

T.C.
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**L-NAME HİPERTANSİF SIÇANLARDA NARİNGİN'İN APELİN VE NRF-2
EKSPRESYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Mustafa DÜNDAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Tuba PARLAK AK

TUNCELİ-2024

T.C.
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**L-NAME HİPERTANSİF SIÇANLARDA NARİNGİN'İN APELİN VE NRF-2
EKSPRESYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Mustafa DÜNDAR
(200010001)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Tuba PARLAK AK

TUNCELİ-2024

T.C.
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**L-NAME HİPERTANSİYF SIÇANLARDA NARİNGİN'İN APELİN VE NRF-2
EKSPRESYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Mustafa DÜNDAR
YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

Bu tez 25/ 01/ 2024 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

İmza

Doç. Dr. Burcu GÜL
(Fırat Üniversitesi)

BAŞKAN

İmza

Doç. Dr. Tuba PARLAK AK
(Munzur Üniversitesi)

DANIŞMAN

İmza

Doç. Dr. Ebru İfakat ÖZCAN
(Munzur Üniversitesi)

ÜYE

Bu tez, Enstitümüz Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Doç. Dr. Murat KORUNUR
Enstitü Müdürü
İmza ve Mühür

Bu çalışma, Munzur Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: YLMUB021-35

NOT: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı "Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu"ndaki hükümlere tabidir.

25/01/2024

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

İmza
Mustafa DÜNDAR

Danışman
Doç. Dr. Tuba PARLAK AK

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamın yürütülmesindeki samimi rehberliği ve özverisi sayesinde desteğini hep hissettiğim saygıdeğer hocam Sayın Doç. Dr. Tuba PARLAK AK'a bu zorlu yolculuk boyunca hiçbir zaman yalnız hissettirmedeği için katkılarından dolayı içten teşekkürlerimi ifade etmek isterim.

Laboratuvar analizlerinin yapılması için sağladıkları imkânlardan ötürü Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mine YAMAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, tez çalışmamıza maddi destek sağlayan Munzur Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her alanında olduğu gibi, bu zorlu yolda da yanımda olan, cesaret veren ve motivasyonumu artıran kıymetli babam Tahsin DÜNDAR'a ve annem Nesibe DÜNDAR'a özel bir teşekkür ve minnet borçluyum. Sizin sevginiz ve desteğiniz olmadan başaramazdım.

Tez sürecinde emeği geçen, destek olan ve katkıda bulunan herkese şükranlarımı ifade eder, teşekkürlerimi sunarım.

Mustafa DÜNDAR
TUNCELİ-2024

İÇİNDEKİLER

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
TABLolar LİSTESİ	VI
RESİMLER LİSTESİ	VII
SEMBOLLER LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ	IX
ÖZET	XI
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hipertansiyon	4
2.1.1. Hipertansiyon yönetimi ve sınıflandırılması	5
2.1.2. Hipertansiyon fenotipleri.....	6
2.1.2.1. Sürekli hipertansiyon ve gerçek normotansiyon	6
2.1.2.2. Maskeli hipertansiyon	7
2.1.2.3. Beyaz önlük hipertansiyonu	7
2.1.2.4. Hedef organ tutulumu ile gerçekleşen hipertansiyon	7
2.1.2.5. İzole sistolik hipertansiyon.....	8
2.1.2.6. İzole diyastolik hipertansiyon.....	8
2.1.3. Hipertansiyon patogenezi	8
2.1.3.1. Primer hipertansiyon	9
2.1.3.1.1. Genetik faktörler.....	9
2.1.3.1.2. Çevresel ve yaşam tarzı faktörleri	9
2.1.3.1.3. Nöroendokrin düzenleme	10
2.1.3.1.3.1. Sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonu	10
2.1.3.1.3.2. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) bozukluğu	10
2.1.3.1.3.3. Katekolaminler	11
2.1.3.1.3.4. Endotelin.....	11
2.1.3.1.3.5. Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP)	12
2.1.3.1.3.6. Vazopressin	12
2.1.3.1.3.7. İnsülin direnci.....	13
2.1.3.1.4. Renal mekanizmalar	13
2.1.3.1.5. Endotel disfonksiyonu	14
2.1.3.2. Sekonder hipertansiyon	14
2.1.3.2.1. Renal nedenler	15
2.1.3.2.1.1. Renal parenkim hastalıkları	15
2.1.3.2.1.2. Renovasküler hastalıklar	15
2.1.3.2.2. Endokrin nedenler.....	16
2.1.3.2.3. Vasküler nedenler	18
2.1.3.2.4. Kalıtsal nedenler	20
2.1.4. Hipertansiyonda deneysel hayvan modelleri.....	21
2.1.4.1. Farmakolojik olarak indüklenmiş modeller.....	22

2.1.4.1.1. NG-nitro-L-arjinin-metil ester (L-NAME)	22
2.1.5. Hipertansiyonda nitrik oksit (NO) ve serbest radikaller.....	23
2.1.6. Renal oksidatif stres ve hipertansiyon	27
2.2. Flavonoidler	30
2.2.1. Naringin	32
2.2.1.1. Naringin'in hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarına etkisi	33
2.3. Sitokinler	34
2.3.1. Sitokinler ve kan basıncı.....	35
2.4. Apelin	36
2.4.1. Apelin'in kan basıncı ve böbrek fonksiyonu üzerine etkileri.....	37
2.5. Nükleer Faktör Eritroid 2-İlişkili Faktör 2 (Nrf-2)	40
3. MATERYAL VE METOT	42
3.1. Deney Hayvanı	42
3.2. Kimyasallar.....	42
3.3. Çalışma Düzeni	42
3.4. Kan Basıncının Ölçülmesi	43
3.5. Doku Örneklerinin Toplanması	44
3.6. Histopatolojik Değerlendirme	44
3.7. İmmünohistokimyasal Boyama	45
3.8. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	48
4.1. Canlı Ağırlık Bulguları.....	48
4.2. Ortalama Sistolik Kan Basıncı Bulguları	48
4.3. Histopatolojik Bulgular	48
4.4. İmmünohistokimyasal Bulgular	53
4.4.1. APLNR ekspresyonu	53
4.4.2. Nrf-2 ekspresyonu	56
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
6. KAYNAKLAR.....	68
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Memelilerde NO sentezi	23
Şekil 2.2. NO sentezinde görev alan NOS enzimleri	24
Şekil 2.3. Naringin'in kimyasal yapısı	32
Şekil 2.4. Apelin ve Elabela zincir yapısı	36
Şekil 4.1. Kontrol grubu böbrek dokusunda normal histolojik görünüm.	50
Şekil 4.2. NAR grubu böbrek dokusunda normal histolojik görünüm.....	50
Şekil 4.3. L-NAME grubu böbrek dokusunda histopatolojik değişiklikler.	51
Şekil 4.4. L-NAME grubu böbrek dokusunda histopatolojik değişiklikler	51
Şekil 4.5. L-NAME grubu böbrek dokusunda histopatolojik değişiklikler	52
Şekil 4.6. L-NAME+NAR grubu böbrek dokusunda hafıflemiş histopatolojik değişiklikler. .	52
Şekil 4.7. Kontrol grubu böbrek dokusunda APLNR immünoreaktivitesi	54
Şekil 4.8. NAR grubu böbrek dokusunda APLNR immünoreaktivitesi	54
Şekil 4.9. L-NAME grubu böbrek dokusunda APLNR immünoreaktivitesi	55
Şekil 4.10. L-NAME+NAR grubu böbrek dokusunda APLNR immünoreaktivitesi	55
Şekil 4.11. Negatif kontrol böbrek dokusu.....	56
Şekil 4.12. Kontrol grubu böbrek dokusunda Nrf-2 immünoreaktivitesi	57
Şekil 4.13. NAR grubu böbrek dokusunda Nrf-2 immünoreaktivitesi	58
Şekil 4.14. L-NAME grubu böbrek dokusunda Nrf-2 immünoreaktivitesi	58
Şekil 4.15. L-NAME+NAR grubu böbrek dokusunda Nrf-2 immünoreaktivitesi.....	59
Şekil 4.16. Negatif kontrol böbrek dokusu.....	59

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. 2019 Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu hipertansiyon sınıflandırılması.....	6
Tablo 2.2. Sekonder hipertansiyonda endokrin nedenler.....	17
Tablo 2.3. Sekonder hipertansiyonda vasküler nedenler	19
Tablo 2.4. Kimyasal yapılarına göre flavonoidlerin sınıflandırılması	31
Tablo 3.1. % 10'luk tamponlu nötral formalin solüsyonunun hazırlanması	45
Tablo 4.1. Çalışma gruplarına ait ortalama sistolik kan basıncı (SKB) değerleri	48
Tablo 4.2. L-NAME indüklü hipertansiyonda böbrek dokusundaki histopatolojik değişiklikler üzerine Naringin'in etkisinin skorlanması	49
Tablo 4.3. L-NAME indüklü hipertansiyonda böbrek dokusundaki APLNR immünoreaktivitesi üzerine Naringin'in etkisinin skorlanması	53
Tablo 4.4. L-NAME indüklü hipertansiyonda böbrek dokusundaki Nrf-2 immünoreaktivitesi üzerine Naringin'in etkisinin skorlanması	57

RESİMLER LİSTESİ

Resim 3.1. Sıçanların çalışma gruplarına ayrılması.....	43
Resim 3.2. Sıçanların kuyruk veninden non-invaziv kan basıncı ölçümü	44



SEMBOLLER LİSTESİ

μm	: Mikrometre
$^{\circ}\text{C}$	: Derece santigrat
%	: Yüzde
p	: Anlamlılık
pH	: Tampon çözelti
g	: Gram
pg	: Pikogram
mL	: Mililitre
>	: Büyük
<	: Küçük
$\leq$	: Küçük eşit
$\geq$	: Büyük eşit
$\pm$	: Yaklaşık olarak

KISALTMALAR LİSTESİ

(HO)-1	: Oksijenaz
8-OHdG	: 8-hidroksi-2'-Deoksiguanozin
ACC	: Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADH	: Antidiüretik Hormon
AGE/RAGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri/İleri Glikasyon Son Ürünleri İçin Reseptör
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
Akt	: Protein Kinaz B
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
APJ	: Apelin Reseptör
APLNR	: Apelin Reseptörü
AT1	: Anjiyotensin 1
AT2	: Anjiyotensin 2
AVV	: Anca İlişkili Vaskülit
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
C(PLC)	: Fosfolipaz C
CAT	: Katalaz
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
ENaC	: Epitel Sodyum Kanalı
eNOS	: Endotel Nitrik Oksit Sentaz
ESH	: Avrupa Hipertansiyon Derneği
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
FATP1	: Yağ Asidi Taşıma Proteini 1
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi
GPCR	: G-Proteine-Bağlı Reseptör
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
HT	: Hipertansiyon
IL-17	: İnterlökin 17
IL-1β	: İnterlökin-1 Beta
IL-6	: İnterlökin-6
INF-γ	: İnterferon Gama
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
L-NAME	: L-Nitro-L-Arjinin-Metil Ester
LPS	: Lipopolisakkarit
LRV	: Sol Renal Ven
M1	: Makrofaj-1
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MÜDAM	: Munzur Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi
MÜHADYEK	: Munzur Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NAR	: Naringin
NCP	: Fındıkkıran Hastalığı/Fenomeni
NF- κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NHE3	: Sodium–Hydrogen Antiporter 3
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NOX	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz
Nrf-2	: Nükleer Faktör Eritroid 2-İlişkili Faktör 2
p⁵³	: Tümör protein 53
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PI3K	: Fosfatidilinozitol 3-Kinaz
PKC	: Protein Kinaz C
PKG	: Protein Kinaz G
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RVH	: Renovasküler Hastalık
sCG	: Çözünür Guanilaz Siklaz
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SSS	: Sempatik Sinir Sistemi
TA	: Takayasu Arteriti
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-Alfa

ÖZET

Bu çalışma, NG-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ile oluşturulan deneysel hipertansiyon modelinde Naringin'in Apelin ve Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nrf-2) ekspresyonları üzerine etkisinin araştırılmasını amaçlamıştır.

Araştırmada, 28 adet erişkin Spraque-Dawley cinsi erkek sıçan her grupta 7'şer adet olmak üzere rastgele seçilip toplam 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna; 14 gün boyunca günlük 0.5 ml zeytinyağı oral gavajla verildi. L-NAME grubuna; 14 gün boyunca günlük 40 mg/kg/BW dozunda L-NAME zeytinyağı ile birlikte oral gavajla verildi. L-NAME+NAR grubuna; 14 gün boyunca günlük 40 mg/kg/BW dozunda L-NAME ve akabinde 80 mg/kg/BW dozunda Naringin (NAR) zeytinyağı ile birlikte oral gavajla verildi. NAR grubuna; 14 gün boyunca günlük 80 mg/kg/BW dozunda Naringin zeytinyağı ile birlikte oral gavajla uygulandı.

Tüm sıçanların çalışmanın 0., 7. ve 14. günlerinde ölçülen kan basıncı değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlendi ($p<0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında L-NAME grubu sıçanların sistolik kan basıncı (SKB) değerlerinde anlamlı bir artış olduğu ($p<0.05$) tespit edildi. L-NAME grubuna kıyasla L-NAME+NAR grubunda ise SKB değerlerinde anlamlı bir azalış olduğu ($p<0.05$) belirlendi. Kontrol grubuna kıyasla L-NAME grubu sıçanlara ait böbrek dokularında belirgin histopatolojik değişiklikler tespit edilirken, L-NAME grubuna kıyasla L-NAME+NAR grubunda bu değişikliklerin hafiflediği belirlendi. Kontrol grubuna kıyasla L-NAME grubu sıçanlara ait böbrek dokusunda azalmış Apelin reseptörü (APLNR) ve Nrf-2 immünoreaktivitesi saptanırken ($p<0.05$), L-NAME grubuna kıyasla L-NAME+NAR grubunda artmış APLNR ve Nrf-2 immünoreaktivitesi dikkati çekti ($p<0.05$).

Sonuç olarak, Naringin'in deneysel hipertansiyon modelinde APLNR ve Nrf-2 immünoreaktiviteleri üzerine düzenleyici etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, naringin, apelin, Nrf-2, sıçan

ABSTRACT

Effect of Naringin on Apelin and Nrf-2 Expressions in L-NAME Hypertensive Rats

This study aimed to investigate the effect of Naringin on Apelin and Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf-2) expressions in the experimental hypertension model created with NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME).

In the study, 28 adult Sprague-Dawley male rats were randomly selected, 7 in each group, and divided into a total of 4 groups. Control group; 0.5 ml of olive oil was given daily by oral gavage for 14 days. L-NAME group; L-NAME was given by oral gavage together with olive oil at a daily dose of 40 mg/kg/BW for 14 days. L-NAME+NAR group; L-NAME at a daily dose of 40 mg/kg/BW and then Naringin (NAR) at a dose of 80 mg/kg/BW were given by oral gavage together with olive oil for 14 days. NAR group; Naringin was administered by oral gavage together with olive oil at a daily dose of 80 mg/kg/BW for 14 days.

A statistically significant difference was observed between the groups in terms of blood pressure values of all rats measured on the 0th, 7th and 14th days of the study ($p < 0.05$). It was determined that there was a significant increase ($p < 0.05$) in the systolic blood pressure (SBP) values of the L-NAME group rats compared to the control group. It was determined that there was a significant decrease in SBP values in the L-NAME+NAR group compared to the L-NAME group ($p < 0.05$). While significant histopathological changes were detected in the kidney tissues of L-NAME group rats compared to the control group, these changes were found to be attenuated in the L-NAME+NAR group compared to the L-NAME group. While decreased Apelin receptor (APLNR) and Nrf-2 immunoreactivity was detected in the kidney tissue of L-NAME group rats compared to the control group ($p < 0.05$), increased APLNR and Nrf-2 immunoreactivity was noted in the L-NAME+NAR group compared to the L-NAME group ($p < 0.05$).

As a result, it was concluded that Naringin had regulatory effects on Apelin and Nrf-2 immunoreactivities in the experimental hypertension model.

Keywords: Hypertension, naringin, apelin, Nrf-2, rat

1. GİRİŞ

Yaygın bir kardiyovasküler hastalık olan hipertansiyon, morbidite ve mortalite oranlarındaki payı giderek artan ciddi bir küresel sağlık sorunu olarak bilinmektedir (URL-1, 2023). Hipertansiyon patofizyolojisinin temelini kalp, damarlar, böbrekler, beyin ve bağışıklık hücrelerini içeren çoklu düzenleyici sistemler oluşturur ki; oksidatif stres, tüm bu unsurları bir araya getiren birleştirici faktör olarak kabul edilmektedir (Touyz, 2022). Dünya çapında 30-79 yaş arası yetişkinlerin üçte ikisini etkileyen hipertansiyonda, bireylerin yarısının durumlarından habersiz olduğu tahmin edilmektedir (Mancia ve ark., 2023).

Terapötik müdahalelerdeki gelişmelere rağmen hipertansiyonun multifaktöryel doğası, oksidatif stres ve inflamasyon gibi faktörlerin de eklenmesi bu hastalığın karmaşıklığını arttırarak yeni tedavi metodlarının araştırılmasına devam edilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu karmaşıklığa ışık tutmak adına bazı deneysel modeller oluşturulmuştur. Öne çıkan modellerden bir nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olan NG-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME)'in uygulanması, kontrollü hipertansif ortam oluşturarak araştırmacıların karmaşık moleküler tepkileri incelemesine olanak tanımaktadır. Nitrik oksit (NO) homeostazisindeki bu bozulma, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmakta ve yüksek kan basıncına verilen moleküler tepkilerin anlaşılması adına önemli bilgiler sağlamaktadır (Hermann ve ark., 2006; Silva ve ark., 2021).

Potansiyel etkileri açısından, meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan flavonoidlerin güçlü biyoyararlılıkları bulunmaktadır. İkincil metabolitler olarak görev alan flavonoidler bitkilerde pigmentasyon ve tohum çimlenmesi gibi birçok alanda biyolojik aktivite göstermektedir (Griesbach, 2005). Ancak asıl dikkat çekici unsur bu ajanların insan sağlığı üzerine olan etkileridir. Kardiyodiyovasküler hastalıklar, insülin direnci, diyabet, obezite, kanser, böbrek ve diğer organ hasarları gibi birçok rahatsızlıkta bu ajanların hastalık riskini azalttığı ya da ortadan kaldırdığı gözlenmiştir (Vargas ve ark., 2018; Ballard ve Maróstica, 2019). Bu ajanlardan biri olan ve turuncgillerde bol miktarda bulunan Naringin, antioksidan ve anti-inflamatuar özelliğinden dolayı araştırmalarda bir adım öne çıkmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda kardiyovasküler faydalarla ilişkilendirilmiş olup, Naringin takviyesinin ardından hipertansif hayvan modellerinde oksidatif stresi hafiflettiği, kan basıncını düşürdüğü ve böbrek hasarını azattığı bildirilmiştir (Mulvihill ve Huff, 2010; Oyagbemi ve ark., 2020).

Yüksek kan basıncıyla karakterize edilen hipertansiyon patogenezinde reaktif oksijen türleri (ROS), NO ve sitokinlerin de önemli bir yeri bulunmaktadır. Sitokinler, ROS ve NO ile kompleks bir etkileşim ağı içindedirler ve bu üç grup birbirleriyle çeşitli yollarla etkileşime girebilmektedirler, bu da hücrel yanıtları modüle eden önemli bir düzenleme mekanizması oluşturmaktadır. Sitokin sinyal düzensizliği ile tanımlanan kronik inflamasyon, organ ve doku hasarı ile hipertansiyonun başlangıcı ve ilerlemesi arasındaki karmaşık etkileşimin arka planını oluşturmaktadır. Birçok sitokin inflamatuvar yanıt üzerinde güçlü etkilere sahiptir ve etkileri uzun sürdüğü takdirde hayati organlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilecek bir dizi olayı indüklemektedir. İnflamasyon yanıtı ile ilgili yapılan çalışmalar interlökinler (IL) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) üzerine yoğunlaşsa da diğer sitokinlerin de bu karmaşık yanıt üzerine etkisi olduğu bilinmektedir (Strieter ve ark., 1993; Floege ve ark., 2012; Loperena ve Harrison, 2017; Dinarello, 2018). Sitokinlerin bu etkileri, ağlar veya kaskadlar halinde hareket etmesi ile daha da karmaşık hale gelmektedir. İşlevlerinin birbiriyle bağlantılı geniş bir protein sistemi, sitokin ağı ve bunların sinyal kaskadlarına dayalı olması onları oldukça hassas ve değişken hale getirmektedir, bu da koruyucu özelliklerinin yanı sıra zarar verici tepkileri de başlatabilmelerine olanak sağlamaktadır (Biron ve Tarrio, 2015).

Sitokinlerin hem otokrin hem de parakrin etkilere sahip olması onları karmaşık hale getiren etkenler arasında yer almaktadır. Bu özellik, sitokinlere geniş biyolojik aktivite sergileme, hücrel ve sistemik düzeyde çok yönlü bir rol oynama olanağı sağlamaktadır (O'Shea ve ark., 2019). Sitokinler işlev, kaynak ve yapı gibi çeşitli kriterlere göre adlandırılıp sınıflandırılabilir. Bu durum, sitokin biyolojisinin moleküler biyoloji, biyokimya ve immünoloji gibi farklı disiplinlerden elde edilen bilgi birikimi tarafından şekillendirilen dinamik bir araştırma alanı olmasından kaynaklanmaktadır (Whiteside, 2007; Chauhan ve ark., 2021). Bu karmaşık etkileşim ağına ek olarak, Apelin ve Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nrf-2) yolağının rolü hipertansiyonun patogenezindeki çok önemli faktörler arasında yer almaktadır (Antushevich ve Wójcik, 2018; Petsouki ve ark., 2022). Reseptörü APJ için endojen bir ligand olarak bilinen Apelin, kan basıncını önemli ölçüde düzenlemektedir. Apelin'in damar genişletici etkileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ile etkileşimi ve endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi, hipertansiyon üzerindeki etkilerinin belirlenmesinde kritik faktörlerdir ve bazı hipertansif durumlar Apelin-APJ sisteminin düzensizliği ile açıklanmaktadır (Song ve ark., 2022). Çeşitli fizyolojik rollere sahip olan

Apelin, APJ reseptörü ile etkileşimi yoluyla böbrek fonksiyonunu da önemli ölçüde etkilemektedir. Temel etkilerinden biri olan vazodilatör etkisi böbreklere kadar ulaşarak renal vazodilatasyonu tetiklemekte ve glomerüler hemodinamiği düzenleyerek verimli filtrasyon için optimal kan akışına katkıda bulunmaktadır (Chapman ve ark., 2021). Ayrıca böbreklerdeki oksidatif stresi azaltarak renal hasardan korurken (Wang ve ark., 2021) RAAS'ı etkileyerek kan basıncının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu etkileşim kan akışında ve sodyum atılımında dengenin korunmasına yardımcı olarak kan basıncı homeostazisine katkıda bulunmaktadır (Ayari ve Chraibi, 2022).

Apelin'in vasküler fonksiyon üzerindeki etkisi, hipertansiyona katkıda bulunan karmaşık ağa başka bir katman daha eklerken ayrıca Nrf-2 yolağının rolü de vurgulanmalıdır. Hücrel antioksidan tepkisini düzenleyen ve oksidatif stresle mücadelede çok önemli bir rol oynayarak hücrel homeostazın korunmasına katkıda bulunan Nrf-2 (Petsouki ve ark., 2022) yolağının hipertansiyon ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerini anlamak terapötik müdahalelerin geliştirilmesi için oldukça önem arz etmektedir.

Bu çalışma, sıçanlarda L-NAME'in neden olduğu hipertansiyon modelinde Naringin'in böbrek dokusundaki Apelin ve Nrf-2 ekspresyonları üzerine etkilerini araştırmayı amaçlayarak bu unsurlar arasında anlamlı bir bağlantı kurmayı hedeflemektedir. Hipertansiyona neden olan moleküler mekanizmalara dair bilgiler sunmayı ve potansiyel tedavi yollarını keşfetmeyi amaçlayan bu tez çalışması ile ileride gerçekleştirilecek deneysel ve klinik araştırmalara katkı sağlanması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

Dolaşımdaki kanın atardamar, toplardamar ve kalp odacıklarının duvarlarına uyguladığı kuvvete kan basıncı adı verilmektedir. Kalbin vücudun geri kalan dolaşım sistemine kan pompalarken oluşturduğu bu basınç hayati fizyolojik bir parametredir. Kan dolaşımındaki dengenin korunması vücudun yaşamsal fonksiyonlarının devamı için vazgeçilmez unsurların başında gelmektedir. Vücut homeostazının korunması ve madde alış-verişinin düzgün gerçekleşebilmesi için kalp tarafından pompalanan kanın atardamar duvarında (arter) belirli bir itme kuvvet aralığına sahip olması gerekmektedir (Hall ve Hall, 2020). Hipertansiyon ise bu itme kuvvetinin yani kan basıncının sürekli olarak normal düzeylerin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır ve hipertansiyonun sınıflandırılması normalden hipertansif krize kadar değişen aşamaları içermektedir. Kan basıncındaki bu dengesizlik insan sağlığı üzerinde farklı boyutlarda çeşitli etkilere sahiptir (Lawes ve ark., 2004).

Hipertansiyon görülme sıklığı bakımından dünyada ilk sıralarda yer alan, prevalansı yaş ile doğru oranda artan ciddi kronik bir rahatsızlıktır. Günümüzün gelişmiş sağlık olanaklarına rağmen hipertansiyon ve kardiyovasküler rahatsızlıklara karşı hızlı tepki verilmesinde hala bazı güçlükler bulunabilmektedir. Bununla birlikte hipertansiyon önlenebilir ve tedavi edilebilir bir rahatsızlık olarak bilinmektedir. Alkol ve sigara kısıtlaması, doğru beslenme, günlük tuz tüketiminin sınırlandırılması, etkili stres yönetimi ve daha hareketli gündelik yaşam stilinin benimsenmesi gibi kişinin yaşam tarzındaki minimal değişimler bile hipertansiyonun seyrini önemli ölçüde değiştirebilmektedir. Ancak hipertansiyonun yaşam tarzındaki değişikliklerle kontrol altına alınabilmesinin yanı sıra hastalığın yavaş seyri ve semptomların kişinin günlük yaşamını ileri düzeyde etkilememesi insanların bu hastalığı göz ardı edebilmelerine neden olmaktadır. Dolayısıyla tedavide yaşanan bu gecikme kalp, böbrek ve beyin gibi hayati öneme sahip organları büyük ölçüde etkileyerek çoklu organ hasarı, yeti kaybı, bilişsel bozukluk ve demans gibi rahatsızlıkların yanında ölüme varan sonuçlar doğurabilmektedir (Forouzanfar ve ark., 2016; Iadecola ve ark., 2016; Aydoğdu ve ark., 2019).

2.1.1. Hipertansiyon yönetimi ve sınıflandırılması

Hipertansiyon veya yüksek tansiyon, kalp hastalığı, felç ve böbrek hasarı gibi komplikasyonları önlemek için dikkatli tedavi gerektiren yaygın bir tıbbi durumdur ve yönetimi dolaylı olarak bu rahatsızlıkların da yönetilmesi anlamına gelmektedir (Kokubo ve Iwashima, 2015). Hipertansiyon yönetimi, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve bireyler arasındaki işbirliğine dayandığından kişiler yaşam tarzı değişikliklerini, düzenli kan basıncı ölçümü ve gerektiğinde ilaç tedavisini birleştiren bütünsel bir yaklaşımı benimseyerek, hipertansiyonu etkili bir şekilde kontrol edebilir ve komplikasyon riskini azaltabilirler. Sürekli destek, eğitim ve sağlıklı alışkanlıklara uzun vadeli bağlılık, başarılı hipertansiyon yönetiminin temel bileşenleridir (Nguyen ve ark., 2010). Bu doğrultuda hipertansiyon yönetiminde en son kanıtlara dayalı önerileri içeren klinik uygulama kılavuzlarının da büyük önemi bulunmaktadır (Nugroho ve ark., 2022). Dünya'nın farklı yerlerinde hemen hemen her kuruluşun ya da organizasyonun bir hipertansiyon kılavuzu yer almaktadır. Dünya çapında klinik kullanım için kabul edilen ana kılavuzlar, Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) ortak Amerikan kılavuzları ve Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin (ESH) ortak Avrupa kılavuzlarıdır (Whelton ve ark., 2018; Ali ve Bakris, 2019; Mancieve ark., 2023). Ülkemizde ise farklı dernek ve kuruluşların temelde tanımı ve genel çerçevesi aynı kalmakla birlikte sahip oldukları bilimsel birikim ve hassasiyetlere bağlı olarak yayınladıkları hipertansiyon kılavuzları bulunmaktadır. Türk Kardiyoloji Derneği (TKD) hipertansiyonun yönetiminde kalp sağlığı ekseninde daha hassasken, Türk Toraks Derneği (TTD) hipertansiyonda göğüs ve solunum hastalıkları konusunda hassasiyetler taşımaktadır. Ancak 2019'da geniş katılımı ile gerçekleşen Türk Hipertansiyon Uzlaşısı Raporu yayınlanmış ve katılımcı derneklerin ortak çalışmasıyla ortak bir rapor ortaya çıkmıştır (Aydoğdu ve ark., 2019; Böcek Aker ve ark., 2020; Okumus, 2020).

Kan basıncı önce kasılma basıncı (sistolik basınç) yani kanın kaplıten pompalandığında damar duvarına yaptığı basınç ve gevşeme basıncı (diyastolik basınç) yani kalbin gevşeme durumundaki basıncı olarak iki değer şeklinde yazılmaktadır (Cooper, 2016). Hipertansiyon sınıflandırması minor farklar dışında genelde benzer şekilde sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.1). Tekrarlanan ölçümlerde, yetişkinlerde (>18 yaş) standart (ofis) ölçüm ile sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı (DKB) ≥ 90 mmHg seviyelerinde olması

hipertansiyon varlığını işaret etmektedir. 120/80 mmHg'nın altındaki kan basıncı (KB) değerleri normal olarak kabul edilirken SKB'nın 120-129 mmHg ve DKB'nın 80-89 mmHg seviyeleri de yüksek kan basıncı kategorisinde değerlendirilmektedir (Aydoğdu ve ark., 2019).

Tablo 2.1. 2019 Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu kan basıncı düzeylerine göre hipertansiyon sınıflandırması (HT: Hipertansiyon, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı) (Aydoğdu ve ark., 2019).

Kan Basıncına Göre Hipertansiyon Sınıflandırması			
	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış	120-139	ve/veya	80-89
HT	≥140	ve/veya	≥90
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	ve/veya	≥100

2.1.2. Hipertansiyon fenotipleri

Hipertansiyon çeşitli fenotipler sergilemekte ve bu fenotipler altta yatan faktörlerle karakterize edilmektedir. Hipertansiyon fenotiplerindeki nüansları anlamak, hipertansiyonla ilişkili gözlemlenebilir özellikleri, kan basıncı düzenlerindeki değişiklikleri ve tedaviye verilen yanıtları anlamak için çok önemlidir. Ayrıca bu anlayış, hipertansiyonda daha etkili tedavi stratejileri geliştirmek ve yeni yaklaşımların önemini kavramak açısından oldukça gereklidir (Burnier ve Wuerzner, 2015).

2.1.2.1. Sürekli hipertansiyon ve gerçek normotansiyon

Sürekli hipertansiyon hem ofis hem de ofis dışı ortamlarda sürekli yüksek kan basıncı ile tanımlanan, tedavi gören ve tedavi görmeyen bireyleri içermektedir. Bu fenotip, yüksek kan basıncı düzeylerini tutarlı bir şekilde koruyan bireylerin tanınması, dikkatli izleme ve uygun yönetim ihtiyacını vurgulamaktadır. Öte yandan gerçek normotansiyon ise tedavi durumundan bağımsız olarak hem ofis hem de ofis dışı ölçümlerde kan basıncı normal olan

bireyleri belirtmektedir ve gerçek normotansiyon daha düşük kardiyovasküler mortalite riskiyle ilişkili olduğundan ayırt edilmesi çok önemlidir. Bu fenotipler arasındaki ayırım, bireyin kan basıncı profilinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması için hem ofis hem de ofis dışı ölçümlerinin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır (Mancia ve Verdecchia, 2015).

2.1.2.2. Maskeli hipertansiyon

Genel popülasyonda % 10-15 arasında bir prevalansa sahip olan maskeli hipertansiyon, tıbbi ortamda normal kan basıncı olarak tanımlanan ancak ambulatuar kan basıncı ölçümlerinde yüksek seyrettiği durumu ifade etmektedir. Hipertansiyonun bu gizli türü, rutin tıbbi ziyaretler sırasında fark edilmeyebilir ve genellikle bu duruma sahip olan bireyler, hedef organ hasarı ve sürekli hipertansiyonu olan bireylerden çok da farklı olmayan bir kardiyovasküler prognoza sahiptir (Pierdomenico ve Cuccurullo, 2011).

2.1.2.3. Beyaz önlük hipertansiyonu

Özellikle tıbbi bir ofiste veya klinik ortamda ölçülen kan basıncının yüksek olduğu, ancak hastanın kendi evinde veya başka bir ortamda yapılan kan basıncı ölçümlerinde normal sonuçlar elde ettiği bir durum olarak tanımlanmaktadır. Hastanın klinik ortamın neden olduğu stres veya uyanıklığa verdiği fizyolojik tepkiden etkilendiğine inanılan bu fenomene sahip kişiler daha yüksek glukoz düzensizliği prevalansı, artan sol ventriküler kitle indeksi ve gelecekte diyabet ve hipertansiyon riski nedeniyle artan kardiyovasküler risk altında bulunmaktadır (Martin ve McGrath, 2014).

2.1.2.4. Hedef organ tutulumu ile gerçekleşen hipertansiyon

Yüksek kan basıncının vücuttaki belirli organlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu tıbbi bir durum olarak tanımlanmaktadır. Bu fenomende uzun süreli ve kontrolsüz hipertansiyon, genellikle kalp, böbrekler, beyin, göz ve kan damarları gibi hedef organlar olarak adlandırılan çeşitli organlarda hasara ve işlev bozukluğuna yol açarak komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Hipertansiyonun izlenmesi ve

yönetilmesi, hedef organlar üzerindeki etkiyi önlemek veya azaltmak için çok önem arz etmektedir (Frohlich, 2004).

2.1.2.5. İzole sistolik hipertansiyon

Yetişkinlerde kalbin dinlenme fazı sırasında diyastolik basıncın normal aralıkta olduğu ancak kan basıncının, özellikle sistolik basınçta, normal sınırların üzerine çıktığı yaygın bir tıbbi durumu temsil etmektedir. Bu durum genellikle yaşlanma süreciyle ilişkilidir ve özellikle 60 yaş ve üzeri bireylerde uzun süreli hipertansiyonun bir sonucu olarak veya önceden normotansif bireylerde arteriyel sertlik artışına bağlı olarak gelişebilmektedir. Prevalansı % 9.4 olan bu durumun klinik etkileri, hedef organlarda hasar ve işlevsel bozulmaya katkıda bulunabilmektedir (Bavishi ve ark., 2016).

2.1.2.6. İzole diyastolik hipertansiyon

İzole diyastolik hipertansiyon, kalbin dinlenme aşamasındaki basıncı temsil eden DKB'nın yüksek olduğu ancak SKB'nın normal olduğu bir durum olarak tanımlanmaktadır. Genel yetişkin popülasyonda prevalansı % 2.5-7 arasında değişen bu fenotip 30-39 yaşları arasında zirveye ulaşmaktadır (Romero ve ark., 2021).

2.1.3. Hipertansiyon patogenezi

Küresel çapta yaygın bir sorun olan hipertansiyon çeşitli patogenezlere sahiptir. Bu karmaşık ve çok yönlü durum, kan basıncını düzenleyen kompleks mekanizmaları etkileyen çeşitli genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşiminden kaynaklanmaktadır (Carey ve ark., 2018). Hipertansiyonun patogenezi, geleneksel olarak bilinen (sekonder) ve bilinmeyen (primer) nedenlere göre incelenmektedir.

2.1.3.1. Primer hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyon olarak da bilinen primer hipertansiyon, tanımlanabilir bir neden olmaksızın sürekli yüksek tansiyon anlamına gelmektedir. Hipertansiyonun en yaygın türüdür ve tüm vakaların yaklaşık % 90-95'ini oluşturmaktadır (Seifert, 2019).

2.1.3.1.1. Genetik faktörler

Primer hipertansiyonla ilişkili genetik varyantlar üzerine yapılan araştırmalar genellikle 'kan basıncı lokusları' olarak adlandırılan genlerdeki bir veya daha fazla varyantın incelenmesini içermektedir. Bu fenomen, hipertansiyonun kendisinden ziyade kan basıncını etkileyen genlerdeki bir veya daha fazla varyantın incelenmesini içerir ve bu durum primer hipertansiyon genetiği araştırmalarındaki karmaşıklığı arttırmaktadır. Örnek vermek gerekirse, RAAS ile ilgili genlerdeki değişiklikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) geni, kan basıncının düzenlenmesini etkilerken, sempatik sinir sistemi (SSS) bileşenlerindeki genetik farklılıklar, özellikle adrenerjik reseptörlerle ilgili olanlar, kan damarlarının duyarlılığını ve kalp atış hızını etkileyebilir ya da endotel fonksiyonuyla ilişkili genler, NO üretimini ve vazodilatasyonu etkileyerek direk hipertansiyonla ilişkili olmasa da kan basıncında etkin rolü vardır (Pratt ve Dzau, 1999; Binder, 2007). Ayrıca, genetik akrabalık arttıkça bireyler arasında kan basıncı benzerliğinin de arttığı gösterilmektedir (Cui ve ark., 2002).

2.1.3.1.2. Çevresel ve yaşam tarzı faktörleri

Hava ve gürültü kirliliği, düzensiz beslenme ve sigara kullanımı hipertansiyon ve mekanizmalarının aktivitesinde büyük paya sahiptir. Hava kirliliğine maruz kalan hipertansif bireylerde kan basıncı, havadaki zararlı partiküllere maruz kalınmasıyla birlikte sempatik sinir aktivitesini arttıracığından kan basıncını yukarı yönde arttırmaktadır (Munzel ve ark., 2014).

2.1.3.1.3. Nöroendokrin düzenleme

Primer hipertansiyon, kan basıncının düzensizliğine katkıda bulunan nöroendokrin faktörlerin karmaşık etkileşimini içermektedir. Karmaşık hormon ve nörotransmitter ağı, kardiyovasküler fonksiyonların dengesinin korunmasında, dolayısıyla hipertansiyonun altında yatan mekanizmaların ve özellikle de kan basıncını tüm aralıklarında düzenleyen mekanizmaların anlaşılması adına önemlidir (Chopra ve ark., 2011).

2.1.3.1.3.1. Sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonu

Kan basıncının düzenlenmesinin temelini oluşturan SSS, kalp atış hızı, kan damarı çapı ve kan basıncı gibi istemsiz vücut fonksiyonlarını düzenleyen otonom sinir sisteminin bir parçasıdır. Dolayısıyla SSS aktivasyonu hipertansiyon ve buna bağlı kardiyovasküler sorunların gelişiminde etkili olmaktadır. Aşırı aktif SSS, kalp atış hızının artmasına neden olarak arteriyel damarlarda kasılma ve gevşemelere sebebiyet vererek kan basıncını etkileyebilmektedir (Hart ve Charkoudian, 2011).

2.1.3.1.3.2. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) bozukluğu

RAAS, vücuttaki kan basıncını ve sıvı dengesini düzenleyen karmaşık bir hormonal sistemdir. Primer hipertansiyonda RAAS sisteminin aktivasyonu vazokonstriksiyona, kan hacminin artmasına ve kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. Süreç genellikle çeşitli uyaranlara yanıt olarak böbreklerde Bowman kapsülüne giren arteriyolün duvarında, düz kas hücrelerinin farklılaşması sonucu oluşan renin salgılayıcı (jokstaglomerüler) hücreler tarafından renin salınımıyla başlamaktadır. Renin, Anjiyotensinojene etki ederek onu Anjiyotensin 1 (AT1)'e dönüştüren bir enzim olarak bilinmektedir. AT1 daha sonra, öncelikle akciğerlerde olmak üzere ACE etkisiyle güçlü bir vazokonstriktör olan Anjiyotensin 2 (AT2)'ye dönüştürülmektedir. AT2 ise kan damarlarının daralmasına neden olarak kan basıncının artmasına neden olmaktadır. Bu vazokonstriktif etki, hipertansiyonda görülen yüksek kan basıncına katkıda bulunmaktadır. AT2 ayrıca adrenal bezlerden aldosteron salınımını da uyarmaktadır. Aldosteron ise böbreklerde sodyum ve suyun yeniden emilmesini

teşvik ederek kan hacmini ve dolayısıyla kan basıncını arttırmaktadır (Duprez, 2006; Hall ve Hall, 2020).

2.1.3.1.3.3. Katekolaminler

Katekolaminler, epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) gibi doğal olarak oluşan hormonlardır ve insan vücudundaki birçok önemli fizyolojik süreçte rol oynamaktadır. Adrenal bezler tarafından üretilen bu iki hormon sinir uyarımı, stres tepkisi, kalp atış hızı düzenlemesi, kan basıncı kontrolü ve enerji mobilizasyonu gibi vücut fonksiyonlarını etkilemektedir. Adrenalin olarak da bilinen epinefrin, strese yanıt olarak adrenal medulla tarafından salgılanmasının sonucu olarak kalp atış hızını arttırmakta ve kalp kasılmasını güçlendirerek kalp debisinin artmasına neden olmaktadır. Ek olarak epinefrin, farklı dokulardaki kan damarlarını genişletip daraltarak kan basıncını etkilemektedir. Sempatik sinir sistemi uyarısına yanıt olarak hem adrenal medulla hem de sinir uçları tarafından salınan norepinefrin, kalp atış hızını ve kasılma gücünü artırarak kalp fonksiyonunu etkilemekte ve çok sayıda kan damarındaki vazokonstriksiyon yoluyla kan basıncını yükseltmektedir. Uyarılmış koşullarda norepinefrin, çeşitli dokulara kan akışını düzenleyerek enerji kaynaklarının verimli kullanılmasını sağlamaktadır (Brown ve Dollery, 1984; Ton ve Hammes, 2014).

2.1.3.1.3.4. Endotelin

Endotelin, endotel hücreleri tarafından üretilen ve damar tonusunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan güçlü bir vazokonstriktör olarak bilinmektedir. Esansiyel hipertansiyon patofizyolojisine katkıda bulunduğu bilinen endotelinin spesifik mekanizmaları karmaşıktır ve vücuttaki diğer düzenleyici sistemlerle etkileşimleri içerebilmektedir. Endotelinin esansiyel hipertansiyondaki rolü vazokonstriktif özellikleri etrafında dönmekte ve hipertansiyonu olan bireylerde yüksek seviyeleri, durumun karakteristik bir özelliği olan artan periferik direnç katkıda bulunmaktadır (Rautureau ve Schiffrin, 2012).

2.1.3.1.3.5. Atrial natriüretik peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP)

Esansiyel hipertansiyonda, Atrial Natriüretik Peptid (ANP) ve Beyin Natriüretik Peptid (BNP)'in, yüksek kan basıncını dengelemede kritik rolleri bulunmaktadır. ANP ve BNP, atriumlardaki artan basınç ve hacime yanıt olarak kalp tarafından salınmaktadır ve kan hacmini azaltmak ve kan basıncını düşürmek için düzenleyici bir mekanizma görevi görmektedir. Esansiyel hipertansiyonda vücut, artan kan basıncına karşı koymak amacıyla sıklıkla artan ANP ve BNP seviyeleri üretmesine rağmen bazı kronik hipertansiyon vakalarında ANP ve BNP'nin etkinliği azalarak direnç durumuna yol açabilmektedir. Bu direnç, bu peptitlerin artan salınımına rağmen kan basıncını düşürmede istenen etkinin tam olarak elde edilemeyeceği anlamına gelir ki ANP ve BNP'nin başlangıçta natriürezi ve vazodilatasyonu teşvik ederek koruyucu olduğu yüksek kan basıncına uzun süre maruz kalmanın adaptif değişikliklere yol açarak ve bu peptitlere karşı duyarlılığın azalmasına yol açabileceğinden esansiyel hipertansiyonda görülen kan basıncının sürekli yükselmesine katkıda bulunmaktadır (Soualmia ve ark., 2009).

2.1.3.1.3.6. Vazopressin

Antidiüretik Hormon (ADH) olarak da bilinen vazopressin, su tutma ve vazokonstriksiyon üzerindeki etkileri nedeniyle kan basıncını düzenlemede rol oynamaktadır. Hipotalamus tarafından üretilen ve kan hacmi ve basıncındaki değişikliklere yanıt olarak hipofiz bezi tarafından salınan vazopressinin başlıca işlevi böbreklerdeki suyun yeniden emilimini artırarak idrarla su atılımını azaltmaktır. Bu eylem, kan hacminin ve basıncının korunmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca kan damarları üzerinde vazokonstriktör etkisi de bulunan vazopressin periferik dirençte katkıda bulunmaktadır. Artan periferik direnç, kanın arterlerden düzgün akışını engellediği için kan basıncını yükseltmektedir. Esansiyel hipertansiyonda vazopressinin anormal düzenlenmesi sıvı homeostazisindeki dengesizliğe katkıda bulunabilmektedir. Yüksek vazopressin seviyeleri suyun yeniden emiliminin artmasına neden olabilir, bu da kan hacminin artmasına ve kan basıncının yükselmesine neden olabilmektedir (Gonzalez ve ark., 2020).

2.1.3.1.3.7. İnsülin direnci

İnsülin direnci, vücut hücrelerinin kan şekeri seviyelerinin düzenlenmesinde çok önemli rol oynayan bir hormon olan insülinin etkilerine daha az duyarlı hale geldiği durumu ifade etmektedir. İnsülin direnci genellikle Tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklarla ilişkilendirilirken, esansiyel hipertansiyonda insülin direnci, glikoz metabolizmasının düzensizliğine katkıda bulunabilmekte ve kan damarı fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Pleiotropik bir hormon olan insülin, lipid ve protein metabolizması, iyon ve amino asit taşınması, hücre döngüsü, çoğalma ve farklılaşma ve NO sentezi üzerinde çok sayıda etki göstermektedir. İnsülin direnci ayrıca endotel disfonksiyonla da ilişkili bulunmaktadır. Bu işlev bozukluğu, vazodilatasyonun azalmasına katkı sağlayarak vazokonstrüksiyona yol açmakta ve kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. Aynı zamanda insülin direnci, kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan SSS'nin artan aktivitesiyle ilişkilendirilebilmektedir. Artan sempatik aktivitesi ile vazokonstrüksiyona ve kalp atış hızının artmasına neden olabilmektedir. İnsülin direnci ayrıca böbreklerin sodyumun normal kullanımını engelleyebilmektedir. Renal sodyum tutulumunun artması, kan hacminin genişlemesine yol açarak kan basıncının yükselmesine katkıda bulunabilmektedir (Scherrer ve ark., 1994; Brosolo ve ark., 2022; Nilsson ve Natali, 2023).

2.1.3.1.4. Renal mekanizmalar

Primer hipertansiyonda renal mekanizmaların yüksek sodyum oranından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda tuz alımının azaltılması ile kan basıncının düştüğü gözlenmiştir. Bu hipotez basınç-natriürezisi hipotezine dayandırılmaktadır. Vücutta normal koşullarda bir miktar sodyum atılımı için kan basıncının atılım için gereken değerler aralığında olması gerekir ki böylece böbreklerde glomerüler filtrasyonu gerçekleştirebilsin fakat sodyum miktarı arttıkça sodyumun atılımı için gereken kan basıncı değeri de yükseleceği için nihayetinde hipertansiyon ortaya çıkmaktadır. Fazla tuz alımı sıvı hacmini arttırarak kan debisini ve böbreklerdeki yükü arttırarak kan basıncını yükseltmektedir. Ayrıca renal sodyum tutulması da kalp debisini arttıran bir diğer faktördür (Granger ve ark., 2002).

2.1.3.1.5. Endotel disfonksiyonu

Esansiyel hipertansiyonun patofizyolojisinde endotel disfonksiyonu ve NO kritik bir öneme sahiptir. Kan damarlarının iç yüzeyini oluşturan endotel hücreleri, damar sağlığının korunmasından sorumludur. Ancak, esansiyel hipertansiyonda bu hücrelerin vasküler tonusu, inflamasyonu ve kan pıhtılaşmasını düzenleme yeteneği bozulmaktadır (Fountoulakis ve ark., 2018). Bu işlev bozukluğu, NO üretiminin azalması, oksidatif stresin artması, iltihaplanma ve endotelin düzeylerinin yükselmesi gibi faktörlerin birleşiminden kaynaklanmaktadır ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (Gallo ve ark., 2021). NO, kan damarlarının düzenlenmesinde ve kan basıncı kontrolünde kilit bir rol oynamaktadır. Esansiyel hipertansiyonda, NO biyoyararlanımında belirgin bir azalma gözlemlenmektedir. Hem NO üretiminin azalması hem de yıkımın artması, bu azalmada etkili olabilmektedir. Ayrıca, NO sentezinden sorumlu olan endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimindeki fonksiyon bozukluğu, NO üretimini daha da engellemektedir. Hücrelerdeki oksidatif stresin bir sonucu olarak ortaya çıkan reaktif moleküller olarak bilinen ROS, NO moleküllerini etkileyerek azalmalarına ve etkinliklerinin bozulmasına neden olabilmektedir. Özellikle, ROS'un NO ile etkileşimi, NO'nun daha hızlı bir şekilde parçalanmasına ve azalmasına yol açabilmektedir (Taddei ve Salvetti, 2002).

2.1.3.2. Sekonder hipertansiyon

Sekonder hipertansiyon, altta yatan tanımlanabilir bir tıbbi durumun neden olduğu yüksek kan basıncını ifade etmektedir. Açık bir nedeni olmayan primer hipertansiyonun aksine, sekonder hipertansiyon belirli faktörlere veya hastalıklara atfedilebilmektedir. Primer hipertansiyondan (esansiyel hipertansiyon) farklı olarak sekonder hipertansiyon çeşitli faktörlere bağlanabilmektedir ve tüm hipertansiyon vakalarının yaklaşık % 5-10'unu oluşturmaktadır (Rossi ve ark., 2020) ve sekonder formları genellikle seyrek olması nedeniyle klinik pratikte gözden kaçırılması kolay olmaktadır (Sudano ve ark., 2018). Sekonder hipertansiyon için sayısız etiyoloji bildirilmesine rağmen geniş ölçüde renal, vasküler, endokrin, kalıtsal ve diğer nedenlere bağlı olduğu bildirilmektedir (Chiong ve ark., 2008; Taler, 2008; Brown ve Mir, 2020).

2.1.3.2.1. Renal nedenler

Renal hastalıklar, sekonder hipertansiyon oluşumunda en sık görülen neden olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda sıkça görülmektedir. Prevalans, KBH'nın evresine ve nedenine bağlı olarak % 60-90 arasında değişmektedir (Ku ve ark., 2019).

2.1.3.2.1.1. Renal parenkim hastalıkları

Böbrek parankimal hastalığı sekonder hipertansiyonun en yaygın nedenidir ve tüm vakaların yaklaşık % 2.5-5'ini oluşturmaktadır. Böbrek parankim hastalığına bağlı hipertansiyon, çeşitli glomerüler ve interstisyel böbrek bozukluklarının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmakta ve kontrol edilmezse böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırabilmektedir. Renal parankimal hipertansiyon muhtemelen çoklu bağımsız mekanizmaların birleşik etkileşimlerini temsil etmektedir. Potansiyel faktörler arasında hacim genişlemesine yol açan bozulmuş sodyum kullanımı, Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS)'ndeki bozulmalar, endojen vazo-depresör bileşiklerdeki değişiklikler ve vazoaktif maddelerin potansiyel olarak artan aktivitesi yer almaktadır (Preston ve Epstein, 1995).

2.1.3.2.1.2. Renovasküler hastalıklar

Renovasküler hipertansiyon (RVH), hipertansiyonlu hastaların % 1-2'sinde görülen ve geriye döndürülme potansiyeline sahip başka bir nedenidir (Charles ve ark., 2017). Renovasküler hastalık, böbrekleri besleyen kan damarlarının etkilendiği bir durumu temsil eden sekonder hipertansiyona önemli bir katkıda bulunmaktadır. Bu, çeşitli mekanizmalar nedeniyle kan basıncında artışa yol açabilmektedir. Renovasküler hastalığın en yaygın nedeni, böbreklere kan sağlayan arterlerin daralmasıyla karakterize edilen renal arter stenozudur. Renovasküler hipertansiyon tipik olarak RAAS'ın aktivasyonunu içermektedir. Böbreklere kan akışı bozulduğunda böbreklerdeki jukstaglomerüler hücreler renini kan dolaşımına salmaktadır (Herrmann ve Textor, 2019).

2.1.3.2.2. Endokrin nedenler

Sekonder hipertansiyonun % 5-10'unu oluşturan endokrin hipertansiyonun doğru teşhisi, klinisyenlere cerrahi bir tedavi sağlama veya spesifik farmakolojik tedavi ile optimal bir klinik yanıt elde etme fırsatı sağlamaktadır. Sekonder hipertansiyonun endokrin orijinli türlerinde başlangıcının ani olması, yaştan bağımsız ve ailede hipertansiyon öyküsünün olmaması sekonder hipertansiyonun primer (esansiyel) hipertansiyondan ayırt edilebilmesini sağlayan en belirgin özelliklerindendir (Tablo 2.2). Bu hipertansiyon türü nadir olmakla birlikte, altta yatan nedenin saptanması ve tedavisi hipertansiyonun tamamen ya da büyük ölçüde iyileşmesi ile sonuçlanmaktadır (Sica, 2008; Velasco ve Vongpatanasin, 2014; Young ve ark., 2017).

Tablo 2.2. Sekonder hipertansiyonda endokrin nedenler (Zhang ve ark., 2020).

Endokrin Nedeni	Tanım	Mekanizma
Primer Aldosteronizm (Conn Sendromu)	Genellikle adrenal bez tümörlerine bağlı olarak aşırı aldosteron üretimi.	Aldosteron, sodyum ve suyun tutulmasını teşvik ederek kan hacminin genişlemesine ve kan basıncının artmasına neden olur.
Cushing Sendromu	Genellikle adrenal bez anormalliklerinden dolayı aşırı kortizol üretimi.	Yüksek kortizol seviyeleri, sodyum tutulumunun ve sıvı hacminin artmasına yol açarak hipertansiyona katkıda bulunabilir.
Hipertiroidizm	Tiroid bezinin aşırı aktivitesi, tiroid hormonlarının aşırı üretimine yol açar.	Tiroid hormonları kardiyovasküler sistemi etkileyerek potansiyel olarak kalp atış hızının ve kalp debisinin artmasına neden olarak hipertansiyona katkıda bulunur.
Hipotiroidizm	Tiroid bezinin az çalışması, tiroid hormonlarının üretiminin azalmasına neden olur.	Azalan tiroid hormonları sistemik vasküler direncin artmasına yol açarak hipertansiyona katkıda bulunabilir.
Akromegali	Hipofiz tümörü nedeniyle büyüme hormonunun aşırı üretimi.	Büyüme hormonu fazlalığı, sodyum ve su tutulması, vasküler fonksiyon ve kardiyovasküler yeniden yapılanma üzerindeki etkileri nedeniyle hipertansiyona katkıda bulunabilir.

2.1.3.2.3. Vasküler nedenler

Sekonder hipertansiyonun vasküler nedenleri, kan basıncının artmasına katkıda bulunabilecek kan damarlarındaki anormalliklerle de ilişkili olabilmektedir. Kan akışını ve basıncını düzenlemek için gerekli olan karmaşık kan damarları bazı durumlarda anomaliler geliştirerek hipertansiyona neden olabilmektedir. Bunlar arasında Takayasu arteriti (TA), poliarteritis nodosa (PAN) ve ANCA ile ilişkili vaskülit (AAV) gibi durumların yanı sıra fındıkkıran fenomeni ve arteriovenöz fistül gibi fenomenleri kapsayan sistemik vaskülit, klinikte sıklıkla karşılaşılan nedenler olarak öne çıkmaktadır (Tablo 2.3) (Zhang ve ark., 2020).

Tablo 2.3. Sekonder hipertansiyonda vasküler nedenler (Zhang ve ark., 2020).

Vasküler Neden	Tanım	Mekanizma
Aortit sendromu	Takayasu Arteriti (TA), arterlerin iltihaplanmasına neden olan nadir, kronik ve spesifik olmayan bir büyük damar vaskülitidir (Johnston ve ark., 2002).	Büyük arterlerin iltihaplanması, kan akışının azalmasına ve kan basıncının artmasına neden olur (Arnaud ve ark., 2011).
Poliarteritis (PAN)	Nodosa PAN, tipik olarak orta büyüklükteki arteriyel damarları etkileyen sistemik nekrotizan bir vaskülitir (De Virgilio ve ark., 2016).	Orta büyüklükteki arterlerde vasküler hasara ve hipertansiyona yol açan inflamatuvar değişiklikler (Pagnoux ve ark., 2005).
Fındıkkıran (NCP)	Olgusu Fındıkkıran fenomeni (NCP), sol renal ven (LRV) kompresyonundan sonra kan reflü tıkanıklığının neden olduğu yüksek basınç sendromudur. (Gulleroglu ve ark., 2014).	Sol böbrek toplardamarının sıkışması, kan akışının engellenmesine ve basıncın artmasına neden olur (Kurklinsky ve Rooke, 2010).
Arteryo-venöz fistüller	Arteriyovenöz fistül, bir arter ile bir damar arasındaki anormal bağlantıdan kaynaklanır ve lokal damar hastalığına ve hemodinamik değişikliklere neden olur (Al-Jaishi ve ark., 2017).	Arter ve toplardamar arasındaki anormal iletişim, kan akış düzeninin değişmesine ve kalıcı hipertansiyona neden olur (Al-Jaishive ark., 2017).
ANCA-İlişkili Vaskülit (AAV)	ANCA ile ilişkili vaskülit (AAV) olarak bilinen, küçük kan damarlarında iltihaplanmaya neden olan otoimmün bozukluktur (Davies ve ark., 1982).	Otoantikorlar (ANCA) nötrofil proteinlerini hedefler, küçük kan damarlarında iltihaplanma ve vaskülitte neden olur (Csernok, 2003).

2.1.3.2.4. Kalıtsal nedenler

Sekonder hipertansiyonun genetiği, yüksek kan basıncının gelişmesine katkıda bulunan çeşitli koşullarla ilişkilendirilen kalıtsal faktörleri ve özgün patofizyolojik mekanizmaları ifade etmektedir. Farklı patofizyolojik süreçlerle karakterize edilen bu kalıtsal faktörler, sekonder hipertansiyona katkı sağlamaktadır. Ancak, bu kalıtsal faktörlerin etkileşimleri karmaşık olabilmektedir. Sekonder hipertansiyonun genetik kökeni, karmaşık etki ağına sahip olan primer hipertansiyondan farklıdır ve sonuç olarak genellikle altta yatan durum bağlamında incelenmektedir. Sekonder hipertansiyondaki kan basıncı artışı, tıbbi bir durumun yansıması olarak ortaya çıktığı için sekonder hipertansiyonda genetik temel, sekonder hipertansiyonun gelişmesine yol açan temel sağlık sorun veya sorunlarıyla olan ilişkisine bağlı olarak araştırılmaktadır (O'Shaughnessy, 2001; Armani ve ark., 2011; Rimoldi ve ark., 2014).

2.1.4. Hipertansiyonda deneysel hayvan modelleri

Deneysel hayvan modelleri, bilimsel araştırmalarda çeşitli biyolojik ve fizyolojik süreçleri incelemek ve bunlara dair iç görü sağlamak, ayrıca hastalıkların nedenlerini ve potansiyel tedavilerini araştırmak için kullanılan hayvanları ifade etmektedir (Mukherjee ve ark., 2022). Deneysel hayvan modeli araştırmacıların, bulguları insan koşullarına göre tahmin etmelerine olanak tanıyarak biyoloji, tıp, farmakoloji ve genetik gibi birçok bilimsel disiplinde yaygın bir uygulamadır. Hayvan modellerinin kullanımı bilimsel araştırmalarda insanlarla hayvanlar, özellikle de memeliler arasındaki fizyoloji ve anatomi açısından dikkate değer benzerlikler nedeniyle uzun zamandır tercih edilen bir yöntemdir (da Silva Morais ve ark., 2018).

Yaygın ve çok yönlü bir kardiyovasküler hastalık olan hipertansiyonun oluşumu ve bu hastalıktan kaynaklanan problemlerin araştırılması için bir dizi deneysel model geliştirilmiştir (Doggrell, 1998). Sürekli yüksek kan basıncıyla karakterize edilen hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların yüküne katkıda bulunarak önemli bir küresel sağlık sorunu oluşturmaktadır. Bu karmaşık ortamda, deneysel hayvan modelleri önemli araçlardır ve araştırmacılara kan basıncı düzenlemesinin inceliklerini, hipertansiyonun altında yatan mekanizmaları bununla birlikte potansiyel terapötik müdahaleleri derinlemesine araştırmak için kontrollü bir ortam sağlamaktadır (Sun ve Zhang, 2005).

Hipertansiyon araştırmaları için oluşturulacak deneysel hayvan modeli seçiminde araştırmacıların karşılaştığı ilk basamak küçük ve büyük hayvan modelleri arasındaki seçimdir. Araştırma kapsamı ve hedefleri, kurumsal kaynaklar, deneysel maliyet, hayvan refahı ve pratik uygunluk dahil olmak üzere çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Belirli bir araştırma amacını karşılayacak en iyi modeli seçmek için bu modellerin artıları ve eksileri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir (Lerman ve ark., 2019). Ancak hipertansiyon ve benzeri bir hastalık için hayvan modeli geliştirme, hastalığın etiyolojisinin heterojen olmasından dolayı daha zordur. Bu nedenle esansiyel ve sekonder hipertansiyon biçimlerinin araştırılmasına yardımcı olmak için hipertansiyonun deneysel hayvan modellerinden oluşan bir spektrum geliştirilmiştir (Sarikonda ve ark., 2009).

Hipertansiyon hayvan modelleri temel olarak genetik ve indüklenmiş (genetik olmayan) olarak iki temel platform üzerine kurulmaktadır (Lerman ve ark., 2005).

2.1.4.1. Farmakolojik olarak indüklenmiş modeller

Farmakolojik olarak indüklenmiş deneysel hayvan modelleri, ilaçların etkilerini incelemek, birçok hastalığın mekanizmasını araştırmak ve potansiyel terapötik müdahaleleri geliştirmek amacıyla biyomedikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Hipertansiyon araştırmalarında farmakolojik olarak indüklenmiş modeller, genellikle laboratuvar hayvanlarına belirli farmakolojik ajanların uygulanması yoluyla yüksek kan basıncı durumlarını taklit etmek için kullanılmaktadır. Bu modeller, hipertansiyonun patofizyolojisini anlamak, ilaçların etkilerini incelemek ve potansiyel terapötik müdahaleleri değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır (Temiz Resitoglu ve ark., 2016; Mukherjee ve ark., 2022).

2.1.4.1.1. NG-nitro-L-arjinin-metil ester (L-NAME)

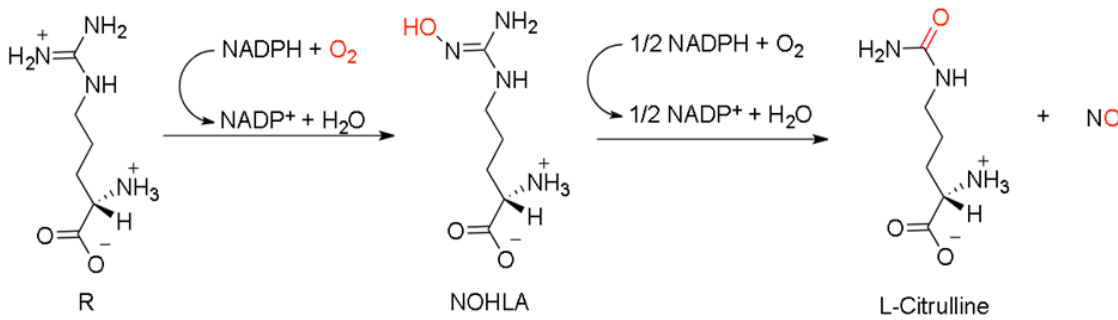
Yaygın olarak L-NAME olarak bilinen NG-nitro-L-arjinin metil ester, biyolojik ve farmakolojik araştırmalarda, özellikle damar genişlemesi ve kan basıncının düzenlenmesinde kilit bir rol oynayan NO'nun merkezde olduğu araştırmalarda kullanılan kimyasal bir bileşiktir. NO'nun bir öncüsü olan L-arjinin'den türetilen L-NAME, NO sentezinden sorumlu enzim olan NOS'un bir inhibitörü olarak hizmet etmekte (URL-2, 2023) ve hayvan deneylerinde hipertansif koşulları taklit etmek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. L-NAME hipertansiyon hayvan modellerinde, endotel NO sentezini engelleyerek vasküler fonksiyonlar üzerinde önemli etkiler göstermektedir. L-NAME, NO üretimini inhibe ederek vazokonstriksiyonu indüklemekte ve sistemik kan basıncının artmasına neden olmaktadır (Anderson ve ark., 2006). Ek olarak L-NAME kaynaklı hipertansiyon, artan adrenomedüller sistem etkinliği ile birlikte yüksek RAAS etkinliği ile kendini göstermektedir ki bu da L-NAME hipertansiyon modelin fizyolojik ve patolojik özelliklerinin primer hipertansiyonla örtüştüğünü göstermektedir. L-NAME ile indüklenen hipertansiyon modeli, NO eksikliğine bağlı olarak damar sertliği, vasküler remodellleme ve kan basıncında artış gibi klinik özelliklere benzer değişiklikleri taklit etmektedir. Bu model, hipertansiyonun altında yatan moleküler mekanizmaları anlamak ve anti-hipertansif tedavilerin etkinliğini değerlendirmek

için kullanılan bir araç olarak oldukça önemlidir (Török, 2008; Temiz Resitoglu ve ark., 2016).

2.1.5. Hipertansiyonda nitrik oksit (NO) ve serbest radikaller

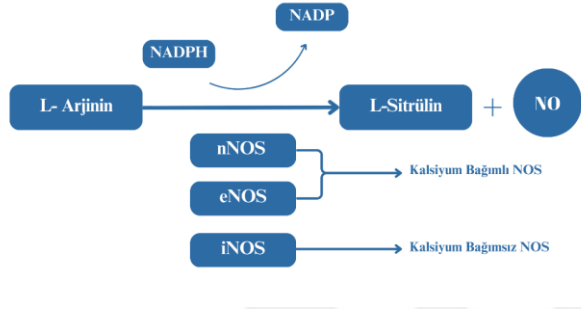
NO ile serbest radikaller arasında çok yönlü bir etkileşim vardır. Bu ilişki hem hücresel de hem de sistemsel bir dizi biyolojik süreçte karmaşık bir ağın bir parçasını oluşturmaktadır. NO ile serbest radikaller arasındaki etkileşim, damar sağlığından immün sistem fonksiyonlarına, hücresel sinyalizasyondan enerji metabolizmasına kadar geniş bir yelpazede etkiler göstermektedir. Biyolojik aktivitenin bu denli geniş olduğu bu sistemde NO ve serbest radikaller arasındaki dengeli etkileşim sağlık ve hastalık üzerinde önemli bir paya sahiptir (Pham-Huy ve ark., 2008).

Bir nitrojen ve bir oksijen atomundan oluşan NO, yanma tepkimesi vermeyen renksiz ve kokusuz bir gazdır (Forstermann ve Sessa, 2012; URL-3, 2023). NO, L-arjinin'in amino-terminal azot atomunun oksidasyonu ve bölünmesi yoluyla, NOS enzim ailesi tarafından enzimatik olarak sentezlenmektedir. NO sentezi için kilit öneme sahip olan bu süreçte elektronlar ve moleküler oksijen kullanılmaktadır. Elektronlar, reaksiyonun ilerlemesi için gerekli olan enerjiyi sağlamak üzere koenzim görevi gören NADPH tarafından bağışlanmaktadır. Ayrıca, sentezin gerçekleşmesi için moleküler oksijene de ihtiyaç bulunmaktadır. Reaksiyonun sonucunda ise L-arjinin moleküllerinin oksidatif parçalanmasıyla birlikte L-sitrülin bir yan ürün olarak ortaya çıkmaktadır. Genel formül şu şekildedir; $2 \text{ L-arjinin} + 3 \text{ NADPH} + 3 \text{ H}^+ + 4 \text{ O}_2 \rightleftharpoons 2 \text{ sitrülin} + 2 \text{ nitrik oksit} + 4 \text{ H}_2\text{O} + 3 \text{ NADP}^+$ (Şekil 2.1) (Knowles ve Moncada, 1994).



Şekil 2.1. Memelilerde NO sentezi (Knowles ve Moncada, 1994).

NO sentezinde görev alan NOS ailesi nöronal NOS (nNOS veya NOS1), indüklenabilir NOS (iNOS veya NOS2) ve endotelial NOS (eNOS veya NOS3) olmak üzere üç izoforma sahiptir (Şekil 2.2). Her izoform, farklı hücre tipleri ve dokularda seçici olarak eksprese edilirken enzimlerden ikisi (nNOS ve eNOS) memeli hücrelerinde hücre içi kalsiyum seviyelerindeki artışlara yanıt olarak NO sentezini gerçekleştirmektedir (Stuehr, 1999).



Şekil 2.2. NO sentezinde görev alan NOS enzimleri (Stuehr, 1999).

İzoformlardan biri olan eNOS esas olarak vasküler sistemde NO sentezinden sorumludur. eNOS tarafından üretilen NO, vasküler tonusun, hücresel proliferasyonun, lökosit adezyonunun ve trombosit agregasyonunun düzenlenmesi gibi önemli rollere sahiptir (Llorens ve ark., 2002; Förstermann ve Münzel, 2006). Endotel hücrelerinde üretilen NO, vasküler düz kas hücre zarları boyunca yayılmakta ve çözünür guanilat siklaz (sGC) enzimini aktive etmektedir bu da siklik guanizin monofosfat (cGMP) üretimini tetiklemektedir. cGMP ise protein kinaz G'yi (PKG) aktive edip Ca^{2+} konsantrasyonunu düşürerek, hücresel fosforilasyonu desteklemekte ve vasküler gevşemeyi sağlamaktadır (Denninger ve Marletta, 1999; Surks ve ark., 1999). NO ayrıca trombosit membranından difüzyonu sağlamakta ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek antitrombotik etkilere sahip olmaktadır (Walford ve Loscalzo, 2003).

nNOS veya NOS1'in temel görevi, hücre içindeki L-arjinin'i NO'ya dönüştürerek NO üretmek ve bu NO'yu sinir uçlarından salarak çevre hücrelere sinyal göndermektir. nNOS, sinirsel iletim süreçlerinde önemli bir rol oynamakta ve sinir hücreleri arasındaki iletişimi düzenlemektedir bu da öğrenme, hafıza, sinirsel plastisite ve diğer sinirsel süreçlerde etkili olmaktadır (Arami ve ark., 2017). nNOS aktivitesi sıkı bir şekilde Ca^{2+} ve diğer hücresel

sinyallerle düzenlenmektedir. Sinir hücrelerindeki çeşitli fizyolojik uyarıcılara bağlı olarak nNOS aktivitesi değişebildiğinden nNOS'un düzensiz aktivitesi, nörodejeneratif hastalıklar, migren, psikiyatrik bozukluklar ve diğer sinir sistemi ile ilgili patolojilerle ilişkilendirilmektedir (Gu ve Zhu, 2021).

iNOS, endotelyal ve nöronal izoformların aksine, çoğu hücrede bazal koşullar altında eksprese edilmemektedir. Genellikle inflamasyon ve bağışıklık sistemi ile ilişkili olan iNOS'un ekspresyonu indüklenebilirdir ve sıklıkla inflamasyon ve habis hastalıklarla ilişkili bulunmaktadır. iNOS'un ekspresyonu, bir dizi kompleks düzenleme aşamasını içermektedir ki bu da mRNA indüksiyonundan başlayarak enzimatik aktivitenin modülasyonuna kadar çeşitli seviyelerde gerçekleşmektedir (Faraci, 1996). iNOS ekspresyonu, çoğunlukla proinflamatuvar sitokinlerin uyarısı üzerine salgılanmakta ve genellikle sitokinler ve lipopolisakkarit (LPS) gibi dış uyarıcılara tepki olarak ortaya çıkmaktadır (Green ve ark., 1994; Svensson ve ark., 2018). Yapısal NOS izoformların (eNOS ve nNOS) aksine, iNOS enzim aktivitesi için Ca^{2+} gerektirmez ve bir kez indüklenirse, enzim bozulana kadar sürekli olarak yüksek miktarda NO üretmektedir (MacMicking ve ark., 1997). Bu durum, iNOS tarafından üretilen yüksek NO seviyelerinin faydalı mikrobisidal, antiviral, antiparazital ve antitümöral etkilere sahip olabileceği anlamına gelmektedir. Ancak, anormal iNOS indüksiyonu, astım, artrit, multipl skleroz, kolit, sedef hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar, tümör gelişimi, transplant reddi ve septik şok gibi çeşitli insan hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynayabilmektedir (Kröncke ve ark., 2001).

Oksidatif stres, hücrelerde aşırı serbest radikal ve oksidan üretimi sonucunda ortaya çıkan zararlı bir süreçtir. Bu durum hücre zarlarını, proteinleri, lipidleri ve DNA gibi yapıları ciddi şekilde değiştirme potansiyeline sahiptir. Hücreler, oluşan serbest radikalleri etkili bir şekilde uzaklaştıramadıklarında oksidatif stres meydana gelmektedir. Bu süreç, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumu ile bunların nötralizasyonu arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (Loperena ve Harrison, 2017). Bu metabolik gradyanlar arasında en belirleyici olanı ROS, hücresel düzeyde oksidatif stresin bir belirteci olarak ortaya çıkan ve çeşitli oksijen türevlerini içeren reaktif moleküllerin genel bir sınıflandırmasıdır. Süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($\bullet OH$) gibi çeşitli ROS türleri ise en yaygın türler olarak bilinmektedir (Knight, 1998).

Hücre içi ROS üretiminde, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz (Nox) enzim kompleksi önemli bir paya sahiptir. Elektronları NADPH'den moleküler oksijene aktararak süperoksit radikallerinin ($O_2^{\bullet-}$) oluşumunu katalize etmektedirler. Bu enzim kompleksi, birkaç alt birimden oluşmakta ve çeşitli hücre tipleri ve dokularda farklı izoformları (Nox1-5 ve DUOX1-2) içermektedir. Her bir izoform farklı düzenleyici mekanizmalara ve işlevlere sahiptir (Taraftar ve Pula, 2018). ROS molekülleri, hücre solunum, redoks sinyalleşme, savunma mekanizmaları ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi gibi hücre metabolizmasının yan ürünleri olarak ortaya çıkabilmektedir veya dış kaynaklardan gelen stres faktörleri altında oluşabilmektedir. Bu tür serbest radikallerin hücre düzeyde önemli rollerinin olmasının yanı sıra ROS biyolojik sistemlerde çift yönlü etki etmektedir. Hücre düzeyde, ROS'un düzenlenmiş üretimi, hücre metabolizma için önemliyken aşırı miktarda ROS birikimi, hücre hasarı, DNA mutasyonları, ve hatta programlanmış hücre ölümü (apoptoz) gibi patolojik durumları tetikleyebilmektedir (Bayr, 2005; Yang ve ark., 2019). ROS ayrıca bir dizi farklı kaynaktan ortaya çıkabilmektedir. Mitokondrilerdeki elektron taşıma zinciri, endoplazmik retikulum stresi, nükleer faktör kapp B (NF- κ B) aktivasyonu ve NADPH oksidazları gibi enzimatik ve non-enzimatik yollar aracılığıyla ROS üretimi gerçekleşmektedir. Ayrıca çevresel etmenler, radyasyon ve toksinler de hücrelerde ROS oluşumuna neden olabilmektedir (Phaniendra ve ark., 2015).

NO ve ROS, hipertansiyonun karmaşık patofizyolojik süreçlerinde önemli rol oynayan faktörlerdir. Hipertansiyon gelişiminde önemli olan pro-hipertansif faktörler; RAAS aktivitesindeki artış, SSS hiperaktivitesi, anormal G-proteine-bağlı reseptör (GPCR) sinyali, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon olarak önemli yer tutmaktadır. RAAS, vazokonstriksiyon ve tuz-su retansiyonunu artırarak kan basıncını yükseltebilmektedir. Aşırı SSS aktivitesi, kalp atış hızını ve damar direncini artırarak hipertansiyonun patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır. Anormal GPCR sinyali, hücre yanıtın düzensizleşmesine neden olarak hipertansiyon gelişimine etki edebilmektedir. Endotel disfonksiyonu, NO üretiminde azalma ve damar fonksiyonunun bozulması ile ilişkilidir. İnflamasyon ise hücre ve moleküler düzeyde değişikliklere yol açarak damar sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir. Tüm bu pro-hipertansif süreçlerin ortak noktası oksidatif stres olarak bilinmektedir (Touyz, 2005; Harrison ve ark., 2006; Harris ve ark., 2008; Brandes, 2014).

2.1.6. Renal oksidatif stres ve hipertansiyon

Oksidatif stres çeşitli yollarla hipertansiyonu indükleyebilmektedir. Hipertansiyonun patofizyolojisinin temelini kalp, damarlar, böbrekler, beyin ve bağışıklık hücrelerini içeren çoklu düzenleyici sistemler oluşturur ki; oksidatif stres, bunların birleştirici unsurudur. Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlikle ortaya çıkan oksidatif stres, sinyalleme ve redoks kontrolünün bozulmasına ve moleküler hasara yol açarak çoklu düzenleyici sistemlerde sorunlara yol açmaktadır (Touyz ve ark., 2020). Düzenleyici sistemlerden biri olan böbrekler, ROS'u içeren birçok süreç yoluyla hipertansiyonun patofizyolojisinde kritik bir rol oynamaktadır (Araujo ve Wilcox, 2014; Ratliff ve ark., 2016).

Böbrekler, yüksek metabolik aktiviteleri, kandaki potansiyel olarak zararlı maddelere sürekli maruz kalmaları ve çeşitli fizyolojik süreçler için oksijenin yoğun kullanımı nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça hassastır. Böbrek sistemindeki oksidatif stres, ROS üretimi ile antioksidan savunma mekanizmalarının bunları nötralize etme yeteneği arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucu olarak böbrek hücreleri oksidatif saldırılara maruz kalarak, çeşitli patofizyolojik mekanizmalara sürüklenmektedir (Honda ve ark., 2019). ROS, böbrek fonksiyonlarını bozmak ve hasarı arttırmak için iki temel mekanizmayı kullanmaktadır. İlk olarak, bu radikaller hemen hemen tüm hücresel bileşenlerle reaksiyona girebilmektedir. ROS, proteinlerle reaksiyona girerek doku fonksiyonlarında değişikliklere veya kayıplara neden olabilmektedir, lipidleri okside ederek hücre zarlarının özelliklerini değiştirebilmektedir, nükleik asitlerle reaksiyona girerek DNA'ya zarar verebilmektedir ve polisakkaritler ile diğer hücresel molekülleri okside edebilmektedir. İkinci olarak, daha az reaktif ROS türleri olan $O_2\bullet$ ve H_2O_2 , hücre tarafından enzimatik kaynaklar aracılığıyla üretilmektedir ve önemli redoks sinyal molekülleri olarak işlev görmektedir. Sonuç olarak ROS'ların anormal üretimi, sinyalleşme süreçlerini etkileyerek ve renal fonksiyonları değiştirerek hastalıklara yol açmaktadır (O'Connor ve ark., 2014).

ROS'a özellikle arteriyollerde, glomerüler ve tubuler hücrelerde, makula densa ve podositlerde daha çok rastlanmaktadır. Bu hücre tipleri, böbrek fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve sıvı-elektrolit dengesinin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (Mennuni ve ark., 2014). ROS gibi serbest radikaller direkt olarak hücre yapılarına saldırabilmekte, hücre içi sinyal yollarını etkileyerek böbrek hasarına yol açan sistemik

yanıtları tetiklemektedir. Özellikle, Nf- κ B, p53, protein kinaz C (PKC) gibi birçok önemli hücrel sinyal moleküllerini etkileyerek (Li ve Gobe, 2006; Yuan ve ark., 2015; Zhang ve Sun, 2015) inflamasyon, apoptoz ve DNA hasarı gibi süreçleri başlatmaktadır ve böbrek dokusunda disfonksiyona neden olmaktadır. Aşırı ROS üretimi, NF- κ B sinyal yolunun aktive olmasına yol açarak çeşitli sitokinlerin (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) salınmasını teşvik ederek inflamasyon oluşumuna neden olmaktadır (Zhang ve Sun, 2015; Schupp ve ark., 2016).

ROS, çeşitli böbrek yapıları üzerinde derin bir etki göstererek hipertansiyonla ilişkili karmaşık dinamiklere önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Deneysel modeller, böbrekteki ROS üretimindeki artışın yüksek kan basıncıyla doğru orantılı olduğunu ve hipertansiyonun ilerlemesini hızlandığını göstermiştir. Nox4, renal ROS'un ana kaynağı olarak öne çıkarken, diğer Nox enzimlerinin de katkıda bulunduğu bilinmektedir. Yüksek O₂^{•-} seviyeleri, hem vasküler hem de tubuler elemanlarda işlev bozukluğuna yol açarak H₂O₂, basınç natriürezinin modülasyonunda rol almaktadır. Bu modülasyon, preglomerüler vasküler reaktivitenin azaltılmasını ve medüller kan akışının artmasını içermektedir (Araujo ve Wilcox, 2014; Yang ve ark., 2018). Renal arteriyollerdeki ROS, özellikle AT2 tarafından uyarıldığında, AT2'nin Nox aracılığıyla ROS üretimini artırabilmektedir. Bu durum, arteriyollerin çapında daralmaya neden olarak renal perfüzyonda değişikliklere yol açmaktadır. Ayrıca, ROS'un renal arteriyollerdeki hücrel fonksiyonları etkilemesi, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon mekanizmalarında bozulmaya yol açarak kan basıncını etkileyebilmektedir. Bu durum, özellikle vazokonstriksiyona bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızında bir azalmaya yol açarak hipertansiyonun patofizyolojik sürecine katkıda bulunmaktadır (Loperena ve Harrison, 2017; Xu ve ark., 2020).

Ayrıca glomerulusta oksidatif stres birkimi glomerulus yapısında değişikliklere neden olarak böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. ROS üretimi genellikle p22phox ve Nox2 gibi enzimler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu enzimler, NADPH oksidaz kompleksinin bir parçasıdır ve glomerulus içindeki hücrelerde ROS üretimini artırarak glomerüler filtrasyon bariyerinin önemli bir parçasını oluşturan ve kanın filtrelenmesinden sorumlu podosit hücrelerin yapısı bozmaktadır. Bu durum böbreğin seçici geçirgenliğini bozarak hipertansiyona neden olabilmektedir. Bununla birlikte oksidatif stres glomerüllerin skarlaşmasına (glomerüler skleroz) neden olarak glomerüler filtrasyon dengesini de

bozmaktadır. Bu durum sonucunda hipertansif bozukluklar meydana gelmektedir (Nagase ve ark., 2006; Ihm, 2015).

Oksidatif streten etkilenen bir başka yapı da proksimal tubuldür. Filtrasyon, reabsorbsiyon, asit-baz dengesi, glikoz ve amino asit geri kazanımı gibi önemli görevlere sahip olan bu yapı yüksek taşıma aktivitesiyle oksidatif stresin merkezi konumundadır. Proksimal tubul hücreleri, ATP üretmek amacıyla oksidatif metabolizmayı yoğun olarak kullanmaktadır ancak bu yüksek oksidatif aktivite, ROS üretimini arttırabilmekte ve hücrelerde oksidatif stres oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Proksimal tubuldeki artan ROS üretimi, Na^+/H^+ değiştirici (NHE3) aktivitesini azaltarak Na^+ geri emilimini düşürmektedir. Bu durum, apoptoz ve nekroz gibi hücresel hasar mekanizmalarını tetikleyebilmektedir. Öte yandan, diğer nefron bölgelerindeki Na^+ geri emilimi arttığından, proksimal tubuldeki azalmanın kompanse edildiği gözlemlenmiştir (Ratliff ve ark., 2016).

2.2. Flavonoidler

Flavonoidler meyvelerde, tahıllarda, sebzelerde, çayda ve şarapta bulunan çeşitli polifenolik bitki metabolitleri grubudur (Panche ve ark., 2016). Şu ana kadar 10.000'den fazla flavonoid tanımlanmış ve bu doğal bileşikler çeşitli nutrasötik, tıbbi, kozmetik ve farmasötik uygulamalarda önemli bir rol oynamıştır (Kozłowska ve Szostak-Wegierek, 2014). Flavonoidlerin artan kullanımı antioksidan, antimutajenik, antikanserojenik ve anti-inflamatuar özellikleri ile ana hücrel enzim fonksiyonlarını modüle etme yeteneklerine bağlanabilmektedir (Kumar ve Pandey, 2013). Flavonoidler, hastalık tedavisinde ve/veya önlenmesinde alternatif veya tamamlayıcı ilaçlar olarak hizmet etme konusunda büyük potansiyel göstermektedirler (Rees ve ark., 2018).

Bu bileşikler, bitkiler tarafından mikrobiyal enfeksiyona yanıt olarak sentezlenen hidroksillenmiş fenolik bileşiklerdir ve mezofil hücrelerinin çekirdeğinde bulunmaktadır. Flavonoidlerin kimyasal doğası, yapısal sınıflarına, hidroksilasyon derecesine, diğer ikame ve konjugasyonlara, polimerizasyon derecesine bağlıdır (Heim ve ark., 2002; Agati ve ark., 2012). Flavonoidler, bitki ve mantarlarda ikicil metabolitler olarak görev almaktadır ve bir dizi biyolojik rol üstlenmektedir. Bu roller arasında UV filtrasyonu, detoksifiye edici ajanlar, simbiyotik nitrojen fiksasyonu, kendi kendini iyileştiren ajanlar ve çiçek pigmentasyonu gibi çeşitli işlevler bulunmaktadır (Sharma ve ark., 2019). İnsan sağlığıyla doğrudan ilişkili olan bu bileşikler kimyasal haberciler, antimikrobiyal savunma ajanları, oksin taşıma inhibitörleri, fizyolojik düzenleyiciler, fotoreseptörler ve hücre döngüsü inhibitörleri olarak görev almaktadır. Oksidatif hasar, kronik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörodejeneratif hastalıklar, gastrointestinal bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların kontrolünde çok çeşitli biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahiptirler (Robles-Sardin ve ark., 2009).

Kimyasal yapılarına göre flavonoidler, flavonoller, flavonlar, flavanoller, flavanonlar, izoflavonlar ve antosiyaninler olarak bilinen altı alt sınıfa ayrılmaktadır (Tablo 2.4) . Her alt sınıfın aktiviteleri kimyasal yapılarına bağlıdır ve flavonoidlerin incelenmesi farklı alt sınıfların kimyasal yapılarındaki geniş çeşitlilik nedeniyle karmaşıktır (Khajuria ve ark., 2019).

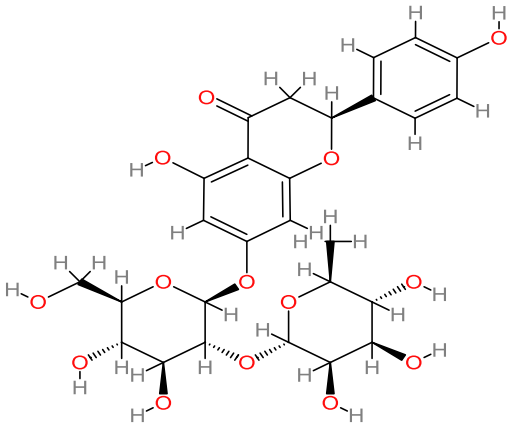
Tablo 2.4. Kimyasal yapılarına göre flavonoidlerin sınıflandırılması (Yao ve ark., 2004).

Alt Kategori	Renk	Temsil Ettiği Flavonoid	Kaynak
Antosiyaninler	Mavi, kırmızı, menekşe	Siyanidin	Meyveler, çiçekler
Flavanoller	Renksiz	Kateşinler, gallokatekin, epikateşin,	Elma, çay, bira, şerbetçi otu
	Sarı	Prosiyanidin	Şarap, meyve suyu
		Theaflavinler	Siyah çay
Flavanonlar	Renksiz	Hesperidin	Turunçgiller
	Soluk	Naringenin, eriodikol	Kimyon, portakal, nane, greyfurt
	Sarı	Neohesperidin	Turunçgiller
	Soluk sarı	Apigenin, krizin, luteolin, diosmetin	Otlar, tahıllar, sebzeler, çiçekler
Flavonoller	Soluk sarı	Isorhementin, kaempferol, kuersetin, mirisetin, rutin	Soğan, kiraz, elma, brokoli, lahana, domates, çilek, çay, kırmızı şarap, tatar buğdayı
İzoflavonlar	Renksiz	Daizein, genistein, glisitin, formonometin	Baklagiller

2.2.1. Naringin

Naringin, turunçgiller ailesine ait bitkilerde bulunan bir flavonoid glikozittir. Özellikle acı tadı ile bilinen naringin, turunçgiller ailesine ait bitkilerden olan greyfurt (*Citrus paradisi*), portakal (*Citrus sinensis*), limon (*Citrus limon*), mandarin (*Citrus reticulata*), pamelo (*Citrus maxima*) ve bergamot (*Citrus bergamia*) içerisinde bol miktarda bulunmaktadır. Bu bitkilerin meyve kabuklarında yoğunlaşan Naringin bazen meyve suyunda da bulunabilmektedir. Bitki bileşikleri arasında en çok bilinen flavonoidlerden olan Naringin'in antikanser ve kolesterol düşürücü özelliği, anti-apoptotik, anti-aterojenik ve metal bağlayıcı etkileri ile antioksidan aktiviteleri bulunmaktadır (Liu ve ark., 2012; Bacanlı ve ark., 2018).

Naringin'in kimyasal yapısı ilk kez Asahina ve Inubuse tarafından 1928 yılında açıklanmıştır. Bu araştırmacılar, Naringin'in bir flavonoid glikozit olduğunu tanımlamış, özellikle greyfurt ve diğer turunçgillerde bulunduğunu belirtmişlerdir (Shilpa ve ark., 2023). Kimyasal formülü $C_{27}H_{32}O_{14}$ olan Naringin, Naringenin'in doğada bulunan bir formu olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.3). Naringenin formları aglikosillenmiş (naringenin) ve glikosile edilmiş (naringin veya naringenin-7-O-glukozit) olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır (Stabrauskiene ve ark., 2022).



Şekil 2.3. Naringin'in kimyasal yapısı (URL-4, 2023).

2.2.1.1. Naringin'in hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarına etkisi

Çalışmalar, Naringinin'in anti-inflamatuar, antibakteriyel, antiviral, antitümör ve kardiyovasküler koruyucu etkiler dahil olmak üzere çok sayıda farmakolojik aktivite sergilediğini bildirmiştir (Hernández-Aquino ve Muriel, 2018; Patel ve ark., 2018; Salehi ve ark., 2019). Hayvan deneyleri ile yapılan bazı çalışmalar ise bu flavonoidin hipertansiyon ve böbrek fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri olabileceğini öne sürmektedir. Naringin'in hipertansiyon ve böbrek fonksiyonları üzerindeki olası etkilerinin antioksidan ve serbest radikal süpürme yetenekleri ile bağlantılı olduğu bazı çalışmalar tarafından gösterilmiştir (Ikemura ve ark., 2012; Chen ve ark., 2015; Wang ve ark., 2019). Yüksek konsantrasyonlarda, bu flavonoidin serbest radikallerle etkileşime girerek onları nötralize edebilme yeteneği artmaktadır. Bu durum, hücrelerin oksidatif stresle mücadele etmesine ve serbest radikal hasarını önlemesine yardımcı olabilmektedir (Bacanlı ve ark., 2015). Naringin, serbest radikalleri süpürme yeteneği ile oksidatif hasarı baskılayarak NO ve ROS dengesinin korunmasına katkıda bulunmaktadır. Bu durum hipertansif durumların ortaya çıkmasını engellemektedir. Hipertansif durumlarda oksidasyon belirteci olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) konsantrasyonunu düşürdüğü gözlenen Naringin, endotel disfonksiyonunu önleyici etkisiyle prehipertansiyon gelişim sürecinde kritik bir rol oynayan vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon gibi kan basıncı regülasyonundaki önemli işlevleri düzenleyebilmektedir (Ikemurave ark., 2012; Alam ve ark., 2014).

Yapılan bazı deneysel çalışmalarda Naringin'in böbrek dokusunda antioksidan aktiviteyi arttırabildiği ve oksidatif stresin neden olduğu hasarı azaltabileceği bildirilmektedir. Antioksidan enzim aktivitesini ve glutatyon içeriğini arttırarak hücresel oksidatif stresi azaltabilen bu flavonoidin aynı zamanda lipid peroksidasyonunu düşürerek hücre zarına verilen zararı en aza indirebildiği ve inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek iltihaplanmayı azaltabildiği öne sürülmektedir. Moleküler düzeyde yapılan araştırmalarda, Naringin'in Nrf-2 sinyalini aktive ederek antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği ve apoptoz sinyallerini önleyerek hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, akut böbrek hasarı modelinde mikroRNA-10a'yı modüle ederek böbrek dokusunu koruyabilen bu bileşiğin antioksidan, anti-apoptotik ve anti-iltihaplanma özelliklerinin birleşimiyle böbrek sağlığına olumlu katkılar sağlayabileceği ifade edilmektedir (Amini ve ark., 2022).

2.3. Sitokinler

Sitokinler, bağışıklık tepkilerine katkıda bulunan ve travma, iltihaplanma ve enfeksiyon bölgelerine hareket edebilen hücreler arası habercilerdir (Dembic, 2015). Birden fazla biyolojik etkiye sahip, düşük molekül ağırlıklı, hormon benzeri glikoprotein yapıdaki pleiotropik moleküller olan sitokinleri, hormonlardan ayıran en büyük fark tek bir organ ya da doku tarafından sınırlı kalmadan hematopoietik ve hematopoietik olmayan miyeloid hücreler, lenfoid hücreler ve yağ hücreleri gibi çeşitli hücreler tarafından salgılanmasıdır. Çeşitli hücreler tarafından salgılanıyor olmaları sitokinlere çok farklı alanlarda biyolojik etkinlik gösterme kabiliyeti sağlamaktadır. Doku homeostazı, hücresel regülasyon ve aktivasyon, inflamatuvar yanıt bunlardan birkaçı olarak sıralanabilmektedir (Akdoğan ve Yöntem, 2018; O'Sheave ark., 2019).

Sistemik ya da lokal olarak hareket edebilen sitokinlerin çok çeşitli hücreler tarafından salgılanmaları miktar ve karmaşıklıklarını arttıran en önemli etken olarak bilinmektedir. Karmaşık ağ yapısı ve geniş biyolojik etkinliğinden dolayı genel olarak sınıflandırılmaları zor olsa da hücreler arası etkileşim türüne, reseptör tipine, biyolojik sürelerine ve salgılandıkları hücre tipine göre sınıflandırma yapılabilir (Martin, 2016; O'Sheave ark., 2019). Sitokinlerin etki ve sinyal mekanizması çok aşamalı ve farklı hücreler arası süreçlere dayalıdır. Bu süreçler sitokinlere hücreler arası iletişim kurma ve karmaşık çok hücreli davranışı düzenleme yeteneği sağlamaktadır. Sitokinler genellikle bağlandıkları reseptörlere özgüdür ve bu nedenle hedef hücrenin doğası, sitokin tarafından aktive edilebilen reseptörlerin türüne bağlı olarak belirlenmektedir (Whiteside, 2007; Biron ve Tarrio, 2015). Sitokin sinyali hassas ve değişken olduğundan koruyucu özelliğinin yanı sıra zarar verici tepkileri de başlatabilmektedir. Bir sitokin çoğunlukla bir diğer sitokinlerin sentezinde görev almaktadır. Bunun sonucu olarak da kaskadlar geliştirebilir veya diğer sitokinlerin üretimini arttırıcı ya da azaltıcı şekilde rol oynayabilir ve dahası diğer sitokinlerin etkinliğini de tetikleyebilmektedir (Biron ve Tarrio, 2015).

2.3.1. Sitokinler ve kan basıncı

Sitokinler, özellikle immün yanıtların düzenlenmesi, inflamasyon süreçleri, hücrelerel sinyalleme ve doku onarımı gibi çeşitli fonksiyonlarda görev almaktadır. Bu süreçler, doğrudan veya dolaylı olarak kan basıncını etkileyebilmektedir. Sitokinlerin, vasküler sistemde; sistemi düzenleyen ve kan basıncını regüle eden endotel hücrelerinde NO sentezini de içeren birçok mekanizmada yapısal olduğu kadar fonksiyonel değişiklikleri indükleyerek ROS artışına sebep olduğu gösterilmiştir. Özellikle TNF- α ve İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)/İleri Glikasyon Son Ürünleri İçin Reseptör (RAGE) sinyallemesinin ROS üretimini arttırarak damar sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olabileceği bildirilmektedir. Bu durum, NO biyoyararlanımını tehlikeye atarak kan basıncı regülasyonunu bozmaktadır (Giardina ve ark., 2002; Zhang, 2008).

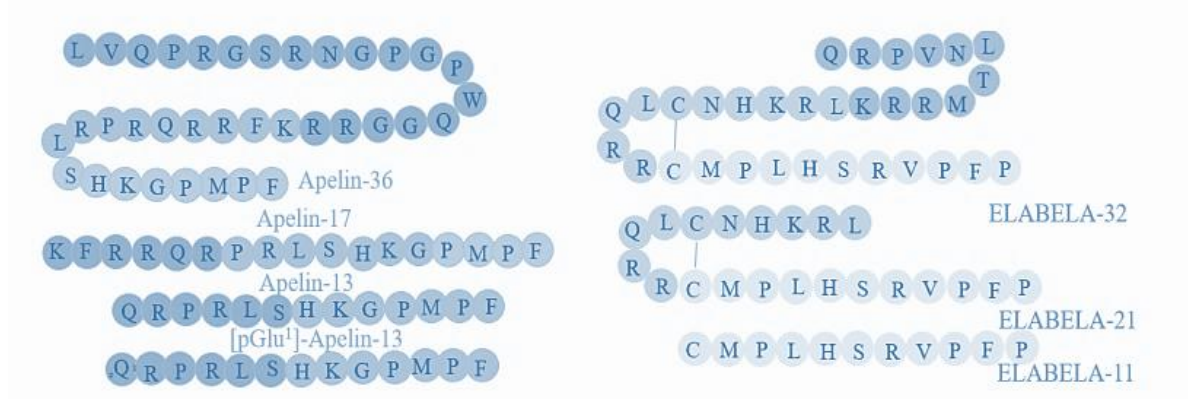
Sitokinlerin inflamasyon süreçlerini düzenleyerek kan basıncını etkileyebileceği de bilinmektedir. Vasküler inflamasyonu ve mikrovasküler yeniden yapılanmayı tetikleyerek kan basıncının artmasına katkıda bulunan faktörler arasında, özellikle klasik olarak aktive olan makrofajlar (M1), nötrofiller ve dendritik hücreler bulunmaktadır. Bu hücreler, inflamatuvar sitokinleri salgılayarak hipertansiyonun gelişimine katkı sağlayabilmektedir. Aktive olan T lenfositleri, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olarak, interferon-gamma (IFN- γ) ve IL-17 üreterek oksidatif stres hasarını ve endotel disfonksiyonunu tetikleyebilmektedir (Zhang ve ark., 2022).

RAAS üzerindeki etkileri ile sitokinler, vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesini düzenleyerek kan basıncını etkileyebilmektedir. RAAS sistemi, kan basıncını düzenlemek için önemli bir mekanizma olup, sitokinler bu sistemi etkileyerek kan basıncına katkıda bulunabilmektedir (Wen ve Crowley, 2019). Bununla birlikte, üriner sistemde ise; sempatik tonusu ve renal sinir aktivitesini değiştirerek böbrekte nefron boyunca sodyum emilim dengesini, kan akışını ve böbrekteki vaskülatör ve epitel hücrelerinin fonksiyonlarını modüle etmektedir. Ayrıca kan basıncı üzerine etkili olan diğer sistemler üzerinde de etkili olan sitokinlerin hipertansiyonun patogenezeine katkıda bulunduğu bilinmektedir (Peeters ve ark., 2001; Wen ve Crowley, 2019).

2.4. Apelin

Apelin, 1998 yılında sığır midesinden izole edilen ve insanlarda APLN geni tarafından kodlanan, çeşitli aktif fragmanlara sahip, GPCR APJ'nin iki endojen ligandından biri olarak bilinmektedir. Kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, yağ dokusu, gastrointestinal sistem, beyin, adrenal bezler, endotel ve insan plazması gibi çeşitli organlarda geniş bir dağılım gösteren Apelin, kardiyovasküler düzenleme, nöroendokrin stres tepkisi, enerji metabolizması vb. dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer almaktadır (Tatemoto ve ark., 1998; Dray ve ark., 2010; He ve ark., 2015; Liu ve ark., 2021). 2013 yılına kadar Apelin, APJ reseptörü için tek ligand olarak kabul edilse de iki farklı araştırma grubu tarafından bağımsız ikinci bir endojen ligandının varlığı keşfedilmiş ve Elabela (Toddler ya da Apela) adı verilmiştir (Xu ve ark., 2018).

Apelin geni, bir sekretuar sinyal dizisi de içeren 77 amino asitlik bir pre-proprotein kodlamaktadır (Şekil 2.4) (Tatemoto ve ark., 1998). Bu protein daha sonra Apelin-36, Apelin-17, Apelin-13 gibi farklı aktif formlara dönüştürülmektedir (Liu ve ark., 2021). Hücre içinde endoplazmik retikulumda translokasyon geçirirken, sinyal peptidi bu öncü peptitten ayrılmakta ve 55 amino asitlik bir proprotein oluşmaktadır. Bu proprotein daha sonra çeşitli enzimatik kesilmelerle farklı Apelin peptitlerine dönüşmektedir. Bu peptitler, vasküler tonus, kardiyovasküler fonksiyonlar ve su dengesi gibi bir dizi biyolojik süreçte etki göstermektedir (Kawamata ve ark., 2001; de Oliveira ve ark., 2022).



Şekil 2.4. Apelin ve Elabela zincir yapısı (Respekta ve ark., 2022).

APJ reseptörü, GPCR ailesinin A sınıfına aittir ve ilk kez 1993 yılında izole edilmiştir. APJ gibi GPCR proteinlerinde bulunan yedi transmembran bölge, normal reseptör işlevini sürdürmek için gerekli süreçlere sahiptir (O'Dowd ve ark., 1993). Bu bölgeler, reseptörün fonksiyonlarını düzenleme, reseptörü hücre zarına bağlama, ifadesini sürdürme ve kararlılığını koruma gibi belirli rollere sahiptir (Huynh ve ark., 2009). 1998 yılına kadar, Apelin ligandın keşfine kadar, APJ reseptörü yetim bir reseptör olarak kabul edilmiştir. APJ reseptörü, 380 amino asitten oluşmaktadır ve geni (APLNR), kromozom 11'in uzun kolunda, q12 pozisyonunda bulunmaktadır (Tatemoto ve ark., 1998; Xu ve ark., 2018).

Apelin'in APJ reseptörü, PKC ve Gai proteinleri aracılığıyla hücre içindeki sinyal iletimini başlatmakta ve modüle etmektedir. Apelin'in ana sinyal yollarına başlangıçta APJ ve PKC'ye bağlı Gai (inhibitör)-proteinleri ($G\alpha$, $G\beta$, and $G\gamma$) aracılık etmektedir. Bu etki, fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K)/Akt/eNOS ve fosfolipaz C (PLC)/PKC gibi çeşitli sinyal yollarını aktive ederek gerçekleşmektedir (Zhang ve ark., 2018).

2.4.1. Apelin'in kan basıncı ve böbrek fonksiyonu üzerine etkileri

İnsan böbreğinde yaygın olarak ifade edilmesine rağmen, Apelin'in böbrek fizyolojisi üzerindeki rolüne dair çalışmalar sınırlıdır. Ancak, hayvan çalışmaları Apelin'in böbrek üzerinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu çalışmalar, Apelin'in böbrek hemodinamiklerini ve sıvı homeostazisini düzenlemede doğrudan veya dolaylı etkilerinin olduğunu öne sürmektedir (Chapman ve ark., 2021). Yapılan çalışmalar ışığında, Apelin/APJ sisteminin kan basıncını düşürmede rol oynadığı ve muhtemelen hipertansiyonun patofizyolojisi ile yakın ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir. Apelin/APJ sistem hipertansiyonu çeşitli yollarla indükleyebilmekte ve çok yönlü olan bu sistem kan basıncı regülasyonunda ve hipertansiyon gelişiminde aktif olarak rol almaktadır. Bu sistemin, SSS'nin hiperfonksiyonu, RAAS, endotel hasarı, aşırı endotelin, sodyum tutulumu, vasküler yeniden şekillenme ve insülin direnci gibi hipertansiyona yol açan mekanizmalar ile bağlantılı olduğu ve hipertansiyonu indüklediği gösterilmiştir (Wu ve ark., 2014). Ancak bununla birlikte çeşitli deneyler, Apelin/APJ sisteminin kan basıncını düşürme yeteneğini de ortaya koymuştur (Mohammadi ve ark., 2022).

Kan basıncı regülasyonunda çift yönlü etkilere sahip olan Apelin/APJ sistemi, hem kan basıncı düşürücü hem de arttırıcı fonksiyonları etkilemektedir. Apelin'in kan basıncını düşürme etkisi NO bağımlı bir mekanizma yoluyla gerçekleşebilmektedir (Zhang ve ark., 2009). Apelin'in NO üretimini arttırarak vazodilatasyon sağladığı ve aynı zamanda AT2'nin vazokonstriktif etkisini bloke ettiği de gösterilmiştir (Ishida ve ark., 2004). Diğer yandan, bazı durumlarda Apelin'in kan basıncını arttırıcı etkileri olduğu da gözlenmiştir. L-NAME ile indüklenen periferik vasküler hasar görmüş hipertansif farelerde Apelin stimülasyonuna yanıt olarak kan basıncının geçici olarak yükseldiği tespit edilmiştir (Nagano ve ark., 2013). Apelin'in vasküler düz kaslar üzerine etki ederek sodyum tutulumunu arttırabileceği ve hipertansiyonu şiddetlendirebileceği de öne sürülmüştür. Bu durum, Apelin'in anti-hipertansif etkisinin, belirli koşullar altında tersine dönebileceğini göstermektedir (Han ve ark., 2013). Apelin/APJ ekseninin vasküler ton üzerindeki çelişkili etkilerinin, kan damarı tipine veya çeşitli patolojik koşullara bağlı olabileceği ifade edilmektedir (Song ve ark., 2022).

Apelin/APJ sisteminin böbrekler üzerindeki etkilerinden biri glomerüler kan akışı üzerine olan etkisidir. Glomerüler hemodinamik RAS'ın sıkı kontrolü altındadır ve RAS ile Apelin sistemi arasında etkileşim bulunmaktadır. AT2'nin intrasellüler kalsiyum seviyelerini arttırarak afferent ve efferent arteriyollerde vazokonstriksiyona neden olduğu bilinmektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalar, Apelin'in AT2 tarafından indüklenen vazokonstriksiyonu tersine çevirdiğini ve hızla intrasellüler kalsiyum seviyelerinde düşüşe neden olduğunu göstermektedir. Apelin'in bu vazodilatör etkisi, sağlam endotelyum ve NO üretimine bağımlı olmaktadır (Hus-Citharel ve ark., 2008). Ek olarak Apelin'in neden olduğu vazodilatör etki efferent arteriyolden çıkan kanın miktarını arttırabilmektedir. Bu da Apelin'in potansiyel olarak diürezi destekleyebileceğini ve böbrek içindeki sıvı dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Chapman ve ark., 2021). Tubuler fonksiyonlar açısından Apelin, vazopressinin etkileşimi ile sıvı homeostazisine katkıda bulunmaktadır. Bu birliktelik, Apelin'in özellikle bulunduğu magnosellüler nöronlarda vazopressinin de üretilmesi ile Apelin ve vazopressin seviyeleri arasındaki karşılıklı ilişkiyi işaret etmektedir. Organizmanın su dengesi değiştiğinde, plazma osmolalitesi artmakta veya azalmaktadır. Bu değişikliklere paralel olarak vazopressin ve Apelin seviyelerinde de değişiklikler gözlemlenmektedir. Klinik çalışmalar, plazma osmolalitesindeki değişikliklerin vazopressin ve Apelin seviyelerinde eşzamanlı olarak gerçekleştiğini göstermiştir. Su kaybı durumunda veya su alımının azaldığı

durumlarda, vazopressin salınımı artar ve böbrek tubullerinde suyun geri emilimini arttırarak su tutmaya neden olmaktadır. Ancak Apelin, bu sürece karşı koyarak böbrek tubullerindeki su emilimini engellemekte ve böylece idrar oluşumunu arttırmaktadır (Chapman ve ark., 2021; Girault-Sotias ve ark., 2021).



2.5. Nükleer Faktör Eritroid 2-İlişkili Faktör 2 (Nrf-2)

Vücut, hem endojen hem de ekzojen kaynaklı karmaşık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Hücrelerde biriken serbest radikaller, oksidatif stresi arttırarak hücrel hasara neden olabilmektedir. Artan ROS'un nörodejeneratif, kardiyovasküler, diyabet ve böbrek hastalıkları gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı belirtilmiştir. Endojen antioksidanlar, hücre içinde üretilen ve genellikle enzimatik veya enzimatik olmayan yapıya sahip moleküllerdir. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz (CAT) gibi enzimler, serbest radikallerle etkileşime girerek onları etkisiz hale getirmektedir (Ighodaro ve Akinloye, 2018). Ekzojen antioksidanlar ise koenzim Q10, melatonin ve askorbik asit gibi vücut dışından alınan maddelerdir (Reiter ve ark.,1997; Padayatty ve ark., 2003; Littarru ve Tiano, 2007). Bu savunma sistemleri, serbest radikallerle mücadele ederek, hücrelerin ve dokuların oksidatif streten kaynaklanan zararlara karşı korunmasını sağlamaktadır (Niki, 1993; López-Alarcón ve Denicola, 2013).

Karmaşık enzimatik savunma sistemlerinin bir parçası olan Nrf-2, hücrel savunma mekanizmalarının düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir moleküldür. İnsanlarda NFE2L2 geni tarafından kodlanan ve antioksidan yanıtın önemli bir düzenleyicisi olan bu transkripsiyon faktörü (Moi ve ark., 1994), hücre içinde oksidatif stresle mücadelede rol oynayan yolları aktive ederek, antioksidan savunma sistemini güçlendirip hücrelerin oksidatif stresle başa çıkmasına yardımcı olmaktadır (de Zwart ve ark., 1999). Nrf-2'nin aktivasyonu, hücrelerin redoks homeostazını korumasına ve serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı savunma mekanizmalarını harekete geçirmesine olanak tanımaktadır (Moi ve ark., 1994).

Genellikle kalp, karaciğer, böbrek, akciğer, beyin ve iskelet kasları gibi birçok dokuda geniş bir şekilde eksprese edilen Nrf-2 üç temel sinyal yolunun entegrasyonunu içermektedir (Farkhondeh ve ark., 2020). Bunlardan; PI3K (fosfatidilinositol 3-kinaz)/Akt (Protein Kinaz B) sinyal yolunda, Nrf-2 aktivasyonu için PI3K ve Akt işbirliği yapmaktadır. Aktivasyon, Nrf-2'nin çekirdeğe taşınmasını ve antioksidan genlerin transkripsiyonunu arttırmasını içermektedir. Bu yol, hücre içi sinyallerin uyumlu bir şekilde entegre edilerek, hücrenin oksidatif stresle başa çıkma yeteneğini geliştiren bir mekanizmadır (Wang ve ark., 2008). Epigenetik düzenlemede, Nrf-2'nin gen ekspresyonu, epigenetik mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir. Bu düzenlemeler, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları

gibi değişiklikleri içermektedir. Epigenetik düzenleme, Nrf-2'nin gen ifadesini kontrol ederek hücrenin oksidatif stresle başa çıkma yeteneğini etkilemektedir (Guo ve ark., 2015). Son olarak Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (Keap1)-Nrf-2 yolağı ise Nrf-2'nin sitoplazmada tutulmasından sorumlu bir protein olarak görev yapmaktadır. Keap1, Nrf-2'yi proteasomal bozulmaya uğratma eğiliminde olan bir durumda tutmakta ancak, oksidatif stres durumunda veya Keap1'in inhibe edici etkisinin azalmasıyla birlikte, Nrf-2 serbest kalmakta ve çekirdeğe taşınarak antioksidan genlerin ifadesini arttırmaktadır (Thiruvengadam ve ark., 2023).



3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Deney Hayvanı

Bu çalışmada; Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden (FÜDAM) temin edilen 8-10 haftalık 28 adet erişkin Spraque-Dawley cinsi erkek sıçan (200-250 g) kullanıldı. Sıçanlar, çalışma süresince Munzur Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki (MÜDAM) standart laboratuvar koşullarında (% 40-60 nem, 24±3 °C sıcaklık, 12 saat aydınlık:12 saat karanlık) barındırılarak yem ve su ad libitum sağlandı. Sıçanlar üzerinde uygulanan tüm prosedürler, Laboratuvar Hayvanları Bakım ve Kullanım Sağlık Rehberi Ulusal Enstitüleri kapsamında ve Munzur Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (MÜHADYEK) tarafından onaylanmış etik kurul izini (Etik Kurul Kararı: 07.02.2022/2022-02/220211-02) alınarak yürütüldü.

3.2. Kimyasallar

N ω -nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME) (CAS-No: 51298-62-5) Sigma-Aldrich, Co., (USA)'dan ve Naringin (CAS-No: 10236-47-2) Bostonchem, (USA)'dan temin edildi.

3.3. Çalışma Düzeni

Sıçanlar, istatistiksel ve metotsal olarak minimum popülasyon sayısı baz alınarak her grupta 7'şer adet olmak üzere rastgele seçilip toplam 4 gruba ayrıldı (Şekil 3.1). Çalışmanın 0., 7. ve 14. günlerinde canlı ağırlıkları tartılarak kaydedildi.

Grup I (Kontrol): Sıçanlara 14 gün boyunca günlük 0.5 ml zeytinyağı gavaj yoluyla uygulandı.

Grup II (L-NAME): Sıçanlara 14 gün boyunca günlük 40 mg/kg/BW dozunda L-NAME zeytinyağı ile birlikte gavaj yoluyla uygulandı (Fürstenau ve ark., 2008; Akinyemi ve ark., 2015).

Grup III (L-NAME+NAR): Sıçanlara 14 gün boyunca günlük 40 mg/kg/BW dozunda L-NAME ve akabinde 80 mg/kg/BW dozunda Naringin (NAR) (Akintunde ve ark., 2020) zeytinyağı ile birlikte gavaj yoluyla uygulandı.

Grup IV (NAR): Sıçanlara 14 gün boyunca günlük 80 mg/kg/BW dozunda Naringin zeytinyağı ile birlikte gavaj yoluyla uygulandı.



Resim 3.1. Sıçanların çalışma gruplarına ayrılması

3.4. Kan Basıncının Ölçülmesi

Çalışmanın 0., 7. ve 14. günlerinde; sıçanların kuyruk veninden non-invaziv kan basıncı yükseltici sistemi (ADInstruments, PowerLab26T, NIBP MLT125, Avustralya)

kullanılarak tail-cuff metoduyla kan basıncı ölçümleri yapıldı (Şekil 3.2). Ölçümlere başlamadan ortam ısısının yükselmesi ve sıçanların restrainera uyum sağlaması için 15-20 dk'lık bekleme zamanı oluşturuldu. Belirlenen süre sonunda sıçanların sakinleşmeleri sonucu kuyruk arterinin dilatasyonu sağlanarak ölçümlere hazır hale getirildi. Tüm sıçanların sistolik kan basıncı ölçümleri gerçekleştirildi. Her sıçandan 5'er dakikalık aralıklarla 5 adet olacak şekilde ölçümler yapıldı ve ortalamaları alınarak değerlendirmeler yapıldı.



Resim 3.2. Sıçanların kuyruk veninden non-invaziv kan basıncı ölçümü

3.5. Doku Örneklerinin Toplanması

Sıçanlar, son uygulamadan 24 saat sonra anestezi altında dekapite edilip laparotomi yapıldı. Hızlıca böbrek dokuları alınarak histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler için tespit solüsyonuna bırakıldı.

3.6. Histopatolojik Değerlendirme

Sıçanlardan alınan böbrek dokuları histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için % 10'luk tamponlu nötral formalin solüsyonunda (Tablo 3.1) immersiyon yöntemi ile 24-30 saat süreyle tespit edildi. Akabinde akarsu altında yıkanan dokular rutin histolojik takip

prosedürleri için % 70, % 80, % 96'lık ve % 100'lük dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi tamamlandı. Daha sonra saydamlaştırma işlemi için ksilol serileri ile muamele edilen dokular ksilol-parafin karışımında 45 °C'lik etüvde 1 gece bekletildi. Bu süre sonunda dokular üç farklı parafin serisinde birer saat bekletilerek parafin blokları hazırlandı. Elde edilen parafin bloklardan mikrotom (Thermo Scientific, HM325) ile 5 mikrometre (µm) kalınlığında kesitler alındı. Alınan doku kesitleri histopatolojik incelemeler için hematoksil-eozin (H&E) boyama yöntemine göre boyandı (Şahin ve Aydın, 2013). Doku kesitleri Zeiss'in ZEN 3.5 blue edition yazılımına sahip AxioCam 208 color dijital kamera ile donatılmış, Zeiss'in AxioLab 5 mikroskobu (Carl Zeiss Ltd.) ile 20x büyütmede incelendi. Böbrek dokusundaki glomeruler, tubuler ve interstisyel dokunun histopatolojik değerlendirmeleri Abdel-Rahman ve ark. (2017)'na göre yapıldı. Histopatolojik değişikliklerin yarı niceliksel analizleri; (-) puan (negatif puan): yapısal değişiklik yok, (+) puan (1 pozitif puan): hafif, (++) puan (2 pozitif puan): orta, (+++) puan (3 pozitif puan): önemli bir yapısal değişiklik olarak belirlendi.

Tablo 3.1. % 10'luk tamponlu nötral formalin solüsyonunun hazırlanması (Suvana ve ark., 2018).

Kimyasal	Miktar
Çeşme suyu	900 mL
Formaldehid (% 37)	100 mL
Sodyum fosfat, monobazik, monohidrat	4 g
Sodyum fosfat, dibazik, anhidroz	6.5 g

pH: 7.2-7.4 arasında olmalıdır.

3.7. İmmunohistokimyasal Boyama

Avidin-biotin-peroksidaz kompleksi yöntemine göre immünohistokimya boyama prosedürü uygulandı (Hsu ve ark., 1981). Alınan doku kesitleri, ksilol ile deparafinize edildikten sonra azalan dereceli alkol serilerinden geçirilerek rehidratasyon işlemi uygulandı. Daha sonra, kesitler antijen maskelenmesinin ortadan kaldırılması için sitrat tampon solüsyonu

(pH:6) içersine daldırılarak, mikrodalga fırında, 15 dakika süre ile kaynatıldı. Kaynatma işleminden sonra, kesitler soğuması için oda ısısında yaklaşık olarak 20 dakika bekletildi. Daha sonra kesitler Phosphate Buffered Saline (PBS) solüsyonu (Sigma-Aldrich Chemical Co., USA) ile 3'er kez tekrarlanmak suretiyle 5'er dakika yani toplamda 15 dakika boyunca yıkandı. Akabinde, kesitler endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için H₂O₂ blok solüsyonu (Hydrogen Peroxide Block, TP-015-HA, Thermo Fisher Scientific Co., USA) ile 15 dakika inkübe edildi. PBS ile 3x5 dakika yıkanan kesitlere spesifik olmayan bağlanmaları engellemek için 10 dakika Ultra V Block (TP-015-HA, Thermo Fisher Scientific Co., USA) solüsyonu uygulandı. Yapılan bu işlemlerden sonra kesitler Apelin reseptörü (APLNR) (Katalog no: E-AB-10156, dilüsyon oranı 1/100; Elabscience, USA) ve Nrf2 (Katalog no: E-AB-63485, dilüsyon oranı 1/100; Elabscience, USA) poliklonal antikörleri ile 1 gece boyunca +4 C°'de nemli ortamda inkübe edildi. Negatif kontrol için primer antikör yerine PBS solüsyonu damlatıldı.

Dokular primer antikör uygulamalarından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkanarak sekonder antikör (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent (anti-mouse/rabbit IgG), TP-015-HA, Thermo Fisher Scientific Co., USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Akabinde, dokular tekrar PBS ile 3x5 dakika yıkanıp Streptavidin Peroxidase (TP-015-HA, Thermo Fisher Scientific Co., USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon işleminden sonra dokular tekrar PBS ile yıkandı. Dokulara 3,3'-diaminobenzidin (DAB) chromogen ve substrate (TP-015-HD, Thermo Fisher Scientific Co., USA) içeren solüsyon damlatıldı ve ışık mikroskobunda görüntü sinyali alınır alınmaz dokular çeşme suyu ile yıkamaya alındı. Dokuların zıt boyaması Mayer hematoksilen ile yapıldıktan sonra dokular tekrar çeşme suyundan geçirilerek boyama işlemi tamamlandı. Kesitler uygun kapatma solüsyonu (Aqua Mount, Thermo Fisher Scientific Co., USA) ile kapatıldı.

Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobunda incelendi ve kesitlerdeki boyama miktarı beş farklı mikroskop sahasının taranmasıyla değerlendirildi. Boyamalar 0=negatif, 0.5=eser, 1=hafif, 2=orta ve 3=yoğun olmak üzere 0-3 arasında sayısal bir puanlama ile hesaplandı. Negatif alanlara 0, <% 25 boyama alanlarına 0.1, % 26-50 boyama alanlarına 0.4, % 51-75 boyama alanlarına 0.6 ve % 76-100 boyama alanlarına 0.9 değerleri verildi. Nihai histoskor hesaplaması: histoskor=alan×yoğunluk formülü kullanılarak yapıldı (Aydın ve ark., 2016).

3.8. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel veriler IBM SPSS/PC (Sürüm 21.0, IBM Co., North Castle, New York, ABD) yazılım programı kullanılarak analiz edildi. Her bir sürekli değişken, normallik Shapiro Wilks testi ile kontrol edildi. Sürekli değişkenler parametrik olmayan veriler için Kruskal-Wallis ile Mann-Whitney U testi kullanılarak post hoc analizi ile karşılaştırıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Canlı Ağırlık Bulguları

Tüm sıçanların çalışmanın başlangıcında ve sonunda ölçülen canlı ağırlık değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0.05$).

4.2. Ortalama Sistolik Kan Basıncı Bulguları

Tüm sıçanların çalışmanın 0., 7. ve 14. günlerinde ölçülen SKB değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlendi ($p<0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında L-NAME grubu sıçanların SKB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu ($p<0.05$) tespit edildi. L-NAME grubuna kıyasla L-NAME+NAR grubu sıçanların SKB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalış olduğu ($p<0.05$) belirlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarına ait ortalama sistolik kan basıncı (SKB) değerleri

Gruplar	0. gün	7. gün	14. gün
Kontrol	126.25 $\pm$ 4.43	126.38 $\pm$ 5.22 ^c	127.52 $\pm$ 3.40 ^b
NAR	129.61 $\pm$ 5.49	127.77 $\pm$ 6.20 ^c	128.49 $\pm$ 5.55 ^b
L-NAME	129.55 $\pm$ 6.32	150.79 $\pm$ 5.43 ^a	159.90 $\pm$ 4.93 ^a
L-NAME+NAR	128.33 $\pm$ 3.49	143.58 $\pm$ 5.22 ^b	133.66 $\pm$ 4.20 ^b

Veriler her grup için ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir ($p<0.05$). a, b, c: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki fark anlamlıdır. NAR: Naringin, L-NAME: NG-nitro-L-arjinin-metil ester

4.3. Histopatolojik Bulgular

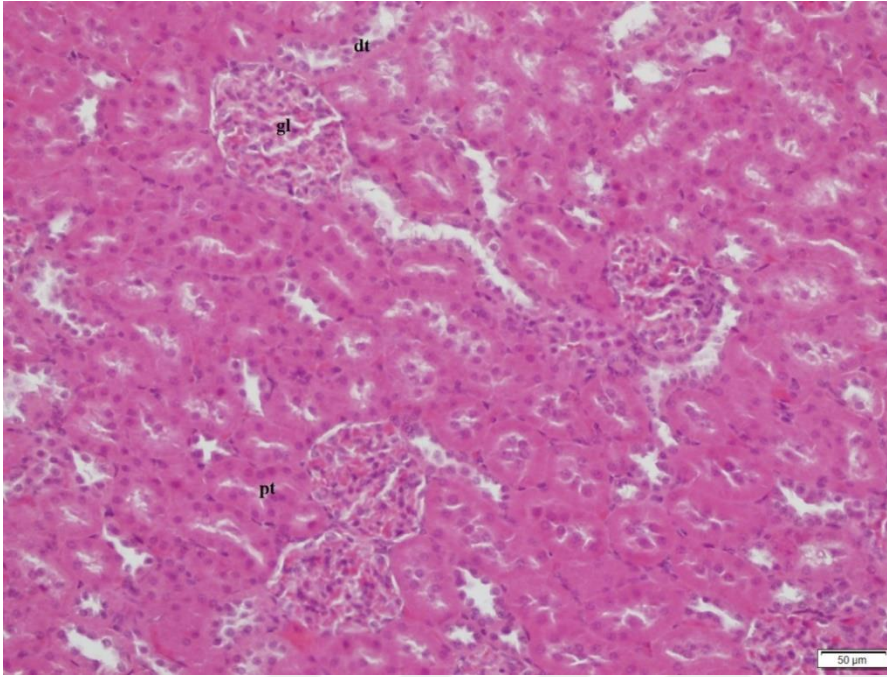
Tüm grupların histopatolojik skor sonuçları Tablo 4.2’de verildi. Kontrol (Şekil 4.1) ve NAR (Şekil 4.2) grubu sıçanlara ait böbrek dokusunun H&E ile boyanan kesitleri ışık mikroskobu altında incelendiğinde korteks bölgesinde Bowman boşluğu ile çevrili Bowman kapsüllerinde normal glomerulus ile renal histomorfoloji gözlemlendi. Renal tubuller ve tubuler hücreler de normal görünüm sergiledi. Buna karşılık, kontrol grubuna kıyasla L-NAME grubu sıçanlara ait böbrek dokusunda belirgin histopatolojik değişiklikler tespit edildi. Bu değişiklikler;

glomerulusta konjesyon, dejenerasyon ve atrofi ile bazal membranda kalınlaşma ile birlikte anormal görünüm olarak saptandı. Proksimal ve distal tubullerin epitel hücrelerinde dejenerasyon, piknoz ve nekroz ile bu tubullerin lümeninde birikmiş dejenere ve deskuame epitel hücreleri belirlendi. Ayrıca tubuler dilatasyon, tubul lümeninde ödem, hiyalin döküntüler, tubuler fırçamsı kenar kaybı, intertubuler alanda hemoraji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı (Şekil 4.3, 4.4, 4.5). Diğer taraftan, L-NAME grubuna kıyasla L-NAME+NAR grubu sıçanlara ait böbrek dokusunun glomerulus ve renal tubullerinde hafif histopatolojik lezyonlar gözlemlendi. Tubuler epiteldeki dejeneratif ve nekrotik değişiklikler hafif iken tubuler lümenindeki hiyalin döküntüler ile intersitisyel alandaki inflamatuvar hücre infiltrasyonları da azalmıştı (Şekil 4.6).

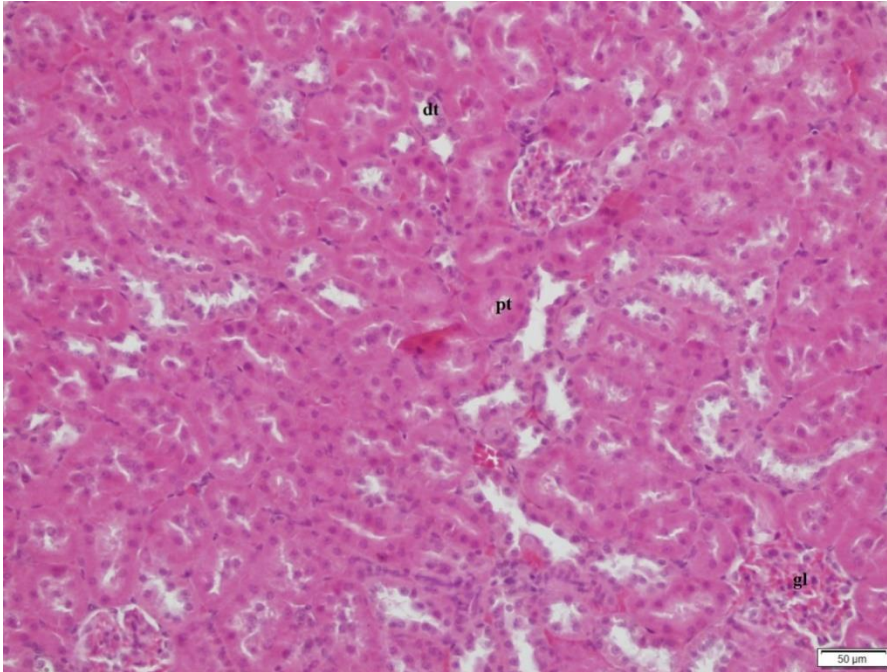
Tablo 4.2. L-NAME indüklü hipertansiyonda böbrek dokusundaki histopatolojik değişiklikler üzerine Naringin'in etkisinin skorlanması

Gruplar	Glomerüller dejenerasyon, atrofi, anormal bazal membran	Tubuler dejenerasyon ve deskuamasyon	Tubul lümeninde ödem ve hiyalin döküntü	İntertubuler hemoraji	Mononükleer hücre infiltrasyonu
Kontrol	-	-	-	-	-
NAR	-	-	-	-	-
L-NAME	+2	+3	+2	+2	+1
L-NAME+NAR	+1	+1	-	+1	-

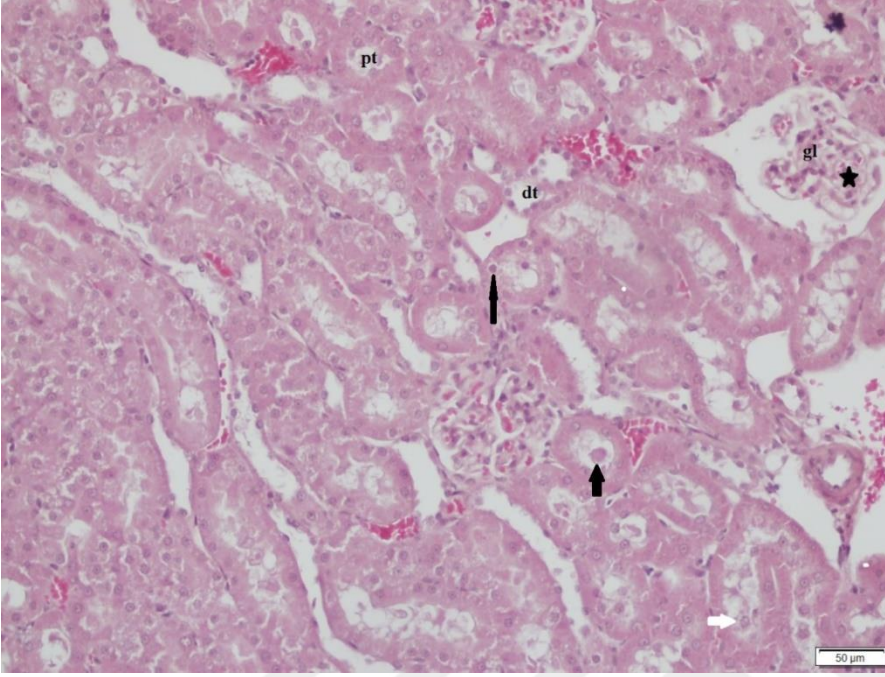
(-) puan (negatif puan): yapısal değişiklik yok, (+) puan (1 pozitif puan): hafif, (++) puan (2 pozitif puan): orta, (+++) puan (3 pozitif puan): ciddi bir histopatolojik değişikliği ifade etmektedir. NAR: Naringin, L-NAME: NG-nitro-L-arjinin-metil ester



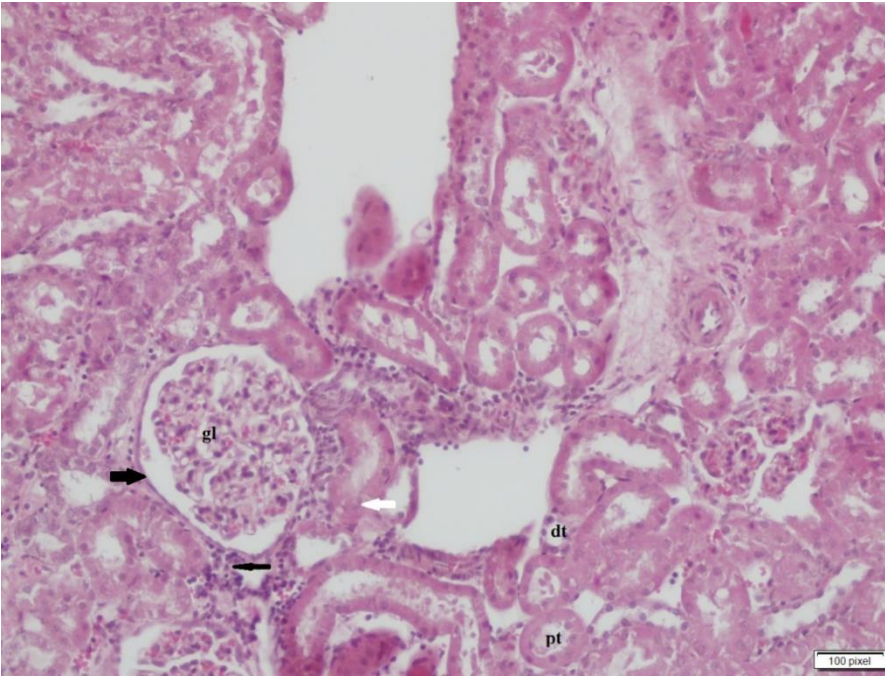
Şekil 4.1. Kontrol grubu böbrek dokusunda normal histolojik görünüm. gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul (H&E X20)



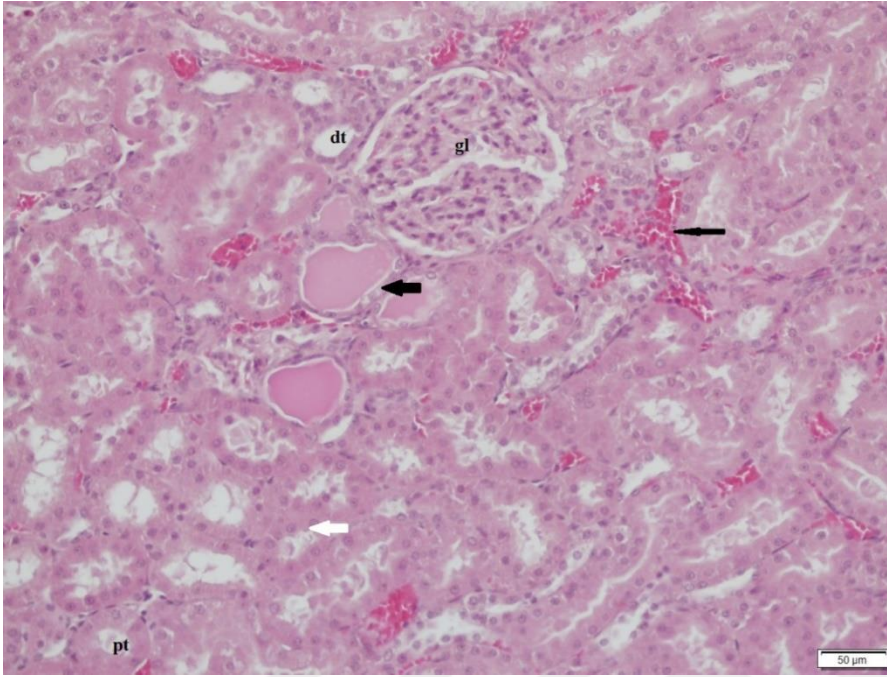
Şekil 4.2. NAR grubu böbrek dokusunda normal histolojik görünüm. gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul (H&E X20)



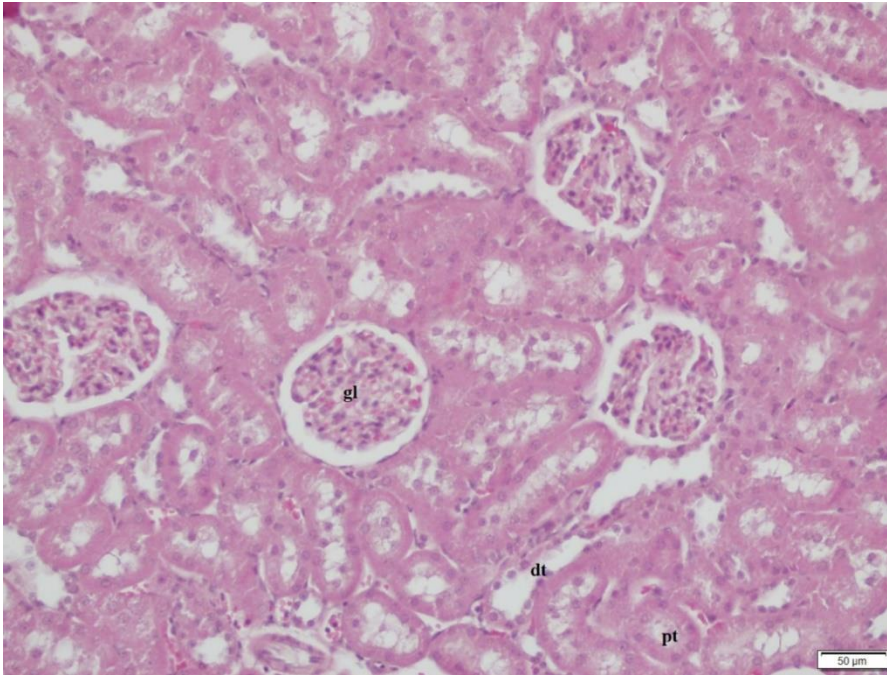
Şekil 4.3. L-NAME grubu böbrek dokusunda histopatolojik değişiklikler. gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul, siyah yıldız: konjesyon, dejenerasyon ve atrofi, siyah kalın ok: hiyalin döküntü, siyah ince ok: piknoz, beyaz ok: dejenere ve deskuame epitel hücresi (H&E X20)



Şekil 4.4. L-NAME grubu böbrek dokusunda histopatolojik değişiklikler. gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul, siyah kalın ok: bazal membranda kalınlaşma, siyah ince ok: mononükleer hücre infiltrasyonu, beyaz ok: dejenerasyon (H&E X20)



Şekil 4.5. L-NAME grubu böbrek dokusunda histopatolojik değişiklikler. gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul, siyah kalın ok: ödem, siyah ince ok: hemoraji, beyaz ok: tubuler fırçamsı kenar kaybı (H&E X20)



Şekil 4.6. L-NAME+NAR grubu böbrek dokusunda hafiflemiş histopatolojik değişiklikler. gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul (H&E X20)

4.4. İmmünohistokimyasal Bulgular

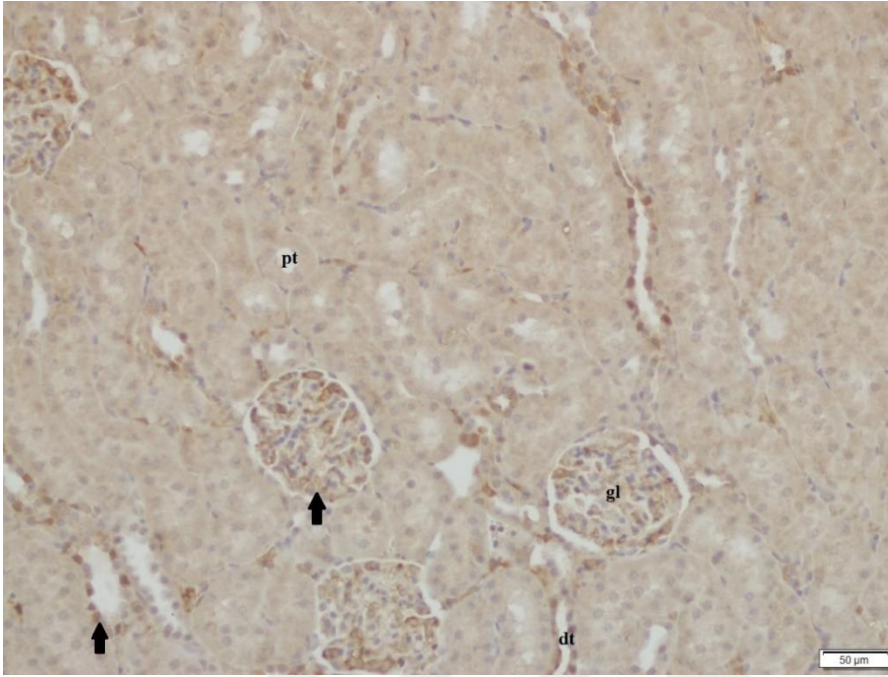
4.4.1. APLNR ekspresyonu

Tüm grupların APLNR immünoreaktivite histoskorlarının sonuçları Tablo 4.3’de verildi. Kontrol (Şekil 4.7) ve NAR (Şekil 4.8) grubu sıçanlara ait böbrek dokusunun immünohistokimyasal olarak boyanan kesitleri ışık mikroskobu altında incelendiğinde çoğunluğu glomeruluslar olmak üzere distal tubullerde APLNR immünoreaktivitesine rastlandı. Buna karşılık, kontrol grubuna kıyasla L-NAME grubu sıçanlara ait böbrek dokusunda APLNR immünoreaktivitesinin azaldığı gözlemlendi (Şekil 4.9). Diğer taraftan, L-NAME grubuna kıyasla L-NAME+NAR grubu sıçanlara ait böbrek dokusunun glomeruluslarında APLNR immünoreaktivitesinin arttığı dikkati çekti (Şekil 4.10). Negatif kontrol dokusunda ise APLNR pozitifliği gözlenmedi (Şekil 4.11).

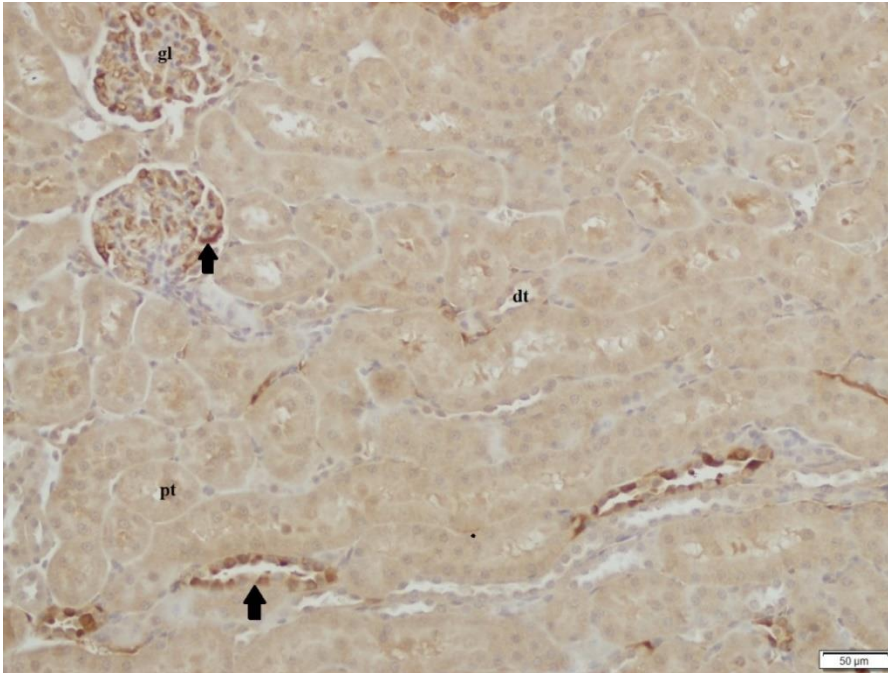
Tablo 4.3. L-NAME indüklü hipertansiyonda böbrek dokusundaki APLNR immünoreaktivitesi üzerine Naringin’in etkisinin skorlanması

Gruplar	APLNR
Kontrol	2.60 ± 0.40 ^a
NAR	2.71 ± 0.32 ^a
L-NAME	0.96 ± 0.26 ^c
L-NAME+NAR	1.88 ± 0.23 ^{ab}

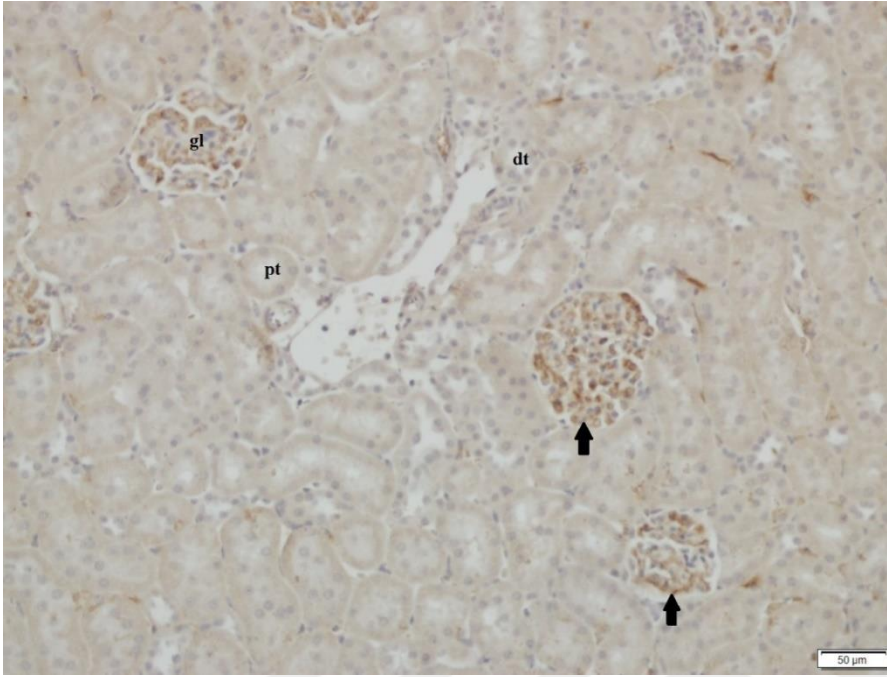
Veriler her grup için ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir (p<0.05). a, b, c: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki fark anlamlıdır. NAR: Naringin, L-NAME: NG-nitro-L-arjinin-metil ester, APLNR: Apelin reseptörü.



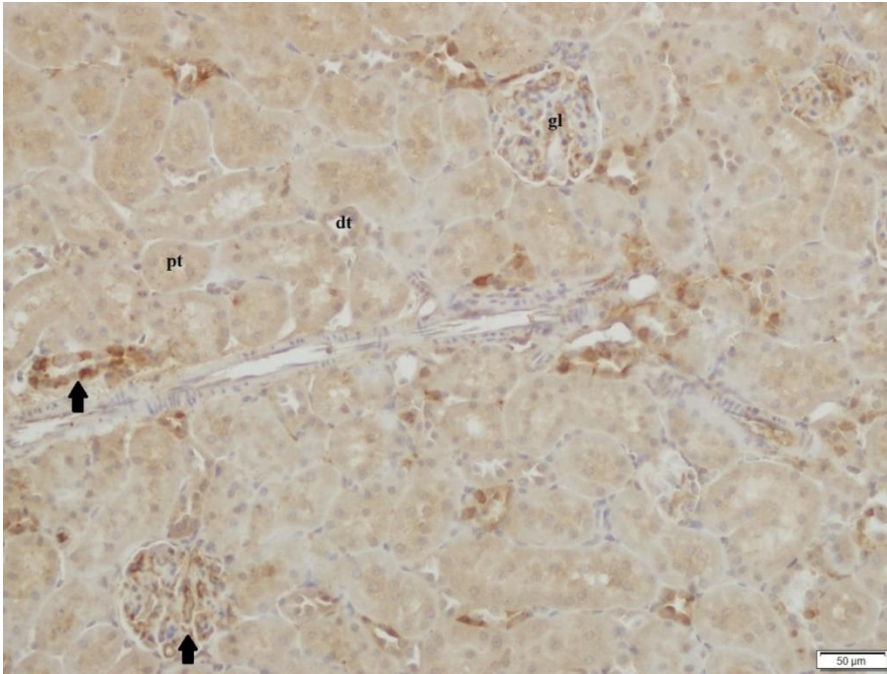
Şekil 4.7. Kontrol grubu böbrek dokusunda APLNR immünoreaktivitesi (oklar). gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul (Mayer's haematoksilen X20)



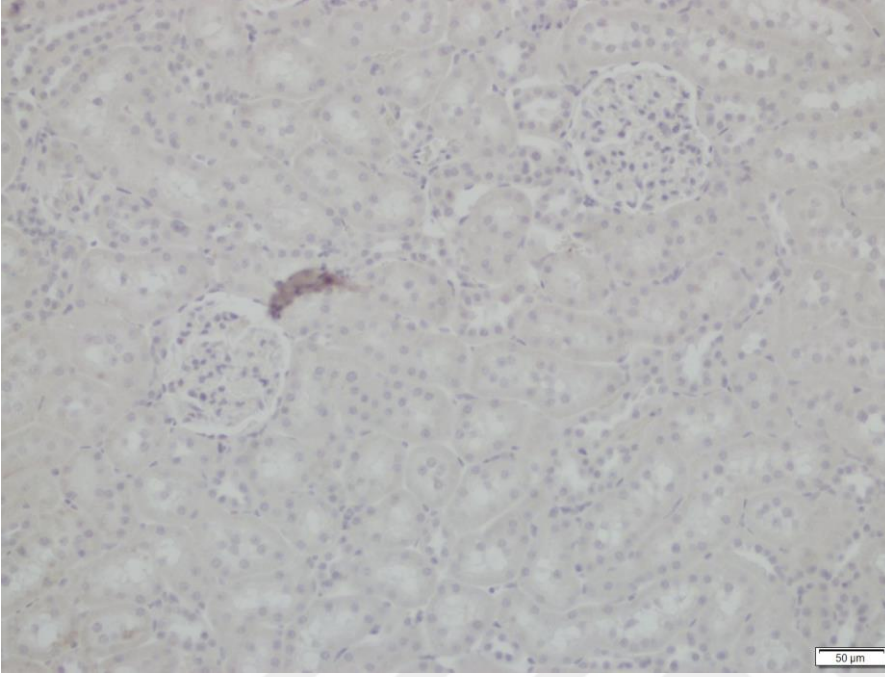
Şekil 4.8. NAR grubu böbrek dokusunda APLNR immünoreaktivitesi (oklar). gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul (Mayer's haematoksilen X20)



Şekil 4.9. L-NAME grubu böbrek dokusunda APLNR immünoreaktivitesi (oklar). gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul (Mayer's haematoksilen X20)



Şekil 4.10. L-NAME+NAR grubu böbrek dokusunda APLNR immünoreaktivitesi (oklar). gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul (Mayer's haematoksilen X20)



Şekil 4.11. Negatif kontrol böbrek dokusu (Mayer's haematoksilen X20)

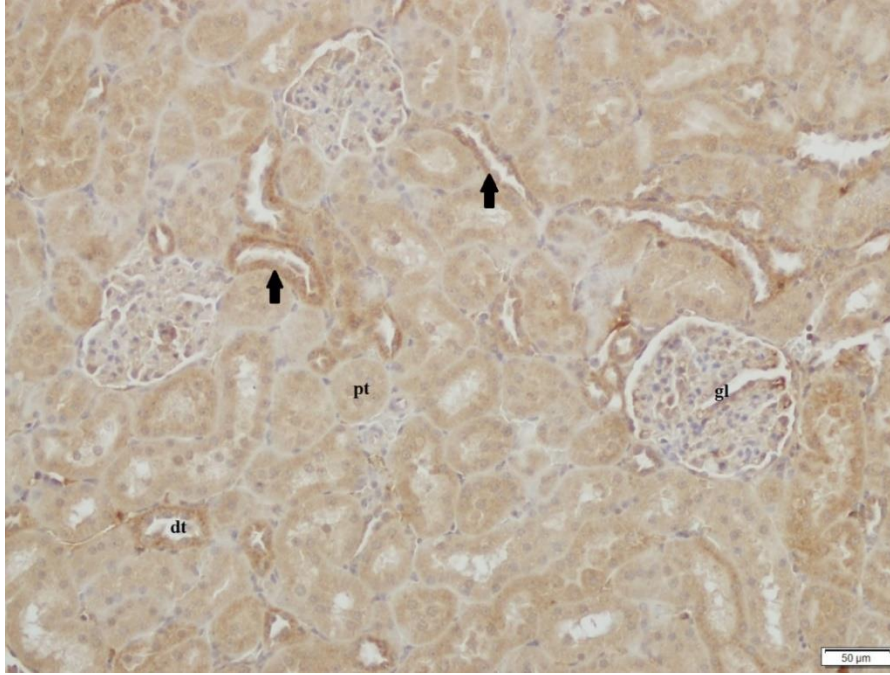
4.4.2. Nrf-2 ekspresyonu

Tüm grupların Nrf-2 immünoaktivite histoskorlarının sonuçları Tablo 4.4'de verildi. Kontrol (Şekil 4.12) ve NAR (Şekil 4.13) grubu sıçanlara ait böbrek dokusunun immünohistokimyasal olarak boyanan kesitleri ışık mikroskobu altında incelendiğinde glomeruluslarda ve distal tubullerde Nrf-2 immünoaktivitesine rastlandı. Buna karşılık, kontrol grubuna kıyasla L-NAME grubu sıçanlara ait böbrek dokusunda Nrf-2 immünoaktivitesinin azaldığı gözlemlendi (Şekil 4.14). Diğer taraftan, L-NAME grubuna kıyasla L-NAME+NAR grubu sıçanlara ait böbrek dokusunun glomerulus ve distal tubullerinde Nrf-2 immünoaktivitesinin arttığı dikkati çekti (Şekil 4.15). Negatif kontrol dokusunda ise Nrf-2 pozitifliği gözlenmedi (Şekil 4.16).

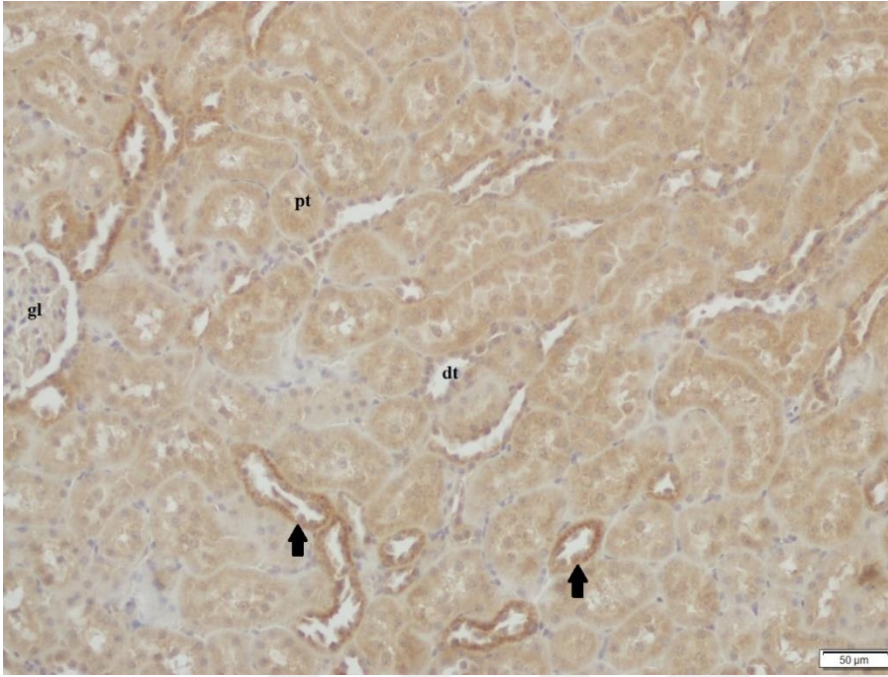
Tablo 4.4. L-NAME indüklü hipertansiyonda böbrek dokusundaki Nrf-2 immünoreaktivitesi üzerine Naringin'in etkisinin skorlanması

Gruplar	Nrf-2
Kontrol	2.58 ± 0.44^a
NAR	2.61 ± 0.40^a
L-NAME	0.98 ± 0.30^c
L-NAME+NAR	1.90 ± 0.29^{ab}

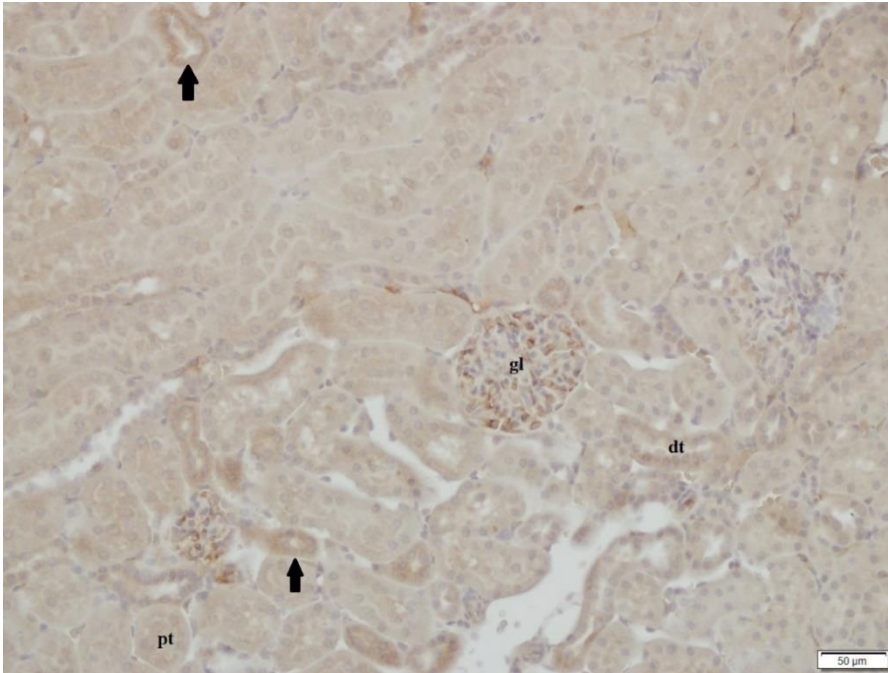
Veriler her grup için ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir ($p < 0.05$). a, b, c: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen ortalamalar arasındaki fark anlamlıdır. NAR: Naringin, L-NAME: NG-nitro-L-arjinin-metil ester, Nrf-2: Nükleer faktör eritroid 2-ilışkili faktör 2.



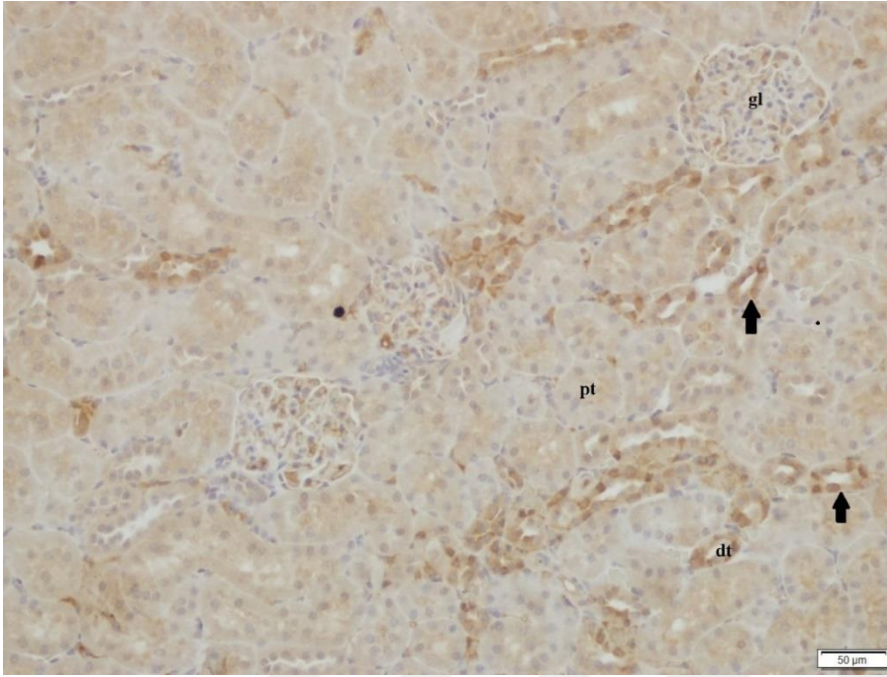
Şekil 4.12. Kontrol grubu böbrek dokusunda Nrf-2 immünoreaktivitesi (oklar). gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul (Mayer's haematoksilen X20)



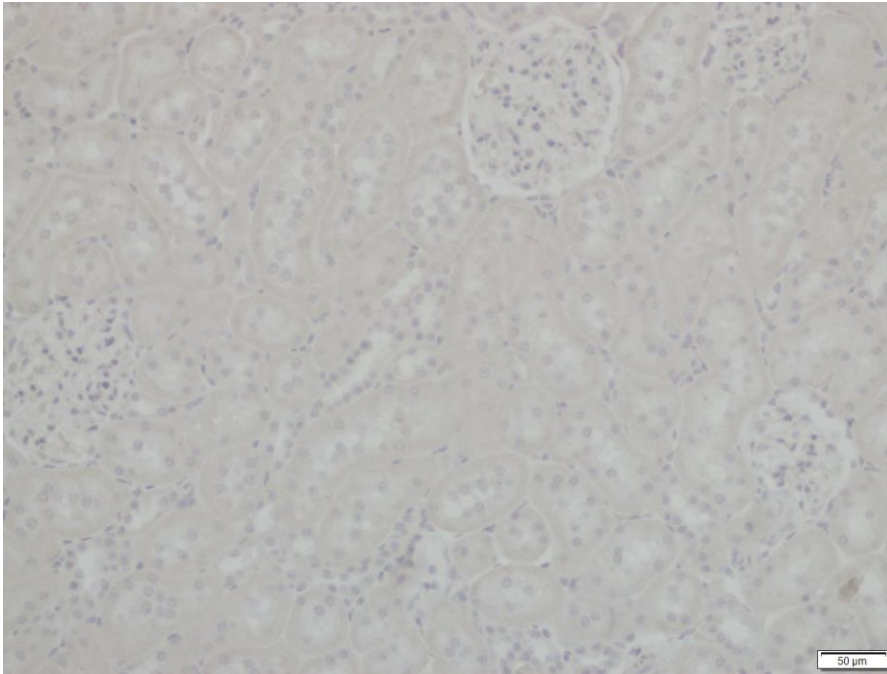
Şekil 4.13. NAR grubu böbrek dokusunda Nrf-2 immünoreaktivitesi (oklar). gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul (Mayer's haematoksilen X20)



Şekil 4.14. L-NAME grubu böbrek dokusunda Nrf-2 immünoreaktivitesi (oklar). gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul (Mayer's haematoksilen X20)



Şekil 4.15. L-NAME+NAR grubu böbrek dokusunda Nrf-2 immünoaktivitesi (oklar). gl: glomerulus, dt: distal tubul, pt: proksimal tubul (Mayer's haematoksilen X20)



Şekil 4.16. Negatif kontrol böbrek dokusu (Mayer's haematoksilen X20)

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar açısından en önemli risk faktörlerinden birisi olarak görülmektedir. 2025 yılına kadar Dünya nüfusunun yaklaşık % 29'unun hipertansiyon tanısıyla karşı karşıya kalacağı öngörülmektedir (Sinha ve Dabla, 2015). Hipertansiyon patofizyolojisinde genetik etkenler, RAS, obezite, endotelial bozukluklar ve insülin direnci gibi etkenler rol oynamaktadır (Yılmaz, 2007). Bu faktörlerin yanı sıra ROS'un da hipertansiyon patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (Aslankoç ve ark., 2019).

Oksidatif stres, hücrelerde aşırı serbest radikal ve oksidan üretimi sonucunda ortaya çıkan zararlı bir süreçtir. Bu durum, hücre zarlarını, proteinleri, lipidleri ve DNA gibi yapıları ciddi şekilde değiştirme potansiyeline sahiptir. Hücreler, oluşan serbest radikalleri etkili bir şekilde uzaklaştıramadıklarında oksidatif stres meydana gelmektedir. Bu süreç, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumu ile bunların nötralizasyonu arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (Loperena ve Harrison, 2017). Bu metabolik gradyanlar arasında en belirleyici olan ROS, hücresel düzeyde oksidatif stresin bir belirtisi olarak ortaya çıkan ve çeşitli oksijen türevlerini içeren reaktif moleküllerin genel bir sınıflandırmasıdır. Süperoksit aniyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\bullet OH$) gibi çeşitli ROS türleri bulunur ve bunlar en yaygın türleridir (Knight, 1998). Yapılan araştırmalarda, oksidatif stres artışının, süperoksit ve hidrojen peroksit sentezini artırırken, antioksidanların biyoyararlanımını azalttığı ve böylece önemli ölçüde endotel hasarının oluştuğu gösterilmiştir (Sinha ve Dabla, 2015). Oksidatif stresin hipertansiyonda meydana gelen endotelial disfonksiyon, inflamasyon, hipertrofi, fibroz ve anjiyogenez ile ilişkili olduğu da ifade edilmiştir (Siti ve ark., 2015).

Böbrekler, yüksek metabolik aktiviteleri, kandaki potansiyel olarak zararlı maddelere sürekli maruz kalmaları ve çeşitli fizyolojik süreçler için oksijenin yoğun kullanımı nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça hassastır. Böbrek sistemindeki oksidatif stres, ROS üretimi ile antioksidan savunma mekanizmalarının bunları nötralize etme yeteneği arasında bir dengesizlik olduğunda ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucu olarak böbrek hücreleri oksidatif saldırılara maruz kalarak, çeşitli patofizyolojik mekanizmalara sürüklenmektedir (Honda ve ark., 2019). ROS, böbrek fonksiyonlarını bozmak ve hasarı artırmak için iki temel mekanizmayı kullanmaktadır. İlk olarak, bu radikaller hemen hemen tüm hücresel bileşenlerle reaksiyona girebilir. ROS, proteinlerle reaksiyon girerek doku fonksiyonlarında değişikliklere

veya kayıplara neden olabilir; lipitleri okside ederek hücrel zararların özelliklerini değiştirebilir; nükleik asitlerle reaksiyona girerek DNA'ya zarar verebilir ve polisakkaritler ile diğer hücrel molekülleri okside edebilir. İkinci olarak, daha az reaktif ROS türleri olan $O_2^{\bullet-}$ ve H_2O_2 , hücre tarafından enzimatik kaynaklar aracılığıyla üretilir ve önemli redoks sinyal molekülleri olarak işlev görür. Sonuç olarak ROS'ların anormal üretimi ile, sinyalleşme süreçlerini etkileyerek renal fonksiyonları değiştirerek hastalıklara yol açmaktadır (O'Connor ve ark., 2014).

Düzenleyici sistemlerden biri olan böbrekler, ROS'u içeren birçok süreç yoluyla hipertansiyonun patofizyolojisinde kritik bir rol oynamaktadır (Araujo ve Wilcox, 2014; Ratliff ve ark., 2016). ROS, çeşitli böbrek yapıları üzerinde derin bir etki göstererek hipertansiyonla ilişkili karmaşık dinamiklere önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Deneysel modeller, böbrekteki ROS üretimindeki artışın yüksek kan basıncıyla doğru orantılı olduğunu ve hipertansiyonun ilerlemesini hızlandığını göstermiştir (Araujo ve Wilcox, 2014; Yang ve ark., 2018). Bununla beraber serbest radikaller ile NO arasında da hem hücrel de hem de sistemsel bir dizi biyolojik süreçte karmaşık bir ağın bir parçasını oluşturan çok yönlü bir etkileşim bulunmaktadır. NO ile serbest radikaller arasındaki bu etkileşim, damar sağlığından immün sistem fonksiyonlarına, hücrel sinyalizasyondan enerji metabolizmasına kadar geniş bir yelpazede etkiler göstermektedir. Biyolojik aktivitenin bu denli geniş olduğu bu sistemde NO ve serbest radikaller arasındaki dengeli etkileşim sağlık ve hastalık üzerinde önemli bir paya sahip olmaktadır (Pham-Huy ve ark., 2008). Biyolojik ve farmakolojik araştırmalarda, özellikle damar genişlemesi ve kan basıncının düzenlenmesinde kilit bir rol oynayan NO'nun merkezde olduğu çalışmalarda kullanılan L-NAME, NO'nun öncüsü olan L-arjinin'den türetilen kimyasal bir bileşiktir ve NO sentezinden sorumlu enzim olan NOS'un inhibitörü olarak hizmet etmektedir (URL-2, 2023). Hayvan deneylerinde hipertansif koşulları taklit etmek amacıyla sıklıkla kullanılan L-NAME, hipertansiyon hayvan modellerinde endotel NO sentezini engelleyerek vasküler fonksiyonlar üzerinde önemli etkiler göstermektedir. L-NAME, NO üretimini inhibe ederek vazokonstriksiyonu indüklemekte ve sistemik kan basıncının artmasına neden olmaktadır (Anderson ve ark., 2006).

Sunulan tez çalışmasında sıçanlara 14 gün boyunca 40 mg/kg/BW dozunda L-NAME verilmesiyle oluşturduğumuz deneysel hipertansiyon modelinde 80 mg/kg/BW dozunda Naringin uygulamasının etkileri incelendi. Bu amaçla kontrol, L-NAME, L-NAME+NAR ve

NAR grupları oluşturuldu. Çalışmanın 0., 7. ve 14. günlerinde tüm sıçanların kuyruk veninden tail-cuff metoduyla ölçülen SKB değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlendi ($p<0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında L-NAME grubu sıçanların SKB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu ($p<0.05$) tespit edildi. Bu sonuçlarımız deneysel hipertansiyon modelinin oluştuğunu göstermektedir. Kan basıncında gözlenen artışın literatürde L-NAME ile oluşturulan deneysel hipertansiyon modelleri ile uyumluluk gösterdiği belirlendi (Abdel-Rahman ve ark., 2017; Saengnak ve ark., 2021; Shaikh ve ark., 2021).

Flavonoidler, hastalıkların tedavisinde ve/veya önlenmesinde alternatif veya tamamlayıcı ilaçlar olarak hizmet etme konusunda büyük potansiyel göstermektedirler (Rees ve ark., 2018). Flavonoidler, genellikle önemli miktarlarda bulundukları bitki krallığında her yerde bulunan bitki bazlı gıdaların ana diyet bileşenleridir (Budzynska ve ark., 2019). Bu bileşikler, antioksidan, anti-otofajik, anti-inflamatuar, antidiyabetik, antikolinerjik ve anti-apoptotik olmak üzere birçok farklı etkiye sahiptir (Eldutar ve ark., 2017; Taslimi ve ark., 2017; Kandemir ve ark., 2018; Kuzu ve ark., 2018). Naringin, önemli ikincil metabolitler olan ve meyvelerde bulunan biyoaktif bileşiklerin kaynağı olan flavonoidler grubuna aittir (Alam ve ark., 2014). Naringin, narenciye meyvelerinde, özellikle greyfurtta doğal olarak bulunan flavanon naringenin ile disakkarit neohesperidoz arasında bir flavanon -7- O - glikozit olarak bilinmektedir (Koca, 2007). Çalışmamızda L-NAME grubuna kıyasla L-NAME+NAR grubu sıçanların SKB değerlerinde anlamlı bir azalışın olduğu ($p<0.05$) belirlendi. Naringin uygulanmasıyla hipertansif sıçanların kan basıncındaki azalışı gösteren sonuçlarımızın literatür ile uyumluluk gösterdiği belirlendi (Ikemura ve ark., 2012; Alam ve ark., 2013). Alam ve ark. (2013) yüksek karbonhidrat ve yağla beslenen Wistar Albino sıçanlara günlük 100 mg/kg dozunda Naringin verilmesinin, SKB'yi normalleştirdiğini ve vasküler disfonksiyon ile ventriküler diyastolik disfonksiyonu iyileştirdiğini rapor etmiştir. Ayrıca Ikemura ve ark. (2012) Naringin'in felce eğilimli spontan hipertansif sıçanlarda yaşa bağlı SKB artışını önlediğini, NO üretimini artırdığını, endotel fonksiyonunu iyileştirdiğini ve serebral trombotik eğilimi azalttığını ifade etmiştir.

L-NAME hipertansiyona neden olmanın yanı sıra beyin, kalp, tükürük bezleri, karaciğer ve böbrekler gibi çeşitli organ hasarlarına da neden olmaktadır (Boonprom ve ark., 2017; Nazeer ve ark., 2017; Bunbupha ve ark., 2020; Li ve ark., 2020). Yapılan çalışmalar,

sıçanlarda L-NAME uygulamasının hipertansiyonun yanı sıra renal morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere neden olduğunu ortaya koymaktadır (Bunbupha ve ark., 2020; Saengnak ve ark., 2021). AT2'nin, ekstrasellüler matriksi (ESM) sentezlemek için glomerüler mezengiyal hücreleri uyardığı ve sonunda böbrek hasarına neden olduğuna dair önemli kanıtlar bulunmaktadır (Zhao ve ark., 2008; Ikeda ve ark., 2009). AT2'nin yanı sıra NO'nun da, mezengiyal düzenleme yoluyla glomerüler mikro dolaşımda önemli roller oynadığı ve hücre büyümesi ile apoptozu tetikleme kapasitesine sahip olduğu öne sürülmektedir (Robles ve ark., 2014). Ayrıca AT2 sinyalleşmesinin, ROS aktivasyonu yoluyla böbrek ESM birikimini indüklediği gösterilmiştir (Xu ve ark., 2017). Bu gözlem, hipertansiyonun ilerlemesinde ve böbrek hasarının patogeneğinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (Chen ve ark., 2018).

Sunulan tez çalışmasında L-NAME verilmesiyle oluşturduğumuz deneysel hipertansiyon modelinde sıçanların böbrek dokularında çeşitli morfolojik değişiklikler gözlemlenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla L-NAME grubu sıçanların böbrek dokularında glomerulusta konjesyon, dejenerasyon ve atrofi ile bazal membranda kalınlaşma gözlenirken proksimal ve distal tubullerin epitel hücrelerinde dejenerasyon, piknoz ve nekroz ile birlikte bu tubullerin lümeninde birikmiş dejenere ve deskuame epitel hücreleri belirlendi. Ayrıca tubuler dilatasyon, tubul lümeninde ödem, hiyalin döküntüler, tubuler fırçamsı kenar kaybı, intertubuler alanda hemoraji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı. Saptanan bu morfolojik değişiklikler sonucunda renal hasarın oluştuğunu ifade edebiliriz. Böbrek yapısında gözlenen histopatolojik değişikliklerin literatürde L-NAME ile oluşturulan deneysel hipertansiyon modelleri ile uyumluluk gösterdiği belirlendi (Abdel-Rahman ve ark., 2017; Ragab ve ark., 2021).

Flavonoid bileşiklerinin, çoğunlukla antioksidan etkilerinden kaynaklandığı öne sürülen, kanserin önlenmesi, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet için önemli potansiyel ve avantajlar gösterdiği belirtilmektedir (Moghaddam ve ark., 2020). Bir flavanon flavonoid olan Naringenin'in glikozidik formu olarak bilinen Naringin takviyesi ile obezite, diyabet ve metabolik sendromların önlenebileceği ifade edilmiştir (Alam ve ark., 2014; Chen ve ark., 2015). Bununla beraber Naringin ve Naringenin'in miyokardiyal iskemi ve kalp hipertrofisi gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklar üzerinde önemli koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir (R Vasanthi ve ark., 2012). Ayrıca Naringin'in serbest radikalleri temizleme, antioksidan, anti

inflatuar, anti-mutajenik, anti-kanser, antimikrobiyal ve kolesterol seviyelerini düşürme gibi çeşitli farmakolojik özellikler sergileyebildiği de rapor edilmiştir (Chen ve ark., 2015; Liu ve ark., 2017). Sunulan çalışmada L-NAME grubuna kıyasla L-NAME+NAR grubu sıçanlara ait böbrek dokularındaki histopatolojik değişikliklerin hafiflediği gözlemlendi. NAR uygulanmasıyla L-NAME hipertansif sıçanların böbrek dokularındaki histopatolojik değişikliklerin azalışını gösteren sonuçlarımız, literatürde Naringin ile tespit edilemeyen fakat Naringenin'in kullanıldığı deneysel hipertansiyon çalışmaları ile uyumluluk gösterdi (Wang ve ark., 2019; Oyagbemi ve ark., 2020).

Apelin ve reseptörü APJ'nin yüksek ekspresyonu, kardiyovasküler sistemde kan basıncını düşürmek, kardiyovasküler tonusu düzenlemek, böbrek hastalıkları ve RAS'ı düzenlemek gibi önemli işlevler üstlenen merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik dokularda gerçekleşmektedir (Chun ve ark., 2008; Ishida ve ark., 2004). Ana hedefini kardiyovasküler sistemin oluşturduğu giderek daha belirgin hale gelen Apelin'in vasküler düz kas, kalp miyositleri ve endotel hücreleri tarafından yüksek düzeyde sağlandığı bildirilmiştir (Kawamata ve ark., 2001). Endotel hücrelerinden NO salınımına neden olmasından dolayı kalp kontraktilesinin arttığı ve damar tonusunun azaldığı gösterilmiştir (Tatemoto ve ark., 2001; Szokodi ve ark., 2002). Bunun yanı sıra Apelin/APJ sisteminin hipertansiyon ile ilişkisi günümüzde birçok çalışmada rapor edilmiştir (Yu ve ark., 2014). Diğer taraftan Apelin inhibitörü olarak L-NAME'in, AT2 ile alevlenen vasküler hastalığın Apelin aracılı iyileşmesini bloke ettiği tespit edilmiştir (Rozwadowski ve ark., 2022). Sunulan tez çalışmasında L-NAME ile oluşturduğumuz deneysel hipertansiyon modelinde sıçanların böbrek dokularında APLNR ekspresyonu açısından immünohistokimyasal değişiklikler tespit edilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla L-NAME grubu sıçanlara ait böbrek dokusunda APLNR immünoaktivitesinin azaldığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Sonuçlarımızın literatürde kısıtlı olarak yer alan L-NAME indüklü deneysel hipertansiyon çalışmaları ile uyumluluk gösterdiği tespit edildi (Sekerci ve ark., 2018).

Diyetle alınan Apigenin flavonoidinin Apelin ekspresyonu üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, bu flavonoidin insan endotel hücrelerinde hipoksi ile azaltılmış Apelin ve yağ asidi taşıma proteini 1 (FATP1) ekspresyon seviyelerindeki azalmaları tersine çevirdiği ifade edilmiştir (Yamagata ve ark., 2012). Ayrıca başka bir çalışmada, Epimedium'dan izole edilen bir flavonoid monomer olan İcariin'in, diyabetik

kardiyomiyopatide mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu iyileştirebildiği ve apoptoz ile olumsuz kardiyak fonksiyon bozukluğunu azaltabildiği rapor edilmiştir. Araştırmacılar, bu flavonoidin mekanik hareketinin Apelin/Sirtuin 3 sinyallemeyle ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (Ni ve ark., 2020). Deneysel hipertansiyon modelinin oluşturulduğu sunulan tez çalışmasında, sıçanların böbrek dokularında APLNR ekspresyonu açısından immünohistokimyasal değişiklikler belirlenmiştir. L-NAME grubu ile karşılaştırıldığında L-NAME+NAR grubu sıçanlara ait böbrek dokusunda APLNR immünoaktivitesinin arttığı dikkati çekti ($p<0.05$). Naringin verilmesiyle L-NAME hipertansif sıçanların böbrek dokularındaki artmış APLNR immünoaktivitesini gösteren bulgularımızın tartışılacağı Naringin'in kullanıldığı hipertansiyon araştırmaları, literatürde tespit edilemediğinden sunulan tez çalışmasının ilk çalışma olduğu söylenebilir.

Nrf-2'nin in vivo antioksidatif tepkilerde çok önemli bir rol oynadığı ve Nrf-2 aktivatörlerinin hipertansiyon tedavisinde faydalı olabileceği bildirilmiştir (Montezano ve ark., 2015). Nrf-2 sinyal yolu aynı zamanda hem oksijenaz (HO)-1, glutatyon ve benzeri antioksidanları düzenleyerek oksidatif strese karşı hücrel savunmada da oldukça önemli kabul edilmektedir (Howden, 2013). Özellikle Nrf-2/p38 sinyal yollarının modüle edilmesinin, HO-1 aktivitesinde bir artışa neden olduğu ve endoteldeki inflamasyonu hafiflettiği öne sürülmüştür (Pullikotil ve ark., 2012). Chen ve ark. (2018), 25 mg/kg/gün dozunda L-NAME verilerek hipertansiyonun indüklendiği Wistar sıçanlarda kontrol grubuna kıyasla böbrekteki Nrf-2 ekspresyonunun azaldığını ortaya koymuşlardır. Sunulan tez çalışmasında L-NAME ile oluşturduğumuz deneysel hipertansiyon modelinde sıçanların böbrek dokularında Nrf-2 ekspresyonu açısından immünohistokimyasal değişiklikler tespit edilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla L-NAME grubu sıçanlara ait böbrek dokusunda Nrf-2 immünoaktivitesinin azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). Sonuçlarımızın literatürde kısıtlı olarak yer alan L-NAME indüklü deneysel hipertansiyon çalışmaları ile uyumluluk gösterdiği tespit edildi (Chen ve ark., 2018).

Nrf-2 ekspresyonunun modülasyonu ile hipertansif hayvan modellerinde antioksidatif durumun normalleştirilmesine ve böbrek hasarının ve inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olunabileceği belirtilmiştir (Javkhedkar ve ark., 2015). Chen ve ark. (2021), hidrofilik karotenoid bir pigment olan Crocin'in sahip olduğu farmakolojik aktivite ile gebelik hipertansiyonu olan L-NAME kaynaklı preeklampsisi sıçan modelinde antihipertansif etki sergilediğini ve Nrf-2/HO-1 sinyal yolunu aktive ettiğini rapor etmiştir. Bununla birlikte

Omóbòwálé ve ark. (2019), L-NAME ile tedavi edilen sıçanların böbrek dokularındaki azalmış Nrf-2 ekspresyonunun *Azadirachta indica* metanol yaprağı ekstraktının polifenol açısından zengin fraksiyonu ile arttırılabileceğini tespit etmiştir. Deneysel hipertansiyon modelinin oluşturulduğu sunulan tez çalışmasında, sıçanların böbrek dokularında Nrf-2 ekspresyonu açısından immünohistokimyasal değişiklikler belirlenmiştir. L-NAME grubu ile karşılaştırıldığında L-NAME+NAR grubu sıçanlara ait böbrek dokusunda Nrf-2 immünoaktivitesinin arttığı dikkati çekti ($p<0.05$). Naringin verilmesiyle L-NAME hipertansif sıçanların böbrek dokularındaki artmış Nrf-2 immünoaktivitesini gösteren bulgularımızın tartışılacağı Naringin'in kullanıldığı hipertansiyon araştırmaları, literatürde tespit edilemediğinden sunulan tez çalışmasının ilk çalışma olduğu ifade edilebilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda sıçanlara 14 gün boyunca 40 mg/kg/BW dozunda L-NAME verilmesiyle oluşturduğumuz deneysel hipertansiyon modelinde 80 mg/kg/BW dozunda Naringin uygulamasının etkileri incelendi. Bu amaçla kontrol, L-NAME, L-NAME+NAR ve NAR grupları oluşturuldu.
- Çalışmamızın 0., 7. ve 14. günlerinde tüm sıçanların kuyruk veninden tail-cuff metoduyla ölçülen SKB değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında L-NAME grubu sıçanların SKB değerlerinde anlamlı bir artışın olduğu ($p<0.05$), L-NAME grubuna kıyasla L-NAME+NAR grubu sıçanların SKB değerlerinde anlamlı bir azalışın olduğu ($p<0.05$) belirlendi.
- L-NAME verilmesiyle oluşturduğumuz deneysel hipertansiyon modelinde sıçanların böbrek dokularının ışık mikroskopik incelemesiyle çeşitli morfolojik değişiklikler tespit edildi. L-NAME grubuna kıyasla L-NAME+NAR grubu sıçanlara ait böbrek dokularındaki histopatolojik değişikliklerin ise hafiflediği gözlemlendi.
- Çalışmamızda sıçanların böbrek dokularındaki APLNR ve Nrf-2 ekspresyonları açısından immünohistokimyasal değişiklikler belirlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında L-NAME grubu sıçanlara ait böbrek dokularında APLNR ve Nrf-2 immünoaktivitesinin azaldığı ($p<0.05$), L-NAME grubu ile karşılaştırıldığında L-NAME+NAR grubu sıçanlara ait böbrek dokularında ise APLNR ve Nrf-2 immünoaktivitesinin arttığı dikkati çekti ($p<0.05$).
- Tez çalışmamızdan elde edilen tüm bu bulgular değerlendirildiğinde Naringin'in hipertansiyon sonucu indüklenen kan basıncı artışı ve histopatolojik değişiklikler üzerinde potansiyel rolleri olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca Naringin'in hipertansiyonla ilişkili yolaklar oldukları düşünülen APLNR ve Nrf-2 ekspresyonlarını da modüle edebileceği öne sürülmektedir. Ancak bulgularımızın etki mekanizmasını kesin olarak göstermek için farklı çalışmalarla desteklenmesi ve Naringin'in bu modeldeki etkisinin açıklanabilmesi için daha kapsamlı ve ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

- Abdel-Rahman, R.F., Hessin, A.F., Abdelbaset, M., Ogaly, H.A., Abd-Elsalam, R.M., Hassan, S.M.,** 2017. Antihypertensive effects of roselle-olive combination in LNAME-induced hypertensive rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017:1–24.
- Agati, G., Azzarello, E., Pollastri, S., Tattini, M.,** 2012. Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance. *Plant Science*, 196:67–76.
- Akdoğan, M., Yöntem, M.,** 2018. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(1):36–45.
- Akintunde, J.K., Akintola, T.E., Adenuga, G.O., Odugbemi, Z.A., Adetoye, R.O., Akintunde, O.G.,** 2020. Naringin attenuates Bisphenol-A mediated neurotoxicity in hypertensive rats by abrogation of cerebral nucleotide depletion, oxidative damage and neuroinflammation. *NeuroToxicology*, 81:18–33.
- Akinyemi, A.J., Adedara, I.A., Thome, G.R., Morsch, V.M., Rovani, M.T., Mujica, L.K.S., Duarte, T., Duarte, M., Oboh, G., Schetinger, M.R.C.,** 2015. Dietary supplementation of ginger and turmeric improves reproductive function in hypertensive male rats. *Toxicology Reports* 2, 1357–1366.
- Al-Jaishi, A.A., Liu, A.R., Lok, C.E., Zhang, J.C., Moist, L.M.,** 2017. Complications of the arteriovenous fistula: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 28(6):1839.
- Alam, M.A., Kauter, K., Brown, L.,** 2013. Naringin Improves Diet-Induced Cardiovascular Dysfunction and Obesity in High Carbohydrate, High Fat Diet-Fed Rats. *Nutrients*, 5:637–650.
- Alam, M.A., Subhan, N., Rahman, M.M., Uddin, S.J., Reza, H.M., Sarker, S.D.,** 2014. Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Advances in Nutrition*, 5(4):404–417.
- Ali, W., Bakris, G.,** 2019. The Management of Hypertension in 2018: What Should the Targets Be? *Current Hypertension Reports*, 21(6):41.
- Amini, N., Maleki, M., Badavi, M.,** 2022. Nephroprotective activity of naringin against chemical-induced toxicity and renal ischemia/reperfusion injury: A review. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 12(4):357–370.
- Anderson, P.G., Bishop, S.P., Peterson, J.T.,** 2006. Chapter 26 - Cardiovascular Research. In M. A. Suckow, S. H. Weisbroth, & C. L. Franklin (Eds.), *The Laboratory Rat (Second Edition)* (pp. 773-802). Academic Press.

- Antushevich, H., Wójcik, M.,** 2018. Review: Apelin in disease. *Clinica Chimica Acta*, 483: 241–248.
- Arami, K.M., Jameie, B., Moosavi, S.A.,** 2017. Neuronal nitric oxide synthase. *Nitric oxide synthase: simple enzyme-complex roles*, 1.
- Araujo, M., Wilcox, C.S.,** 2014. Oxidative stress in hypertension: role of the kidney. *Antioxid Redox Signal*, 20(1):74–101.
- Armani, C., Botto, N., Andreassi, M.G.,** 2011. Susceptibility genes in hypertension. *Current pharmaceutical design*, 17(28):2973–2986.
- Arnaud, L., Haroche, J., Mathian, A., Gorochoy, G., Amoura, Z.,** 2011. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmunity Reviews*, 11(1):61–67.
- Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., Savran, E., Yılmaz, B.,** 2019. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx). *Medical Journal of Suleyman Demirel University*, 26(3):362–369.
- Ayari, H., Chraïbi, A.,** 2022. Apelin-13 Decreases Epithelial Sodium Channel (ENaC) Expression and Activity in Kidney Collecting Duct Cells. *Cell Physiol Biochem*, 56(1):1–12.
- Aydın, S., Kuloglu, T., Ozercan, M.R., Albayrak, S., Aydın, S., Bakal, U., Yılmaz, M., Kalayci, M., Yardim, M., Sarac, M., Kazez, A., Kocdor, H., Kanat, B., Ozercan, İ.H., Gonen, M., Bilgen, M., Balgetir, F.,** 2016. Irisin immunohistochemistry in gastrointestinal system cancers. *Biotechnic & Histochemistry*, 91(4):242–250.
- Aydoğdu, S., Güler, K., Bayram, F., Altun, B., Derici, Ü., Abacı, A., Tükek, T., Sabuncu, T., Arıcı, M., Erdem, Y., Özün, B., Sahin, İ., Ertürk, Ş., Bitigen, A., Tokgözoğlu, L.,** 2019. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması*, 47(6):535–546.
- Bacanlı, M., Başaran, A.A., Başaran, N.,** 2015. The antioxidant and antigenotoxic properties of citrus phenolics limonene and naringin. *Food and chemical Toxicology*, 81:160–170.
- Bacanlı, M., Başaran, A.A., Başaran, N.,** 2018. Chapter 4 - The Major Flavonoid of Grapefruit: Naringin. In R. R. Watson, V. R. Preedy, & S. Zibadi (Eds.), *Polyphenols: Prevention and Treatment of Human Disease (Second Edition)* (pp. 37-44). Academic Press.
- Ballard, C.R., Maróstica, M. R.,** 2019. Chapter 10 - Health Benefits of Flavonoids. In M. R. S. Campos (Ed.), *Bioactive Compounds* (pp. 185-201). Woodhead Publishing.

- Bavishi, C., Goel, S., Messerli, F.H.,** 2016. Isolated Systolic Hypertension: An Update After SPRINT. *The American Journal of Medicine*, 129(12):1251–1258.
- Bayr, H.,** 2005. Reactive oxygen species. *Critical care medicine*, 33(12):S498–S501.
- Binder, A.,** 2007. A review of the genetics of essential hypertension. *Current Opinion in Cardiology*, 22(3):176–184.
- Biron, C.A., Tarrio, M.L.,** 2015. Immunoregulatory cytokine networks: 60 years of learning from murine cytomegalovirus. *Medical Microbiology and Immunology*, 204(3):345–354.
- Boonprom, P., Boonla, O., Chayaburakul, K., Welbat, J.U., Pannangpetch, P., Kukongviriyapan, U., Kukongviriyapan, V., Pakdeechote, P., Prachaney, P.,** 2017. *Garcinia mangostana* pericarp extract protects against oxidative stress and cardiovascular remodeling via suppression of p47phox and iNOS in nitric oxide deficient rats. *Annals of Anatomy*, 212:27–36.
- Böcek Aker, E., Doğaner, Y. Ç., Aydoğan, Ü.,** 2020. The Turkish Hypertension Consensus Reports: What Changed From 2015 To 2019? *Konuralp Tıp Dergisi*, 326–333.
- Brandes, R.P.,** 2014. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 64(5):924–928.
- Brosolo, G., Da Porto, A., Bulfone, L., Vacca, A., Bertin, N., Scandolin, L., Catena, C., Sechi, L. A.,** 2022. Insulin resistance and high blood pressure: mechanistic insight on the role of the kidney. *Biomedicines*, 10(10):2374.
- Brown, M.J., Dollery, C.T.,** (1984). Adrenaline and hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension. Part A: Theory and Practice*, 6(1-2):539–549.
- Brown, M.J., Mir, F.A.,** 2020. Secondary hypertension. In J. Firth, C. Conlon, & T. Cox (Eds.), *Oxford Textbook of Medicine* (6 ed., pp. C16.17.13-C16.17.13.P116). Oxford University Press Oxford.
- Budzynska, B., Faggio, C., Kruk-Slomka, M., Samec, D., Nabavi, S.F., Sureda, A., Devi, K.P., Nabavi, S.M.,** 2019. Rutin as Neuroprotective Agent: From Bench to Bedside. *Current Medicinal Chemistry*, 26:5152–5164.
- Bunbupha, S., Apaijit, K., Potue, P., Maneesai, P., Pakdeechote, P.,** 2020. Hesperidin inhibits L-NAME-induced vascular and renal alterations in rats by suppressing the renin–angiotensin system, transforming growth factor-1, and oxidative stress. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 48:412–421.

- Burnier, M., Wuerzner, G.,** 2015. What Is the Hypertension “Phenotype”? *Current Cardiovascular Risk Reports*, 9:1–9.
- Carey, R.M., Muntner, P., Bosworth, H.B., & Whelton, P.K.,** 2018. Prevention and control of hypertension: JACC health promotion series. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(11):1278–1293.
- Chapman, F.A., Nyimantu, D., Maguire, J.J., Davenport, A.P., Newby, D.E., Dhaun, N.,** 2021. The therapeutic potential of apelin in kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 17(12):840–853.
- Charles, L., Triscott, J., Dobbs, B.,** 2017. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *American Family Physician*, 96(7):453–461.
- Chauhan, P., Nair, A., Patidar, A., Dandapat, J., Sarkar, A., Saha, B.,** 2021. A primer on cytokines. *Cytokine*, 145:155458.
- Chen, F., Zhang, N., Ma, X., Huang, T., Shao, Y., Wu, C., Wang, Q.,** 2015. Naringin alleviates diabetic kidney disease through inhibiting oxidative stress and inflammatory reaction. *PLOS ONE*, 10(11):e0143868.
- Chen JR., Ko J., Yeh WJ., Huang WC., Yang HY.,** 2018. Renoprotective effects of antroquinonol in rats with N(ω)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension. *Nutrients*, 10(10):1521.
- Chen, X., Huang, J., Lv, Y., Chen, Y., Rao, J.,** 2021. Crocin exhibits an antihypertensive effect in a rat model of gestational hypertension and activates the Nrf-2/HO-1 signaling pathway. *Hypertension Research*, 44(6):642–650.
- Chiong, J.R., Aronow, W.S., Khan, I. A., Nair, C.K., Vijayaraghavan, K., Dart, R.A., Behrenbeck, T.R., Geraci, S.A.,** 2008. Secondary hypertension: Current diagnosis and treatment. *International Journal of Cardiology*, 124(1):6–21.
- Chopra, S., Baby, C., Jacob, J. J.,** 2011. Neuro-endocrine regulation of blood pressure. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 15(14):S281–288.
- Chun, H.J., Ali, Z.A., Kojima, Y., Kundu, R.K., Sheikh, A.Y., Agrawal, R., Zheng, L., Leeper, N.J., Pearl, N.E., Patterson, A.J., Anderson, J.P., Tsao, P.S., Lenardo, M.J., Ashley, E.A., Quertermous, T.,** 2008. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *The Journal of clinical investigation*, 118(10):3343–3354.
- Cooper, C.,** 2016. *Blood: A Very Short Introduction*. Oxford University Press.
- Csernok, E.,** 2003. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and pathogenesis of small vessel vasculitides. *Autoimmunity reviews*, 2(3):158–164.

- Cui, J., Hopper, J.L., Harrap, S.B.,** 2002. Genes and Family Environment Explain Correlations Between Blood Pressure and Body Mass Index. *Hypertension*, 40(1):7–12.
- da Silva Morais, A., Oliveira, J.M., Reis, R.L.,** 2018. Small Animal Models. In J. M. Oliveira, S. Pina, R. L. Reis, & J. San Roman (Eds.), *Osteochondral Tissue Engineering* (Vol. 1059, pp. 423-439). Springer International Publishing.
- Davies, D., Moran, J., Niall, J., Ryan, G.,** 1982. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *British medical journal (Clinical research ed.)*, 285(6342):606.
- De Falco, M., De Luca, L., Onori, N., Cavallotti, I., Artigiano, F., Esposito, V., De Luca, B., Laforgia, V., Groeger, A.M., De Luca, A.,** 2002. Apelin expression in normal human tissues. *IN VIVO-ATHENS*, 16(5):333–336.
- De Mota N, Reaux-Le Goazigo A.,** 2004. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(28):10464–10469.
- de Oliveira, A.A., Vergara, A., Wang, X., Vederas, J.C., Oudit, G.Y.** 2022. Apelin pathway in cardiovascular, kidney, and metabolic diseases: Therapeutic role of apelin analogs and apelin receptor agonists. *Peptides*, 147:170697.
- De Virgilio, A., Greco, A., Magliulo, G., Gallo, A., Ruoppolo, G., Conte, M., Martellucci, S., de Vincentiis, M.,** 2016. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmunity reviews*, 15(6):564–570.
- de Zwart, L.L., Meerman, J. H.N., Commandeur, J.N.M., Vermeulen, N.P.E.,** 1999. Biomarkers of free radical damage: Applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(1):202–226.
- Dembic, Z.,** 2015. Introduction—Common Features About Cytokines. In *The Cytokines of the Immune System* (pp. 1-16). Elsevier.
- Denninger, J.W., Marletta, M.A.,** 1999. Guanylate cyclase and the $\cdot\text{NO}/\text{cGMP}$ signaling pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1411(2-3):334–350.
- Dinarelli, C.A.,** 2018. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological Reviews*, 281(1):8–27.
- Doggrell, S.,** 1998. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovascular Research*, 39(1):89–105.

- Dray, C., Debard, C., Jager, J., Disse, E., Daviaud, D., Martin, P., Attané, C., Wanecq, E., Guigné, C., Bost, F.,** 2010. Apelin and APJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 298(6):E1161–E1169.
- Duprez, D.A.,** 2006. Role of the renin–angiotensin–aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *Journal of Hypertension*, 24(6):983–991.
- Eldutar, E., Kandemir, F.M., Kucukler, S., Caglayan, C.,** 2017. Restorative effects of Chrysin pretreatment on oxidant-antioxidant status, inflammatory cytokine production, and apoptotic and autophagic markers in acute paracetamol-induced hepatotoxicity in rats: An experimental and biochemical study. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 31:e21960.
- Ellinor PT, Low AF, Macrae CA.,** 2006. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 27(2):222–226.
- Faraci, F.M.,** 1996. 23 Regulation of cerebral circulation by nitric oxide. In *Methods in Neurosciences* (pp. 264-272).
- Farkhondeh, T., Folgado, S.L., Pourbagher-Shahri, A.M., Ashrafizadeh, M., Samarghandian, S.,** 2020. The therapeutic effect of resveratrol: Focusing on the Nrf2 signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127:110234.
- Floege, J., Lüscher, B., Müller-Newen, G.,** 2012. Cytokines and inflammation. *European journal of cell biology*, 91(6-7):427.
- Foldvary-Schaefer, N.R., Waters, T.E.,** 2017. Sleep-Disordered Breathing. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 23(4):1093–1116.
- Forouzanfar, M.H., Afshin, A., Alexander, L.T., Anderson, H.R., Bhutta, Z.A., Biryukov, S., et al.,** 2016. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The lancet*, 388(10053):1659–1724.
- Forstermann, U., Sessa, W.C.,** 2012. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7):829–837.
- Fountoulakis, P., Oikonomou, E., Lazaros, G., Tousoulis, D.** 2018. Chapter 1.2 - Endothelial Function. In D. Tousoulis (Ed.), *Coronary Artery Disease* (pp. 13-30). Academic Press.
- Förstermann, U., Münzel, T.,** 2006. Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease: From Marvel to Menace. *Circulation*, 113(13):1708–1714.

- Frohlich, E.D.** 2004. Target organ involvement in hypertension: a realistic promise of prevention and reversal. *Medical Clinics*, 88(1):209–221.
- Fürstenau, C.R., Trentin, D. da S., Gossenheimer, A.N., Ramos, D.B., Casali, E.A., Barreto Chaves, M.L.M., Sarkis, J.J.F.,** 2008. Ectonucleotidase activities are altered in serum and platelets of L-NAME-treated rats. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 41:223–229.
- Gallo, G., Volpe, M., Savoia, C.,** 2021. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 8:798958.
- Gao, Y., Wang, Z., Zhang, Y., Liu, Y., Wang, S., Sun, W., Guo, J., Yu, C., Wang, Y., Kong, W.,** 2018. Naringenin inhibits NG-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertensive left ventricular hypertrophy by decreasing angiotensin-converting enzyme 1 expression. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(2):867–873.
- Giardina, J.B., Green, G.M., Cockrell, K.L., Granger, J.P., Khalil, R.A.,** 2002. TNF- α enhances contraction and inhibits endothelial NO-cGMP relaxation in systemic vessels of pregnant rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283(1):R130–R143.
- Girault-Sotias, P.E., Gerbier, R., Flahault, A., de Mota, N., Llorens-Cortes, C.,** 2021. Apelin and Vasopressin: The Yin and Yang of Water Balance. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12:735515.
- Gonzalez, A.A., Salinas-Parra, N., Cifuentes-Araneda, F., Reyes-Martinez, C.,** 2020. Chapter Eight - Vasopressin actions in the kidney renin angiotensin system and its role in hypertension and renal disease. In G. Litwack (Ed.), *Vitamins and Hormones* (Vol. 113, pp. 217-238). Academic Press.
- Granger, J.P., Alexander, B.T., Llinas, M.,** 2002. Mechanisms of pressure natriuresis. *Current Hypertension Reports*, 4(2):152–159.
- Green, S.J., Scheller, L.F., Marletta, M.A., Seguin, M.C., Klotz, F.W., Slayter, M., Nelson, B.J., Nacy, C.A.,** 1994. Nitric oxide: Cytokine-regulation of nitric oxide in host resistance to intracellular pathogens. *Immunology Letters*, 43(1-2):87–94.
- Griesbach, R.,** 2005. Biochemistry and genetics of flower color. *Plant breeding reviews*, 25:89–114.
- Gu, Y., Zhu, D.,** 2021. nNOS-mediated protein-protein interactions: promising targets for treating neurological and neuropsychiatric disorders. *The Journal of Biomedical Research*, 35(1):1–10.

- Gulleroglu, K., Gulleroglu, B., Baskin, E.,** 2014. Nutcracker syndrome. *World Journal of Nephrology*, 3(4):277–281.
- Guo, Y., Yu, S., Zhang, C., Kong, A.-N. T.,** 2015. Epigenetic regulation of Keap1-Nrf2 signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, 88:337–349.
- Hall, J. E., ve Hall, M. E.,** 2020. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Han, X., Zhang, D.-L., Yin, D.-X., Zhang, Q.-D., Liu, W.-H.,** 2013. Apelin-13 deteriorates hypertension in rats after damage of the vascular endothelium by ADMA. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 91(9):708–714.
- Harris, D.M., Cohn, H.I., Pesant, S., Eckhart, A.D.,** 2008. GPCR signalling in hypertension: role of GRKs. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 115(3):79–89.
- Harrison, D.G., Widder, J., Grumbach, I., Chen, W., Weber, M., Searles, C.,** 2006. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *Journal of Internal Medicine*, 259(4):351–363.
- Hart, E.C., Charkoudian, N.,** 2011. Sympathetic Neural Mechanisms in Human Blood Pressure Regulation. *Current Hypertension Reports*, 13(3):237–243.
- He, L., Xu, J., Chen, L., Li, L.,** 2015. Apelin/APJ signaling in hypoxia-related diseases. *Clinica Chimica Acta*, 451:191–198.
- Heim, K.E., Tagliaferro, A.R., Bobilya, D.J.,** 2002. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(10):572–584.
- Hejazian, S.M., Hosseiniyan Khatibi, S.M., Barzegari, A., Pavon-Djavid, G., Razi Soofiyani, S., Hassannejhad, S., Ahmadian, E., Ardalan, M., Zununi Vahed, S.,** 2021. Nrf-2 as a therapeutic target in acute kidney injury. *Life Sciences*, 264:118581.
- Hermann, M., Flammer, A., Lüscher, T.F.,** 2006. Nitric oxide in hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 8:17–29.
- Hernández-Aquino, E., Muriel, P.,** 2018. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: Molecular mechanisms. *World Journal of Gastroenterology*, 24(16):1679–1707.
- Herrmann, S.M., Textor, S.C.,** 2019. Renovascular Hypertension. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*, 48(4):765–778.
- Honda, T., Hirakawa, Y., Nangaku, M.,** 2019. The role of oxidative stress and hypoxia in renal disease. *Kidney research and clinical practice*, 38(4):414–426.

- Howden, R.**, 2013. Nrf2 and cardiovascular defense. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.
- Hsu, S.M., Raine, L., Fanger, H.**, 1981. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*, 29(4):577–580.
- Hus-Citharel, A., Bouby, N., Frugière, A., Bodineau, L., Gasc, J.M., Llorens-Cortes, C.** 2008. Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney. *Kidney International*, 74(4):486–494.
- Huynh, J., Thomas, W.G., Aguilar, M.-I., Pattenden, L.K.**, 2009. Role of helix 8 in G protein-coupled receptors based on structure–function studies on the type 1 angiotensin receptor. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 302(2):118–127.
- Iadecola, C., Yaffe, K., Biller, J., Bratzke, L. C., Faraci, F. M., Gorelick, P. B., Gulati, M., Kamel, H., Knopman, D. S., Launer, L. J., Saczynski, J. S., Seshadri, S., Zeki Al Hazzouri, A.**, 2016. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 68(6).
- Ighodaro, O., Akinloye, O.**, 2018. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, 54(4):287–293.
- Ihm, C.-G.**, 2015. Hypertension in chronic glomerulonephritis. *Electrolytes & Blood Pressure: E & BP*, 13(2):41.
- Ikeda, H., Tsuruya, K., Toyonaga, J., Masutani, K., Hayashida, H., Hirakata, H., Iida, M.**, 2009. Spironolactone suppresses inflammation and prevents L-NAME–induced renal injury in rats. *Kidney International*, 75:147–155.
- Ikemura, M., Sasaki, Y., Giddings, J.C., Yamamoto, J.**, 2012. Preventive effects of hesperidin, glucosyl hesperidin and naringin on hypertension and cerebral thrombosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Phytotherapy Research*, 26:1272–1277.
- Ishida, J., Hashimoto, T., Hashimoto, Y., Nishiwaki, S., Iguchi, T., Harada, S., Sugaya, T., Matsuzaki, H., Yamamoto, R., Shiota, N.** 2004. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 279(25):26274–26279.
- Javkhedkar, A.A., Quiroz, Y., Rodriguez-Iturbe, B., Vaziri, N.D., Lokhandwala, M.F., Bandy, A.A.**, 2015. Resveratrol restored Nrf2 function, reduced renal inflammation, and mitigated hypertension in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of*

Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 308(10):R840–R846.

- Johnston, S.L., Lock, R.J., Gompels, M.M.**, 2002. Takayasu arteritis: a review. *Journal of clinical pathology*, 55(7):481–486.
- Kandemir, F.M., Yildirim, S., Kucukler, S., Caglayan, C., Mahamadu, A., Dortbudak, M.B.**, 2018. Therapeutic efficacy of zingerone against vancomycin-induced oxidative stress, inflammation, apoptosis and aquaporin 1 permeability in rat kidney. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 105:981–991.
- Kapur, V.K., Auckley, D.H., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D.C., Mehra, R., Ramar, K., Harrod, C.G.**, 2017. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of clinical sleep medicine*, 13(3):479–504.
- Kawamata, Y., Habata, Y., Fukusumi, S., Hosoya, M., Fujii, R., Hinuma, S., Nishizawa, N., Kitada, C., Onda, H., Nishimura, O., Fujino, M.**, 2001. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1538(2-3):162–171.
- Khajuria, R., Singh, S., Bahl, A.**, 2019. General Introduction and Sources of Flavonoids. In H. Singh Tuli (Ed.), *Current Aspects of Flavonoids: Their Role in Cancer Treatment* (pp. 1-7). Springer Singapore.
- Knight, J.A.**, 1998. Free radicals: their history and current status in aging and disease. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 28(6):331–346.
- Knowles, R.G., Moncada, S.**, 1994. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochemical Journal*, 298(Pt 2):249–258.
- Koca, U.**, 2007. Elevation of the flavonoid content in grapefruit by introducing chalcone isomerase gene via biotechnological methods. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4.
- Kokubo, Y., Iwashima, Y.**, 2015. Higher Blood Pressure as a Risk Factor for Diseases Other Than Stroke and Ischemic Heart Disease. *Hypertension*, 66(2):254–259.
- Kozłowska, A., Szostak-Wegierek, D.**, 2014. Flavonoids--food sources and health benefits. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 65(2):79–85.
- Kröncke, K.-D., Fehsel, K., Kolb-Bachofen, V.**, 2001. Inducible nitric oxide synthase in human diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 113(2):147–156.
- Ku, E., Lee, B.J., Wei, J., Weir, M.R.**, 2019. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(1):120–131.

- Kumar, S., Pandey, A.K.,** 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Kurklinsky, A.K., Rooke, T.W.,** 2010. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(6):552–559.
- Kuzu, M., Kandemir, F.M., Yildirim, S., Kucukler, S., Caglayan, C., Turk, E.,** 2018. Morin attenuates doxorubicin-induced heart and brain damage by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 106:443–453.
- Lawes, C.M., Vander Hoorn, S., Law, M.R., Elliott, P.A.U.L., MacMahon, S., Rodgers, A.,** 2004. High blood pressure. *Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors*. Geneva: World Health Organization, 281–390.
- Lerman, L.O., Chade, A. R., Sica, V., Napoli, C.,** 2005. Animal models of hypertension: An overview. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 146(3):160–173.
- Lerman, L.O., Kurtz, T.W., Touyz, R.M., Ellison, D.H., Chade, A.R., Crowley, S.D., ve ark., American Heart Association Council on Hypertension and Council on Clinical Cardiology.,** 2019. Animal models of hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 73(6):e87–e120.
- Li, B., He, X., Lei, S.-S., Zhou, F.-C., Zhang, N.-Y., Chen, Y.-H., Wang, Y.-Z., Su, J., Yu, J.-J., Li, L.-Z., Zheng, X., Luo, R., Kolodynska, ´ D., Xiong, S., Lv, G.-Y., Chen, S.-H.,** 2020. Hypertensive rats treated chronically with N-nitro-l-arginine methyl ester (L-NAME) induced disorder of hepatic fatty acid metabolism and intestinal pathophysiology. *Frontiers in Pharmacology*, 10:1677.
- Li, J., Gobe, G.,** 2006. Protein kinase C activation and its role in kidney disease. *Nephrology*, 11(5):428–434.
- Littarru, G.P., Tiano, L.,** 2007. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q 10: recent developments. *Molecular biotechnology*, 37:31–37.
- Liu, L., Zuo, Z., Lu, S., Liu, A., Liu, X.,** 2017. Naringin attenuates diabetic retinopathy by inhibiting inflammation, oxidative stress and NF-κB activation in vivo and in vitro. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20.
- Liu, L., Yi, X., Lu, C., Wang, Y., Xiao, Q., Zhang, L., Pang, Y., Guan, X.,** 2021. Study Progression of Apelin/APJ Signaling and Apela in Different Types of Cancer. *Front Oncol*, 11, 658253.

- Liu, Y., Heying, E., Tanumihardjo, S.A.,** 2012. History, global distribution, and nutritional importance of citrus fruits. *Comprehensive reviews in Food Science and Food safety*, 11(6):530–545.
- Llorens, S., Jordán, J., Nava, E.** 2002. The nitric oxide pathway in the cardiovascular system. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 58(3):179–188.
- Loperena, R., Harrison, DG.,** 2017. Oxidative Stress and Hypertensive Diseases. *Medical clinics*, 101(1):169–193.
- López-Alarcón, C., Denicola, A.,** 2013. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Analytica chimica acta*, 763:1–10.
- Maimaiti, N., Wen, L., Li, X., Wang, L., Abulimiti, A., Tao, W., Jiang, W., Zhang, D.,** 2020. Renal Parenchymal Hypertension. In N. Li (Ed.), *Secondary Hypertension: Screening, Diagnosis and Treatment* (pp. 125-185). Springer Singapore.
- MacMicking, J., Xie, Q.-w., Nathan, C.,** 1997. Nitric Oxide and Macrophage Function. *Annual Review of Immunology*, 15(1):323–350.
- Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A. et al.,** 2023. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*, 41(12):1874–2071.
- Mancia, G., Verdecchia, P.,** 2015. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circulation Research*, 116(6):1034–1045.
- Martin, C.A., McGrath, B.P.,** 2014. White-coat hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 41(1):22–29.
- Martin, M.U.,** 2016. Cytokine Receptors. In H.-W. Vohr (Ed.), *Encyclopedia of Immunotoxicology* (pp. 235-241). Springer Berlin Heidelberg.
- Mennuni, S., Rubattu, S., Pierelli, G., Tocci, G., Fofi, C., Volpe, M.,** 2014. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *Journal of human hypertension*, 28(2):74–79.
- Moghaddam, R.H., Samimi, Z., Moradi, S.Z., Little, P.J., Xu, S., Farzaei, M.H.,** 2020. Naringenin and naringin in cardiovascular disease prevention: A preclinical review. *European Journal of Pharmacology* 887, Article 173535.
- Mohammadi, M., Mohamadi, M., Moradi, A., Ramawad, H.A., Gharin, P., Azizi, Y., Yousefifard, M.,** 2022. Apelin as a Candidate for Hypertension Management; a

Systematic Review and Meta-Analysis on Animal Studies. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 10(1):e90.

- Moi, P., Chan, K., Asunis, I., Cao, A., Kan, Y.W.,** 1994. Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the beta-globin locus control region. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(21):9926–9930.
- Montezano, A.C., Dulak-Lis, M., Tsiropoulou, S., Harvey, A., Briones, A.M., Touyz, R. M.,** 2015. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(5):631–641.
- Mukherjee, P., Roy, S., Ghosh, D., Nandi, S.K.,** 2022. Role of animal models in biomedical research: a review. *Laboratory Animal Research*, 38(1):18.
- Mulvihill, E.E., Huff, M.W.,** 2010. Antiatherogenic properties of flavonoids: implications for cardiovascular health. *Canadian Journal of Cardiology*, 26:17A–21A.
- Munzel, T., Gori, T., Babisch, W., Basner, M.,** 2014. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *European Heart Journal*, 35(13):829–836.
- Nagano, K., Ishida, J., Unno, M., Matsukura, T., Fukamizu, A.,** 2013. Apelin elevates blood pressure in ICR mice with L-NAME-induced endothelial dysfunction. *Molecular Medicine Reports*, 7(5):1371–1375.
- Nagase, M., Shibata, S., Yoshida, S., Nagase, T., Gotoda, T., Fujita, T.,** 2006. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension*, 47(6):1084–1093.
- Najafipour, H., Hekmat, A.S., Nekooian, A.A., Esmaeili-Mahani, S.,** 2012. Apelin receptor expression in ischemic and non-ischemic kidneys and cardiovascular responses to apelin in chronic two-kidney–one-clip hypertension in rats. *Regulatory peptides*, 178(1-3):43–50.
- Nazeer, S.S., Samrid, R., Perez-Guaita, D., Prachaney, P., Chaisiwamongkol, K., Pakdeechote, P., Chaiyarit, P., Wood, B.R.** 2017. Monitoring the biochemical alterations in hypertension affected salivary gland tissues using Fourier transform infrared hyperspectral imaging [10.1039/C6AN02074G]. *Analyst*, 142(8):1269–1275.
- Nezu, M., Suzuki, N.,** 2020. Roles of Nrf2 in protecting the kidney from oxidative damage. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8):2951.
- Nguyen, Q., Dominguez, J., Nguyen, L., Gullapalli, N.,** 2010. Hypertension management: an update. *Am Health Drug Benefits*, 3(1):47–56.

- Ni, T., Lin, N., Huang, X., Lu, W., Sun, Z., Zhang, J., Lin, H., Chi, J., Guo, H.,** 2020. Icarin ameliorates diabetic cardiomyopathy through apelin/sirt3 signalling to improve mitochondrial dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*, 11:256.
- Niki, E.,** 1993. Antioxidant defenses in eukariotic cells: an overview. *Free radicals: from basic science to medicine*, 365–373.
- Nilsson, P.M., Natali, A.,** 2023. Insulin and Blood Pressure Relationships. In A. E. Berbari & G. Mancina (Eds.), *Blood Pressure Disorders in Diabetes Mellitus* (pp. 119-128). Springer International Publishing.
- Nugroho, P., Andrew, H., Kohar, K., Noor, C. A., Sutramento, A. L.,** 2022. Comparison between the world health organization (WHO) and international society of hypertension (ISH) guidelines for hypertension. *Annals of Medicine*, 54(1):837–845.
- O'Connor, P.M., Schreck, C.M., Evans, R.G.,** 2014. Oxygen, Free Radicals, and the Kidney. In I. Laher (Ed.), *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants* (pp. 2563-2580). Springer Berlin Heidelberg.
- O'Dowd, B.F., Heiber, M., Chan, A., Heng, H.H., Tsui, L.-C., Kennedy, J.L., Shi, X., Petronis, A., George, S.R., Nguyen, T.,** 1993. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*, 136(1-2):355–360.
- Okumus, N.,** 2020. Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Turkish Thoracic Society*, 7:1–60.
- O'Shaughnessy, K.M.,** 2001. The genetics of essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*, 51(1):5–11.
- O'Shea, J.J., Gadina, M., Siegel, R.M.,** 2019. 9 - Cytokines and Cytokine Receptors. In R. Rich, T. A. Fleisher, W. T. Shearer, H. W. Schroeder, A. J. Frew, & C. M. Weyand (Eds.), *Clinical Immunology (Fifth Edition)* (pp. 127-155.e121). Elsevier.
- Oyagbemi, A.A., Omobowale, T.O., Ola-Davies, O.E., Asenuga, E.R., Ajibade, T.O., Adejumobi, O.A., Yakubu, M.A.,** 2018. Luteolin-mediated Kim-1/NF-κB/Nrf2 signaling pathways protects sodium fluoride-induced hypertension and cardiovascular complications. *Biofactors*, 44(6):518–531.
- Oyagbemi, A.A., Omobowale, T.O., Adejumobi, O.A., Owolabi, A.M., Ogunpolu, B.S., Falayi, O.O., Hassan, F.O., Ogunmiluyi, I.O., Asenuga, E.R., Ola-Davies, O.E., Soetan, K.O., Saba, A.B., Adedapo, A.A., Nkadameng, S.M., McGaw, L.J., Oguntibeju, O.O., Yakubu, M.A.,** 2020. Antihypertensive power of Naringenin is mediated via attenuation of mineralocorticoid receptor (MCR)/ angiotensin converting enzyme (ACE)/ kidney injury molecule (Kim-1) signaling pathway. *European Journal of Pharmacology*, 880, 173142.

- Omóbòwálé, T.O., Oyagbemi, A.A., Ogunpolu, B.S., Ola-Davies, O.E., Olukunle, J.O., Asenuga, E.R., Ajibade, T.O., Adejumobi, O.A., Afolabi, J.M., Falayi, O.O.** 2019. Antihypertensive effect of polyphenol-rich fraction of *Azadirachta indica* on N ω -Nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension and cardiorenal dysfunction. *Drug research*, 69(01):12–22.
- Pullikotil, P., Chen, H., Muniyappa, R., Greenberg, C.C., Yang, S., Reiter, C.E., Quon, M.J.,** 2012. Epigallocatechin gallate induces expression of heme oxygenase-1 in endothelial cells via p38 MAPK and Nrf-2 that suppresses proinflammatory actions of TNF- α . *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(9):1134–1145.
- Padayatty, S.J., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., Lee, J.-H., Chen, S., Corpe, C., Dutta, A., Dutta, S.K.,** 2003. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American College of Nutrition*, 22(1):18–35.
- Pagnoux, C., Mahr, A., Cohen, P., Guillevin, L.,** 2005. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine*, 84(2):115–128.
- Panche, A.N., Diwan, A.D., Chandra, S.R.,** 2016. Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5(e47):47–62.
- Patel, K., Singh, G.K., Patel, D.K.,** 2018. A Review on Pharmacological and Analytical Aspects of Naringenin. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 24(7):551–560.
- Peeters, A.C.T.M., Netea, M.G., Janssen, M.C.H., Kullberg, B.J., Van der Meer, J.W.M., Thien, T.,** 2001. Pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension: Cytokines in essential hypertension. *European Journal of Clinical Investigation*, 31(1):31–36.
- Petsouki, E., Cabrera, S.N.S., Heiss, E.H.,** 2022. AMPK and NRF2: Interactive players in the same team for cellular homeostasis? *Free Radical Biology and Medicine*, 190:75–93.
- Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huy, C.,** 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2):89–96.
- Phaniendra, A., Jestadi, D.B., Periyasamy, L.,** 2015. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, 30(1):11–26.
- Pierdomenico, S.D., Cuccurullo, F.,** 2011. Prognostic Value of White-Coat and Masked Hypertension Diagnosed by Ambulatory Monitoring in Initially Untreated Subjects: An Updated Meta Analysis. *American Journal of Hypertension*, 24(1):52–58.

- Pratt, R.E., Dzau, V.J.,** 1999. Genomics and Hypertension: Concepts, Potentials, and Opportunities. *Hypertension*, 33(1):238–247.
- Preston, R.A., Epstein, M.,** 1995. Renal parenchymal disease and hypertension. *Seminars in Nephrology*, 15(2):138–151.
- R Vasanthi, H., ShriShriMal, N., K Das, D.,** 2012. Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease. *Current Medicinal Chemistry*. 19:2242–2251.
- Ragab, T.I.M., Ali, N.A., El Gendy, A.N.G., Mohamed, S.H., Shalby, A.B., Farrag, A.R.H., Shalaby, A.S.G.,** 2021. Renoprotective and therapeutic effects of newly water, ethanol, and butanol ginseng fractions in hypertensive and chronic kidney disease with L-NAME. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 142:111978.
- Ratliff, B.B., Abdulmahdi, W., Pawar, R., Wolin, M.S.** 2016. Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 25(3):119–146.
- Rautureau, Y., Schiffrin, E.L.** 2012. Endothelin in hypertension: an update. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 21(2):128–136.
- Rees, A., Dodd, G., Spencer, J.,** 2018. The Effects of Flavonoids on Cardiovascular Health: A Review of Human Intervention Trials and Implications for Cerebrovascular Function. *Nutrients*, 10(12):1852.
- Reiter, R.J., Carneiro, R.C., Oh, C.-S.,** 1997. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. *Hormone and metabolic research*, 29(08):363–372.
- Respekta, N., Pich, K., Dawid, M., Mlyczyńska, E., Kurowska, P., Rak, A.,** 2022. The Apelinergic System: Apelin, ELABELA, and APJ Action on Cell Apoptosis: Anti-Apoptotic or Pro-Apoptotic Effect *Cells*, 12, 150.
- Rimoldi, S.F., Scherrer, U., Messerli, F.H.,** 2014. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *European Heart Journal*, 35(19):1245–1254.
- Robles-Sardin, A.E., Bolaños-Villar, A.V., González-Aguilar, G.A., de la Rosa, L.A.,** 2009. Flavonoids and their relation to human health. *Fruit and vegetable phytochemicals: chemistry, nutritional value, and stability*, 155–175.
- Robles, N.R., Cerezo, I., Hernandez-Gallego, R.,** 2014. Renin-angiotensin system blocking drugs. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 19:14–33.
- Romero, C.A., Tabares, A.H., Orias, M.,** 2021. Is Isolated Diastolic Hypertension an Important Phenotype? *Current Cardiology Reports*, 23(12):177.

- Rossi, G.P., Bisogni, V., Rossitto, G., Maiolino, G., Cesari, M., Zhu, R., Seccia, T.M.,** 2020. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 27(6):547–560.
- Rozwadowski, J., Borodzicz-Jażdżyk, S., Czarzasta, K., Cudnoch-Jędrzejewska, A.,** 2022. A Review of the Roles of Apelin and ELABELA Peptide Ligands in Cardiovascular Disease, Including Heart Failure and Hypertension. *Medical Science Monitor*, 28:e938112.
- Saengnak, B., Kanla, P., Samrid, R., Berkban, T., Mothong, W., Pakdeechote, P., & Prachaney, P.,** 2021. Clitoria ternatea L. extract prevents kidney damage by suppressing the Ang II/Nox4/oxidative stress cascade in l-NAME-induced hypertension model of rats. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, 238, Article 151783.
- Salehi, B., Fokou, P., Sharifi-Rad, M., Zucca, P., Pezzani, R., Martins, N., Sharifi-Rad, J.,** 2019. The Therapeutic Potential of Naringenin: A Review of Clinical Trials. *Pharmaceuticals*, 12(1).
- Sarikonda, K.V., Watson, R.E., Opara, O.C., DiPette, D.J.,** 2009. Experimental animal models of hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, 3(3):158–165.
- Scherrer, U., Randin, D., Vollenweider, P., Vollenweider, L., Nicod, P.,** 1994. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 94(6):2511–2515.
- Schupp, N., Stopper, H., Heidland, A.,** 2016. DNA Damage in Chronic Kidney Disease: Evaluation of Clinical Biomarkers. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 3592042.
- Seifert, R.,** 2019. Drugs for Treatment of Hypertension. In R. Seifert (Ed.), *Basic Knowledge of Pharmacology* (pp. 195-206). Springer International Publishing.
- Sekerci, R., Acar, N., Tepekoy, F., Ustunel, I., Keles-Celik, N.,** 2018. Apelin/APJ expression in the heart and kidneys of hypertensive rats. *Acta Histochemica*, 120:196–204.
- Shaikh, G.B., Hippargi, S., Majid, D.S., Das, K.K.,** 2021. Protective actions of Cilnidipine: Dual L/N-Type calcium channel blocker against hypertensive renal injury in rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 14(4):1887–1893.
- Sharma, A., Singh Tuli, H., Sharma, A. K.,** 2019. Chemistry and Synthetic Overview of Flavonoids. In H. Singh Tuli (Ed.), *Current Aspects of Flavonoids: Their Role in Cancer Treatment* (pp. 23-38). Springer Singapore.

- Shilpa, V., Shams, R., Dash, K.K., Pandey, V. K., Dar, A.H., Ayaz Mukarram, S., Harsányi, E., Kovács, B.,** 2023. Phytochemical properties, extraction, and pharmacological benefits of naringin: a review. *Molecules*, 28(15):5623.
- Sica, D.A.,** 2008. Endocrine causes of secondary hypertension. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 10(7):534–540.
- Silva, H., Francisco, R., Saraiva, A., Francisco, S., Carrascosa, C., Raposo, A.,** 2021. The Cardiovascular Therapeutic Potential of Propolis—A Comprehensive Review. *Biology*, 10(1):27.
- Sinha, N., Dabla, P.K.,** 2015. Oxidative stress and antioxidants in hypertension-a current review. *Current Hypertension Reviews*, 11:132–42.
- Siti, H.N., Kamisah, Y., Kamsiah, J.,** 2015. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol*, 71:40–56.
- Soltani Hekmat, A., Najafipour, H., Nekooian, A.A., Esmaeli-Mahani, S., Javanmardi, K.,** 2011. Cardiovascular responses to apelin in two-kidney-one-clip hypertensive rats and its receptor expression in ischemic and non-ischemic kidneys. *Regulatory peptides*, 172:62–68.
- Song, J., Tang, J., Zhang, Z., Liu, Y., Zhong, J., Wang, N., Wei, P.,** 2022. Targeting the elabela/apelin-apelin receptor axis as a novel therapeutic approach for hypertension. *Chinese Medical Journal*, 135(09):1019–1026.
- Soualmia, H., Ayadi, I., Omar, S., Feki, M., Drissa, H., Mebazaa, A., Kaabachi, N.,** 2009. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide release in human essential hypertension. *Clinical laboratory*, 55(3-4):120–127.
- Stabrauskiene, J., Kopustinskiene, D.M., Lazauskas, R., Bernatoniene, J.,** 2022. Naringin and Naringenin: Their Mechanisms of Action and the Potential Anticancer Activities. *Biomedicines*, 10(7).
- Strieter, R.M., Kunkel, S.L., Bone, R.C.,** 1993. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. *Critical care medicine*, 21(10):S447–463.
- Stuehr, D.J.,** 1999. Mammalian nitric oxide synthases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1411(2-3):217–230.
- Sudano, I., Beuschlein, F., Lüscher, T.F., Sudano, I., Beuschlein, F., Lüscher, T.F.,** 2018. Secondary causes of hypertension. In B. Williams (Ed.), *ESC CardioMed* (pp. 2409-2419). Oxford University Press.

- Sun, Z.j., Zhang, Z.E.,** 2005. Historic perspectives and recent advances in major animal models of Hypertension 1. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26(3):295–301.
- Surks, H.K., Mochizuki, N., Kasai, Y., Georgescu, S.P., Tang, K.M., Ito, M., Lincoln, T.M., Mendelsohn, M.E.,** 1999. Regulation of Myosin Phosphatase by a Specific Interaction with cGMP- Dependent Protein Kinase Ia. *Science*, 286(5444):1583–1587.
- Suvarna, K.S., Layton, C., Bancroft, J.D.,** 2018. *Bancroft's theory and practice of histological techniques*. Elsevier health sciences.
- Svensson, L., Poljakovic, M., Demirel, I., Sahlberg, C., Persson, K.,** 2018. Host-derived nitric oxide and its antibacterial effects in the urinary tract. *Advances in microbial physiology*, 73:1–62.
- Szokodi, I., Tavi, P., Földes, G., Voutilainen-Myllylä, S., Ilves, M., Tokola, H., Pikkarainen, S., Piuholta, J., Rysä, J., Tóth, M., Ruskoaho, H.,** 2002. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circulation research*, 91(5):434–440.
- Şahin, I., Aydın, S.,** 2013. Serum concentration and kidney expression of salusin- α and salusin- β in rats with metabolic syndrome induced by fructose. *Biotechnic & Histochemistry: Official Publication of The Biological Stain Commission*, 88(3-4):153–160.
- Taddei, S., Salvetti, A.,** 2002. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *Journal of Hypertension*, 20(9).
- Taler, S.J.,** 2008. Secondary Causes of Hypertension. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 35(3):489–500.
- Tarafdar, A., Pula, G.,** 2018. The Role of NADPH Oxidases and Oxidative Stress in Neurodegenerative Disorders. *International journal of molecular sciences*, 19(12).
- Taslimi, P., Caglayan, C., Gulcin, İ.,** 2017. The impact of some natural phenolic compounds on carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and α -glycosidase enzymes: An antidiabetic, anticholinergic, and antiepileptic study. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 31:e21995.
- Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M.-X., Kawamata, Y., Fukusumi, S., Hinuma, S., Kitada, C., Kurokawa, T., Onda, H., Fujino, M.,** 1998. Isolation and Characterization of a Novel Endogenous Peptide Ligand for the Human APJ Receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 251(2):471–476.

- Tatemoto, K., Takayama, K., Zou, M.X., Kumaki, I., Zhang, W., Kumano, K., Fujimiya, M.,** 2001. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitricoxide-dependent mechanism. *Regulatory peptides*, 99:87–92.
- Temiz Resitoglu, M., Guden, D., Firat, S.,** 2016. Experimental Models Used in Hypertension Research. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 6:35–43.
- Thiruvengadam, R., Venkidasamy, B., Samynathan, R., Govindasamy, R., Thiruvengadam, M., Kim, J.H.,** 2023. Association of nanoparticles and Nrf2 with various oxidative stress-mediated diseases. *Chemico-Biological Interactions*, 110535.
- Ton, Q.V., Hammes, S.R.,** 2014. Recent Insights on Circulating Catecholamines in Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 16(12):498.
- Touyz, R.M.,** 2005. Molecular and cellular mechanisms in vascular injury in hypertension: role of angiotensin II. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 14(2):125–131.
- Touyz, R.M.,** 2022. Hypertension 2022 Update: Focusing on the Future. *Hypertension*, 79(8):1559–1562.
- Touyz, R.M., Rios, F.J., Alves-Lopes, R., Neves, K.B., Camargo, L.L., Montezano, A.C.,** 2020. Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension. *Canadian journal of cardiology*, 36(5):659–670.
- Török, J.,** 2008. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension. *Physiological research*, 57(6).
- URL-1.** 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. 14 Kasım 2023.
- URL-2.** 2023. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/L-Name#section=Structures>. 12 Ocak 2024.
- URL-3.** 2023. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nitric-Oxide>. 05 Ocak 2024.
- URL-4.** 2023 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naringin>, 01 Ocak 2024.
- Vargas, F., Romecín, P., García-Guillén, A. I., Wangesteen, R., Vargas-Tendero, P., Paredes, M. D., Atucha, N. M., García-Estañ, J.,** 2018. Flavonoids in kidney health and disease. *Frontiers in Physiology*, 9:394.
- Velasco, A., Vongpatanasin, W.,** 2014. The Evaluation and Treatment of Endocrine Forms of Hypertension. *Current Cardiology Reports*, 16(9):528.

- Visnagri, A., Adil, M., Kandhare, A.D., Bodhankar, S.L.,** 2015. Effect of naringin on hemodynamic changes and left ventricular function in renal artery occluded renovascular hypertension in rats. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 7(2):121.
- Walford, G., Loscalzo, J.,** 2003. Nitric oxide in vascular biology. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(10):2112–2118.
- Wang, L., Chen, Y., Sternberg, P., Cai, J.,** 2008. Essential roles of the PI3 kinase/Akt pathway in regulating Nrf2-dependent antioxidant functions in the RPE. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49(4):1671–1678.
- Wang, Y., Wang, Y., Xue, K., Gao, F., Li, C., Fang, H.,** 2021. Elevated reactivity of Apelin inhibited renal fibrosis induced by chronic intermittent hypoxia. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 711:109021.
- Wang, Z.-w., Shi, M., Chen, J., Zhang, H.,** 2021. Research advances of Elabela in kidney disease. *Journal of Clinical Nephrology*, 21(10):866–870.
- Wang, Z., Wang, S., Zhao, J., Yu, C., Hu, Y., Tu, Y., Yang, Z., Zheng, J., Wang, Y., Gao, Y.,** 2019. Naringenin Ameliorates Renovascular Hypertensive Renal Damage by Normalizing the Balance of Renin-Angiotensin System Components in Rats. *International Journal of Medical Sciences*, 16(5):644–653.
- Wen, Y., Crowley, S.D.,** 2019. Renal Effects of Cytokines in Hypertension. In B.-C. Liu, H.-Y. Lan, & L.-L. Lv (Eds.), *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies* (Vol. 1165, pp. 443-454). Springer Singapore.
- Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S., Casey, D.E., Collins, K.J., Dennison Himmelfarb, C., et al.,** 2018. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 71(6):1269-1324.
- Whiteside, T.L.,** 2007. Introduction to Cytokines as Targets for Immunomodulation. In R. V. House & J. Descotes (Eds.), *Cytokines in Human Health: Immunotoxicology, Pathology, and Therapeutic Applications* (pp. 1-15). Humana Press.
- Wu, D., He, L., Chen, L.,** 2014. Apelin/APJ system: a promising therapy target for hypertension. *Molecular biology reports*, 41:6691–6703.
- Xu, J., Chen, L., Jiang, Z., Li, L.,** 2018. Biological functions of Elabela, a novel endogenous ligand of APJ receptor. *Journal of cellular physiology*, 233(9):6472–6482.

- Xu, N., Jiang, S., Persson, P.B., Persson, E.A.G., Lai, E.Y., Patzak, A.,** 2020. Reactive oxygen species in renal vascular function. *Acta Physiologica*, 229(4):e13477.
- Xu, Z., Li, W., Han, J., Zou, C., Huang, W., Yu, W., Shan, X., Lum, H., Li, X., Liang, G.,** 2017. Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2). *Scientific Reports*, 7:44911.
- Yamagata, K., Tagawa, C., Matsufuji, H., Chino, M.,** 2012. Dietary apigenin regulates high glucose and hypoxic reoxygenation-induced reductions in apelin expression in human endothelial cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23:929–936.
- Yang, B., Chen, Y., Shi, J.,** 2019. Reactive Oxygen Species (ROS)-Based Nanomedicine. *Chemical reviews*, 119(8):4881–4985.
- Yang, Q., Wu, F.R., Wang, J.N., Gao, L., Jiang, L., Li, H.D., Ma, Q., Liu, X.Q., Wei, B., Zhou, L., Wen, J., Ma, T.T., Li, J., Meng, X.M.,** 2018. Nox4 in renal diseases: An update. *Free Radical Biology and Medicine*, 124:466–472.
- Yao, L. H., Jiang, Y.-M., Shi, J., Tomas-Barberan, F., Datta, N., Singanusong, R., Chen, S.,** 2004. Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods for Human Nutrition*, 59:113–122.
- Yılmaz, H.,** 2007. Fenotip ve genotipleri ile metabolik sendrom laboratuvar ölçütleri bulunduran hipertansif hastalardaki glukoz toleransının incelenmesi. *Uzmanlık Tezi*, T.C Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, İstanbul (Danışman: Doç. Dr. Yüksel Altuntaş).
- Young, W.F., Calhoun, D.A., Lenders, J.W.M., Stowasser, M., Textor, S.C.,** 2017. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, 38(2):103–122.
- Yu, X.H., Tang, Z.B., Liu, L.J., Qian, H., Tang, S.L., Zhang, D.W., Tian, G.P., Tang, C.K.,** 2014. Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases. *Clinica Chimica Acta*, 428:1–8.
- Yuan, Y., Wang, H., Wu, Y., Zhang, B., Wang, N., Mao, H., Xing, C.,** 2015. P53 Contributes to Cisplatin Induced Renal Oxidative Damage via Regulating P66shc and MnSOD. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 37(4):1240–1256.
- Zhang, C.,** 2008. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Research in Cardiology*, 103:398–406.
- Zhang, H., Sun, S.-C.,** 2015. NF- κ B in inflammation and renal diseases. *Cell & Bioscience*, 5(1):63.

- Zhang, J., Ren, C.X., Qi, Y.F., Lou, L.X., Chen, L., Zhang, L.K., Wang, X., Tang, C.,** 2006. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences*, 79(12):1153–1159.
- Zhang, Q., Yao, F., Raizada, M.K., O'Rourke, S.T., Sun, C.,** 2009. Apelin gene transfer into the rostral ventrolateral medulla induces chronic blood pressure elevation in normotensive rats. *Circulation Research*, 104(12):1421–1428.
- Zhang, W., Wang, Y., Wei, Z., Chang, G., Luo, Q., Abudusailamu, N., Nurula, M., Tao, S., Li, H., Chen, Y.,** 2020. Endocrine hypertension. *Secondary Hypertension: Screening, Diagnosis and Treatment*, 249–347.
- Zhang, Y., Wang, Y., Lou, Y., Luo, M., Lu, Y., Li, Z., Wang, Y., Miao, L.,** 2018. Elabela, a newly discovered APJ ligand: Similarities and differences with Apelin. *Peptides*, 109:23–32.
- Zhang, Z., Zhao, L., Zhou, X., Meng, X., Zhou, X.,** 2022. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*, 13:1098725.
- Zhao, W., Chen, S.S., Chen, Y., Ahokas, R.A., Sun, Y.,** 2008. Kidney fibrosis in hypertensive rats: role of oxidative stress. *American Journal of Nephrology*, 28:548–555.