



# Böbrek Sempatik Sinir Aktivitesinde Artma ve Azalmanın Atardamar Kan Basıncı Üzerine Etkisinin Matematik Model Kullanarak Analizi

## Analysis of Effect of Increased and Reduced Renal Sympathetic Nerve Activity on Arterial Blood Pressure by Using a Mathematical Model

Fatih KARAASLAN

Medikal Modelleme ve Simülasyon ABD  
Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
İstanbul/Türkiye  
fatih.karaaslan@sbu.edu.tr

**Özetçe**— Böbrek sinirleri renin salgısı, tübüler sodyum geri Emilimi ve böbrek damar direnci üzerine doğrudan etki eder. Böbrek sinirleri uyarıldığında, böbrekten renin salgısı ve tübüler sodyum geri Emilimi artmakta ve böbrek kan akımı azalmaktadır. Böbrek sempatik sinir aktivitesi azaldığı zaman ise renin salgısı ve tübüler sodyum geri Emilimi azalmakta ve böbrek kan akımı artmaktadır. Daha önce geliştirdiğimiz matematik model kullanılarak yapılan simülasyonlarda, 10 gün süresince böbrek sempatik sinir aktivitesi, normal değerinden %30 artırılmış, daha sonraki 10 gün süresince ise normal değerinden %30 azaltılmıştır. Yapılan simülasyonlarda, böbrek sempatik sinir aktivitesi artırıldığı zaman, renin salgısı ve tübüler sodyum geri Emilimi artmış ve böbrek kan akımı azalmış böylece hücre dışı sıvı hacmi ve kan hacmi ve arter kan basıncı artmıştır. Böbrek sempatik sinir aktivitesi azaldığı zaman ise; renin salgısı ve tübüler sodyum geri Emilimi azalmış ve böbrek kan akımı artmış, böylece hücre dışı sıvı hacmi, kan hacmi ve arter kan basıncı azalmıştır. Bu simülasyon sonuçları, artmış böbrek sempatik sinir aktivitesi sebebiyle, böbrekten atılımı azalan sodyumu dengelemek için arter kan basıncı artmaktadır hipotezini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler** — Böbrek; Sodyum; Matematik Model

**Abstract**— Renal sympathetic nerves directly affect renin secretion, tubular sodium reabsorption, and renal vascular resistance. An increase in renal sympathetic nerve activity increases renin secretion, sodium reabsorption, and renal vascular resistance. On the other side, a decrease in renal sympathetic nerve activity decreases tubular sodium reabsorption, renin secretion, and renal vascular

resistance. Simulations in this study are performed by using a mathematical model. Renal sympathetic nerve activity is raised from a normal to a high level (130% of normal), at which it is maintained for 10 days before it is dropped to a low level (70 % of normal), at which it is maintained for 10 days. During the elevation of renal sympathetic nerve activity, an increase in renin concentration, tubular sodium reabsorption and renal vascular resistance is observed. This leads to a decrease in renal sodium excretion, leading to a sustained increase in the extracellular fluid volume, blood volume and arterial blood pressure. During the reduction of renal sympathetic nerve activity compensatory mechanisms work in the opposite direction. These simulation results support the hypothesis that arterial blood pressure is increased to achieve sodium balance during an increase in renal sympathetic nerve activity.

**Keywords** — Kidney; Sodium; Mathematical Model

### I. GİRİŞ

Böbrek sinirlerinin, böbrek üzerinde sınırlı etkisi olduğu, 20. yüzyıl ortalarına kadar kabul edilmesine rağmen, daha sonra yapılan çalışmalar, çok önemli fonksiyonel etkileri olduğunu göstermiştir [1],[2]. Böbrek sinirleri renin salgısı, tübüler sodyum geri Emilimi ve böbrek kan dolaşımı üzerine doğrudan etki eder. Artan böbrek sempatik sinir aktivitesi renin salgısını ve tübüler sodyum geri Emilimini artırır, böbrek kan akımını azaltır. Böbrek sempatik sinir aktivitesinin azalması ise renin salgısını ve tübüler sodyum geri Emilimini azaltırken, böbrek kan akımını



artırır [1],[2],[3],[4]. Böbrek sempatik sinir aktivitesinde artış, renin salgısını artırarak, anjiotensin ve aldosteron salgısının artmasını sağlamakta, böylece böbreklerden, kana su ve sodyum geri emilimi artmaktadır, böylece artmış böbrek sempatik sinir aktivitesi kan hacmini artırıcı yönde etki etmektedir. Ayrıca böbrek sinirleri doğrudan etki ile tübüllerden sodyum ve su geri emilimini artırarak, kan hacmini artırıcı yönde ve ayrıca böbrek damar direncini artırarak glomerüler filtrasyonu azaltıp, yine kan hacmini artırıcı yönde etki etmektedir. Kan hacminde bu artış, arter kan basıncını artırır. Böylece, artmış böbrek sempatik aktivitesi sebebiyle, böbreklerin azalmış su ve sodyum atma debileri, artan kan basıncı ile dengelenmiş olur [5]. Deneysel çalışmalar ile böbrek sempatik sinir aktivitesinin artırılarak, arter kan basıncının yükseldiğinin gösterilmesi, hipertansiyon hastalarında böbrek sempatik sinir aktivitesinin artmış olabileceğini düşündürmüş ve hipertansiyon hastalarında yapılan ölçümlerde (dolaylı yöntemler), böbrek sempatik sinir aktivitesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [1],[6]. Hipertansiyon hastalığının ilaçla tedavisi, son 50 yıldır başarılı olarak yapılmasına rağmen, hipertansiyon hastalarının % 25 kadarı dirençli hipertansiyondur [7]. Yani, 3 veya daha fazla, farklı gruplardaki antihipertansif (tansiyon düşürücü) ilaç kullanımına rağmen, hastalarda kan basıncı yüksek kalmaktadır [8]. Artmış böbrek sempatik sinir aktivitesinin, kan basıncını artırdığı ve hipertansiyonlu hastalarda böbrek sempatik aktivitesinin yüksek olduğu tespit edildikten sonra, dirençli hipertansiyon hastalarında, böbrek sempatik sinir aktivitesinin azaltılması yönünde çalışmalar başlamıştır. Ve dirençli hipertansif hastalarda, radyo frekansı veya ultrason enerjisi kullanarak böbrek sinirleri haraplandığında [9] (renal denervasyon) kan basıncının düştüğü gösterilmiştir [10].

Bu çalışmada, böbrek sempatik sinir aktivitesindeki artma ve azalmanın, arter kan basıncı üzerindeki etkisini analiz etmek için, daha önce geliştirdiğimiz uzun dönemli dolaşım sistemi matematik modeli kullanılmıştır [11].

## II. YÖNTEM

Bu çalışmada kullandığımız matematik model [11], temel olarak, açık çevrim (open loop) deneysel çalışma sonuçlarının fizyoloji bilgilerimize uygun biçimde birleştirilerek kapalı çevrim (closed loop) haline getirilmesi ile elde edilmiştir. Yani geri besleme (feedback) mekanizmaları içermektedir. Model oluşturulduktan sonra ise kapalı çevrim gerçek verilerle test edilmiş ve gerçeğe yakın sonuçlar elde edilmiştir [11]. Model 81 adet denklemden oluşmakta ve aşağıda sıralanan değişken ve parametreleri içermektedir: atardamar kan basıncı, kalp debisi, toplam periferik damar direnci, sempatik sinir sisteminin atardamar kan basıncına yanıtı, hücre-dışı sıvı hacmi, kan hacmi, böbrek damar direnci, böbrek kan akımı, glomerüler

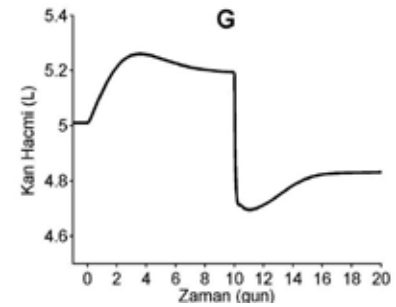
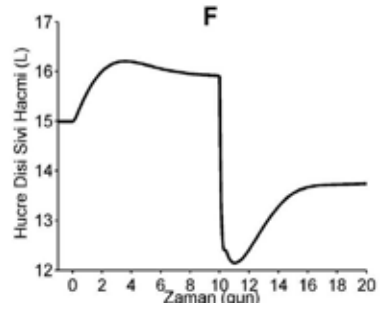
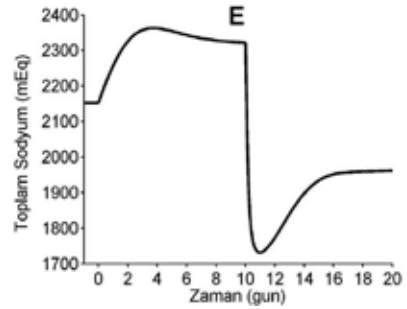
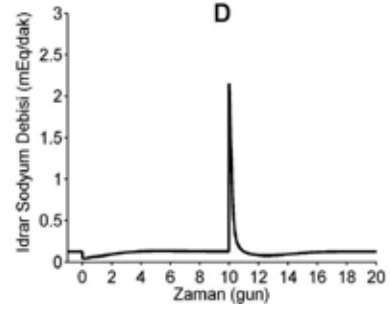
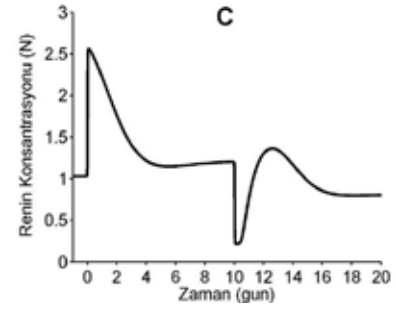
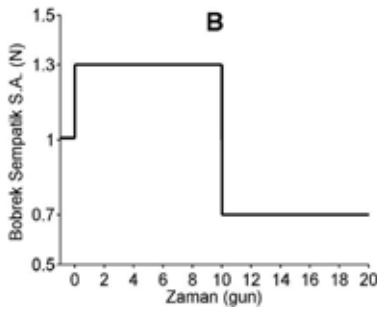
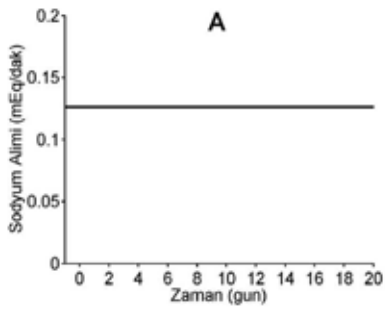
süzme hızı, tubuloglomerüler geri besleme sinyali, su alımı, böbrek tübüllerinden su geri emilimi, sodyum alımı, proksimal, distal ve toplama kanallarından sodyum geri emilimi, vücudun toplam sodyum miktarı, hücre dışı sıvı sodyum konsantrasyonu, antidiüretik hormon, atriyal natriüretik hormon, anjiotensin aldosteron hormonları salınım yıkılım ve konsantrasyonları, proksimal tübül, makula densa, distal tübül ve toplama kanalları sodyum debileri, idrarla atılan sodyum debisi, böbrek sempatik sinirinin böbrekten renin salgılanması, tübüler sodyum geri emilimi ve böbrek damar direnci üzerine olan etkisi, sağ atrium basıncı, ortalama dolaşım doluş basıncıdır. Modelin kabulleri, denklemleri, değişken ve parametreleri, modelin duyarlılık analizi ve fizyolojik verilerin toplandığı referanslar 11. kaynaktır. Model kullanılarak yapılan hipertansiyon simülasyonunda, böbrek sempatik sinir aktivitesi normal değerinden % 30 artırılmış ve 10 gün süresince bu yüksek değerde sabit tutulmuştur. Daha sonraki 10 gün ise, böbrek sempatik sinir aktivitesi normal değerinden %30 azaltılmıştır.

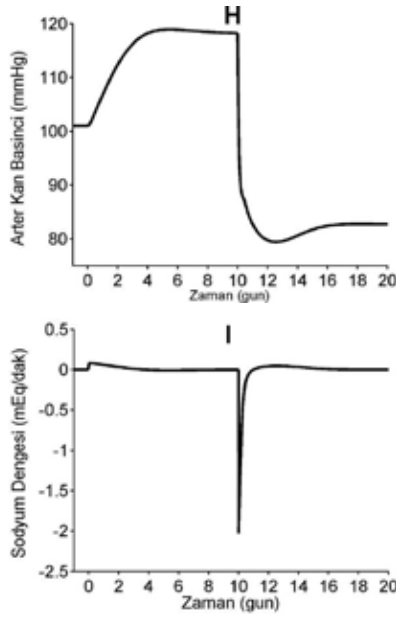
## III. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Böbrek sinirlerinin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkisini tespit etmek için yapılan kısa süreli (birkaç saat) deneysel çalışmalarda, sinir üzerine elektrod yerleştirilip, ölçüm yapılabilmekte böylece böbrek sempatik sinir aktivitesinde azalma veya artmanın etkileri doğrudan tespit edilebilmektedir. Uzun süreli (birkaç gün) çalışmalarda ise, teknik zorluklar sebebiyle genellikle sinir üzerinden ölçüm yapılmamakta, dolaylı yöntemler ile (denervasyon, refleks uyarılma vb.) böbrek sempatik sinir aktivitesinde artma/azalma meydana getirilerek etkileri gözlenmektedir. Fakat sinir üzerinden ölçüm yapılmadığı için, böbrek sempatik sinir aktivitesinde artma/azalmanın ne kadar olduğu genellikle bilinmemektedir. Tam denervasyonda, böbrek sempatik aktivitesi sıfıra inmektedir fakat denervasyon gibi bir travmanın patolojik etkileri de deney sonuçlarını muhtemelen etkilemektedir. Geliştirdiğimiz matematik model ise, böbrek sinirinin doğrudan etki ile uyarılarak veya doğrudan etki ile inhibe edilerek, uzun süreli etkilerini, model kabulleri göz önüne alınması şartı ile, analiz edebilme olanağını bize vermektedir.

Modelde tüm simülasyon süresince (20 gün), sodyum alımı normal değerinde sabit tutulmuştur (Şekil A). İlk 10 gün, böbrek sempatik sinir aktivitesi normal değerinden %30 artırılıp bu yüksek değerde değiştirilmeden tutulduğunda (Şekil B), böbrek sempatik sinir aktivitesinin doğrudan etkisi ile böbreklerden renin sekresyonu artarak, renin konsantrasyonu yükselmiş (Şekil C), gerek artmış renin konsantrasyonu gerekse, böbrek kan akımının azalması ve tübüler sodyum geri emiliminin artması ile böbreklerden itrah edilen sodyum

debisi azalmıştır (Şekil D). Azalmış olan sodyum debisi, vücutta sodyum (Şekil E), hücre dışı sıvı hacmi (Şekil F) kan hacmi (Şekil G) artışına ve sonuç olarak, yüksek arter kan basıncına sebep olmuştur (Şekil H). 10. günden sonra, böbrek sempatik sinir aktivitesi, normal değerinin % 70' ine indirilmiştir (Şekil B). Böylece, renin sekresyonu azalmış ve sonuç olarak renin konsantrasyonu azalmıştır (Şekil C). Azalmış böbrek sempatik sinir aktivitesi, renin konsantrasyonunu azaltarak, anjiotensin ve aldosteron konsantrasyonlarının azalmasına sebep olmuş, böbreklerden sodyum atılımını artırıcı yönde etki etmiş, buna ek olarak, böbrek kan akımını artırarak ve tübüler sodyum geri emilimini azaltarak, böbreklerden sodyum atılımını artırmıştır (Şekil D). Böbreklerden sodyum atılımının artması, vücut toplam sodyum miktarı (Şekil E), hücre dışı sıvı hacmi (Şekil F) ve kan hacmini azaltmış (Şekil G) böylece arter kan basıncı azalmıştır (Şekil H). Böbrek sempatik sinir aktivitesinde artış durumunda arter kan basıncının artması, böbrek sempatik sinir aktivitesinin azalması durumunda ise arter kan basıncının azalması ile, alınan ve böbrekten atılan sodyum miktarları birbirine eşit olmuştur (Şekil I). İlk 10 günlük simülasyonda, böbrek sempatik sinir aktivitesinde artış ile böbreklerden sodyum atılımının azalması, arter kan basıncının artması, hipertansiyon fizyopatolojisine benzerdir [5]. 10. günden sonraki, artmış olan böbrek sempatik sinir aktivitesi azaltıldığında, böbreklerden atılan sodyum miktarının artması, arter kan basıncının düşmesi, renal denervasyona benzerdir [12].





Şekil : Modelde, böbrek sempatik sinir aktivitesinin ilk 10 gün artırılması, daha sonraki 10 gün ise azaltılmasının sonuçları. A:Sodyum alımı. B:Böbrek sempatik sinir aktivitesi. C: Renin konsantrasyonu. D:Böbreklerden sodyum atılımı. E:Vücutta toplam sodyum miktarı. F:Hücre dışı sıvı hacmi. G: Kan hacmi. H:Atardamar kan basıncı. I:Sodyum dengesi (alınan sodyum ile atılan sodyum arasındaki fark).

Bu simülasyon sonuçları, böbrek sempatik sinir aktivitesi artışı sebebiyle, böbreklerden atılımı azalan sodyum debisini dengelemek (ağızdan alınan ve böbreklerden atılan sodyum miktarını eşitlemek) için (Şekil I) arter kan basıncı artar hipotezini desteklemektedir [5].

#### KAYNAKLAR

- [1] DiBona GF, Kopp UC. "Neural Control of Renal Function", *Physiological Reviews*. Vol.77, No.1, sayfa:75-197, 1997.
- [2] DiBona GF. "Neural Control of the Kidney", *Hypertension*,41[part 2], sayfa:621-624, 2003.
- [3] Nomura G, Takabataka T, Arai S, Uno D, Shimao M, Hattori N. "Effect of Acute Unilateral Renal Denervation on Tubular Sodium Reabsorption in the Dog", *Am. J. Physiol.*232(1), sayfa:F16-F19, 1977.
- [4] DiBona GF. "Neural Control of the Kidney: Functionally Sympathetic Nerve Fibers", *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.*, 279, sayfa: R1517-R1524, 2000.
- [5] DiBona GF. "Sympathetic Nervous System and the Kidney in Hypertension", *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 11, sayfa:197-200, 2002.
- [6] Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, Anderson W, Lambert G. "Assessment of Human Sympathetic Nervous System Activity from Measurements of Norepinephrine Turnover", *Hypertension*, vol. 11, No. 1, sayfa:3-20, 1988.
- [7] Liang B, Liang Y, Li R, Gu N. 2. "Effect of Renal Denervation on Long-Term Outcomes in Patients with Resistant Hypertension", *Cardiovascular Diabetology*, 20:117, sayfa:1-5, 2021.
- [8] Fisher JP, Paton JFR. "The Sympathetic Nervous System and Blood Pressure in Humans: Implications for Hypertension", *Journal of Human Hypertension*, 26, sayfa: 463-475, 2012.
- [9] Choi KH, Choi SH. "Current Status and Future Perspectives of Renal Denervation", *Korean Circ J*, 51 (9):e88, sayfa:1-16, 2021.
- [10] Azizi M, Steichen O, Frank M, Babrie G, Plovoin PF, Sapoval M. "Catheter -Based Radiofrequency Renal Nerve Ablation in Patients with Resistant Hypertension", *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 43, sayfa: 293-299, 2012.
- [11] Karaaslan F, Denizhan Y, Hester RL. 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: sayfa R234-R247, 2014.
- [12] Schlaich MP, Hering D, Sobotka P, Krum H, Lambert GW, Lambert E, Esler MD. "Effects of Renal Denervation on Sympathetic Activation, Blood Pressure and Glucose Metabolism in Patients with Resistant Hypertension", *Frontiers in Physiology*,3, article 10, sayfa:1-7, 2012.