dışı sıvı hacmi artışı ve idrar sodyum debisinin azalması model sonuçları ile karşılaştırılmış ve modelin gerçeğe yakın sonuç verdiği gözlenmiştir.

Efferent böbrek sempatik sinir aktivitesinin kronik azalmasının, idrar sodyum debisini artırarak, kan basıncını azalttığı bilinmektedir [9,10,11,12,37,38]. Karotis baroreseptörlerinin kronik olarak uyarılması ile sempatik sinir sisteminin aktivitesi azalmaktadır. Bu durumda böbrek sempatik sinir aktivitesinin de azalması böylece idrar sodyum debisinin artması ve arter kan basıncının azalması beklenir. Fakat karotis baroreseptörlerinin kronik uyarılması ile arter kan basıncı düşmekte iken idrar sodyum debisi azalmaktadır. Böbrek sempatik sinir aktivitesi azaldığında idrar sodyum debisinin de azalmasını

sağlayan mekanizmalar tam olarak açıklanmamıştır [21,22,38]. Bunu açıklamak için gerçeğe yakın sonuçlar verdiği yukarıda gözlenen model kullanılarak 3 farklı senaryo uygulanmıştır.

Senaryo 1: Normal sabit sodyum alımında (Şekil 5A) yalnızca böbrek sempatik sinir aktivitesi %30 azaltılmıştır (Şekil 5B). Bu durumda afferent arteriyoler direnç azalmış (Şekil 5N) bunun sonucunda da glomerüler hidrostatik basınç (Şekil 5F), net filtrasyon basıncı (Şekil 5G) ve böylece glomerüler filtrasyon hızı (Şekil 5H) artmıştır. Glomerüler filtrasyon hızının artmasıyla filtrelenen sodyum debisi (Şekil 5I) de artmaktadır. Böylece proksimal tübül sodyum geri emilim miktarı da artmıştır (Şekil 5J). Filtrelenen sodyum debisindeki artışın sonucunda makula densa bölgesine giren sodyum debisi artmıştır (Şekil 5K). Makula densa sodyum debisi artışına bağlı olarak renin salınımı azalmıştır (Şekil 5L). Makula densa sodyum debisine bağlı olarak fonksiyon gösteren tübüloglomerüler geri besleme sinyali, afferent arteriyol direncini artırıcı yönde etki etmek amacıyla artış göstermiştir (Şekil 5M). Filtrelenen sodyum debisi (Şekil 5I) ve toplam sodyum geri emilimi (Şekil 5R) artmış fakat filtrelenen sodyum debisi sodyum geri emiliminden daha fazla olduğu için idrar sodyum debisinde artış gözlenmiştir (Şekil 5T). Vücudun bu şekilde sodyum kaybetmesi ile toplam sodyum miktarı azalmış (Şekil 5S) böylece hücre dışı sıvı hacmi (Şekil 5O), kan hacmi (Şekil 5P) azalmış ve sonuç olarak arter kan basıncı (Şekil 5E) azalmıştır. Arter kan basıncının azalması ile uyarılan baroreseptörlerden vücut arterlerinin direncini (Şekil 5C) arttıracak yönde sinyal artışı gözlenmiştir (Şekil 5D). Normal sodyum alımında böbrekten atılan sodyum miktarı azalmış fakat arter kan basıncının düşmesi ile yaklaşık 3 gün içinde sodyum balansı (alınan ve atılan sodyum arasındaki fark) sağlanmıştır (Şekil 5U). Modelin yukarıda açıklanan tüm sonuçları fizyoloji bilgilerimize uygundur [1-,3,9-11].

Senaryo 2: Bu bölümde arter kan basıncının azalmasını analiz etmek için yalnızca baroreseptör aktivite %30 azaltılmıştır (Şekil 5C). Arter direncine etki eden baroreseptör aktivitenin azalması ile arter direncinde düşüş gözlenmiştir (Şekil 5D). Böylece arter basıncında azalma olmuştur (Şekil 5E). Azalan arter basıncını yükseltmek amacıyla böbrek sempatik sinir aktivitesinde artış gözlenmiştir (Şekil 5B). Arter kan basıncının azalması ile glomerüler hidrostatik basınç (Şekil 5F), net filtrasyon basıncı (Şekil 5G), glomerüler filtrasyon hızı (Şekil 5H) azalmıştır. Glomerüler filtrasyon hızının azalmasının sonucu olarak filtrelenen sodyum miktarı da azalmıştır (Şekil 5I). Arter kan basıncının azalması sonucunda böbrek sempatik sinir aktivitesinin (Şekil 5B) ve renin konsantrasyonunun (Şekil 5L) artması sebebiyle proksimal tübül sodyum geri emilimi (Şekil 5J) artmıştır. Sonuç olarak makula densa sodyum debisi azalmıştır (Şekil 5K). Makula densa sodyum debisinin

azalması ile tübüloglomerüler geri besleme sinyali azalmış (Şekil 5M) ve renin salınımı artmıştır (Şekil 5L). Filtrelenen sodyum debisini azalması ile böbrekten atılan sodyum debisi azalmıştır (Şekil 5T). Böbrekten atılan sodyum debisinin azalması ile vücutta sodyum miktarı (Şekil 5S) artmış böylece hücre dışı sıvı hacmi (Şekil 5O) ve kan hacmi (Şekil 5P) artmıştır. Kan hacminin artışı ile arter kan basıncı (Şekil 5E) yükselmeye başlamış ve birkaç gün içinde yaklaşık olarak normal değerine dönmüştür. Arter kan basıncının artmaya başlaması ile glomerüler filtrasyon hızı da artmaya başlamış ve birkaç gün içinde normale dönmüştür (Şekil 5H). Sonuç olarak böbrekten atılan sodyum miktarı alınan sodyum miktarına eşit olmuş ve böylece sodyum balansı sağlanmıştır (Şekil 5U). Yalnızca, vücut arter direncini etkileyen baroreseptör etkiyi azaltan fakat böbrek sempatik sinir aktivitesinin doğal yanıt vermesini engellemeyen bir deneysel çalışma bilgisine ulaşamadık. Fakat arter direncinin azalması ile arter basıncında düşüş sonucunda yukarıda gelişen olaylar, fizyolojide basınç-diürez, böbrek-vücut sıvı sistemleri ile arter basıncının kontrolü, ilişkisine çok benzemektedir [1,3].

Senaryo 3: Karotis baroreseptörlerinin uyarılması ile hem böbrek sempatik sinir aktivitesi hem de arteriyel direnci etkileyen baroreseptör aktivitesi azaldığı için bu senaryoda hem böbrek sempatik sinir aktivitesi hem de baroreseptör aktivite deneysel çalışmalara benzer şekilde %30 azaltılmıştır (Şekil 5B,5C). Arter direncine etki eden baroreseptör aktivitenin azalması ile arter damar direnci azalmış (Şekil 5D), arter damar direnci azaldığı için arter kan basıncı azalmış (Şekil 5E) böylece glomerüler glomerüler hidrostatik basınç (Şekil 5F), net filtrasyon basıncı (Şekil 5G) glomerüler filtrasyon hızı (Şekil 5H) azalmıştır. Böbrek sempatik sinir aktivitesinin azalması ve tübüloglomerüler geri besleme sinyalinin (Şekil 5M) azalması sonucunda afferent arteriyoler dirençte azalma gözlenmiştir (Şekil 5N). Glomerüler filtrasyon hızı azalması sonucunda filtrelenen sodyum (Şekil 5I) azalmıştır. Proksimal tübül sodyum geri emilimi (Şekil 5J), BSSA'nın azalması, renin salınımının (Şekil 5L) azalması sonucunda azalmış ve böylece makula densa sodyum debisi azalmıştır (Şekil 5K). Azalan glomerüler filtrasyon hızını yükseltmek için tübüloglomerüler geri besleme sinyali (Şekil 5M) azalmıştır. Böbreklerden atılan sodyum azalması (Şekil 5T) ile vücutta sodyum birikmesi olmuştur (Şekil 5S). Böylece hücre dışı sıvı hacmi (Şekil 5O) ve kan hacmi (Şekil 5P) artmıştır. Modelde, karotis baroreseptörlerinin uyarılması ile, arter kan basıncının azalması, renin sekresyonunun azalması, idrar sodyum debisinin azalması, hücre dışı sıvı hacminin artması, glomerüler filtrasyon hızının azalması ve sodyum balansının sağlanması, Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4'te gösterildiği gibi deneysel çalışma sonuçlarına benzerdir [17,21,35]. Karotis baroreseptörlerinin deneysel uyarılmasında

ölçülmeyen değişkenlerin, modelde gözlenen davranışları fizyoloji bilgilerimize uygundur [1].

Modele göre karotis baroreseptörlerinin kronik uyarılmasında böbrekten sodyum atılımının azalmasının sebebi glomerüler filtrasyon hızının azalmasıdır.

Model çıktıları, deneysel çalışma sonuçlarına yakındır. Aldosteron hormonunun, böbrekte, hem distal tübül hem de toplayıcı kanaldan sodyum geri emilimi üzerine etkili olduğu bilinmektedir [1]. Modelde aldosteronun, distal tübülde sodyum geri emilimi üzerine etkisi olmasına rağmen, toplayıcı kanal üzerine olan etkisi bulunmamaktadır. Bu mekanizmanın eklenmesi modelin gerçeğe yakınlığını artırabilir.

Teşekkür

Bu çalışma Sibel CAYMAZ'ın yüksek lisans tez çalışmasından üretilmiştir.

Kaynakça

- [1] Yeğen, Ç. B., Alican, İ., Solakoğlu, Z., ed. 2017. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri.
- [2] Barrett, K. E., Barman, S. M., Brooks, H. L., Yuan, X.J. 2019. Ganong's Review of Medical Physiology, McGraw-Hill Education.
- [3] Guyton, A. C. 1980. Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: Saunders.
- [4] Guyton, A. C., Coleman, T. G., Granger, H. J. 1972. Circulation: overall regulation. Annu Rev Physiol, 34: 13-46.
- [5] Uttamsingh, R. J., Leaning M. S., Bushman J. A., Carson E. R. Finkelstein L. 1985. Mathematical model of the human renal system. Med Biol Eng Comput, 23: 525-535
- [6] Coleman, T. G., Hall, J.E. 1992. A mathematical model of renal hemodynamics and excretory function. In: Structuring Biological Systems: A Computer Modelling Approach. edited by Iyengar SS. Boca Raton, FL: CRC,s. 89 -124.
- [7] Karaaslan, F., Denizhan, Y., Kayserilioğlu, A., H. Gulcur, H. Ö. 2005. Long-Term Mathematical Model Involving Renal Sympathetic Nerve Activity, Arterial Pressure, and Sodium Excretion. Annals of Biomedical Engineering, 33(11):1607-30.

- [8] Karaaslan, F., Denizhan, Y., Hester, R. 2014. A mathematical model of long-term renal sympathetic nerve activity inhibition during an increase in sodium intake. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 306: R234 -R247.
- [9] DiBona, G. F. 1985. Neural Control of Renal Function: Role of Renal Alpha Adrenoreceptors. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 7 (Suppl,8): S13-S23.
- [10] DiBona, G. F., Kopp, U. C. 1997. Neural Control of Renal Function. Physiological Reviews, Vol.77, No 1, S132-197.
- [11] DiBona, G. F. 2004. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. Hypertension, 43:147-150.
- [12] DiBona, G. F. 2005. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 289: R633-R641.
- [13] He F. J., Markandu N. D., MacGregor G. A. 2001. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. Hypertension, 38: 321-325.
- [14] Aydın, M., Kuryel, B., Gündüz, Gönül., Oturanç, G. 2016. Diferansiyel Denklemler ve Uygulamaları. 12. Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, İzmir, 472-478s.
- [15] Iliescu, R., Lohmeier, T. E. 2010. Lowering of blood pressure during chronic suppression of central sympathetic outflow: Insight from computer simulations. Clin Exp Pharmacol Physiol, 37(2): e24-33.
- [16] Lohmeier, T. E., Irwin, E. D., Rossing, M. A., Sedar D. J., Kieval R. S. 2004. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. Hypertension, 43: 306-11.
- [17] Lohmeier, T. E., Dwyer, T. M., Hildebrandt, D. A., Irwin, E. D., Rossing, M. A., Sedar, D. J., Kieval, R. S. 2005. Influence of prolonged baroreflex activation on arterial pressure in angiotensin hypertension. Hypertension, 46: 1194 -1200.

- [18] Lohmeier, T. E., Dwyer T. M., Irwin, E. D., Rossing, M. A., Kieval, R. S. 2007. Prolonged activation of the baroreflex abolishes obesity-induced hypertension. *Hypertension*, 49: 1307–1314.
- [19] Lohmeier, T. E., Hildebrandt, D. A., Dwyer, T. M., Iliescu, R., Irwin, E. D., Cates, A. W., Rossing, M. A. 2009. Prolonged activation of the baroreflex decrease arterial pressure even during chronic adrenergic blockade. *Hypertension*, 53: 833–838.
- [20] Clemmer, J. S., Pruett, W. A., Hester, L. R., Iliescu, R., Lohmeier, T. E. 2018. Role of the heart in blood pressure lowering during chronic baroreflex activation: insight from an in silico analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 315(5):H1368-H1382.
- [21] Lohmeier, T. E., Iliescu, R., Dwyer, T. M., Irwin E. D., Cates, A. W., Rossing, M. A. 2010. Sustained suppression of sympathetic activity and arterial pressure during chronic activation of the carotid baroreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 299: H402–H409.
- [22] Lohmeier, T. E., Iliescu, R. 2012. Lowering of blood pressure by chronic suppression of central sympathetic outflow: insight from prolonged baroreflex activation. *J Appl Physiol*, 113(10):1652-8.
- [23] Lohmeier, T. E., Iliescu, R. 2013. Chronic activation of the baroreflex and the promise for hypertension therapy. *Handb Clin Neurol*, 2013:117:395-406.
- [24] Lohmeier, T. E., Iliescu, R., Tudorancea, I., Cazan, R., Cates, A. W., Georgakopoulos, D., Irwin, E. D. 2016. Chronic Interactions Between Carotid Baroreceptors and Chemoreceptors in Obesity Hypertension. *Hypertension*, 68(1):227-35.
- [25] Neylon, M., Marshall, J.M., Johns, E. J. 1995. The effects of systemic hypoxia on renal function in the anaesthetized rat. *Journal of Physiology*, 487.2,497-511.
- [26] Morita, H., Vatner, S. F. 1985. Effects of volume expansion on renal nerve activity, renal blood flow, and sodium and water excretion in conscious dogs. *Am J Physiol*, 249(5 Pt 2): F680-7.
- [27] Takeuchi, J., Ohya, N., Sakai, S., Nakamura, H., Nohara, T. 1968. Nervous control of renal tubular function. *Jpn Heart J*, 9(6):564-72.
- [28] Miki, K., Hayashida, Y., Shiraki, K. 1993. Cardiac-renal-neural reflex plays a major role in natriuresis induced by left atrial distension. *Am J Physiol*, 264(2 Pt 2): R369-75.
- [29] Prosnitz, H. Z., DiBona, G. F. 1978. Effect of decreased renal sympathetic nerve activity on renal tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol*, 235(6): F557-63.
- [30] Miki, K., Hayashida, Y., Shiraki, K. 2002. Role of cardiac-renal neural reflex in regulating sodium excretion during water immersion in conscious dogs. *J Physiol*, 545(1):305-12.
- [31] Beers, E. T., Carroll, R. G., Young, D. B., Guyton, A. C. 1986. Effects of graded changes in reflex renal nerve activity on renal function. *Am J Physiol*, 250(3 Pt 2): F559-65.
- [32] Handa, R. K., Johns, E. J. 1987. The role of angiotensin II in the renal responses to somatic nerve stimulation in the rat. *J Physiol*, 393:425-36.
- [33] Nelson, L. D., Osborn, J. L. 1993. Neurogenic control of renal function in response to graded nonhypotensive hemorrhage in conscious dogs. *Am J Physiol*, 264(4 Pt 2): R661-7.
- [34] Miki, K., Hayashida, Y., Tajima, F., Iwamoto J., Shiraki, K. 1989. Renal sympathetic nerve activity and renal responses during head-up tilt in conscious dogs. *Am J Physiol*, 257(2 Pt 2): R337-43.
- [35] Iliescu, R., Irwin, E. D., Georgakopoulos, D., Lohmeier, T. E. 2012. Renal Responses to Chronic Suppression of Central Sympathetic Outflow. *Hypertension*, 60:749-756.
- [36] Caymaz, S., Karaaslan, F. 2023. Kan Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde ADH, Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Etkisinin Analizi. 24. Otomatik Kontrol Ulusal Toplantısı, 14-16 Eylül, İstanbul.
- [37] Caymaz, S., Karaaslan F. 2023. Kronik Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesi İnhibisyonunun Kan

Basıncına Etkisi. Tıp Teknolojileri Kongresi,10-12 Kasım, Gazimağusa,134-137.

- [38] Lohmeier, T. E., Hall, J. E. 2019. Device-Based Neuromodulation for Resistant Hypertension Therapy. Circulation Research, 124(7):1071-1093.

Ekler

Ek A. Modele ait semboller, değişkenler ve normal değerleri

Ek B. Model blok diyagramı. Düz oklar aynı yönde etkiyi, kesikli oklar ters yönde etkiyi gösterir.

Ek C. Model blok diyagramı. Düz oklar aynı yönde etkiyi, kesikli oklar ters yönde etkiyi gösterir.

Ekler**Ek A. Modele ait semboller, değişkenler ve normal değerleri**

Sembol	Değişken Tanımı	Normal Değeri
α_{oab}	Ortalama atardamar kan basıncının böbrek sempatik sinir aktivitesi üzerine etkisi	1
α_{sab}	Sağ atriyum basıncının böbrek sempatik sinir aktivitesi üzerine etkisi	1
β_{bssa}	Böbrek sempatik sinir aktivitesinin afferent arteriyoller damar direnci üzerine etkisi	1
γ_{at}	Anjiyotensin II hormon konsantrasyonunun fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emilimi	1
γ_{filsod}	Filtrelenen sodyumun fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
γ_{bssa}	Böbrek sempatik sinir aktivitesinin fraksiyonel proksimal sodyum reabsorpsiyonu üzerine etkisi	1
δ_{sa}	Sağ atriyum basıncının antidiüretik hormon salgılanması üzerine etkisi	0
Ω_{NO}	Nitrik oksitinin afferent arteriyoller direnci üzerine etkisi	1
ε_{oto}	Otonom sinir sisteminin damar direnci üzerine etkisi	1
ζ_{ate}	Anjiyotensin II hormon etkisinin efferent arteriyoller direnci üzerine etkisi	1
$\eta_{cd-sodgeri}$	Fraksiyonel toplayıcı kanal sodyum geri emilimi	0.93
$\eta_{dt-sodgeri}$	Fraksiyonel distal tübül sodyum geri emilimi	0.5
$\eta_{pt-sodgeri}$	Fraksiyonel proksimal tübül sodyum geri emilimi	0.8
λ_{anp}	Atriyal natriüretik peptidin toplayıcı kanal sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
λ_{dt}	Distal tübül sodyum çıkışının toplayıcı kanal sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
μ_{adh}	Antidiüretik hormon konsantrasyonunun tübüler su geri emilimi üzerine etkisi	1
μ_{al}	Aldosteron hormon konsantrasyonunun tübüler su geri emilimi üzerine etkisi	1
μ_{bssa}	Böbrek sempatik sinir aktivitesinin tübüler su geri emilimi üzerine etkisi	1
v_{md-sod}	Makula densa sodyum debisine bağlı renin salgılanma hızı	750 (ng Al/saat)/dk
v_{bssa}	Böbrek sempatik sinir aktivitesinin renin salınımı üzerine etkisi	1
ξ_{ate}	Anjiyotensin II konsantrasyonunun aldosteron hormon salınımı üzerine etkisi	1
$\xi_{k/sod}$	Potasyum sodyum konsantrasyon oranının aldosteron salınımı üzerine etkisi	1

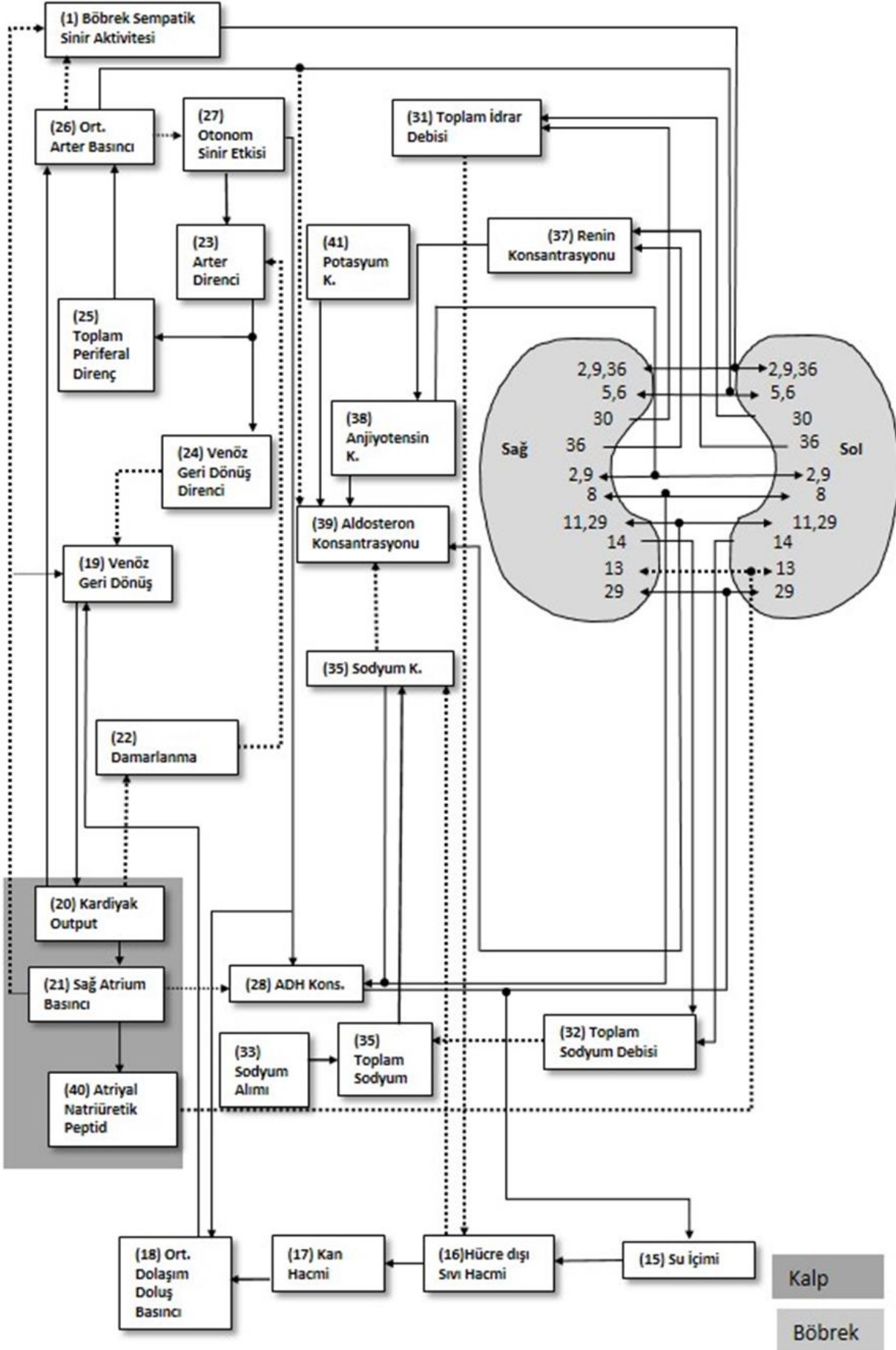
ξ_{boa}	Ortalama atardamar kan basıncının aldosteron salınımı üzerine etkisi	1
ζ_{ata}	Anjiyotensin II hormonunun efferent arteriyoller direnci üzerine etkisi	1
M_{aac}	Miyojenik yanıtın afferent arteriyoller direnci üzerine etkisi	1
Σ_{tgg}	Tübüloglomeruler geri-besleme sinyali	1
$\Phi_{cd-sodgeri}$	Mutlak toplayıcı kanal sodyum geri emilimi	0.8370 mEq/dk
Φ_{KO}	Kardiyak output	5 L/dk
Φ_{dt-sod}	Distal tübül sodyum çıkışı	0.9 mEq/dk
$\Phi_{dt-sodgeri}$	Mutlak distal tübül sodyum geri emilimi	0.9 mEq/dk
Φ_{filsod}	Filtrelenen sodyum debisi	9 mEq/dk
Φ_{gfiltr}	Glomerüler filtrasyon hızı	0.0625 L/dk
Φ_{md-sod}	Makula densa sodyum debisi	1.8 mEq/dk
$\Phi_{pt-sodgeri}$	Mutlak proksimal tübül sodyum geri emilimi	7.2 mEq/dk
Φ_{bka}	Böbrek kan akımı	0.6 L/dk
Φ_{sodal}	Sodyum alımı	0.126 mEq/dk
$\Phi_{t-sugeri}$	Tübüler su geri emilimi	0.0620 L/dk
Φ_{id}	İdrar debisi	0.0005 L/dk
Φ_{id-sod}	İdrar sodyum debisi	0.0630 mEq/dk
Φ_{vgeri}	Venöz geri dönüş	5 L/dk
Φ_{su}	Su içimi	0.001 L/dk
Ψ_{al}	Aldosteron hormonunun fraksiyonel distal tübül sodyum geri emilimi üzerine etkisi	1
α_{oto}	Otonom sinir sistemi aktivitesi	1
α_{baro}	Baroreseptör aktivitesi	0.75
α_{kemo}	Kemoreseptör aktivitesi	0.25
K_{adh}	Normalize antidiüretik hormon konsantrasyonu	1
K_{al}	Normalize aldosteron hormon konsantrasyonu	1

Ek A. (devam)

Sembol	Değişken Tanımı	Normal Değeri
K _{al}	Aldosteron konsantrasyonu	85 ng/L
K _{anp}	Normalize atriyal natriüretik peptid konsantrasyonu	1
K _{at}	Anjiyotensin II konsantrasyonu	20 ng/L
K _k	Potasyum Konsantrasyonu	5 mEq/L
K _r	Normalize renin konsantrasyonu	1
K _{sod}	Sodyum konsantrasyonu	144 mEq/L
K _{bar}	Damarlanma ile ilgili temel arter direnci katsayısı	16.6 mmHgdk/L
K _{gcf}	Glomerüler kapiller filtrasyon katsayısı	(0.003905 L/dk/mm Hg
K _{vd}	Damarlanma yıkım katsayısı	0.00001
M _{sod}	Vücut toplam sodyum miktarı	2160 mEq
N _{bssa}	Normalize böbrek sempatik sinir aktivitesi	1
B _{aa}	Ortalama afferent arteriyoler basınç	80 mmHg
B _B	Bowman hidrostatik basınç	18 mmHg
B _f	Net filtrasyon basıncı	16 mmHg
B _{gh}	Glomerüler hidrostatik basınç	62 mmHg
B _{go}	Glomerüler osmotik basınç	28 mmHg
B _{oa}	Ortalama atardamar basıncı	100 mmHg
B _{ba}	Böbrek arter basıncı	100 mmHg
B _{ort}	Ortalama dolaşım doluş basıncı	7 mmHg
B _{sa}	Sağ atriyum basıncı	0 mmHg
D _a	Atardamar direnci	20 mmHg/L/dk

D _{aa}	Afferent arteriyoler damar direnci	63.34 mmHg/L/dk
D _{ta}	Temel atardamar direnci	16.6 mmHg/L/dk
D _{tv}	Temel venöz direnç	3.4 mmHg/L/dk
D _{ea}	Efferent arteriyoler damar direnci	103.32 mmHg/L/dk
D _{tp}	Periferik direnç	20 mmHg/L/dk
D _b	Böbrek damar direnci	166.66 mmHg/L/dk
D _{vg}	Venöz geri dönüş direnci	1.4 mmHg/L/dk
BSSA	Böbrek sempatik sinir aktivitesi	1
Ŝ _{adh}	Normalize antidiüretik hormon salınımı	1
Ŝ _{al}	Normalize aldosteron hormon salınımı	1
S _r	Renin salınımı	750 ng (Al/saat)/dk
Ŝ _{r-tot}	Normalize renin salınımı	1
S _{NO}	Böbrek kan akımına bağlı olarak afferent arteriyolden nitrik oksit salınımı	1
dmr	Damarlanma	1
dmr _d	Damarlanma yıkım hızı	0.00001
dmr _f	Damarlanma formasyon hızı	0.00001
H _{kan}	Kan hacmi	5L
H _{hds}	Hücre dışı sıvı hacmi	15L
T _r	Renin sekresyonu zaman sabiti	15 dk
T _{adh}	Antidiüretik hormon sekresyonu zaman sabiti	6 dk
T _{al}	Aldosteron hormon sekresyonu zaman sabiti	60 dk

Ek B. Model blok diyagramı. Düz oklar aynı yönde etkiyi, kesikli oklar ters yönde etkiyi gösterir.



Ek C. Model blok diyagramı. Düz oklar aynı yönde etkiyi, kesikli oklar ters yönde etkiyi gösterir.

