

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU

**DENEYSEL HİPERTANSİYON OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA LİKOPENİN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Nihayet KANDEMİR

Referans no: 10136463

EDİRNE – 2018

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU

**DENEYSEL HİPERTANSİYON OLUŞTURULAN
SIÇANLARDA LİKOPENİN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Nihayet KANDEMİR

Destekleyen Kurum : TÜBAP 2017/36

EDİRNE – 2018

Tez No:


T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Nihayet KANDEMİR tarafından tez başlığı “**Deneysel Hipertansiyon Oluşturulan Siçanlarda Likopenin Etkilerinin Araştırılması**” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı **21/06/2018** tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “**Yüksek Lisans Tezi**” olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR
JÜRİ BAŞKANI


Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU
ÜYE


Dr. Öğr. Üyesi Mukaddes PALA
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Tammam SİPAHİ
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleŐtirdiĐim yüksek lisans eğitimim süresince bana emek veren ve yönlendiren tez danıŐman hocam sayın Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU baŐta olmak üzere sayın Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR'a, Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'e, Yrd. Doç. Dr. Oktay KAYA'ya, ve Doç. Dr. Ebru TAŐTEKİN'e, çalıŐmamızı destekleyen Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (TÜBAP)'ne, ekip arkadaŐlarım ve tüm Anabilim Dalı çalıŐanlarına teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
HİPERTANSİYON	3
DENEYSEL HİPERTANSİYON MODELLERİ	11
NİTRİK OKSİT.....	14
OKSİDATİF STRES.....	16
ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	17
LİKOPEN	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR	38
TARTIŞMA	68
SONUÇLAR	75
ÖZET	77
SUMMARY	79
KAYNAKLAR	81
TABLolar LİSTESİ.....	98
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	99
ÖZGEÇMİŞ	102
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin converting enzyme (Anjiyotensin dönüştürücü enzim)
ADH	: Antidiüretik hormon
ALT	: Alanin aminotransferaz
Ang I	: Anjiyotensin I
Ang II	: Anjiyotensin II
AT1	: Anjiyotensin 2 tip 1 reseptör
AT2	: Anjiyotensin 2 tip 2 reseptör
AST	: Aspartat aminotransferaz
BMPR II	: Kemik morfogenetik protein reseptör tip2
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DOCA	: 11-deoksikortikosteron asetat
GSH	: Glutathione (Glutatyon)
LDL	: Low density lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
L-NNA	: NG-nitro-L-arjinin
L-NAME	: NG-nitro-L-arjinin metil ester
L-NMMA	: N ω -monometil-L-arjinin,
L-NIO	: N-iminoetil-L-ornitin
MDA	: malondialdehit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
ONOO⁻	: Peroksinitrit

RAAS : Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RNS : Reaktif nitrojen türleri
ROS : Reaktif oksijen türleri
SKB : Sistolik kan basıncı
TBA : Tiyobarbitürik asit

GİRİŞ VE AMAÇ

Kan basıncı, damar içerisindeki kanın damar çeperine uyguladığı basıncıdır. Kan basıncının düzenlenmesinde kardiyovasküler, renal, endokrin sistemler ve sinir sistemi rol oynamaktadır. Kan basıncının uzun zaman yüksek seyretmesi zaman içerisinde organ hasarına neden olmakta, kalbe, böbreklere, göze ve kan damarlarına zarar verebilmektedir. Kan basıncının normal değerlerinden yüksek olması ise kronik bir durum olan hipertansiyona neden olmaktadır. Hipertansiyon, ciddi komplikasyonlara neden olması ve toplumda sık görülmesi nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kan basıncı periferik ve merkezi nöral mekanizmalar ile birlikte vasküler faktörler, kısa ve uzun vadeli kontroller olmak üzere birçok parametrenin birlikte çalışmasıyla düzenlenmektedir. Sıvı-elektrolit dengesinin ve kan basıncının kontrolünde böbreğin önemli bir rolü vardır. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu vücutta su ve sodyum tutulmasına, renin anjiyotensin aldosteron sisteminde dengesizliklere yol açmakta ve bu da hipertansiyona sebep olmaktadır (1, 2).

Aldosteron adrenal korteksten salgılanan önemli bir mineralokortikoiddir, sodyum ve su emilimini artırarak sistemik kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. İnsanlarda bu hormonun aşırı salınımı hipertansiyona, konjestif kalp yetmezliğine ve fibrozise neden olmaktadır. Antidiüretik hormon (ADH), arkahipofiz bezinden salgılanan, böbrek distal tübül ve toplayıcı kanallarda sodyum geri emiliminin düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur. ADH'ın yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle serumdaki konsantrasyonu sabit değildir. Kopeptin arka hipofiz bezinden ADH ile birlikte salınan ve ADH'ın serum konsantrasyonunun

belirlenmesinde önemli rol oynayan bir biyobelirteçtir (3-6). Hipertansiyon araştırmalarında sıçan modelleri çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu araştırmalarda en çok tercih edilen model nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonu ile oluşturulan modeldir. Nitrik oksit (NO), endotelyal NOS (eNOS) tarafından L-arjininden sentezlenir ve damar basıncının azalmasını sağlayarak kan basıncının düzenlenmesinde aracılık eder. NOS enziminin kronik olarak inhibe edilmesiyle vasküler direncin arttığı ve sistemik hipertansiyon oluştuğu bildirilmektedir. Sıçanlarda hipertansiyon geliştirmek için NG-nitro-L-Arjinin (L-NNA) ve NG-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) gibi NOS aktivitesini inhibe eden ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır (7-9).

Likopenin α ve β karotenden daha güçlü bir antioksidan olduğu, retinol, α - tokoferol ve karotenoidlerin yaptığı gibi oksijen radikallerini yok ederek antioksidan özelliği gösterdiği, sebze ve meyvelerde doğal olarak bulunduğu rapor edilmektedir. Likopenin oksidatif hasarlarda, doku iyileşmesi ve korunmasına katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (10-12) Domates ve domates ürünleri ile vücuda alınan likopenin, işlenmiş domates ürünlerinde, çiğ domatese göre biyoyararlanımının daha yüksek olduğu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Likopenin hem prostat kanseri insidansını, kardiyovasküler hastalık risklerini hem de mide, kolon, göğüs ve serviks kanseri risklerini azalttığı bildirilmektedir, hipertansiyon üzerindeki etkilerini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır (13). Çalışmamızda L-NAME ile oluşturulan deneysel hipertansiyon modelinde, likopen tedavisinin kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve böbrek hasarı üzerinde tedavi edici etkileri ile antidiüretik hormonun bir belirteci olan kopeptin, anjiyotensin 2 ve aldosteron düzeyleri üzerindeki olası etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

HİPERTANSİYON

Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırılması

Hipertansiyon, dünya çapında yetişkin nüfusunun yaklaşık %25'ini etkileyen ve prevalansının 2025 yılına kadar %60 oranında artacağı tahmin edilen önemli bir halk sağlığı problemidir (14, 15). Kan basıncı, kanın damar çeperine uygulamış olduğu basınç olup, periferik arteriyel direnç ve kardiyak atım çarpımı olarak tanımlanır. Kan basıncının normal sınırların üzerinde seyretmesi ya da kalp, beyin, böbrek ve göz gibi hedef organlarda hasar riskini artıracak şekilde yükselmesine ise hipertansiyon denir (1, 16). Kan basıncı genellikle sistolik ve diyastolik basınç olmak üzere iki bileşenden oluşur. Sistolik basınç; kanın kalp kasıldığı anda damar çeperine uyguladığı basınçtır, yaşla birlikte artış gösterir. Diyastolik basınç ise, bir sonraki kasılmadan önce gevşeme esnasındaki basınçtır (17). İnsanlarda optimal değerler SKB/DKB için 120/80 mm Hg kabul edilmesine rağmen normal değerler 130/85 mm Hg'dır. Erişkinlerde kan basıncı değerlerinin sınıflandırılması için ESH-ESC (European Society of Hypertension - European Society of Cardiology: ESH-ESC)'nin 2013 yılında yayınladığı klavuzlar yaygın olarak kullanılmaktadır (18).

Sistemik hipertansiyon birçok mekanizmanın neden olduğu heterojen bir hastalıktır. Bununla birlikte kan basıncı yüksekliği temelde primer ve sekonder hipertansiyon olarak ikiye ayrılır. Hipertansiyon olgularının yaklaşık %95'i primer,

geriye kalan kısmı ise nedeni bilinen sekonder (ikincil) hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Sekonder hipertansiyon nedenleri arasında kronik böbrek yetersizliği büyük önem taşımaktadır (19).

Tablo 1. Güncel Avrupa Hipertansiyon Derneği-ESC kılavuzu'na göre hipertansiyon sınıflaması (19).

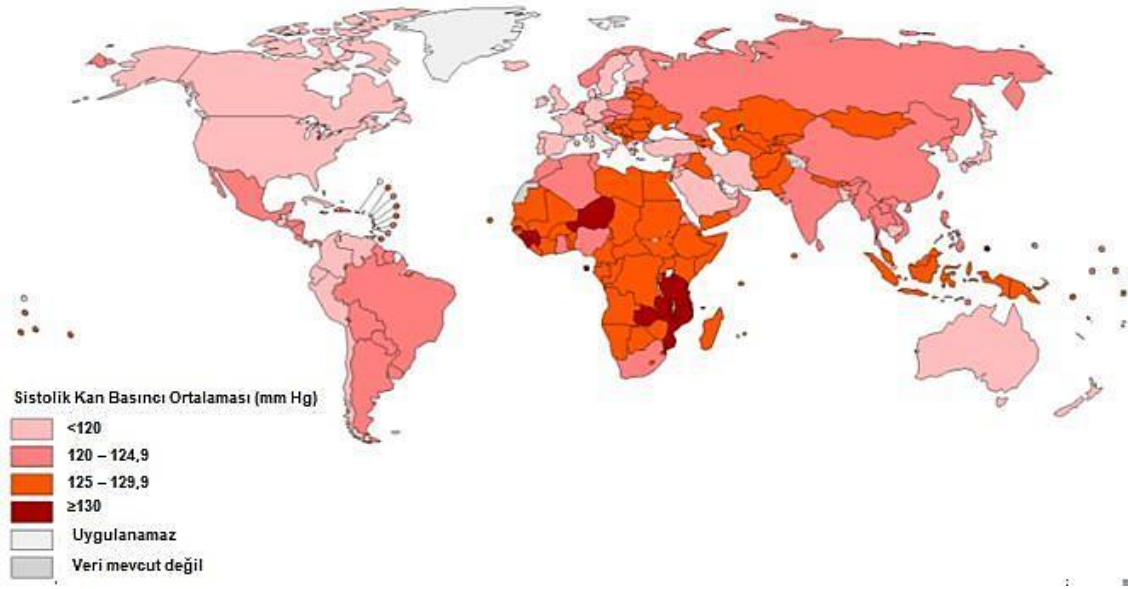
	Sistolik (mm Hg)	Diyastolik (mm Hg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Yüksek Normal	130-139	85-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	160-179	100-109
Evre 3 Hipertansiyon	≥ 180	≥ 110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥ 140	< 90

Hipertansiyonun Epidemiyolojisi

Hipertansiyonun kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olduğu, topluma ağır ekonomik yük oluşturduğu düşünülmektedir. Dünyada yaygınlığının yüksek olması, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin neredeyse yarısını oluşturması sebebiyle halk sağlığı için büyük bir sorundur. 2010 yılında yapılan bir araştırmaya göre Çin'deki ölümlerin yaklaşık 2 milyonu hipertansiyon kaynaklıdır, bu da toplam mortalitenin %25'ini kapsamaktadır (20). Nanyang ve arkadaşlarının 2013 yılında 35-49 yaş aralığındaki bireylerde yaptıkları çalışmada, hipertansiyon prevalansının düşük gelirli ülkelerde (Azerbaycan, Bangladeş, Ukrayna vs.) ortalama %20.7, orta gelirli ülkelerde (Mısır, Tayland, Türkiye vs.) %15.71 ve yüksek gelirli ülkelerde (İngiltere, Almanya, Japonya vs.) %18.72 olduğu tespit edilmiştir (21).

Hipertansiyon ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2012 yılı verilerine bakıldığında, 15 yaş ve üzeri bireylerde %13.2 oranıyla ilk sırada yer almaktadır (22). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise 2003-2004 yılları arasında Türkiye'de 7 bölge ve 26 ilde, 18 yaş üzeri 4910 kişi ile yapılmış olup, hipertansiyon prevalansı %31.8 bulunmuştur. Bu çalışmada hipertansiyon prevalansı kadınlarda %36.1, erkeklerde %27.7 olarak belirlenmiştir. Hipertansif bireylerin %40,7'si hastalıklarının

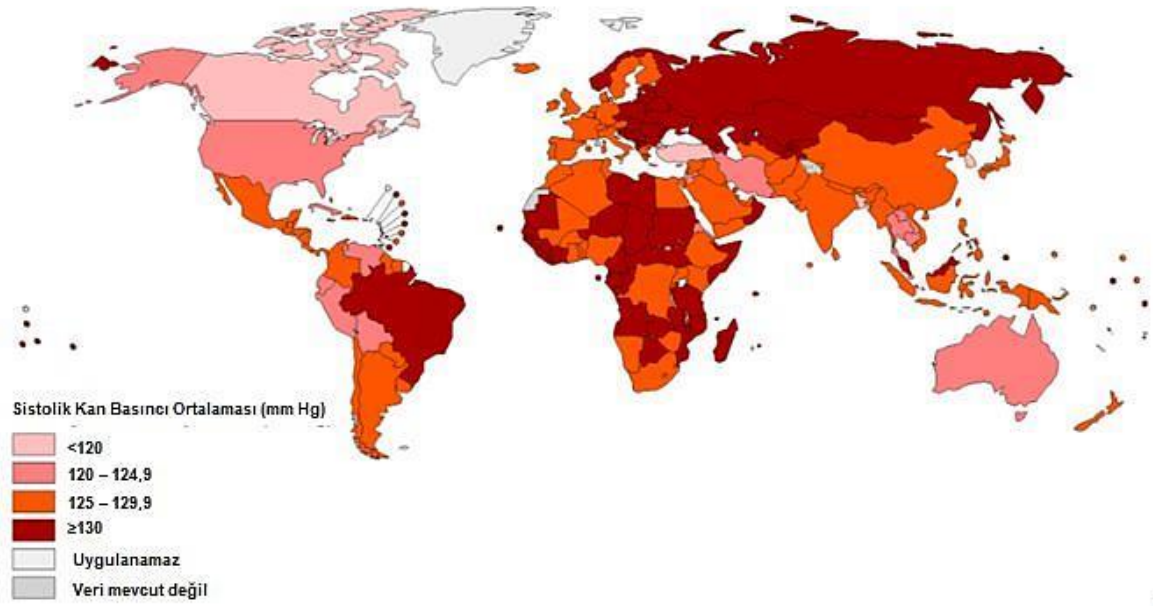
farkındayken, hastaların sadece %31,1'inin anti-hipertansif tedavi gördüğü, tedavi görenlerin ise sadece %20,7'sinde kan basıncının kontrol altında olduğu tespit edilmiştir (23). Dünya genelinde sistolik kan basıncı değişiklikleri ülkelere göre şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. 2014 yılı dünya çapında 18 yaş ve üzeri kadınlarda sistolik kan basıncı ortalaması (24).

Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Hipertansiyon en erken kaydedilen tıbbi durumlardan biridir; modern tarihin gidişatını şekillendiren ve miyokard enfarktüsü, inme ve kalp yetmezliği gibi meydana getirdiği hastalıklar nedeniyle de önde gelen küresel ölüm nedenidir. Yapılan araştırmalara rağmen, hipertansiyonun etiyolojisi hala belirsizdir; ancak vakaların yaklaşık %5'inin tanımlanabilir bir nedeni vardır. Kişinin kan basıncı, kalp ve kan damarlarının karmaşık etkileşimine bağlıdır ve bu ilişkinin anlaşılması, hipertansiyonun patofizyolojisini anlamak için yeterlidir (25). Arteriyel kan basıncının temel belirleyicileri fiziksel ve fizyolojik etkenler olarak ikiye ayrılır. Fiziksel etkenler kanın akışkanlığının mekanik özellikleri ile ilişkilirken, fizyolojik etkenler canlı bireylerin kardiyovasküler sistemlerinin nitelikleriyle ilişkilidir. Arteriyel sistem statik, elastik bir sistem olduğu için temel kabul edilen fizyolojik faktörler, kardiyak debi (kalp hızı × atım hacmine eşittir) ve periferik dirençtir (26). Kardiyak debi ve periferik direnç



Şekil 2. 2014 yılı dünya çapında 18 yaş ve üzeri erkeklerde sistolik kan basıncı ortalaması (24).

arasındaki dengesizlik yüksek kan basıncı tablosuna yol açmaktadır (27). Hipertansiyon hastalarında, periferik damar direnci artarak etkisini tüm damar yataklarında gösterir. Kalp hızı yükselmiştir, ancak kardiyak indeks ve atım hacmi normal ya da düşüktür (25).

Hipertansiyon tek başına bir hastalık değil, birçok nedeni olabilen bir sendromdur. Pek çok durumda nedeni bulunamaz ve primer (esansiyel) hipertansiyon adı altında toplanır (28). Hipertansiyon görülme oranı yaşa bağlı olarak artmakta; obezite, besin alımı, fiziksel aktivite ve diyabet gibi faktörlerle de ilişkili olduğu öne sürülmektedir (29).

Genetik Hipertansiyonda Başlıca Rol Oynayan Faktörler

Kan basıncının genetik geçişli olup olmadığı aile çalışmalarıyla belirlenmektedir. Bu çalışmaların en değerli olanları tek yumurta ikizleri ve evlat edinilen çocuklardan elde edilmektedir. Evlat edinilen çocuklar çevresel etkiyi, tek yumurta ikizleri ise genetik etkiyi araştırmak için uygun denekleri oluşturmaktadırlar. Yapılan bu araştırmalar bazı genetik anormalliklerin hastalığın patogenezinde rolü olduğunu göstermektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ebeveynlerden biri hipertansif ise, çocuklarında görülme olasılığı iki kat artmakta, evlat edinilen çocuklarda ise olguların %20-30'unda genetik yatkınlık olduğu belirlenmiştir (30).

Ailesel hipertansiyon hastalarında, üzerinde en çok çalışılan genlerden biri, transforming growth faktör reseptör ailesinden olan “bone morphogenetic protein receptor type II” (BMPR II)’dir. Bu gende mutasyonlar ailesel hipertansiyon hastalarının %70’inde görülmektedir. Bone morphogenetic proteinlerin işlevi kemik ve kıkırdak doku büyümesinin kontrolüdür (31). Bu genlere ek olarak anjiyotensinojen geni, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) geni, kromogranin A gen mutasyonları, sodyum kanallarında meydana gelen mutasyonlar ve α -adducin geni gibi birçok gendeki polimorfizmlerin hipertansiyonda rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (32, 33).

İnsanlarda hipertansiyon ile ilişkili olabilecek diğer fizyopatolojik durumlar tablo 2’de verilmiştir. Boğmaca toksini duyarlı G proteini geninde mutasyon ve 8 nolu kromozomda olası mutasyon, lipoprotein lipaz geninin komşuluğunda olası bir lokus özellikle sistolik kan basıncı ile ilişkili gözükmemektedir (34).

Hipertansiyonun monogenik ve poligenik formları bulunmaktadır. monogenik formların ortaya çıkmasından sorumlu olan nokta mutasyonlar, kan basıncını düzenleyen sistem genlerinde meydana geldiğinde hipertansiyona neden olmaktadır, bu form nadir görülmektedir. Polimorfik formların ortaya çıkmasında çok sayıda gen bulunmaktadır. Görülme sıklığı çok daha fazla olduğu düşünülen poligenik formda, birçok sorun grubu aynı hastada görülebilmektedir. Bunlar, tuza duyarlı hipertansiyon, idrarda artan kortizol, eritrosit membranındaki iyon transport bozuklukları, barorefleks duyarlılığı, aşırı sempatik sinir sistemi aktivasyonu, renin anjiyotensin sistem bozuklukları gibi birçok değişik sorun olarak sıralanabilmektedir (35, 36).

Çevresel Faktörler

Beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve alkol tüketimi de dahil olmak üzere çeşitli çevresel koşullar kan basıncını etkilemektedir. Birçok gıda hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir (37, 38). Aşırı kilolu hipertansiyonlu olan hastalarda beslenme bozuklukları, sodyumu fazla, potasyum, kalsiyum, magnezyum, protein (özellikle sebzelerden), lif ve balık yağlarını yetersiz tüketmeleri sonucu kaynaklandığı söylenebilir. Epidemiyolojik çalışmaların birçoğu, vücut kütle indeksi ile kan basıncı arasında doğrudan ilişki olduğunu kanıtlamışlardır (39-42).

Tablo 2. Genetik hipertansiyon sebepleri (43).

Kalıtsal Hastalık	Patogenez
Aldosteronizm	Aldosteron artar
Adrenal Hiperplazi IV	11-beta hidroksilaz eksikliği
Adrenal Hiperplazi V	17-alfa hidroksilaz eksikliği
Alport sendromu	Renal yetmezlik
Amiloidoz tip VIII	Nefropati
Bartter Sendromu	Hiperaldosteronizm
Fabry hastalığı	Renal arterioler stenoz
Liddle sendromu	Epitelial sodyum kanal bozukluğu
Ailesel feokromasitoma Polikistik	Katekolamin artar
Böbrek hastalığı	Renin artışı, renal yetmezlik
Psödohipoaldosteronizm	Aldosteron reseptör eksikliği
Paragangliyoma	Katekolamin artar
Arteriyel fibromusküler displazi	Renal arter stenozu, renin artar

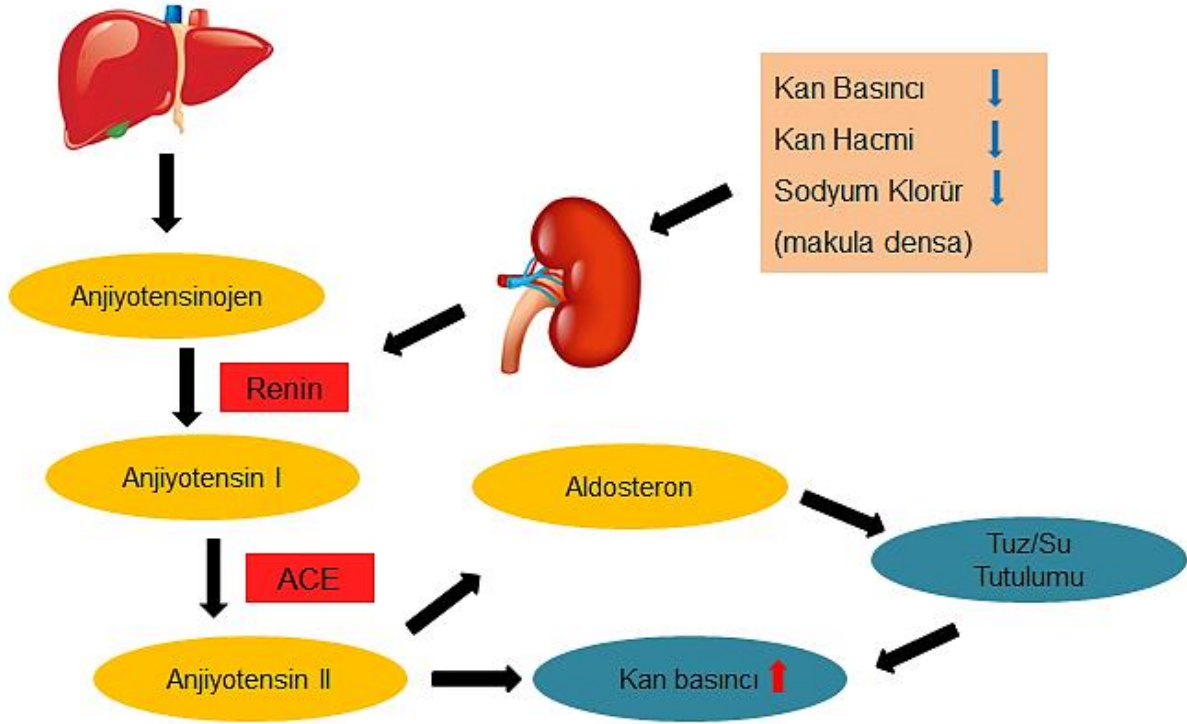
Fiziksel aktivite ile kan basıncı arasında ters bir ilişki vardır, kademeli egzersiz testleri ile objektif olarak ölçülen fiziksel uygunluk, yaşla birlikte kan basıncının yükselmesine engel olarak hipertansiyon gelişimini önlemektedir. Yaşları 20-90 arasında değişen erkeklerde yapılan bir kohort çalışmada, denekler 3-28 yıl arasında takip edilmiş, daha yüksek fiziksel aktivite ile sistolik kan basıncında düşüş ve hipertansiyon gelişme süresinde ertelenme gözlemlenmiştir (44).

HİPERTANSİYON GELİŞİMİNDE BÖBREKLERİN ROLÜ

Renin- Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi (RAAS) kan basıncını düzenleyen mekanizmalardan biridir. RAAS, sodyum-su dengesi ve periferik kan damarlarındaki vasküler direnç üzerindeki etkileri ile, kan basıncını düzenleyerek hemodinamik dengeyi sağlamaktadır. RAAS'ın devreye girebilmesi için, kan kaybı ya da dehidrasyon, ventriküllerin zayıf pompalama yapması gibi kan hacminde azalmaya neden olabilecek değişikliklerin meydana gelmesi gerekmektedir (45, 46). Renin protein yapısında bir enzimdir, arter basıncı düştüğünde böbreklerden salgılanmaktadır.

Renin daha sonra pek çok yolla arter basıncının artmasına neden olmakta ve başlangıçtaki basınç düşüklüğünün düzeltilmesine yardımcı olmaktadır (Şekil 3) (47).



Şekil 3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin hemodinamik kontrol mekanizması Clin Sci 2017'den uyarlanmıştır (47).

Reninin inaktif formu olan prorenin böbreklerin jukstaglomerüler hücrelerinden sentezlenmekte ve burada depo edilmektedir. Bu hücreler, glomerüllerin hemen proksimalindeki aferent arteriyollerin duvarında bulunan farklılaşmış düz kas hücreleridir. Arter basıncı düştüğünde, Jukstaglomerüler hücrelerden birçok prorenin molekülü parçalanmakta, renin olarak salınmaktadır. Renin önce böbrek, sonrasında sistemik dolaşıma geçmektedir. Bu enzim anjiyotensinojeni, anjiyotensin I (Ang I)'e dönüştürmektedir, bu reaksiyon 30-60 dk arasında renin dolaşımında kaldığı süre boyunca devam etmektedir. Ang I hafif düzeyde vazokonstriktör olmasından dolayı tek başına etkili değildir. Ang I, oluşumundan birkaç saniye sonra iki amino asidini kaybederek anjiyotensin II (Ang II) 'ye dönüşür, bu durum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından katalizlenmektedir. Bu reaksiyon büyük oranda kanın akciğerlerden geçtiği sırada buradaki damar endotellerinden salınan ACE ile olmaktadır (48). Ang II'nin iki tip reseptörü vardır bunlar; AT1 ve AT2'dir. Ang II'nin

etkilerinin çoğu AT1 üzerinden gerçekleşmektedir. Bunlar, periferik damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron sentez ve salgılanması, renal tübüllerden sodyum geri emiliminin sempatik sinir sistem tarafından aktivasyonu ve antidiüretik hormon (ADH) salınımının uyarılmasıdır (49). Bu sistemdeki bir veya daha fazla efektörün bozulması kan basıncı kontrolünde olumsuzluklara ve genellikle hipertansiyona neden olmaktadır (50).

Poiseuille yasasına göre kan hacmi, damar genişliği ve kalbin pompalama fonksiyonu, fizyolojik karşılıklı etkileşim ile çalışmaktadır. Bu 3 parametre fizyolojik olarak dengede olduğu sürece, kardiyovasküler sistem iç dengede kalmaktadır (51). RAAS'ın anahtar hormonu Ang II, damar genişliğinin düzenlenmesi ve sodyum/su geri emiliminde başrolü oynamaktadır. Ang II'nin görevleri sıralandığında; ilk olarak vasküler düz kas hücrelerini uyararak arteriyelleri daraltarak, dolaylı olarak, santral sempatik uyarıyla norepinefrin aracılı vazokonstriksiyonu ve periferik norepinefrin salınımına yardımcı olmaktadır. Proksimal tübülde, epitelyal hücrelerin luminal ve basolateral membranlarından sodyum geçişine yardımcı olmaktadır. Ang II zona glomerulozadaki adrenal kortikal hücrelerden aldosteron salınımını uyarmaktadır. Aldosteron toplayıcı kanalın başlangıç kısmında ve geç distal tübüldeki sodyum geri emilimine aracılık etmektedir. Ayrıca Ang II, susamayı ve antidiüretik hormon (ADH) salınımını uyarmaktadır. Son olarak, AT1 reseptör aracılığıyla jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımına negatif geri bildirimine etki ederek, sekresyonu engellemektedir (51, 52).

Antidiüretik Hormon

Vazopressin olarak da bilinen antidiüretik hormon, su ve elektrolit homeostazisi için önemlidir. ADH reseptörleri hücre içi sinyal yollarına göre V1 ve V2 olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Antidiüretik etkileri distal tübülde bulunan V2 reseptörleri ile olmaktadır (53-56). Toplayıcı kanal ve tübüllerdeki ana hücrelerde V2 reseptör aracılı aquaporin 2 (AQ2) aktivasyonu ile su geri emiliminin uyarılması, antidiüretik mekanizmanın anahtar rolünü göstermektedir (57).

ADH, hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerden, plazma ozmolaritesine bağlı olarak sentezlenmektedir. Normal koşullarda plazma ADH'ı insanlarda 0.5-5 pg/ml'lik bir konsantrasyonda bulunmaktadır, bu miktar böbrekte önemli ölçüde su geri emilimini sürdürmek için yeterli olmaktadır. Yapılan çalışmalar

10 pg/ml ve daha yüksek plazma ADH konsantrasyonlarının, vasküler düz kas hücrelerinde bulunan V1 reseptör aracılığıyla vasokonstrüksiyona neden olabildiğini göstermektedir. Yüksek sodyumlu diyetle beslenen sıçanlarda yapılan çalışmalar ise plazma ADH seviyesinin 2-3 kat artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde ADH seviyeleri, tuz kaynaklı hipertansiyonun diğer hayvan modellerinde de yüksek bulunmuştur (58-61).

DENEYSEL HİPERTANSİYON MODELLERİ

Hipertansiyonun patofizyolojisinde birçok etkenin yer alması hipertansiyon araştırmalarında farklı deneysel hayvan modellerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Deneysel hayvan modellerinde hipertansiyon gelişimi insandakine göre farklı patojenez ve karakteristik özellikler gösterebilmektedir. Bu sebeple, deneysel hayvan çalışmalarından elde edilecek bulguları kliniğe uyarlayabilmek için uygun deney hayvanı modelini seçmek önemlidir. Hipertansiyon modelinde kullanılacak olan ideal deney hayvanının, kardiyovasküler sistem yapısı ve anatomisi ile birlikte hemodinamik ve fizyolojik özellikleri açısından insaninkine benzer özellikler göstermesi gerekmektedir. Seçilecek olan deney modeli, insanda görülen hipertansiyonun karakteristik özelliklerini ve komplikasyonlarını göstermekle birlikte, kronik stabil hipertansiyon çalışmalarına izin vermeli, hipertansiyonla ilgili hemodinamik ve biyokimyasal parametrelerin ölçümüne olanak sağlamalıdır (62-66).

Genel olarak hipertansiyon oluşturmak için ideal deneysel hayvan modeli aşağıdaki kriterleri taşımalıdır:

- Küçük hayvanlarda uygulanabilir olmalı,
- Uygulanan ilacın olası antihipertansif etkilerini değerlendirmek için uygun olmalı,
- Uygulama kolay ve tekrarlanabilir olmalı,
- İnsanlarda gözlenen hipertansiyon türleriyle karşılaştırılabilir olmalıdır (66).

Renovasküler Hipertansiyon Modeli

En yaygın olarak kullanılan deneysel hipertansiyon modelidir. Bu modelde renin anjiyotensin aldosteron sistemi önemli rol oynamaktadır. Goldblatt Yöntemi de denen bu yöntemde renal arterler daraltılarak hipertansiyon oluşması sağlanmaktadır. Goldblatt yöntemi,

- 2K-1C modeli (2-böbrek, 1-klip),
- 1K-1C modeli (1-böbrek, 1-klip),
- 2K-2C modeli (2-böbrek, 2-klip) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (67, 68).

Renal Parenkimal Hipertansiyon Modeli

Köpek, tavşan ve sıçanlara uygulanan bu hipertansiyon modeli Page ve Grollman hipertansiyon modeli olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Page hipertansiyon modelinde böbrek dokusunun etrafı selofan bir madde ile sarılmaktadır. Renal hilus etrafı ipek bir suture ile gevşek bir şekilde bağlanmaktadır. Birkaç gün sonra böbrek etrafında oluşan doku reaksiyonu fibrokollajen yapıda bir kabuk oluşturmaktadır. Bu kabuk renal parenkimaya basınç uygulayarak renal vasküler basınçta azalma meydana getirmektedir. Böylelikle periferik damar direncinde artış ve bunun sonucunda da kan basıncında yükselmeye neden olmaktadır (69, 70). Grollman modelinde de, benzer şekilde böbrek dokusu etrafı bir madde ile sarılarak oluşturulmaktadır (71).

Aort Koarktasyonu İle Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

Aorta baskı yapılarak renal kan akımı azaltılabilmektedir. Koarktasyon, renal arter ile süperiyor mezenterik arter arasında veya sağ arter üzerinden ve sol arterin altındaki koarktasyon bölgesinden uygulanabilmektedir. Sistolik basınçtaki artış 2K-1C modeliyle benzerlik göstermektedir, fakat bu modeli oluşturmak için tek böbrek için nefrektomi de yapılması gereklidir (69, 72, 73).

Diyet İle Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

Uzun süreli ve aşırı miktarlarda tuz, şeker ya da yağlı besinleri içeren diyetle beslenme durumlarında hipertansiyon gelişebildiği gösteren çalışmalar mevcuttur (74-76).

Mineralokortikoid İle Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

Endokrin kaynaklı bu yöntemde sıçanlara, aldosteronun öncül molekülü olan 11-deoksikortikosteron asetat (DOCA)'ın günlük enjeksiyonlarıyla oluşturulan bu yöntem, şiddetli hipertansiyon ve hipertrofi gelişmesi nedeniyle uzun süreli çalışmalar

için uygun değildir. DOCA tuzu, su ve tuz geri emilimini arttırmaktadır. Böylelikle plazma hacmi artmakta ve kan basıncı yükselmektedir. DOCA aynı zamanda vazopressin salınımının artmasına neden olmaktadır (77-79).

Glukokortikoidler İle Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

Bu modelde hipertansiyon oluşturmak için deneklere fazla miktarda glukokortikoid verilir. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu ile hipertansiyon oluşur, fakat mineralokortikoidler kadar şiddetli bir model değildir (80, 81).

Nörojenik Hipertansiyon Modelleri

Bu model psikojenik ve sinoaortik baroreseptörlerin denervasyonu ile oluşturulan hipertansiyon olmak üzere iki başlığa ayrılmaktadır. Psikojenik modelde, denekler sürekli ya da kısa aralıklarla strese maruz bırakılmaktadır. Genellikle bu modelde borderline sıçanlar kullanılmaktadır. Günlük 20 ya da 120 dakikalık oluşturulan iki haftalık periyotlar sonucu hipertansiyonun geliştiği görülmektedir (82). Sinoaortik baroreseptör denervasyonu ile oluşturulan modelde ise, karotid sinüs baroreseptörlerinin tam anlamıyla denervasyonu söz konusudur. Bunun için çift taraflı vagotomi ve sonrasında %5 fenol ve alkol uygulaması yapılmaktadır. Böylelikle kan basıncı aniden artmış olacaktır. Artan kan basıncı iki gün içinde eski haline döneceği için bu model akut hipertansiyon modeli olarak kullanılmaktadır (83).

Anjiyotensin 2 İle Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin bir ürünü olan anjiyotensin 2'nin belirli periyotlarla deneklere verilmesiyle oluşturulan modeldir. Anjiyotensin 2, güçlü bir vazokonstriktördür. Damar düz kas proliferasyonunu uyarmaktadır. Bu model, deneklere takılan osmotik mini pompalar ile günlük 0,7 mg/kg'lık anjiyotensin 2 salınımı ile 4-8 hafta sürede oluşturulmaktadır (84, 85).

Kadmiyum İle Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

Bu model kadmiyum klorürün 2 hafta süreyle 1 mg/kg ip uygulamasıyla oluşturulmaktadır. Kadmiyum metali parsiyel agonist etki göstererek, kalsiyumun

yerine geçmektedir. Böylece damar düz kası üzerinde daraltıcı etki göstererek hipertansiyon oluşumuna sebep olmaktadır (86).

Kronik Nitrik Oksit İnhibisyonu İle Oluşturulan Hipertansiyon Modeli

Damar düz kasları için önemli bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO) sentezini sağlayan nitrik oksit sentazın (NOS) inhibisyonu ile oluşturulan bir modeldir. NO, cGMP aracılığı ile hücrede kalsiyum konsantrasyonunu azaltan kalsiyum pompasını etkinleştirerek vazodilatasyona neden olmaktadır. NOS enzim inhibitörü olarak; N ω -monometil-L-arjinin (L-NMMA), N ω -nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ve N-iminoetil-L-ornitin (L-NIO) kullanılmaktadır (87). Bu modelle oluşturulan hipertansiyon, periferik damar daralmasına neden olmaktadır, bu durum vasküler direnç ile karakterizedir. Bu modelle oluşan hipertrofi diğer modellere kıyasla daha zayıf olmaktadır. L-NAME uygulamasıyla oluşan hipertansiyon, artan adrenomedüller sistem ve renin anjiyotensin aldosteron sistem aktivitesi ile kendini göstermektedir. Bu hipertansiyon modeli bütünüyle düşünüldüğünde esansiyel hipertansiyon ile benzerlik göstermektedir (66, 88, 89).

NİTRİK OKSİT

Nitrik Oksit, endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak tanımlanır, kan akımının ve çeşitli reseptörlere olan yanıtın oluşturulduğu yıpratıcı hasara cevap olarak endotel hücrelerinden salınır (90). NO, NOS tarafından oksijen, tetrahidrobiyopterin ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kofaktörlüğünde L-argininden sentezlenmektedir (91). NOS'un nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilir (iNOS) olmak üzere 3 izoformu bulunmaktadır. Kalsiyum bağımlı izoformlar olan eNOS ve nNOS'un, yarılanma ömürleri oldukça kısadır bu nedenle düşük konsantrasyonlarda NO üretmektedirler. Kalsiyumdan bağımsız olan izoform iNOS, sitokinler, endotoksinler ve hipoksi ile oluşan oksidatif stresle indüklenmektedir. Dolaşımdaki NO'nun büyük bir kısmı iNOS tarafından üretilmektedir. NO, hücresel düzeyde guanilat siklazı aktive ederek, hücre içi siklik monofosfatın artması ve bu yolla protein kinaz G'nin aktive edilerek düz kas hücrelerinin gevşemesine yol açmaktadır (92, 93).

NO kısa etki süresiyle, güçlü bir vazodilatör, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe edici ve yüksek penetrasyon özelliği olan bir gazdır. Damar

duvarındaki gerilim ve akıma bağılı mekanik değişlikler gibi birçok uyarana yanıt olarak endotel hücrelerinden salgılanmaktadır. Böylelikle sistemik kan basıncı regülasyonunda rol oynamaktadır. NO, kan basıncını ve organların perfüzyonunu sağlayan dengeleyici bir maddedir. Yapılan deneysel çalışmalarda kan basıncı farmakolojik olarak yükseltildiğinde NO üretimi uyarılmakta, aksine kan basıncı düşürüldüğünde ise baskılanmaktadır (92).

NO, birkaç inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yol ile belirli enzimleri aktive ve inaktive ederek hücresel yanıtı düzenlemektedir. Örneğin; guanilat siklaz ve cGMP'nin yanında, süperoksit anyon radikaline bağlanarak peroksinitrit (ONOO⁻) oluşumuna neden olmaktadır. Oksidasyon yoluyla peroksinitrit ise, DNA baz hasarına ve sonrasında apoptoza, lipid peroksidasyonuna ve hücre zarının zarar görmesine neden olabilmektedir, ayrıca nitrasyon yoluyla protein modifikasyonlarına neden olabilmektedir (94, 95).

Günümüzde, azalmış NO biyoyararlanımının, esansiyel hipertansiyon, inme, ateroskleroz, koroner kalp hastalığı, perkütan transluminal koroner anjiyoplasti sonrası iskemide agregasyon, iskemi/reperfüzyon hasarı ve diğer sistemik hastalıklar gibi birçok kardiyovasküler bozukluğun patogenezinde ve ilerlemesinde katkı sağladığı bildirilmiştir (96).

OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres, biyolojik sistemler içerisinde, antioksidan faktörler arasında denge bozucu olarak tanımlanmaktadır. Bu denge bozulması, serbest radikallerin aşırı üretilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu durum antioksidan sistemlerin yetersiz kalmasıyla seyretmektedir. Böylelikle serbest oksijen radikalleri hücre içinde artış gösterir ve fonksiyonların olumsuz etkilenmesine neden olur, bu duruma oksidatif stres denilmektedir (97). Reaktif oksijen türleri (ROS) gibi serbest radikaller kararlıdır, fakat eşleşmemiş bir valans elektronu olan türler son derece reaktif bileşiklerdir. Bir defa oluştuktan sonra ROS, hedef molekülde değişikliğe ve hasara neden olur. Lipidler, proteinler ve diğer biyomoleküllerin bulunduğu komşu türlerle hızlı bir şekilde tepkime vererek işlevlerini bozmaktadır. Ardından, ikinci serbest radikali oluşturmak için eşleşmeyen elektrona geçmektedirler. Oluşan ikincil serbest radikal, bitişik türlerle reaksiyon vererek hasar döngüsünü sürdürmeye devam etmektedir (98).

Reaktif oksijen türlerinin spesifik özelliği eşleşmemiş serbest elektronlarının varlığıdır, bunların en önemlileri; süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH), nitrik oksit (NO), nitrojen dioksit (NO_2), peroksil (ROO), lipid peroksil (LOO) ve alkoksil (RO) radikalleri olarak sıralanabilir. ROS, normal hücresel aerobik metabolizmanın bir yan ürünü olarak mitokondride oksidatif fosforilasyon sırasında oluşmaktadır, çeşitli mekanizmalar tarafından üretilebilmektedir. Serbest radikaller genellikle oksijen veya azot merkezlidirler. Azot merkezli olanlara reaktif nitrojen türleri (RNS) denilmektedir. ROS ve RNS'ler radikal olmayan diğer reaktif türlere kolaylıkla dönüşebilmektedirler. Genel adıyla oksidanlar olarak isimlendirilen hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3), singlet oksijen (1O_2), hipokloröz asit (HOCl), nitrik asit (HNO_2), peroksinitrit ($ONOO^-$), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve lipid peroksit (LOOH) ise serbest radikaller arasında yer almazlar. Bu türler patolojik ve fizyolojik durumlarda canlılar tarafından üretilmekte ve canlılarda kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına neden olabilmektedirler (99-102).

Düşük konsantrasyonlarda ROS ve RNS'nin faydalı olduklarından söz edilebilmektedir. Hücresel yanıtlarda fizyolojik bir fonksiyon olarak birçok hücrede O_2^- , H_2O_2 ve NO üretilmektedir. Biyoyararlanımları: fagositoz aracılı enfeksiyonlara karşı savunma, sitotoksik lenfositler ve makrofajlar ile kanser hücrelerini öldürme, sitokrom p450 ile ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, mitokondride ATP üretimi, hücre büyümesi ve düşük konsantrasyonda mitojenik yanıtlara neden olma, nükleer transkripsiyon faktör aktivasyonu, hücre içi kalsiyum salınımı, tirozin amino asidinin fosfatlanma aktivasyonu, non-reseptör tirozin kinaz aktivasyonu olarak sıralanabilmektedir (103).

Serbest radikallerin lipidlerle reaksiyona girmesi ile şekillenen lipid peroksidasyonu zararlı etkilere yol açabilmektedir. Çok fazla toksik yan ürünün açığa çıkması ve bu ürünlerin ikincil haberci gibi davranması, hücre fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır. Lipid peroksidasyonunun, hücre membran aktivitesinde azalma, kalsiyum pompasını bloke etme ve solunum zincirinde elektron taşıma ve ATP üretimi arasındaki ilişkinin zayıflamasını da içeren birçok etkisi olduğu raporlanmıştır (103). Lipid peroksidasyonu en yaygın olarak bilinen biyolojik serbest radikal reaksiyonudur. Peroksidasyon ürünleri β -eliminasyon reaksiyonu gibi malondialdehit (MDA) ya da 4-hidroksinonenal üreten farklı reaksiyonlara maruz kalabilirler (104).

MDA, lipid peroksidlerin en çok bilinen aldehid formudur. Araşidonik asid oksijenasyonu ya da yağ asitlerinin oksidatif yıkımıyla açığa çıkmaktadır (105, 106). Hücre zarı iyon geçirgenliklerinde ve enzim aktivitelerinde değişikliğe yol açtığı ve intrensek membran özelliklerini bozduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. MDA dokulardaki lipid hasarının bir belirteci olarak ve hücresel hasarın derecesini ölçmek için kullanılabilir (107, 108).

Oksidatif stresin etkilerinden biri de protein yıkımı, birçok savunma mekanizmasına rağmen aerobik hücresel metabolizmanın doğal bir etkisidir ve biyomoleküllerin oksidasyonuna neden olmaktadır. Stres oluştuğunda proteinlerdeki tiyol grupları oksidasyon gruplarına girmektedir (104). Proteinlerde meydana gelen oksidatif değişiklikler, yapı ve fonksiyonel farklılıklara neden olmaktadır. Bu protein ürünlerinin birikimi, hücrede fonksiyonel bozukluk meydana getirdiği gibi, ölüme de neden olabilmektedir. Birçok hastalık patogenezinde protein modifikasyonlarının etkili olduğu bildirilmektedir (109).

ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

ROS'un meydana gelmesini engellemek, bu maddelerin neden olduğu hasarları önlemek ve detoksifikasyonu sağlamak için vücutta görevli savunma sistemlerine "antioksidan" denilmektedir (110). Antioksidanlar, peroksidasyon tepkimelerini engelleyerek ya da ROS'ları toparlayarak lipid peroksidasyonuna engel olmaktadır. Aynı zamanda, oksidatif hasarın DNA üzerindeki etkilerini ve hücre bölünmesinde meydana gelen kontrolsüz çoğalmayı azaltarak kansere karşı koruyucu rol oynamaktadırlar (111, 112). Literatürde tartışmalı olarak farklı antioksidan sınıflandırma kriterleri bulunmaktadır. Bunlar enzimatik ve non-enzimatik, önleyici ya da onarım sistemleri, endojen ve eksojen, primer ve sekonder, doğal veya sentetik olanlar gibi farklı şekillerde sınıflandırılmışlardır (113). Endojen ve eksojen antioksidanlar, oksidan/antioksidan dengesini sürdürmek için serbest radikalleri etkisiz hale getirmektedirler (114). Antioksidanların endojen ve eksojen olarak yapılan sınıflandırmaları Tablo 3'te verilmiştir.

Antioksidanlar, serbest radikaller üzerindeki etkilerini, serbest radikali daha zayıf bir radikale dönüştürerek aktivitesini azaltarak yok etme, aktivitesini azaltma veya inaktif hale dönüştürme; serbest radikale bağlanıp etkisiz hale getirme ve

serbest radikallerin meydana getirdikleri hasarı onarma olmak üzere 4 yolla gerçekleştirirler (115-118).

Tablo 3. Antioksidanların sınıflandırılması (110).

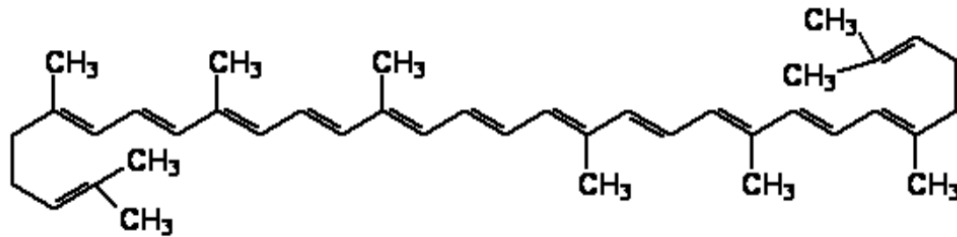
ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
Enzimatik Antioksidanlar		Nonenzimatik Antioksidanlar
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon Peroksidaz (GPx)	Ürik Asit	α -lipoik Asit
Glutasyon Redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin
EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR		
Vitamin Eksojen Antioksidanlar		İlaç Olarak Kullanılan Eksojen Antioksidanlar
A-Tokoferol (E Vitamini)		Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
β -Karoten (A Vitamini)		NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
Askorbik Asit (C Vitamini)		Rekombinant süperoksit dismutaz
Folik asit (B9 Vitamini)		Trolox-C (vitamin E analogu)
		Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
		Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
		Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferoksamin)
		Nötrofil adezyon inhibitörleri
		Sitokinler (TNF ve IL-1)
		Barbitüratlar
		Demir şelatörleri

Glutasyon ökaryotik hücrelerde sentezlenen, hücrenin redoks halini sürdürmede, detoksifikasyonunda rol alan, hücre sinyal mekanizmasında, gen ekspresyonunda antioksidan olarak işlev gören bir moleküldür (119). Glutasyonun en önemli işlevi elektrofilik doğanın endojen ve egzogen toksinlerini detoksifikasyonunu sağlamak ve ROS ile RNS'lere karşı koruyucu etki göstermektir. Diğer işlevleri arasında, proteinlerin temel tiyol durumunu korumak, hücre ve organlar arası transfer için sistein depolanmasını sağlamak, östrojen, lökotrien ve prostoglandinlerin metabolizmasına katılmak, bakır ve demir transferi gibi birçok fonksiyonda yer almaktadır (120).

Glutasyon peroksidaz, hücrede hem sitosol hem de mitokondride bulunmaktadır. Glutasyon peroksidazlar, ROS ve RNS inaktivasyonlarını katalizlemektedir. Glutasyon peroksidazlar, hidroksiperoksitleri su ya da alkole katalizlemektedirler. Bu süreçte glutasyon önemli bir elektron vericisi olarak işlev görmektedir (113, 121).

LİKOPEN

Likopen, tekli-oksijen ve serbest radikalleri temizleyen, ROS'un neden olduğu DNA hasarını azaltabilen, antikanserojen aktivite gösteren güçlü bir antioksidandır (122, 123). Bu özelliklere ek olarak likopenin, nöroprotektif, antiproliferatif ve hipokolesterolemik bileşik olarak rol oynadığı belirtilmiştir (124, 125). Likopen asiklik $C_{40}H_{56}$ yapısındadır, bu 11 konjuge ve 2 nonkonjuge çift bağlı asiklik, açık zincir Şekil 4'te gösterilmiştir (126).



Şekil 4. Likopenin moleküler yapısı (127).

İşlenmemiş domatese kıyasla domates sosu ve salçası (33–68 mg/100 g) likopence zengin kaynaklardır. Bunların dışında karpuz, greyfurt, kayısı, papatya gibi meyve, sebzeler ve ürünlerinde de bulunmaktadır. Domates işlendiğinde likopenin

kimyasal yapısı sıcaklığa bağılı olarak değişiklik göstermektedir. Bu şekilde sindirimle absorpsiyonu da kolaylaşmaktadır. Genellikle ısı ile gıdaların işlenmesi besin kalitesini düşürmektedir, fakat likopenin biyoyararlılığının arttığı raporlanmıştır. Buna sebep olarak, ısı ile domates hücrelerinin enzimatik parçalanması gösterilmektedir (128-130).

Likopen, doğada bulunan 600 karotenoidden biridir. Likopen serbest radikallere karşı koruyucu etkisi ile en yüksek antioksidan aktivite gösteren karotenoiddir. İnsanlarda prostat, akciğer ve mide kanserlerinin çeşitli tiplerinde potansiyel koruyucu etkinliği bulunmaktadır. Likopenin aynı zamanda, toksisiteyi, oksidatif hasarı, yaşlanmayı, kalp damar hastalıklarını önleyici etkileri ve antiinflamatuvar biyolojik aktivitesi bulunmaktadır (131-133).

Likopenin antioksidan bir molekül olması en önemli özelliklerinden biridir. Bu özelliği ile tümör oluşumunu azaltmada etkili olduğu düşünülmüştür. Likopen kullanımının birçok kanser türüne karşı koruyucu etkilerinin araştırıldığı çok sayıda epidemiyolojik, in vitro ve klinik araştırmalar mevcuttur (129, 130, 134-136). Giovanucci ve ark. domates ürünlerinin, haftalık 1,5 porsiyondan daha az tüketenler ile 10 porsiyondan fazla tüketen erkekleri kıyasladıklarında prostat kanseri gelişme ihtimalinin %35 daha az olduğunu tespit etmişlerdir (137). Rousseau ve ark prostat kanseri teşhisi alan hastalarda, ameliyattan 3 hafta önce ile günde 30 mg likopen verdiklerinde, kan likopen seviyelerinin 2 kat, tümör dokusunda 3 kat artış olduğunu tespit etmişlerdir. Ameliyat ile çıkarılan tümör dokuları likopen verilmeyen grup ile kıyaslandığında, dokuların belirgin bir biçimde küçüldüğünü raporlamışlardır (138).

Damar sertliği ve koroner kalp hastalığı, dengesiz beslenme ve sedanter yaşam tarzı ile artış gösteren yaşamı tehdit eden tehlikelerin başında gelmektedir. Bu hastalıkların tetiklenmesinde oksidatif stresin de rolü bulunmaktadır. Likopen ağırlıklı diyetle beslenen kişilerde oksidatif stresin azaldığı, ilaveten, kolesterol metabolizmasındaki enzimleri engellediği ve bu şekilde serum kolesterol düzeylerini düşürdüğü tespit edilmiştir. Serum likopen seviyesi düşük olan hastalarda, miyokard infarktüsü ve inme gibi hastalıkların daha sık görüldüğü, karotis atardamar duvarının kalınlaşması ve bunun sonucu esnekliğini kaybettiği bildirilmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda koroner arter hastalığının önlenmesinde likopenin etkisi olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (139-142). Fuhrman ve ark. yaptıkları bir diyet destekleme çalışmasında, 6 sağlıklı erkeğin 3 ay boyunca günde 60 mg likopen

almasını sağlamışlar ve bu tedavi sürecinin sonunda plazma LDL kolesterol düzeylerinde %14'lük anlamlı bir düşüş tespit etmişlerdir. Rao ve arkadaşlarının, sağlıklı bireylerde sigara ve diyetin, serum likopen seviyesi ve lipid peroksidasyonu üzerindeki etkilerini araştırdıkları bir çalışmada, likopenden yoksun diyet uygulanan bireylerin serum lipid peroksidasyon düzeyinde %25 artış, likopen seviyesinde de %50 azalma olduğunu raporlamışlardır (143, 144).

Likopen, çeşitli etkenlerle oluşan oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesinde önemli bir antioksidan bileşiktir. Likopen, hücreleri serbest radikal hasarından korumasının yanında, hücreler arası bağları güçlendirmekle birlikte ve hücre metabolizmasını düzenlemektedir. Bu antioksidan özellikleri ile kanser, kalp rahatsızlıkları, yaşlanma, kemik ve cilt sağlığı açısından koruyucu etkiler göstermektedir. Kan basıncı üzerinde domatesin etkileri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (141-144). Ancak domatesin yapısında yoğun bulunan likopenin, kan basıncı ve kan basıncı artışına bağlı olarak gelişen böbrek hasarına karşı tedavi edici etkileri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Likopenin tüm bu etkileri göz önüne alındığında, deneysel hipertansiyon modelinde likopenin kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve patofizyolojisi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada yerel etik kurul onayı alınarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir (Ek 1).

Çalışmamızda; Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda yetiştirilen ve standart laboratuvar koşullarında ($22\pm 1^{\circ}\text{C}$ ısıda, %50-60 nem oranı, 12 saat gece – 12 saat gündüz ışık periyodu olan ortamda) tutulan, 310-350 g ağırlığında Spraque-Dawley erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar rastgele seçilerek, her biri 8'erli dört grup oluşturuldu. Tek doz uygulama olacak şekilde: 1. ve 2. Grup sıçanlara 1 ml/kg hacminde, L-NAME çözücüsü olan (iv) fizyolojik serum (FS), diğer gruplara aynı hacimde (iv) L-NAME (15 mg/kg) verildi. Hipertansiyon oluşturulan grupların içme sularına 150 mg/L dozunda L-NAME katıldı (145).

1. Grup (Kontrol) sıçanlara FS (iv) enjeksiyonundan bir hafta sonra, 2 hafta boyunca her gün likopenin çözücüsü olan mısır yağı 1 ml/kg hacminde gavaj yolu ile verildi.

2. Grup (Kontrol + Likopen) sıçanlara FS (iv) enjeksiyonundan bir hafta sonra, 2 hafta boyunca her gün gavaj yolu ile 10 mg/kg dozunda likopen verildi.

3. Grup (Hipertansiyon) sıçanlara L-NAME (iv) enjeksiyonundan bir hafta sonra, 2 hafta boyunca her gün mısır yağı 1 ml/kg hacminde gavaj yolu ile verildi.

4. Grup (Hipertansiyon + Likopen) sıçanlara L-NAME (iv) enjeksiyonundan bir hafta sonra, 2 hafta boyunca her gün gavaj yolu ile 10 mg/kg dozunda likopen verildi.

Tüm gruptaki sıçanlar gavaj uygulamasından hemen sonra metabolik kafeslere alınarak son 24 saatteki idrar örnekleri toplandı. Deney protokolü, sıçanlar anestezi altında intrakardiyak kan alınması ve doku çıkarılması işlemi ile sonlandırıldı. Eksanguinasyon öncesi; rompun (10 mg/kg), ketamin (50 mg/kg) im olarak anestezi amaçlı verildi. Ardından böbrek dokuları çıkarıldı. Buz kalıbı üzerinde, böbrek kapsülü sıyrıldıktan sonra bistüri yardımıyla longitudinal kesiyle ikiye ayrıldı. Sağ böbreğin bir yarısı histopatolojik incelemeler için %10'luk formalin solüsyonuna alındı, diğer yarısı ve sol böbreğin her iki yarısı buzlu 0,01 M fosfat tamponu ile yıkandıktan sonra paketlenerek laboratuvar çalışmaları yapılncaya kadar -80°C'de saklandı. Metabolik kafeslerde toplanan idrar hacimleri belirlendikten sonra +4°C'de 3000 rpm'de 20 dk süreyle, kan örnekleri oda ısısında 2 saat bekletildikten sonra +4°C'de 3000 rpm'de 15 dk süreyle santrifüj edildi. Elde edilen örnekler mikrosantrifüj tüplere alınarak laboratuvar çalışmaları yapılncaya kadar -80°C'de saklandı.

Kullanılan Cihazlar

Kan basıncı ölçüm cihazı	: MAY NIBP250, Türkiye
Elisa Okuyucu	: Biotek, USA
Elisa Yıkama Cihazı	: Biotek, USA
Derin dondurucu	: Thermo Elektron Corporation, USA
Spektrofotometre	: Spectronic Unicam Helios α , İngiltere
Hassas terazi	: Mettler Toledo, AB204-S, İsviçre
Soğutmalı santrifüj	: MPW 350R, Polonya
Su banyosu	: Nickel Clifton Elektro LTD, İngiltere
Otomatik pipetler	: Biohit Proline, Finlandiya, Mettler Toledo, İsviçre
Vorteks	: Heidolp, Almanya
pH metre	: InoLab, Level 1, Almanya
Manyetik karıştırıcı	: Biosan, Letonya
Homojenizatör	: Polytron Kinematica AG, İsviçre
Otoanalizör	: Kanelab Prime 60i, Finlandiya
Distile su cihaz	: Millipore, Fransa

Kullanılan Kimyasal Malzemeler

NG-nitro-L-arjinin metil ester	: Sigma, İsviçre
Likopen	: Sigma, Amerika
Tiyobarbitürik asit	: Sigma, Almanya
Sülfanilamid	: Sigma, Almanya
DTNB	: Sigma, Almanya
NaCl	: Sigma, Almanya
NND	: Sigma, Almanya
CuSO ₄	: Panreac, İspanya
EDTA	: Merck, Almanya
Piridin	: Merck, Almanya
Sodyum dodesil sülfat	: Merck, Almanya
NaOH	: Merck, Almanya
KH ₂ PO ₄	: Merck, Almanya
Na ₂ HPO ₄	: Merck, Almanya
Glisin	: Merck, Almanya
KCl	: Merck, Almanya
HCl	: Merck, Almanya
Butanol	: Riedel de Haen, Almanya
Etanol	: Riedel de Haen, Almanya
Asetik asit	: Riedel de Haen, Almanya
Na ₂ CO ₃	: Riedel de Haen, Almanya

Kan Basıncının Ölçülmesi

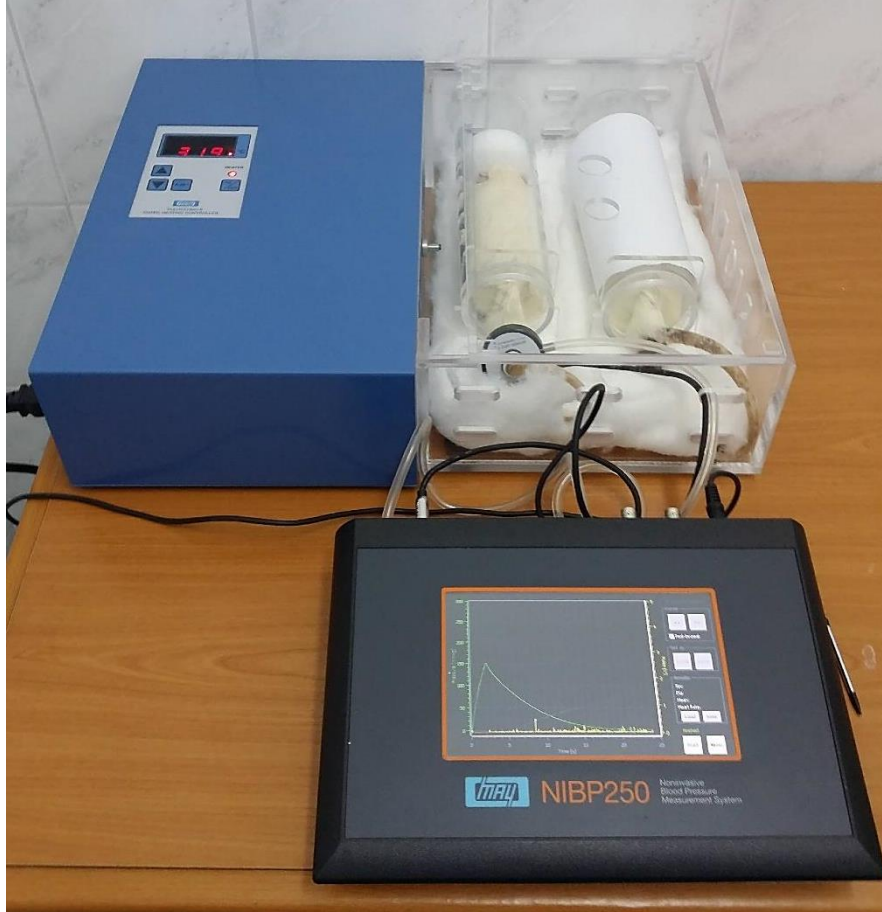
Tüm gruptaki sıçanlardan her hafta tail-cuff pletismografi yöntemi ile kuyruktan ölçüm yapıldı (Şekil 5). Ölçümlere başlanmadan önce ısı kabinlerinin ortam ısısını yükseltmesi, sıçanların restrainera uyum sağlaması gibi süreçler için 15-20 dk lık bekleme süreleri belirlendi. Bu süre sonunda sıçanların sakinleşmeleri sonucu kuyruk arterinin dilatasyonu sağlanmış ve ölçümlere hazır hale getirilmiş oldu. Tüm sıçanlardan sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı ölçümleri yapıldı. Her hayvandan 1'er dakikalık aralıklarla 5 adet olacak şekilde ölçüm yapıldı, en yüksek ve en düşük 2 ölçüm çıkarılarak, kalan 3 ölçümün ortalamaları alınarak değerlendirilmeler yapıldı. Ortalama kan basıncının hesaplanması:

$$OKB = DKB + (SKB - DKB)/3$$

OKB: Ortalama kan basıncı

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diyastolik kan basıncı



Şekil 5. Tail-cuff pletismografi yöntemi ölçüm cihazı

Biyokimyasal Çalışmalar

Serum örnekleri oda ısısında 2 saat süre ile bekletildikten sonra 1500 g 15 dk +4°C'de santrifüj edilerek elde edildi. Serum üre, kreatinin, sodyum, potasyum, lityum düzeyleri ile alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), CK ve LDH aktiviteleri; idrar kreatinin, sodyum, potasyum ve lityum ölçümleri Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Laboratuvarı'nda bulunan otoanalizör ile ölçüldü. Kreatinin klirensi standart klirens formülüne göre hesaplanarak kg/vücut ağırlığına bölündü.

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440}$$

Fraksiyonel sodyum atılımı % olarak hesaplandı.

$$\text{FeNa (\%)} = \frac{\text{İdrar Na (mmol/L)} \times \text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 100}{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Serum Na (mmol/L)}}$$

Doku Örneklerinin Homojenizasyonu

Tüm gruplardan elde edilen böbrek dokuları çalışma yapılincaya kadar -80 °C'de saklandı. 0.15 KCL solüsyonu, MDA ve GSH düzeyleri için; 0.01 M PBS (pH 7.2) tamponu NO düzeyleri için %10'luk (w:v) olacak şekilde hazırlandı. Tüpler buz üzerinde tutularak homojenizatör ile homojenize edilerek hazırlanan homojenatlar 1500 g 15 dk +4°C'de santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. Elisa çalışmalarında kullanılan doku homojenatları ise 0.01 M PBS (pH 7.2) tamponu ile %10'luk (w:v) olacak şekilde hazırlanarak 5000 g 5 dk +4°C'de santrifüj edilerek hazırlandı.

Malondialdehit Miktar Tayini

Lipit peroksidasyonunun bir belirteci olan MDA'nın sıcak ve asit ortamda tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girmesi neticesinde ortaya çıkan pembe renk spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (146).

Çözeltiler:

1. %8.1'lik Sodyum dodesil sülfat (SDS)
2. %20'lik Asetik asit (NaOH ile pH 3.5 olarak ayarlandı)
3. %0.8'lik Tiyobarbitürik asit (TBA)
4. N-Bütanol/Piridin (15:1)

Deneyin yapılışı: 0.2 ml doku homojenatı; 0.2 ml %8.1'lik SDS, 1.5 ml %20'lik asetik asit, 1.5 ml %0.8'lik TBA ve 0.6 ml distile su ile karıştırıldı. Karışım 1 saat süre ile 95 °C'deki sıcak su banyosunda tutuldu. Musluk suyu altında soğutulduktan sonra

üzerine 1 ml distile su ve 5 ml butanol/piridin eklenerek 1 dABHka vorteksle karıştırıldı. Organik fazın ayrılması için 4000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda ayıraç körüne karşı absorbanlar okundu.

Sonuçların hesaplanması;

$$C \text{ (nmol/ml)} = \frac{A \times V_t \times 10^9}{E \times V_s \times L \times 10^3}$$

A : Absorbans

V_t : Total reaksiyon hacmi

10⁹: Molün nanomole çevrilmesi

V_s : Total reaksiyon içindeki numune sayısı

E : Tüketim katsayısı (1.56 10⁵ M⁻¹ cm⁻¹)

L : Küvet çapı

10³ : Litrenin mililitreye çevrilmesi

Sonuçlar MDA nmol/mg protein olarak ifade edildi.

Glutasyon Düzeyinin Ölçümü

Ellman ayıracı ile doku homojenatlarındaki serbest sülfidril gruplarının oluşturduğu rengin spektrofotometrik olarak saptanması glutasyon düzeyinin belirlenmesi için kullanıldı (147).

Çözeltiler:

1. Proteinsizleştirme çözeltisi: 120 g NaCl, 6.68 g metafosforik asit ve 0.8 g sodyum-EDTA atıldı ve 400 ml distile suda çözüldü.
2. 0.3 M Disodyum fosfat (Na₂HPO₄),
3. 1 mM Ellman ayıracı: 4 mg 5.5-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit, DNTB), 10 ml %1'lik sodyum sitrat çözeltisinde çözüldü.

Deneyin yapılışı: 0.25 ml doku homojenatı üzerine 0.75 ml 0.15 M KCl ve 1.5 ml proteinsizleştirme çözeltisi eklendi. Bu karışım 20 dk 3000 rpm'de santrifüj edildi. 0.5 ml süpernatant üzerine 2 ml 0.3 M disodyum sülfat ve 0.5 ml ellman ayıracı eklendi. Spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda ayıraç körüne karşı

absorbanslar okundu. Ekstinksiyon katsayısı ($\Sigma 01.36 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak GSH düzeyleri hesaplandı. Sonuçlar GSH/mg protein olarak bildirildi.

Nitrat ve Nitrit Tayini

Nitrat ve nitrit tayini Cartos ve Wakid yöntemi kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü (148).

Çözeltiler:

Kadmiyum granülleri: 0.1 mol H_2SO_4 içinde saklandığı sürece 9 ay stabildir.

Glisin-NaOH buffer: 7.5 g glisin bir miktar distile suda çözüldü. 2 mol NaOH çözeltisi ile pH'sı 9.7'ye ayarlandı. Bu çözelti 1 ay 0-8 °C'de stabildir.

Sülfanilamid: 5 g sülfanilamid 3 mol sıcak HCl içinde çözülür ve daha sonra soğumaya bırakıldı. 1 yıl oda sıcaklığında stabil kalabilir.

N-naftiletilen diamin (NDA): 50 g NDA 250 ml distile su içinde çözüldü. 2 ay 0-8 °C'de stabildir.

Çinko sülfat (ZnSO_4): 75 mM; 10.8 g alınıp 500 ml'ye tamamlandı .

Bakır sülfat (CuSO_4): 5 mM; 250 mg alınıp 200 ml'ye tamamlandı .

Sodyum hidroksit (NaOH): 55 mM; 1.1 g alınıp 500 ml ye tamamlandı.

Standartlar: NaNO_2 standardı 10 mM'lik sodyum tetra borat çözeltisi içinde hazırlandı (69 mg NaNO_2 , 380 mg borat ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) 100 ml içinde çözüldü).

KNO_3 standardı: 102 mg potasyum nitrat alınıp 10 mM'lik 100 ml sodyum tetra borat içinde çözüldü.

Deneyin yapılışı:

Deproteinizasyon: Test tüpüne 0.5 ml distile su, 2 ml ZnSO_4 , 2.5 ml NaOH ilave edilip 10 dakika oda ısısında beklettikten sonra 4000 g'de 20 dakika santrifüj edildi.

Kadmiyum granüllerinin aktivasyonu: Granüller 3 defa distile su ile yıkanır. 1-2 dakika içinde CuSO_4 içinde çalkalanarak bekletilip, 3 defa da glisin-NaOH ile yıkanıp 10 dakika içinde kullanılmak üzere kurutma kağıdı ile kurutuldu.

Sonucun hesaplanması: KNO_3 'ün 10 milimolarlık çözeltisinden 1; 5; 10; 25; 50; 75; 100; 200 milimolarlık seri dilisyonlar hazırlandı ve numunelere uygulanan tüm işlemler standartlara da uygulandı. Tüm tüplere 1 ml glisin-NaOH tamponu konuldu. 1'er ml deproteinize numunelerden ve standartlardan alındı. 2.5 g tartılan ve

aktivasyon işleminden geçirilen kadmiyumlardan tüm tüplerin üzerine konuldu. 90 dakika oda ısısında karıştırılarak beklendi.

Nitrit Ölçümü

Bu tüplerden 90 dk'lık süre sonunda 2'şer ml alınarak üzerine 1 ml sülfanilamid ve 1 ml N-naphthiletlen diamin (NNDA) ilave edildi. Karıştırıldı ve 45 dakika beklendikten sonra 545 nm'de okuma yapıldı.

Direkt nitrit ölçümü: NaNO_2 standartları 1; 5; 10; 25; 50; 75; 100; 200 milimolarlık seri dilisyonlar hazırlandı ve deproteinize numunelerden kadmiyum ile reaksiyona sokmadan direkt olarak 2'şer ml alınarak ayrı tüplere konuldu. Üzerine 1 ml sülfanilamid ve 1 ml NNDA eklendi. 45 dakika sonra 545 nm'de okuma yapıldı (Şekil 6).

Nitrat Aktivitesinin Hesaplanması

Nitrit değerleri bulunan nitrat değerlerinden çıkarıldıktan sonra sulandırma faktörü olan 20 ile çarpılıp yine nitrat standardından elde edilen faktör ile çarptıktan sonra çıkan sonuç $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein olarak hesaplandı.



Şekil 6. NO standart çalışması regresyon grafiği.

Böbrek Doku Protein Düzeyinin Lowry Yöntemi ile Ölçülmesi

Doku protein düzeyleri, alkali bakır tartarat ayırıcının peptid bağları ile kompleks yapması prensibine dayanan Lowry yöntemi ile saptandı (149). Her 7 yada 8 amino asit artığı 1 bakır atomunu bağlar. Fenol ayırıcı; bakır ile muamele edilmiş karışıma ilave edildiğinde mavi-mor renk oluşur. Oluşan renk 660 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Çözeltiler:

Fenol ayırıcı: 2 N folin ayırıcından 2.5 ml alınarak distile su ile 45 ml'ye tamamlanır. Bu ayıraç her kullanım için taze hazırlanmalıdır.

Alkali bakır ayırıcı: 10 g Na₂CO₃, 0.25 g Na-K Tartarat, 0.05 g CuSO₄; ayrı ayrı tartılarak 0.5 N NaOH içinde balon jodede çözülür ve çözelti 0.5 N NaOH ile 100 ml'ye tamamlanır. Bu çözelti 4°C'de 1 ay saklanabilir.

%5 mg'lık Albumin standardı: %5 mg'lık albumin standardı hazırlamak için mevcut 5 g/dl' lik albumin standardı kullanılmıştır. Albumin solüsyonundan 0.1 ml alınarak ve distile su ile 100 ml'ye tamamlanarak %5 mg'lık albumin standardı elde edilmiş olur. Deneyde kullanılacak standart protein konsantrasyonu %2 mg olarak belirlendiğinden, stok protein standardı sulandırılarak istenilen konsantrasyon elde edildi.

DeneySEL İşlemler: Doku süpernatantları 1/20 oranında serum fizyolojik ile sulandırılıp vorteks yardımı ile iyice karıştırılarak protein ölçümü için elverişli hale getirildi. Numaralandırılmış deney, kör ve standart tüpleri hazırlandı. Deney tüpüne 1/50 oranında sulandırılmış olan süpernatanttan 0.5 ml standart tüpüne %2'lik standarttan 0.5 ml ve kör tüpüne de 0.5 ml distile su konuldu. Ardından her tüpe 0.5 ml alkali bakır ayırıcı ilave edildi. Tüpler vortekslenerek iyice karışmaları sağlandı. 10 dakika oda ısısında bekletildikten sonra her tüpe 2 ml fenol ayırıcı eklendi ve tekrar vortekslendi. 30 dakika 37°C'lik su banyosunda bekletildikten sonra; tüplerin köre karşı absorbansları 660 nm. dalga boyunda spektrofotometre ile okundu.

Protein Düzeyinin Hesaplanması

Protein değerlerinin hesaplanması için aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$\text{Protein miktarı (\% mg protein)} = \frac{\text{Deney absorbansı} \times 20 \times 2 \times 2}{0.042}$$

20: Süpernatantın serum fizyolojik ile sulandırılma katsayısı

2: Süpernatantın 1 ml' ye tamamlanma katsayısı

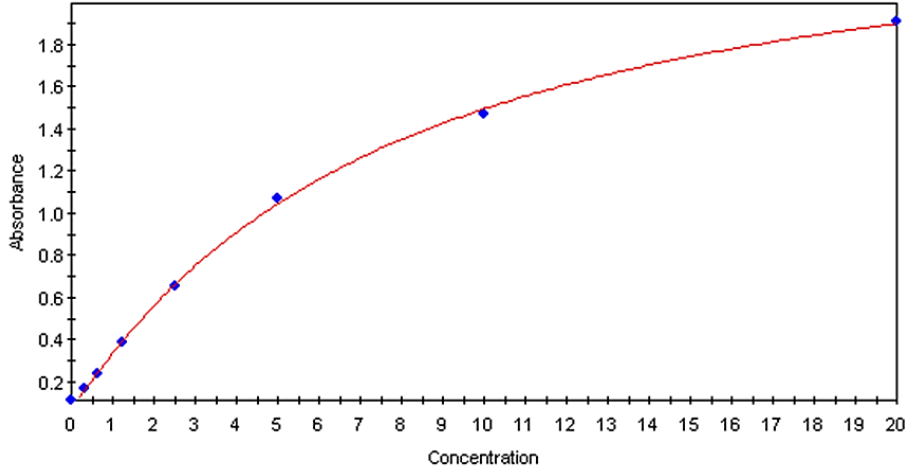
2: Protein standardının konsantrasyonu

0.042: Standart proteinin absorbansı

Protein miktarı (% mg protein) = Deney Absorbansı x 1904,76 olarak formüle edildi. Elde edilen % mg protein, 100 ml'deki protein değeridir. Sonuç 100'e bölünerek protein miktarı mg/ml olarak hesaplandı.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Aktivitesinin Ölçümü

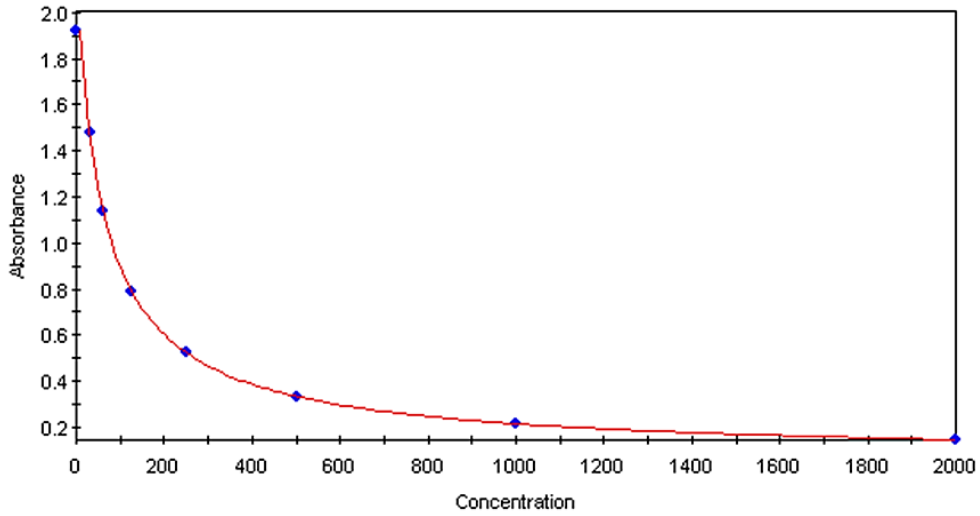
Serum ve idrar örneklerinde yapılan ACE ölçümleri Elabscience Rat ACE ELISA (katalog no: E-EL-R2401) ticari test kiti kullanılarak yapıldı. Deneysel çalışmalar yapılıncaya kadar -80°C'de saklanan örnekler ve kullanılacak çözeltiler oda ısısına getirildi. Kit prosedüründe belirtilen örnek ve standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 100 µL pipetlendi. Nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 90 dk etüvde bekletildi. Bu sürenin sonunda plaka içeriği dikkatli bir şekilde boşaltılarak, prosedüründe belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen biotinlenmiş antikor 100 µL hacminde örnek ve standartlar olmak üzere tüm kuyucuklara pipetlendi, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 3 kez yıkama yapıldı. Prosedürde belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen HRP-Konjugat antikoru her kuyucuğa 100 µL olacak şekilde pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 30 dk inkübe edildi. Ardından otomatik plaka temizleyici ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından 90 µL substrat solüsyonu pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm'de elisa reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 7'da verilmiştir.



Şekil 7. ACE standart çalışması regresyon grafiği.

Aldosteron Ölçümü

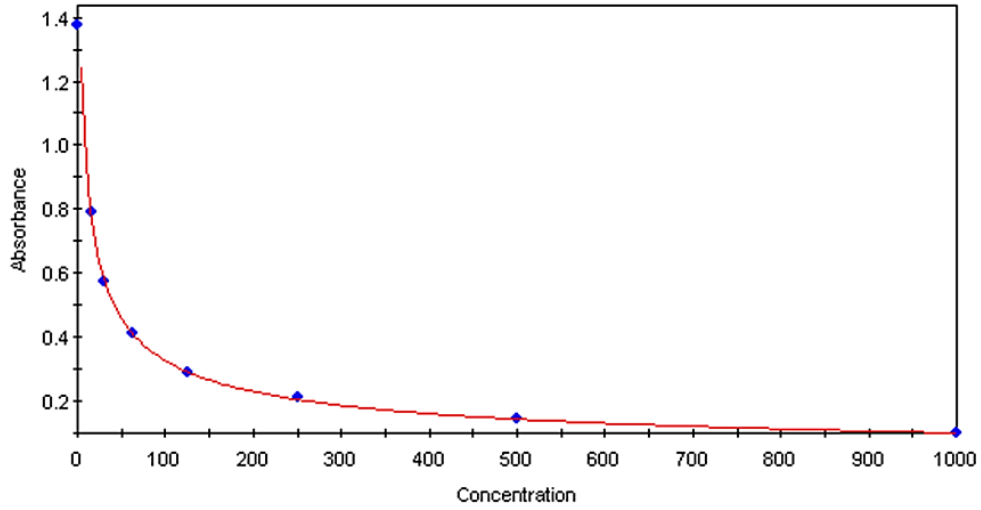
Serum ve idrar örneklerinde yapılan aldosteron ölçümleri Elabscience Rat ALD ELISA (katalog no: E-EL-R0554) ticari test kiti kullanılarak yapıldı. Deneysel çalışmalar yapılıncaya kadar -80°C 'de saklanan örnekler ve kullanılacak çözeltiler oda ısısına getirildi. Kit prosedüründe belirtilen örnek ve standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara $50\ \mu\text{L}$ pipetlendi. Kit prosedüründe belirtildiği üzere 100 kat dilüe edilen biotinlenmiş antikor $50\ \mu\text{L}$ hacminde örnek ve standartlar olmak üzere tüm kuyucuklara pipetlendi, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 45 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 3 kez yıkama yapıldı. Prosedürde belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen HRP-Konjugat antikorunu her kuyucuğa $100\ \mu\text{L}$ olacak şekilde pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 30 dk inkübe edildi. Ardından otomatik plaka temizleyici ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından $90\ \mu\text{L}$ substrat solüsyonu pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa $50\ \mu\text{L}$ stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve $450\ \text{nm}$ 'de elisa reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 8'da verilmiştir.



Şekil 8. Aldosteron standart çalışması regresyon grafiği.

Anjiyotensin-2 Ölçümü

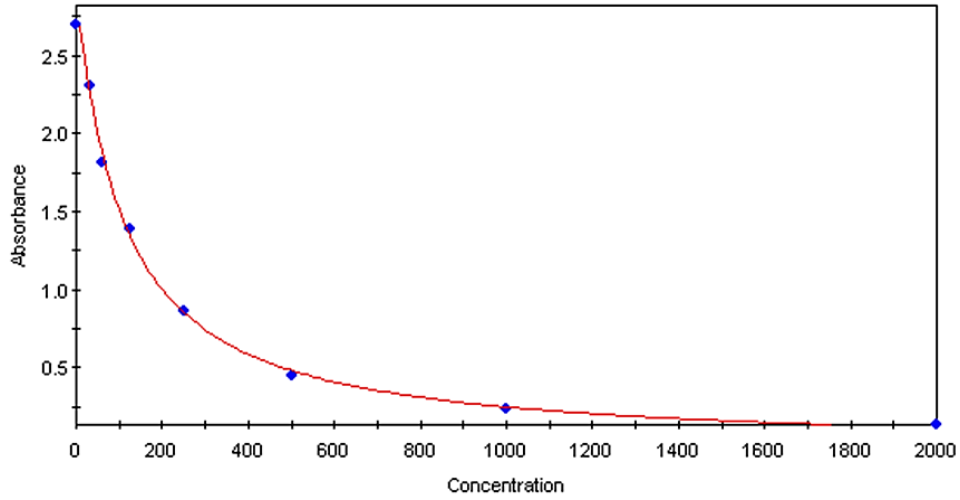
Serum ve idrar örneklerinde yapılan anjiyotensin-2 ölçümleri Elabscience Rat ANG II ELISA (katalog no: E-EL-R1430) ticari test kiti kullanılarak yapıldı. Deneysel çalışmalar yapılincaya kadar -80°C 'de saklanan örnekler ve kullanılacak çözeltiler oda ısısına getirildi. Kit prosedüründe belirtilen örnek ve standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara 50 μL pipetlendi. Kit prosedüründe belirtildiği üzere 100 kat dilüe edilen biotinlenmiş antikor 50 μL hacminde örnek ve standartlar olmak üzere tüm kuyucuklara pipetlendi, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 45 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 3 kez yıkama yapıldı. Prosedürde belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen HRP-Konjugat antikorunu her kuyucuğa 100 μL olacak şekilde pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 30 dk inkübe edildi. Ardından otomatik plaka temizleyici ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından 90 μL substrat solüsyonu pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa 50 μL stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm'de elisa reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 9. Anjiyotensin 2 standart çalışması regresyon grafiği.

Kopeptin Ölçümü

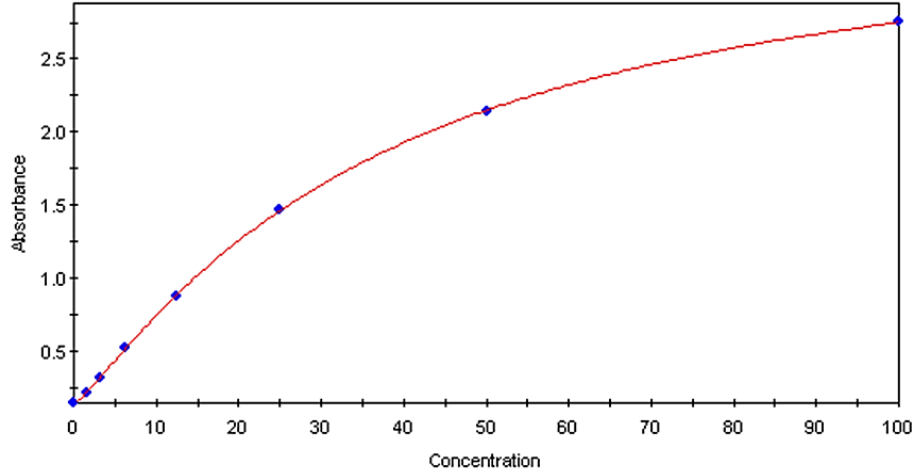
Serum ve idrar örneklerinde yapılan kopeptin ölçümleri Elabscience Rat CPP ELISA (katalog no: E-EL-R1440) ticari test kiti kullanılarak yapıldı. Deneysel çalışmalar yapılincaya kadar -80°C 'de saklanan örnekler ve kullanılacak çözeltiler oda ısısına getirildi. Kit prosedüründe belirtilen örnek ve standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara $50\ \mu\text{L}$ pipetlendi. Kit prosedüründe belirtildiği üzere 100 kat dilüe edilen biotinlenmiş antikor $50\ \mu\text{L}$ hacminde örnek ve standartlar olmak üzere tüm kuyucuklara pipetlendi, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 45 dk etüvde inkübasyona bırakıldı. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 3 kez yıkama yapıldı. Prosedürde belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen HRP-Konjugat antikorunu her kuyucuğa $100\ \mu\text{L}$ olacak şekilde pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 30 dk inkübe edildi. Ardından otomatik plaka temizleyici ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından $90\ \mu\text{L}$ substrat solüsyonu pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa $50\ \mu\text{L}$ stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve $450\ \text{nm}$ 'de elisa reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 10. Kopeptin standart çalışması regresyon grafiği.

Mikroalbüminüri Ölçümü

İdrar örneklerinde yapılan mikroalbümin ölçümleri Elabscience Rat MAU ELISA (katalog no: E-EL-R0025) ticari test kiti kullanılarak yapıldı. Deneysel çalışmalar yapılıncaya kadar -80°C 'de saklanan örnekler ve kullanılacak çözeltiler oda ısısına getirildi. Kit prosedüründe belirtilen örnek ve standartlar hazırlanarak ilgili kuyucuklara $100\ \mu\text{L}$ pipetlendi. Nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 90 dk etüvde bekletildi. Bu sürenin sonunda plaka içeriği dikkatli bir şekilde boşaltılarak, psedüründe belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen biotinlenmiş antikor $100\ \mu\text{L}$ hacminde örnek ve standartlar olmak üzere tüm kuyucuklara pipetlendi, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 1 saat inkübe edildi. Ardından laboratuvarımızda bulunan otomatik plaka yıkama cihazı ile kitte belirtilen koşullarda 3 kez yıkama yapıldı. Prosedürde belirtildiği gibi 100 kat dilüe edilen HRP-Konjugat antikoru her kuyucuğa $100\ \mu\text{L}$ olacak şekilde pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 30 dk inkübe edildi. Ardından otomatik plaka temizleyici ile kitte belirtilen koşullarda 5 kez yıkama yapıldı. Yıkamanın ardından $90\ \mu\text{L}$ substrat solüsyonu pipetlenerek, nazikçe karıştırıldıktan sonra 37°C 'de 15 dk inkübe edildi. İnkübasyonun ardından her kuyucuğa $50\ \mu\text{L}$ stop solüsyonu pipetlenerek reaksiyon durduruldu ve $450\ \text{nm}$ 'de elisa reader cihazında absorbans okumaları yapıldı. Çalışmanın standart regresyon grafiği Şekil 11'da verilmiştir.



Şekil 11. MAU standart çalışması regresyon grafiği.

Histolojik Çalışmalar

Işık mikroskopik inceleme: Sagital olarak ikiye bölünen sağ böbrek dokularının birer yarısı %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda 24 saat boyunca fikse edildi. Dokular parafin bloklara gömülerek, 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler ışık mikroskopunda patolojik değerlendirme için hematoksilin-eozin ile boyandı. Renal hasarın derecesini değerlendirmek için semikantitatif bir skala ile skorlama yapıldı. Renal hasarın derecesi; tübüler hücre nekrozu, sitoplazmik vakuol oluşumu, tübüler dilatasyon değerlendirilerek belirlendi. Skala değerlendirmesi:

- 0: Normal böbrek
- 1: Minimal hasar (%0-5 tutulum)
- 2: Hafif dereceli hasar
- 3: Orta dereceli hasar (%25-75 tutulum)
- 4: Şiddetli hasar (%75-100 tutulum) olarak değerlendirilmiştir.

Ek olarak kast gözlenen tübüller % cinsinden ifade edildi. Toplayıcı kanalların olmadığı alanlarda sayım yapılması göz önünde bulundurularak sadece proksimal ve distal tübüllerin bulunduğu alanlarda sayım yapılmıştır (150).

İmmünohistokimyasal çalışmalar: Bu çalışmada aranacak proteine karşı geliştirilmiş işaretli poliklonal ya da monoklonal antikorlar kullanıldı. Tüm gruplardaki %10'luk formoline fikse edilen parafine gömülü doku bloklarından 2 mikronluk kesitler alınarak, poly-L-lysine (PLL) ile kaplanmış lamlara alındı. 37 °C'lik etüvde bir gece bekletildi. İki kez 15 dakikalık sürelerle ksilol ile deparafinize edildi. Kesitler saf

alkolden başlayarak %90-80-70'lik alkollerden geçirildikten sonra distile su ile yıkandı. Böylece deparafinizasyon işlemi tamamlanmış oldu. Kesitler daha sonra tampon solüsyon içinde mikrodalga fırında 4 kez 5 dk kaynatıldı ve oda ısısında 20 dk soğumaya bırakıldı. Bu işlemden sonra distile su ile yıkanan kesitler tris-buffer solüsyonuna atıldı. Endojen peroksit kaynaklı non-spesifik zemin boyamasını azaltmak için %3'lük hidrojen peroksit ile 20 dk muamele edildi. Kesitler distile su ile yıkandıktan sonra tekrar tris-buffer solüsyonuna atıldı. Non-spesifik zemin boyanmasını önlemek için 5 dk oda ısısında Ultra V-Blok (protein blokajı) uygulaması yapıldı. Daha sonra anjiyotensin II tip 1 primer antikoru ile 30 dk inkübe edildi. Tris-buffer ile 3 kez yıkanan kesitler biotinyalated sekonder antikolar ile 20dk, enzim işaretli streptavidin ile 20 dk inkübe edildi. Tris-buffer'e alınan kesitler amino-etilkarbazol (AEC) kromojen'de 20'şer dk tutuldu. Kesitler distile su ile yıkandıktan sonra Mayer's Hematoksilen ile 3 dk inkübe edilerek zıt boyama yapıldı. Kesitler su ile bolca yıkandıktan sonra aqueous-mount jel ile kapatıldı. Her bir olgu için hazırlanan kesitler ışık mikroskobunda incelendi. İmmün boyamanın spesifikliğinin kontrolünde, pozitif kontrol amacıyla antikor üretici firma verilerine uygun olarak sıçan böbrek kesitleri kullanıldı. Olgular sitoplazmik boyamanın yaygınlığı ve yoğunluğu açısından değerlendirildi. Boyama yaygınlığı epitelyal komponent yüzdesi esas alınarak yapıldı. Boyanma olmaması 0, <%25 boyanma +1, %25-50 boyanma +2, %50-75 boyanma +3, >%75 boyanma +4 olarak skorlandı. Boyanma yoğunluğu ise, doku kesitlerinde sitoplazmik boyanma gösteren hücrelerin kromojen ile boyanma yoğunluğunu yansıtmakta olup, hiç boyanma gözlenmeyen olgularda 0, hafif boyanan olgularda +1, orta yoğunlukta boyanan olgularda +2, kuvvetli boyanan olgularda +3 olarak skorlandı. Toplam immünohistokimyasal skora, boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu skorlarının çarpılması ile elde edildi (151).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda sağlanan verilerin istatistiksel analizi, SPSS 20.0 (Lisans no:10240642) paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Gruplar arası farklılığı saptamada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen "p" değerleri 0.05'den küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sıçanlarda L-NAME uygulamasıyla oluşturulan deneysel hipertansiyon modeli, 4 grupta 32 spraque dawley sıçan türü ile çalışıldı. Deney protokolünün 21. gününde anestezi altında sıçanların kan ve doku örnekleri alındı. Deney boyunca gruplarda herhangi bir kayıp yaşanmadı.

Tüm gruplara ait doku MDA düzeyi nmol/mg protein, GSH düzeyi $\mu\text{mol/mg}$ protein, NO düzeyi $\mu\text{mol/mg}$ protein; serum aldosteron, anjiyotensin 2, kopeptin düzeyleri pg/ml, ACE düzeyi ng/ml, NO düzeyi $\mu\text{mol/L}$, lityum ve Na^+ düzeyi mmol/L, K^+ , üre, kreatinin düzeyleri mg/dL, kreatinin kinaz, ALT ve AST düzeyleri U/L; idrar aldosteron, anjiyotensin 2, kopeptin düzeyleri pg/ml, ACE düzeyi ng/ml, NO düzeyi $\mu\text{mol/L}$, Na^+ düzeyi mmol/L, MAU düzeyi $\mu\text{g/ml}$, kreatinin klirensi standart klirens formülüne göre hesaplanıp kg/vücut ağırlığına bölündü. Fraksiyonel sodyum atılımı (FeNa) ve fraksiyonel potasyum atılımı (FeK) % olarak hesaplandı. Gruplara ait biyokimyasal veriler Tablo 4, 5 ve 6'da verilmiştir.

Gruplar arası sistolik kan basınçları değerlendirildiğinde K ve HT gruplar arasında 1, 2 ve 3. haftalarda $p \leq 0.001$ düzeyinde anlamlı bir artış gözlemlendi. Bu durum L-NAME ile oluşturulan hipertansiyon modelinin oluştuğunun bir göstergesidir. K ve K+L grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. HT ve HT+L grupları kıyaslandığında 3. hafta meydana gelen azalmanın $p \leq 0.006$ düzeyinde anlamlı olduğu gözlemlendi (Şekil 12).

Tablo 4. Çalışma gruplarının serum değişkenlerine ilişkin sonuç ve karşılaştırmaları

Gruplar	Kontrol (K) ORT±SD	Likopen (L) ORT±SD	Hipertansiyon (H) ORT±SD	Hipertansiyon + Likopen (HL) ORT±SD	p (p<0.05 ise anlamlı)
Aldosteron (pg/ml)	431,99 ± 117,73	544,90 ± 375,96	931,18 ± 512,00	956,51 ± 619,37	K-L = 0,834 K-H = 0,027 H-HL = 0,916
Kopeptin (pg/ml)	763,34 ± 126,93	588,32 ± 133,74	808,86 ± 158,79	749,96 ± 134,92	K-L = 0,016 K-H = 0,834 H-HL = 0,674
Anjiyotensin2 (pg/ml)	164,92 ± 66,34	232,63 ± 177,55	419,92 ± 264,97	410,27 ± 298,04	K-L = 0,401 K-H = 0,036 H-HL = 1,000
ACE (ng/ml)	14,25 ± 3,05	13,56 ± 3,01	12,36 ± 4,34	9,83 ± 3,23	K-L = 0,528 K-H = 0,248 H-HL = 0,294
NO (µmol/L)	1,87 ± 0,86	3,09 ± 1,20	1,82 ± 1,25	1,91 ± 1,48	K-L = 0,046 K-H = 0,875 H-HL = 0,916
Sodyum (mmol/L)	142,00 ± 4,04	131,38 ± 11,75	136,13 ± 13,59	143,00 ± 2,73	K-L = 0,034 K-H = 0,340 H-HL = 0,245
Potasyum (mg/dL)	5,61 ± 0,62	5,68 ± 1,10	5,61 ± 0,86	5,60 ± 0,77	K-L = 0,833 K-H = 0,958 H-HL = 0,832
Üre (mg/dL)	44,13 ± 5,77	38,38 ± 4,50	35,26 ± 15,49	37,63 ± 0,74	K-L = 0,040 K-H = 0,073 H-HL = 0,751
Kreatinin (mg/dL)	0,29 ± 0,04	0,23 ± 0,05	0,26 ± 0,07	0,29 ± 0,04	K-L = 0,015 K-H = 0,295 H-HL = 0,295
CK (U/L)	1686,74 ± 788,37	2384,50 ± 2744,58	1503,00 ± 611,63	1452,75 ± 455,95	K-L = 0,401 K-H = 0,208 H-HL = 0,753
ALT (U/L)	61,38 ± 7,44	96,00 ± 70,77	69,88 ± 11,41	63,63 ± 11,78	K-L = 0,875 K-H = 0,172 H-HL = 0,318
AST (U/L)	243,88 ± 56,76	261,375 ± 197,55	217,625 ± 45,38	201,375 ± 27,55	K-L = 0,529 K-H = 0,401 H-HL = 0,636

Tablo 5. Çalışma gruplarının idrar değişkenlerine ilişkin sonuç ve karşılaştırmaları

Gruplar	Kontrol (K) ORT±SD	Likopen (L) ORT±SD	Hipertansiyon (H) ORT±SD	Hipertansiyon + Likopen (HL) ORT±SD	p (p<0.05 ise anlamlı)
Aldosteron (pg/ml)	2594,56 ± 1011,15	2861,207 ± 1574,55	2403,5469 ± 1090,36	2415,3271 ± 1500,15	K-L = 0,713 K-H = 0,528 H-HL = 0,958
Kopeptin (pg/ml)	3020,51 ± 97,47	3169,72 ± 194,81	2930,29 ± 116,27	2977,11 ± 203,91	K-L = 0,124 K-H = 0,099 H-HL = 0,712
Anjiyotensin2 (pg/ml)	1484,02 ± 370,87	1494,55 ± 582,02	1373,19 ± 453,68	1220,82 ± 519,33	K-L = 0,916 K-H = 0,563 H-HL = 0,713
ACE (ng/ml)	7,49 ± 3,33	2,61 ± 1,11	4,20 ± 1,24	6,49 ± 5,24	K-L = 0,005 K-H = 0,027 H-HL = 0,462
NO (µmol/L)	160,92 ± 36,94	140,82 ± 34,65	127,52 ± 61,31	115,64 ± 26,58	K-L = 0,401 K-H = 0,461 H-HL = 0,916
Sodyum (mmol/L)	152,3 ± 95,97	79,00 ± 27,76	115,63 ± 30,50	108,5 ± 13,31	K-L = 0,010 K-H = 0,793 H-HL = 0,172
Potasyum (mg/dL)	342,75 ± 37,54	288,88 ± 57,39	283,89 ± 104,70	238,89 ± 119,37	K-L = 0,027 K-H = 0,115 H-HL = 0,462
Kreatinin (mg/dL)	104,54 ± 19,21	118,29 ± 27,39	93,53 ± 13,53	93,63 ± 30,44	K-L = 0,248 K-H = 0,345 H-HL = 0,401
MaU (µg/ml)	31,06 ± 12,47	13,74 ± 4,12	22,38 ± 8,54	23,78 ± 9,96	K-L = 0,006 K-H = 0,141 H-HL = 0,529
Kreatinin Klirensi (ml/dk)	3,34 ± 0,59	4,44 ± 0,89	3,88 ± 1,11	3,36 ± 0,73	K-L = 0,021 K-H = 0,345 H-HL = 0,431
Fe Na (%)	0,29 ± 0,13	0,13 ± 0,06	0,25 ± 0,11	0,26 ± 0,10	K-L = 0,016 K-H = 1,000 H-HL = 0,753
Fe K (%)	17,25 ± 3,64	10,29 ± 3,70	14,32 ± 6,77	15,24 ± 8,79	K-L = 0,003 K-H = 0,529 H-HL = 0,674
İdrar hacimleri (ml)	10,63 ± 2,26	9,94 ± 2,96	11,88 ± 2,13	12,25 ± 2,88	K-L = 0,831 K-H = 0,422 H-HL = 0,673

Tablo 6. Çalışma gruplarının böbrek değişkenlerine ilişkin sonuç ve karşılaştırmaları

Gruplar	Kontrol (K) ORT±SD	Likopen (L) ORT±SD	Hipertansiyon (H) ORT±SD	Hipertansiyon + Likopen (HL) ORT±SD	p (p<0.05 ise anlamlı)
MDA (nmol/mg prot.)	0,008 ± 0,003	0,006 ± 0,001	0,006 ± 0,003	0,009 ± 0,003	K-L = 0,202 K-H = 0,168 H-HL = 0,051
GSH (µmol/mg prot.)	33,37 ± 2,77	40,4 ± 4,06	38,15 ± 4,04	36,04 ± 6,71	K-L = 0,002 K-H = 0,027 H-HL = 0,294
NO (µmol/mg prot.)	44,87 ± 16,05	49,14 ± 28,88	21,99 ± 13,02	23,08 ± 27,53	K-L = 0,772 K-H = 0,010 H-HL = 0,495

Tablo 7. Çalışma gruplarına ait sistolik kan basıncı ortalama ve karşılaştırmaları

Gruplar	Kontrol (K) ORT±SD	Likopen (L) ORT±SD	Hipertansiyon (H) ORT±SD	Hipertansiyon + Likopen (HL) ORT±SD	p (p<0.05 ise anlamlı)
1. hafta	126,44 ± 5,77	130,78 ± 5,99	131,35 ± 4,79	129,53 ± 5,61	K-L = 0,208 K-H = 0,115 H-HL = 0,401
2. hafta	125,05 ± 5,48	128,72 ± 5,99	141,18 ± 3,10	139,37 ± 6,19	K-L = 0,172 K-H = 0,001 H-HL = 0,600
3. hafta	128,25 ± 3,09	131,45 ± 4,87	144,99 ± 2,84	144,37 ± 3,90	K-L = 0,115 K-H = 0,001 H-HL = 0,916
4. hafta	131,77 ± 4,26	133,43 ± 3,20	147,15 ± 2,06	137,37 ± 8,66	K-L = 0,563 K-H = 0,001 H-HL = 0,006

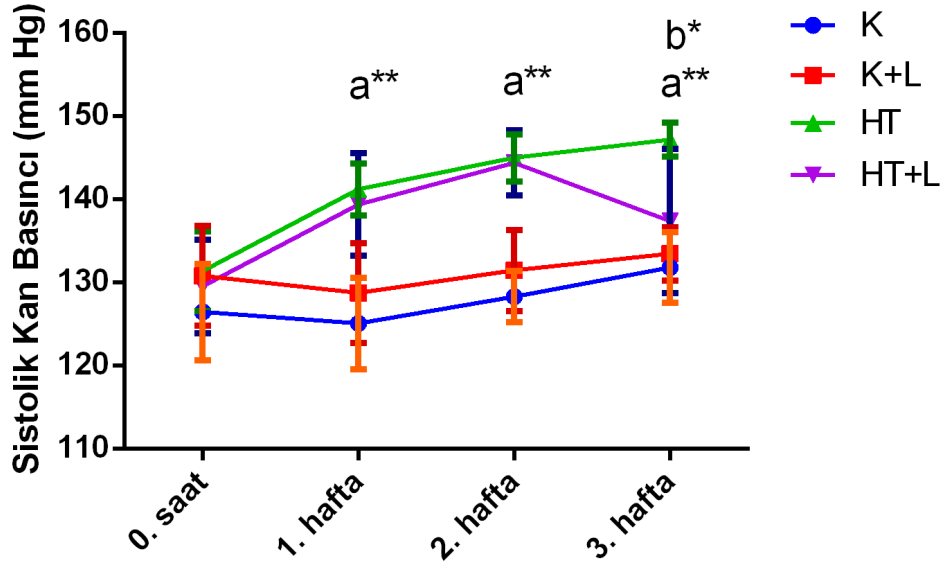
Tablo 8. Çalışma gruplarına ait diyastolik kan basıncı ortalama ve karşılaştırmaları

Gruplar	Kontrol (K) ORT±SD	Likopen (L) ORT±SD	Hipertansiyon (H) ORT±SD	Hipertansiyon + Likopen (HL) ORT±SD	p (p<0.05 ise anlamlı)
1. hafta	93,44 ± 9,44	90,33 ± 5,40	95,00 ± 7,49	89,23 ± 5,26	K-L = 0,563 K-H = 1,000 H-HL = 0,115
2. hafta	87,58 ± 7,30	89,58 ± 7,73	104,22 ± 10,99	101,29 ± 13,88	K-L = 0,462 K-H = 0,002 H-HL = 1,000
3. hafta	90,86 ± 10,56	89,34 ± 12,43	101,75 ± 13,15	115,14 ± 8,78	K-L = 0,834 K-H = 0,115 H-HL = 0,021
4. hafta	97,92 ± 8,57	102,32 ± 1,87	112,30 ± 5,18	104,69 ± 4,84	K-L = 0,074 K-H = 0,003 H-HL = 0,005

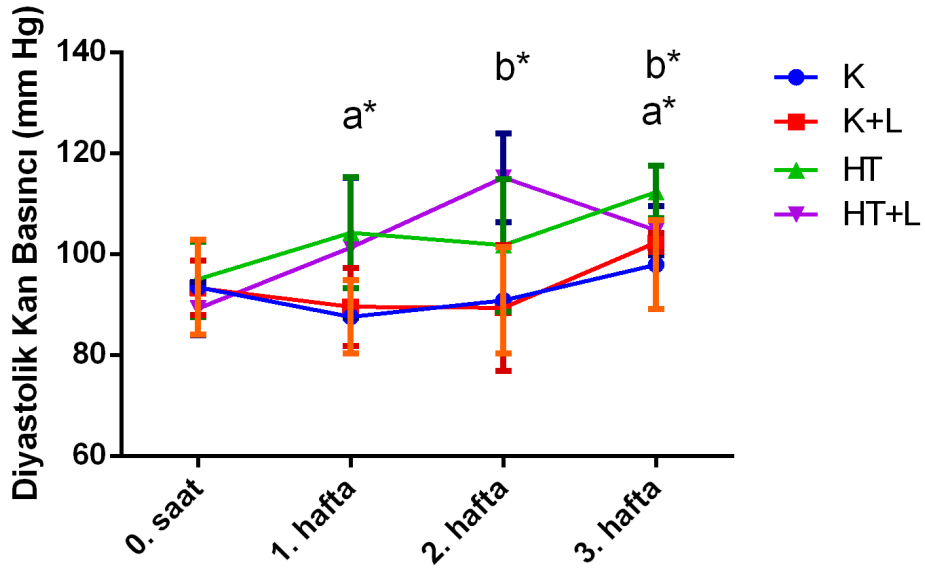
Tablo 9. Çalışma gruplarına ait ortalama kan basıncı ortalama ve karşılaştırmaları

Gruplar	Kontrol (K) ORT±SD	Likopen (L) ORT±SD	Hipertansiyon (H) ORT±SD	Hipertansiyon + Likopen (HL) ORT±SD	p (p<0.05 ise anlamlı)
1. hafta	104,44 ± 7,70	105,80 ± 4,68	107,10 ± 5,98	102,68 ± 4,14	K-L = 0,916 K-H = 0,916 H-HL = 0,093
2. hafta	100,08 ± 5,49	102,64 ± 6,46	116,55 ± 7,81	113,98 ± 10,67	K-L = 0,431 K-H = 0,001 H-HL = 0,674
3. hafta	103,34 ± 7,98	103,39 ± 8,65	116,18 ± 8,73	124,88 ± 6,95	K-L = 0,753 K-H = 0,012 H-HL = 0,074
4. hafta	109,20 ± 6,63	112,70 ± 2,14	123,91 ± 3,80	115,59 ± 4,29	K-L = 0,208 K-H = 0,001 H-HL = 0,003

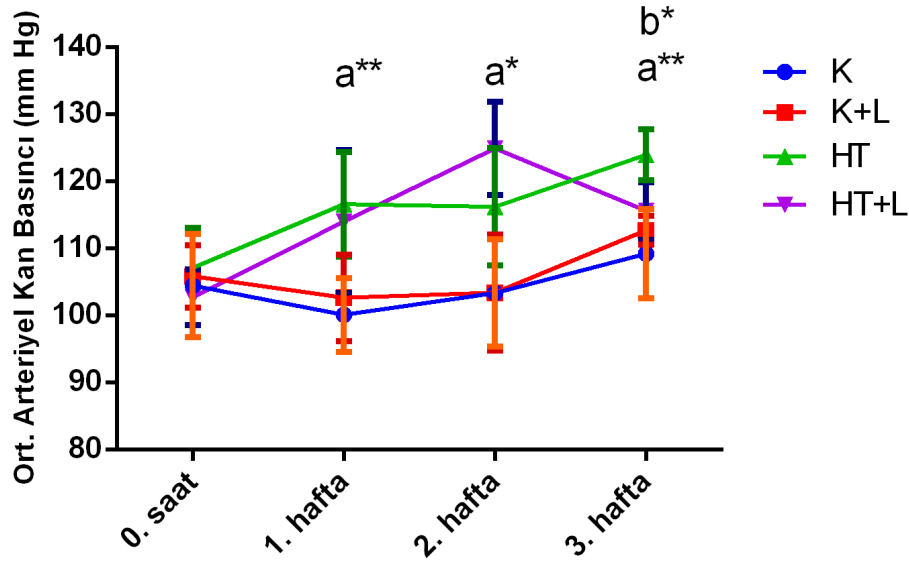
Gruplar arası diyastolik kan basınçları değerlendirildiğinde K ve HT gruplar arasında 1. hafta $p \leq 0.002$, 3. hafta $p \leq 0.003$ düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlendi. K ve K+L grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. HT ve HT+L grupları kıyaslandığında 2. hafta $p \leq 0.021$, 3. hafta $p \leq 0.005$ düzeylerinde azalma olduğu gözlemlendi (Şekil 13). Gruplar arası ortalama kan basınçları değerlendirildiğinde K ve HT gruplar arasında 1 ve 3. hafta $p \leq 0.001$, 2. hafta $p \leq 0.012$ düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlendi. K ve K+L grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. HT ve HT+L grupları kıyaslandığında 3. hafta $p \leq 0.003$ düzeyinde bir azalmanın olduğu gözlemlendi (Şekil 14).



Şekil 12. Ortalama sistolik kan basıncı düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması, a: kontrol ile, b: hipertansiyon grubu ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.001$



Şekil 13. Ortalama diyastolik kan basıncı düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması, a: kontrol ile, b: hipertansiyon grubu ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.001$



Şekil 14. Ortalama kan basıncı düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması,
a: kontrol ile, b: hipertansiyon grubu ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$,
**: $p \leq 0.001$

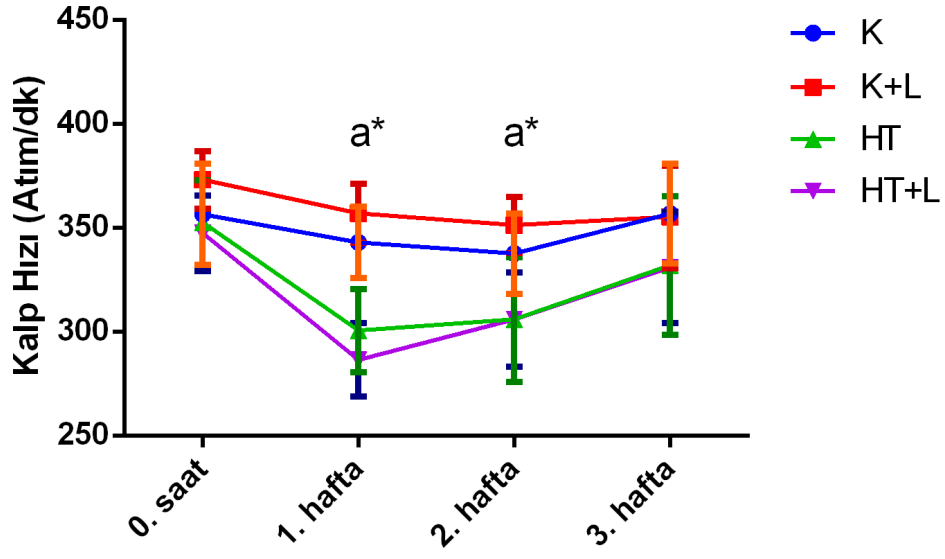
Gruplar arası ortalama kan basınçları değerlendirildiğinde K ve HT gruplar arasında 1 ve 2. hafta sırasıyla, $p \leq 0.002$, $p \leq 0.021$ düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlendi. K ile K+L ve HT ile HT+L grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. (Şekil 15).

Gruplar arası serum aldosteron düzeyleri değerlendirildiğinde hipertansiyon grubunda kontrol grubuna kıyasla $p < 0.027$ düzeyinde anlamlı bir artışın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (Şekil 16).

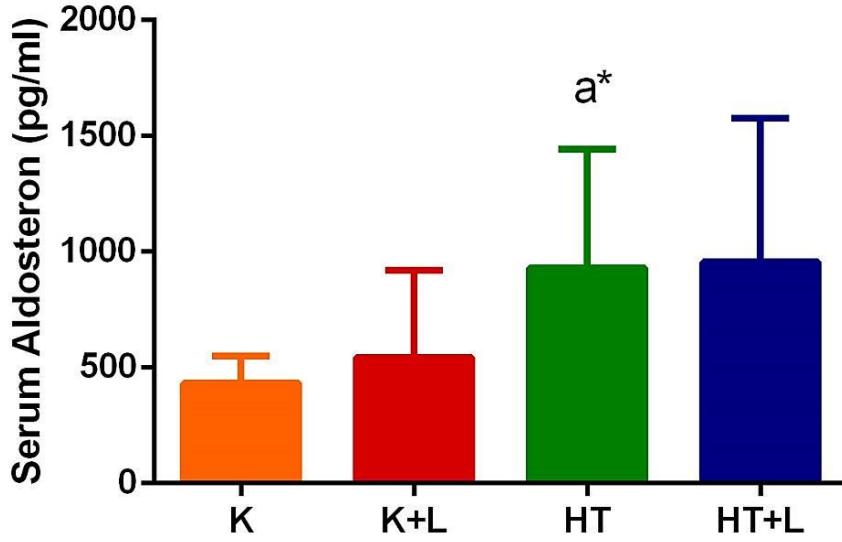
Gruplar arası serum ACE düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (Şekil 17).

Gruplar arası serum Ang2 düzeyleri kıyaslandığında hipertansiyon grubunda kontrol grubuna kıyasla $p < 0.036$ düzeyinde anlamlı bir artışın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (Şekil 18).

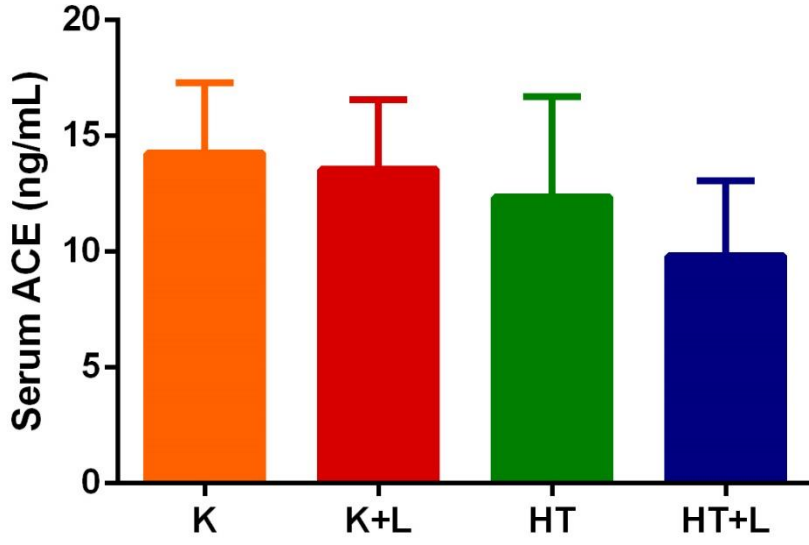
Gruplar arası serum kopeptin düzeyleri değerlendirildiğinde likopen grubunda kontrol grubuna kıyasla $p < 0.016$ düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (Şekil 19).



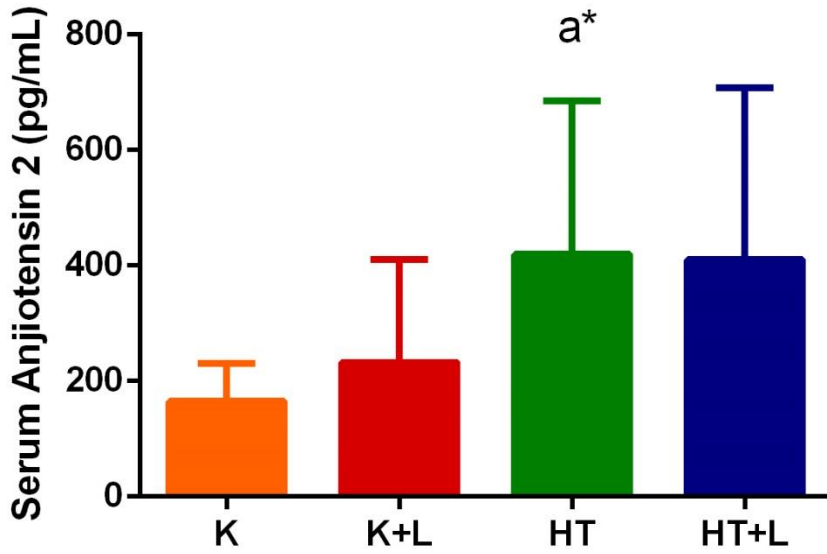
Şekil 15. Ortalama kalp hızı düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması
a: kontrol ile, b: hipertansiyon grubu ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$,
**: $p \leq 0.001$



Şekil 16. Ortalama serum Ald düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.

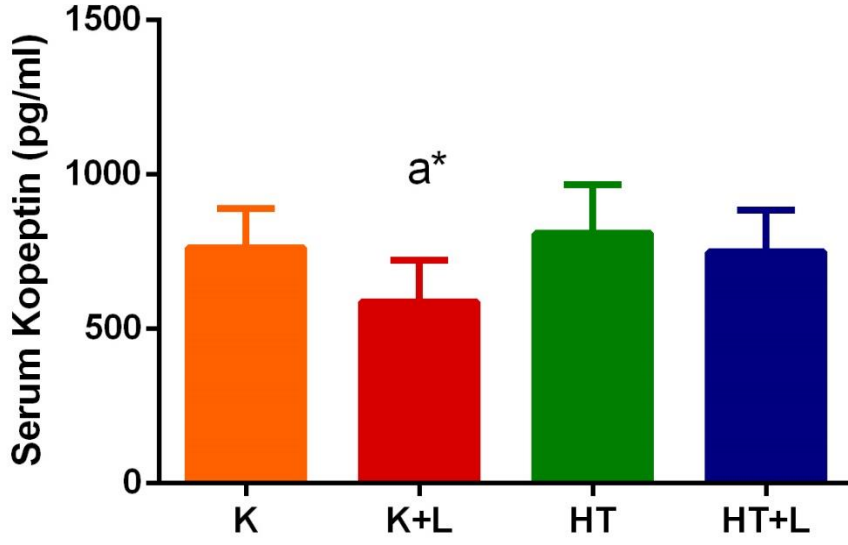


Şekil 17. Ortalama serum ACE düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

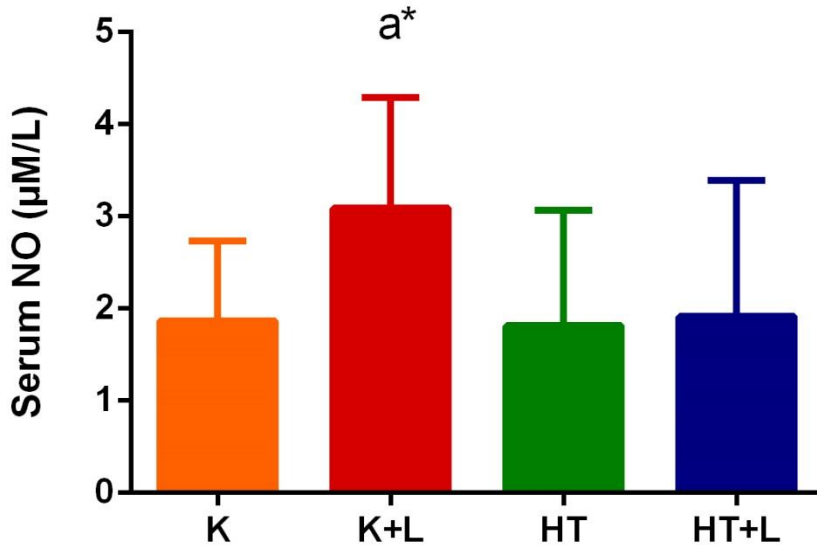


Şekil 18. Ortalama serum Ang2 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması, a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.

Gruplar arası serum NO düzeyleri değerlendirildiğinde likopen grubunda kontrol grubuna kıyasla $p < 0.046$ düzeyinde anlamlı bir artış olduğu, diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlemlendi (Şekil 20).

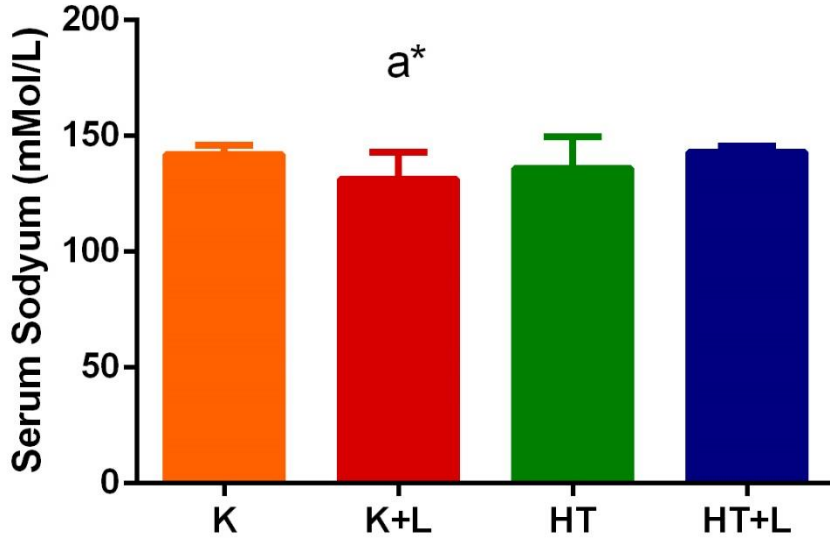


Şekil 19. Ortalama serum KPP düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması,
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.



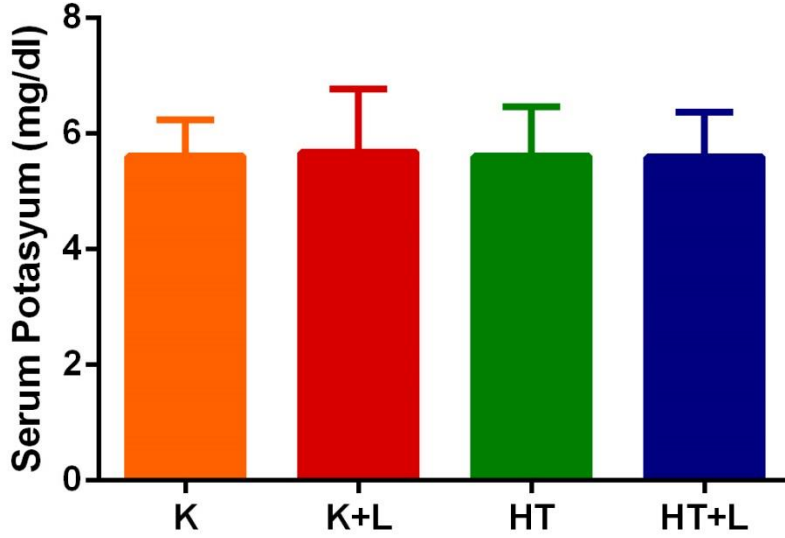
Şekil 20. Ortalama serum NO düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.

Gruplar arası serum sodyum düzeyleri değerlendirildiğinde likopen grubunda kontrol grubuna kıyasla $p < 0.034$ düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 21).



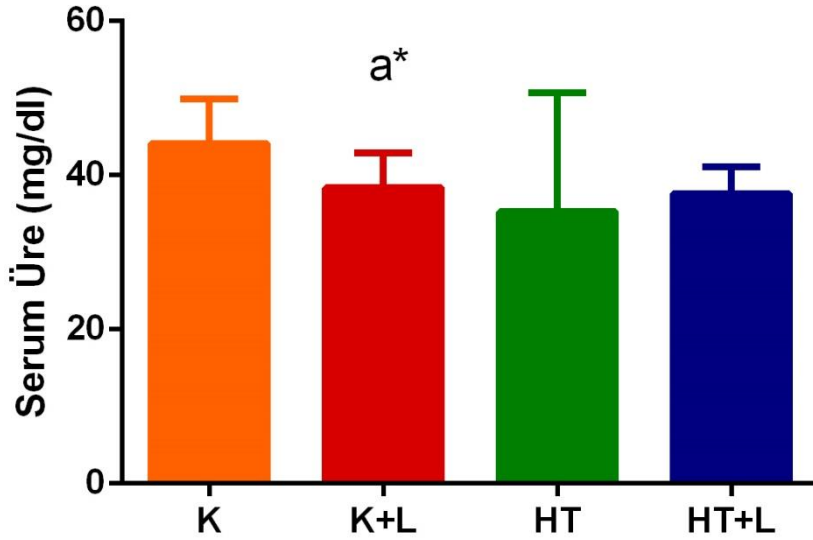
Şekil 21. Ortalama serum Na⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması.
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: p≤0.05.

Gruplar arası serum potasyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 22).



Şekil 22. Ortalama serum K⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar arası serum üre düzeyleri kıyaslandığında likopen grubunda kontrol grubuna kıyasla $p<0.040$ düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 23).



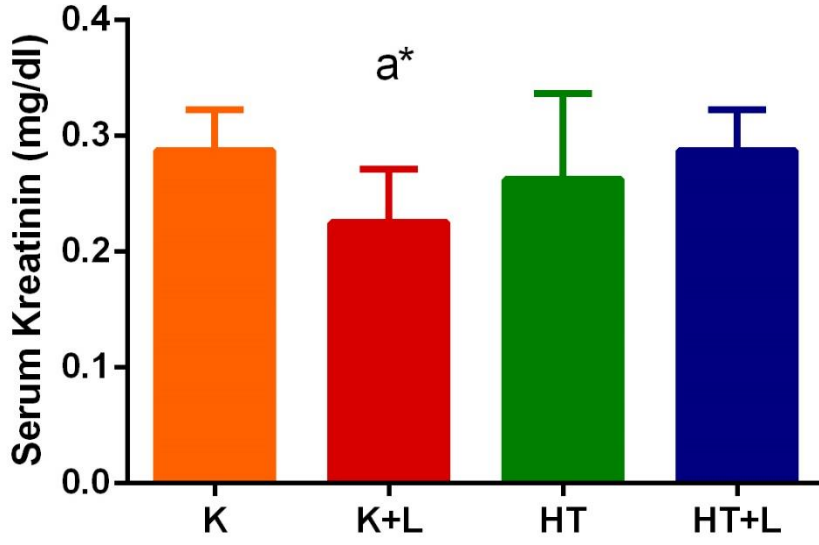
Şekil 23. Ortalama serum üre düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p\leq 0.05$.

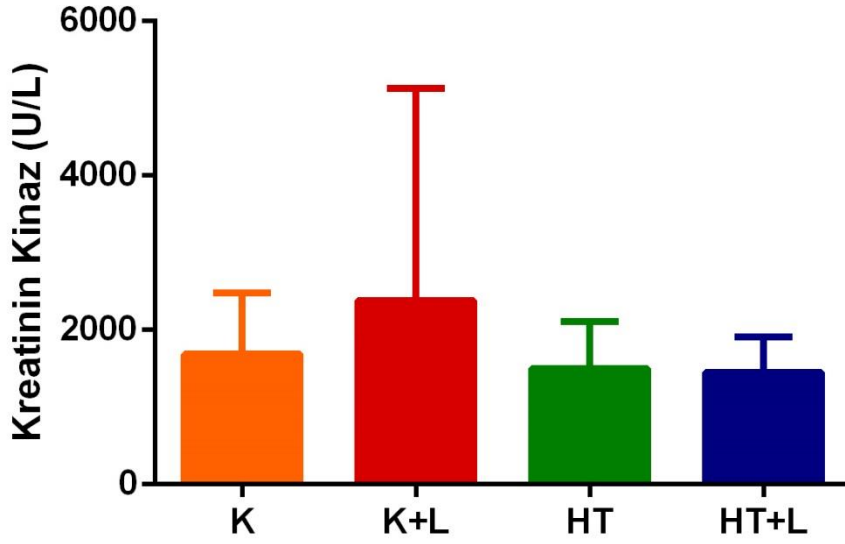
Gruplar arası serum kreatinin düzeyleri kıyaslandığında likopen grubunda kontrol grubuna kıyasla $p<0.015$ düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 24).

Gruplar arası serum kreatinin kinaz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 25).

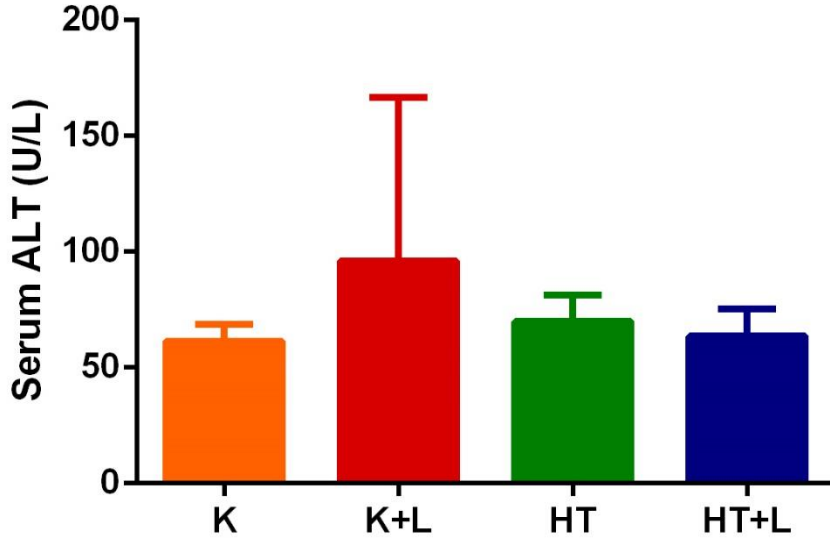
Gruplar arası serum ALT ve AST düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 26-27).



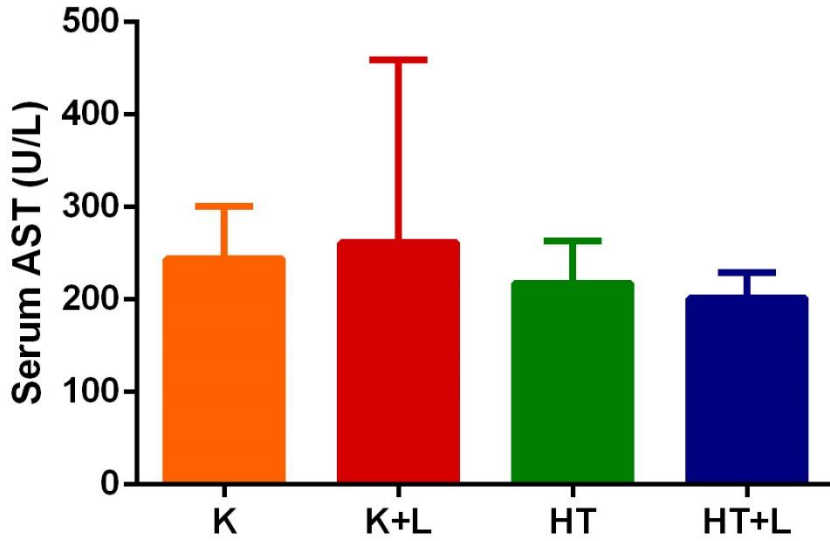
Şekil 24. Ortalama serum kreatinin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması, a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.



Şekil 25. Ortalama serum CK düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması



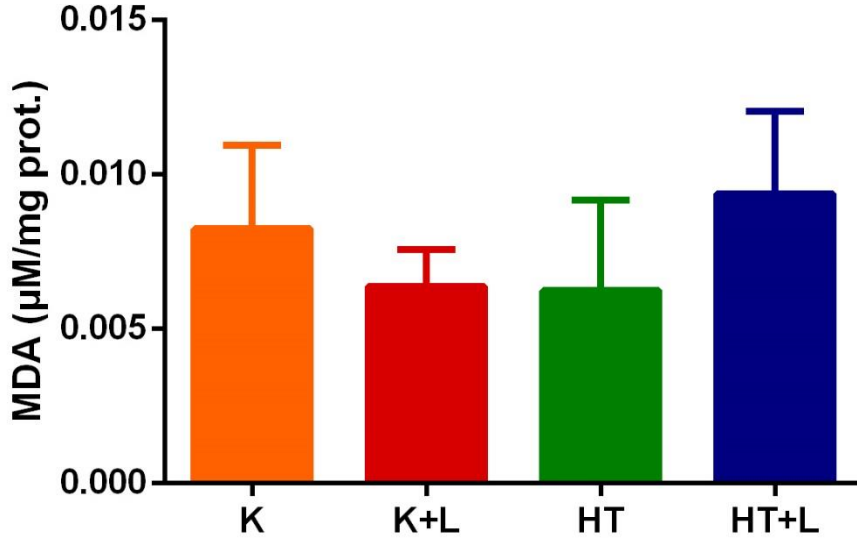
Şekil 26. Ortalama serum ALT düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması



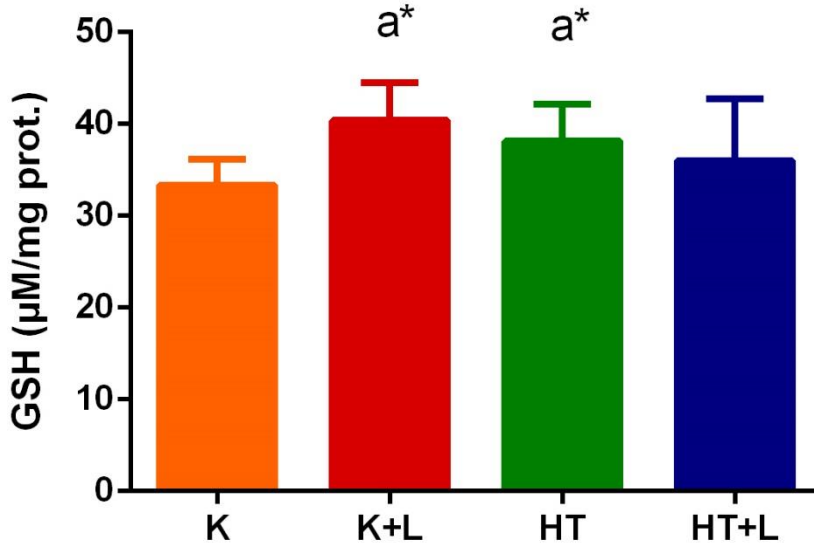
Şekil 27. Ortalama serum AST düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar arası MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 28).

Gruplar arası GSH düzeyleri kıyaslandığında kontrol grubuyla kıyaslandığında hipertansiyon grubunda $p < 0.027$ düzeyinde, likopen grubunda $p < 0.002$ düzeyinde anlamlı bir artışın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 29).



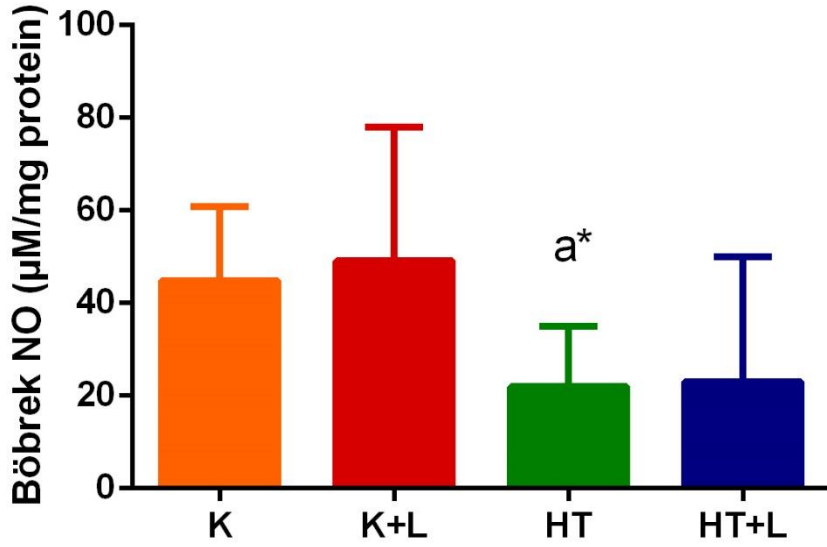
Şekil 28. Ortalama MDA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması



Şekil 29. Ortalama GSH düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

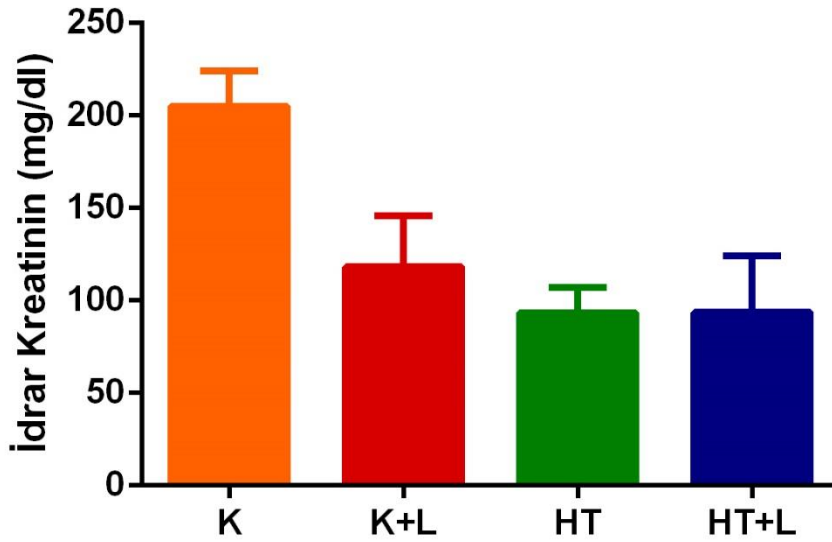
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.

Gruplar arası böbrek NO düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla hipertansiyon grubunda $p < 0.010$ düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 30).



Şekil 30. Ortalama böbrek NO düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.

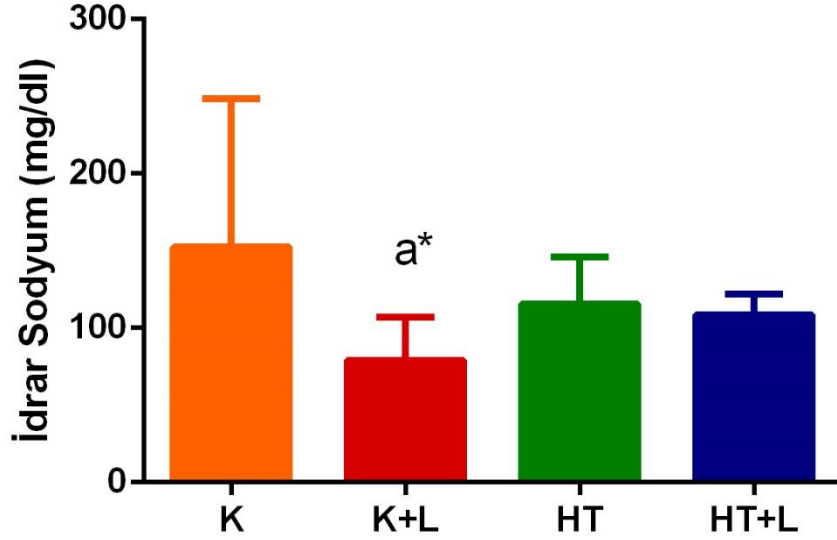
Gruplar arası idrar kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 31).



Şekil 31. Ortalama idrar kreatinin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar arası idrar sodyum düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla likopen grubunda $p < 0.010$ düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 32).

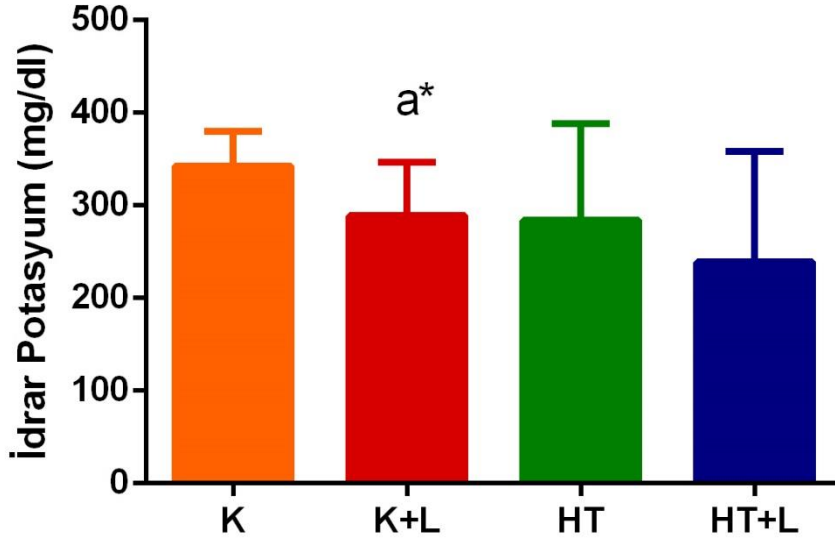
Gruplar arası idrar potasyum düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla likopen grubunda $p<0.027$ düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (Şekil 33).



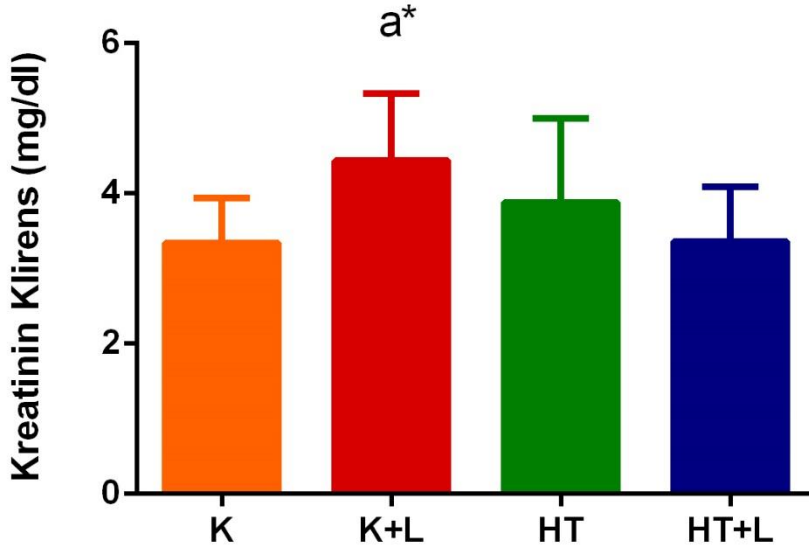
Şekil 32. Ortalama idrar Na⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p\leq 0.05$.

Gruplar arası kreatin klirens düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla likopen grubunda $p<0.021$ düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (Şekil 34).

Gruplar arası mikroalbüminüri düzeylerinde kontrol ve likopen grupları arasında $p<0.006$ düzeyinde anlamlı bir artış gözlemlendi. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (Şekil 35).

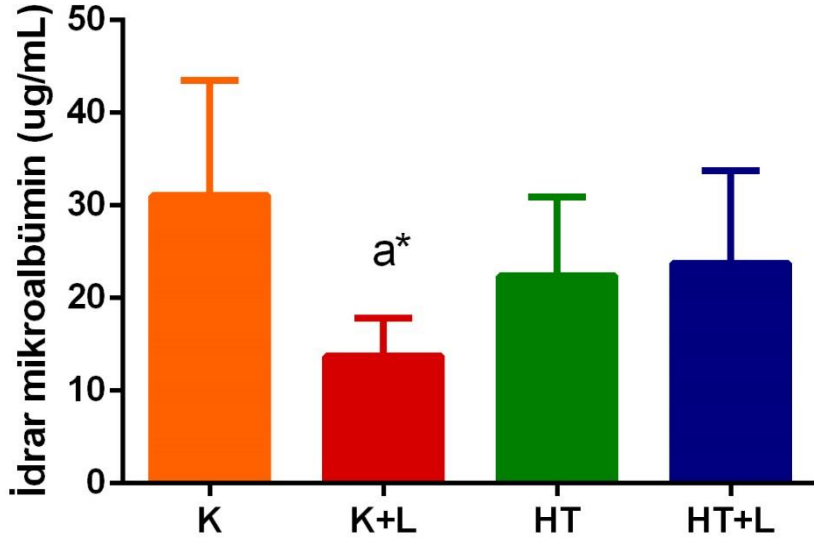


Şekil 33. Ortalama idrar K⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: p≤0.05.



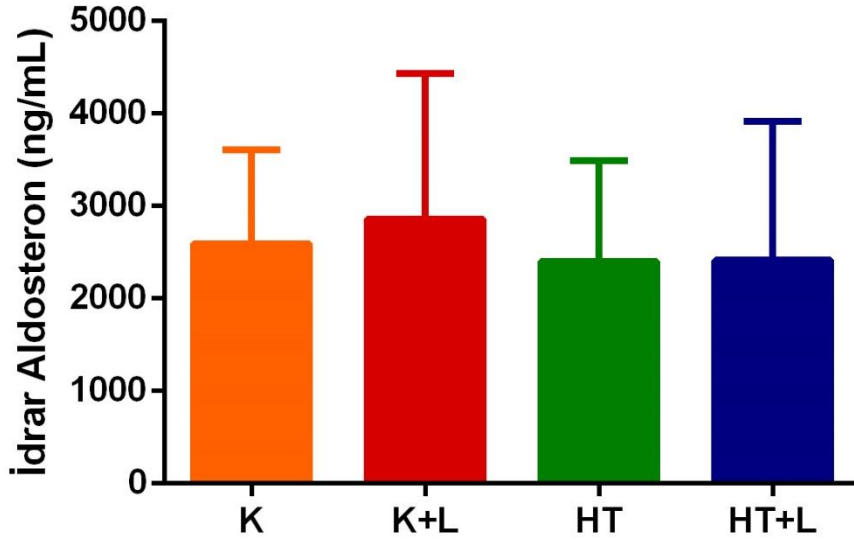
Şekil 34. Ortalama idrar kreatinin klirens düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: p≤0.05.

Gruplar arası idrar aldosteron düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 36).



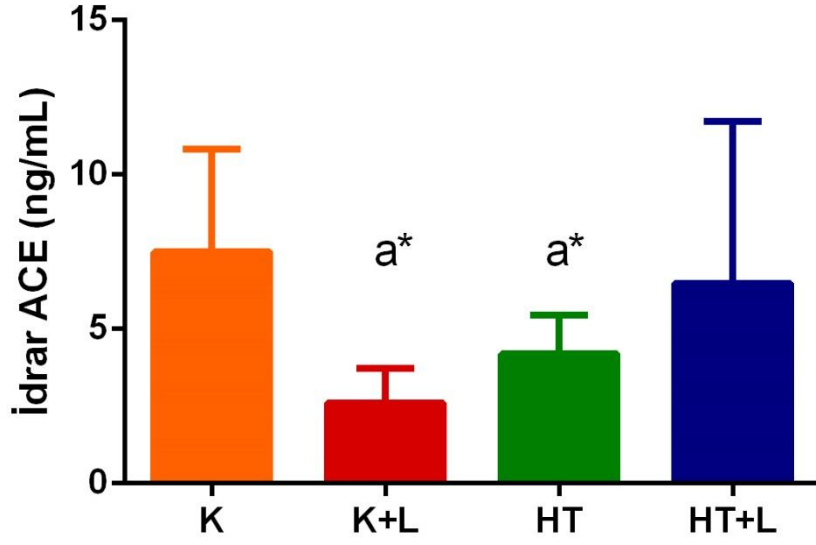
Şekil 35. Ortalama idrar mikroalbumin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.



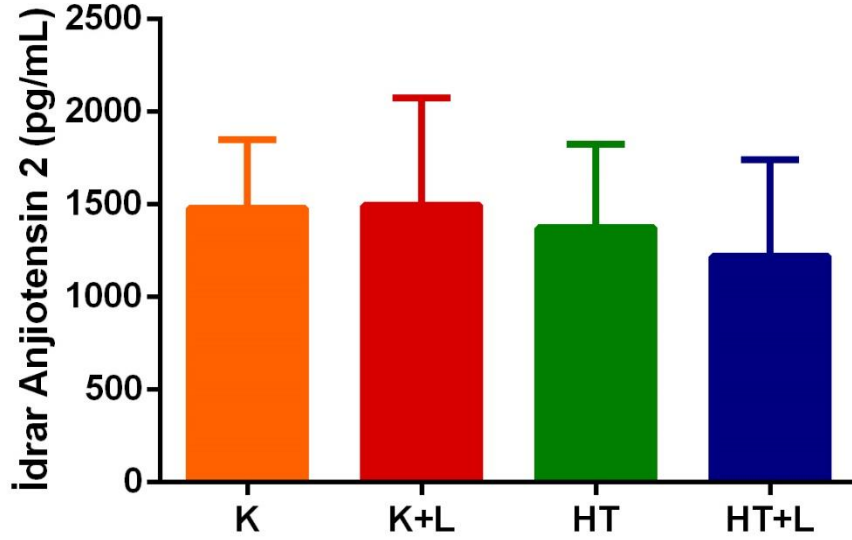
Şekil 36. Ortalama idrar aldosteron düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

Gruplar arası idrar ACE düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubuyla yapılan kıyaslamada likopen grubunda $p < 0.005$ düzeyinde, hipertansiyon grubunda $p < 0.027$ düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 37).

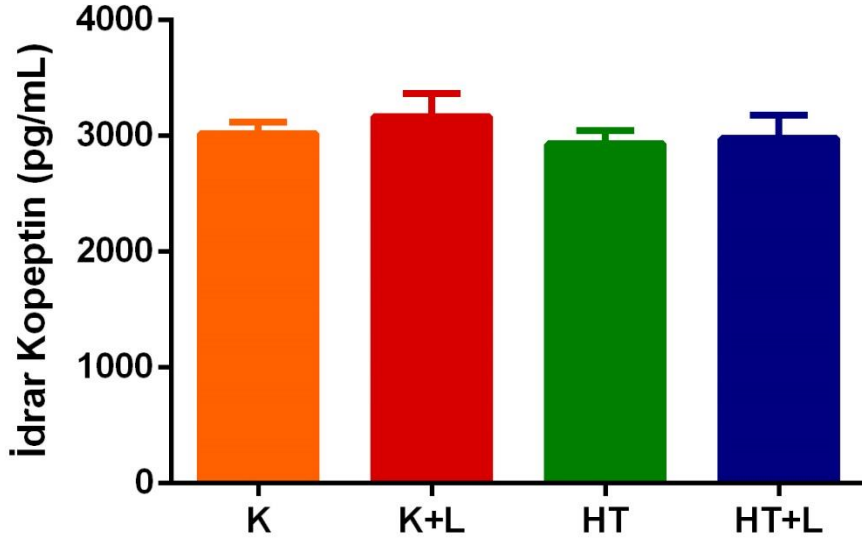


Şekil 37. Ortalama idrar ACE düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.

Gruplar arası idrar Ang2 ve KPP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 38-39).

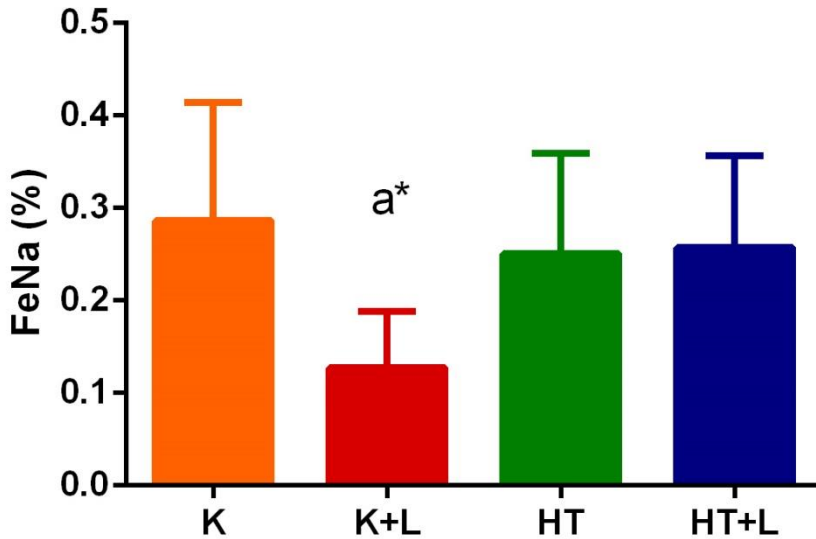


Şekil 38. Ortalama idrar Ang2 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması



Şekil 39. Ortalama idrar KPP düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

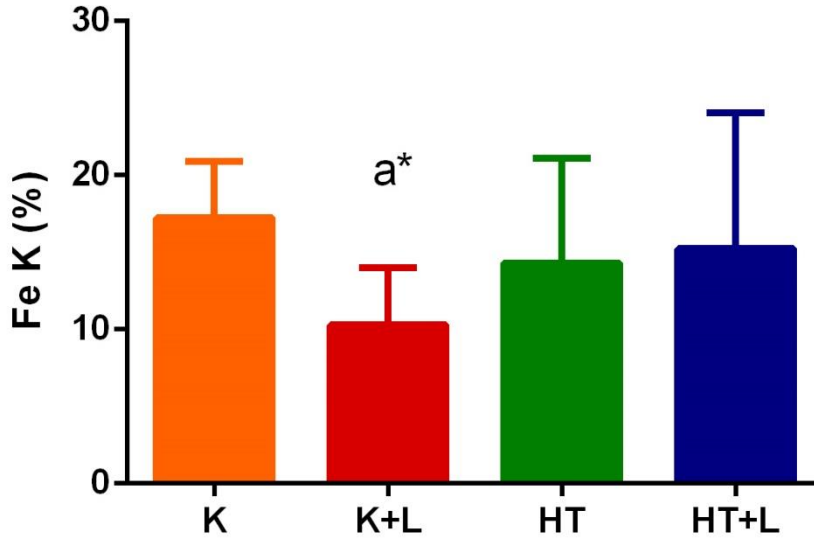
Fraksiyonel sodyum atılımı hesaplandığında; gruplar arası farklılıklar değerlendirildiğinde kontrol ve likopen grubu arasında $p < 0.016$ düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 40).



Şekil 40. Ortalama FeNa⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.

Fraksiyonel potasyum atılımı hesaplandığında; gruplar arası farklılıklar değerlendirildiğinde kontrol ve likopen grubu arasında $p<0.003$ düzeyinde anlamlı bir azalmanın olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 41).



Şekil 41. Ortalama FeK⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p\leq 0.05$.

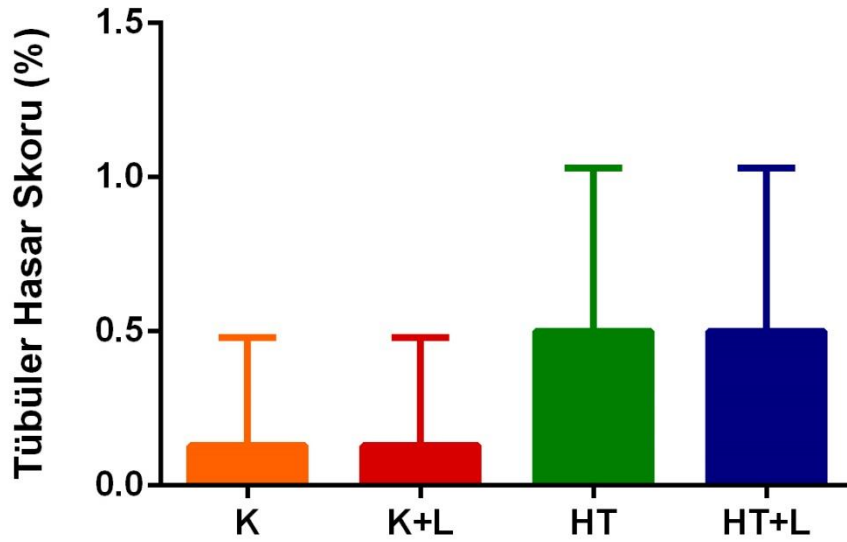
Histopatolojik Sonuçlar **Işık Mikroskopik İnceleme**

Çalışmamızda böbrek dokularının histopatolojik incelemesinde, her bir sıçan için böbrek hasar derecesi ve % kast değerleri 100 alanda tarama yapılarak belirlendi. Kast değerleri 0-4 arası skorlanarak, peritübüler fibrozis ve glomeruloskleroz değerleri pozitif alanların yüzdesi olarak hesaplandı. Hesaplanan bu değerler Tablo 10'da gösterilmiştir. Gruplar arası tübüler hasarın skor değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 42).

Gruplar arası histopatolojik incelemede peritübüler fibrozis, glomeruloskleroz ve % kast oluşumları değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla hipertansiyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artmanın olduğu görüldü (Şekil 43-45).

Tablo 10. Grupların histopatolojik sonuçları ve ortalama değerleri.

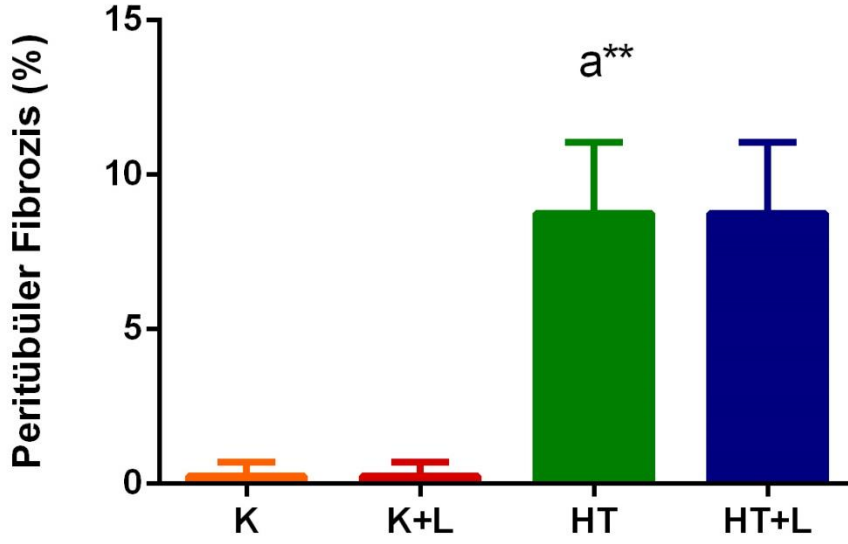
Gruplar	Kontrol (K) ORT±SD	Likopen (L) ORT±SD	Hipertansiyon (H) ORT±SD	Hipertansiyon + Likopen (HL) ORT±SD	p (p<0.05 ise anlamlı)
Tübüler hasar skoru (%)	0,13 ± 0,35	0,13 ± 0,35	0,50 ± 0,53	0,50 ± 0,53	K-L = 1,000 K-H = 0,117 H-HL = 1,000
Peritübüler fibrozis (%)	0,25 ± 0,46	0,25 ± 0,46	8,75 ± 2,31	8,75 ± 2,31	K-L = 1,000 K-H = <0,001 H-HL = 1,000
Glomerulo- skleroz	0,25 ± 0,46	0,25 ± 0,46	11,13 ± 1,25	11,13 ± 1,25	K-L = 1,000 K-H = <0,001 H-HL = 1,000
Kast (%)	0,63 ± 0,92	0,38 ± 0,74	1,50 ± 0,53	1,50 ± 0,53	K-L = 0,563 K-H = 0,045 H-HL = 1,000



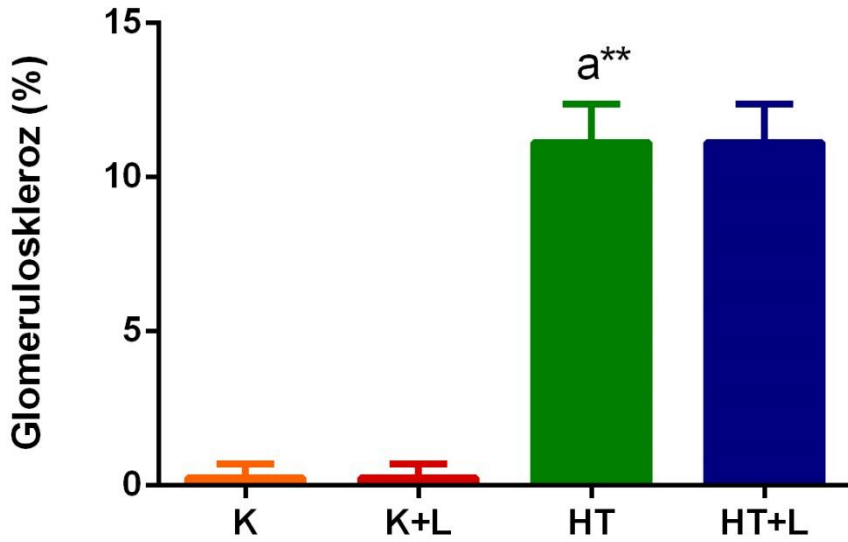
Şekil 42. % Tübüler hasar skorunun gruplar arası karşılaştırılması,
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: p≤0.05.

Sıçanlara ait hematoksin-eozin (HE) boyalı böbrek kesitleri ışık mikroskopunda incelendiğinde, kontrol ve kontrol+likopen gruplarındaki mikroskopik kesitlerde tübül ve glomerüllerin düzenli yapıda olduğu izlendi, herhangi nekroz veya kast oluşumu izlenmedi (Şekil 46-47). Mikroskopik incelemelerde mavi ok, proksimal tübülü; kırmızı ok, vasküler yapıyı; yıldız ile gösterilen kısım glomerülleri göstermektedir. Hipertansiyon gruplarındaki mikroskopik kesitlerde hafif dereceli

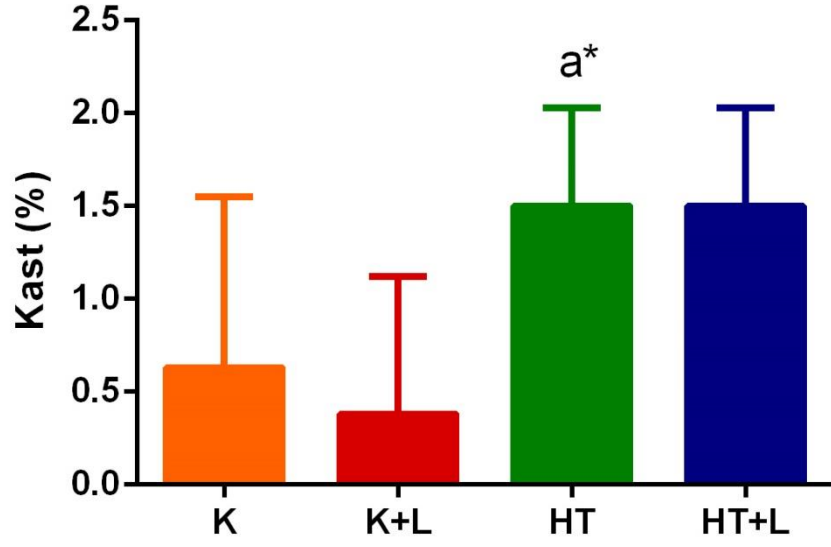
görülen glomerüler skleroz yeşil ok ile gösterildi, peritübüler fibrozis ve kast miktarında artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Şekil 48-49).



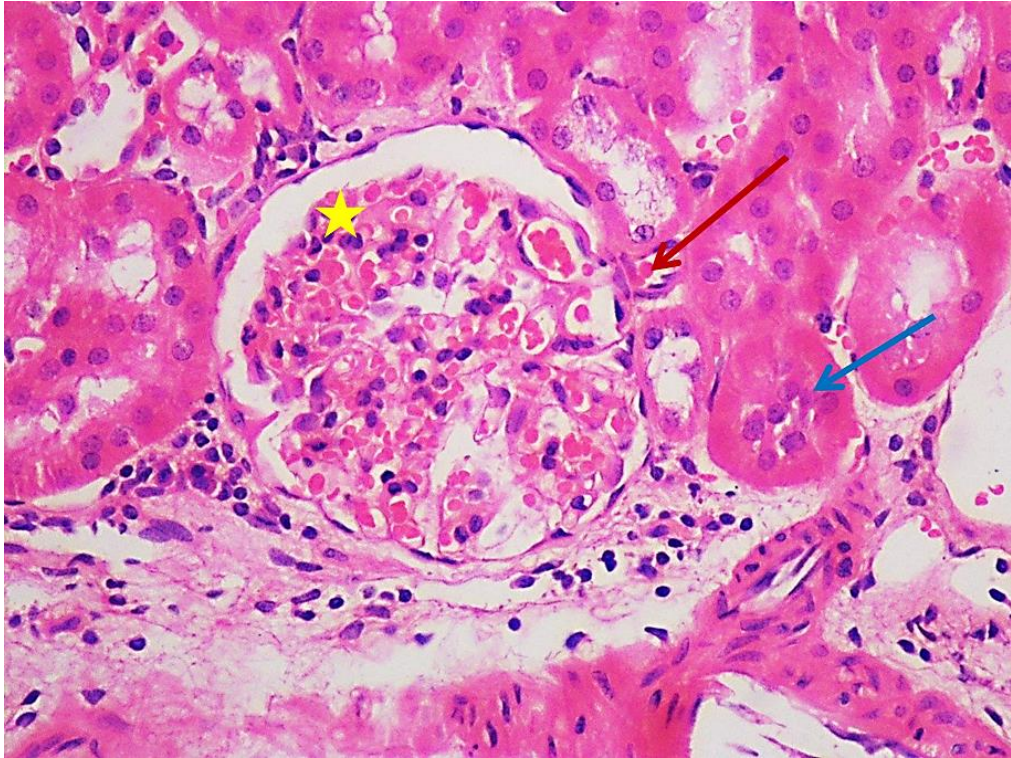
Şekil 43. % Peritübüler fibrozis değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması, a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.



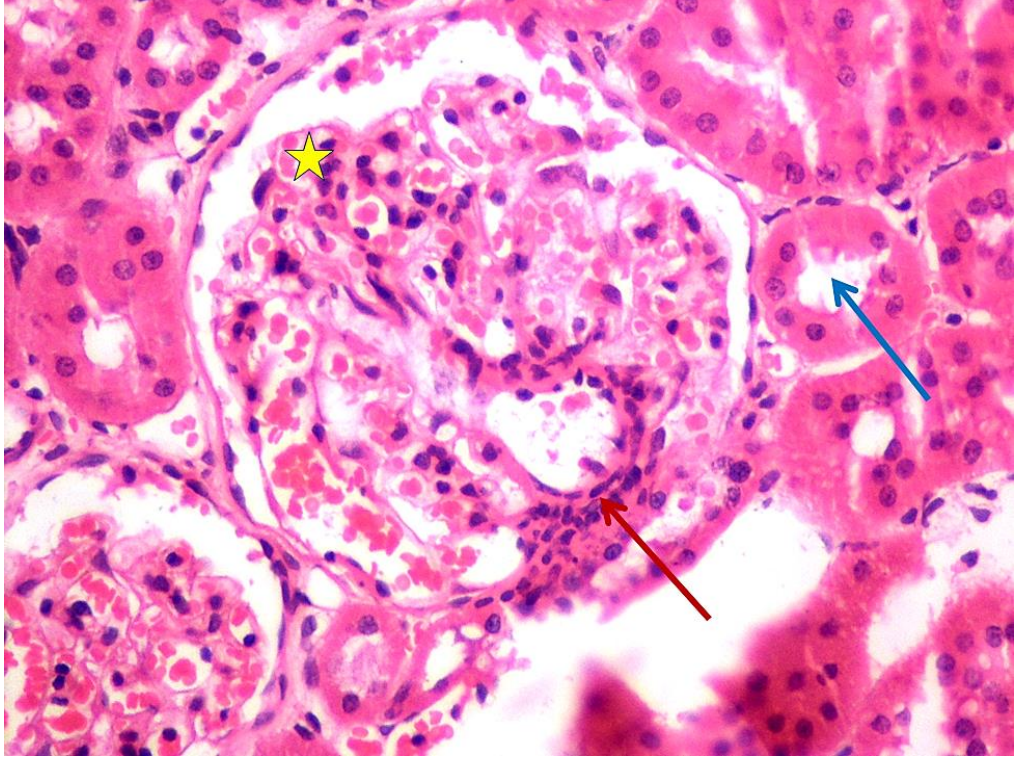
Şekil 44. % Glomeruloskleroz değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.



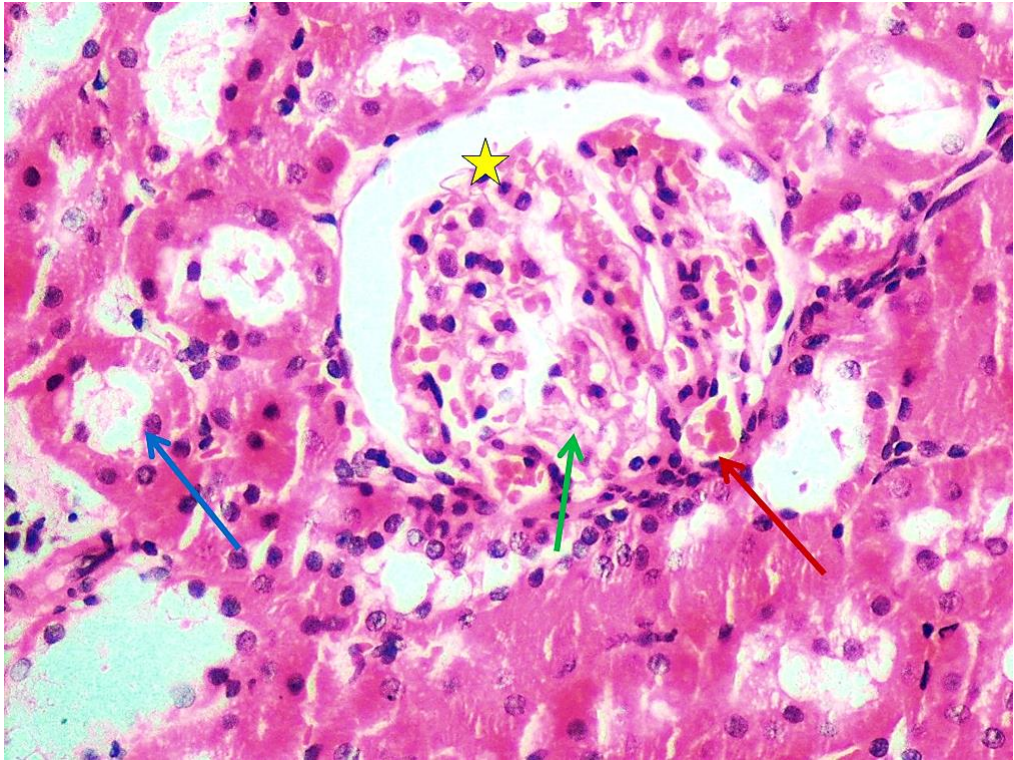
Şekil 45. % Kast değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması,
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.



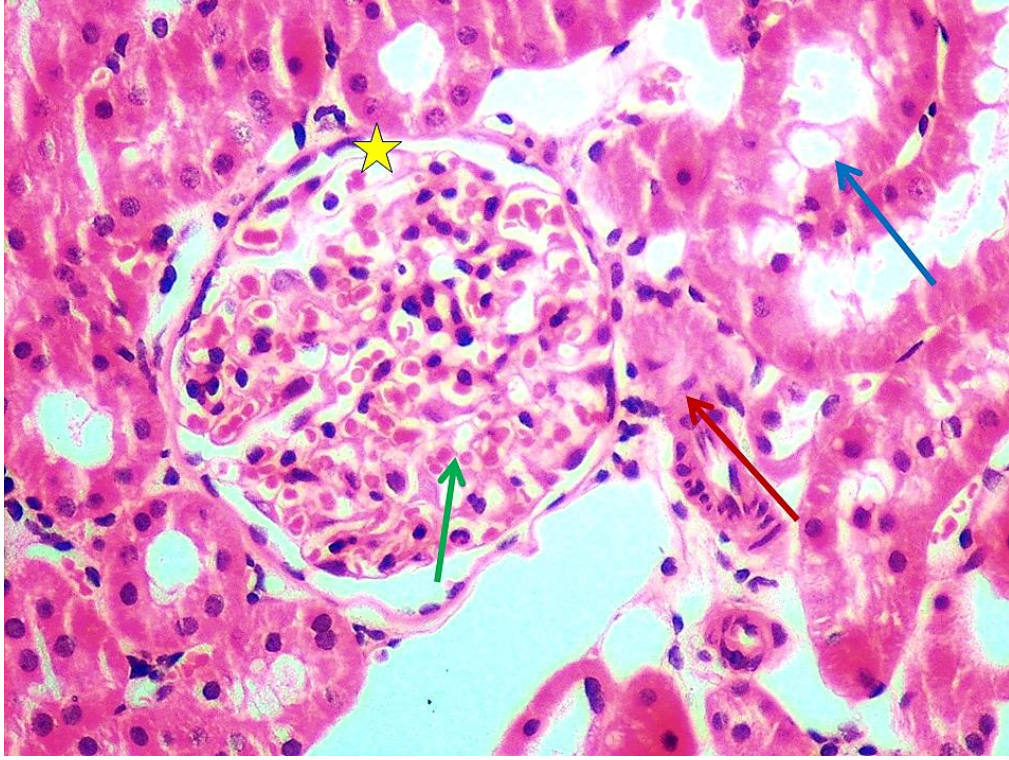
Şekil 46. Kontrol grubunun hematoksilen-eozin ile boyanmış böbrek kesiti (HEEx400)



Şekil 47. Kontrol+Likopen grubunun hematoksilen-eozin ile boyanmış böbrek kesiti (HEX400)



Şekil 48. Hipertansiyon grubunun hematoksilen-eozin ile boyanmış böbrek kesiti (HEX400)



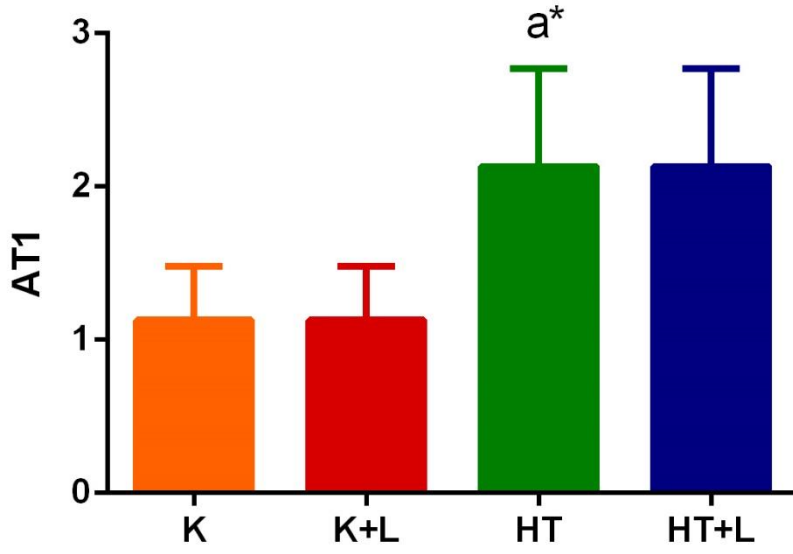
Şekil 49. Hipertansiyon+Likopen grubunun hematoksilin-eozin ile boyanmış böbrek kesiti (HEx400)

İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Çalışmamızda böbrek dokularının immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesinde; sitoplazmik boyanmanın yaygınlığı ve yoğunluğu baz alınarak değerlendirildi. Boyanmanın yoğunluğu ise, boyamanın olmadığı preparatlarda 0, hafif boyanmanın görüldüğü preparatlarda +1, orta yoğunlukta boyanmanın görüldüğü preparatlarda +2, kuvvetli boyanmanın olduğu preparatlarda +3 olarak skorlandı, sonuçlar Tablo 11’de verilmiştir. Gruplar arası AT1 reseptör aktiviteleri değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde aktivite artışı olduğu görüldü (Şekil 50).

Tablo 11. Grupların immünohistokimyasal sonuçları ve ortalama değerleri.

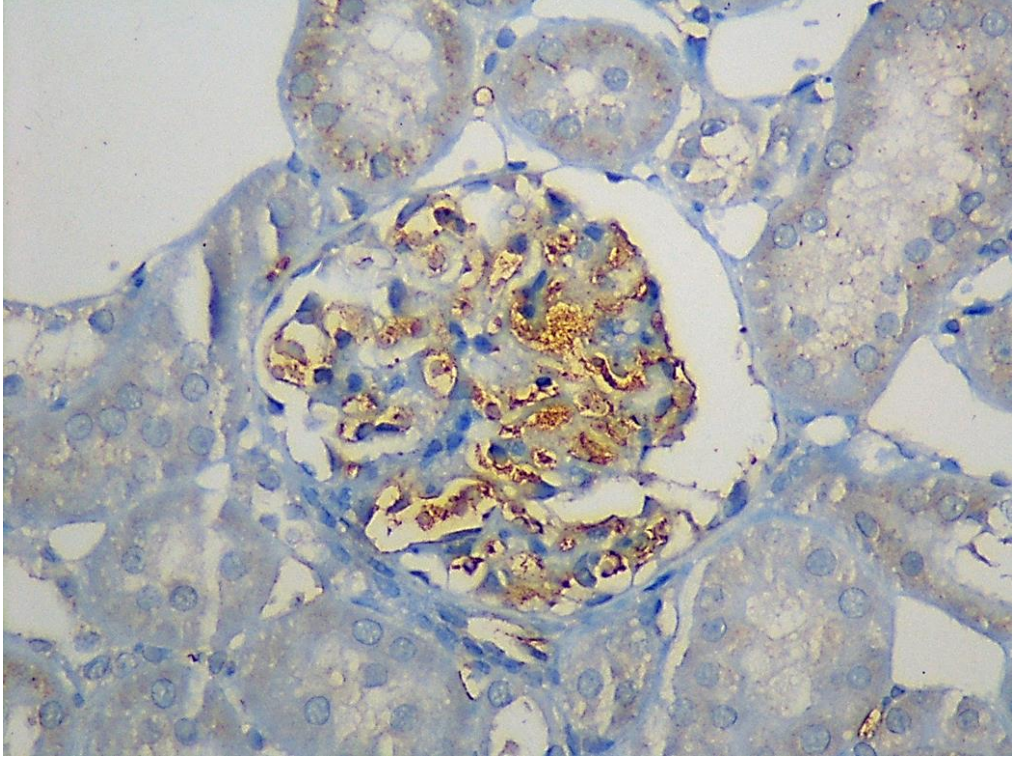
Gruplar	Kontrol (K) ORT±SD	Likopen (L) ORT±SD	Hipertansiyon (H) ORT±SD	Hipertansiyon + Likopen (HL) ORT±SD	p (p<0.05 ise anlamlı)
AT1	1,13 ± 0,35	1,13 ± 0,35	2,13 ± 0,64	2,13 ± 0,64	K-L = 1,000 K-H = 0,004 H-HL = 1,000



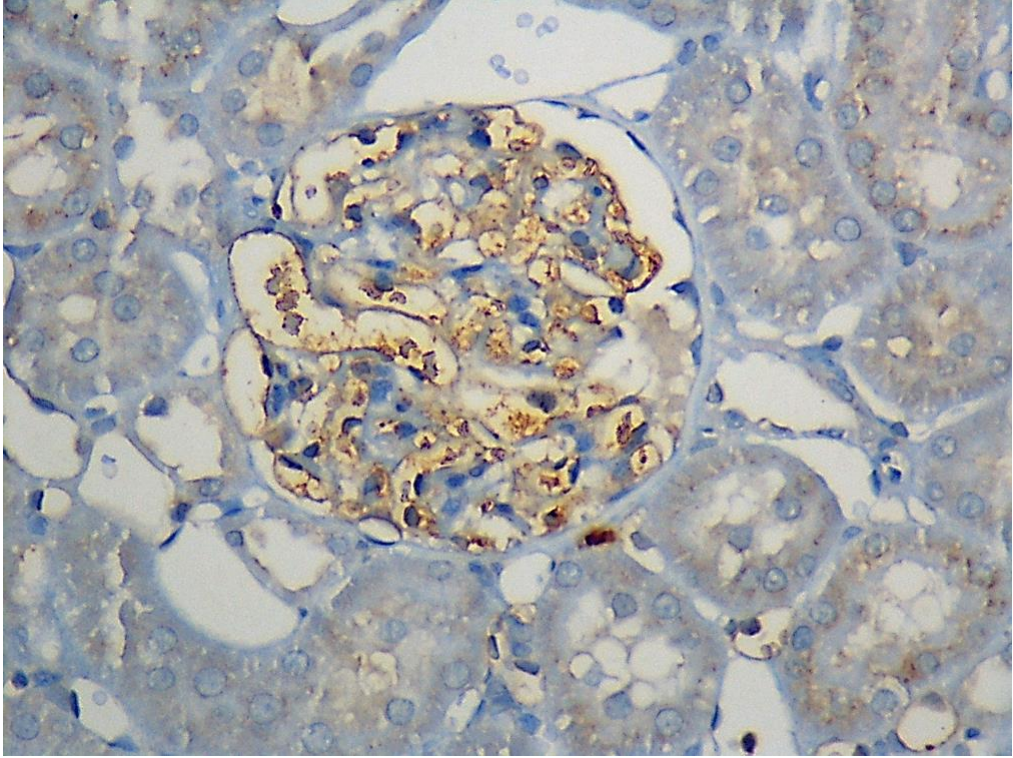
Şekil 50. AT1 aktivitesinin gruplar arası karşılaştırılması,
a: kontrol ile karşılaştırıldığında, *: $p \leq 0.05$.

İmmünohistokimyasal olarak AT1 antikoru ile boyalı sıçan böbrek kesitleri ışık mikroskobu ile incelendiğinde, kontrol ve kontrol+likopen gruplarına ait mikroskobik kesitlerde glomerüllerde hafif/orta dereceli boyanma izlendi (Şekil 51-52).

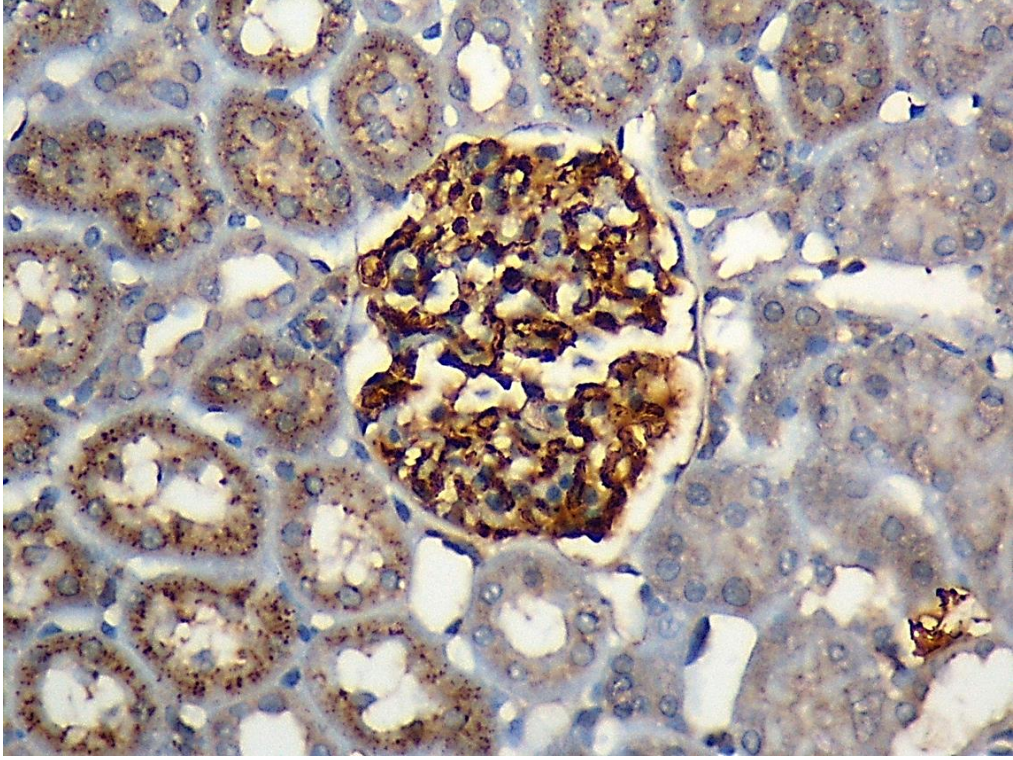
İşık mikroskobu ile incelenen immünohistokimyasal olarak AT1 antikoru ile boyalı sıçan böbrek kesitlerinde, hipertansiyon ve hipertansiyon+likopen gruplarında böbrek glomerüllerinde daha yoğun olarak boyandığı, bu boyanmanın hipertansiyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Şekil 53-54).



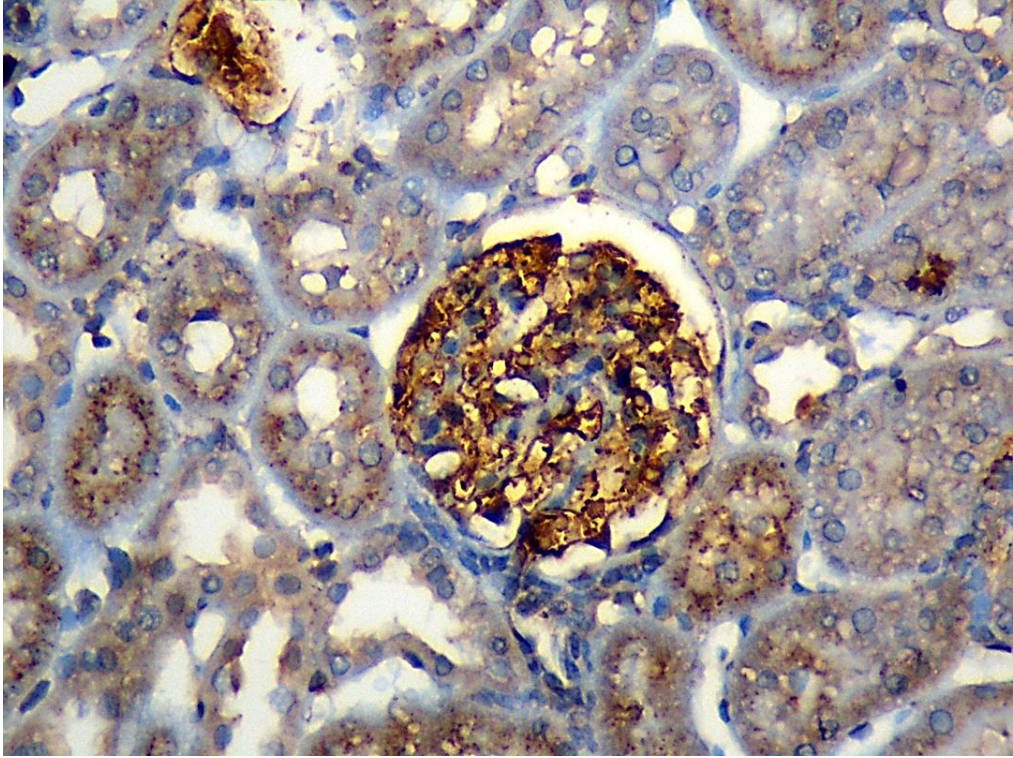
Şekil 51. Kontrol grubuna ait böbrek kesitlerinde AT1 reseptör aktivitesi (x400)



Şekil 52. Kontrol+Likopen grubuna ait böbrek kesitlerinde AT1 reseptör aktivitesi (x400)



Şekil 53. Hipertansiyon grubuna ait böbrek kesitlerinde AT1 reseptör aktivitesi (x400)



Şekil 54. Hipertansiyon+Likopen grubuna ait böbrek kesitlerinde AT1 reseptör aktivitesi (x400)

TARTIŞMA

Hipertansiyon, yüksek prevalansı ile böbrek ve kardiyovasküler hastalıklara neden olan dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yüksek mortalite oranı ile 3. sırada yer almaktadır (15). Yüksek kan basıncı tek başına bir hastalık değil, birçok nedene bağlı olarak gelişebilen bir sendromdur. Görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artmaktadır. Ancak obezite, besin alımı, fiziksel aktivite azlığı veya yokluğu ve diyabet gibi faktörlerlerinde gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (29). Hipertansiyon gelişimi ve tedavisinde etkili ilaç arayışları deneysel hayvan modellerinin gelişimine neden olmuştur. Birçok Deneysel hipertansiyon modeli geliştirilmesine rağmen insanda gelişen hipertansiyon modeline en uygun kronik hipertansiyon modelinin NOS inhibitörü kullanılarak oluşturulan model olduğu ve yaygın olarak kullanıldığı bildirilmektedir. Bu modeli geliştirmek için NOS enzim inhibitörü olarak; L-NMMA, L-NAME ve L-NIO kullanılmaktadır (87). Bu NOS inhibitörleri ile oluşturulan hipertansiyon modeli, periferik damar daralmasına neden olmakta ve vasküler direnci arttırmaktadır. L-NAME uygulamasıyla oluşan hipertansiyon, artan adrenomedüller sistem ve renin anjiyotensin aldosteron sistem aktivitesi ile kendini göstermektedir. Bu hipertansiyon modeli bütünüyle düşünüldüğünde esansiyel hipertansiyon ile benzerlik gösterdiği rapor edilmektedir (66, 88, 89).

Bu çalışmada sıçanlara L-NAME verilmesiyle oluşturduğumuz deneysel hipertansiyon modelinde likopen tedavisinin etkileri incelendi. Bu amaçla kontrol, kontrol+likopen, hipertansiyon ve hipertansiyon+likopen grupları oluşturuldu.

Tüm gruplardaki sıçanların, her hafta tail-cuff pletismografisi yöntemi ile sistolik, diyastolik ve kalp hızı ölçümleri yapıldı. Sistolik kan basınçları, kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda ilk haftadan itibaren anlamlı yükselme görüldü. Hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+likopen grubunda 3. haftada anlamlı olarak azalma görüldü. Diyastolik kan basınçları, kontrol grubuyla kıyaslandığında hipertansiyon grubunda 1. ve 3. haftalarda artış olduğu saptandı, 2. haftada görülen artış anlamlı değildi. Hipertansiyon grubuna göre; hipertansiyon+likopen grubunda 2. ve 3. haftalarda anlamlı azalma görüldü. Ortalama arteriyal kan basınçları incelendiğinde, 1. haftadan sonra kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda anlamlı düzeyde bir artış saptandı. 3. haftada hipertansiyon grubuna göre ortalama arteriyal kan basıncı hipertansiyon+likopen grubunda anlamlı azalma saptandı. L-NAME ile indükleyerek oluşturduğumuz hipertansiyon modelinde, kontrol grubuna kıyasla hipertansiyon gruplarında kan basıncının anlamlı bir şekilde yükseldiği görüldü. Bu sonuçlarımız deneysel hipertansiyon modelinin oluştuğunu gösterdi. Kan basıncında görülen artış literatürde L-NAME ile oluşturulan deneysel hipertansiyon modelleri ile uyumluluk gösterdi (152-156).

Diyetle yaygın olarak alınan domates likopenin ana kaynağıdır. Karotenoidler arasında güçlü bir antioksidan olduğu rapor edilmektedir. Domates suyu içen tip 2 diyabetli hastalarda plazma likopen düzeyinin arttığı, düşük dansiteli lipoprotein düzeyinin azaldığı ve kan basıncının azaldığı rapor edilmiştir. Ayrıca domates ekstraktı verilen hipertansif hastalarda plazma likopen düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Plazma likopen düzeyi ile kan basıncı düşüklüğü arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarda domates ekstraktının kan basıncında düşüklüğe sebep olmasına rağmen tedavi edici etkinliğinin olmadığı belirtilmiştir (156, 157). Bu çalışmada 12 hafta süresince domates ekstraktının verilmesinin NO göstergesi olan plazma nitrat seviyesinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda sağlıklı sıçanlara likopen verilmesinin serum NO düzeylerinde anlamlı artışa neden olduğu görüldü. Bu sonuçlarımız hipertansiyon hastalarına domates ekstraktı verilen gruplarda görülen nitrat düzeyi artışı ile benzerlik göstermektedir (156). Bizim çalışmamızda hipertansiyon+likopen tedavisinde serum NO düzeyindeki yükselme anlamlı olmamasına rağmen, kan basıncında 4. haftada görülen azalmanın likopenin NO düzeylerinde yaptığı artış sonucu olabileceğini düşünmekteyiz. Yoshimura ve arkadaşlarının sıçanlarda oluşturdukları hipertansiyon modelinde spontane

hipertansif sıçanlara 2-10 g/kg dozlarında taze domates ekstraktının verilmesinin sistolik kan basınçlarını azalttığı rapor edilmiştir. Domates dünyada en çok tüketilen taze ve konserve sebzelerden biridir. Domates içerisinde en yoğun olarak bulunan karotenoidlerden biri de likopendir. Bu çalışmada da taze domates verilmesinin spontane hipertansif sıçanlarda görülen sistolik kan basıncındaki azalmanın likopene bağlı geliştiği düşünülmüştür (158). Angelica ve arkadaşları hipertansif hastalara 4 hafta boyunca standart domates ekstraktı verilmesinin yüksek kan basıncı değerlerini azalttığı, kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde de olumlu etki gösterdiğini rapor etmişlerdir (159).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sıvı elektrolit dengesi ve kan basıncının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Ang 2, Ang tip 1 reseptörüne bağlanarak vasküler düz kaslarda vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Sodyum geri emilimine sebep olarak kan basıncının yükselmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca Ang 2 adrenal bezde AT1 reseptörüne bağlanarak aldosteron salgılanmasını artırır ve bu da nefronun toplayıcı kanallarında esas hücreleri etkileyerek, sodyum geri emilimini arttırmaktadır. RAAS aktivasyonu hipertansiyon ve böbrek doku hasarının fizyopatolojisinde önemli rol oynamaktadır (159). Birçok çalışmada RAAS aktivitesindeki artışın proteinüri ve böbrek hasarıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir. AT 1 reseptör blokörlerinin koruyucu rol oynadığı da gösterilmiştir (160, 161). Çalışmamızda serum aldosteron ve anjiyotensin 2 düzeyleri kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda anlamlı düzeyde arttığı saptandı. ACE düzeylerindeki değişiklik ise anlamlı değildi. İdrar aldosteron ve anjiyotensin 2 düzeylerindeki değişiklik anlamlı olmamasına rağmen, ACE düzeylerinin hipertansiyon grubunda anlamlı olarak azaldığı görüldü. L-NAME ile oluşturulan deneysel hipertansiyon modelinde aldosteron ve Ang 2 düzeylerindeki artış mevcut literatür bulgularıyla uyumluluk gösterdi (162-164). Çalışmamızda likopen tedavisi uyguladığımız grupta serum ACE aktivitesinde meydana gelen azalma anlamlı değildi. Diğer taraftan hipertansiyon grubuna göre hipertansiyon+likopen grubundaki aldosteron ve Ang2 düzeyindeki değişikliklerde anlamlı farklılık saptanmadı. Khan ve arkadaşlarının hiperlipidemi oluşturdukları sıçanlarda serum ACE düzeylerinde anlamlı düzeyde artış görüldüğü, haftada 2 kez likopen verilmesinin serum ACE düzeylerinde ve böbrek dokusu ACE gen ekspresyonunda anlamlı bir farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir (165). Bu sonuçlar çalışmamız sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Özmutlu ve arkadaşlarının deneysel diyabet modelinde yükselmiş olan ACE aktivitesini 28 gün 10 mg/kg dozunda likopen verilmesinin inhibe ettiği gösterilmiştir (166). Bu çalışma sonuçlarının bizim sonuçlarımızdan farklı olmasında deneysel model ve likopen verilme süresinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Aldosteron hücre dışı sıvı hacmi ile kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Aldosteron düzeylerinin yükselmesi, böbrek tarafından sodyum ve suyun tutulmasını sağlayarak hücre dışı sıvı hacminin artmasına katkıda bulunmaktadır. Ang 2 patolojik koşullarda vazokonstriktör etki, sodyum dengesinde bozukluklar, fibrozis, hücre proliferasyonu ve inflamasyonun gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu etkilerini Ang 2 tip 1 reseptör üzerinden gösterdiği rapor edilmektedir (167). Çalışmamızda böbreklerde görülen peritübüler fibrozis, glomerüler sklerozis ve kast miktarındaki artış Ang 2'nin artışıyla ilişkili olabilir. Ayrıca böbreklerde immünohistokimyasal olarak AT1 reseptörlerinin değerlendirildiği çalışmamızda hipertansiyon grubunda anlamlı düzeyde artış saptandı. Bu sonuçlarımız mevcut literatür ile uyumluluk göstermektedir (168-170).

ADH'nin kan damarları üzerindeki vazokonstriktif etkisinin hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, ADH'nin V1 reseptör aracılı aktivasyonunun hipertansiyon üzerinde herhangi bir katkısı olduğunu tam olarak kanıtlanamamıştır (169). ADH'nin V2 reseptör aracılı sodyum geri emilimini uyararak tuz bağımlı hipertansiyonda rol oynadığı ileri sürülmektedir. Toplayıcı kanallarda, V2 reseptörlerin uyarılması (Aquaporin-2 üzerindeki etkisi ile) su geçirgenliğini arttırmasının yanında, epiteliyel sodyum kanallarını aktive ederek sodyumun geçirgenliğini arttırdığı bildirilmektedir (171). Kopeptin, ADH'nin öncül molekülü olup, C terminalden ADH ile birlikte salgılanmaktadır. Böylece ADH seviyelerini doğrudan yansıtmaktadır, plazma ve serumda ADH'tan daha stabil olduğu bilinmektedir (172). Çalışmamızdaki serum kopeptin düzeylerine bakıldığında hipertansiyon gruplarında, serumlarda meydana gelen artış anlamlı bulunmadı. Bu bulgularımız mevcut literatür ile benzerlik göstermektedir (173-175). Çalışmamızın serum kopeptin düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla likopen grubunda anlamlı bir azalmanın olduğu tespit edildi. Bu bulgu likopenin kopeptin üzerindeki inhibitör etkisinin gösterildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda kontrol grubuna göre; kontrol+likopen grubunda üre ve kreatinin düzeylerinin azalması, kreatinin klirensinde görülen anlamlı artış likopenin kopeptin üzerindeki inhibitör etkisi sonucu olabilir.

Çalışmamızda glomerüler fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan serum üre ve kreatinin düzeylerinin, Li ve arkadaşlarının diyabet modeli oluşturarak yaptıkları çalışmada likopenin kreatinin ve üreyi anlamlı bir şekilde düşürmesi bizim bulgularımız ile uyumluluk göstermektedir (176).

Serum ve idrar sodyum düzeylerinin, kontrol grubuna göre likopen grubunda anlamlı olarak azaldığı görüldü. Tübüler fonksiyonun bir belirteci olarak kullanılan fraksiyonel sodyum düzeylerine bakıldığında ise, kontrol grubuna göre likopen verilen grupta anlamlı bir düşüşün olduğu saptandı. Ateşşahin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada likopen verilen sağlıklı grupta serum kreatinin ve sodyum düzeylerinde meydana gelen azalmalar bizim bulgularımız ile benzerlik göstermektedir (177). Çalışmamızda görülen sodyum düzeyindeki azalma da yine likopenin diüretik etkisi sonucu olabilir. İdrar albümin düzeylerinin, kontrol grubuna göre likopen grubunda anlamlı olarak azaldığı belirlendi. Bu sonuçlar likopenin glomerüler filtrasyon hızını arttırması sonucu olabilir.

Likopen, kırmızı meyve ve sebzelerde (papaya, domates, kırmızı biber, karpuz ve benzeri) bulunan ve tetraterpen karotenoid ailesine ait doymamış bir hidrokarbon fitokimyasaldır. Pişmiş domates ürünlerin tüketimi, dünyada günlük diyetin %80'ini oluşturmaktadır. Bunun yanında batı dünyasında bireysel farklılıklara rağmen, ortalama günlük likopen tüketimi 5-7 mg arasında değişmektedir. Likopenin serbest radikalleri nötralize etme etkilerinin yanında kanser, ateroskleroz, diyabet ve bazı inflamatuvar hastalıklara karşı koruyucu rol oynadığı bildirilmektedir. Artan epidemiyolojik çalışmalar, likopen tüketiminin çeşitli kronik hastalıkların risklerinin azalmasıyla ilişkili olduğunu gösterirken, ayrıca bir dizi in vitro ve in vivo çalışmada antioksidan bir aktivite göstermektedir (178). Yakın zamanda Jacques ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, likopen alımı ile, miyokard enfarktüsü, anjina pectoris ve koroner yetmezlik insidansı arasında güçlü bir ters ilişki olduğu raporlanmıştır (179). Birçok araştırmacı tarafından hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, inme ve aterosklerozlu hastalarda plazma likopen seviyelerinin düşük seyrettiği saptanmıştır. Likopen ile tedavi edilen hastalarda plazma oksidatif stres belirteçlerinin ve kolesterolün düştüğü, karotis arter intima-media kalınlığında azalmanın olduğu, HDL'nin yükseldiği gibi sonuçların birçok çalışmada tekrarlandığı bilinmektedir. Kronik vasküler hastalıkların farklı hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda likopenin; endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesinin artması ile NO

seviyesinin normal düzeylere gelmesi, endotel fonksiyonun iyileşmesi, enflamatuar hasarın zayıflaması, kolesterol biyosentezinin inhibisyonu gibi etkilerinin olduğu gösterilmiştir (178, 180-182).

Normal böbreklerde NO, renal hemodinamikler ve renal tübüler fonksiyonlar üzerinde etkilidir. Afferent ve efferent arteriyoler direnci azaltır ve renal proksimal tübüllerde Na-K ATPaz aktivitesini azaltarak sodyum geri emiliminin düşmesine neden olur (183). Bu çalışmada böbrek NO düzeyleri incelendiğinde, kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda anlamlı bir azalma olduğu saptandı. Bu azalmanın NOS inhibitörü olan L-NAME verilmesinin sonucu olduğu düşünülmektedir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında kontrol+likopen grubunda serum NO düzeyinde anlamlı artış saptandı. Bu bulgumuz literatürdeki diğer in vivo modellerde likopenin NO düzeyleri üzerindeki etkisi ile benzerlik göstermektedir (184-186).

Böbrek dokusunda GSH düzeyleri, kontrol grubuna göre likopen ve hipertansiyon gruplarında anlamlı düzeyde artma olduğu saptandı. Diğer taraftan kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda da anlamlı olarak arttığı saptandı. Bu bulgularımız mevcut literatürlerle benzerlik göstermektedir (177, 187). Çalışmamızda total glutatyon düzeylerini ölçmemiz nedeniyle bu artışın okside glutatyon düzeyi ile mi ya da redükte glutatyon düzeyindeki artış sonucu olduğu saptanamadı.

Böbrek MDA düzeylerine bakıldığında kontrol grubuna göre likopen ve hipertansiyon gruplarında meydana gelen azalmalar anlamlı değildi. Li ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, diyabet ile yükselen MDA düzeylerinin likopen ile anlamlı bir şekilde düştüğü raporlanmıştır (176).

Likopenin yukarıda bahsedilen çalışmalarda olduğu gibi birçok deneysel çalışma modelinde antioksidan, antiinflamatuvar, antikanserojen ve kalp damar hastalıklarını önleyici etkileri olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca böbreklerin de içinde olduğu birçok dokuda vazodilatatör etki gösterdiği bildirilmektedir (130-134). Ayrıca böbrekte NO düzeyini artırarak, böbrek fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve böbrek hasarının azaltılmasında önemli rol oynadığı laboratuvarımızda da gösterilmiştir (188). Çalışmamızda hipertansiyon+likopen tedavisinin 4. haftada kan basıncında azalmaya sebep olmasına rağmen, incelenen parametreler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı tedavi edici etkiler oluşturmamasının birkaç nedeni olabilir. Bunlar 1) likopenin verilme yolu, 2) dozu, 3) verilme süresi ve deneysel L-NAME ile hipertansiyon oluşma mekanizmasında etkili faktörlerin diğer deneysel modellerden

farklı olmasının bir sonucu olabilir. Bütün bu bulgular ve literatürdeki çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, L-NAME ile oluşturulan deneysel hipertansiyon modelinde likopenin etki mekanizmasını göstermek için çalışmamızda incelenen parametrelerin farklı çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. L-NAME ile oluşturulan hipertansiyon modelimizde çok az böbrek hasarı olduğu görüldü. Bu modelde literatür ile uyumlu bir şekilde hipertansiyonun böbrek üzerindeki etkilerinin araştırılması amacıyla daha uzun süreli hipertansiyon modelinde farklı dozlarda likopen tedavisinin verilerek sonuçlarının izlenmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca likopenin dozu, veriliş yolu, veriliş zamanı ve verilme süresinde yapılan düzenlemeler ile nitrik oksit metabolizması üzerindeki etkilerinin moleküler düzeyde araştırılan daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz. Ayrıca çalışmamızda görülen likopenin glomerüler filtrasyon hızını arttırıcı etkisinin mekanizmasının araştırılmaya değer olduğu görüşündeyiz.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yaptığımız çalışmamızda L-NAME uygulamasıyla oluşturduğumuz deneysel hipertansiyon modelinde likopenin, böbrek dokusunda nitrik oksit, glutasyon, malondialdehit düzeyleri idrar ve serumda aldosteron, anjiyotensin II, anjiyotensin dönüştürücü enzim, kopeptin, sodyum, potasyum, kreatinin düzeyleri ile serum üre, ALT, AST, CK aktiviteleri ve kreatin klirensi, fraksiyonel sodyum ve potasyum atılımı incelendi. Böbrek dokusunda hematoksilen-eozin boyaması ile histopatolojisi ve anjiyotensin 2 tip 1 reseptör aktiviteleri immünohistokimyasal olarak incelendi. Yapılan literatür araştırmaları sonucuna göre bu çalışma deneysel hipertansiyon modelinde likopenin etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. İncelemeler sonucunda aşağıdaki veriler elde edilmiştir:

1 ve 2. grup karşılaştırıldığında; serum sodyum, üre, kreatinin, NO düzeyleri, böbrek GSH aktiviteleri, idrar sodyum, potasyum, ACE ve mikroalbumin, kreatin klirensi ve fraksiyonel sodyum ve potasyum atılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi.

1 ve 3. grup karşılaştırıldığında; serum aldosteron ve anjiyotensin II düzeyleri, idrar ACE aktiviteleri, böbrek NO ve GSH aktiviteleri, sistolik kan basıncı ölçümlerinde 2. 3. ve 4. hafta, diyastolik kan basıncı ölçümlerinde 2 ve 4. hafta, ortalama kan basıncı hesaplamalarında 2. 3. ve 4. hafta ve kalp atım hızı ölçümlerinde 2. ve 3. hafta ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi.

3. ve 4. grup karşılaştırıldığında; böbrek MDA aktiviteleri, sistolik kan basıncı ölçümlerinde 4. haftada, diyastolik kan basıncı ölçümlerinde 3. ve 4. haftada, ortalama kan basıncı hesaplamalarında 4. haftada istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde farklılıklar gözlemlendi.

Bütün bu bulgular bir arada ele alındığında likopenin kan basıncı üzerinde potansiyel düşürücü rolü olabileceği görüldü. Ancak bulgularımızın etki mekanizmasını kesin olarak göstermek için farklı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Likopenin bu modeldeki etkisinin açıklanabilmesi için dozu, veriliş yolu ve sürelerinde yapılacak düzenlemeler ile daha kapsamlı ve ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Hipertansiyon, prevalansının yüksek olması, kardiyovasküler ölümlerin başında gelmesi sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Domates ve ürünleriyle vücuda alınan majör karotenoidlerden biri olan likopenin, antioksidan ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda likopen tedavisinin N ω -Nitro-L-arginine metil ester hidroklorid (L-NAME) ile oluşturulmuş hipertansiyon gelişimindeki rolünü ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 32 adet erkek Sprague-Dawley sıçan Kontrol (K), Kontrol + Likopen (K+L), Hipertansiyon (HT) ve Hipertansiyon + Likopen (HT+L) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. K ve K+L gruplarına fizyolojik serum, HT ve HT+L gruplarına 15 mg/kg L-NAME intravenöz ve 150 mg/L dozunda (L-NAME) içme sularında 3 hafta boyunca verildi. K+L ve HT+L gruplarına 10 mg/kg/gün dozunda likopen, K ve HT gruplarına ise likopenin çözücüsü olan mısır yağı 1 ml/kg dozunda 2 hafta boyunca gavaj yolu ile verildi. Her hafta tail-cuff pletismografisi yöntemi ile kan basıncı ölçümü yapıldı. Deneyin 21. gününde sıçanların 24 saatlik idrarları toplandıktan sonra anestezi altında kan ve böbrekleri alınarak ötenazi uygulandı.

Kontrol grubuna göre Kontrol+Likopen grubunda likopen uygulamasının; serum sodyum, üre, kreatinin, kopeptin, anjiyotensin dönüştürücü enzim ve mikroalbumin düzeylerinin azaldığı, kreatinin klirensinin arttığı ve fraksiyonel sodyum atılımının azaldığı saptandı ($p<0,05$). Hipertansiyon grubunda Kontrol grubuna kıyasla sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı, serum aldosteron, anjiyotensin 2

düzeylerinin arttığı, likopen tedavisinin kan basıncı üzerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu saptandı ($p<0,05$).

Bulgularımız; likopenin L-NAME ile oluşturulan hipertansiyon modelinde kan basıncı üzerinde potansiyel düşürücü etkilerine rağmen, likopenin dozu, veriliş yolu ve sürelerinde yapılacak düzenlemeler ile daha kapsamlı araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, likopen, böbrek, aldosteron, anjiyotensin 2.

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF LYCOPENE ON EXPERIMENTALLY HYPERTENSION-INDUCED RATS

SUMMARY

Hypertension is an important public health problem due to the high prevalence of cardiovascular deaths. Lycopene, one of the major carotenoids taken with the tomato and tomato products, has been reported to protect against antioxidants and cardiovascular diseases. We aimed to investigate the role of lycopene treatment in the development of hypertension and its effects on renal function in our study. We aimed to investigate the role of lycopene treatment in the development of hypertension induced by N ω -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME) and its effects on renal function.

In our study, 32 male Spraque-Dawley rats were divided into 4 groups as Control (C), Control + Lycopene (C+L), Hypertension (HT) and Hypertension + Lycopene (HT+L). HT and HT+L groups were given 15 mg / kg N ω -Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME) intravenously, followed by 150 mg/L L-NAME in the drinking water for 3 weeks to induce experimental hypertension; C and C + L groups were given physiological serum intravenously. Rats in groups 2 and 4 were given lycopene at a dose of 10 mg/kg/day via gavage and groups 1 and 3 were also given 1 ml/kg/day corn oil which was a vehicle for lycopene for 2 weeks. Blood

pressure measurements by the tail-cuff plethysmography performed every week. The 24-hour urine, blood and both kidneys of the rats were collected on the 21st day of the experiment.

Comparing to C group, serum sodium, urea, creatinine, copeptin, angiotensin converting enzyme and microalbumin levels and fractional sodium excretion decreased, and creatine clearance increased in C + L group ($p < 0.05$). Systolic, diastolic and mean arterial blood pressure values, serum aldosterone, angiotensin 2 levels were increased in hypertension group compared to control group, and lycopene treatment caused a significant decrease blood pressure ($p < 0,05$).

Our findings; we success that lycopene should be further investigated in the model of hypertension induced by L-NAME, with the regulations to be made on the way of dosing, administration and duration of lycopene, despite the potential effects on blood pressure.

Keywords: Hypertension, lycopene, kidney, aldosterone, angiotensin 2.

KAYNAKLAR

1. Lan CZ, Ding L, Su YL, Guo K, Wang L, Kan HW, et al. Grape seed proanthocyanidins prevent DOCA-salt hypertension-induced renal injury and its mechanisms in rats. *Food Funct* 2015;6(7):2179-86.
2. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodeling. *International journal of inflammation* 2014;2014:689360.
3. Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension. *Med Clin North Am* 2009;93(3):621-35.
4. Namita GH LO, Wendy BB, William ER. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2012;350:151-62.
5. Schweg M SA, Stangl K, Stangl V. Copeptin, resistant hypertension and renal sympathetic denervation. *Biomarkers* 2016;8:1-4.
6. Wittner M, Di Stefano A, Mandon B, Roinel N, de Rouffignac C. Stimulation of NaCl reabsorption by antidiuretic hormone in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of the mouse. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* 1991;419(2):212-4.
7. Atabay T, Uzun M. The correlation between the plazma nitric oxide levels and QT/QTc interval in conscious rabbits. *General physiology and biophysics* 2009;28(1):16-23.
8. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Progress in cardiovascular diseases* 1995;38(2):87-104.

9. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *The New England journal of medicine* 1993;329(27):2002-12.
10. Boon CS, Xu Z, Yue X, McClements DJ, Weiss J, Decker EA. Factors affecting lycopene oxidation in oil-in-water emulsions. *J Agric Food Chem* 2008;56(4):1408-14.
11. Coyne T, Ibiebele TI, Baade PD, Dobson A, McClintock C, Dunn S, et al. Diabetes mellitus and serum carotenoids: findings of a population-based study in Queensland, Australia. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):685-93.
12. Karahan İ YS, Ateşşahin A. . Ratlarda Cisplatin ve Gentamisinin Kan ile Karaciğerde Oluşturdukları Oksidatif Stres Üzerine Likopenin Etkileri. *Fırat Ü Sağ Bil Vet Derg* 2006;20(1):39-43.
13. Yang H XZ, Liu W, Deng Y, Xu B. The protective role of procyanidins and lycopene against mercuric chloride renal damage in rats. *Biomed Environ Sci* 2011;24(5):550-9.
14. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60(3):653-8.
15. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23.
16. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275(20):1571-6.17. Williams B1 LL, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet* 2008;371(9631):2219-21.
18. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281-357.
19. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008;117(19):2544-65.

20. Ye J, Li Z, Lv Y, An L, Yu J, Guo X, et al. Associations of Blood Pressure with the Factors among Adults in Jilin Province: A Cross-Sectional Study Using Quantile Regression Analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):13613.
21. Ikeda N, Sapienza D, Guerrero R, Aekplakorn W, Naghavi M, Mokdad AH, et al. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bull World Health Organ* 2014;92(1):10-9C.
22. <http://ekutuphane.sagem.gov.tr/kitaplar/t.c.saglikbakanligisaglikistatistikleriyilligi2013.pdf>. 28 Ekim 2017.
23. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23(10):1817-23.
24. <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx> 28 Ekim 2017.
25. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart (British Cardiac Society)* 2003;89(9):1104-9.
26. Robert M. Berne MNL, Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton (Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği). *Fizyoloji*. 5 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008.s. 359.
27. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 7 ed. Baltimore: Willams & Wilkins 1998.
28. McPhee SJ LV, Ganong WF. *Hastalıkların Patofizyolojisi*. Ankara: Palme yayıncılık 2006.
29. Keil U, Kuulasmaa K. WHO MONICA Project: risk factors. *International journal of epidemiology* 1989;18(3 Suppl 1):46-55.
30. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000;101(3):329-35.
31. Yıldırım Z AR. Pulmoner arteriyel hipertansiyon patogenez ve genetik. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2010:7-10.
32. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104(4):545-56.

33. Wen G, Mahata SK, Cadman P, Mahata M, Ghosh S, Mahapatra NR, et al. Both rare and common polymorphisms contribute functional variation at CHGA, a regulator of catecholamine physiology. *Am J Hum Genet* 2004;74(2):197-207.
34. Arık N. *Nefroloji*. Samsun: Deniz Matbaacılık 2001.
35. Izawa H, Yamada Y, Okada T, Tanaka M, Hirayama H, Yokota M. Prediction of genetic risk for hypertension. *Hypertension* 2003;41(5):1035-40.
36. Manunta P, Del Vecchio L, Amar K, Bianchi G. Genetic determinants and renal mechanisms in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10(10):649-56.
37. Chan Q, Stamler J, Griep LM, Daviglius ML, Horn LV, Elliott P. An Update on Nutrients and Blood Pressure. *J Atheroscler Thromb* 2016;23(3):276-89.
38. Savica V, Bellinghieri G, Kopple JD. The effect of nutrition on blood pressure. *Annu Rev Nutr* 2010;30:365-401.
39. Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body Weight, Weight Change, and Risk for Hypertension in Women. *Ann of Intern Med* 1998;128(2):81-8.
40. Hubert HB FM, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: A 26-year Follow-up of Participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67(5):968-77.
41. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003;41:625-33.
42. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens* 1994;12(12):1433-7.
43. He J, Whelton PK. Epidemiology and prevention of hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81(5):1077-97.
44. Liu J, Sui X, Lavie CJ, Zhou H, Park YM, Cai B, et al. Effects of cardiorespiratory fitness on blood pressure trajectory with aging in a cohort of healthy men. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(12):1245-53.
45. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevo G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal* 2017;50(2).

46. Maron BA, Leopold JA. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathobiology of pulmonary arterial hypertension (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014;4(2):200-10.
47. Parreira RC Lacerda LHG, Vasconcellos R, Lima SS, Santos AK, Fontana V, et al. Decoding resistant hypertension signalling pathways. *Clinical Science* 2017;131:2813–34.
48. Guyton AC Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. In: Yeğen BÇ, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2013. p. 143-53.
49. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *The New England journal of medicine* 1996;334(25):1649-54.
50. Oudit GY, Crackower MA, Backx PH, Penninger JM. The role of ACE2 in cardiovascular physiology. *Trends in cardiovascular medicine* 2003;13(3):93-101.
51. Battegay EJ, Lip GYH, Bakris GL. *Hipertansiyon Temelleri ve Uygulama*. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık 2009.
52. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111(8):1012-8.
53. Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects. *Cardiovascular research* 2001;51(3):372-90.
54. Morel A, O'Carroll AM, Brownstein MJ, Lolait SJ. Molecular cloning and expression of a rat V1a arginine vasopressin receptor. *Nature* 1992;356(6369):523-6.
55. Mutig K, Paliege A, Kahl T, Jons T, Muller-Esterl W, Bachmann S. Vasopressin V2 receptor expression along rat, mouse, and human renal epithelia with focus on TAL. *American journal of physiology Renal physiology* 2007;293(4):F1166-77.
56. Ostrowski NL, Young WS, 3rd, Knepper MA, Lolait SJ. Expression of vasopressin V1a and V2 receptor messenger ribonucleic acid in the liver and kidney of embryonic, developing, and adult rats. *Endocrinology* 1993;133(4):1849-59.
57. Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, Kashlan OB, Deen PM, Kohan DE. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2015;10(1):135-46.

58. Crofton JT, Share L, Shade RE, Lee-Kwon WJ, Manning M, Sawyer WH. The importance of vasopressin in the development and maintenance of DOC-salt hypertension in the rat. *Hypertension* 1979;1(1):31-8.
59. DiPette DJ, Gavras I, North WG, Brunner HR, Gavras H. Vasopressin in salt-induced hypertension of experimental renal insufficiency. *Hypertension* 1982;4(3 Pt 2):125-30.
60. Hinojosa C, Shade RE, Haywood JR. Plasma vasopressin concentration in high sodium renal hypertension. *J Hypertens* 1986;4(5):529-34.
61. Prager-Khoutorsky M, Choe KY, Levi DI, Bourque CW. Role of Vasopressin in Rat Models of Salt-Dependent Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2017;19(5):42.
62. Taş-Tuna A. Hipertansiyon Modelleri. *Turkiye Klinikleri J Cardiovascular Surgery* 2013;5(3):45-8.
63. Doggrell SA, Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1998;39(1):89-105.
64. Johns C, Gavras I, Handy DE, Salomao A, Gavras H. Models of experimental hypertension in mice. *Hypertension* 1996;28(6):1064-9.
65. Lerman LO, Chade AR, Sica V, Napoli C. Animal models of hypertension: an overview. *J Lab Clin Med* 2005;146(3):160-73.
66. Yetik Anacak G SG. Deneysel Hipertansiyon Modelleri. *Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2010;3:50-62.
67. Ferrario CM. Importance of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAS) in the physiology and pathology of hypertension. An overview *Drugs* 1990;39(2):1-8.
68. Ganong WF. Review of medical physiology. London: Prentice Hall International Inc 1999.
69. Page IH. The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis. *J Am Med Ass* 1939;113:2046.
70. Roberts-Thomson P1 MR, Chalmers JP. Experimental hypertension produces diverse changes in the regional vascular responses to endothelin-1 in the rabbit and the rat. *J Hypertens* 1964;12(11):1225-34.

71. Grollman A. The effect of various hypotensive agents on the arterial blood pressure of hypertensive rats and dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1955;174:263-70.
72. Gabel RA, Kivlighn SD, Siegl PK. The effect of chronically administered L-158,809 on the development of hypertension in subtotaly nephrectomised Munich Wistar rats. *FASEB J* 1992;6:982.
73. Thiedemann KU, Holubarsch C, Medugorac I, Jacob R. Connective tissue content and myocardial stiffness in pressure overload hypertrophy. A combined study of morphologic, morphometric, biochemical, and mechanical parameters. *Basic Res Cardiol* 1983;78(2):140-55.
74. Giani JF, Mayer MA, Munoz MC, Silberman EA, Hocht C, Taira CA, et al. Chronic infusion of angiotensin-(1-7) improves insulin resistance and hypertension induced by a high-fructose diet in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296(2):E262-71.
75. Kang DG, Moon MK, Sohn EJ, Lee DH, Lee HS. Effects of morin on blood pressure and metabolic changes in fructose-induced hypertensive rats. *Biol Pharm Bull* 2004;27(11):1779-83.
76. Navarro-Cid J, Maeso R, Perez-Vizcaino F, Cachofeiro V, Ruilope LM, Tamargo J, et al. Effects of losartan on blood pressure, metabolic alterations, and vascular reactivity in the fructose-induced hypertensive rat. *Hypertension* 1995;26(6 Pt 2):1074-8.
77. Crofton JT, Share L. Gonadal hormones modulate deoxycorticosterone-salt hypertension in male and female rats. *Hypertension* 1997;29(1 Pt 2):494-9.
78. Seyle H, Bois P. The hormonal production of nephrosclerosis and periarteritis nodosa in the primate. *Br Med J* 1957;1:183-6.
79. Terris JM, Berecek KH, Cohen EL, Stanley JC, Whitehouse WM Jr, Bohr DF. Deoxycorticosterone hypertension in the pig. *Clin Sci Mol Med* 1976;3:303-5.
80. Dahl LK, Heine M, Tassinari L. Effects of chronic excess salt ingestion. Further demonstration that genetic factors influence the development of hypertension: evidence from experimental hypertension due to cortisone and to adrenal regeneration. *J Exp Med* 1965;122(3):533-45.
81. Knowlton AI, Loeb EN, Stoerk HC, White JP, Heffernan JF. Induction of arterial hypertension in normal and adrenalectomised rats given cortisone acetate. *J Exp Med* 1952;96(187-205).

82. Hatton DC, DeMerritt J, Coste SC, McCarron DA. Stress-induced hypertension in the borderline hypertensive rat: stimulus duration. *Physiol Behav* 1993;53(4):635-41.
83. Sharma ML. Antihypertensive activity of scoparone. *Indian J Pharmacol* 1985;17:219-22.
84. Krege JH, Hodgin JB, Hagaman JR, Smithies O. A noninvasive computerized tail-cuff system for measuring blood pressure in mice. *Hypertension* 1995;25(5):1111-5.
85. Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, Gibbons GH, Dzau VJ. Multiple autocrine growth factors modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1993;91(5):2268-74.
86. Rathod SP, Shah N, Balaraman R. Antihypertensive effect of dietary calcium and diltiazem, a calcium channel blocker on experimentally induced hypertensive rats. *Indian J Pharmacol* 1997;29:99-104.
87. Shepherd JT, Katusic ZS. Endothelium-derived vasoactive factors. *Hypertension* 1991;18:76-85.
88. Bartunek J, Weinberg EO, Tajima M, Rohrbach S, Katz SE, Douglas PS, et al. Chronic N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension : novel molecular adaptation to systolic load in absence of hypertrophy. *Circulation* 2000;101(4):423-9.
89. Biancardi VC, Bergamaschi CT, Lopes OU, Campos RR. Sympathetic activation in rats with L-NAME-induced hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2007;40(3):401-8.
90. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288(5789):373-6.
91. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333(6174):664-6.
92. Seabra AB, Duran N. Nitric oxide donors for prostate and bladder cancers: Current state and challenges. *Eur J Pharmacol* 2018.
93. Vannini F, Kashfi K, Nath N. The dual role of iNOS in cancer. *Redox Biology* 2015;6:334-43.

94. Abdel-Salam OM, Khadrawy YA, Mohammed NA. Neuroprotective effect of nitric oxide donor isosorbide-dinitrate against oxidative stress induced by ethidium bromide in rat brain. *Excli J* 2012;11:125-41.
95. Kolios G, Valatas V, Ward SG. Nitric oxide in inflammatory bowel disease: a universal messenger in an unsolved puzzle. *Immunology* 2004;113(4):427-37.
96. Seabra AB. Nitric Oxide Donors. United Kingdom: Academic Press 2017.
97. Penton-Rol G, Cervantes-Llanos M, Martinez-Sanchez G, Cabrera-Gomez JA, Valenzuela-Silva CM, Ramirez-Nunez O, et al. TNF-alpha and IL-10 downregulation and marked oxidative stress in Neuromyelitis Optica. *J Inflamm (Lond)* 2009;6:18.
98. Groebler LK. Therapeutische Ansätze zur Verminderung von akutem Nierenversagen in einem Tiermodell der Myoglobinurie. Freie Universität Berlin 2012.
99. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 2002;18(10):872-9.
100. Halliwell B, Gutteridge JM. The importance of free radicals and catalytic metal ions in human diseases. *Mol Aspects Med* 1985;8(2):89-193.
101. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci* 2008;4(2):89-96.
102. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004;266(1-2):37-56.
103. Devasagayam TP, Tilak JC, Bloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India* 2004;52:794-804.
104. Dabrowska N, Wiczkowski A. Analytics of oxidative stress markers in the early diagnosis of oxygen DNA damage. *Adv Clin Exp Med* 2017;26(1):155-66.
105. Katz D, Mazor D, Dvilansky A, Meyerstein N. Effect of radiation on red cell membrane and intracellular oxidative defense systems. *Free Radic Res* 1996;24(3):199-204.
106. Kellogg EW, 3rd, Fridovich I. Liposome oxidation and erythrocyte lysis by enzymically generated superoxide and hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 1977;252(19):6721-8.

107. Bianchi G, Marchesini G, Fabbri A, Ronchi M, Chianese R, Grossi G. Lipoperoxide plazma levels in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1997;44(15):784-8.
108. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987;107(4):526-45.
109. Ozcan O, Erdal H, Cakirca G, Yonden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015;6(3):331-36.
110. Karabulut H, Gülay MŞ. Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg* 2016;1(1):65-76.
111. Erisir M, Kandemir FM, Benzer F. Koç Katımının Kandaki Malondialdehit ve Bazı Antioksidanlar Üzerine Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg* 2010;5(2):49-54.
112. Özdem SS, Şadan G. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve klinik açıdan önemi. *Akdeniz Üniv Tıp Fak Derg* 1994;11:63-71.
113. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015;97:55-74.
114. Sen S CR. Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy. In: Andreescu S HM, editor. *The Role of Antioxidants in Human Health*. 1083: American Chemical Society 2011;1-37.
115. Burton GW, Foster DO, Perly B, Slater TF, Smith IC, Ingold KU. Biological antioxidants. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985;311(1152):565-78.
116. Durak K BÖ, Kaleli T, Tuncel P, Özbek R, Turan K. Antioxidant effect of alfa-tocopherol on fracture haematoma in rabbit. *J Int Med Res* 1996;24:419-24.
117. Takenaka Y MM, Yasuda H, Mino M The effect of alpha-tocopherol as an antioxidant on the oxidation of membrane protein thiols induced by free radicals generated in different sites. *Arch Biochem Biophys* 1991;285:344-50.
118. Traber MG, Packer L. Vitamin E: beyond antioxidant function. *Am J Clin Nutr* 1995;62(6 Suppl):1501S-9S.
119. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother* 2003;57(3-4):145-55.

120. Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids* 2012;2012:736837.
121. Sezer K, Keskin M. Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezindeki rolü. *F Ü Sağ Bil Vet Derg* 2014;28(1):49-56.
122. Kuhad A, Sharma S, Chopra K. Lycopene attenuates thermal hyperalgesia in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *Eur J Pain* 2008;12(5):624-32.
123. Liu CC, Huang CC, Lin WT, Hsieh CC, Huang SY, Lin SJ, et al. Lycopene supplementation attenuated xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in skeletal muscle tissues of rats after exhaustive exercise. *Br J Nutr* 2005;94(4):595-601.
124. Gunasekera RS, Sewgobind K, Desai S, Dunn L, Black HS, McKeenan WL, et al. Lycopene and lutein inhibit proliferation in rat prostate carcinoma cells. *Nutr Cancer* 2007;58(2):171-7.
125. Riso P, Visioli F, Grande S, Guarnieri S, Gardana C, Simonetti P, et al. Effect of a tomato-based drink on markers of inflammation, immunomodulation, and oxidative stress. *J Agric Food Chem* 2006;54(7):2563-6.
126. Bramley PM. Is lycopene beneficial to human health. *Phytochemistry* 2000;54(3):233-6.
127. Sabbag C, Surucuoglu MS. Likopen: İnsan Sağlığında Vazgeçilmez Bir Bileşen. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi* 2011;6(3):27-41.
128. Canene-Adams K CJ, Zaripheh S, Jeffery EH, Erdman JW Jr. The tomato as a functional food. *J Nutr* 2005;135(5):1226-30.
129. Cooper DA, Webb DR, Peters JC. Evaluation of the potential for olestra to affect the availability of dietary phytochemicals. *J Nutr* 1997;127(8 Suppl):1699-709.
130. Hadley CW, Miller EC, Schwartz SJ, Clinton SK. Tomatoes, lycopene, and prostate cancer: progress and promise. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(10):869-80.
131. Cavusoglu K, Oruc E, Yapar K, Yalcin E. Protective effect of lycopene against mercury-induced cytotoxicity in albino mice: pathological evaluation. *J Environ Biol* 2009;30(5):807-14.

132. Karahan I, Yılmaz S, Atessahin A. Ratlarda cisplatin ve gentamisin'in kan ile karaciğerde oluşturdukları oksidatif stres üzerine lükopeninin etkileri. *F Ü Sağ Bil Vet Derg* 2006;20(1):39-43.
133. Takeshima M, Ono M, Higuchi T, Chen C, Hara T, Nakano S. Anti-proliferative and apoptosis-inducing activity of lycopene against three subtypes of human breast cancer cell lines. *Cancer Sci* 2014;105(3):252-7.
134. Muller N, Alteheld B, Stehle P. Tomato Products And Lycopene Supplements: Mandatory Components In Nutritional Treatment Of Cancer Patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:657-60.
135. Trueba GP, Sanchez GM, Giuliani A. Oxygen free radical and antioxidant defense mechanism in cancer. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library* 2004;9:2029-44.
136. Velmurugan Bhuvaneshwari V, Nagini S. Antiperoxidative Effects Of Lycopene During N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine-Induced Gastric Carcinogenesis. *Fitoterapia* 2002;73(7-8):604-11.
137. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1995;87(23):1767-76.
138. Rousseau EJ, Davison AJ, Dunn B. Protection by β -carotene and related compounds against oxygen-mediated cytotoxicity and genotoxicity: implications for carcinogenesis and anticarcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 1992;13:407-33.
139. Gupta SK, Trivedi D, Srivastava S, Joshi S, Halder N, Verma SD. Lycopene attenuates oxidative stress induced experimental cataract development: an in vitro and in vivo study. *Nutrition* 2003;19(9):794-9.
140. Ishigaki Y, Katagiri H, Gao J, Yamada T, Imai J, Uno K, et al. Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis. *Circulation* 2008;118(1):75-83.
141. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother* 2004;58(2):100-10.
142. Wang L, Gaziano JM, Norkus EP, Buring JE, Sesso HD. Associations of plasma carotenoids with risk factors and biomarkers related to cardiovascular disease in middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):747-54.

143. Fuhrman B, Elis A, Aviram M. Hypocholesterolemic effect of lycopene and beta-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages. *Biochemical and biophysical research communications* 1997;233(3):658-62.
144. Rao GL, Guns E, Rao AV. Lycopene: Its role in human health and disease. *Agro Food* 2003;7(8):25-30.
145. Sasser JM, Molnar M, Baylis C. Relaxin ameliorates hypertension and increases nitric oxide metabolite excretion in angiotensin II but not N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester hypertensive rats. *Hypertension* 2011;58(2):197-204.
146. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry* 1979;95(2):351-8.
147. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics* 1959;82(1):70-7.
148. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clinical chemistry* 1990;36(8 Pt 1):1440-3.
149. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-75.
150. Erdogan H, Fadillioglu E, Yagmurca M, Uçar M, Irmak MK. Protein oxidation and lipid peroxidation after renal ischemia-reperfusion injury: protective effects of erdosteine and N-acetylcysteine. *Urol Res* 2006;34:41-6.
151. Korkmaz A, Kolankaya D. Inhibiting inducible nitric oxide synthase with rutin reduces renal ischemia/reperfusion injury. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie* 2013;56(1):6-14.
152. Fortepiani LA, Rodrigo E, Ortiz MC, Cachofeiro V, Atucha NM, Ruilope LM, et al. Pressure natriuresis in nitric oxide-deficient hypertensive rats: effect of antihypertensive treatments. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 1999;10(1):21-7.
153. Garcia-Estan J, Ortiz MC, O'Valle F, Alcaraz A, Navarro EG, Vargas F, et al. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in combination with diuretics on blood pressure and renal injury in nitric oxide-deficiency-induced hypertension in rats. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(2):227-33.
154. Navarro-Cid J, Maeso R, Rodrigo E, Munoz-Garcia R, Ruilope LM, Lahera V, et al. Renal and vascular consequences of the chronic nitric oxide synthase inhibition. Effects of antihypertensive drugs. *American journal of hypertension* 1996;9(11):1077-83.

155. Paredes MD, Romecin P, Atucha NM, O'Valle F, Castillo J, Ortiz MC, et al. Beneficial Effects of Different Flavonoids on Vascular and Renal Function in L-NAME Hypertensive Rats. *Nutrients* 2018;10(4).
156. Paran E, Novack V, Engelhard YN, Hazan-Halevy I. The effects of natural antioxidants from tomato extract in treated but uncontrolled hypertensive patients. *Cardiovascular drugs and therapy* 2009;23(2):145-51.
157. Engelhard YN, Gazer B, Paran E. Natural antioxidants from tomato extract reduce blood pressure in patients with grade-1 hypertension: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *American heart journal* 2006;151(1):100.
158. Yoshimura M, Toyoshi T, Sano A, Izumi T, Fujii T, Konishi C, et al. Antihypertensive effect of a gamma-aminobutyric acid rich tomato cultivar 'DG03-9' in spontaneously hypertensive rats. *J Agric Food Chem* 2010;58(1):615-9.
159. Osinska AN, Begier-Krasinska B, Rzymiski P, Krasinska A, Tykarski A, Krasinski Z. The influence of adding tomato extract and acetylsalicylic acid to hypotensive therapy on the daily blood pressure profiles of patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk. *Kardiochirurgia i torakochirurgia polska = Polish journal of cardio-thoracic surgery* 2017;14(4):245-52.
160. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Lopez JE. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):975-83.
161. Magen E, Viskoper JR, Mishal J, Priluk R, London D, Yosefy C. Effects of low-dose aspirin on blood pressure and endothelial function of treated hypertensive hypercholesterolaemic subjects. *J Hum Hypertens* 2005;19(9):667-73.
162. Kimura DC, Nagaoka MR, Borges DR, Kouyoumdjian M. Angiotensin II or epinephrine hemodynamic and metabolic responses in the liver of L-NAME induced hypertension and spontaneous hypertensive rats. *World J Hepatol* 2017;9(17):781-90.
163. Lu J, Wang HW, Ahmad M, Keshtkar-Jahromi M, Blaustein MP, Hamlyn JM, et al. Central and peripheral slow-pressor mechanisms contributing to Angiotensin II-salt hypertension in rats. *Cardiovascular research* 2018;114(2):233-46.
164. Syed AA, Lahiri S, Mohan D, Valicherla GR, Gupta AP, Riyazuddin M, et al. Evaluation of anti-hypertensive activity of *Ulmus wallichiana* extract and fraction in SHR, DOCA-salt- and L-NAME-induced hypertensive rats. *J Ethnopharmacol* 2016;193:555-65.

165. Khan NI, Noori S, Mahboob T. Efficacy of lycopene on modulation of renal antioxidant enzymes, ACE and ACE gene expression in hyperlipidaemic rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016;17(3).
166. Ozmutlu S, Dede S, Ceylan E. The effect of lycopene treatment on ACE activity in rats with experimental diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;13(3):328-33.
167. Shim KY, Eom YW, Kim MY, Kang SH, Baik SK. Role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension. *Korean J Intern Med* 2018;33(3):453-61.
168. Miloradovic Z, Ivanov M, Jovovic D, Karanovic D, Vajic UJ, Markovic-Lipkovski J, et al. Angiotensin 2 type 1 receptor blockade different affects postischemic kidney injury in normotensive and hypertensive rats. *J Physiol Biochem* 2016;72(4):813-20.
169. Cunningham MW, Jr., Castillo J, Ibrahim T, Cornelius DC, Campbell N, Amaral L, et al. AT1-AA (Angiotensin II Type 1 Receptor Agonistic Autoantibody) Blockade Prevents Preeclamptic Symptoms in Placental Ischemic Rats. *Hypertension* 2018;71(5):886-93.
170. Michalatu M, Androutsou ME, Antonopoulos M, Vlahakos DV, Agelis G, Zulli A, et al. Transdermal delivery of AT1 receptor antagonists reduce blood pressure and reveals a vasodilatory effect in kidney blood vessels. *Curr Mol Pharmacol* 2018.
171. Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol* 2013;9(4):223-39.
172. Uzun F, Biyik I, Akturk IF, Yalcin AA, Erturk M, Oner E, et al. Serum copeptin levels in predicting nondippers in newly diagnosed hypertension. *Blood Press Monit* 2015;20(4):199-203.
173. Mendes M, Dubourg J, Blanchard A, Bergerot D, Courand PY, Forni V, et al. Copeptin is increased in resistant hypertension. *J Hypertens* 2016;34(12):2458-64.
174. Tenderenda-Banasiuk E, Wasilewska A, Filonowicz R, Jakubowska U, Waszkiewicz-Stojda M. Serum copeptin levels in adolescents with primary hypertension. *Pediatr Nephrol* 2014;29(3):423-9.
175. Akkoyun DC, Akyuz A, Tulubas F, Altintas N, Alpsoy S, Mutlu LC, et al. The serum copeptin levels in obstructive sleep apnea patients with prehypertensive. *European review for medical and pharmacological sciences* 2015;19(9):1721-8.

176. Li W, Wang G, Lu X, Jiang Y, Xu L, Zhao X. Lycopene ameliorates renal function in rats with streptozotocin-induced diabetes. *International journal of clinical and experimental pathology* 2014;7(8):5008-15.
177. Atessahin A, Ceribasi AO, Yilmaz S. Lycopene, a carotenoid, attenuates cyclosporine-induced renal dysfunction and oxidative stress in rats. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2007;100(6):372-6.
178. Petyaev IM. Lycopene Deficiency in Ageing and Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:3218605.
179. Jacques PF, Lyass A, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino RB, Sr. Relationship of lycopene intake and consumption of tomato products to incident CVD. *Br J Nutr* 2013;110(3):545-51.
180. Tricarico PM, Kleiner G, Valencic E, Campisciano G, Girardelli M, Crovella S, et al. Block of the mevalonate pathway triggers oxidative and inflammatory molecular mechanisms modulated by exogenous isoprenoid compounds. *International journal of molecular sciences* 2014;15(4):6843-56.
181. Vilahur G, Cubedo J, Padro T, Casani L, Mendieta G, Gonzalez A, et al. Intake of cooked tomato sauce preserves coronary endothelial function and improves apolipoprotein A-I and apolipoprotein J protein profile in high-density lipoproteins. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine* 2015;166(1):44-56.
182. Zou J, Feng D, Ling WH, Duan RD. Lycopene suppresses proinflammatory response in lipopolysaccharide-stimulated macrophages by inhibiting ROS-induced trafficking of TLR4 to lipid raft-like domains. *The Journal of nutritional biochemistry* 2013;24(6):1117-22.
183. Srisawat U, Kongrat S, Muanprasat C, Chatsudthipong V. Losartan and Sodium Nitroprusside Effectively Protect against Renal Impairments after Ischemia and Reperfusion in Rats. *Biol Pharm Bull* 2015;38(5):753-62.
184. Aytac E, Ayan F, Saygili S, Genc H, Karaca C, Bayrak I, et al. Effects of lycopene on oxidative stress and remnant liver histology after partial hepatectomy in rats. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* 2011;22(4):408-13.
185. Prakash A, Kumar A. Lycopene protects against memory impairment and mito-oxidative damage induced by colchicine in rats: an evidence of nitric oxide signaling. *Eur J Pharmacol* 2013;721(1-3):373-81.

186. Al-Malki AL. Synergistic effect of lycopene and melatonin against the genesis of oxidative stress induced by cyclophosphamide in rats. *Toxicology and industrial health* 2014;30(6):570-5.
187. Bose KS, Agrawal BK. Effect of lycopene from tomatoes (cooked) on plasma antioxidant enzymes, lipid peroxidation rate and lipid profile in grade-I hypertension. *Annals of nutrition & metabolism* 2007;51(5):477-81.
188. Uzun S. Deneysel Miyogloblinürik Akut Böbrek Hasarında Likopenin Etkileri (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2016.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Güncel Avrupa Hipertansiyon Derneği-ESC kılavuzu'na göre hipertansiyon sınıflaması	4
Tablo 2. Genetik hipertansiyon sebepleri	8
Tablo 3. Antioksidanların sınıflandırılması	18
Tablo 4. Çalışma gruplarının serum değişkenlerine ilişkin sonuç ve karşılaştırmaları	39
Tablo 5. Çalışma gruplarının idrar değişkenlerine ilişkin sonuç ve karşılaştırmaları	40
Tablo 6. Çalışma gruplarının böbrek değişkenlerine ilişkin sonuç ve karşılaştırmaları	41
Tablo 7. Çalışma gruplarına ait sistolik kan basıncı ortalama ve karşılaştırmaları	41
Tablo 8. Çalışma gruplarına ait diyastolik kan basıncı ortalama ve karşılaştırmaları	42
Tablo 9. Çalışma gruplarına ait ortalama kan basıncı ortalama ve karşılaştırmaları	42
Tablo 10. Grupların histopatolojik sonuçları ve ortalama değerleri	60
Tablo 11. Grupların immünohistokimyasal sonuçları ve ortalama değerleri	62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 2014 yılı dünya çapında 18 yaş ve üzeri kadınlarda sistolik kan basıncı ortalaması	5
Şekil 2. 2014 yılı dünya çapında 18 yaş ve üzeri erkeklerde sistolik kan basıncı ortalaması	6
Şekil 3. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin hemodinamik kontrol mekanizması	9
Şekil 4. Likopenin moleküler yapısı	19
Şekil 5. Tail-cuff pletismografi yöntemi ölçüm cihazı	25
Şekil 6. NO standart çalışması regresyon grafiği	29
Şekil 7. ACE standart çalışması regresyon grafiği	32
Şekil 8. Aldosteron standart çalışması regresyon grafiği	33
Şekil 9. Anjiyotensin 2 standart çalışması regresyon grafiği	34
Şekil 10. Kopeptin standart çalışması regresyon grafiği	35
Şekil 11. MAU standart çalışması regresyon grafiği	36
Şekil 12. Ortalama sistolik kan basıncı düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	43
Şekil 13. Ortalama diyastolik kan basıncı düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	43
Şekil 14. Ortalama kan basıncı düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	44
Şekil 15. Ortalama kalp hızı düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	45
Şekil 16. Ortalama serum Ald düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	45
Şekil 17. Ortalama serum ACE düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	46

Şekil 18. Ortalama serum Ang2 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	46
Şekil 19. Ortalama serum KPP düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	47
Şekil 20. Ortalama serum NO düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	47
Şekil 21. Ortalama serum Na ⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	48
Şekil 22. Ortalama serum K ⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	48
Şekil 23. Ortalama serum üre düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	49
Şekil 24. Ortalama serum kreatinin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	50
Şekil 25. Ortalama serum CK düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	50
Şekil 26. Ortalama serum ALT düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	51
Şekil 27. Ortalama serum AST düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	51
Şekil 28. Ortalama MDA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	52
Şekil 29. Ortalama MDA düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	52
Şekil 30. Ortalama böbrek NO düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	53
Şekil 31. Ortalama idrar kreatinin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	53
Şekil 32. Ortalama idrar Na ⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	54
Şekil 33. Ortalama idrar K ⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	55
Şekil 34. Ortalama idrar K ⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	55
Şekil 35. Ortalama idrar mau düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	56
Şekil 36. Ortalama idrar ald düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	56
Şekil 37. Ortalama idrar ACE düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	57
Şekil 38. Ortalama idrar Ang2 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	57
Şekil 39. Ortalama idrar KPP düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	58
Şekil 40. Ortalama FeNa ⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	58
Şekil 41. Ortalama FeK ⁺ düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması	59
Şekil 42. % Tübüler hasar skorunun gruplar arası karşılaştırılması	60
Şekil 43. % Peritübüler fibrozis değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	61
Şekil 44. % Glomeruloskleroz değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	61
Şekil 45. % Kast değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması	62
Şekil 46. Kontrol grubunun hematoksilen-eozin ile boyanmış böbrek kesiti (HEx400)	62
Şekil 47. Kontrol+Likopen grubunun hematoksilen-eozin ile boyanmış böbrek kesiti (HEx400)	63

Şekil 48. Hipertansiyon grubunun hematoksilen-eozin ile boyanmış böbrek kesiti (HEx400)	63
Şekil 49. Hipertansiyon+Likopen grubunun hematoksilen-eozin ile boyanmış böbrek kesiti (HEx400)	64
Şekil 50. AT1 aktivitesinin gruplar arası karşılaştırılması	65
Şekil 50. AT1 aktivitesinin gruplar arası karşılaştırılması	65
Şekil 50. AT1 aktivitesinin gruplar arası karşılaştırılması	65
Şekil 51. Kontrol grubuna ait böbrek kesitlerinde AT1 reseptör aktivitesi	66
Şekil 52. Kontrol+Likopen grubuna ait böbrek kesitlerinde AT1 reseptör aktivitesi	66
Şekil 53. Hipertansiyon grubuna ait böbrek kesitlerinde AT1 reseptör aktivitesi	67
Şekil 54. Hipertansiyon+Likopen grubuna ait böbrek kesitlerinde AT1 reseptör aktivitesi	67

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında İstanbul'da doğdum. Lise eğitimimi 2006 yılında Eyüp Lisesi'nde, lisans eğitimimi 2012 yılında Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde tamamladım. 2012 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda başladığım yüksek lisansımı 2015 yılında tamamladım. 2012-2013 yılları arasında Trakya Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda öğrenci statüsünde çalıştım. 2016 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda ikinci yüksek lisansıma başladım. Ocak 2016-Mart 2018 tarihleri arasında Tübitak 1001 projesinde bursiyer olarak görev aldım.

Yayınlar:

- 1) H. Erbas, N. Kandemir, I. Dibirdik, N. Aydogdu, E. Cakir. Investigation of the possible role of luteolin in breast cancer. 41st FEBS Congress, Molecular and Systems Biology for a Better Life, Ephesus/Kuşadası, Turkey, September 3-8, 2016.
- 2) Nihayet Kandemir, Nurettin Aydogdu, Ebru Tastekin, Assel Kudaibergenova, Muhammed Ali Aydin. Investigation of the Effects of Lycopene on Experimentally Hypertension-induced Rats. Acta Physiol 2017, 221 (suppl 714) OC07 (Eylül 2017).
- 3) Assel Kudaibergenova, Nurettin Aydogdu, Nihayet Kandemir, Muhammed Ali Aydin. Investigation of Kisspeptin Role in Experimental Kidney Ischemia/Reperfusion Injury. Acta Physiol 2017, 221 (suppl 714) PC088 (Eylül 2017).

- 4) Nurettin Aydoğdu, Ebru Taştekin, Pınar Tayfur, zlem Yalçınkaya Yavuz, Oktay Kaya, Nihayet Kandemir. The Effects of Irisin on Experimental Hypertension in Rats. *Acta Physiol* 2017, 221 (suppl 714) PC026 (Eylül 2017).

EKLER



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(Trakya University, Local Ethics Committee of Animal Experiments)

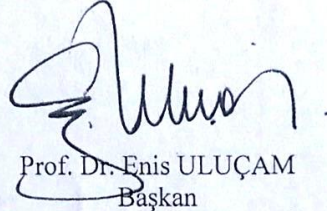
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Oturum Sayısı: 2016/13

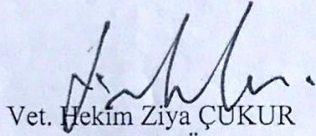
Karar Tarihi: 28.12.2016

KARAR NO: 2016.13.06

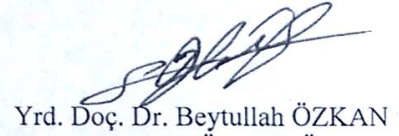
Yürüttüğü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU'nun yaptığı, Yüksek Lisans Öğrencisi Nihayet Kandemir'in Yüksek Lisans tezi olarak planlanan TÜHADYEK-2016/56 protokol nolu "Deneysel hipertansiyon oluşturulan sıçanlarda likopenin etkilerinin araştırılması" başlıklı çalışma görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda değişiklik önerisinin; Hayvan deneyleri yerel etik kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.



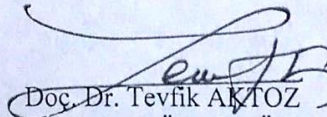
Prof. Dr. Enis ULUÇAM
Başkan
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

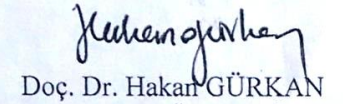

Vet. Hekim Ziya ÇUKUR
Vet. Hek. Üye
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

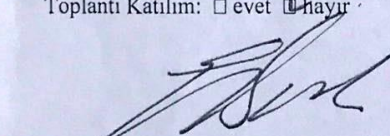
- İZİNLI -
Yrd. Doç. Dr. Hayati ARDA
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

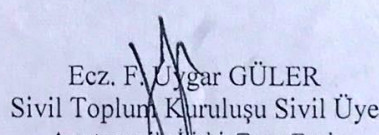

Yrd. Doç. Dr. Beytullah ÖZKAN
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır

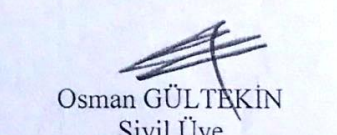
- İZİNLI -
Doç. Dr. Y. Atakan SEZER
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır


Doç. Dr. Tevfik AKTOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır


Doç. Dr. Hakan GÜRKAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır


Yrd. Doç. Dr. Elvan BAKAR
Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır


Ecz. F. Uygur GÜLER
Sivil Toplum Kuruluşu Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır


Osman GÜLTEKİN
Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: var yok
Toplantı Katılım: evet hayır