

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

Ayşegül Zeynep MİRZA

YÜKSEK LİSANS

2025-ANTALYA

SIÇAN İZOLE PULMONER ARTERLERİNDE
MORİN'İN FONKSİYONEL ETKİLERİ

Ayşegül Zeynep MİRZA

YÜKSEK LİSANS

2025-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

SIÇAN İZOLE PULMONER ARTERLERİNDE
MORİN'İN FONKSİYONEL ETKİLERİ

Ayşegül Zeynep MİRZA

YÜKSEK LİSANS

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sadi S. ÖZDEM

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından **TYL-2023-6337** proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2025-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından ..**Tıbbi Farmakoloji**.....Anabilim Dalı **Tıbbi Farmakoloji** Programında (Tezli)**Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.
14/07/2025

İmza

Tez Danışmanı : **Prof Dr Sadi S. ÖZDEM**
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ab.D.

Üye : **Doç. Dr. Cahit NACİTARHAN**
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ab.D.

Üye : **Doç. Dr. Mehtap SAVRAN**
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ab.D.

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Öğrenci

Ayşegül Zeynep MİRZA

İmza

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sadi S. ÖZDEM

İmza

TEŞEKKÜRLER

Yüksek lisans giriş sınavında yolumun kesiştiği, o günden bu yana yalnızca akademik değil, hayat yolculuğumda da bana rehberlik eden; yolumu aydınlatan, karşılaştığım engelleri ya bir bir kaldıran ya da en ince detayına kadar beni uyaran, hayatımın her alanına dokunan hayattaki belki de en büyük şansım olduğunu düşündüğüm çok kıymetli hocam Prof. Dr. Sadi S. ÖZDEM'e şükranlarımı ifade etmeye kelimeler yetmez... Sonsuz teşekkürler. Akademik hayatta karşılaştığı her zorluğu ve edindiği tüm tecrübeleri benimle paylaşan; aynı zorlukları yaşamamam için elinden geleni yapan Dr. Esra AKÇABAĞ'a en içten duygularıyla teşekkür ederim. Ayrıca deneylerimi gerçekleştirirken bana verdiği destek için, her başım sıkıştığında arayabildiğim için, benden esirgemediği arkadaşlık ve yardım için Oğuzhan ARSLAN'a çok teşekkür ederim. Eğitim sürecimde tanıma ve ders alma fırsatı bulduğum, dünyaya farklı bir perspektiften bakmamı sağlayan; vefatıyla hepimizi derin bir acılara boğan, kıymetli hocamız Prof. Dr. Coşkun USTA'ı derin üzüntü ve özlemle anıyor, rahmet diliyorum. Antalya'daki ailem olarak gördüğüm; başta bölüm başkanımız değerli Danışmanım Prof. Dr. Sadi S. ÖZDEM olmak üzere, bölümümüzdeki tüm hocalarıma, bölüm sekreterimize ve adını tek tek sayasam da tüm arkadaşlarıma bana verdikleri destek, özveri ve yaşattıkları güzel anlar için ayrı ayrı teşekkür ederim. Babacığım, bu yüksek lisans senin için... Hasta yatağındayken dahi "Yüksek lisansın bitiyor mu?" diye sormandan aldığım güçle bugünlere geldim. Kısmet bugüneymiş. Ruhun şad, mekânın cennet olsun. Babam Mustafa MİRZA'ı kaybettiğim günden bu yana bana hem anne hem baba olan canım anneciğime ne kadar teşekkür etsem az. Derslerde, deneylerde, tez çalışmalarımda eğitim sürecimin her aşamasında yanımda olan Canım Annem Necla MİRZA'a tüm kalbimle teşekkür ederim. Aynı şekilde, babamın yokluğunu bana hiç hissettirmeyen, elini her daim omzumda hissettiğim her zaman maddi manevi her türlü desteği veren sevgili Abim Adil MİRZA 'ya çok teşekkür ederim. Başaracağıma inandıran; bilgisi ve tecrübesiyle yoluma ışık tutan; manevi ablam Doç. Dr. Elif Esra ÖZMEN'e çok teşekkür ederim. Uzakta olmalarına rağmen uzakları yakın eden, her ihtiyacımda duyduğumda yardıma koşan kıymetli kardeşim Handan MİRZA TUĞRUL ve eşi Zafer TUĞRUL'a gönülden teşekkür ederim. Hayat yolcuğunun başında olmasına rağmen Anneannesinin ve Teyzesinin uzakta olmasını büyük bir olgunlukla karşılayan biricik yeğenim Aslanbek TUĞRUL'a da ayrıca teşekkür ederim. Yine uzak olmalarına rağmen her daim yanımda olan Ayşegül TEKE, Zuhra MALKONDU olmak üzere tüm arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

ÖZET

Doğal bir flavonoid olan Morin'in antioksidan, antiapoptotik, antiinflamatuvar, antifibrotik, antineoplastik ve nöroprotektif etkiler yanı sıra kardiyovasküler sistemde de koruyucu etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir. Morin, L-NAME ile hipertansiyon oluşturan sıçan modelinde kan basıncını düşürmekte, yüksek fruktoz diyeti ile beslenen sıçanlarda insülin duyarlılığını artırarak ve torasik aortta Endotelin-1 düzeylerini azaltarak kan basıncı üzerinde olumlu etkiler göstermektedir.

Pulmoner arterde gevşeme oluşturabilen ajanların önemli bir sağlık problemi olan pulmoner hipertansiyonun tedavisine yönelik yeni terapötik yaklaşımlar sağlayabilecekleri anlaşılmaktadır. Morin'in kan basıncı üzerindeki olumlu etkilerine yönelik mekanizmalar az sayıda büyük çaplı kondüktans ve küçük çaplı rezistans arterde sınırlı ölçüde çalışılmış ancak pulmoner arterlerin fonksiyonel yanıtları üzerindeki etkileri ve bu etkilere aracılık eden mekanizmalar henüz incelenmemiştir. Dolayısıyla bu çalışma kapsamında Morin'in izole pulmoner arter preparatlarında potansiyel gevşetici etkisi ve bu etkinin altında yatan mekanizmalar incelenmiştir.

Çalışmada, 8-12 haftalık, ortalama 250–300 gram ağırlığında, sağlıklı, erişkin erkek Wistar-Albino sıçanlardan elde edilen izole pulmoner arter halkalarında kümülatif olarak uygulanan Morin, submaksimal konsantrasyonlarda Phe ve 80 mM KCl solüsyonu ile oluşan kasılmalar üzerinde endotel ve konsantrasyon bağımlı gevşeme yanıtları oluşturmıştır. Morin'in Phe ile ön kasılma yapılan damarlarda gevşetici etkisi, vasküler dokuların NOS blokörü L-NAME, COX blokörü İndometazin, süperoksit radikal giderici SOD ve H₂O₂ süpürücü Katalaz ile inkübasyonu sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Diğer taraftan 80 mM KCl solüsyonu ile kasılan damarların L-NAME ve İndometazin ile inkübasyonu sonrasında Morin bu blokörlerle inkübasyon yapılmayan koşullarda oluşturduğu gevşemeye benzer düzeyde gevşeme yanıtları oluşturmıştır.

Mevcut sonuçlar toplu olarak ele alındığında, Morin'in izole pulmoner arter halkalarında gevşetici etkisinde NO, siklooksijenaz ürünleri ya da serbest oksijen radikallerinin rol oynamadığı ve temel olarak EDHF aracılığıyla gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Morin'in pulmoner arter hipertansiyonda olası terapötik potansiyelini göstermek için sıçan izole pulmoner arter halkalarında klinik-öncesi düzeyde elde edilen bu olumlu sonuçların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: EDHF, Flavonoid, Morin, Nitrik Oksit, Sıçan pulmoner arteri

ABSTRACT

Morin, a natural flavonoid, has antioxidant, antiapoptotic, anti-inflammatory, antifibrotic, antineoplastic, neuroprotective effects as well as protective effects on cardiovascular system. Morin reduced blood pressure in a rat model of hypertension induced by L-NAME, and had positive effects on blood pressure in rats fed a high-fructose diet by improving insulin sensitivity and reducing Endothelin-1 levels in thoracic aorta.

Agents inducing relaxation in pulmonary artery may provide new therapeutic approaches for treatment of pulmonary hypertension, which is a significant health problem. The mechanisms for the favorable effects of Morin on blood pressure have been studied to a limited extent in a small number of studies in large-diameter conductance and small-diameter resistance arteries, but its effects on functional responses of pulmonary arteries and the mechanisms mediating these effects have not yet been examined. We examined the potential relaxant effect of Morin in isolated pulmonary artery preparations and the mechanisms underlying this effect.

Morin, administered cumulatively in isolated pulmonary artery rings obtained from 8-12 week old, healthy, adult male Wistar-Albino rats weighing 250-300 grams, induced endothelial and concentration-dependent relaxation responses on contractions induced by submaximal concentrations of Phe and 80 mM KCl solution. The relaxant effect of morin did not show a statistically significant change after incubation with NOS blocker L-NAME, COX blocker Indomethacin, superoxide radical scavenger SOD and H₂O₂ scavenger Catalase. After incubation of vessels contracted with 80 mM KCl solution with L-NAME and Indomethacin, Morin induced relaxations similar to those produced in the absence of these blockers.

Present results suggest that NO, cyclooxygenase products, or free oxygen radicals are not involved in relaxant effect of Morin in isolated pulmonary artery rings and that it is mainly mediated by EDHF. These favorable results obtained at the preclinical level rings need to be supported and improved by further studies to demonstrate the possible therapeutic potential of Morin in pulmonary arterial hypertension.

Keywords: EDHF, Flavonoid, Morin, Nitric Oxide, Rat Pulmonary Artery

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ	
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Morin Nedir?	3
2.1.1. Yapısal Özellikleri	3
2.1.2. Doğal Olarak Bulunduğu Bitki Kaynakları	4
2.1.3. Morin'in Doğadan Elde Edilme Yöntemleri	5
2.1.4. Fizikokimyasal Özellikleri	5
2.1.5. Morin'in Farmakolojik Özellikleri	7
2.1.6. Morin'in Terapötik Potansiyeli	13
2.2. Pulmoner Hipertansiyon	20
2.2.1. Pulmoner Hipertansiyon Patofizyolojisi	20
2.3. Morin'in Vasküler Sistem Üzerine Etkileri	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Deneylerde Kullanılan Hayvanlar	27
3.2. İn Vitro Deneyler	27
3.3. Endotel Sağlamlığı	29
3.4. Morin'in İzole Pulmoner Arter Halkalarında Fonksiyonel Etkileri	31
3.5. İstatistiksel değerlendirme	33
3.6. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
BULGULAR	36
TARTIŞMA	47
SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1.	Deneylerde kullanılan cihazlar	30
Tablo 3.2.	Deney gruplarında endoteli sağlam (E+) ve endoteli zedeli (E-) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif olarak uygulanan Morin (10-8 M – 10-4 M) ile elde edilen konsantrasyon - yanıt eğrilerinde pD2 (-Log EC50) ve maksimum kasılma (Ortalama % Emax) değerleri..	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1.	Tel myograf sistemi fotoğrafları, Sirkülatör, B) Tel myograf, C) %95 O ₂ , %5 CO ₂ gaz tüpü, D) Veri toplama sistemi	30
Şekil 3.2.	Tel myograf sistemi	31
Şekil 3.3.	Sıçan izole pulmoner arter halkalarının elde edilişi	31
Şekil 4.1.	Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in dokuların bazal tonusu üzerinde etkisi (n=10).	36
Şekil 4.2.	Endoteli zedeli (E-) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in dokuların bazal tonusu üzerinde etkisi (n=10).	36
Şekil 4.3.	Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in dokuların gerilimi üzerine etkisi (n=12).	37
Şekil 4.4.	Endoteli zedeli (E-) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M– 10^{-4} M) Morin'in dokuların gerilimi üzerine etkisi (n=12).	38
Şekil 4.5.	Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M– 10^{-4} M) Morin'in gevşetici etkisi üzerine L-NAME inkübasyonun (20 dk, 10^{-4} M) etkisi (n=12).	39
Şekil 4.6.	Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif	40

- konsantrasyonlarda (10^{-8}M – 10^{-4} M) Morin'in gevşetici etkisi üzerine İndometazin inkübasyonun (20 dk, 10^{-5} M) etkisi (n=12).
- Şekil 4.7.** Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8}M – 10^{-4} M) Morin'in gevşetici etkisi üzerine SOD inkübasyonun (20 dk, 50 U/ml) etkisi (n=12). **41**
- Şekil 4.8** Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8}M – 10^{-4} M) Morin'in gevşetici etkisi üzerine Katalaz inkübasyonun (20 dk, 200 U/ml) etkisi (n=12). **42**
- Şekil 4.9.** Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8}M – 10^{-4} M) Morin'in gevşetici etkisi üzerine SOD + Katalaz inkübasyonun (SOD: 20 dk, 50 U/ml; Katalaz: 20 dk, 200 U/ml) etkisi (n=12). **43**
- Şekil 4.10.** Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında 80 mM KCl solüsyonu ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8}M – 10^{-4} M) Morin'in dokuların gerilimi üzerine etkisi (n=16). **44**
- Şekil 4.11.** Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında 80 mM KCl solüsyonu ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8}M – 10^{-4} M) Morin'in gevşetici etkisi üzerine L-NAME (20 dk, 10^{-4} M) + İndometazin (20 dk, 10^{-5} M) inkübasyonun etkisi (n=16). **45**

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABTS•+ : 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) radikali

ABTS : 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)

Ach : Asetil Kolin

AKT : Protein kinaz B

AMP : Adenosin monofosfat

AMPK : Adenosin monofosfat aktive protein kinaz

ANOVA : Tek yönlü varyans analizi

ARE : Antioksidan yanıt elementi

ATP : Adenozin trifosfat

CAT : Katalaz

COX-1 : Siklooksijenaz-1

COX-2 : Siklooksijenaz-2

DMSO : Dimetil sülfoksit

DNA : Deoksiribonükleik asit

DOCA : Desoksikortikosteron asetat

DPPH : 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil

EDHF : Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör

EDRF : Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör

EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EMT	: Epitel Mezenkimal Geçiş
ERK1/2	: Ekstraselüler Sinyalle Düzenlenen Kinaz 1/2
ET- 1 :	: Endotelin-1
GSH	: Glutatyon
i.p.	: İntraperitoneal
KCl	: Potasyum Klorür
IL	: İnterlökin
IL-6	: İnterlökin-6
JAK	: Janus kinaz
JNK	: Jun N-Terminal Kinaz
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
L-NAME	: N ω -Nitro-L-Arjinin Metil Ester
MAPK	: Mitojen aktive protein kinaz
NF	: Nükleer faktör
NF-κB	: Nükleer Faktör-kappa B

NLRP	: Nucleotide-binding oligomerization domain (Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing)
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
eNOS	: Endoteliyel Nitrik Oksit Sentaz
Nrf2	: Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2
PA	: Pulmoner Arter
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PASMC	: Pulmoner Arter Düz Kas Hücresi
PD	: Parkinson Hastalığı
Phe	: Fenilefrin
PGI₂	: Prostaglandin I ₂
P-gp	: P-glikoprotein
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
PVR	: Pulmoner Vasküler Rezistans
RNS	: Reaktif Azot Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SEM	: Standart Hata Ortalaması
SNP	: Sodyum Nitroprusid
SOD	: Süperoksit Dismutaz

STAT	: Sinyal İleticisi ve Transkripsiyon Aktivatörü
STAT3	: STAT Ailesinin 3. Üyesi
TGF-β	: Transformasyon Büyüme Faktörü-Beta
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TRPV4	: Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 4 İyon Kanalı
VSMC	: Vascular smooth muscle cells (Vasküler düz kas hücreleri)
O₂^{•-}	: Süperoksit Anyonları
NO[•]	: Nitrik Oksit Radikali
OH⁻	: Hidroksil Anyonu
OH[•]	: Hidroksil Radikalleri
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
mTOR	: Rapamisinin Mekanik Hedefi

1. GİRİŞ

Bitkisel kökenli doğal bileşiklerden biri olan Morin (2',3,4',5,7-pentahidroksiflavon) bir flavonol türüdür ve antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser ve kardiyovasküler koruyucu özellikleriyle dikkat çekmektedir. Morin'in endotel fonksiyonu üzerindeki etkileri son yıllarda çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarla araştırılmaktadır. Morin'in büyük kondüktans arterlerdeki etkileri yansira daha küçük çaplı rezistans arterlerde de fonksiyonel etkileri sınırlı ölçüde çalışılmış, sıçan izole mezenterik arterlerinde endotel-bağımlı gevşemeler oluşturduğu gösterilmiştir.

Bununla birlikte, Morin'in pulmoner damar yatağı üzerindeki etkilerine dair veriler oldukça sınırlıdır. Oysa pulmoner arterlerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri, sistemik arterlerden farklılık göstermektedir. Morin'in pulmoner arterlerin fonksiyonel yanıtları üzerindeki etkileri ve bu etkilerde rol oynayan mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Morin'in izole damarlarda gevşetici etkisi ve deneysel hipertansiyon modellerinde kan basıncı üzerinde olumlu etkileri, bu doğal flavonu pulmoner hipertansiyon da dahil olmak üzere farklı etiyolojilere bağlı hipertansif durumların tedavisi için potansiyel bir terapötik bir ajan durumuna getirmektedir. Vasküler düz kasların çeşitli vazoaktif ajanlara yanıtlarının damar boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak değişen reseptör yoğunluğu ve endotel sekresyon farklılıklarına göre değişebildiği ve hiperpolarizan faktörlerin öneminin damar çapındaki azalma ile birlikte özellikle arttığı bilinmektedir (Mulvany ve Aalkjaer, 1990; Clark and Fuchs 1997; Shimokawa ve ark. 1996; Umans and Levi 1995; Wu, Chen, and Yen 1993). Dolayısıyla, Morin'in vasküler fonksiyonel etkileri ve bu yanıtlarda rol oynayan mekanizmaların damar çapı ve lokalizasyonuna bağlı olarak değişebileceği ve farklılıklar gösterebileceği anlaşılmaktadır. Bu nedenle, Morin'in izole pulmoner arterler üzerindeki fonksiyonel etkilerinin araştırılması, bu maddenin potansiyel bir pulmoner vazodilatör olup olmadığının belirlenmesi açısından önemlidir (Steinhorn, 1995).

Pulmoner Hipertansiyon (PH), artmış pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül hipertrofisi ve ilerleyici sağ kalp yetmezliği ile karakterize ciddi bir kardiyovasküler hastalıktır (Poch ve Mandel, 2021; Mocumbi ve ark., 2024). PH'nin etiyolojisinde endotel disfonksiyonu, vazokonstriktör/vazodilatör dengesizliği, inflamasyon ve vasküler remodeling gibi birçok patofizyolojik süreç yer almaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri sınırlı olmakla birlikte, yeni moleküllerin terapötik potansiyelinin araştırılması önem arz etmektedir.

Bu nedenle bu tez çalışmasında Morin'in sıçan izole pulmoner arterlerinde fonksiyonel etkileri ve bu etkilerin altında yatan mekanizmalar araştırılmıştır. Elde edilecek verilerle Morin'in farklı damar tipleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması, pulmoner hipertansiyona yönelik terapötik potansiyelinin değerlendirilmesi ve ileri deneysel çalışmalara bilimsel zemin oluşturulması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Morin Nedir?

Morin, sarı renkli bitki kaynaklı bir flavonoidir. Moraceae familyasının farklı türlerinde, ayrıca bazı meyveler, sebzeler, çay, kahve, tahıllar ve kırmızı şarap gibi diğer başka kaynaklarda da bulunur. Flavonoidler bitkilerin her yerinde bulunan sekonder bitki metabolitleri sınıfına ait olan doğal polifenolik bileşiktir. Sağlığı geliştirici, düzenleyici çeşitli etkileri olduğu için önde gelen aktif bileşenler olarak farmasötik, nutrasötik, medikal ve kozmetik ürünlerde kullanılmaktadırlar (Abuhashish ve ark., 2013). Morin, özellikle Moraceae familyasından olan çeşitli bitkilerden izole edilen bir flavonol ve biyoaktif bileşik olması temelinde biyoaktivitesine katkıda bulunan çeşitli yapısal ve farmakolojik özellikleri ile diğer flavonollerden ayrılmaktadır (Rebellow ve ark., 2024; Abuhashish ve ark., 2013).

2.1.1. Yapısal Özellikleri

Morin (3,5,7,2',4'-pentahidroksiflavon), flavonol omurgasının belirli pozisyonlarında beş hidroksil (-OH) grubuna sahiptir ve bu kimyasal yapı biyokimyasal etkileşimleri için önemlidir. Hidroksil gruplarının varlığı ve konumları, Morin'in antioksidan özelliklerine katkıda bulunur, serbest radikalleri etkili bir şekilde bağlanmasına ve metal iyonlarını şelatlamasına olanak tanır (Abuhashish ve ark., 2013; Anjugam ve ark., 2018). Bu durum, yapısal olarak benzer olmasına rağmen, biyoaktivitesini etkileyen farklı bir hidroksil grubu konfigürasyonuna sahip olan Quercetin gibi diğer flavonollerle tezat oluşturur (Rebellow ve ark., 2024).

2.1.2. Doğal Olarak Bulunduğu Bitki Kaynakları

Morin, Moraceae familyasına ait çeşitli bitki türlerinde bulunan bir flavonoiddir, ancak diğer bazı bitki türlerinde de bulunabilir. Morin'in yaygın olarak bulunduğu en önemli bitkiler ve bitkilerin belirli kısımları şu şekilde açıklanabilir;

- **Maclura pomifera (Osage Orange):**

Morin, yaygın olarak Osage portakalı olarak bilinen Maclura pomifera'nın meyvesinden ve kabuğundan elde edilir. Bu ağaç, tıbbi özelliklerine katkıda bulunan Morin dahil olmak üzere yüksek fenolik ve flavonoid konsantrasyonları ile tanınır (Rebellow ve ark., 2024).

- **Chlorophora tinctoria (Eski Fustik):**

Morin'in bir diğer önemli kaynağı da Chlorophora tinctoria bitkisidir. Bu türün hem odunu hem de kabuğunun çeşitli flavonoidleri ve özellikle de odundan elde edilen sarı boyanın sorumlusu olan Morin'i içerdiği bilinmektedir (Ghasemzadeh ve ark., 2012).

- **Ficus carica (İncir Ağacı):**

Morin, incir ağacında da bulunur ve yapraklarından ve meyvelerinden izole edilebilir. İncir yaprakları geleneksel olarak halk hekimliğinde kullanılmaktadır ve Morin gibi flavonoidler de dahil olmak üzere çeşitli fitokimyasallar içerir (Rebellow ve ark., 2024).

- **Prunus dulcis (Badem):**

Özellikle çeşitli biyoaktif bileşiklerin yoğunlaştığı badem tohumları Morin'in bir başka kaynağıdır. Badem Morin de dahil olmak üzere flavonoid içeriği nedeniyle antioksidan özellikler göstermektedir (Rebellow ve ark., 2024).

- **Psidium guajava (Guava):**

Guava bitkisinin yapraklarının, Quercetin gibi diğer flavonoidler ile birlikte Morin içerdiği bilinmektedir. Yapraklarda Morin'in varlığı, guava tüketimine atfedilen antioksidan ve sağlık yararlarına katkıda bulunur (Rajan ve ark., 2019).

- **Zingiber officinale (Zencefil):** Morin, diğer bazı kaynaklara kıyasla daha düşük konsantrasyonlarda olmakla birlikte zencefilde de bulunmaktadır (Ghasemzadeh ve ark., 2010).

2.1.3. Morin'in Doğadan Elde Edilme Yöntemleri

Morin çeşitli yöntemler kullanılarak bitki materyallerinden etkili bir şekilde ekstrakte edilebilir. Geleneksel ve modern ekstraksiyon teknikleri, Morin'in kimyasal özelliklerini ve spesifik bitki matrislerini kullanır (Yu ve ark., 2006).

2.1.4. Fizikokimyasal Özellikleri

Morin (3,5,7,2',4'-pentahidroksiflavon), çözünürlüğünü ve biyolojik aktivitesini etkileyen bir dizi fiziksel ve kimyasal özellik sergileyen bir flavonoid olarak bilinmektedir. pKa değerleri, lipofiliklik ve suda çözünürlük profili dahil olmak üzere temel özelliklerine göre incelenebilmektedir. Morin, asitliğini ve dolayısıyla iyonlaşma özelliklerini etkileyen birden fazla hidroksil grubuna sahiptir. Morin'in pKa değerleri genellikle 6,6 ila 9,0 aralığında bildirilmektedir, bu da fizyolojik pH'da ağırlıklı olarak nötr formda olduğunu göstermektedir (Tran ve ark., 2022). Bu pKa değerleri, fenolik hidroksil gruplarının ayrışmasını yansıtır ve serbest radikalleri temizleyerek ve metal şelasyonu yoluyla antioksidan aktivitesine katkıda bulunur (Mohamadi ve ark., 2022; Tran ve ark., 2022).

Ayrıca Morin, orta ila yüksek lipofiliklik gösterir. Bu lipofiliklik, lipid membranlardan geçme kabiliyetini artırarak Morin'in hücre içi hedeflere ulaşmasını ve farmakolojik etkilerini göstermesini kolaylaştırır (Jaiswal ve ark., 2011). Ancak, bu özellik aynı zamanda sulu ortamlarda çözünürlüğünü de engelleyebildiği için dağılımı açısından kritik öneme sahiptir (Park ve ark., 2014; Frandsen ve ark., 2020) ve flavonoid bazlı terapötiklerin geliştirilmesinde zorluklar yaratabilir (Mohamadi ve ark., 2022; Tran ve ark., 2022).

A.Suda Çözünürlük

Morin formülasyonunda en önemli zorluklardan biri, genellikle 0,005 g/L civarında olduğu bildirilen düşük suda çözünürlüğüdür. Bu düşük çözünürlük, Morin'in geleneksel sıvı formülasyonlarda kullanımını zorlaştırır ve etkili terapötik konsantrasyonlara ulaşmak için yüksek dozlar gerektirir. Bu da maliyetlerin artmasına ve hasta uyumunun azalmasına neden olabilir (Tran ve ark., 2022). Geleneksel oral formülasyonlar etkili

olmayabilir ve gelişmiş uygulama sistemlerinin araştırılmasını gerektirebilir (Hua ve ark., 2024).

Düşük suda çözünürlüğü nedeniyle, araştırmacılar Morin'in çözünürlüğünü ve biyoyararlanımını artırmak için çeşitli teknikler kullanmışlardır. Örneğin lipozomal kapsülleme ile yapılan işlemler lipozomlara dahil edilen Morin'in çözünürlüğünü yaklaşık 300 ila 500 kat artırabildiğini göstermiştir, bu da kapsülleme durumunda emilim potansiyelinin arttığını göstermektedir (Tran ve ark., 2022). Ayrıca nanopartiküllerinin kullanılmasının da çözünürlüğünü artırdığı ve terapötik uygulamalar için çok önemli olabilecek sürekli salımı mümkün kıldığı gösterilmiştir (Jaiswal ve ark., 2011).

B.Biyoyararlanım

Barsak bariyerindeki P-glikoprotein (P-gp) aracılı efflux da Morin'in düşük biyoyararlanımına katkıda bulunmaktadır (Choi ve ark., 2015). Sonuç olarak, oral olarak uygulanan Morin'in önemli bir kısmı sistemik dolaşıma geçemeyeceği için terapötik etkinliği sınırlanabilir (Ikeuchi-Takahashi ve ark., 2016).

C.Stabilite

Özellikle sulu formülasyonlarda Morin'in stabilite sorunları da ortaya çıkarabilir. Bileşik, ı ışık ve sıcaklık gibi çevresel faktörlere duyarlıdır. Bu faktörler bozulmaya ve aktivite kaybına yol açabilir (Schneider ve ark., 2024). Bu kararsızlık, formülasyonların raf ömrünü ve zaman içindeki dozaj ve etkinliğin tutarlılığını zorlaştırır (Yang ve ark., 2019).

2.1.5. Morin'in Farmakolojik Özellikleri

- Antioksidan ve Serbest Radikal Temizleyici Etkileri

Morin, önemli antioksidan özelliklere sahip doğal bir flavonoid olup, belirli serbest radikalleri nötralize etme yeteneği gösterir ve bu da terapötik etkilerine katkıda bulunur. Morin'in temizlediği bilinen başlıca reaktif türler arasında süperoksit anyonları ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil radikalleri ($OH^{\bullet}$) ve daha az ölçüde nitrik oksit radikali ($NO^{\bullet}$) bulunur. Morin, süperoksit anyonlarını ($O_2^{\bullet-}$) etkili bir şekilde temizleme yeteneği gösterebilmektedir. Araştırmalar Morin'in özellikle diyabetik durumlarda veya inflamasyon sırasında

süperoksit oluşumunun yaygın olduğu oksidatif stres modellerinde süperoksit radikallerinin oluşumunu engelleyebileceğini ortaya koymaktadır (Bachewal ve ark., 2017). Bu etki, oksidatif zedelenme ve yüksek süperoksit seviyeleriyle bağlantılı hastalıklara karşı koruma sağlamada önemli bir rol oynar (Abuhashish ve ark., 2013).

Ayrıca Morin öncelikle hidroksil ve süperoksit radikalleri ile etkileşimleriyle bilinirken, nitrik oksit (NO) radikali (NO•) üzerindeki etkisi daha az belirgindir. Bazı çalışmalar, Morin'in endotel hücrelerinde NO seviyelerini dolaylı olarak modüle edebileceğini göstermektedir (Bachewal ve ark., 2017). NO•'nun doğrudan temizleyicisi olarak işlev görmese de Morin NO sinyalini içeren yolları etkileyerek kardiyovasküler koruyucu etkilere katkıda bulunabilir (Arriagada ve ark., 2016; Khamchai ve ark., 2020). Morin, diğer flavonoidlerle karşılaştırıldığında, yapısal özellikleri, özellikle de hidroksil grupları nedeniyle reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı gelişmiş temizleme yeteneğine sahip olabilir. Beş hidroksil grubunun varlığı, Morin'i, genellikle daha az hidroksil grubu ikame eden ve bu nedenle daha düşük radikal nötralizasyon kapasitesine sahip olan Quercetin veya Kaempferol gibi diğer birçok flavonolden ayırır (Zhang ve ark., 2010).

- Süperoksit Anyonlarının Nötralizasyonu

Süperoksit anyonları, çeşitli metabolik süreçler sırasında üretilen birincil ROS'lardır ve önemli ölçüde hücrel hasara yol açabilirler. Morin'in süperoksit radikallerini etkili bir şekilde temizlediği gösterilmiştir (Arshad ve ark., 2012). Çeşitli deney düzeneklerinde, Morin'in süperoksit karşısındaki antioksidan aktivitesi ölçülmüş ve Morin'in süperoksit anyon konsantrasyonlarını azaltarak oksidatif stresi hafifletme kabiliyeti gösterilmiştir (Hsu ve ark. 2022; Arshad ve ark., 2012). Bu etki, süperoksit radikallerinin rol oynadığı nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif hasarı hafifletmede özellikle önemlidir (Kamal ve ark., 2022).

- Hidroksil Radikallerinin Temizlenmesi

Hidroksil radikali, serbest radikaller arasında en reaktif ve zararlı türlerden biri olarak kabul edilir. Morin, hidroksil radikalının azaltılmasını ölçen testlerdeki performansı ile gösterildiği gibi, hidroksil radikallerine karşı güçlü bir temizleme kabiliyeti sergiler (Zhu ve ark., 2013; Liu & Guo, 2008). Deneysel çalışmalar, Morin'in hidroksil radikallerinin neden olduğu oksidatif hasarı, özellikle oksidatif hasara maruz kalan hücrel modellerde

inhibe etme yeteneğini doğrulamaktadır (Zafar ve ark., 2019; Olayinka & Adewole, 2020).

- **Hidrojen Peroksit ile Etkileşim**

Hidrojen peroksit (H_2O_2), Fenton kimyası yoluyla daha güçlü radikaller üreterek hücrel strese neden olabilen, daha az reaktif bir ROS'dur. Morin'in, deneysel ortamlarda H_2O_2 seviyelerini etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu etkinin hem doğrudan temizleme hem de hücre içi redoks durumlarının modülasyonu olmak üzere ikili bir mekanizma içerdiği düşünülmektedir (Lee ve ark., 2017; Veerappan ve ark., 2019). H_2O_2 'nin neden olduğu stresi hafifletme yeteneği, Morin'in inflamatuvar hastalıklar ve bazı kanserler gibi oksidatif stresle karakterize edilen durumların tedavisinde potansiyel yararını vurgulamaktadır (Shafey ve ark., 2022; Olayinka & Adewole, 2020).

- **Serbest Radikal Temizleme Aktivitesi**

Morin, hücre hasarına yol açan lipid peroksidasyon süreçlerinde sıklıkla ortaya çıkan peroksil ve alkoksil radikalleri gibi diğer reaktif türlere karşı da serbest radikal temizleme aktivitesi sergiler. Hidrojen donörü olarak hareket eden Morin, bu radikalleri nötralize ederek antioksidan profiline önemli ölçüde katkıda bulunur (Arshad ve ark., 2012; Marković ve ark., 2012). Araştırmalar, Morin'in bu yollarda oluşan radikalleri temizleyerek lipid peroksidasyon dinamiklerini etkilediğini ve böylece hücrel membranları oksidatif hasardan koruduğunu göstermektedir (Jabeen ve ark., 2019).

- **Antiinflamatuvar Etkileri**

Morin çeşitli sinyal yolları aracılığıyla antiinflamatuvar etkiler gösterebilmektedir. Özellikle, Morin'in Transformasyon Büyüme Faktörü-Beta (TGF- β) sinyal yolları ile ve inflamatuvar yanıtların aracılık edilmesinde kritik öneme sahip diğer yollarla da etkileşime girdiği gösterilmiştir. Morin, inflamasyon ve fibrozun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan TGF- β sinyal yolu ile etkileşimi özellikle dikkat çekmektedir. TGF- β , proliferasyon, farklılaşma ve hücre dışı matris üretimi gibi hücrel tepkilerde rol oynayan çok yönlü bir sitokindir (Jia ve ark., 2010; Monge ve ark., 2025). Morin'in TGF- β ve onun aşağı akış (down stream) sinyal hedeflerinin ekspresyonunu inhibe ederek inflamasyon ve fibrotik süreçleri etkili bir şekilde azalttığı söylenebilir (Xia ve ark., 2024; Anjugam ve

ark., 2018). Sitokin kaynaklı inflamasyon gibi durumlarda Morin, proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azaltarak TGF- β aracılı etkileri baskılayabilir (Heeba ve ark., 2021).

Morin inflamatuvar yanıtların ana düzenleyicilerinden biri olan NF- κ B yolağının aktivasyonunu inhibe etmektedir. İnflamatuvar koşullar altında, NF- κ B hücre çekirdeğine taşınır ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve adhezyon moleküllerinin transkripsiyonunu başlatır (Jia ve ark., 2010; Shah ve ark., 2024). Araştırmalar, Morin'in NF- κ B'nin bir inhibitörü olan I κ B'nin fosforilasyonunu azaltarak NF- κ B'nin aktivasyonunu önlediğini göstermiştir (Shah ve ark., 2024). Bu müdahale, çeşitli hücre tiplerinde interlökin-6 (IL-6) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun azalmasına yol açar ve Morin'in anti-inflamatuvar ajan olarak potansiyelini vurgular (Heeba ve ark., 2021; Shah ve ark., 2024).

MAPK sinyal kaskadı, Morin'in etkilediği bir başka yolaktır. Bu yolak; inflamasyon ve hücrel stresle ilgili sinyallerin iletilmesinde önemli bir rol oynar. Bu yolaktaki proteinleri modüle ederek, Morin'in ERK1/2, p38 MAPK ve Jun N-terminal kinaz (JNK) fosforilasyonunu inhibe ettiği ve bu şekilde inflamatuvar yanıtların azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (Jia ve ark., 2010; Choudhury, 2024; Sisto ve ark., 2021). Bu eylemler sayesinde Morin, çeşitli uyarıcıların neden olduğu inflamasyonu etkili bir şekilde önleyebilir.

Morin'in AMPK sinyal yoluna katılımı da çeşitli bulgular ile ortaya konmuştur. AMPK aktivasyonu, inflamasyon ve metabolik bozukluklarla karakterize edilen durumlarda terapötik etkilere yol açabilir. Morin'in AMPK'yi aktive ederek mTOR sinyal yolağını inhibe ettiği bilinmektedir (Shah ve ark., 2024). Bu etki inflamasyon ve büyümeyle ilgili sinyal yolaklarını inhibe ederek obezite ve ilgili inflamasyon hastalıklarda fayda sağlayabilir (Shah ve ark., 2024; Sisto ve ark., 2021). Bahsedilen tüm bu yolakların yanı sıra Morin'in asetilkolin seviyelerini etkileyerek ve bağışıklık hücrelerinden sitokin salınımını modüle ederek kolinerjik anti-inflamatuvar yolda rol oynayabileceği anlaşılmaktadır (Choudhury, 2024; Shah ve ark., 2024). Bu yolak, sinir sistemini bağışıklık tepkilerine bağlayan kritik bir nöro-bağışıklık arayüzü görevi görür. Morin bu yolağı güçlendirilerek aşırı inflamatuvar tepkileri etkili bir şekilde azaltabilir.

Morin sergilediği antiinflamatuvar özellikleriyle çeşitli proinflamatuvar sitokinleri, özellikle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Bu etkiler, Morin'in inflamasyonda rol oynayan önemli sinyal yollarını modüle etme kabiliyeti aracılığıyla gerçekleşmektedir (Shafey ve ark., 2022). Morin'in, sistemik inflamasyonda rol oynayan önemli bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın ekspresyon düzeylerini önemli ölçüde azalttığı, lipopolisakkarit ile indüklenen inflamasyon modellerinde TNF- α üretimini inhibe ettiğini gösterilmiştir (Yu ve ark., 2022; Dhanasekar ve ark., 2015). Morin'in TNF- α üzerindeki anti-inflamatuvar etkisinin, TNF- α gen transkripsiyonu için çok önemli olan NF- κ B sinyal yolunun aktivasyonunu inhibe etme kabiliyetinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Qureshi ve ark., 2012; Shafey ve ark., 2022). NF- κ B aktivasyonunu bloke ederek, Morin TNF- α 'nın sentezini ve salınımını etkili bir şekilde azaltır ve böylece inflamatuvar etkisini hafifletir.

Morin'in etkinliği, bir başka önemli proinflamatuvar sitokin olan IL-1 β 'nin baskılanmasına da uzanır. Çalışmalar, Morin'in özellikle NLRP3 inflamasyonu yolunun inhibisyonu yoluyla, üretimine aracılık eden sinyal yollarını baskılayarak pro-IL-1 β 'nin aktif formuna bölünmesini inhibe edebildiğini ortaya koymaktadır (Dhanasekar ve ark., 2015; Hong ve ark., 2020). Aslında bu etki çok önemlidir, çünkü IL-1 β sadece inflamasyonu teşvik etmekle kalmaz, aynı zamanda TNF- α ve IL-6 dahil olmak üzere diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de uyararak inflamatuvar yanıtı güçlendirir (Gao ve ark., 2021). IL-1 β 'yi hedefleyerek, Morin genel inflamatuvar ortamı etkili bir şekilde azaltır.

IL-6, inflamasyonun önemli bir aracısıdır ve kronik inflamasyon durumlarda sıklıkla yükselir. Morin'in anti-inflamatuvar etkileri arasında IL-6 düzeylerinde belirgin bir azalma yer alır. Morin NF- κ B yolunu modüle ederek ve oksidatif stresi azaltarak LPS ile uyarılmış makrofajlarda IL-6 ekspresyonunu inhibe edebilmektedir. NF- κ B sinyalini ve bununla ilişkili transkripsiyon süreçlerini engelleyerek, Morin IL-6 üretimini etkili bir şekilde azaltır ve bu da inflamasyon ve ilgili patolojilerin azalmasına yol açar (Zeng ve ark., 2015; Ma ve ark., 2015).

Yukarıda bahsedilen yollara ek olarak, Morin ayrıca hücrel farklılaşma ve inflamasyon düzenlemesinde rol oynayan Notch sinyal yolu ile de etkileşime girer (Zhang ve ark.,

2018). Bununla birlikte Morin ile Notch modülasyonu arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu gösteren kanıtlar sınırlıdır.

- **Lipid Metabolizması ile Etkileşim**

Morin, lipid metabolizmasını modüle etme ve lipid sentezinde rol oynayan belirli enzimleri inhibe etme ve insülin taklit edici etkileri teşvik etme gibi çeşitli metabolik yollara müdahale etme yeteneği göstermektedir (Abuhashish ve ark., 2021). Bu özellikler tüm flavonollerde aynı şekilde gözlemlenmediği için Morin'i metabolik bozukluklar ve obezite ile ilgili girişimlerde daha fazla araştırma için bir aday haline getirmektedir.

2.1.6. Morin'in Terapötik Potansiyeli

Geniş serbest radikal temizleme yetenekleri nedeniyle Morin, oksidatif stresi azaltmayı amaçlayan terapötik uygulamalarda etkili bir rol oynayabilir. Çalışmalar, oksidatif hasarı azaltma kapasitesinin çeşitli çevresel kirleticilerle bağlantılı genotoksisite ve nörotoksisiteye karşı koruma sağladığını göstermektedir (Veerappan ve ark., 2019). Oksidatif stres, metabolik sendromdan nörodejeneratif bozukluklara kadar çeşitli hastalıklarda yaygın bir rol oynadığı için, Morin'in serbest radikalleri nötralize etme yeteneği, bu flavonoidi gelecekteki farmakolojik gelişmeler için umut verici bir aday haline getirmektedir.

Tüm bu temizleyici etkilerinin yanı sıra Morin reaktif oksijen türlerinin (ROS) temizlenmesi ve oksidatif strese karşı hücrel koruma konusunda kersetin, rutin ve kateşinler gibi diğer flavonoidlerle karmaşık bir etkileşime girer. Antioksidan kapasite ve etki mekanizmaları açısından Morin'in diğer flavonoidlere kıyasla etkinliğini antioksidan kapasite açısından karşılaştırmak gerekirse Morin'in radikal temizleme etkinliğinin nispeten yüksek olduğunu, ancak güçlü antioksidan özellikleriyle tanınan quercetin'in etkinliğini aşamadığı söylenebilir. Antioksidan aktivite sıralaması quercetin > Morin olarak ifade edilebilir ve bu da quercetin'in ABTS•+ (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid radikalı) (Rajendran ve ark., 2004) gibi azot merkezli radikal katyonları azaltma konusunda potansiyelini göstermektedir. Morin

serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresi ve böylece lipid peroksidasyonunu ve hücrel hasarı azaltan önemli bir antioksidan aktivite sergilemektedir.

Morin'e atfedilen antioksidan mekanizmalar arasında çeşitli ROS'ların doğrudan temizlenmesi, endojen antioksidan enzimlerin yukarı (up) regülasyonu ve metal iyonlarının şelasyonu bulunmaktadır. Örneğin, metal iyonlarının şelasyonu, hidroksil radikalleri üreten Fenton tipi reaksiyonların inhibisyonuna katkıda bulunur ve böylece oksidatif stresi hafifletir (Shali ve ark., 2022). Quercetin de Morin'e benzer etkiler sergiler; ancak, daha fazla sayıda hidroksil grubu ihtiva ettiğı için belirli radikallere karşı daha belirgin reaktivite sergiler (Lee ve ark., 2003). Hidroksil gruplarının düzeni, flavonoidlerin antioksidan etkinliğini önemli ölçüde etkiler ve yapısal varyasyonlar, radikal temizleme yeteneklerinde farklılıklara yol açar (Huynh ve ark., 2024).

Morin lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisi açısından da diğer flavonoidler ile karşılaştırılabilir. Morin'in, flavonoidlerin hidrojen atomu donörü olarak hareket etme yetenekleri sayesinde hafifletebildikleri bir süreç olan lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğı bilinmektedir (Kummer ve ark., 2014). Karşılaştırmalı çalışmalarda, Morin, rutin ve kaempferol gibi flavonoidlerle rekabet ederek lipid peroksidasyonuna karşı önemli bir antioksidan aktivite sergilemiştir (Al-Numair ve ark., 2014). Lipid peroksidasyonu, ateroskleroz ve nörodejeneratif hastalıklar gibi durumlarda hücre ve doku hasarına katkıda bulunduğı için bu etki özellikle önemlidir.

2.1.6.1. Morin'in Antikanser Etkileri

Morin'in çeşitli insan kanser türleri üzerinde proliferasyonu baskılayıcı, apoptozu uyarıcı ve tümör invazyonunu önleyici etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Numair ve ark. 2012).

Hücre proliferasyonunun inhibisyonu, apoptozun indüksiyonu, tümör invazyonu ve metastazının önlenmesi, oksidatif stresin azaltılması ve inflamatuvar süreçlerin inhibisyonu gibi çok yönlü antikanser etkileri, Morin'in terapötik potansiyelini öne çıkarabilmektedir. Morin'in hücre çoğalması üzerindeki inhibe edici etkisi, hücre döngüsünün belirli aşamalarında, özellikle G0/G1 ve G2/M geçişlerinde durmaya neden olarak ortaya çıkar.

Bu etki, siklin D1, CDK2 ve CDK4 dahil olmak üzere hücre döngüsünün ana düzenleyici moleküllerinin ekspresyon seviyelerinin azalmasıyla ilişkilidir (Shin ve ark., 2017). Bunun yanı sıra Morin'in apoptozu indüklemesindeki merkezi rolü, mitokondriyal yolun aktivasyonuna dayanır. Bu süreçte, pro-apoptotik Bax proteininin ekspresyonu artarken, anti-apoptotik Bcl-2 seviyeleri azalır. Sonuç olarak, mitokondriyal membran potansiyelinde kayıplar meydana gelir, sitokrom c sitoplazmaya salınır ve ardından kaspaz-9 ve kaspaz-3 gibi infazcı kaspazlar aktive olur ve programlanmış hücre ölümü başlatılır (Seo ve ark., 2014). Morin'in metastatik süreci inhibe etme yeteneği, tümör hücrelerinin çevre dokuya invazyonunu kolaylaştıran metaloproteinazların ekspresyonunu baskılama özelliği ile şekillenir. Bu etki, ekstraselüler matrisin bozulmasını sınırlayarak tümör hücresi göçünü azaltır ve epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) tersine çevirir (Della Corte ve ark., 2015). Böylece Morin, sadece birincil tümör büyümesini önlemede değil, aynı zamanda uzak metastazların oluşumunu inhibe etmede de rol oynayabilir. Ayrıca oksidatif stres, kanserin etiyopatogenezinde önemli bir rol oynar. Morin, yüksek antioksidan kapasitesi sayesinde reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederek oksidatif DNA hasarını önler, genetik stabilitenin korunmasına katkıda bulunur ve tümör hücrelerinde gen ekspresyonu üzerinde düzenleyici bir etki gösterir (Venkatesan ve ark., 2020). Morin'in antiinflamatuvar etkileri de antikanser aktivitesine katkıda bulunabilir. NF- κ B ve sinyal transdüseri ve transkripsiyon faktörü 3 (STAT3) gibi inflamasyonla ilişkili sinyal yollarının inhibisyonu yoluyla, tümör mikroçevresinde proinflamatuvar sitokinlerin (örn. IL-6, TNF- α) üretimi azalır ve inflamasyon aracılı tümör ilerlemesi baskılanır (Lee ve ark., 2015).

Morin, çeşitli mekanizmalar yoluyla çeşitli malignitelere karşı önemli antikanser potansiyeli göstermiştir. Özellikle, apoptotik süreçte önemli bir rol oynayan BAD proteininin ekspresyonunu artırarak insan lösemi hücrelerinde apoptozu indükler (Park ve ark., 2014). Bu apoptoz indüksiyonu, Morin'in hücre sağkalımıyla ilişkili Bcl-2 ailesi proteinlerinin aşağı regülasyonu ve ölüm programını yürüten kaspazların aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli hücre içi sinyal yollarını modüle etme kabiliyetinden kaynaklanmaktadır (Park ve ark., 2014). Ayrıca, Morin'in sitotoksik etkileri osteosarkom ve akciğer kanseri dahil olmak üzere diğer kanserlerde de ilişkilidir (Yang ve ark., 2023; Arjsri ve ark., 2025). Osteosarkom ve mesane kanseri modellerinde gözlemlenen anti-

metastatik özellikleri, Morin'in kanser hücre göçünü ve invazivliğini engelleme yeteneğini göstermektedir ve bu etkileri, ürokinaz plazminojen aktivatörü ve MAPK yolları gibi hücre hareketliliği teşvik eden sinyal yollarının baskılanmasıyla ilişkilendirmektedir (Yang ve ark., 2023; Arjsri ve ark., 2025). Morin, doksorubisin gibi geleneksel kemoterapötiklerle birleştirildiğinde sinerjik etkiler sergiler, yan etkileri azaltırken etkinliklerini artırır (Maharjan ve ark., 2023). Ayrıca, inflamatuvar sitokinleri ve oksidatif stresi baskılama yeteneği, tümörü teşvik eden inflamasyonu önlemeye yardımcı olur ve kanser tedavisine çok yönlü bir yaklaşım sağlar (Al-Harbi, 2024).

- Hepatosellüler Karsinom

Araştırmalar, Morin'in Hep3B insan hepatosellüler karsinom hücrelerinde auranofin'in antikanser aktivitesini arttırdığını göstermiştir. Bu etkiyi ölüm reseptörü 4 (DR4) ve ölüm reseptörü 5'i (DR5) yukarı doğru düzenleyerek ve ROS üretimi yoluyla Bcl-2 ailesi proteinlerini modüle ederek, böylece apoptozu teşvik ederek gerçekleştirir (Hwangbo ve ark. 2019)

- Mesane Kanseri

Morin, EJ mesane kanseri hücrelerinin proliferasyonu, göçü ve invazyonunun güçlü bir inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Kanser metastazı için önemli olan matriks metalloproteinaz 9 ekspresyonunu düzenleyen hücre döngüsü düzenleyicileri ve transkripsiyon faktörleri dahil olmak üzere kritik sinyal yollarını modüle eder (Shin ve ark., 2018). Hem proliferasyonu hem de invaziv özellikleri baskılama yeteneği, Morin'in mesane karsinomunun tedavisinde umut vaatettiğini göstermektedir.

- Osteosarkom

Morin, tümör ilerlemesi ve metastaz ile ilişkili bir protein olan ürokinaz tipi plazminojen aktivatörünün ekspresyonunu aşağı regüle ederek osteosarkoma karşı önemli bir anti-kanser aktivitesi sergiler. STAT3 sinyalini baskılayarak osteosarkoma hücrelerinin göç ve invazyon yeteneklerini etkili bir şekilde inhibe eder (Yang ve ark., 2023). Bu mekanizma, Morin'in osteosarkom tedavisinde bir terapötik seçenek olarak potansiyelini vurgulamaktadır.

- Akciğer Kanseri

Morin'in, özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) olmak üzere akciğer kanseri hücrelerinin canlılığını ve büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Örneğin, hücre proliferasyonunda rol oynayan mikroRNA-135b'yi bloke ederek NSCLC'de hücre göçünü baskıladığı bildirilmiştir (Yao ve ark., 2017). Ek olarak, Morin'in siklin G2 gen ekspresyonunu indüklemesi, akciğer kanseri modellerinde büyümeyi inhibe eden bir mekanizma olarak hücre döngüsü düzenlemedeki rolünü göstermektedir (Yao ve ark., 2017).

- Meme Kanseri

Morin'in anti-kanser özellikleri, özellikle agresif MDA-MB-231 hücre hattında meme kanserine de uzanmaktadır. Çalışmalar, Morin'in kanser hücresi proliferasyonunu ve hayatta kalmasını teşvik eden kritik bir sinyal kaskadı olan Akt yolunu inhibe ederek büyümeyi ve invazyonu baskıladığını göstermektedir (Jin ve ark., 2014). Ayrıca, Morin, meme kanseri hücrelerini doksorubisine duyarlı hale getirerek geleneksel kemoterapötik ajanların etkinliğini artırma yeteneği ile tanınmaktadır (Maharjan ve ark., 2023).

- Lösemi

Lösemide Morin, kritik apoptotik yolların modülasyonu yoluyla apoptozu indüklemeye yeteneği göstermiştir. Kronik Miyeloid Lösemi hücrelerinde Morin, fosfataz ve tensin homologu - Akt sinyal eksenini aşağı (down) regüle ederek proliferasyonu inhibe eder. Bu eylem, kaspaz bağımlı mekanizmalar yoluyla apoptozu artırır ve Morin'i hematolojik maligniteler karşı dikkate değer bir ajan haline getirir (Nie ve ark., 2019; Pereira ve ark., 2020). Ek olarak, Morin'in insan lösemi hücrelerinde apoptozu indüklemedeki etkinliği, anti-lösemik bir ajan olarak potansiyelini göstermektedir (Pereira ve ark., 2020).

- Kolon Kanseri

Morin'in anti-proliferatif etkileri, inflamatuvar yanıtların ve kanser ilerlemesinin anahtar promotörü olan NF- κ B aktivasyonunu inhibe ederek apoptozu indüklediği kolon kanserinde de gözlemlenmiştir. Karsinogenez ile ilgili çeşitli sinyal yollarını modüle etme kabiliyeti, kolorektal kanser tedavilerinde umut vaat etmektedir (Manna ve ark., 2007).

2.1.6.2. Hepatoprotektif Etkiler

Morin'in hepatoprotektif özellikleri temelinde çeşitli toksinlerin neden olduğu karaciğer hasarını hafifletmedeki etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı deney modellerinde, Morin'in, özellikle peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptörler aracılığıyla lipit metabolizmasını düzenleyen metabolik yolları modüle ederek hepatik steatozu önlediği gösterilmiştir (Al-Harbi, 2024). Morin, bir antioksidan olarak işlev görür, lipit peroksidasyonunu azaltır ve glutatyon (GSH) ve süperoksit dismutaz (SOD) dahil olmak üzere endojen antioksidanların seviyelerini artırır (Abuhashish ve ark., 2013). Bu mekanizmalar, reaktif oksijen türlerinin (ROS) azalmasına ve ardından hepatositlerde oksidatif stresin neden olduğu apoptozun önlenmesine katkıda bulunur (Abuhashish ve ark., 2013; Athira ve ark. 2016). Ayrıca Morin'in, asetaminofen toksisitesinin neden olduğu karaciğer hasarı modellerinde karaciğer fonksiyon belirteçlerini iyileştirmede rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Bu bulgu da karaciğerle ilgili hastalıklarda terapötik potansiyelini vurgulamaktadır (Athira ve ark., 2016).

2.1.6.3.2.1.6.3 Nöroprotektif Etkiler

Morin'in nöroprotektif etkileri, antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu özellikler Morin'i Alzheimer hastalığı ve nöronal eksitotoksisite ile ilişkili durumlar gibi nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde aday bir molekül haline getirmektedir. Örneğin, Morin'in, nöroinflamasyon ve hücre ölümü ile ilişkili mTORC1 sinyalini inhibe ederek nöronal hücreleri kainik asit kaynaklı eksitotoksisteden koruduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 2018). Çalışmalar ayrıca Morin'in, ROS'u temizleyerek ve antioksidan yanıt elemanlarını düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan Nrf2'nin aktivasyonunu artırarak nöronal modellerde oksidatif stresi azalttığını göstermektedir (Lee ve ark., 2014). Bununla birlikte Morin, normal nörotransmitter fonksiyonunu ve nöronal canlılığı geri kazandırarak şizofreni ve Parkinson hastalığı gibi durumlara potansiyel olarak fayda sağlayarak nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon ile ilişkili semptomları hafifletme yeteneği sergilemektedir (Ben-Azu ve ark., 2017; Shao ve ark., 2024). Mikroglial polarizasyonun modülasyonundaki rolü de nöroinflamasyonun giderilmesine katkıda bulunur (Jung ve ark., 2017).

2.1.6.4. Morin'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

2.1.6.4.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon, yaygın bir kardiyovasküler rahatsızlıktır ve çoğunlukla farklı farmakodinamik mekanizmalarla çalışan çeşitli sınıflar halinde antihipertansif ilaçlarla tedavi edilir. Hipertansiyon tedavisi, her biri kendine özgü farmakodinamik mekanizmalara sahip çeşitli ilaç sınıflarının kullanıldığı çok yönlü bir yaklaşım gereklidir. Bu mekanizmaların tam olarak anlaşılması, tedavinin her hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlanmasına ve optimal kan basıncı kontrolünün sağlanmasına yardımcı olur.

2.1.6.4.2. Hipertansiyon Tedavisinde Kullanılan ilaçlar

A- Diüretikler

Diüretikler genellikle hipertansiyonun birinci basamak tedavisi olarak kullanılır ve esas olarak böbreklerden sodyum ve su atılımını teşvik ederek etki ederler. Bu etki kan hacmini ve dolayısıyla kan basıncını düşürür (Brown ve ark., 2016).

Özellikle, hidroklorotiyazid gibi tiazid diüretikler, distal tübülde sodyum yeniden emilimini inhibe ederken, furosemid gibi kıvrım diüretikler Henle kıvrımına etki eder. Kan hacmini azaltarak, diüretikler ön yükü ve genel kalp debisini düşürür. Kan hacmindeki azalma, zamanla vasküler direncin azalmasına yol açar ve kardiyovasküler fonksiyonu iyileştirir (Tedesco ve ark., 2006). Diğer taraftan diüretikler bazı durumlarda elektrolit dengesizliklerine ve diyabet riskinin artmasına da yol açabilir (Williams ve ark., 2015).

B- Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri ve Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri (ARB'ler)

Enalapril gibi ACE inhibitörleri, anjiyotensin I'in güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'ye dönüşümünü engeller. Bu etki, periferik vasküler direnci azaltır ve vazodilatasyonu teşvik eder. Losartan gibi ARB'ler ise anjiyotensin II'nin reseptörlerine bağlanmasını doğrudan inhibe ederek vazokonstriksiyonu önler ve kan basıncının düşmesine yol açar (Jurić ve ark., 2019).

Her iki sınıf ilaç da natriüresi (sodyum atılımı) artırarak kan basıncının düşmesine katkıda bulunur. Ayrıca, nefropatinin ilerlemesini azaltabildikleri için, özellikle diyabet veya kronik böbrek hastalarında nefroproteksiyon sağlarlar (Marre ve ark., 1988).

C- Kalsiyum Kanal Blokörleri (CCB'ler)

Amlodipin ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörleri, vasküler düz kas ve kalp hücrelerine kalsiyum iyonlarının girişini engeller. Bu engelleme, vasküler düz kasın gevşemesine yol açarak periferik arterlerin vazodilatasyonuna ve kalp kasılma gücünün azalmasına neden olur (Ishibashi ve ark., 2000).

CCB'ler, sistemik vasküler direnci ve kan basıncını düşürürken, miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltıp koroner kan akışını iyileştirdikleri için anjina veya aritmi hastalarında ek faydalar sağlar (Cremonesi ve ark., 2003).

D- Beta Blokörler

Metoprolol gibi beta blokörler, kalpteki beta-adrenerjik reseptörleri antagonize ederek kalp hızının, kasılma gücünün ve nihayetinde kalp debisinin azalmasına yol açar (Xia ve ark., 2024). Ayrıca böbreklerden renin salınımını azaltarak anjiyotensin II üretimini düşürebilirler.

Beta blokörler, koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği gibi eşlik eden durumları olan hastalarda özellikle etkilidir. Ancak, diğer antihipertansif sınıflarla karşılaştırıldığında mortalite ve morbiditeye karşı aynı düzeyde koruma sağlamayabilecekleri için, komplike olmayan hipertansiyon tedavisinde rolleri tartışmalıdır (Jurić ve ark., 2019).

E- Alfa blokörler

Doksazosin gibi alfa blokörler, alfa-1 adrenerjik reseptörleri inhibe ederek vasküler düz kas gevşemesine ve periferik direncin azalmasına yol açar (Ishibashi ve ark., 2000). Bu etki, vazodilatasyon yoluyla kan basıncını düşürür.

Bu ajanlar genellikle birinci basamak tedavilerde daha az sıklıkla kullanılır, ancak kan basıncı ve idrar semptomları üzerinde ikili etkiye sahip olmaları nedeniyle, özellikle iyi huylu prostat hiperplazisi olan hastalarda hipertansiyonun yönetiminde yardımcı olabilirler (Digne-Malcolm ve ark., 2016).

F- Renin İnhibitörleri

Aliskiren gibi direkt renin inhibitörleri, renin aktivitesini inhibe ederek anjiyotensin I ve II düzeylerinde azalmaya yol açar. Bu etki, vasküler direncin azalması ve böbrek fonksiyonunun iyileşmesi yoluyla kan basıncını düşürür.

Hipertansiyon tedavisine yeni bir yaklaşım sunan direkt renin inhibitörleri, sınırlı kullanım alanına sahiptir ve genellikle Anjiotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri ve Anjiotensin Reseptör Blokörlerine toleransı olmayan hastalar için saklanır (Gulmann ve ark., 1999).

2.2. Pulmoner Hipertansiyon

Normal insanlarda sistolik/diyastolik pulmoner arter basıncı 22-30/9-22 mmHg, ortalama ise 15-18 mmHg'dır. Sağ kalp kateterizasyonu ile istirahat durumunda pulmoner arter basıncı ortalamasının 25 mmHg veya üzerine yükselmesi Pulmoner Hipertansiyon (PH) şeklinde tanımlanır. Yavaş ilerler ve ilerleyen dönemlerde sağ kalp yetersizliği ve mortaliteye neden olabilir.

2.2.1. Pulmoner Hipertansiyon Patofizyolojisi

2.2.1.1. Endotel disfonksiyonu ve NO sentezi

Endotel disfonksiyonu, PH'nın patogenezinde kritik bir mekanizmadır ve hastalığın çeşitli formlarında başlangıcına ve ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunur. Kan damarlarını kaplayan tek tabakalı hücreler olan endotel, vasküler homeostaz ve fonksiyonda hayati bir rol oynar ve çeşitli mediatörlerin salınımı yoluyla kan akışını, vasküler tonusu ve inflamatuvar süreçleri düzenler (Zhang ve ark. 2024; Raoul ve ark., 2018; Mutgan ve ark., 2023). PH bağlamında, endotel hücrelerinin disfonksiyonu pulmoner vaskülatürde patolojik değişikliklere yol açarak vazokonstriksiyon, remodeling ve trombozu teşvik eder.

2.2.1.2. PH'da Endotel Disfonksiyonunun Patofizyolojik Mekanizmaları

2.2.1.2.1. Nitrik Oksit (NO) Biyoyararlanımı

Endotel fonksiyonunun önemli bir yönü, eNOS tarafından NO üretilmesidir. NO vazodilatör görevi görür ve vasküler düz kas proliferasyonuna karşı koruyucu bir rol oynar. PH'da, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres nedeniyle eNOS ekspresyonunun azalması ve NO biyoaktivitesinin bozulması ile karakterizedir (Raoul ve ark., 2018; Mutgan ve ark., 2023). Çalışmalar hipoksi ve inflamasyon gibi patolojik koşullar altında, NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturan ve mevcut vazodilatör etkilerini azaltan ROS üretiminin arttığını göstermektedir. Sonuç olarak, azalmış NO sinyalizasyonu sürekli vazokonstriksiyona katkıda bulunur ve pulmoner arteriyel remodeling ve basınç artışının gelişmesini teşvik eder (Tantawy ve ark., 2015; Steven ve ark., 2017).

PH'lı hastalarda ve monokrotalin ile indüklenenler gibi çeşitli deneysel modellerde, eNOS ekspresyonu ve aktivitesinde bir azalma olduğu belgelenmiştir (Ou ve ark. 2010; Klinger ve ark., 2013).

Oksidatif stres; PH'de NO üretiminin azalmasının altında yatan mekanizmalardan biri, hastalıkla ilişkili oksidatif stresin artmasıdır. ROS yüksek seviyeleri NO'yu azaltarak peroksinitrit oluşturur, bu da NO'nun kullanılabilirliğini azaltır ve endotel hasarı ve disfonksiyonunu daha da artırır ("UOEH Sağlık Bilimleri Derneği 36. Yıllık Toplantısı Özetleri", 2019; Yan ve ark., 2020). Bu durum NO kullanılabilirliğinin azalmasının endotel hasarını şiddetlendirerek vazokonstriksiyonu ve pulmoner arter basıncını artırdığı bir kısır döngü yaratabilir (Yan ve ark., 2020; Klinger & Kadowitz, 2017; Wolin ve ark., 2010).

L-arginin Mevcudiyeti; NO üretimi için substratın mevcudiyeti bir başka önemli faktördür. L-arginin düzeylerinde azalma veya asimetrik dimetilarginin (ADMA) gibi endojen inhibitörlerin varlığı, PH'de NO sentezinin bozulmasıyla bağlantılıdır. Yüksek ADMA seviyeleri NO sentezi inhibe edebilir ve böylece NO biyoyararlanımının azalmasına katkıda bulunarak pulmoner vasküler direnci ve sağ ventrikül aşırı yükünü

daha da ağırlaştırabilir (Hassanpour ve ark., 2015; Qin ve ark., 2016; Klinger & Kadowitz, 2017).

NO sinyalinin eksikliği, pulmoner arter düz kas hücrelerinde (PASMC'ler) ve endotel hücrelerinde, vazoproliferatif yanıtların artması da dahil olmak üzere patolojik değişikliklerle ilişkilidir. Normal NO sinyalinin inhibisyonu, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu teşvik ederek pulmoner arterlerin daralmasına ve pulmoner dolaşımdaki basıncın yükselmesine neden olur (Liu ve ark., 2023; Sheak ve ark., 2017). Pulmoner dolaşımda NO'nun kritik rolünün anlaşılması, PH hastalarında NO sinyalini güçlendirmeyi amaçlayan terapötik stratejilerin geliştirilmesine yol açmıştır. İnhal NO ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri gibi NO biyoyararlanımını artıran farmakolojik ajanlar, azalmış NO üretiminin etkilerini önlemek için kullanılmaktadır (Liu ve ark., 2023; Sheak ve ark., 2017). Bu tedaviler, vasküler tonus dengesini geri kazandırarak etkilenen bireylerde hemodinamik parametreleri ve egzersiz kapasitesini iyileştirmede etkinlik göstermiştir (Pankey ve ark., 2016; Saji, 2014).

2.2.1.3. Endotel-Mezankimal Geçiş (EndMT)

Pulmoner vaskülatürdeki endotel hücreleri, çeşitli fibrotik faktörler, büyüme faktörü sinyalleşmesi ve oksidatif stres tarafından indüklenen endotel-mezankimal geçiş (EndMT) olarak bilinen bir fenotipik değişime uğrayabilir. Bu geçiş, tipik endotel özelliklerinin kaybına yol açarak vasküler düz kas proliferasyonunun ve ekstraselüler matris üretiminin artmasına neden olur ve bu da pulmoner arteriyel fibrozu ve tıkanıklığı daha da artırır (Good ve ark., 2015). Kanıtlar, EndMT'nin PH hastalarında, fibrozis artışı ve pulmoner arterlerin daralması ile karakterize edilen vasküler yeniden modellemeye önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir (Good ve ark., 2015; Wójciak-Stothard ve ark., 2014).

2.2.1.4. Düzensiz Hücre Sinyal Yolları

PH'de endotel disfonksiyonu, kemik morfogenetik proteinler (BMP) ve TGF- β yollarını içeren birkaç sinyal yolunun düzensizliği ile ilişkili görünmektedir. BMP sinyalleşmesi, endotel bütünlüğünün korunması ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesi için çok

önemlidir; BMP sinyalleşmesindeki değişiklikler endotel fonksiyonunun azalmasına yol açarken, TGF- β 1 endotel apoptozunu ve fibrozu teşvik ederek vasküler yeniden modellemeyi şiddetlendirir (Wójciak-Stothard ve ark., 2014; Guignabert, 2020). Purinerjik reseptör sinyalinde meydana gelen bozuklukların da pulmoner vaskülatürde kalsiyum sinyalinde değişikliklere ve endotel hücre disfonksiyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Hennigs ve ark., 2019).

2.2.1.5. İnflamatuvar Aracılar

İnflamatuvar süreçler, PH ile ilişkili vasküler patolojide kritik bir rol oynar. PH hastalarında proinflamatuvar sitokin ve kemokin düzeylerinde artış gözlenir, bu da kronik inflamasyon durumuna işaret eder. Bu inflamatuvar ortam, oksidatif stres ve pulmoner vaskülatüre inflamatuvar hücrelerin toplanması gibi mekanizmalar yoluyla endotel disfonksiyonunu şiddetlendirir ve pulmoner arterlerdeki yeniden şekillenme süreçlerini daha da güçlendirir (Guntur ve ark. 2025). Çalışmalar, PH'da endotelin sadece işlevsel olarak bozulmakla kalmayıp, aynı zamanda aktive olarak inflamasyonu teşvik ettiğini ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğunu ortaya koymaktadır (Shi ve ark., 2023; Friedman ve ark., 2012).

2.3. Morin'in Vasküler Sistem Üzerine Etkileri

2.3.1. Büyük Çaplı (iletken-kondüktans) ve Küçük Çaplı (rezistans-direnç) Arterler Üzerindeki Etkileri

Morin aort gibi büyük çaplı iletken kan damarları ile mezenterik arter gibi küçük çaplı direnç damarları üzerindeki spesifik fonksiyonel etkileriyle dikkat çekmektedir.

2.3.1.1. Morin'in Aort Üzerindeki Etkileri

Morin'in, öncelikle endotel bağımlı mekanizmalar yoluyla aortta gevşemeyi tetiklediği gösterilmiştir. Vasküler düz kas hücrelerinde cGMP üretimini teşvik ederek vazodilatasyonu aracılık eden NO salınımını artırır (Tanoi ve ark., 1991). İlgili mekanizmalar tipik olarak endotel kaynaklı gevşetici faktörleri ve özellikle NO aktivasyonunu içerir. Morin'in NO üretimini önemli ölçüde artırması sonucu aort

halkalarında vazodilatasyona yol açtığı belirtilmiştir (Zygmunt ve ark., 1995). Bu etki, vasküler tonusu korumak ve kan basıncını düzenlemek için önemlidir ve Morin'in endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon ile karakterize edilen durumların tedavisinde terapötik bir ajan olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir. Ek olarak Morin'in vazodilatör etkisinin, vasküler disfonksiyona katkıda bulunan TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Manivannan ve ark., 2015).

Morin ayrıca aortta çeşitli inflamatuvar genlerin ekspresyonu için kritik öneme sahip olan NF- κ B sinyal yolunu inhibe ederek inflamasyonu azaltır (Nigah ve ark., 2022). İnflamatuvar yolların bu modülasyonu, inflamatuvar durumlarda Morin'in aort üzerindeki etkilerine katkıda bulunur.

Morin'in antioksidan etkileri de vasküler koruyucu işlevlerinde rol oynar. Morin ROS temizleyerek, endotel fonksiyonunun korunmasına yardımcı olur ve sıklıkla endotel disfonksiyonuna ve ardından vasküler hastalıklara yol açan oksidatif stres azaltır. Çalışmalar; Morin'in oksidatif stres seviyelerini değiştirerek vasküler sistemde koruyucu yanıtlar oluşturabileceğini göstermiştir (Limbu ve ark., 2018).

2.3.1.2.Morin'in Küçük Çaplı Kan Damarlar (Mezenterik Arter) Üzerindeki Etkileri

Mezenterik arter bir direnç damarıdır. Morin'in küçük çaplı damarlardaki endotel fonksiyonunu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Çalışmalar, Morin'in NO sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla endotel bağımlı gevşemeyi potansiyel olarak geliştirdiğini ve bunun NO üretiminin artmasına ve ardından vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesine yol açtığını göstermektedir (Manivannan ve ark., 2015; Bachewal ve ark., 2017). Bu vazodilatör etki, özellikle endotel disfonksiyonunun yaygın olduğu durumlarda kan dolaşımını sürdürmek için çok önemlidir.

Morin, küçük çaplı kan damarlarında düz kas hücrelerinin reaktivitesini modüle ederek vasküler tonusu düzenleyebilir. Morin, hücre içi kalsiyum seviyelerini etkileyerek ve vazokonstriktör yanıtları inhibe ederek, bu arterlerin fizyolojik uyaranlara uygun şekilde yanıt verme kapasitesini artırır ve böylece kan akışının dengeli bir şekilde düzenlenmesini

sağlar (Hua ve ark., 2015; Sawada ve ark., 2012). Bu modülasyon, vasküler direncin düzensizleşebileceği hipertansiyon gibi durumlarda önemlidir.

Morin'in antiinflamatuvar özellikleri, küçük çaplı kan damarları üzerindeki etkilerinde de rol oynar. Morin proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak ve NF- κ B gibi yolakları inhibe ederek, vasküler dokulardaki inflamatuvar yanıtı azaltır. Bu etki, kronik inflamasyonun endotel disfonksiyonuna ve vasküler yeniden modellemeye katkıda bulunduğu ateroskleroz gibi durumların gelişmesini önlemede özellikle önemlidir (Forster ve ark., 2017; Białas ve ark., 2022).

Morin'in, gevşemeyi teşvik ederek ve vasküler hastalıklarla ilişkili aşırı proliferasyonu inhibe ederek VSMC etkilediği bildirilmiştir. VSMC göçü ve proliferasyonuna yol açan yolakları inhibe ederek küçük çaplı kan damarlarının yapısal bütünlüğünü ve işlevselliğini korumaya yardımcı olur (Marčan ve ark., 2015; Chakroborty ve ark., 2011). Bu özellik, vasküler yeniden modelleme ve sertlikle ilişkili komplikasyonların önlenmesinde önemlidir.

Morin mezenterik arterlerde vazodilatasyonu indükleyerek, hipertansiyon ve iskemi gibi durumlarda yararlı etkiler gösterebilir (Lee ve ark., 2014). Düz kas kasılmasını düzenleme yeteneği, diyabet gibi durumlarda sıklıkla görülen mikrovasküler komplikasyonların yönetimi için terapötik bir yol sağlayabilir. Morin'in hem büyük kondüktans hem de daha küçük rezistans damarlardaki bu etkileri, vasküler hastalıklarda potansiyel yararını ilgi çekici bir durumuna getirmektedir.

Morin'in büyük kondüktans ve küçük rezistans arterlerde fonksiyonel etkileri ve bu etkilerde rol oynayan mekanizmalar kısmen bilinmekle birlikte izole pulmoner arterlerde fonksiyonel etkileri ve altında yatan mekanizmalar henüz çalışılmamış ve aydınlatılmamıştır. Bu nedenle bu tez çalışmasında hipotez, doğal bir flavonoid olan Morin'in diğer izole damarlarda olduğu gibi izole pulmoner arterlerde de fonksiyonel gevşeme yanıtları oluşturacağı şeklinde belirlenmiş ve bu kapsamda Morin'in sıçan izole pulmoner arterlerinde fonksiyonel etkileri ve bu etkilerde rol oynayan mekanizmalar izole organ banyolarında araştırılmıştır.

Çalışma kapsamında elde edilecek verilerle;

1. Morin'in izole sıçan pulmoner arterlerinde fonksiyonel etkilerinin ortaya konulması,
2. Söz konusu etkilerde rol oynayan potansiyel mekanizmaların belirlenmesi,
3. Morin'in sıçan pulmoner arterlerindeki gevşetici etkisinin ve bu etkilerde rol oynayan mekanizmalarının, diğer büyük çaplı kondüktans ve küçük çaplı rezistans arterlerdeki fonksiyonel etkiler ve etki mekanizmaları ile karşılaştırılması,
4. Morin'in farklı etiyolojilere bağlı hipertansiyon tedavisinde terapötik potansiyelinin pulmoner hipertansiyonu da içerip içermeyeceğine dair ön veriler elde edilmesi,
5. Deneysel pulmoner hipertansiyon modelinde morin tedavisinin etkilerini incelemek için planlanacak ileri çalışmalara gerekçelendirme ve temel bilgi zemini oluşturulması, amaçlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deneylerde Kullanılan Hayvanlar

Çalışmada, 8-12 haftalık, ortalama 250–300 gram ağırlığında, sağlıklı, erişkin erkek Wistar-Albino sıçanlardan ($n = 20$) kullanıldı. Deney hayvanları, Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiş olup, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsü sağlanan oda sıcaklığında ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) ve $\%55 \pm 5$ bağıl nem oranında, standart pelet yem ve suya (ad libitum) erişimi olacak şekilde tutuldu. Tüm deneysel protokoller, Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan alınan izin doğrultusunda, 26/07/2023 tarihli ve 2023/14-10 sayılı karar uyarınca gerçekleştirildi.

3.2. İn Vitro Deneyler

İn vitro deneyler, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında bulunan izole organ banyosu (Tel-myograf) sisteminde gerçekleştirildi.

Organ banyolarında izole dokuların içinde asıldığı Krebs-Henseleit solüsyonunun bileşimi şu maddeleri içerdi (miliMolar: mM): NaHCO_3 25, NaCl 118, KCl 5, KH_2PO_4 1.0, MgSO_4 1.2, CaCl_2 2.5 ve glukoz 11.2.

Sıçanlar 30 mg/kg intraperitoneal tiyopental uygulamasıyla anestezi altına alındı ve ardından sakrifiye edildi.

Göğüs kafesi tek kesi ile açılarak her iki akciğer, trakea, kalp, aorta, karotis arterler ve venler dahil olmak üzere toplu şekilde alınarak soğuk Krebs-Henseleit solüsyonu içeren petri kabına aktarıldı.

Diseksiyon mikroskobu altında ana pulmoner arter görülecek şekilde kalp ve akciğerler dikkatlice sabitlendi ve diseksiyon işlemine geçildi. Ana pulmoner arter ve bifurkasyonları, bu dokuları çevreleyen yağ, bağ ve akciğer dokusundan arındırılarak izole edildi. Elde edilen damar segmentleri, 3 mm uzunluğunda halkalar halinde kesilerek tel-myograf sistemine asılacak hale getirildi. Bu işlemler yapılırken Krebs-Henseleit solüsyonunun soğuk (4°C) olmasına özen gösterildi.

Daha sonra hazırlanmış damar preparatları 40 µm çapındaki tungsten teller vasıtasıyla 5 ml sıcaklığı 37°C de Krebs-Henseleit solüsyonu ile doldurulmuş tel-myograf cihazının banyolarına asıldı. Banyolardaki bu solüsyon %95 O₂ - %5 CO₂ gaz karışımı ile pH'sı 7.4 olması sağlanacak şekilde gazlandırıldı ve bu şartların deney boyunca aynı şekilde sürdürülmesi sağlandı.

Asılan pulmoner arterlere uygulanacak aktif gerilim, giderek artan KCl solüsyonları ile yapılan pilot çalışmada 750 mg olarak belirlendi ve damar segmentlerine bu optimal istirahat gerilimi uygulandı.

İzole damar halkalarında oluşan izometrik gerilim bilgisayar bazlı bir data toplama sistemine bağlı izometrik transdüserler aracılığı ile kaydedildi (Biopack Systems, Inc. MP35). Deneylere 1 saatlik dinlenme periyodu sonrasında başlandı ve deneyler arasında dokular 30 dak. dinlendirildi. Tüm damar preparatlar deneyler arasında ve istirahat dönemlerinde 15 dk'da bir Krebs-Henseleit solüsyonu ile yıkandı. İlaç konsantrasyonları banyo solüsyonunda oluşan molar konsantrasyonları olarak ifade edildi.

Aşağıda detayları verilen pulmoner arter halkalarında gerçekleştirilen ölçüm parametreleri her bir deney grubunda n = 8-16 olacak şekilde gerçekleştirildi. Her bir hayvandan 2-3 adet ana pulmoner arter halkası çıkarıldı ve deneylerde kullanılacak her bir agoniste vasküler yanıt ve söz konusu yanıtta rol oynayan mekanizmaların rolü sadece bir damar halkasında çalışıldı.

Deneyler sonunda izole organ banyolarından çıkarılan vasküler halkalar tartıldı ve tartım sonuçları, elde edilen yanıtlarda doku büyüklüğüne bağlı gelişebilecek farklılıkların ortadan kaldırılması amacıyla normalizasyon işlemi için kullanıldı.

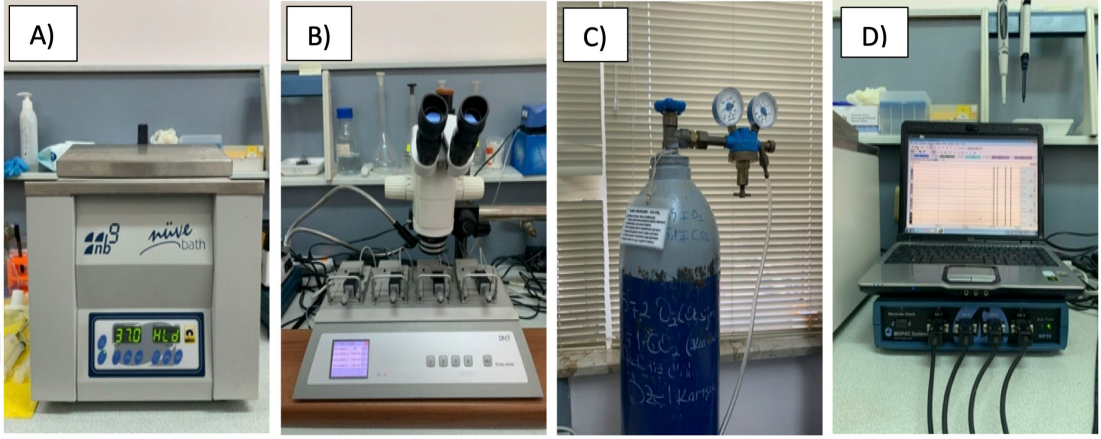
3.3. Endotel Sağlamlığı

Deneyler endoteli sağlam ve zedeli izole pulmoner arter halkalarında gerçekleştirildi. Endoteli zedelenmiş pulmoner halkalar elde etmek için, damar lümeninden geçirilen metal bir çubuk ile, düz kas bütünlüğü korunarak endotelin mekanik olarak hasarlanması sağlandı. Endotel sağlamlığı 1 saatlik dinlenme periyodu sonrasında submaksimal konsantrasyonda (10^{-6} M) fenilefrinle (Phe) kasılan dokuların 10^{-6} M asetilkoline (Ach) gevşeme yanıtlarına bakılarak test edildi. Ach'e %60 ve üzeri gevşeme yanıtı veren dokuların endoteli sağlam, gevşeme yanıtı oluşmayan ya da %60'tan düşük gevşeme yanıtı veren dokuların endoteli ise zedeli kabul edildi.

- Deneylerde Kullanılan Cihazlar

Tablo 3.1. Deneylerde kullanılan cihazlar

Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	Marka/Model
Tel Myograf Sistemi	Multi Myograph System, 620 M, DMT
Tungsten tel	Radon Medikal
Su banyosu sirkülatörü	Nüve NB 9
Bilgisayar tabanlı data toplama sistemi	Biopack MP 35, Commat Ltd.
Hassas terazi	Radwag AS 220 C/2
Diseksiyon mikroskobu	Zeiss Stemi 2000-C Stereo Microscope 6.5x-50x
pH metre cihazı	WTW Inolab

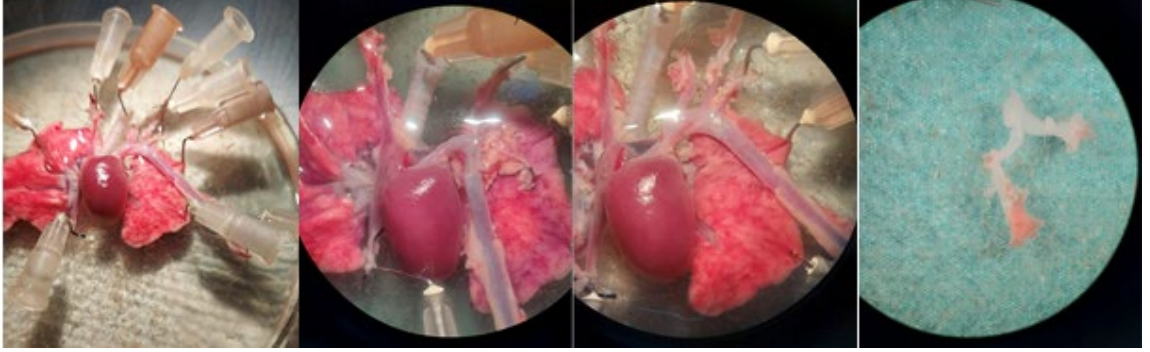


Şekil 3.1. Tel myograf sistemi fotoğrafları, Sirkülatör, B) Tel myograf, C) %95 O₂, %5 CO₂ gaz tüpü, D) Veri toplama sistem.



Şekil 3.2. Tel myograf sistemi

- Sıçan İzole Pulmoner Arter Halkalarının Elde Edilişi



Şekil 3.3. Sıçan izole pulmoner arter halkalarının elde edilişi

3.4. Morin'in İzole Pulmoner Arter Halkalarında Fonksiyonel Etkileri

3.4.1. Bazal Vasküler Tonus Üzerine Etkisi

Morin'in bazal vasküler tonus üzerine etkisi belirlemek için bazal gerilim altındaki endoteli sağlam (E+) ve endoteli zedeli (E-) izole pulmoner arter halkalarına Morin'in kümülatif konsantrasyonları (10^{-8} – 10^{-4} M) uygulandı ve yanıtlar kaydedildi.

3.4.2. Morin'in Fenilefrin ile Oluşan Kasılma Yanıtları Üzerine Etkisi

Morin'in Phe ile oluşan kasılma yanıtları üzerinde fonksiyonel etkisini belirlemek için submaksimal konsantrasyonda (10^{-6} M) Phe ile kasılan izole arter halkalarında kasılma yanıtı plato düzeylere ulaştığında dokulara Morin 10^{-8} – 10^{-4} M konsantrasyonlarda kümülatif olarak uygulandı ve gerilim yanıtları kaydedildi. E (-) izole pulmoner arter halkalarında Phe kasılması sonrası Morin ile anlamlı bir gevşeme yanıtı gözlenmediği için Morin'in bu dokudaki vazorelaksan etkisinin endotel-bağımlı olduğu düşünülerek, bundan sonraki deneyler sadece E (+) damarlarda gerçekleştirildi.

3.4.3. Morin'in Fenilefrin ile Oluşan Kasılma Yanıtları Üzerine Gevşetici Etkisinde Rol Oynayan Mekanizmalar

Deneylerin bu aşamasında Morin'in fenilefrin ile oluşan kasılma yanıtları üzerine gevşetici etkisinde rol oynayan aşağıdaki mekanizmaları belirlemek için her bir E (+) izole pulmoner arter halkası;

1. Yapısal ve indüklenabilir NOS izoformlarının blokörü olan N ω - nitro-L-arginin metilester (L-NAME, 10⁻⁴ M) ile 20 dak.,
2. Siklooksijenaz inhibitörü indometazin (10⁻⁵ M) ile 20 dak.,
3. Serbest oksidan radikal süpürücü Katalaz (KAT) (200 U/ml) ile 20 dak.,
4. Serbest oksidan radikal süpürücü Süperoksid dismutaz (SOD) (50 U/ml) ile 20 dak.,
5. Süperoksid dismutaz (SOD) (50 U/ml) ve Katalaz (KAT) (200 U/ml) ile (ko-inkübasyon) 20 dak., inkübe edildi.

Daha sonra Phe ile kasılan izole arter halkalarında kasılma yanıtları platoya ulaştığında Morin'in kümülatif konsantrasyonları (10⁻⁸ – 10⁻⁴ M) uygulandı ve yanıtlar kaydedildi. Yukarıdaki protokol kapsamında vasküler dokuların Morin'e fonksiyonel yanıtlarında NO, siklooksijenaz ürünleri, süperoksid ve H₂O₂'nin rolleri değerlendirildi.

Morin ile oluşan vasküler gevşeme yanıtlarında Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör'ün (EDHF) rolünü araştırmak için izole pulmoner arter halkalarında 30 mM KCl içeren fizyolojik tuz solüsyonu ile oluşturulan kasılma yanıtları üzerinde Morin'in etkileri, L-NAME (10⁻⁴ M) ve İndometazin (10⁻⁵ M) varlığında incelendi. 30 mM KCl içeren fizyolojik tuz solüsyonu, yukarıda içeriği verilen fizyolojik tuz solüsyonun KCl değeri 30 mM, NaCl değeri 93 mM olacak ve diğer kimyasalların konsantrasyonları aynı kalacak şekilde hazırlandı.

3.5. İstatistiksel değerlendirme

Tüm değerler ortalama $\pm$ standart hata (SEM) olarak ifade edildi. Gevşeme yanıtları Phe ile oluşan kasılma yanıtlarına yüzdelenerek belirlendi. Maksimal yanıtların (Emax) %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonları EC50 değerleri olarak belirlendi. Bu değerler logaritmik konsantrasyon-yanıt eğrilerinin doğrusal kısımlarının regresyon analizi ile belirlendi. Duyarlılık pD2 (-log EC50) olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirmeler sonuçların istatistiksel analize uygunluğuna göre ANOVA veya Student-t testi kullanılarak yapıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc karşılaştırma için Tukey's post-hoc testi uygulandı. $P < 0.05$ 'in altında bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.6. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sodyum klorid (Zag Kimya; ZK.101000.1000, Cas No:7647-14-5),

Potasyum klorür (Zag Kimya; ZK100760.1000, Cas No:7447-40-7),

Sodyum hidrojen karbonat (Biobasic Kanada; Cas No:144-55-8),

Potasyum dihidrojen fosfat (Tekkim Kimya; TK.20099.01002, Cas No:7778-77-0),

Magnezyum klorid (Sigma-Aldrich; M866 Cas No:7786-30-3),

Kalsiyum klorid (Isolab Chemicals.Germany; 909.026.1000, CAs No:10035-04-8),

D-glukoz Anhidrat (Biobasic Kanada; Cas No:50-99-7),

Asetil Kolin Klorid: (Biobasic Kanada; AB0002, Cas No:60-31-1); çözücü distile su,

Fenilefrin (TCI Tokyo Chemical Industry; Japon , p0398 CAs No: 61-76-7); çözücü distile su,

L-NAME (Bostonchem, USA ; BNM-814752, Cas No: 51298-62-5); çözücü distile su,

İndometazin (Bostonchem, Inc. USA; BIM-811785-5, Cas No:53-86-1); çözücü DMSO (Sigma),

SOD Süperoksid Dismutaz (Sigma-Aldrich, USA; S969730KU, Cas No:9054-89-1),

Katalaz (Sigma-Aldrich,USA; C40-100MG, Cas No: 9001-05-2),

Morin Hidrat (Bostonchem, Inc. USA; BMM-813302, Cas No:654055-01-3); çözücü DMSO (Sigma),

Tel Myograf Sisteminin Sterilizasyonu İçin Kullanılan Kimyasal Madde; Asetik Asit (Glacial) %8'lik konsantrasyonu,

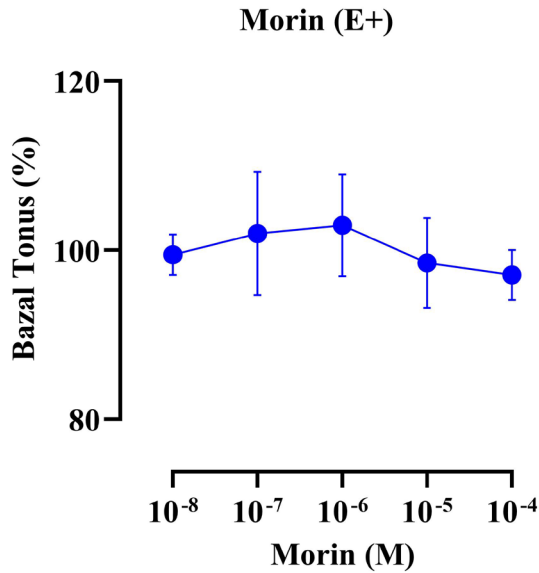
Tiyopental Na; I.V. enjeksiyonluk çözelti (VEM İlaç San.ve tic.A.Ş; 15014HM01712),

DMSO (Dimetil sülfoksit) (Bio Basic Inc. Kanada; D0231, Cas No:67-68-5).

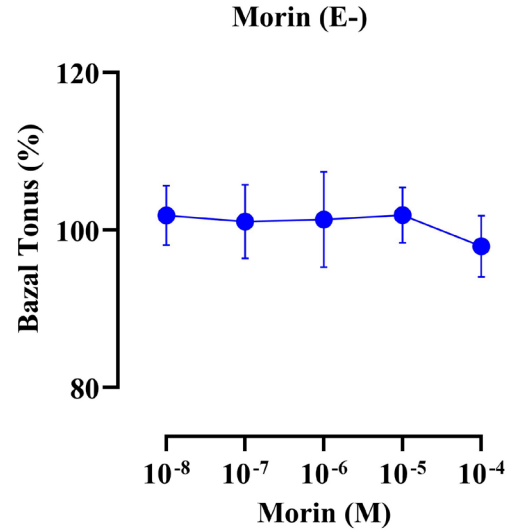
4. BULGULAR

4.1. Morin'in İzole Damar Preparatlarının Bazal Tonusu Üzerinde Etkileri

Endoteli sağlam (E+) ve zedeli (E-) izole pulmoner arter halkalarına kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) eklenen Morin, dokuların bazal tonuslarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır (Şekil 4.1., Şekil 4.2.).



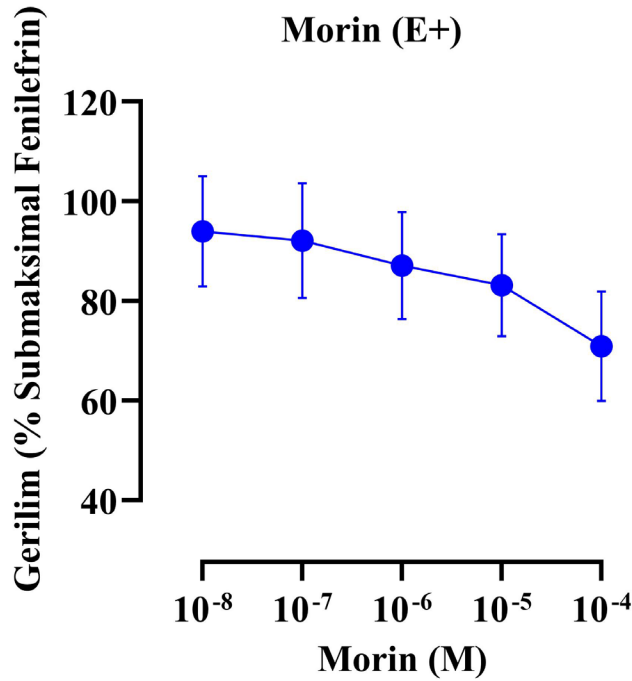
Şekil 4.1. Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in dokuların bazal tonusu üzerindeki etkisi (n=10).



Şekil 4.2. Endoteli zedeli (E-) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in dokuların bazal tonusu üzerindeki etkisi (n=10).

4.2. Endoteli Sağlam İzole Pulmoner Arter Halkalarında Submaksimal Konsantrasyonlarda Phe ile Kasılma Sonrası Kümülatif Konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in Dokuların Gerilimi Üzerine Etkisi

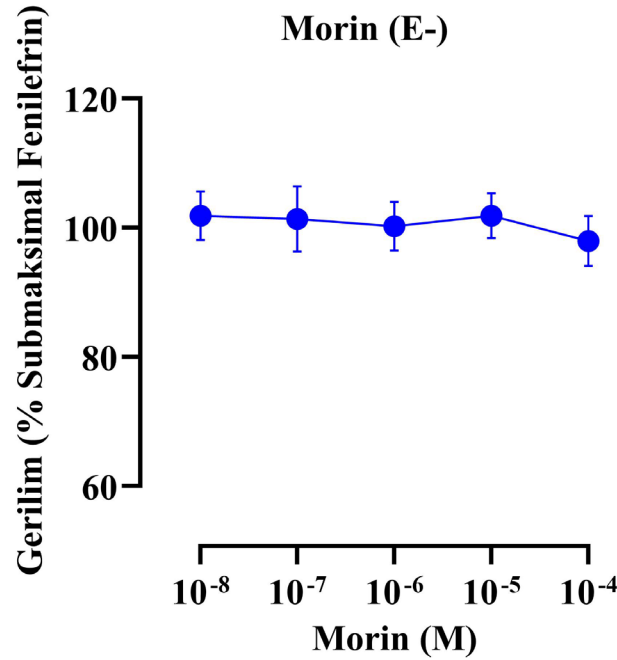
Submaksimal konsantrasyonlarda Phe (10^{-6} M) ile kasılan endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin konsantrasyon bağımlı bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı gevşeme yanıtları oluşturmuştur (Şekil 4.3., Tablo 4.1).



Şekil 4.3. Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in dokuların gerilimi üzerine etkisi (n=12).

4.3. Endoteli Zedeli İzole Pulmoner Arter Halkalarında Submaksimal Konsantrasyonlarda Phe ile Kasılma Sonrası Kümülatif Konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in Dokuların Gerilimi Üzerine Etkisi

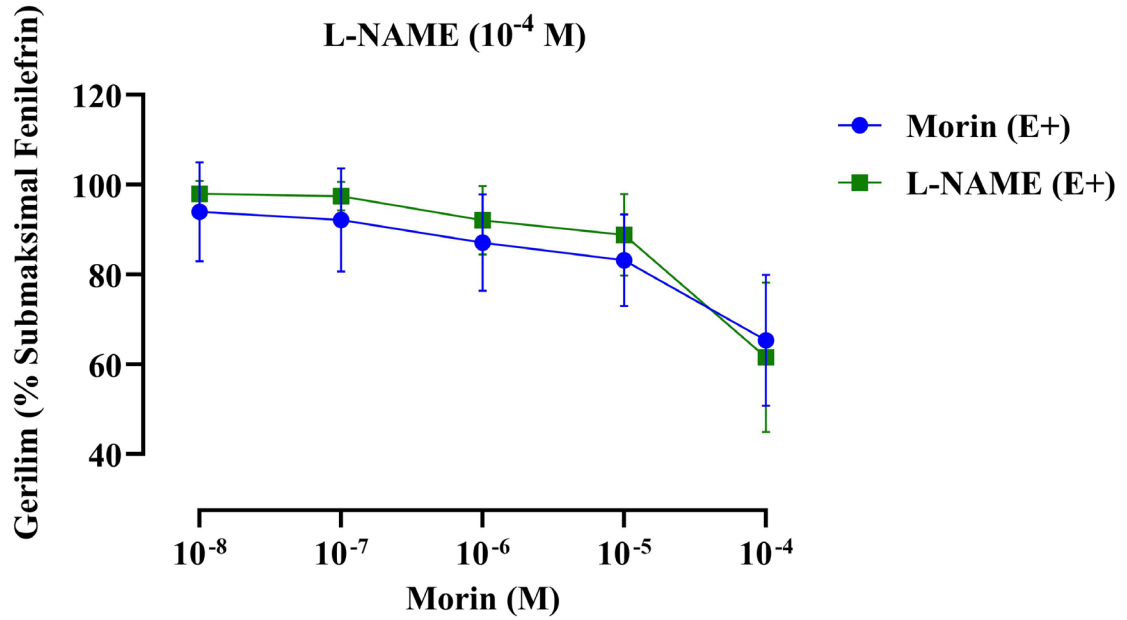
Submaksimal konsantrasyonlarda Phe (10^{-6} M) ile kasılan endoteli zedeli (E-) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin, damarların gerilimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır (Şekil 4.4., Tablo 4.1).



Şekil 4.4. Endoteli zedeli (E-) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in dokuların gerilimi üzerine etkisi (n=12).

4.4. Endoteli Sağlam İzole Pulmoner Arter Halkalarında Submaksimal Konsantrasyonlarda Phe ile Kasılma Sonrası Kümülatif Konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in Gevşetici Etkisi Üzerine L-NAME İnkübasyonunun Etkisi

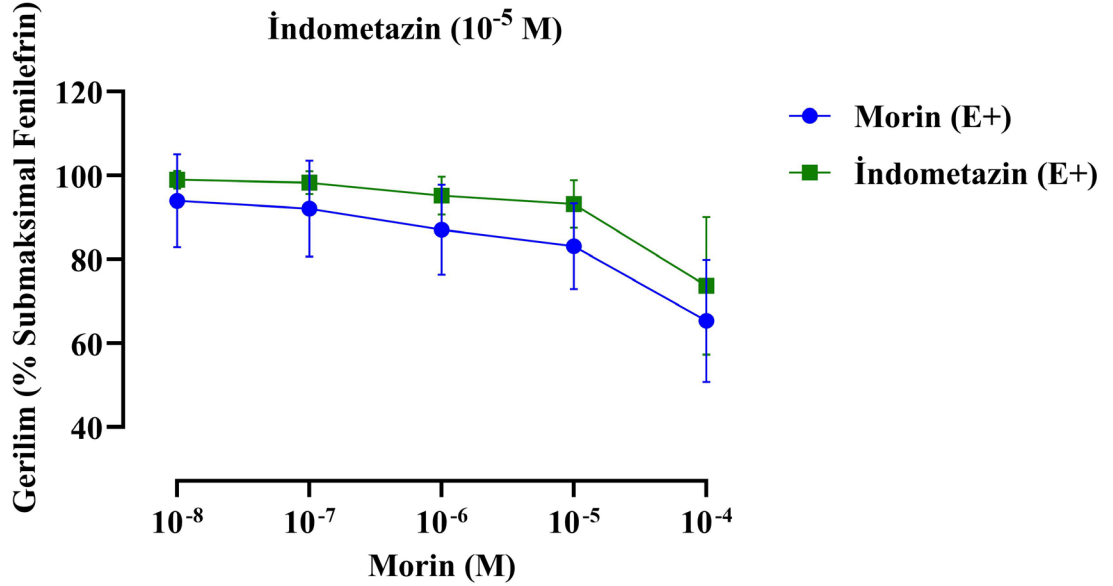
Submaksimal konsantrasyonlarda Phe (10^{-6} M) ile kasılan endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) uygulanan Morin'in oluşturduğu gevşeme yanıtları, izole vasküler dokuların 20 dak. süre ile NOS blokörü L-NAME ile inkübasyonu sonrasında anlamlı bir değişiklik göstermemiş, Emax ve pD2 değerleri benzer bulunmuştur (Şekil 4.5., Tablo 4.1).



Şekil 4.5. Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in gevşetici etkisi üzerine L-NAME inkübasyonun (20 dk, 10^{-4} M) etkisi (n=12).

4.5. Endoteli Sağlam İzole Pulmoner Arter Halkalarında Submaksimal Konsantrasyonlarda Phe ile Kasılma Sonrası Kümülatif Konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in Gevşetici Etkisi Üzerine İndometazin İnkübasyonunun Etkisi

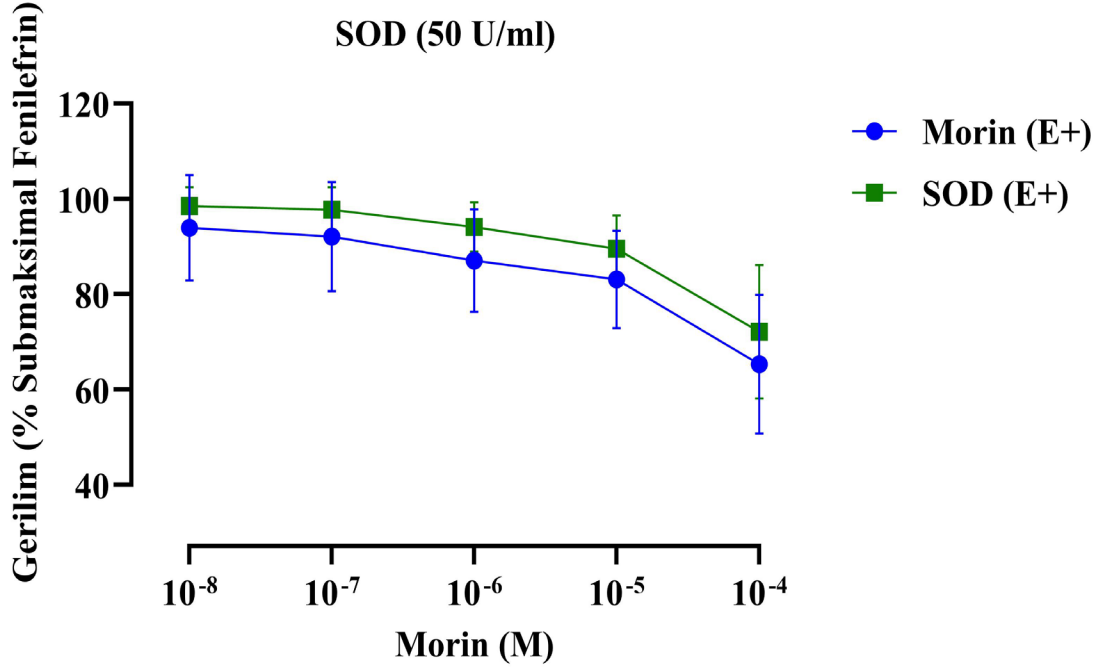
Submaksimal konsantrasyonlarda Phe (10^{-6} M) ile kasılan endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) uygulanan Morin'in oluşturduğu gevşeme yanıtları, izole vasküler dokuların 20 dak. süre ile COX blokörü İndometazin ile (10^{-5} M) inkübasyonu sonrasında anlamlı bir değişiklik göstermemiş, Emax ve pD2 değerleri benzer bulunmuştur (Şekil 4.6., Tablo 4.1).



Şekil 4.6. Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in gevşetici etkisi üzerine İndometazin inkübasyonunun (20 dk, 10^{-5} M) etkisi (n=12).

4.6. Endoteli Sağlam İzole Pulmoner Arter Halkalarında Submaksimal Konsantrasyonlarda Phe İle Kasılma Sonrası Kümülatif Konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in Gevşetici Etkisi Üzerine SOD İnkübasyonunun Etkisi

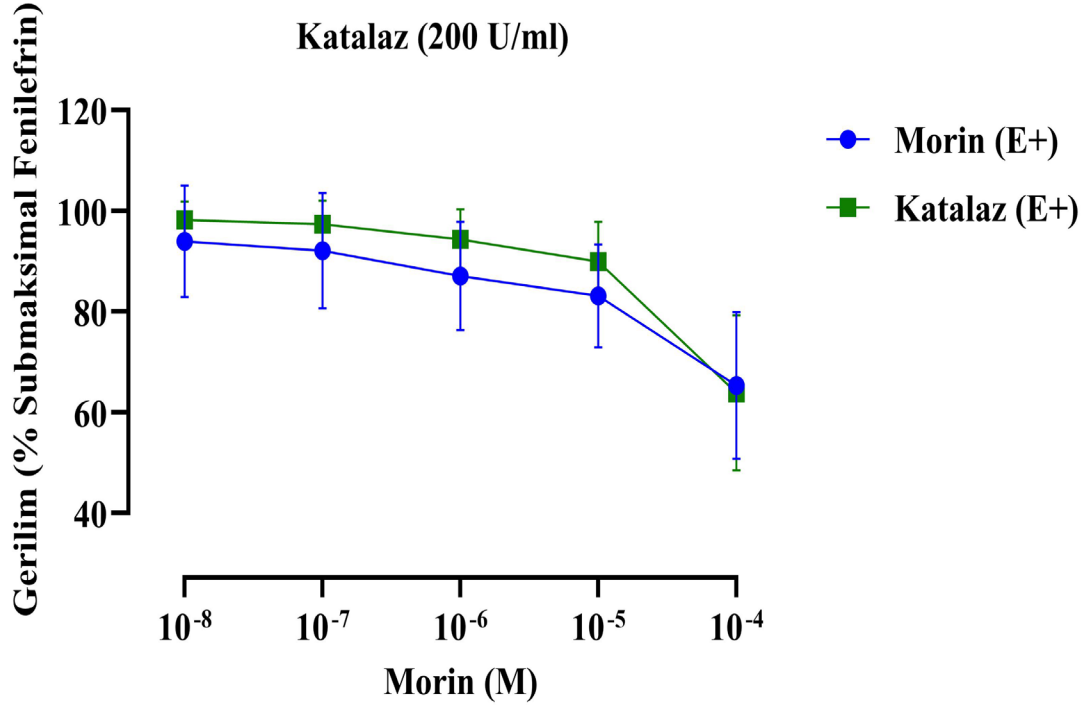
Submaksimal konsantrasyonlarda Phe (10^{-6} M) ile kasılan endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) uygulanan Morin'in oluşturduğu gevşeme yanıtları, izole vasküler dokuların 20 dak. süre ile süperoksit radikal süpürücü SOD ile 20 dak. (50 U/ml) inkübasyonu sonrasında anlamlı bir değişiklik göstermemiş, Emax ve pD2 değerleri benzer bulunmuştur (Şekil 4.7., Tablo 4.1).



Şekil 4.7. Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M– 10^{-4} M) Morin'in gevşetici etkisi üzerine SOD inkübasyonunun (20 dk, 50 U/ml) etkisi (n=12).

4.7. Endoteli Sağlam İzole Pulmoner Arter Halkalarında Submaksimal Konsantrasyonlarda Phe ile Kasılma Sonrası Kümülatif Konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in Gevşetici Etkisi Üzerine Katalaz İnkübasyonunun Etkisi

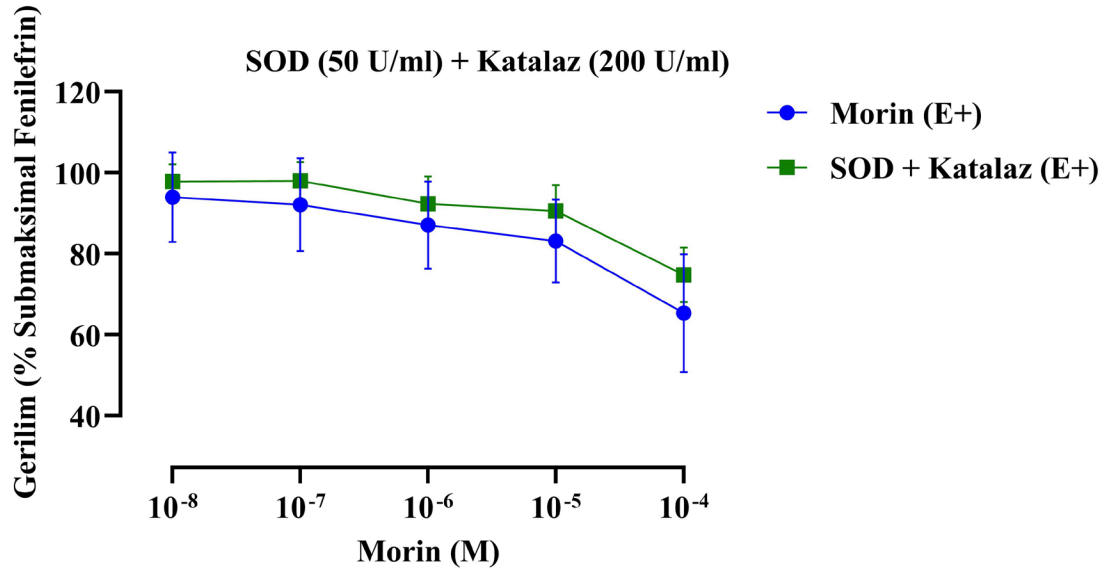
Submaksimal konsantrasyonlarda Phe (10^{-6} M) ile kasılan endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) uygulanan Morin'in oluşturduğu gevşeme yanıtları, izole vasküler dokuların 20 dak. süre ile H_2O_2 radikal süpürücü Katalaz ile 20 dak. (200 U/ml) inkübasyonu sonrasında anlamlı bir değişiklik göstermemiş, Emax ve pD2 değerleri benzer bulunmuştur (Şekil 4.8., Tablo 4.1).



Şekil 4.8 Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M– 10^{-4} M) Morin'in gevşetici etkisi üzerine Katalaz inkübasyonun (20 dk, 200 U/ml) etkisi (n=12).

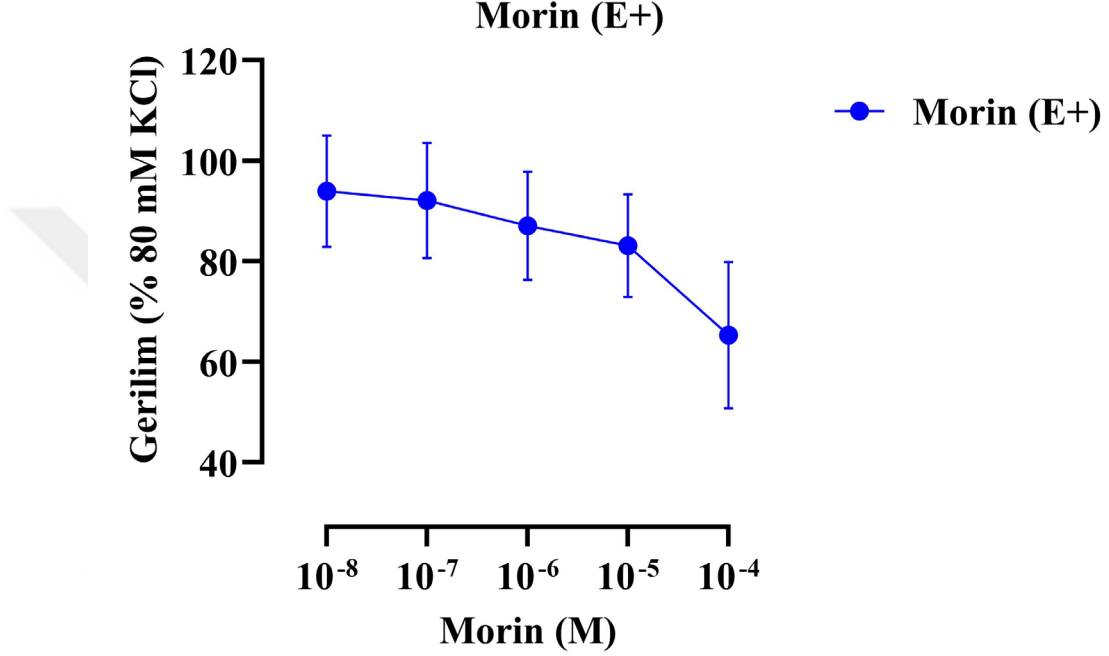
4.8. Endoteli Sağlam İzole Pulmoner Arter Halkalarında Submaksimal Konsantrasyonlarda Phe ile Kasılma Sonrası Kümülatif Konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in Gevşetici Etkisi Üzerine SOD + Katalaz İnkübasyonunun Etkisi

Submaksimal konsantrasyonlarda Phe (10^{-6} M) ile kasılan endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) uygulanan Morin'in oluşturduğu gevşeme yanıtları, izole vasküler dokuların 20 dak. süre ile SOD (50 U/ml) ve Katalaz (200 U/ml) ile 20 dak. birlikte inkübasyonu sonrasında anlamlı bir değişiklik göstermemiş, Emax ve pD2 değerleri benzer bulunmuştur (Şekil 4.9., Tablo 4.1).



Şekil 4.9. Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M– 10^{-4} M) Morin'in gevşetici etkisi üzerine SOD + Katalaz inkübasyonunun (SOD: 20 dk, 50 U/ml; Katalaz: 20 dk, 200 U/ml) etkisi (n=12).

4.9. Endoteli Sağlam İzole Pulmoner Arter Halkalarında 80 mM KCl Solüsyonu ile Kasılma Sonrası Kümülatif Konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in Dokuların Gerilimi Üzerine Etkisi

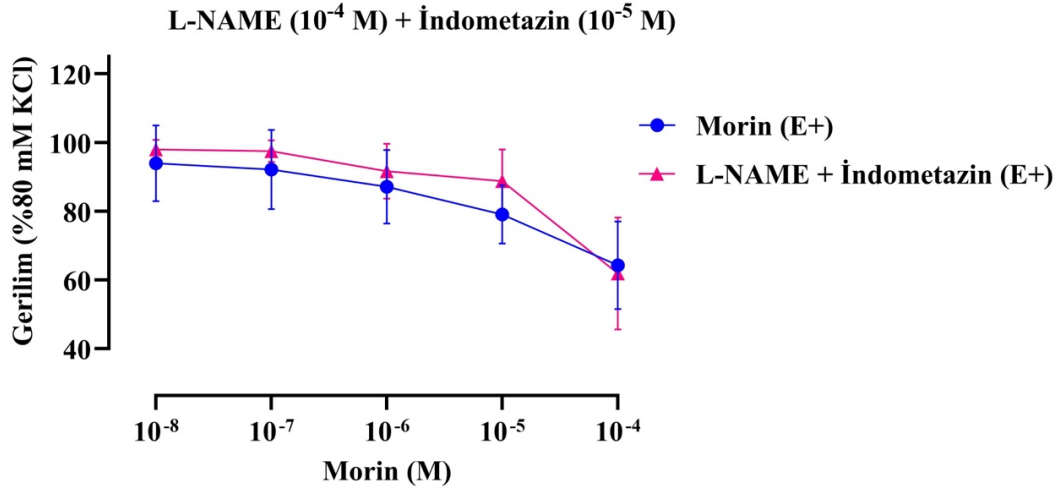


Şekil 4.10. Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında 80 mM KCl solüsyonu ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M– 10^{-4} M) Morin'in dokuların gerilimi üzerine etkisi (n=16).

80 mM KCl solüsyonu izole pulmoner arter halkalarında submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile oluşturulana benzer düzeyde kasılma yanıtları oluşturmuş, kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) eklenen Morin izole vasküler dokularda istatistiksel olarak anlamlı gevşeme yanıtları oluşturmuştur. Morin'in gevşetici etkisinin maksimum düzeyi ve sensitivite, Phe ile kasılan dokularda gözlenen gevşetici etkiye benzer bulunmuştur (Şekil 4.10., Tablo 4.1).

4.10. Endoteli Sağlam İzole Pulmoner Arter Halkalarında 80 mM KCl Solüsyonu ile Kasılma Sonrası Kümülatif Konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in Gevşetici Etkisi Üzerine SOD + Katalaz İnkübasyonunun Etkisi

İzole pulmoner arter halkalarında 80 mM KCl solüsyonu ile oluşturulan kasılma yanıtları üzerinde 10^{-8} M – 10^{-4} M Morin'in gevşetici etkisi, dokuların NOS blokörü L-NAME (20 dk, 10^{-4} M) ve COX blokörü İndometazin (20 dk, 10^{-5} M) ile birlikte inkübasyonu sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiş, gevşetici etkilerin maksimum düzeyleri ve sensitiviteler benzer bulunmuştur (Şekil 4.11., Tablo 4.1).



Şekil 4.11. Endoteli sağlam (E+) izole pulmoner arter halkalarında 80 mM KCl solüsyonu ile kasılma sonrası kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M– 10^{-4} M) Morin'in gevşetici etkisi üzerine L-NAME (20 dk, 10^{-4} M) + İndometazin (20 dk, 10^{-5} M) inkübasyonunun etkisi (n=16).

Tablo 4.1. Deney gruplarında endoteli sağlam (E+) ve endoteli zedeli (E-) izole pulmoner arter halkalarında kümülatif olarak uygulanan Morin (10^{-8} M – 10^{-4} M) ile elde edilen konsantrasyon-yanıt eğrilerinde pD_2 (-Log EC_{50}) ve maksimum kasılma (Ortalama % E_{max}) değerleri.

	pD_2 (Ortalama $\pm$ SEM)	E_{max} (Ortalama %)
Morin + Fenilefrin (E+)	4.824 ± 0.239	34.7
Morin + Fenilefrin (E-)	$0.805 \pm 0.232^*$	2.05*
Morin + L-NAME (E+)	4.224 ± 0.237	38.5
Morin + İndometazin (E+)	4.107 ± 0.363	26.3
Morin + SOD (E+)	4.517 ± 0.182	27.9
Morin + Katalaz (E+)	4.195 ± 0.238	36.2
Morin + SOD + Katalaz (E+)	4.455 ± 0.174	25.3
Morin + 80 mM KCl (E+)	4.899 ± 0.3159	29.3
Morin + 80 mM KCl + L-NAME + İndometazin (E+)	4.904 ± 0.176	31.6

*: $p < 0.005$ vs. Morin Fenilefrin (E+).

5. TARTIŞMA

Günümüze kadar yapılan çeşitli çalışmalarda Morin'in, antioksidan, antiapoptotik, antiinflamatuvar, antifibrotik, antineoplastik ve nöroprotektif etkiler yanı sıra kardiyovasküler sistemde de koruyucu etkiler oluşturabileceği bildirilmiştir (Tangney ve Rasmussen, 2013; Visioli ve Davalos, 2011; Hyun ve ark., 2015; Fang ve ark., 2003; Lee ve ark., 2009; MadanKumar ve ark., 2014; Nandhakumar ve ark., 2012; Sivaramakrishnan ve Niranjali Devaraj, 2009; Sivaramakrishnan ve ark., 2008; Zhang ve ark., 2010; Kok ve ark., 2000). Morin, deoksikortikosteron asetat (DOCA)-tuz uygulanan sıçanlarda kan basıncını kontrol edebilmekte (Prahalthan ve ark., 2012), yüksek fruktoz diyeti ile beslenen sıçanlarda insülin duyarlılığını artırarak ve torasik aortta endotelin-1 düzeylerini azaltarak kan basıncı üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (Kang ve ark., 2004). Ayrıca L-NAME ile hipertansiyon oluşturan sıçan modelinde kan basıncını düşürmektedir (Zhang ve ark., 2019).

Çalışmamızda kümülatif konsantrasyonlarda (10^{-8} M – 10^{-4} M) Morin'in (Şekil 4.1., Şekil 4.2.) ve deneylerde kullanılan diğer maddelerin çözücülerinin (veri gösterilmemiştir) sıçan izole pulmoner arter halkalarının bazal tonusu üzerinde anlamlı bir etkilerinin olmadığı görülmüştür. Ön deneylerde submaksimal konsantrasyonda uygulanan Phe ve 80 mM KCl solüsyonunun sıçan izole pulmoner arter halkalarında stabil, tekrarlanabilir ve sürekli bir kasılma yanıtı oluşturduğu ve Phe ve 80 mM KCl solüsyonu ile oluşan kasılma yanıtlarının zaman içinde (20 dak.) stabil seyrettikleri ve belirgin bir azalma göstermedikleri (veri gösterilmemiştir) teyit edilmiştir.

Morin'in kan basıncı üzerindeki olumlu etkilerinde vasküler dokuda oluşturduğu gevşetici etkisinin rolü olabileceği anlaşılmaktadır; Diyabetik farelerden izole edilen aort halkalarında asetilkoline gevşeme yanıtlarının Morin tarafından arttırıldığı (Taguchi ve ark., 2014), ek olarak Morin'in izole diyabetik fare aortunda eNOS sinyalizasyonunu Akt-bağımlı bir şekilde arttırarak NO düzeylerini yükselttiği ve endotel bağımlı gevşeme yanıtlarına neden olduğu saptanmıştır Çalışmada 4 haftalık erkek farelerden elde edilen

izole aort preparatları kullanılmış ve Morin dokulara kümülatif olarak $10^{-9} - 3 \times 10^{-6}$ M konsantrasyonlarda uygulanmıştır (Taguchi ve ark., 2016).

Bu görüş ile uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da izole sıçan pulmoner arter halkalarının submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılması sonrasında dokulara kümülatif konsantrasyonlarda uygulanan Morin endoteli sağlam halkalarda gevşeme yanıtlarına neden olurken, endoteli zedeli izole pulmoner arter halkalarında benzer bir gevşeme yanıtı görülmemiştir (Endoteli sağlam ve zedeli damarlarda Emax ve pD2 sırasıyla %34.7 vs. %2.05; 4.824 ± 0.239 vs. 0.805 ± 0.232 , $p < 0.005$, Şekil 4.3., Şekil 4.4., Tablo 4.1). Bununla birlikte çalışmamız kapsamında endoteli sağlam izole pulmoner arter halkalarında Morin ile gözlenen gevşeme yanıtları dokuların bir yapısal ve indüklenabilir NOS inhibitörü olan L-NAME ile inkübe edilmesi sonrasında anlamlı bir azalma göstermemiştir (Şekil 4.5.). Bu bulgu Taguchi ve ark.'nın (2016) fare izole aort halkalarında elde ettikleri sonuçlarla mekanistik açıdan ters düşmekte ve endoteli sağlam izole pulmoner arter halkalarında Morin'in vazorelaksan etkisinde NO'nin rolü olmadığına işaret etmektedir. Diğer taraftan yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise $0.041 \mu\text{M} - 1.99 \mu\text{M}$ konsantrasyonlarda Morin'in izole Sprague-Dawley sıçan aortunda bizim çalışmamıza yakın bir pD2 değeri ile (sırasıyla 4.824 ± 0.239 vs. 5.53 ± 0.06) oluşturduğu gevşetici etkisinin potansiyel olarak sadece NO/solübl guanilat siklaz yolağı değil aynı zamanda muskarinik reseptörler, $\beta 2$ adrenoseptörler ve kalsiyum kanalları aracılığıyla gerçekleşebileceği rapor edilmiştir (Tew ve ark., 2020).

Morin, aort gibi büyük kondüktans arterlerdeki fonksiyonel etkileri yanı sıra daha küçük çaplı rezistans arterlerde de fonksiyonel etkiler göstermektedir. Bununla birlikte izole rezistans arterlerdeki etkilerini inceleyen çalışmaların sayısı da oldukça kısıtlıdır. Zhang ve ark. (2019) 6 haftalık Sprague-Dawley sıçanlardan izole ettikleri mezenterik direnç arterlerinin 3. ve 4. dallarında $3 - 300 \mu\text{M}$ Morin'in fonksiyonel etkilerini incelemişlerdir. Bu konsantrasyonlarda Morin endoteli sağlam damar halkalarında konsantrasyon-bağımlı gevşeme yanıtları oluşturmuş, endoteli zedeli halkalarda ise benzer bir gevşeme yanıtı gözlenmemiştir. Bu bulgular bizim çalışmamızda izole pulmoner arterlerde Morin ile gözlenen fonksiyonel yanıtlarla uyumludur.

Aynı çalışma kapsamında sıçan mezenterik direnç arterlerinde Morin'in gevşetici etkisinde NO, H₂O₂, COX-1 ve COX-2 ürünlerinin olası rolleri vasküler preparatların L-NAME, Katalaz ve COX-1 inhibitörü İndometazin (10 µM) ve COX-2 inhibitörü Selekoksisib (5 µM) ile inkübasyonunu gevşeme yanıtları üzerindeki etkisi ile değerlendirilmiştir. Morin'in gevşetici etkisi bu ajanların hiçbirisi ile anlamlı ölçüde değişmediği, dolayısıyla bu dokuda Morin ile gözlenen vazorelaksan yanıtların NO, H₂O₂ ve COX ürünleri aracılığı ile gerçekleşmediği bildirilmiştir. Bu bulgularla uyumlu şekilde deney gruplarında vasküler preparatların COX inhibitörü İndometazin ile inkübasyonu sonrasında Ach'ya gevşeme yanıtlarında, inkübasyon olmadan elde edilen yanıtlar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik oluşmadığı görülmüştür (Şekil 4.6.). İzole dokuların İndometazin ile inkübasyonu sonrası Morin'in Emax ve pD₂ değerleri tek başına Morin ile elde edilen değerlerden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Emax ve pD₂ değerleri sırasıyla; Emax: %34.7 vs. %26.3, pD₂: 4.82 ± 0.24 vs. 4.11 ± 0.36, Tablo 4.1). Bu bulgu Morin'in izole pulmoner arterlerde oluşturduğu gevşeme yanıtlarında siklooksijenaz ürünlerinin anlamlı bir rol oynamadığına işaret etmektedir.

Diğer taraftan çalışmamızda endoteli sağlam izole pulmoner arter halkalarının süperoksit anyonlarını süpüren bir enzim olan SOD ile inkübasyonu submaksimal konsantrasyonlarda Phe ile kasılma oluşturulan izole vasküler preparatların Morin'e gevşeme yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamış (Şekil 4.7.), gelişen relaksasyon yanıtlarının Emax ve pD₂ düzeyleri tek başına Morin ile elde edilen değerlere yakın bulunmuştur (Emax ve pD₂ sırasıyla; %34.7 vs. %27.9, pD₂: 4.82 ± 0.24 vs. 4.52 ± 0.18, Tablo 4.1).

Damar dokularının bir diğer reaktif oksijen türevi olan H₂O₂'i parçalayan bir enzim olan katalaz ile inkübasyonu da benzer şekilde Morin'e gevşeme yanıtlarında anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır (Emax ve pD₂ sırasıyla: %34.7 vs. %36.2, pD₂: 4.82 ± 0.24 vs. 4.20 ± 0.24, Şekil 4.8., Tablo 4.12).

İlave bir seri deneyde sıçan izole pulmoner arter halkaları SOD ve katalaz ile birlikte kombine edilmiş ve banyo ortamında gerek süperoksit radikallerinin gerekse H_2O_2 'inin varlığının ilgili enzimlerle bloke edilmesi durumunda da Morin'in fonksiyonel vazorelaksan etkilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gelişmediği saptanmıştır (Emax ve pD2 sırasıyla: %34.7 vs. %25.3, pD2: 4.82 ± 0.24 vs. 4.46 ± 0.17 , Şekil 4.9., Tablo 2).

Toplu olarak ele alındığında, izole pulmoner arterlerin SOD ve katalaz gibi serbest oksijen radikalleri ile inkübasyonu ile elde sonuçlar Morin'in bu dokuda oluşturduğu gevşeme yanıtlarında serbest oksijen radikallerinin rol oynamadığına işaret etmektedir.

Yüksek KCl konsantrasyonları izole vasküler dokularda membran depolarizasyonuna neden olur. Bu depolarizasyon hücre membranında yer alan voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının açılması aracılığı ile ekstraselüler alandan hücre içine kalsiyumun girişi ve bu şekilde hücre içi kalsiyum düzeylerinin yükselmesi ile sonuçlanır. Hücre içi kalsiyum artışı ise damar dokusunun kasılmasına neden olur. Yüksek ekstraselüler potasyum konsantrasyonları ile izole damar preparatlarında depolarizasyon aracılığı ile oluşturulan kasılma reaksiyonu ligand bağımsız bir şekilde ve ekstraselüler kalsiyum aracılığı ile gerçekleştiği için (Himpens ve ark., 1995) bağımlı ve ligand bağımsız mekanizmaların rolünü incelemek ve karşılaştırmak açısından önemli bir mekanizmadır.

Çalışmamızda izole organ banyolarına asılan sıçan izole pulmoner arterlerinde fizyolojik tuz solüsyonunun 80 mM KCl içeren fizyolojik tuz solüsyonu ile değiştirilmesi damar dokularının stabil kasılma yanıtlarına neden olmuştur. Yüksek KCl solüsyonu ile kasılan izole pulmoner arter aort halkalarına kasılma yanıtları platoya geldiğinde kümülatif şekilde (10^{-8} M – 10^{-4} M) uygulanan Morin, damar preparatlarının konsantrasyon-bağımlı bir şekilde gevşemesine neden olmuştur. Morin'in yüksek KCl solüsyonu ile kasılan izole pulmoner arter halkalarında oluşturduğu maksimum gevşetici etkinin submaksimal Phe konsantrasyonları ile agonist/ligand bağımlı ve reseptör aracılı bir şekilde gerek intraselüler kalsiyum depolarından salınan gerekse ekstraselüler alandan hücre içine giren

kalsiyum ile (Himpens ve ark., 1995) kasılma oluşturulan damarlardaki maksimum gevşetici etkisine yakın olduğu görülmüştür (KCL ve Phe ile oluşturulan kasılmalar için sırasıyla: %29.3 vs. %34.7, Şekil 4.10., Tablo 4.1). Benzer şekilde gerek yüksek KCL solüsyonu (80 mM) gerekse submaksimal Phe konsantrasyonları ile kasılan damarların Morin'in vazorelaksan etkisine duyarlıklarının benzer olduğu saptanmıştır (KCL ve Phe ile oluşturulan kasılmalar için pD2 değerleri sırasıyla: 4.90 ± 0.32 vs. 4.82 ± 0.24 , Şekil 4.10., Tablo 4.1). Dolayısıyla Morin'in izole pulmoner arter preparatlarında oluşturduğu gevşetici etkinin vasküler dokunun agonist/ligand-bağımlı (Phe) reseptör aracılı bir mekanizma veya agonist/ligand-bağımsız depolarizasyon aracılığı ile kasılmasına göre değişmediği ve her iki durumda da benzer olduğu anlaşılmaktadır.

Zhang ve ark.'nın (2019) çalışmasında sıçan mezenterik direnç arter segmentlerinin bir TRPV4 inhibitörü ile inkübasyonu Morin ile gözlenen gevşeme yanıtlarında %50-%60 oranında inhibisyona neden olmuştur. TRPV4 kanalları EDHF yanıtı ile ilişkili olduğu için bu araştırmacılar Morin'in sıçan mezenterik direnç arterlerinde endotel bağımlı gevşetici etkisinin esas olarak endotel hücrelerinde TRPV4 kanalları aracılığı ile EDHF üzerinden gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da yüksek KCl solüsyonları ile depolarizasyon oluşturularak kasılan izole pulmoner arter halkalarında Morin'in oluşturduğu gevşeme yanıtları, dokuların NOS blokörü L-NAME ve COX inhibitörü İndometazin ile ko-inkübasyonu sonrasında değişmemiş, NO ve COX ürünlerinin blokajının Morin ile oluşan gevşeme yanıtlarının maksimum düzeylerinde ve sensitivitede istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı saptanmıştır (Emax ve pD2 değerleri sırasıyla; Emax: %29.3 vs. %31.6, pD2: 4.90 ± 0.32 vs. 4.91 ± 0.33 , Şekil 4.11., Tablo 4.1). NOS ve COX blokörü varlığında yüksek KCl ile kasılan damar preparatlarının gevşeme yanıtlarının temel olarak EDHF aracılığı ile gerçekleşebileceği düşünüldüğünde, bu bulgu indirekt bir şekilde Morin'in izole sıçan pulmoner arterde gevşetici etkisinin temel olarak EDHF aracılığı ile gerçekleştiğini göstermekte olup Zhang ve ark.'nın sıçan mezenterik direnç arterlerinde elde ettikleri bulgularla uyumludur.

Çalışmamızda sıçan izole izole pulmoner arterlerin ilk dallanmalarından elde edilen damar halkaları kullanılmıştır. İzole pulmoner arterlerin düşük dirençli arterler oldukları bildirilmiştir (Choi ve ark., 2024). Literatürde Morin'in gevşetici etkilerinin altında yatan mekanizmaların farklı damar dokularında farklılıklar gösterebildiği görülmektedir. Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular sıçan aortunda gözlenen bulgularla uyuşmamakta (Taguchi ve ark., 2014; Tew ve ark., 2020) diğer taraftan Zhang ve ark.'nın (2019) sıçan izole mezenterik rezistans arterlerinde bildirdikleri sonuçlarla uyum göstermektedir.

Kardiovasküler sistemde yer alan ve boyut ve lokalizasyon açısından farklılıklar gösteren vasküler düz kasların çeşitli vazoaaktif etkili ajanlara yanıtlarının bu faktörler temelinde değişen reseptör yoğunluğu ve endotel sekresyon farklılıklarına göre farklılıklar gösterebileceği, gevşeme mekanizmaları açısından büyük kondüktans damarlarda NO'nin ön plana çıkabileceği, hiperpolarizan faktörlerin öneminin ise damar çapındaki azalma ile birlikte özellikle artabileceği bilinmektedir (Mulvany and Aalkjaer 1990; Clark and Fuchs 1997; Hwa ve ark. 1994; Shimokawa ve ark. 1996; Umans and Levi 1995; Wu, Chen, and Yen 1993). Dolayısıyla, Morin'in vasküler fonksiyonel etkileri ve bu yanıtlarda rol oynayan mekanizmaların damar çapı ve lokalizasyonuna bağlı olarak değişebileceği ve farklılıklar gösterebileceği anlaşılmaktadır. Bu nedenle Morin'in çeşitli hayvan türlerinden elde edilen farklı damar preparatlarında vasküler fonksiyonel etkilerindeki farklılıkların, dokunun alındığı tür, deneyin gerçekleştirildiği vasküler doku (damar dokusunun yeri ve çapı) ve/veya ön kasılma oluşturmak için kullanılan ajan gibi yöntemsel farklılıklara bağlı olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda sıçan izole pulmoner arter halkalarında Morin'in gevşetici etkisinde EDHF'nin rolünü incelemeye yönelik protokolde, yüksek kondüktanslı kalsiyum ile aktive olan potasyum kanallarının blokörü olan karibdotoksin ve küçük kondüktanslı kalsiyum ile aktive olan potasyum kanallarının blokörü apamin kombinasyonunun etkisinin incelenmemesi ve bu şekilde gevşetici etkide EDHF'nin ilave yöntemlerle teyit edilmemesi projesi bütçesinden kaynaklanan önemli bir limitasyon olarak belirlenmiş, konuya ilişkin eksikliğin daha ileri çalışmalar kapsamında giderilebileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, mevcut çalışma kapsamında sıçanlardan izole edilen ve submaksimal konsantrasyonlara Phe ya da yüksek KCl (80 mM) solüsyonları ile kasılan pulmoner arter halkalarında doğal bir flavonoid olan Morin, 10^{-8} M – 10^{-4} M konsantrasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı gevşeme yanıtlarına neden olmuştur. Morin'in izole sıçan pulmoner arter halkalarında gevşetici etkisinin endotel bağımlı olduğu ve EDHF aracılığı ile geliştiği, NO, siklooksijenaz ürünleri ve reaktif oksijen radikallerinin (süperoksit radikali ve H_2O_2) ise gevşetici etkide istatistiksel olarak anlamlı bir rol oynamadığı anlaşılmıştır. Mevcut sonuçlar doğal bir flavonoid olan Morin'in pulmoner vasküler gevşetici etkisi temelinde pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisine yönelik terapötik yaklaşımlar arasında yer alabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte bu tür bir terapötik yaklaşımın bu alanda yapılacak daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekeceği düşünülmüştür.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sıçanlardan elde edilen izole pulmoner arter halkalarında kümülatif konsantrasyonlarda uygulanan Morin endotel aracılı, konsantrasyon bağımlı gevşeme yanıtları oluşturmuştur. Morin'in gevşetici etkileri endoteli zedeli damar preparatlarında gözlenmemiştir.

Morin'in bu dokuda oluşturduğu gevşeme yanıtlarının altında yatan mekanizmaları aydınlatmaya yönelik çalışmalarda NO, siklooksijenaz ürünleri, reaktif oksijen radikalleri (Hidroksil radikalleri ve H_2O_2) ve EDHF'nin rolü incelenmiştir. Endoteli sağlam damar dokularının NOS blokörü L-NAME ile inkübe edilmesi Phe ile kasılan damarlarda Morin'in gevşetici etkilerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadı.

Benzer şekilde izole pulmoner arterlerin siklooksijenaz blokörü, SOD ve katalaz ile inkübasyonu sonrasında Morin ile oluşan gevşeme yanıtlarının bu ajanların inkübasyonu olmadan elde edilen yanıtlarla oldukça benzer oldukları görülmüştür. Bu bulgular temelinde endoteli sağlam izole sıçan pulmoner arter halkalarında Morin'in gevşetici etkisinde siklooksijenaz ürünleri ve reaktif oksijen türlerinin rolü olmadığı saptanmıştır.

Morin sadece Phe ile değil yüksek KCl solüsyonu ile temel olarak membran depolarizasyonu aracılığı ile kasılma oluşturulan sıçan izole pulmoner arter preparatlarında da Phe ile kasılma oluşturulan damarlardakine benzer şekilde gevşeme yanıtları oluşturmuştur.

Yüksek KCl solüsyonları ile membran depolarizasyonu sonucu oluşturulan damar kasılma yanıtları üzerinde kümülatif konsantrasyonlarda uygulanan Morin'in oluşturduğu gevşeme yanıtları dokuların NOS blokörü L-NAME ve siklooksijenaz blokörü İndometazin ile ko-inkübasyonu sonrası gerek maksimum yanıt (E_{max}), gerekse sensitivite (pD_2) açısından bir fark göstermemiştir. NOS ve COX blokörü varlığında yüksek KCl ile kasılan damar preparatlarının gevşeme yanıtlarının temel olarak EDHF aracılığı mekanizmalar rol oynadığı için Morin'in izole sıçan pulmoner arterde gevşetici etkisini EDHF aracılığı ile gerçekleştiği sonucuna varılmıştır.

Morin'in pulmoner arter hipertansiyonda olası terapötik potansiyelini göstermek için sıçan izole pulmoner arter halkalarında klinik-öncesi düzeyde elde edilen bu olumlu sonuçların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir.



KAYNAKLAR

Abuhashish, H., Alasmari, A., Mohany, M., Ahmed, M., & A, S.. Supplementation of Morin restores the altered bone histomorphometry in hyperglycemic rodents via regulation of insulin/igf-1 signaling. *Nutrients*, 13(7), 2365.. 2021; doi:10.3390/nu13072365

Abuhashish, H., Al-Rejaie, S., Alhosaini, K., Parmar, M., & A, M.. Alleviating effects of Morin against experimentally-induced diabetic osteopenia. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(1).. 2013; doi:10.1186/1758-5996-5-5

Al-Harbi, L. N. Morin prevents non-alcoholic hepatic steatosis in obese rats by targeting the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (ppar α). *Life*, 14(8), 945.. 2024; doi:10.3390/life14080945

Al-Numair, K., Govindasamy, C., Alsaif, M., Veeramani, C., & N, A.. Morin, a flavonoid, on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental myocardial ischemic rats. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 11(3), 14.. 2014; doi:10.4314/ajtcam.v11i3.3

Anjugam, C., Sridevi, M., Nagarajan, R., & B, A.. Morin prevents ultraviolet-b radiation-induced photocarcinogenesis through activating thrombospondin-1 in the mouse skin. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(3), 171.. 2018; doi:10.22159/ajpcr.2018.v11i3.21652

Arjsri, P., Srisawad, K., Umsumarng, S., Thippraphan, P., Anuchapreeda, S., & L, P.. Anti-inflammatory and anti-migratory effects of morin on non-small-cell lung cancer metastasis via inhibition of nlrp3/mapk signaling pathway. *Biomolecules*, 15(1), 103.. 2025; doi:10.3390/biom15010103

Arriagada F, Correa O, Günther G, et al. Morin Flavonoid Adsorbed on Mesoporous Silica, a Novel Antioxidant Nanomaterial. *PLoS One*. 2016;11(11):e0164507. Published 2016 Nov 3. doi:10.1371/journal.pone.0164507

Arshad, N., Janjua, N. K, Khan, A. Y, Yaqub, A., Burkholz, T., & J, C.. Natural flavonoids interact with dinitrobenzene system in aprotic media: an electrochemical probing. *Natural Product Communications*, 7(3), 1934578X1200700309.. 2012;

Athira, K. V, Madhana, R. M, Kasala, E. R, Samudrala, P. K, Lahkar, M., & G, R.. Morin hydrate mitigates cisplatin-induced renal and hepatic injury by impeding oxidative/nitrosative stress and inflammation in mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 30(12), 571-579.. 2016; doi:10.1002/jbt.21817

Bachewal, P., Gundu, C., Yerra, V., Kalvala, A., Areti, A., & K, A.. Morin exerts neuroprotection via attenuation of ROS induced oxidative damage and neuroinflammation in experimental diabetic neuropathy. *Biofactors*, 44(2), 109-122.. 2017; doi:10.1002/biof.1397

Ben-Azu, B., Aderibigbe, A. O, Omogbiya, I. A, Ajayi, A. M, & I, E. O. Morin pretreatment attenuates schizophrenia-like behaviors in experimental animal models. *Drug Research*, 68(03), 159-167.. 2017; doi:10.1055/s-0043-119127

Białas, F., Machaj, D., Baciur, P., Skowrońska, K., & C, A.. The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of hypertension and the influence of magnesium supplementation on blood pressure – literature review. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(9), 75-84.. 2022; doi:10.12775/jehs.2022.12.09.010

Brown, M. J, Williams, B., Morant, S. V, Webb, D. J, Caulfield, M. J, Cruickshank, J., MacDonald ...&, T. M. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (pathway-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(2), 136-147.. 2016; doi:10.1016/s2213-8587(15)00377-0

Chakroborty, D., Sarkar, C., Yu, H., Wang, J., Liu, Z., Dasgupta, P., Basu ...&, S.. Dopamine stabilizes tumor blood vessels by up-regulating angiopoietin 1 expression in pericytes and krüppel-like factor-2 expression in tumor endothelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(51), 20730-20735.. 2011; doi:10.1073/pnas.1108696108

Choi R, Narayanan R, Jandu S, ve ark. Optimization of resting tension for wire myography in male rat pulmonary arteries. *Physiol Rep*. 2024;12(1):e15911. doi:10.14814/phy2.15911

Choi, Y., Yoon, Y., Choi, K., Kwon, M., Goo, S., Cha, J., Song ...&, I.. Enhanced oral bioavailability of Morin administered in mixed micelle formulation with pluronicf127 and tween80 in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 38(2), 208-217.. 2015; doi:10.1248/bpb.b14-00508

Choudhury, S.. Genome-wide analysis of the tgf-beta family in cancer immunotherapy... 2024; doi:10.21203/rs.3.rs-4721525/v1

Clark, S. G, & F, L. C. Role of nitric oxide and Ca⁺⁺-dependent K⁺ channels in mediating heterogeneous microvascular responses to acetylcholine in different vascular beds. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 282(3), 1473-1479.. 1997;

Cremonesi, G., Cavalieri, L., Bacchelli, S., Esposti, D. D, Čikeš, I., Dobovišek, J., Ambrosioni ...&, E.. Efficacy and tolerability of delapril plus indapamide versus lisinopril

plus hydrochlorothiazide combination treatments in mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized clinical study. *Current Therapeutic Research*, 64(5), 290-300.. 2003; doi:10.1016/s0011-393x(03)00084-5

Della C, C. M, Ciaramella, V., Di M, C., Castellone, M. D, Papaccio, F., Fasano, M., Morgillo .&, F.. Metformin increases antitumor activity of MEK inhibitors through GLI1 downregulation in LKB1 positive human NSCLC cancer cells. *Oncotarget*, 7(4), 4265.. 2015;

Dhanasekar, C., Kalaiselvan, S., & R, M.. Morin, a bioflavonoid suppresses monosodium urate crystal-induced inflammatory immune response in raw 264.7 macrophages through the inhibition of inflammatory mediators, intracellular ros levels and nf-kb activation. *Plos One*, 10(12), e0145093.. 2015; doi:10.1371/journal.pone.0145093

Digne-Malcolm, H., Frise, M., & D, K. L. How do antihypertensive drugs work? insights from studies of the renal regulation of arterial blood pressure. *Frontiers in Physiology*, 7.. 2016; doi:10.3389/fphys.2016.00320

Fang, S.H., Hou, Y.C., Chang, W.C., Hsiu, S.L., Chao, P.D., Chiang, B.L., 2003. Morin sulfates/glucuronides exert anti-inflammatory activity on activated macrophages and decreased the incidence of septic shock. *Life Sci.* 74, 743–756.

Forster, J. C, Harriss-Phillips, W. M, Douglass, M., & B, E.. A review of the development of tumor vasculature and its effects on the tumor microenvironment. *Hypoxia*, Volume 5, 21-32.. 2017; doi:10.2147/hp.s133231

Frandsen, J., Choi, S., & N, P.. Neural glyoxalase pathway enhancement by Morin derivatives in an alzheimer's disease model. *Acs Chemical Neuroscience*, 11(3), 356-366.. 2020; doi:10.1021/acscchemneuro.9b00566

Friedman, D., Szmuszkowicz, J., Rabai, M., Detterich, J., Menteer, J., & W, J.. 153 systemic endothelial dysfunction in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension correlates with disease severity. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 31(4), S60.. 2012; doi:10.1016/j.healun.2012.01.157

Gao, X., Xu, J., Jiang, L., Liu, W., Hong, H., Qian, Y., Wei ...&, Z.. Morin alleviates aflatoxin b1-induced liver and kidney injury by inhibiting heterophil extracellular traps release, oxidative stress and inflammatory responses in chicks. *Poultry Science*, 100(12), 101513.. 2021; doi:10.1016/j.psj.2021.101513

Ghasemzadeh, A., Jaafar, H., Karimi, E., & I, M.. Combined effect of co2 enrichment and foliar application of salicylic acid on the production and antioxidant activities of anthocyanin, flavonoids and isoflavonoids from ginger. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(1).. 2012; doi:10.1186/1472-6882-12-229

Good, R., Gilbane, A., Trinder, S., Denton, C., Coghlan, G., Abraham, D., Holmes ...&, A.. Endothelial to mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Pathology*, 185(7), 1850-1858.. 2015; doi:10.1016/j.ajpath.2015.03.019

Guignabert, C.. Dysfunction and restoration of endothelial cell communications in pulmonary arterial hypertension: therapeutic implications., 147-155.. 2020; doi:10.1007/978-981-15-1185-1_19

Gulmann, C., Rudberg, S., & Ø, R.. Renal arterioles in patients with type i diabetes and microalbuminuria before and after treatment with antihypertensive drugs. *Virchows Archiv*, 434(6), 523-528.. 1999; doi:10.1007/s004280050378

Guntur, D., Jeremic, D., Csáki, R., Myronenko, O., Biasin, V., Kolb, D., Nagaraj ...&, C.. Bk channels are indispensable for endothelial function in small pulmonary arteries... 2025; doi:10.21203/rs.3.rs-6506992/v1

Heeba, G., Rabie, E., Abuzeid, M., Bekhit, A., & K, M.. Morin alleviates fructose-induced metabolic syndrome in rats via ameliorating oxidative stress, inflammatory and fibrotic markers. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 25(3), 177-187.. 2021; doi:10.4196/kjpp.2021.25.3.177

Hennigs, J., Lüneburg, N., Stage, A., Schmitz, M., Körbelin, J., Harbaum, L., Klose ...&, H.. The p2-receptor-mediated ca^{2+} signalosome of the human pulmonary endothelium - implications for pulmonary arterial hypertension. *Purinergic Signalling*, 15(3), 299-311.. 2019; doi:10.1007/s11302-019-09674-1

Himpens B, Missiaen L, Casteels R. Ca^{2+} homeostasis in vascular smooth muscle. *J Vasc Res*. 1995;32(4):207-219. doi:10.1159/000159095

Hong, E., Song, J., Kim, S., Cho, J., Jeong, B., Yang, H., Ko ...&, H.. Morin hydrate inhibits influenza virus entry into host cells and has anti-inflammatory effect in influenza-infected mice. *Immune Network*, 20(4).. 2020; doi:10.4110/in.2020.20.e32

Hsu, J., Yang, C., & C, J.. Antioxidant, anti- α -glucosidase, antityrosinase, and anti-inflammatory activities of bioactive components from morus alba. *Antioxidants*, 11(11), 2222.. 2022; doi:10.3390/antiox11112222

Hua, Y., Kim, Y. B, & O, J. H. Influence of geometrical characteristics of sidewall-type multiple aneurysms on hemodynamic factors. *Advances in Mechanical Engineering*, 7(6).. 2015; doi:10.1177/1687814015591319

Hua, Z., Li, Y., Chen, T., Wu, D., Xu, Y., & H, J.. Morin-based nanoparticles for regulation of blood glucose. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 16(17), 21400-21414.. 2024; doi:10.1021/acsami.3c17642

Huynh, H. TT, Wongmaneepratip, W., & V, K.. Relationship between flavonoid chemical structures and their antioxidant capacity in preventing polycyclic aromatic hydrocarbons formation in heated meat model system. *Foods*, 13(7), 1002.. 2024; doi:10.3390/foods13071002

Hwa JJ, Ghibaudi L, Williams P, Chatterjee M. Comparison of acetylcholine- dependent relaxation in large and small arteries of the rat mesenteric vascular bed. *Am J Physiol* 1994;266:H952–8.

Hwangbo, H., Lee, W., Nagappan, A., Kim, H., Panchanathan, R., Park, C., Choi ...&, Y.. Morin enhances auranofin anticancer activity by up-regulation of dr4 and dr5 and modulation of bcl-2 through reactive oxygen species generation in hep3b human hepatocellular carcinoma cells. *Phytotherapy Research*, 33(5), 1384-1393.. 2019; doi:10.1002/ptr.6329

Hyun, H.B., Lee, W.S., Go, S.I., Nagappan, A., Park, C., Han, M.H., Hong, S.H., Kim, G., Kim, G.Y., Cheong, J., 2015. The flavonoid morin from Moraceae induces apoptosis by modulation of Bcl-2 family members and Fas receptor in HCT 116 cells. *Int. J. Oncol.* 46, 2670–2678.

Ikeuchi-Takahashi, Y., Ishihara, C., & O, H.. Formulation and evaluation of Morin-loaded solid lipid nanoparticles. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 39(9), 1514-1522.. 2016; doi:10.1248/bpb.b16-00300

Jabeen, E., Janjua, N. K, Ahmed, S., Ali, T., Murtaza, I., Ashraf, Z., Kalsoom ...&, S.. Antioxidant activity and hepatotoxicity of flavonoids and their metal complexes through

co-administration of β -cyclodextrin. *ChemistrySelect*, 4(32), 9420-9432.. 2019; doi:10.1002/slct.201902124

Jaiswal, A., Das, R., Adyanthaya, S., & P, P.. Surface effects on Morin transition, exchange bias, and enhanced spin reorientation in chemically synthesized dyfeO₃ nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry C*, 115(7), 2954-2960.. 2011; doi:10.1021/jp109313w

Jia, P., Wang, L., Meltzer, H., & Z, Z.. Common variants conferring risk of schizophrenia: a pathway analysis of gwas data. *Schizophrenia Research*, 122(1-3), 38-42.. 2010; doi:10.1016/j.schres.2010.07.001

Jin, H., Lee, W. S, Eun, S. Y, Jung, J. H, Park, H., Kim, G. S, Kim ...&, H. J. Morin, a flavonoid from moraceae, suppresses growth and invasion of the highly metastatic breast cancer cell line mda-mb-231 partly through suppression of the akt pathway. *International Journal of Oncology*, 45(4), 1629-1637.. 2014; doi:10.3892/ijo.2014.2535

Jung, J., Choi, M., Lee, Y., Moon, B., Park, J., & K, H.. Suppression of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation by morin via mapk, pi3k/akt, and pka/ho-1 signaling pathway modulation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(2), 373-382.. 2017; doi:10.1021/acs.jafc.6b05147

Jurić, D., Pavličević, I., Marušić, A., Malički, M., Buljan, I., Šarotić, V., Marušić ...&, M.. Effectiveness of treatment of newly diagnosed hypertension in family medicine practices in south croatia. *BMC Family Practice*, 20(1).. 2019; doi:10.1186/s12875-019-0902-2

Kamal, G. F, Nasr, M., Hussein, M. A, AbdEl-Aziz, A., & F, A. M. Morin: a promising nutraceutical therapy for modulation of the nf-kb/nox-2/il-6/ho-1 signaling pathways in

paracetamol-induced liver toxicity. *Biomedical Research and Therapy*, 9(9), 5260-5260.. 2022; doi:10.15419/bmrat.v9i9.763

Kang, D.G., Moon, M.K., Sohn, E.J., Lee, D.H., Lee, H.S., 2004. Effects of morin on blood pressure and metabolic changes in fructose-induced hypertensive rats. *Biol. Pharm. Bull.* 27, 1779–1783.

Khamchai, S., Chumboatong, W., Hata, J., Tocharus, C., Suksamrarn, A., & T, J.. Morin protects the blood–brain barrier integrity against cerebral ischemia reperfusion through anti-inflammatory actions in rats. *Scientific Reports*, 10(1).. 2020; doi:10.1038/s41598-020-70214-8

Klinger, Kadowitz Ja, P.. The nitric oxide pathway in pulmonary vascular disease. *The American Journal of Cardiology*, 120(8), S71-S79.. 2017; doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.012

Klinger, J., Abman, S., & G, M.. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(6), 639-646.. 2013; doi:10.1164/rccm.201304-0686pp

Kok, L.D., Wong, Y.P., Wu, T.W., Chan, H.C., Kwok, T.T., Fung, K.P., 2000. Morin hydrate: a potential antioxidant in minimizing the free-radicals-mediated damage to cardiovascular cells by anti-tumor drugs. *Life Sci.* 67, 91–99.

Kummer, S., Ruth, W., Kühn, O., & K, U.. Comparison of electrochemical oxidation of flavonols and calculated proton affinity and electron transfer enthalpy in water. *Electroanalysis*, 26(5), 910-918.. 2014; doi:10.1002/elan.201300631

Lee, H.S., Jung, K.H., Park, I.S., Kwon, S.W., Lee, D.H., Hong, S.S., 2009. Protective effect of morin on dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *Dig. Dis. Sci.* 54, 782–788.

Lee, H. J, Cho, H. S, Park, E., Kim, S., Lee, S. Y, & K, Y. S. Anti-inflammatory effects of morin hydrate in a murine model of sepsis through inhibition of NF- κ B signaling pathway. *International Immunopharmacology*, 25(2), 112–118.. 2015; doi:10.1016/j.intimp.2015.01.015

Lee, J., Hong, J., Moon, G., Jung, U., Won, S., & K, S.. Morin prevents granule cell dispersion and neurotoxicity via suppression of mtorc1 in a kainic acid-induced seizure model. *Experimental Neurobiology*, 27(3), 226-237.. 2018; doi:10.5607/en.2018.27.3.226

Lee, K., Shibamoto, T., Takeoka, G. R, Lee, S., Kim, J., & P, B.. Inhibitory effects of plant-derived flavonoids and phenolic acids on malonaldehyde formation from ethyl arachidonate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(24), 7203-7207.. 2003; doi:10.1021/jf0345447

Lee, M. H, Cha, H., Choi, E. O, Han, M. H, Kim, S. O, Kim, G., Choi ...&, Y. H. Antioxidant and cytoprotective effects of morin against hydrogen peroxide-induced oxidative stress are associated with the induction of nrf-2-mediated ho-1 expression in v79-4 chinese hamster lung fibroblasts. *International Journal of Molecular Medicine*, 39(3), 672-680.. 2017; doi:10.3892/ijmm.2017.2871

Lee, M., Park, N., Kim, J., Kim, D., Kim, H., & E, K.. Imaging diagnosis—acute mesenteric ischemia associated with hypertrophic cardiomyopathy in a cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 56(4).. 2014; doi:10.1111/vru.12199

Limbu, R., Cottrell, G., & M, A.. Characterisation of the vasodilation effects of dha and epa, n-3 pufas (fish oils), in rat aorta and mesenteric resistance arteries. *Plos One*, 13(2), e0192484.. 2018; doi:10.1371/journal.pone.0192484

Liu, Guo Wa, R.. Effects of triton x-100 nanoaggregates on dimerization and antioxidant activity of morin. *Molecular Pharmaceutics*, 5(4), 588-597.. 2008; doi:10.1021/mp7001413

Liu, Y., Wan, N., Gong, F., Wang, X., Feng, L., & L, G.. Transcription factors and potential therapeutic targets for pulmonary hypertension. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11.. 2023; doi:10.3389/fcell.2023.1132060

Ma, Y., Ge, A., Zhu, W., Liu, Y., Ji, N., Zha, W., Huang ...&, M.. Morin attenuates ovalbumin-induced airway inflammation by modulating oxidative stress-responsive mapk signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016(1).. 2015; doi:10.1155/2016/5843672

MadanKumar, P., NaveenKumar, P., Manikandan, S., Devaraj, H., NiranjaliDevaraj, S., 2014. Morin ameliorates chemically induced liver fibrosis in vivo and inhibits stellate cell proliferation in vitro by suppressing Wnt/beta-catenin signaling. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 277, 210–220.

Maharjan, S., Lee, M., Kim, S. Y, Lee, K., & N, K.. Morin sensitizes mda-mb-231 triple-negative breast cancer cells to doxorubicin cytotoxicity by suppressing foxm1 and attenuating egfr/stat3 signaling pathways. *Pharmaceutics*, 16(5), 672.. 2023; doi:10.3390/ph16050672

Manivannan, J., Silambarasan, T., Rajendran, K., & R, B.. Systems pharmacology and molecular docking strategies prioritize natural molecules as cardioprotective agents. *RSC Advances*, 5(94), 77042-77055.. 2015; doi:10.1039/c5ra10761j

Manna, S. K, Aggarwal, R. S, Sethi, G., Aggarwal, B. B, & R, G. T. Morin (3,5,7,2',4'-pentahydroxyflavone) abolishes nuclear factor- κ b activation induced by various carcinogens and inflammatory stimuli, leading to suppression of nuclear factor- κ b-regulated gene expression and up-regulation of apoptosis. *Clinical Cancer Research*, 13(7), 2290-2297.. 2007; doi:10.1158/1078-0432.ccr-06-2394

Marčan, M., Kos, B., & M, D.. Effect of blood vessel segmentation on the outcome of electroporation-based treatments of liver tumors. *Plos One*, 10(5), e0125591.. 2015; doi:10.1371/journal.pone.0125591

Marković, Z., Milenković, D., Đorović, J., Marković, D. JM, Stepanić, V., Lučić, B., Amić ...&, D.. Free radical scavenging activity of morin 2'-o- phenoxide anion. *Food Chemistry*, 135(3), 2070-2077.. 2012; doi:10.1016/j.foodchem.2012.05.119

Mocumbi, A., Humbert, M., Saxena, A., Jing, Z. C, Sliwa, K., Thienemann, F., Stewart .&, S.. Pulmonary hypertension. *Nature reviews Disease primers*, 10(1), 1.. 2024;

Mohamadi, N., Soltanian, S., Raeiszadeh, M., moeinzadeh, M., Ohadi, M., Sharifi, F., Sharififar ...&, F.. Characteristics and in vitro anti skin aging activity anduvradiation protection of Morin loaded in niosomes. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(11), 6326-6335.. 2022; doi:10.1111/jocd.15273

Monge, C., Waldrup, B., Carranza, F., & V, E.. Molecular alterations in tp53, wnt, pi3k, tgf-beta and rtk/ras pathways in gastric cancer among ethnically heterogeneous cohorts... 2025; doi:10.1101/2025.02.22.25322719

Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev*. 1990;70(4):921-961. doi:10.1152/physrev.1990.70.4.921

Mutgan AC, Jandl K, Radic N, et al. Pentastatin, a matrikine of the collagen IV α 5, is a novel endogenous mediator of pulmonary endothelial dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2023;325(5):C1294-C1312. doi:10.1152/ajpcell.00391.2023

Nandhakumar, R., Salini, K., Niranjali Devaraj, S., 2012. Morin augments anticarcinogenic and antiproliferative efficacy against 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene induced experimental mammary carcinogenesis. *Mol. Cell. Biochem.* 364, 79–92.

Nie, Z., Yang, L., Liu, X., Yang, Z., Yang, G., Zhou, J., Luo ...&, J.. Morin inhibits proliferation and induces apoptosis by modulating the mir-188-5p/pten/akt regulatory pathway in cml cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 18(12), 2296-2307.. 2019; doi:10.1158/1535-7163.mct-19-0051

Nigah, S., Patra, A., Chumbar, S., & C, P.. Topographic location and branching pattern of the superior mesenteric artery with its clinical relevance: a cadaveric study. *Folia Morphologica*, 81(2), 372-378.. 2022;

Numair, K., Govindasamy, C., Alsaif, M., & A, A.. Protective effect of Morin on cardiac mitochondrial function during isoproterenol-induced myocardial infarction in male wistar rats. *Redox Report*, 17(1), 14-21.. 2012; doi:10.1179/1351000211y.0000000019

Olayinka, Adewole ETa, K. E. Morin attenuates dutasteride/tamsulosin-induced hepatic oxidative stress in rat. *Ife Journal of Science*, 22(1), 165-175.. 2020; doi:10.4314/ij.s.v22i1.16

Ou, Z., Wei, W., Huang, D., Luo, W., Luo, D., Wang, Z., Ou ...&, J.. l-arginine restores endothelial nitric oxide synthase-coupled activity and attenuates monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 298(6), E1131-E1139.. 2010; doi:10.1152/ajpendo.00107.2010

Pankey, E., Edward, J., Swan, K., Bourgeois, C., Bartow, M., Yoo, D., Kadowitz ...&, P.. Nebivolol has a beneficial effect in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 94(7), 758-768.. 2016; doi:10.1139/cjpp-2015-0431

Park, C., Lee, W., Go, S., Nagappan, A., Han, M., Hong, S., Choi ...&, Y.. Morin, a flavonoid from moraceae, induces apoptosis by induction of bad protein in human leukemic cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1), 645-659.. 2014; doi:10.3390/ijms16010645

Pereira, W. L, Oliveira, d. TT, Kanashiro, M. M, Filardi, M. A, Costa, d. MR, & C, d. LM. Morin exhibits leukemic cellular apoptosis through caspase pathway. *Natural Product Research*, 35(23), 5554-5558.. 2020; doi:10.1080/14786419.2020.1795656

Poch D, Mandel J. Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):ITC49-ITC64. doi:10.7326/AITC202104200

Prahalathan, P., Kumar, S., Raja, B., 2012. Effect of morin, a flavonoid against DOCA-salt hypertensive rats: a dose dependent study. *Asian Pac J Trop Biomed* 2, 443–448.

Qin, N., Yang, W., Feng, D., Wang, X., Qi, M., Du, T., Wu ...&, S.. Total ginsenosides suppress monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats: involvement of nitric oxide and mitogen-activated protein kinase pathways. *Journal of Ginseng Research*, 40(3), 285-291.. 2016; doi:10.1016/j.jgr.2015.09.005

Qureshi, A., Guan, X., Reis, J., Papasian, C., Jabre, S., Morrison, D., Qureshi ...&, N.. Inhibition of nitric oxide and inflammatory cytokines in lps-stimulated murine macrophages by resveratrol, a potent proteasome inhibitor. *Lipids in Health and Disease*, 11(1), 76.. 2012; doi:10.1186/1476-511x-11-76

Rajan, S., Narasimhan, M., Chamundeeswari, D., & R, C.. Antiproliferative effects of psidium guajava leaf extract on oral squamous carcinoma cells. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 414-418.. 2019; doi:10.22159/ajpcr.2019.v12i3.30781

Rajendran, M., Manisankar, P., Gandhidasan, R., & M, R.. Free radicals scavenging efficiency of a few naturally occurring flavonoids: a comparative study. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 52(24), 7389-7394.. 2004; doi:10.1021/jf0400718

Raoul, W., Hulin, A., Saber, G., Boisnier, C., Eddahibi, S., Adnot, S., Maître ...&, B.. Single-dose monocrotaline pyrrole injection as a model of pulmonary endothelial injury in mice... 2018; doi:10.1101/305235

Rebellow, M., Prasath, G., Subramani, A., & Varalakshmi, J., "BIOMEDICAL IMPORTANCE OF MORIN –A REVIEW ", Futuristic Trends in Biotechnology Volume 3 Book 15, IIP Series, Volume 3, May, 2024, Page no.163-169, e-ISBN: 978-93-6252-549-9, DOI/Link: <https://www.doi.org/10.58532/V3BJBT15P6CH1>

M Maria Caroline Rebellow , G Sriram Prasath , A Subramani , J Varalakshmi,"BIOMEDICAL IMPORTANCE OF MORIN –A REVIEW ", Futuristic Trends in Biotechnology Volume 3 Book 15, IIP Series, Volume 3, May, 2024, Page no.163-169, e-ISBN: 978-93-6252-549-9, DOI/Link: <https://www.doi.org/10.58532/V3BJBT15P6CH1>

Saji, T.. Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with down syndrome. Pediatrics International, 56(3), 297-303.. 2014; doi:10.1111/ped.12349

Sawada, J., Urakami, T., Li, F., Urakami, A., Zhu, W., Fukuda, M., Komatsu ...&, M.. Small gtpase r-ras regulates integrity and functionality of tumor blood vessels. Cancer Cell, 22(2), 235-249.. 2012; doi:10.1016/j.ccr.2012.06.013

Schneider, M., Martín, M., Cuello, N., Favatela, M., Gentili, C., Elías, V., Lassalle ...&, V.. Morin loaded mesoporous molecular sieves as novel devices to the potential treatment of tumor pathologies. *Journal of Biomaterials Applications*, 38(9), 1000-1009.. 2024; doi:10.1177/08853282241238408

Seo, J. Y, Lee, K. T, Kim, Y. S, & B, N. I. Morin induces apoptosis in human leukemia U937 cells via activation of caspase-3 and caspase-9. *Chemico-Biological Interactions*, 218, 20–27.. 2014; doi:10.1016/j.cbi.2014.04.015

Shafey, G., Rashed, E., Zaki, H., Attia, A., & E, M.. Molecular mechanisms involved in the effects of Morin in experimental hepatic encephalopathy. *Biofactors*, 48(5), 1166-1178.. 2022; doi:10.1002/biof.1838

Shah, U., Patel, N., Patel, M., Rohit, S., Solanki, N., Patel, A., Jawarkar ...&, R.. Computational exploration of naturally occurring flavonoids as $\text{tgf-}\beta$ inhibitors in breast cancer: insights from docking and molecular dynamics simulations and in-vitro cytotoxicity study. *Chemistry & Biodiversity*, 21(6).. 2024; doi:10.1002/cbdv.202301903

Shali, K. S, Soumya, P. NP, Mondal, S., & M, S.. Hepatoprotective effect of morin via regulating the oxidative stress and carbohydrate metabolism in stz induced diabetic rats. *Bioactive Compounds in Health and Disease*, 5(3), 53.. 2022; doi:10.31989/bchd.v5i3.893

Shao, Y., Chen, Y., Lan, X., Lu, J., Tang, G., Tang, S., Shi ...&, J.. Morin regulates m1/m2 microglial polarization via nf-kb p65 to alleviate vincristine-induced neuropathic pain. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 18, 3143-3156.. 2024; doi:10.2147/dddt.s459757

Sheak, J., Weise-Cross, L., deKay, R., Walker, B., Jernigan, N., & R, T.. Enhanced no-dependent pulmonary vasodilation limits increased vasoconstrictor sensitivity in neonatal

chronic hypoxia. *Ajp Heart and Circulatory Physiology*, 313(4), H828-H838.. 2017; doi:10.1152/ajpheart.00123.2017

Shi, Y., Liu, J., Zhang, R., Zhang, M., Cui, H., Wang, L., Wang ...&, C.. Targeting endothelial eno1 (alpha-enolase) -pi3k-akt-mtor axis alleviates hypoxic pulmonary hypertension. *Hypertension*, 80(5), 1035-1047.. 2023; doi:10.1161/hypertensionaha.122.19857

Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, et al. Chronic treatment with interleukin-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest*. 1996;97(3):769-776. doi:10.1172/JCI118476

Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, Owada MK, Nakaike R, Fukumoto Y, Takayanagi T, Nagao T, Egashira K, Fujishima M, Takeshita A. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium-dependent relaxations in rat mesenteric circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28:703–11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8945685>

Shin, S., Ko, M., Noh, D., Hwang, B., Park, Y., Park, S., Moon ...&, S.. Morin inhibits pdgf-induced proliferation, migration, and invasion of vascular smooth muscle cells via modulating p27kip1, akt, and mmp-9 activities. *General Physiology and Biophysics*, 37(06), 633-645. 2018; doi:10.4149/gpb_2018028

Shin SS, Won SY, Noh DH, Hwang B, Kim WJ, Moon SK. Morin inhibits proliferation, migration, and invasion of bladder cancer EJ cells via modulation of signaling pathways, cell cycle regulators, and transcription factor-mediated MMP-9 expression. *Drug Dev Res*. 2017;78(2):81-90.

Sisto, M., Ribatti, D., & L, S.. Smads-mediate molecular mechanisms in sjögren's syndrome... 2021; doi:10.20944/preprints202103.0444.v1

Sivaramakrishnan, V., Niranjali Devaraj, S., 2009. Morin regulates the expression of NF-kappaB-p65, COX-2 and matrix metalloproteinases in diethylnitrosamine induced rat hepatocellular carcinoma. *Chem. Biol. Interact.* 180, 353–359.

Steinhorn, R. H, Russell, J. A, 3rd &M, F. C. Disruption of cGMP production in pulmonary arteries isolated from fetal lambs with pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 268(4), H1483-H1489.. 1995;

Steven, S., Oelze, M., Brandt, M., Ullmann, E., Kröller-Schön, S., Heeren, T., Daiber ...&, A.. Pentaerythritol tetranitrate in vivo treatment improves oxidative stress and vascular dysfunction by suppression of endothelin-1 signaling in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017(1).. 2017; doi:10.1155/2017/4353462

Taguchi, K., Hida, M., Hasegawa, M., Matsumoto, T., Kobayashi, T., 2016. Dietary polyphenol morin rescues endothelial dysfunction in a diabetic mouse model by activating the Akt/eNOS pathway. *Mol. Nutr. Food Res.* 60, 580–588.

Taguchi, K., Hida, M., Matsumoto, T., Ikeuchi-Takahashi, Y., Onishi, H., Kobayashi, T., 2014. Effect of short-term polyphenol treatment on endothelial dysfunction and thromboxane A2 levels in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biol. Pharm. Bull.* 37, 1056–1061.

Tangney, C.C., Rasmussen, H.E., 2013. Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 15, 324.

Tanoi, C., Suzuki, Y., Shibuya, M., Sugita, K., Masuzawa, K., & A, M.. Mechanism of the enhanced vasoconstrictor responses to endothelin-1 in canine cerebral arteries. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 11(3), 371-379.. 1991; doi:10.1038/jcbfm.1991.77

Tantawy, A., Adly, A., Ismail, E., & A, S.. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 variable number tandem repeat polymorphism in β -thalassemia major. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 26(4), 419-425.. 2015; doi:10.1097/mbc.0000000000000277

Tedesco, M. A, Natale, F., & C, R.. Effects of monotherapy and combination therapy on blood pressure control and target organ damage: a randomized prospective intervention study in a large population of hypertensive patients. *The Journal of Clinical Hypertension*, 8(9), 634-641.. 2006; doi:10.1111/j.1524-6175.2006.05504.x

Tew WY, Tan CS, Asmawi MZ, Yam MF. Underlying mechanism of vasorelaxant effect exerted by 3,5,7,2',4'-pentahydroxyflavone in rats aortic ring. *Eur J Pharmacol*, 880, 2020, 173123.

Umans, J. G, & L, R.. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure. *Annual review of physiology*, 57(1), 771-790.. 1995;

UOEH. Abstracts of the 36th annual meeting of the uoeh association of health sciences. *Journal of UOEH*, 41(1), 63-129.. 2019; doi:10.7888/juoeh.41.63

Veerappan, I., Senthilkumar, S., & P, R.. Morin protects human respiratory cells from pm2.5 induced genotoxicity by mitigating ros and reverting altered mirna expression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(13), 2389.. 2019; doi:10.3390/ijerph16132389

Venkatesan, M., Veeramuthu, L., Liang, F. C, Chen, W. C, Cho, C. J, Chen, C. W, Kuo .&, C. C. Evolution of electrospun nanofibers fluorescent and colorimetric sensors for environmental toxicants, pH, temperature, and cancer cells–A review with insights on applications. *Chemical Engineering Journal*, 397, 125431.. 2020;

Visioli, F., Davalos, A., 2011. Polyphenols and cardiovascular disease: a critical summary of the evidence. *Mini Rev. Med. Chem.* 11, 1186–1190;

Williams, B., MacDonald, T. M, Morant, S. V, Webb, D. R, Sever, P., McInnes, G. T, Brown ...&, M. J. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (pathway-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet*, 386(10008), 2059-2068.. 2015; doi:10.1016/s0140-6736(15)00257-3

Wójciak-Stothard, B., Abdul-Salam, V., Lao, K., Tsang, H., Irwin, D., Lisk, C., Wilkins ...&, M.. Aberrant chloride intracellular channel 4 expression contributes to endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 129(17), 1770-1780.. 2014; doi:10.1161/circulationaha.113.006797

Wolin, M., Gupte, S., Neo, B., Gao, Q., & A, M.. Oxidant-redox regulation of pulmonary vascular responses to hypoxia and nitric oxide-cgmp signaling. *Cardiology in Review*, 18(2), 89-93.. 2010; doi:10.1097/crd.0b013e3181c9f088

Wu, C. C, Chen, S. J, & Y, M. H. Attenuation of endothelium-dependent relaxation in mesenteric artery during noise-induced hypertension. *Journal of Biomedical Science*, 1, 49-53.. 1993;

Wu CC, Chen SJ, Yen MH. Different responses to acetylcholine in the presence of nitric oxide inhibitor in rat aortae and mesenteric arteries. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20:405–12.

Xia, F., Zhou, J., Yang, Y., Li, D., & W, B.. Integrating scrna-seq and bulk rna-seq to explore the differentiation mechanism of human nail stem cells mediated by onychofibroblasts. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12.. 2024;

Xiao, P., CHEN, K., & Z, Y.. Correlation between serum homocysteine level and cystatin c elevation in patients with h-type hypertension. *Medical Research*, 44-51.. 2022; doi:10.6913/mrhk.040207

Yan, S., Resta, T., & J, N.. Vasoconstrictor mechanisms in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension: role of oxidant signaling. *Antioxidants*, 9(10), 999.. 2020;

Yang, Q., Zhang, Y., Qu, X., Wu, F., Li, X., Ren, M., Chen ...&, D.. Genome-wide analysis of udp-glycosyltransferases family and identification of ugt genes involved in abiotic stress and flavonol biosynthesis in *nicotiana tabacum*. *BMC Plant Biology*, 23(1).. 2023; doi:10.1186/s12870-023-04208-9

Yang, Y., Ye, Z., Su, Y., Zhao, Q., Li, X., & O, D.. Deep learning for in vitro prediction of pharmaceutical formulations. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(1), 177-185.. 2019;

Yao, D., Cui, H., Zhou, S., & G, L.. Morin inhibited lung cancer cells viability, growth, and migration by suppressing mir-135b and inducing its target ccng2. *Tumor Biology*, 39(10), 101042831771244.. 2017; doi:10.1177/1010428317712443

Yu, J., Qi, H., Zhang, H., Zhao, Z., & N, Z.. Morin inhibits dox-induced vascular inflammation by regulating pten/akt/nf-kb pathway. *Inflammation*, 45(6), 2406-2418.. 2022;

Yu, Z., Fong, W., & C, C.. The dual actions of Morin (3,5,7,2',4'-pentahydroxyflavone) as a hypouricemic agent: uricosuric effect and xanthine oxidase inhibitory activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316(1), 169-175.. 2006;

Zafar, R., Ullah, H., Zahoor, M., & S, A.. Isolation of bioactive compounds from *bergenia ciliata* (haw.) sternb rhizome and their antioxidant and anticholinesterase activities. *BMC*

Complementary and Alternative Medicine, 19(1).. 2019; doi:10.1186/s12906-019-2679-1

Zeng, N., Tong, B., Zhang, X., Dou, Y., Wu, X., Xia, Y., Wei ...&, Z.. Antiarthritis effect of Morin is associated with inhibition of synovial angiogenesis. *Drug Development Research*, 76(8), 463-473.. 2015;

Zhang, D., Du, M., Wei, Y., Wang, C., & S, L.. A review on the structure-activity relationship of dietary flavonoids for protecting vascular endothelial function: current understanding and future issues. *Journal of Food Biochemistry*, 42(5), e12557.. 2018;

Zhang, J., Xu, C., Tang, X., Shi-min, S., Liu, S., Yang, L., Liu ...&, B.. Endothelium-specific sirt7 targeting ameliorates pulmonary hypertension through krüppel-like factor 4 deacetylation. *Cardiovascular Research*, 120(4), 403-416.. 2024;

Zhang X, Mao A, Xiao W, Zhang P, Hana X, Zhou T, Chena Y, Jina J, Ma X. Morin induces endothelium-dependent relaxation by activating TRPV4 channels in rat mesenteric arteries. *Eur J Pharmacol*, 859, 2019, 172561.

Zhang, Z.T., Cao, X.B., Xiong, N., Wang, H.C., Huang, J.S., Sun, S.G., Wang, T., 2010. Morin exerts neuroprotective actions in Parkinson disease models in vitro and in vivo. *Acta Pharmacol. Sin.* 31, 900–906.

Zhang, Z., Cao, X., Xiong, N., Wang, H., Huang, J., Sun, S., Wang ...&, T.. Morin exerts neuroprotective actions in parkinson disease models in vitro and in vivo. *Acta Pharmacologica Sinica*, 31(8), 900-906.. 2010;

Zhu, C., Zhang, W., Zhou, G., Xu, X., Kang, Z., & Y, Y.. Isolation and identification of antioxidant peptides from jinhua ham. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(6), 1265-1271.. 2013; doi:10.1021/jf3044764

Zygmunt, P. M, Ryman, T., & H, E. D. Regional differences in endothelium-dependent relaxation in the rat: contribution of nitric oxide and nitric oxide-independent mechanisms. *Acta Physiologica Scandinavica*, 155(3), 257-266.. 1995; doi:10.1111/j.1748-1716.1995.tb09972.x

Choi R, Narayanan R, Jandu S, ve ark. Optimization of resting tension for wire myography in male rat pulmonary arteries. *Physiol Rep*. 2024;12(1):e15911. doi:10.14814/phy2.15911<https://doi.org/10.14814/phy2.15911>



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ayşegül Zeynep	Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti
Soyadı	MİRZA	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Sarayönü Anadolu Lisesi (İngilizce Hazırlık + 3yıl), Konya/ Sarayönü	
Lisans	Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Konya	

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl:yıl)
Biyokimya Stajyeri	Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Biyokimya Laboratuvarı, Konya, Konya	
Kimyager (Stajyer)	Betek Boya ve Kimya Sanayi (FİLLİ BOYA), Kocaeli/ Gebze (GOSB)	
Yetkili Sınıflandırıcı (Şube Laboratuvar Sorumlusu)	(KTB) Konya Ticaret Borsası - (KLD)Konya Laboratuvar ve Depoculuk Tarım Gıda Enerji A.Ş., KONYA/Karatay	

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	2021 Yükseköğretim Kurumları Yabancı Dil Sınavı/2 (YÖKDİL)	

Yayınlar ve Bildiriler:

1) Kitap Bölümü

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları IV, Editör: Ali Kemal KADİROĞLU
Bölüm 29, Sitokrom P450 Polimorfizmleri ve İlaç Metabolizması

Arş. Gör. Ayşegül Zeynep MİRZA

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Abd.

ORCID ID: 0000-0002-2461-829X