

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HESPERİDİN VE AEROBİK EGZERSİZİN
L-NAME İLE OLUŞTURULMUŞ HİPERTANSİF SIÇANLARDA
ANTİHİPERTANSİF ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Beyza Nur ŞAHİN

Fizyoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2025

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HESPERİDİN VE AEROBİK EGZERSİZİN
L-NAME İLE OLUŞTURULMUŞ HİPERTANSİF SIÇANLARDA
ANTİHİPERTANSİF ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Beyza Nur ŞAHİN

Fizyoloji Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşen ERDEM

Prof. Dr. Durmuş DEVECİ

ANKARA

2025

**HESPERİDİN VE AEROBİK
EGZERSİZİN
L-NAME İLE OLUŞTURULMUŞ
HİPERTANSİF SIÇANLARDA
ANTİHİPERTANSİF ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Öğrenci: Beyza Nur ŞAHİN

Danışman: Prof. Dr. Ayşen ERDEM

İkinci Danışman: Prof. Dr. Durmuş DEVECİ

Bu tez çalışması 12.06.2025 tarihinde jürimiz tarafından “ Fizyoloji Programı” nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	<i>Prof. Dr. Bilge PEHLİVANOĞLU</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>	<i>(imza)</i>
Tez Danışmanı:	<i>Prof. Dr. Ayşen ERDEM</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>	<i>(imza)</i>
Üye:	<i>Doç. Dr. Okan ARIHAN</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>	<i>(imza)</i>
Üye:	<i>Dr. Öğr. Üyesi. Aslı Şan DAĞLI GÜL</i> <i>Hacettepe Üniversitesi</i>	<i>(imza)</i>
Üye:	<i>Dr. Öğr. Üyesi. Fırat AKAT</i> <i>Ankara Üniversitesi</i>	<i>(imza)</i>

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

25 Haziran 2025

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

12.06.2025

Beyza Nur ŞAHİN

“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Ayşen ERDEM ve Prof. Dr. Durmuş DEVECİ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Beyza Nur şAHİN

TEŞEKKÜR

İhtiyaç duyduğum her anımda ve her zaman bana destek olan, bana sadece bir danışman gibi değil bir anne şefkati ile yaklaşan, öğretileri ile yolumu aydınlatan, öğrencisi olduğum için çok şanslı hissettiğim ve çok sevdiğim tez danışmanım ve Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ayşen ERDEM' e, Gerek akademik gerekse hayat ile ilgili çok kıymetli bilgiler edindiğim, bana akademisyenliğin yolunu açan, tecrübeleri doğrultusunda yolumu aydınlatan çok saygı duyduğum bir diğer tez danışmanım ve Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Durmuş DEVECİ' ye

Tez sürecimin her aşamasında bana destek veren, bana yol gösterip yardıma ihtiyaç duyduğum her an yardımına koşan, stres yaptığım zamanlarda beni sakinleştiren çok sevdiğim değerli hocam Sayın Doç. Dr. Okan ARIHAN' a,

Tezimin deneylerini yaparken her zaman bana yardım eden, beni hiç yalnız bırakmayan ve her daim destekleyen canım arkadaşlarım Arş. Gör. Esra Nur ALKAN ve Arş. Gör. Mustafa GÖRMÜŞ' e

Başım her sıkıştığında bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen, bir telefon kadar uzağımda olduğunu hissettiren, kaygılarımı yönetmemde yardımcı olan kıymetli ağabeyim Öğr. Gör. Dr. Onur DAŞTAN' a.

Bana hayvan çalışmalarını sevdiren ve öğreten, laboratuvar kültürü kazandıran, tam bir bilim insanı olarak gördüğüm ve her zaman örnek aldığım çok değerli ağabeyim Arş. Gör. Dr. Özbeyen ATALAY' a

Koşu egzersizlerini yapmamda ve tansiyon ölçmemde bana yardımcı olan ve laboratuvarının kapılarını bize açan kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Fırat AKAT' a

Her daim bilgilerinden ve tecrübelerinden istifade ettiğim Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalındaki tüm değerli hocalarıma, kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve idari personele,

Hem iyi hem de kötü günde yanımda olan canım arkadaşlarım Arş. Gör. Burçak Gönül DURAK, Arş. Gör. Elif ATLI ve Arş. Gör. Pelin ZOBAROĞLU ÖZER' e

Bana yabancısı olduğum Niğde'de ikinci bir aile olan canım ablam Hatice OLCAR, ağabeyim Mehmet OLCAR ve çocukları Gökçen ve Metehan OLCAR' a

Ve tabii ki beni bu günlere getiren ve her zaman yanımda olan, bana iyiliği, merhameti ve sevmeyi öğreten biricik annem Azmiye, canım babam Timur ve başımın en tatlı belası kardeşim Göktürk Sefa ŞAHİN' e,

Son olarak bu çalışmamda araştırma yapmamı, yeni şeyler öğrenmemi sağlamak adına canlarını feda eden hayvan dostlarıma sonsuz TEŞEKKÜR ederim. Hepiniz iyi ki varsınız.

ÖZET

Şahin, B.N., Hesperidin ve Aerobik Egzersizin L-NAME İle Oluşturulmuş Hipertansif Sıçanlarda Antihipertansif Etkisinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2025. Hipertansiyon günümüzde ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülen, yüksek kan basıncı ile karakterize, yaşam kalitesini düşüren ve yaşamı tehdit eden bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak ilaç tedavisi ve birkaç yaşam değişikliği ile kontrol altına alınabilmektedir. Bizim bu çalışmayı yapmaktaki amacımız ise kan basıncını düşürücü etkileri literatürde ayrı ayrı gösterilmiş ancak birlikte incelenmemiş olan aerobik egzersiz ile hesperidin antihipertansif etkilerini ayrı ayrı ve birlikte uygulayıp karşılaştırmaktır. Bu amaçla üç haftalık erkek Sprague dawley cinsi sıçanlara çalışmadan önce 10 gün boyunca intraperitoneal 75 mg/ kg L-NAME enjeksiyonu yaparak hipertansiyon modeli oluşturuldu. Daha sonra üç hafta boyunca ilgili gruplara 0,5 mmol/kg/gün hesperidin ve haftada 5 gün 60 dakikalık seanslar halinde hafif- orta şiddetli koşu programını ayrı ayrı ve birlikte olacak şekilde uygulandı. Birinci, ikinci ve üçüncü haftaların sonunda tail-cuff ile sıçanların sistolik ve diyastolik kan basınçlarını ölçüldü. Ayrıca kanda lipit profili, kan glikozu seviyesi, antioksidan enzimler süperoksit dismutaz (SOD) ve katalazın plazma aktivitesi (CAT), toplam antioksidan (TAS) ve oksidan kapasite (TOS), kan plazma lipit peroksidasyonu (MDA/TBARS testi) ve inflamatuvar belirteç (TNF α , IL-6, C-reaktif proteini (CRP)) seviyeleri incelendi. Çalışmamızın sonucunda aerobik egzersizin tek başına hesperidin uygulamasına göre kan glikozunu düşürmede ve kan lipit profilini iyileştirmede, hesperidin ile birlikte aerobik egzersiz uygulamasının kan basıncını düşürmede, tek başına hesperidin uygulamasının ise karaciğer fonksiyonlarını korumada, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmada daha etkili olduğu sonucu elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Hesperidin, L-NAME, Aerobik egzersiz, Oksidatif durum

Destekleyen Kuruluşlar: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri TYL-2024-21457

ABSTRACT

Şahin, B.N. *Investigation of the Antihypertensive Effects of Hesperidin and Aerobic Exercise in Hypertensive Rats Induced by L-NAME*. Hacettepe University, G.S. of Health Sciences, Department of Physiology, Master's Thesis, Ankara, 2025.

Hypertension is a common public health issue both in our country and worldwide, characterized by high blood pressure, reduced quality of life, and increased mortality risk. However, it can be managed with medication and certain lifestyle changes. The aim of this study was to investigate and compare the antihypertensive effects of aerobic exercise and hesperidin, which have individually been shown in the literature to lower blood pressure, but have not yet been studied in combination. In this study, male Sprague dawley rats were administered intraperitoneal injections of 75 mg/kg L-NAME for 10 days to induce hypertension. Following this, for three weeks, the relevant groups were subjected to 0.5 mmol/kg/day hesperidin treatment, and/or moderate-intensity treadmill running sessions (60 minutes/day, 5 days/week), either separately or in combination. Systolic and diastolic blood pressures of the rats were measured using the tail-cuff method at the end of the first, second, and third weeks. Additionally, blood lipid profile, blood glucose levels, antioxidant enzyme activities in plasma—superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT)—as well as total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), lipid peroxidation (MDA/TBARS test), and inflammatory markers (TNF- α , IL-6, and C-reactive protein [CRP]) were evaluated. The results demonstrated that aerobic exercise alone was more effective than hesperidin alone in reducing blood glucose levels and improving lipid profile. The combination of hesperidin and aerobic exercise was more effective in reducing blood pressure, while hesperidin alone was found to be more effective in protecting liver functions and reducing inflammation and oxidative stress.

Keywords: Hypertension, Hesperidin, L-NAME, Aerobic exercise, Oxidative status

Supported by: Hacettepe University Scientific Research Projects Unit (Project No: TYL-2024-21457)

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA ve FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER	xvi
TABLolar	xix
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı	1
1.2. Çalışmanın Hipotezleri	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kan Basıncı	3
2.2. Kan Basıncının Düzenlenmesi	3
2.2.1. Kalp Atış Hızının Düzenlenmesi	4
2.2.2. Atım Hacminin Düzenlenmesi	4
2.2.3. Toplam Periferik Vasküler Direncin Düzenlenmesi	4
2.3. Kan Basıncının Akut Düzenlenmesi	5
2.3.1. Baroreseptörler	5
2.3.2. Kemoreseptörler	6
2.4. Kan Basıncının Orta ve Uzun Dönem Düzenlenmesi	6

2.4.1. Vazopressin (ADH)	6
2.4.2. Natriüretik Peptitler	7
2.4.3. Renin- Anjiyotensin Vazokonstriksiyon Mekanizması	7
2.5. Kan Basıncının Uzun Dönem Düzenlenmesi	8
2.5.1. Aldosteron	8
2.5.2. Böbrek Boşaltım Fonksiyonu ve Uzun Süreli Kan Basıncı Regülasyonu	9
2.6. Hipertansiyon	10
2.6.1. Hipertansiyonun Patofizyolojisi	11
2.6.2. Deney Hayvanlarında Kullanılan Deneysel Hipertansiyon Modelleri	12
2.7. Sıçanlarda Kan Basıncı ve Ölçümü	14
2.8. Hesperidin	15
2.8.1. Hesperidin'in Farmakokinetiği	16
2.8.2. Hesperidinin Kardiovasküler Sistem Üzerine Etkileri	18
2.8.3. Hesperidin ve Hipertansiyon	19
2.9. Egzersiz	20
2.9.1. Aerobik Egzersiz	21
2.9.2. Aerobik Egzersizin Kan Basıncını Düzenlemedeki Rolü	22
2.9.3. Aerobik Egzersiz ve Hipertansiyon	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Deney Hayvanları	26
3.2. Deney Grupları ve Deney Protokolü	26
3.3. L-NAME' in Hazırlanması ve Enjeksiyonu	28
3.4. Hesperidinin Hazırlanması ve Gavaj Uygulaması	29

3.5. Koşu Bandı Egzersizi	30
3.6. Kan Basıncının Ölçülmesi	31
3.7. Kan Örneklerinin Toplanması	33
3.8. Biyokimyasal Analizler	35
3.9. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	42
4.1. Ortalama Hayvan Ağırlıkları	42
4.2. Sistolik Arteriyel Kan Basıncı	45
4.3. Diyastolik Arteriyel Kan Basıncı	48
4.4. Ortalama Arteriyel Basınç (OAB)	51
4.5. Karaciğer Fonksiyon Testleri	54
4.5.1. Serum Aspartat Aminotransferaz (AST) Aktivitesi	54
4.5.2. Serum Alanin Aminotransferaz (ALT) Aktivitesi	55
4.6. Serum Glikoz Miktarı	56
4.7. Serum Lipid Profili	57
4.7.1. Serum Trigliserid (TG) Miktarı	57
4.7.2. Serum Kolesterol (CHOL) Miktarı	58
4.8. Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi	59
4.8.1. Serum Malondialdehit (MDA) Miktarı	59
4.8.2. TAS (Toplam Antioksidan Durumu) Ölçümü	60
4.8.3. TOS (Toplam Oksidan Durumu) Ölçümü	61
4.8.4. OSI (Oksidatif Stres İndeksi) (TOS/TAS)	62
4.8.5. Serum Süper Oksit Dismutaz (SOD) Miktarı	63

4.8.6.Serum Katalaz (CAT) Miktarı	64
4.9. İnflamatuar Belirteçler	65
4.9.1.Serum IL-6 Miktarı	65
4.9.2.Serum TNF- α Miktarı	66
4.9.3.Serum C-Reaktif Protein (CRP) Ölçümü	67
5. TARTIŞMA	68
5.1. Kan Basıncı Bulgularının Değerlendirilmesi	70
5.2. Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi (ALT, AST)	71
5.3. Serum Glikoz Düzeyinin Değerlendirilmesi	71
5.4. Serum Lipit Profilinin Değerlendirilmesi	72
5.5. Oksidatif Durum Belirteçlerinin Değerlendirilmesi	73
5.6. İnflamatuar Belirteçlerin Değerlendirilmesi	73
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	75
7. KAYNAKLAR	77
8. EKLER	87
Ek-1: Etik Kurul İzni	
Ek-2: Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
Ek-3: Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	90

SİMGELER ve KISALTMALAR

A1C	Hemoglobin A1c
ABTS	2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) radikal katyonu
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADH	Antidiüretik Hormon
AMPK	AMP ile aktive olan Protein Kinaz
Ang-1	Anjiyotensin 1
Ang-II	Anjiyotensin 2
ANOVA	Varyans Analizi
ANP	Atriyal Natriüretik Peptit
ATP	Adenozin Trifosfat
BNP	Beyin Natriüretik Peptit
CAT	Katalaz
CNP	C tipi Natriüretik Peptit
CRP	C-Reaktif Protein
CVLM	Kaudal Ventrolateral Medulla
DBP	Diastolik Kan Basıncı
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DNP	Dendroaspis Natriüretik Peptit
DOCA	Deoksikortikosteron Asetat
E	Egzersiz Grubu
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FBG	Açlık Kan Glukozu
FFA	Serbest Yağ Asitleri
G-hesperidin	Glikozil Hesperidin
GABA	Gamma-Aminobütirik Asit
GLUT4	Glukoz Taşıyıcı Tip 4
GPx	Glutatyon Peroksidaz
GSG	Glutatyon Sentetaz Genleri
GSH	Glutatyon
H	Hesperidin Grubu
HDL-C	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

HE	Hesperidin + Egzersiz Grubu
HFD	Yüksek Yağlı Diyet
HOMA-IR	İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi
I/R	İskemi/Reperfüzyon
IBP	İnvaziv Kan Basıncı
IFCC	Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu
IL-1β	İnterlökin-1 beta
IL-6	İnterlökin-6
INT	İyodonitrotetrazolyum Klorür
K	Kontrol Grubu
Kf	Glomerüler kılcal ultrafiltrasyon katsayısı
KB	Kan Basıncı
KS	Kraniyal Sinir
L-NAME	N ω -Nitro-L-arjinin metil ester hidroklorür
LDL-C	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LPL	Lipoprotein Lipaz
LNNA	L-NG-nitro-L-arjinin
LXR	Karaciğer X Reseptörü
ABCA1	ATP Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı A1
MDA/TBARS	Malondialdehit / Tiyobarbitürik Asit Reaktif Maddeleri
MET	Metabolik Eşdeğer Görev
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit (indirgenmiş form)
NaF	Sodyum Florür
NF-κB	Aktive olmuş B hücrelerinde kappa hafif zincirinin nükleer faktörü
NIBP	Non-İnvaziv Kan Basıncı
NK1-R	Nörokinin-1 Reseptörü
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NOx	Nitrik Oksit Metabolitleri
Nrf2	Eritroid 2 ile ilişkili nükleer faktör
NTS	Soliter Traktus Çekirdeği
O2•	Süperoksit Radikali
OAB	Ortalama Arter Basıncı

Ort	Ortalama
PCSK9	Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9
PL	Fosfolipitler
NB	Nabız Basıncı
PPAR-γ	Peroksizom Proliferatörle Aktive Olan Reseptör Gama
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RT-04 / RT-05	Koşu Bandı - 04 / 05
RVLM	Rostral Ventrolateral Medulla
SBP	Sistolik Kan Basıncı
SHR	Spontan Hipertansif Sıçan
SOD	Süperoksit Dismutaz
TAC	Toplam Antioksidan Kapasite
TAS	Toplam Antioksidan Durumu
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TCB1D1	TBC1 Alan Ailesi Üyesi 1
TG	Trigliseritler
TGF-β1	Transforming Growth Factor Beta 1
TNFα	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TOS	Toplam Oksidan Durumu
TRIS	Tris(hidroksimetil)aminometan
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL-C	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
WC	Bel Çevresi
WKY	Wistar Kyoto Sıçanı
XOD	Ksantin Oksidaz

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Basınç natriüresi.	10
2.2. Nω-nitro- L -arginin metil ester (L -NAME) ile NO sentezinin (NOS) kronik inhibisyonu.	13
2.3. Normal ve aortik denerve Wistar sıçanları ile kendiliğinden hipertansif olan Okamoto sıçanında arterial basıncın dağılımı.	15
2.4. Hesperidin'in kimyasal yapısı.	16
2.5. Hesperidinin Sprague-Dawley sıçanlarının portal sistem ve dolaşım sistemlerindeki emiliminin ve metabolik davranışının sıvı kromatografisi ve matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon kütle spektrometrisi (LC-MS ve MALDI-MS) yöntemiyle incelenmesi sonucu metabolitlerinin tayini.	17
2.6. Egzersizin kan basıncını düzenlemedeki nöral mekanizması.	23
3.1. Deney Protokolü Zaman Çizelgesi.	27
3.2. L-NAME.	28
3.3. L-NAME' in intraperitoneal enjeksiyonu.	28
3.4. Hesperidin.	29
3.5. Hesperidinin tartılması.	30
3.6. Koşu bandı (RT-04).	30
3.7. Sıçanların bir çubuk yardımı ile kuyruklarına veya vücutlarının arka bölgelerine hafifçe müdahale edilerek koşmaları için teşvik edilmesi.	31
3.8. Sıçanların ısıtılması.	32
3.9. Kan basıncı ölçümü.	32
3.10. Sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyal kan basıncı ile kalp hızı verilerinin kaydı.	33
3.11. Santrifüj cihazı.	34
3.12. Serum örneklerinin toplanması.	34

4.1.	Sıçanların haftalara göre ortalama ağırlık değişimleri.	43
4.2.	Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar ağırlıklarının % değişimleri.	44
4.3.	Sıçanların haftalara göre ortalama sistolik basınç değişimleri.	46
4.4.	Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar sistolik basınçlarının % değişimleri.	47
4.5.	Sıçanların haftalara göre ortalama diyastolik basınç değişimleri.	49
4.6.	Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar diyastolik basınçlarının % değişimleri.	50
4.7.	Sıçanların haftalara göre ortalama arteriyal basınç değişimleri.	52
4.8.	Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar OAB'lerinin % değişimleri.	53
4.9.	L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum aspartat aminotransferaz (AST) (U/L) aktivitesi üzerine etkisi.	54
4.10.	L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum alanin aminotransferaz (ALT) (U/L) aktivitesi üzerine etkisi.	55
4.11.	L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum glikoz (GLU) (mg/L) miktarı üzerine etkisi.	56
4.12.	L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum trigliserid (TG) (mg/dL) miktarı üzerine etkisi.	57
4.13.	L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum kolesterol (CHOL) (mg/dL) miktarı üzerine etkisi.	58
4.14.	L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum malondialdehit (MDA) (nmol/ml) miktarı üzerine etkisi.	59
4.15.	L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum TAS (Toplam Antioksidan Durumu) (mmol/L) miktarı üzerine etkisi.	60
4.16.	L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum TOS (Toplam Oksidan Durumu) (μ mol/L) miktarı üzerine etkisi.	61
4.17.	L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum OSI (Oksidatif Stres İndeksi) (TOS/TAS) üzerine etkisi.	62

- 4.18.** L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik 63
egzersizin serum Süper Oksit Dismutaz (SOD) (U/ml) miktarı üzerine
etkisi.
- 4.19.** L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik 64
egzersizin serum Katalaz (CAT) (U/ml) miktarı üzerine etkisi.
- 4.20.** L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik 65
egzersizin serum IL-6 (ng/L) miktarı üzerine etkisi.
- 4.21.** L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik 66
egzersizin serum TNF- α (ng/L) miktarı üzerine etkisi.
- 4.22.** L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik 67
egzersizin serum C-reaktif protein (CRP) (mg/L) aktivitesi üzerine etkisi.

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Hipertansiyon tanısı için belirlenen kan basıncı değerleri.	11
4.1. Sıçanların haftalara göre ortalama ağırlık değerleri.	42
4.2. Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar ağırlık farkları ve % değişimleri.	43
4.3. Haftalara göre grupların ortalama sistolik arteriyal kan basıncı değerleri.	45
4.4. Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar sistolik basınç farkları ve % değişimleri.	46
4.5. Haftalara göre grupların ortalama diyastolik arteriyal kan basıncı değerleri.	48
4.6. Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar diyastolik basınç farkları ve % değişimleri.	49
4.7. Haftalara göre grupların ortalama arteriyal kan basıncı (OAB) değerleri.	51
4.8. Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar OAB farkları ve % değişimleri.	52
4.9. Serum aspartat aminotransferaz aktivitesi (U/L).	54
4.10. Serum alanin aminotransferaz aktivitesi (U/L).	55
4.11. Serum glikoz (GLU) (mg/dL) miktarı.	56
4.12. Serum trigliserid (TG) (mg/dL) miktarı.	57
4.13. Serum kolesterol (CHOL) (mg/dL) miktarı.	58
4.14. Serum malondialdehit (MDA) (nmol/ml) miktarı.	59
4.15. Serum TAS (Toplam Antioksidan Durumu) (mmol/L) miktarı.	60
4.16. Serum TOS (Toplam Oksidan Durumu) (μmol/L) miktarı.	61
4.17. Serum OSI (Oksidatif Stres İndeksi) (TOS/TAS).	62
4.18. Serum Süper Oksit Dismutaz (SOD) (U/ml) miktarı.	63
4.19. Serum Katalaz (CAT) (U/ml) miktarı.	64
4.20. Serum IL-6 (ng/L) miktarı.	65

- | | | |
|--------------|--|----|
| 4.21. | Serum TNF- α (ng/L) miktarı. | 66 |
| 4.22. | Serum C-reaktif protein (CRP) aktivitesi (mg/L). | 67 |



1. GİRİŞ

Hipertansiyon ülkemizde ve dünyada yaygın bir şekilde görülen, yüksek kan basıncı ile karakterize bir halk sağlığı sorunudur. Tedavi edilmezse pek çok kardiovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, inme, ölüm gibi klinik tablolara neden olabilmektedir. Ancak ilaç tedavisi ve birkaç yaşam değişikliği (aerobik egzersiz, beslenme şekli vs.) ile kontrol altına alınabilmesi ve tedavi edilebilmesi mümkündür.

Hesperidin genellikle portakal, narenciye gibi çeşitli turuncgillerde yaygın olarak bulunan doğal bir biyoflavonoid bileşiktir. Gerek insan gerekse hayvanlar üzerinde yapılan pek çok farklı çalışmada da antihipertansif etkisi gösterilmiştir. Bu nedenle hipertansiyonlu hastalar üzerinde istenmeyen yan etkiler oluşturabilen farmakolojik tedavilere iyi bir alternatif olabilir.

Aerobik egzersizler, yürüme, koşma, yüzme gibi farklı şekillerde yapılabilen ve egzersizde kasılan kasların enerji ihtiyacının aerobik yolla; karbonhidrat, yağ ve proteinleri oksijen ile yakıp ATP oluşturarak elde edildiği fiziksel aktivitelerdir. Ve bu tip egzersizlerin pek çok yararlı kardiyovasküler etkileri ve antihipertansif etkisi olduğu bilinmektedir. Bu sebeple hipertansiyon hastalarına da sık sık önerilmektedir.

1.1. Çalışmanın Amacı

Literatür incelendiğinde hesperidin ve aerobik egzersizin birlikte antihipertansif etkilerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız L-NAME ile hipertansiyon oluşturulan Sprague-dawley cinsi sıçanlarda hesperidin ve aerobik egzersiz uygulamasının antihipertansif etkisini araştırmaktır. Ayrıca mekanizmasına yönelik oksidan/antioksidan sistem ve inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

1.2. Çalışmanın Hipotezleri

- ❖ L-NAME ile oluşturulmuş hipertansiyon modelinde sıçanlara 3 hafta boyunca oral 0,5 mmol/ kg/gün hesperidin uygulanması kan basıncını düşürür.

❖ L-NAME ile oluşturulmuş hipertansiyon modelinde sıçanlara 3 hafta boyunca haftada 5 gün 60 dk seanslar halinde koşu programı uygulanması kan basıncını düşürür.

❖ L-NAME hipertansif sıçanlarda 3 hafta boyunca oral 0,5 mmol/ kg/gün hesperidin + haftada 5 gün 60 dk seanslar halinde koşu programının birlikte uygulanması kan basıncını tekli uygulamalara kıyasla daha fazla düşürür.

❖ Hesperidin ve aerobik egzersiz antihipertansif etkisini inflamatuvar süreç ve oksidan/antioksidan sistem üzerinden gerçekleştirir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kan Basıncı

Kan basıncı, kanın damar duvarına uyguladığı yanal kuvvettir ve klinikte en sık ölçülen parametrelerden biridir. Ayrıca hangi değerde olduğu klinikte alınacak olan kararların en önemli belirleyicilerindendir (1). Kan dolaşımı kalbin sol ventrikülünden aortaya pulsatil ve sürekli ritmik pompalama hareketi ile sağlanır. Sol ventrikül kasılırken kanın; aortaya maksimum kuvvetle itilmesi sonucu, kan damarlarının iç duvarlarına uyguladığı basınç sistolik kan basıncıdır. Diyastolik kan basıncı ise, kalbin gevşemesi ve genişlemesi sırasında, bir sonraki kasılmadan önce kanla dolması sırasında kanın damar çeperine uyguladığı kuvvettir. Böylece arteriyal kan basıncı sistolik ve diyastolik olmak üzere iki faz ile değerlendirilir (2).

Kan aortaya pompalandığında, aort duvarı gerilir ve kanın bir kısmı aortun elastik özelliği sayesinde geçici olarak depolanır ve daha sonra "*Windkessel etkisi*" olarak bilinen şekilde döngünün geri kalanında dolaşıma katılır. Böylece sistolik kan basıncı kalbin tek seferde aortaya gönderdiği atım hacmi, aort duvarının elastik özellikleri, kardiyak atımın başlangıcında aorttaki başlangıç hacmi ve aorttan çıkış hızı tarafından belirlenir. Ayrıca kardiyak kasılmaların sıklığı da basıncı etkiler. Diyastolik basınç ise daha çok aorta ve büyük damarlara gelen kana bağlıdır, bu da periferik dirençle bağlıdır. Ancak kardiyak döngünün süresinden ve aorttaki başlangıç hacminden de etkilenir (3).

2.2 Kan Basıncının Düzenlenmesi

Tüm memelilerde arteriyal basınçlar aynı aralıktadır ve kan basıncı vücudun en denetimli düzenlenen değişkenlerindendir (1). Kan basıncının düzenlenmesinde temel olarak üç kardiyovasküler parametredeki değişiklikler etkilidir. Bunlar kalp hızı, atım hacmi ve toplam periferik vasküler dirençtir (4).

2.2.1. Kalp Atış Hızının Düzenlenmesi

Kalp hızı, baskın uyarı doğuran (*pacemaker*) hücrelerdeki aksiyon potansiyeli üretim hızına bağlı olarak belirlenir. Sempatik sinir sistemi uyarısı sonucu kalp atış hızı artarken (pozitif kronotropik etki) parasempatik uyarılar kalp atış hızını azaltır (negatif kronotropik etki) (4).

2.2.2. Atım Hacminin Düzenlenmesi

Sol ventrikül atım hacminin ana belirleyicisi kardiyak performanstır. Kardiyak performansı dört faktör belirler: ön yük (kalbe gelen kan hacmi), art yük (kalbin yenmesi gereken total periferik direnç), kalp atış hızı ve kontraktilite (kalp kasılma kuvveti). Ön yük yani kalbe gelen kan hacmi (venöz dönüş) belli bir değere kadar artarsa Frank- Starling yasasına göre kalp kası sarkomer boyu o kadar optimuma gelecek ve atım hacmi artacaktır. Art yük yani kalbin her atımda yenmesi gereken direnç arttığında ise atım hacmi azalacaktır. Kalp ise bunu telafi etmek için ventriküler kontraktilitesini artırabilir. Bu telafi edici mekanizmaya *Anrep etkisi* denir. Başlangıçtaki kalp atış hızı normal değerlerde ise kalp atış hızındaki artış da kasılma kuvvetini arttıracaktır. Buna *Bowditch etkisi* veya *Treppe fenomeni* denir. Kalbin kontraktilite yeteneğindeki artış da yine atım hacminin artışı ile sonuçlanır (4).

2.2.3. Toplam Periferik Vasküler Direncin Düzenlenmesi

Periferik vasküler direncin belirlenmesinde arteriyollerin lüminal çapı önemli bir rol oynar. Arteriyollerin lüminal çapının belirleyicisi ise arteriyoller çevreleyen vasküler düz kasların daralma derecesidir. Bunu da vazodilatör faktörler (doku metabolizmasının yan ürünleri) ve vazokonstriktör faktörlerin (sempatik sinir aktivitesi, adrenalin, vazopressin vb.) eş zamanlı etkisi belirler. Böylece total periferik vasküler direnç, vazodilatör metabolik yan ürünler üretmeyen herhangi bir dokunun sempatik uyarımı sonucu gerçekleşen vazokonstriksiyonu ile oluşur (4).

Belirli bir dokuya giden kan akımının o dokunun metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde düzenlenmesi kan basıncının kontrolü ile sağlanmaktadır. Bu

dokuya ulaşması gereken kan akışını kontrol eden mekanizmalar lokal, nöral ve renal-endokrin olarak sınıflandırılabilir. Lokal mekanizmalar akut vazokonstriksiyon, dilatasyon, uzun dönemde dokuyu besleyen kan damarlarının sayı ve çapındaki değişikliklerdir. Nöral olarak kan basıncı kontrolünde ise esas olarak sempatik sinir sistemi görev almaktadır. Parasempatik sinir sistemi ise kardiyak fonksiyonların düzenlenmesine katkıda bulunur. Renal-endokrin sistemler ise kan basıncını kontrol eden en önemli uzun vadeli mekanizmalardır. Bu sistemler vücut sıvı ve tuz hemostazını sağlayarak kan basıncının orta ve uzun dönemli kontrolünü gerçekleştirir (5).

2.3. Kan Basıncının Akut Düzenlenmesi

2.3.1. Baroreseptörler

Baroreseptörler damarın gerilmesi ile aktive olan ve kan basıncındaki akut değişiklikleri algılayan mekanoreseptörlerdir. Yüksek basınçlı ve düşük basınçlı olmak üzere iki çeşidi vardır (6).

Yüksek basınçlı baroreseptörler, karotis bifurkasyonunun hemen üzerinde (karotis sinüsü), her iki a. carotis internanın duvarlarında ve arcus aortanın duvarında bulunur. Karotis sinüsünde bulunanlar hem kan basıncı artışı hem de kan basıncı düşüşüne glossofaringeal sinir (9. kranial sinir (KS)) aracılığıyla cevap verir. Arcus aortada bulunan ise sadece kan basıncındaki artışa vagus siniri (10. KS) ile cevap verir. İkisi de fiziksel olarak damarda meydana gelen değişikliğe yanıt olarak sinyaller gönderir. Damarın gerilmesi, damarın tunica adventitia tabakasında yer alan sinir uçlarından iletilen aksiyon potansiyelinin frekansında bir artışa yol açar ve böylece kan basıncı artışı algılanmış olur. Buna cevap olarak kan basıncını düşürmek için efferent sempatik sinir sistemi yanıtı baskılanır. Eğer kan basıncı hipovolemik şok gibi bir durumda düşerse, baroreseptörlerden gelen aksiyon potansiyeli frekansı, depolarizasyonun azalması nedeniyle azalır ve kan basıncının düştüğü anlaşılır. Düşen kan basıncını arttırmak için sempatik aktivitenin inhibisyonu azaltılır ve kan basıncı normal değerlerine getirilmeye çalışılır (6).

Düşük basınçlı baroreseptörler düşük basınçlı venöz sistemde bulunur. Bulundukları yerler büyük damarlar, pulmoner damarlar, sağ atriyum ve ventrikül duvarları olarak sayılabilir. Venöz sistemin kompliyansı arter sistemine göre yaklaşık 30 kat daha fazla olduğundan bu baroreseptörler büyük ölçüde hacimdeki değişikliklere yanıt verir. Basıncıdaki düşüş aksiyon potansiyellerindeki sıklığın azalmasına neden olur, bu da antidiüretik hormon, renin ve aldosteronun salgılanmasına yol açar (6).

2.3.2. Kemoreseptörler

Kemoreseptörler kanda meydana gelen kimyasal değişiklikleri algılayan almaçlardır, aort ve karotis cisimciklerinde bulunurlar. Tüm memelilerde kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar. Bu özel hücreler, sürekli kan akışı alır ve kan gazlarıyla yakın temas halindedir. Dolayısıyla da kandaki pO_2 'deki düşüşleri ya da pCO_2 'de veya pH'taki artışları kolaylıkla algırlar. Kemoreseptör aktivitesindeki değişiklikler, özellikle şiddetli hipokside, hayati organların yeterli perfüzyonunun sağlanabilmesi için kardiyovasküler sistem üzerinde etkilere neden olur. Bu etkiler dakikadaki ventilasyonun artırılması, sistemik vazokonstriksiyon, hipertansiyon ve taşikardi şeklinde görülür. Taşikardi genellikle arteriyel kemoreseptör aktivasyonuna karşı kararlı durum yanıtı olarak gözlenir, çünkü ventilasyondaki artış kalbe vagal çıkışı engeller. Hipertansif insanlarda da kemoreseptör duyarlılığında bir artış olduğu gözlemlenmiştir (7).

2.4. Kan Basıncının Orta ve Uzun Dönem Düzenlenmesi

2.4.1. Vazopressin (ADH)

Vazopressin, hipotalamustaki magnosellüler nöronlardan sentezlenen antidiüretik hormon (ADH) olarak da bilinen bir nonapeptittir. Magnosellüler nöronlar esas olarak supraoptik ve paraventriküler çekirdekte bulunur. Bu çekirdeklerde bulunan nöroendokrin hücreler, ADH'yi sentezler. Sentezlenen ADH, aksonlar aracılığıyla hipotalamustan hipofiz bezinin arka lobuna (nörohipofiz) taşınır ve orada depolanarak azalmış kan basıncı ve artmış ozmolariteye cevaben arka hipofizden kana

salınır. Vazopressinin V1, V2 ve V3 olmak üzere üç tip reseptörü vardır ve bunların hepsi G proteinine bağlıdır. V1 reseptörleri damar düz kaslarında bulunur ve uyarımı vazokonstriksiyona neden olur. V2 reseptörleri böbrek toplama kanalı hücrelerinde bulunur ve suyun vücutta tutulmasını sağlar. V3 reseptörleri ise merkezi sinir sistemi içindeki hücrelerde (adenohipofizde) bulunur ve kortikotropin sekresyonunu düzenlerler (8).

Vazopressin sekresyonu, ozmotik plazma basıncının artması, ekstraselüler sıvı hacminin azalması, ağrı, duyu durumu, bulantı ve kusma ile uyarılır (5).

2.4.2. Natriüretik Peptitler

Atrial natriüretik peptid (ANP), B-tip natriüretik peptid (BNP), C-tip natriüretik peptid (CNP) ve dendroaspis natriüretik peptid (DNP) olmak üzere dört tipi bulunmaktadır. ANP, ağırlıklı olarak atriyumlarda ve kardiyak duvarın gerilimine yanıt olarak sentezlenmektedir. Ancak kalp yetmezliği bulunan bireylerde, ANP sentezinin ventriküllerde de gerçekleştiği belirlenmiştir. ANP; sodyum atılımını artırıcı (natriürez), idrar miktarını yükseltici (diürez) ve damarları genişletici (vazodilatasyon) etkilerinin yanı sıra, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile sempatik sinir sisteminin baskılanmasında da rol oynamaktadır. Ayrıca böbrek afferent arteriyolünde dilatasyona ve efferent arteriyolünde konstrüksiyona sebep olur. Bunun sonucunda da glomerüler kapiller hidrostatik basıncı ve buna bağlı glomerüler filtrasyon hızı artar (9).

Natriüretik peptitler Renin- Anjiyotensin-Aldosteron sistemini (RAAS) inhibe ederek su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesinde görev alırlar. Sempatik sinir sistemini inhibe ederek bradikardiye ve kan basıncında azalmaya neden olurlar (5).

2.4.3. Renin- Anjiyotensin Vazokonstriksiyon Mekanizması

Renin- Anjiyotensin sistemi vücut sıvı hacmi ve arterial kan basıncının düzenlenmesinden sorumlu en güçlü ve en önemli mekanizmalardan biridir. (5).

Böbrek distal tübülü afferent ve efferent arteriyolün arasından geçer. Burada distal tübülün özelleşmiş hücrelerine makula densa, afferent ve efferent arteriollerin özelleşmiş hücrelerine juktaglomerular hücreler denir ve bu ikisi juktaglomerular aparatı oluşturur. Macula densaya gelen kandaki NaCl miktarı azalınca afferent arteriole prostaglandinler aracılığıyla bilgi gönderilir ve granüler hücrelerden renin salgısı artar. Renin, karaciğerde yapılan anjiyotensinojeni Anjiyotensin-I (Ang-1)'e dönüştürür. Ang-1, Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) tarafından proteolitik olarak parçalanarak Ang-II'ye dönüşür. ACE, endotel hücrelerinden kaynaklanan bir enzimdir. İnaktif anjiyotensin I'den histidil-lösin kompleksini ayırarak anjiyotensin II'yi oluşturur. Ang-II en güçlü vasokonstriktör ajanlardan biridir. Böylece kan basıncını artırır. Ang-II, Ang II tip 1 ve Ang II tip 2 reseptörlerine bağlanarak hedef dokuda etki gösterir. Her iki reseptör de G proteinine bağlı işlev görür. Böbrekte lokal Ang-II kan akışını ve sodyum geri emilimini düzenlerken, beyinde susama hissini ve sempatik aktiviteyi uyarır (5, 10).

Ang-II sempatik sinir sistemini uyararak kalp kasılmasını ve kalp atış hızını artırır. Ayrıca adrenal korteksteki zona glomerulosa hücrelerinde böbreklerden su ve sodyum tutulumunu sağlayan aldosteron sentezlenmesini uyarır. Ayrıca susuzluk hissini artırır ve ADH salgısını uyarır (11).

2.5. Kan Basıncının Uzun Dönem Düzenlenmesi

2.5.1. Aldosteron

Aldosteron, adrenal korteksteki glomeruloza hücreleri tarafından salgılanan ve kan basıncının uzun dönemde düzenlenmesinde görev alan steroid yapıda bir hormondur. Aldosteron salgısının temel belirleyicileri hücre dışı K^+ konsantrasyonu ve renin-anjiyotensin sistemidir. Renin-anjiyotensin sistemindeki Ang II, adrenal korteksteki glomerulosa hücrelerinden aldosteron salgısını uyarır. Ayrıca ön hipofiz bezini uyararak ACTH salgısını artırır ve böylece aldosteron üretimini sağlar. Plazmadaki yüksek K^+ konsantrasyonu, glomerulosa hücrelerinden aldosteron salgısını uyarır (14). Aldosteron, nefronun distal tübül ve toplayıcı kanalı üzerine etki

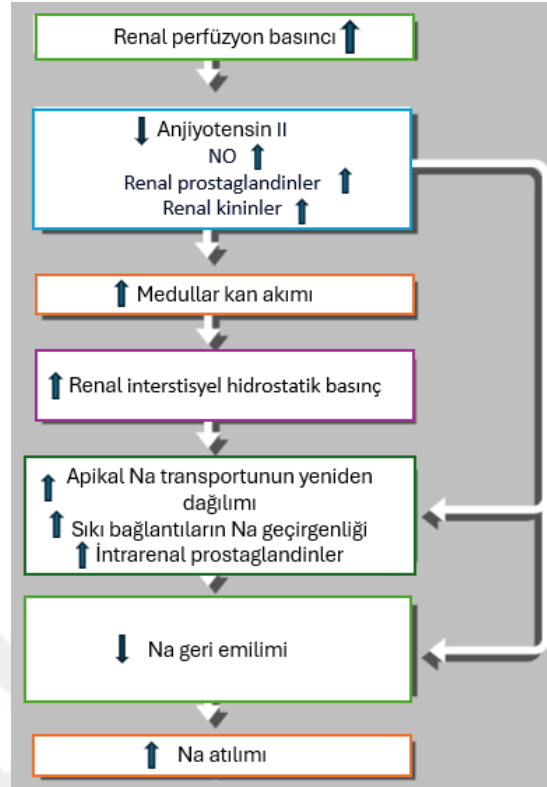
ederek Na^+ ve suyun reabsorbsiyonunu, K^+ ve H^+ salgılanmasını artırır böylece kan basıncını ve asit-baz dengesini düzenler (12, 13).

2.5.2. Böbrek Boşaltım Fonksiyonu ve Uzun Süreli Kan Basıncı Regülasyonu

Uzun süreli kan basıncı kontrolünde böbrek-vücut sıvısı geri bildirim mekanizması görev almaktadır. Bu mekanizmaya göre, arteriyel basınç sodyum ve su atılımı sonucu bir denge noktasında tutulur. Bu mekanizma kan basıncını düşürmek için güçlü bir etkiye sahiptir ve kan basıncı normal ayar noktasına gelene kadar sürekli çalışmaya devam eder. Hipertansiyon gibi kan basıncının yüksek olduğu durumlarda basınç natriürezisi yoluyla böbreklerden sodyum atılımını artırır ve böylece kan basıncı normale dönene kadar hücre dışı sıvı hacmini azaltır. Hipotansiyon gibi kan basıncının düşük olduğu durumlarda ise kan basıncı normale dönene kadar sodyumun tutulumunu sağlar (14).

Basınç natriürezisi, renal perfüzyon basıncı arttığı zaman böbrek tübüllerinden sodyumun geri emiliminin azalması ve sodyumun atılımının artmasıdır. Şekil 2.1.'de görüldüğü gibi renal perfüzyon basıncındaki bir artış renal interstisyel hidrostatik basıncı, nitrik oksidi, prostaglandin E_2 'yi ve kininleri artırırken anjiyotensin II'yi azaltır (15).

Bu mekanizma renin-anjiyotensin sistemi ve böbrek sempatik sinir aktivitesi gibi önemli nöro-humoral sistemler ile de uyum içinde çalışır. Örneğin yüksek sodyum alımına yanıt olarak, anjiyotensin II salgılanması baskılanır ve akut basınç natriürez eğrisi sola kayıp daha dik bir hal alır ve bu da herhangi bir kan basıncı değeri için daha fazla sodyum atılımı demektir. Bu durum ekstraselüler sıvı hacmini de azaltır (14, 16).



Şekil 2.1. : Basınç natriürezisi (15).

2.6. Hipertansiyon

Hipertansiyon klinikte genellikle $\geq 130/80$ mm Hg'nin üzerindeki (Tablo 2.1) kan basıncı değerleri ile seyreden patolojik bir durumdur. Ayrıca hedef organ hasarı ve kardiyovasküler komplikasyon gelişimi açısından en önemli risk faktörlerindendir. Erken hastalık ve ölüme en çok neden olan bozukluklardan biridir (17-19).

Hipertansiyon tüm dünyada gün geçtikçe büyüyen bir halk sağlığı problemi olarak da karşımıza çıkmaktadır. Yüksek kan basıncı, sistolik veya diyastolik tipte kalp yetmezliğinin önde gelen öncül koşuludur ve hastaneye yatışın en yaygın nedenlerindendir. Bu nedenle hipertansiyonun öncelikli olarak önlenmesi temel halk sağlığı hedeflerindendir (18, 19).

Tablo 2.1. : Hipertansiyon tanısı için belirlenen kan basıncı değerleri (20).

Koşul	Sistolik kan basıncı (mmHg)		Diastolik kan basıncı (mmHg)
Amerikan Kardiyoloji Derneği - Amerikan Kalp Derneği			
Normal	< 120 mmHg	ve	< 80 mmHg
Yüksek	120 – 129 mmHg	ve	< 80 mmHg
Evre 1	130 – 139 mmHg	veya	80 – 89 mmHg
Evre 2	≥ 140 mmHg	veya	≥ 90 mmHg
Avrupa Kardiyoloji Derneği - Avrupa Hipertansiyon Derneği			
Uygun	< 120 mmHg	ve	< 80 mmHg
Normal	120 – 129 mmHg	ve/veya	80 – 84 mmHg
Yüksek-Normal	130 – 139 mmHg	ve/veya	85 – 89 mmHg
Evre 1	149 – 159 mmHg	ve/veya	90 – 99 mmHg
Evre 2	160 – 179 mmHg	ve/veya	100 – 109 mmHg
Evre 3	≥ 180 mmHg	ve/veya	≥ 110 mmHg
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140 mmHg	ve	< 90 mmHg
Uluslararası Hipertansiyon Derneği			
Normal	< 130 mmHg	ve	< 85 mmHg
Yüksek-Normal	130 – 139 mmHg	ve/veya	85 – 89 mmHg
Birinci derece hipertansiyon	140 – 159 mmHg	ve/veya	90 – 99 mmHg
İkinci derece hipertansiyon	≥ 160 mmHg	ve/veya	≥ 100 mmHg

2.6.1. Hipertansiyonun Patofizyolojisi

Hipertansiyona neden olan patofizyolojik mekanizmalar, büyük ölçüde artmış vasküler kasılma, artmış kardiyak output ve arteriyel yeniden şekillenme nedeniyle azalan vasküler çap nedeniyle artmış periferik vasküler dirençtir. Bu mekanizmalar, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi, immün aktivasyon ve oksidatif stres gibi birbiri ile karmaşık etkileşimleri olan sistemler tarafından düzenlenir (21). Yaşlanma ile birlikte ise damarların sertliğinin artması periferik vasküler direnci artırır ve izole sistemik hipertansiyon senaryosu ortaya çıkar. İzole sistemik hipertansiyon klinikte yüksek sistolik kan basıncı (SBP) ve normal veya düşük diastolik kan basıncı (DBP) ile karakterize bir durumdur. Yapılan çalışmalar endotel

disfonksiyonunun da artmış damar sertliğine neden olarak izole sistemik hipertansiyona sebep olacağını göstermiştir (22, 23).

2.6.2. Deney Hayvanlarında Kullanılan Deneysel Hipertansiyon Modelleri

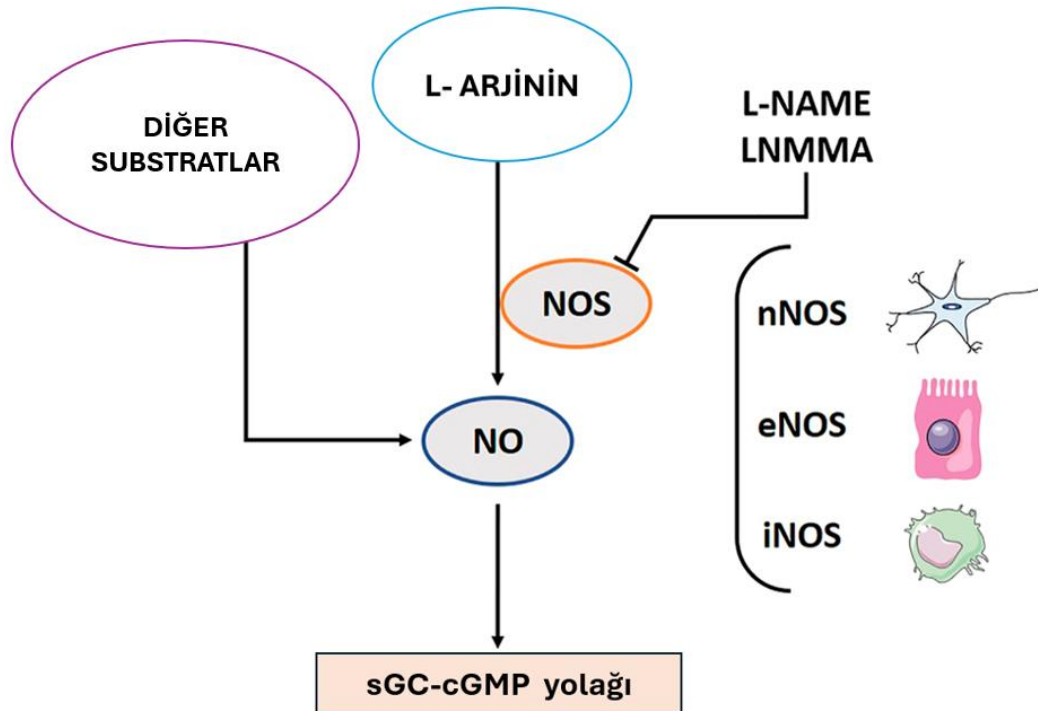
İdeal bir hipertansiyon hayvan modeli küçük hayvanlarda uygulanabilmeli, basit ve tekrarlanabilir olmalı, minimum miktarda madde ile oluşturulabilmeli, insan benzeri kardiyovasküler anatomi, hemodinami ve fizyolojiye sahip olmalı, insan hipertansiyonunun özelliklerini ve komplikasyonlarını taklit edebilmeli, kronik stabil hipertansiyon oluşturabilmeli, ilgili hemodinamik ve biyokimyasal parametrelerin ölçülmesine olanak sağlamalı ve modelde kullanılan ajanın potansiyel antihipertansif etkileri tahmin edilebilir olmalıdır (24, 25). Hayvan hipertansiyon modellerinin çoğu aşırı tuz alımı, RAAS'ın hiperaktivitesi ve genetik yatkınlık gibi insanda hipertansiyon gelişimine neden olduğu düşünülen faktörler kullanılarak geliştirilmiştir (26).

Deneysel hipertansiyon modelleri, hipertansiyonun oluşum mekanizmalarını anlamak amacıyla geliştirilmiştir ve çeşitli başlıklar altında sınıflandırılır. Renovasküler hipertansiyon modelleri arasında yer alan Goldblatt yöntemi, böbrek arterlerinin daraltılmasıyla RAAS'ı ve sempatik sinir sistemini aktive ederek kan basıncını artırır. Böbrek parankiminin selofanla sarılması ya da 8 şeklinde ip ile sıkıştırılması yöntemi ise böbrek parankimini sıkıştırarak böbrek damar basıncının azalmasına, ekstraselüler hacmin genişlemesine ve periferik direncin artmasına böylelikle kan basıncının yükselmesine neden olur. Aort koarktasyonu yönteminde ise aort sıkıştırılarak böbrek kan akımı azaltılırken, böbrek dokusunun %5/6 oranında azaltılmasıyla da hipertansiyon elde edilebilir. Endokrin hipertansiyon modelinde, mineralokortikoid etkili deoksikortikosteron asetat (DOCA) kullanılarak su ve tuz retansiyonu sağlanır ve bu da kan basıncında artışa yol açar. Nörojenik hipertansiyon, beyin bölgelerinin elektriksel veya kimyasal uyarımı ya da baroreseptörlerin denervasyonu ile oluşturulur. Psikojenik hipertansiyon ise tekrarlayan stres faktörleriyle (örneğin yanıp sönen ışıklar, yüksek ses, kısıtlama) oluşturulabilir. Genetik hipertansiyon modelinde ise spontan hipertansif rat (SHR) gibi inbred hayvanlar kullanılır ve bu modeller cerrahi ya da farmakolojik müdahale gerektirmeksizin doğal hipertansiyon gelişimini taklit

eder. Son olarak, yüksek tuz alımı ile oluşturulan diyet modeli, sıçanlarda insanlardaki hipertansiyonu taklit eden kronik bir kan basıncı artışına neden olur (24-27).

Kronik Nitrik Oksit İnhibisyonu ile İndüklenen Hipertansiyon

Nitrik oksit (NO), L- arginini NO'ya metabolize eden endotelial NO sentaz (eNOS) tarafından L- argininden üretilen ve daha çok vasküler endotelde sentezlenen bir moleküldür. Vasküler düz kas hücrelerinin vazodilatasyonunu sağlar. Trombosit adezyonunu ve agregasyonunu önler. Anti-inflamatuar, anti-proliferatif ve anti-migratör etkiler gösterir. Bu nedenle endotel disfonksiyonunun temel karakteristiği olan zayıflamış NO biyoyararlanımı arteriyel hipertansiyona neden olan mekanizmalardan biridir. eNOS geninin (eNOS-/-) silinmesi ve Nω-nitro- L -arginin metil ester (L -NAME) ile NO sentezinin (NOS) kronik inhibisyonu da arteriyel hipertansiyon gelişimine yol açmaktadır (28)(Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Nω-nitro- L -arginin metil ester (L -NAME) ile NO sentezinin (NOS) kronik inhibisyonu (29).

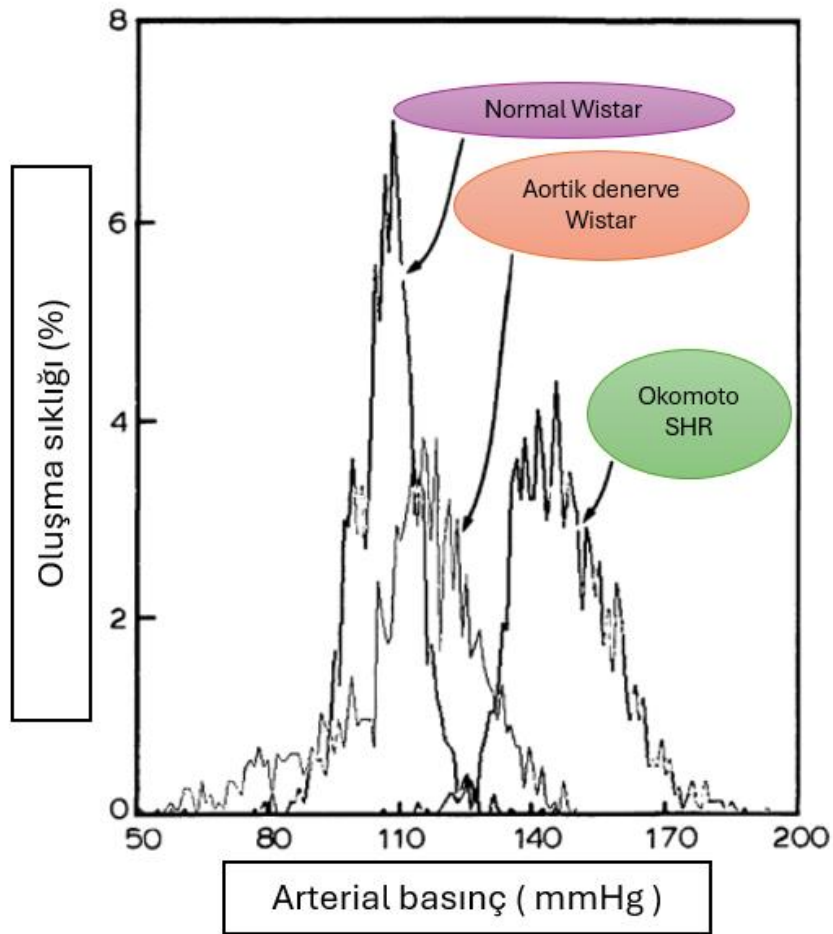
Sıçanlarda nitrik oksitin kronik inhibisyonu ile indüklenen hipertansiyonun mekanizmasına bakıldığında N ω -nitro- L -arginin metil ester ile aynı etkiyi gösteren L-NG-nitro-L-arginin (LNNA) kullanımı NO sentaz inhibisyonuna bağlı olarak endojen NO üretimini azaltmaktadır. NO üretimindeki azalma toplam periferik vasküler direncin yükselmesine böylece hipertansiyona neden olmaktadır (30). Kronik olarak NO inhibisyonu ise, sistemik hipertansiyon gelişimini sağlamanın yanı sıra böbreklerde glomerüler kan basıncında artışa, glomerüler kılcal ultrafiltrasyon katsayısında (Kf) azalmaya ve belirgin renal vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Üstelik sıçanlarda proteinüri ve glomerüler sklerotik hasar da meydana getirmektedir (31). Ayrıca NO sentezinin kronik inhibisyonu, önemli mikrovasküler yeniden şekillenmeye (duvar-lümen oranının ve perivasküler fibrozun artması) ve kardiyak hipertrofiye neden olmaktadır (32). N ω -nitro- L -arginin metil ester ile gerçekleştirilen hipertansiyon modelinde vasküler düz kas tonusu, NO'nun azalmasına bağlı olarak hücre içi Ca⁺²'nin yoğunluğu veya duyarlılığının azalmasına bağlı olarak artmaktadır(33).

Biz dört haftalık, erkek, Sprague- Dawley cinsi sıçanlara çalışmamıza başlamadan önce 10 gün boyunca intraperitoneal olarak 75 mg/kg L-NAME (N ω -nitro- L -arginin metil ester) uygulayarak deneysel hipertansiyon modeli oluşturmayı tercih ettik. Çünkü bu yöntemin uygulaması kolay ve daha kısa sürede model oluşturmaya izin vermektedir.

2.7. Sıçanlarda Kan Basıncı ve Ölçümü

Kan basıncı ölçümü birçok bilimsel çalışmada kullanılan temel prosedürlerden biridir. Normal sıçanlarda beklenen ortalama arteriyel basınç 90-120 mmHg değerindedir (Şekil 2.3). Sıçanlarda kan basıncını kaydetmek için ise en yaygın olarak kullanılan üç yöntem vardır. Bunlar kuyruktan ölçüm yapılan ve girişimsel olmayan tail-cuff yöntemi, cerrahi bir işlem gerektiren intraarteriyel kateter yerleştirme ve radyo telemetri yöntemleridir. İntraarteriyel kateterler en hassas değerleri verir ancak cerrahi bir işlem gerektirmesi bu yöntemin uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Bu kateterler yardımı ile ölçülen invaziv kan basıncı (IBP) bir kanül (salin dolu kateter) kullanılarak radyal, femoral veya brakial arter gibi herhangi bir arterden doğrudan

ölçülen arteriyel basıncıdır. Noninvaziv olarak ölçülen kan basıncı (NIBP) ile karşılaştırıldığında daha doğru sonuç verir. Bununla birlikte NIBP, bir bileşiğin anti-hipertansif etkisinin inceleneyeceği durumlarda tekrarlı ölçüme izin vermesi, pratik olması ve ölüm riskinin az olması nedeniyle kullanımı daha uygundur (34). Bu sebeple çalışmamızda tail-cuff ile kuyruktan noninvaziv olarak kan basıncı ölçümü gerçekleştirdik ve NIBP değerlerini kullandık (35, 36).



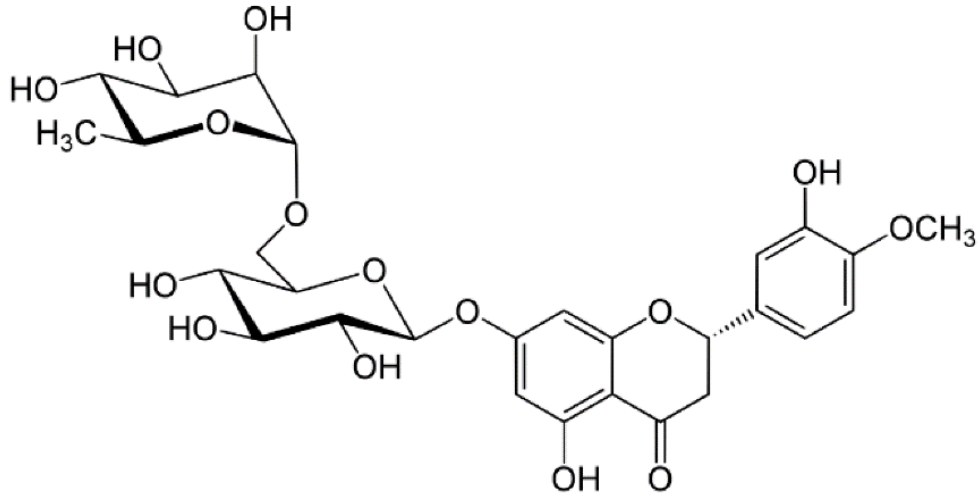
Şekil 2.3. : Normal ve aortik denerve Wistar sıçanları ile kendiliğinden hipertansif olan Okamoto sıçanında arterial basıncın dağılımı (24 saat boyunca dakikada bir kez ölçüm yapılmıştır). Sprague dawley ve Wistar sıçan suşları arasında önemli farklılıklar yoktur (34, 36).

2.8. Hesperidin

Hesperidin (C₁₆H₁₄O₆) (3', 5, 7-trihidroksi-4'-metoksi) turunçgillerde yüksek oranda bulunan antioksidan, anti-bakteriyel, anti-mikrobiyal, anti-inflamatuar ve anti-

kanserojen özellikler gibi pek çok yararlı etkileri olan bir biyoflavonoiddir (Şekil 2.4) (37, 38).

Yapılan birçok çalışmada başta hesperidin olmak üzere çeşitli flavonoidlerin kullanımlarının güvenli olduğu ve minimum toksisiteye sahip oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle klinikte güvenle kullanılabilirler (38, 39). Ayrıca hesperidin sığırlarda akrilamid toksisitesi sonucu oluşan karaciğer, böbrek ve beyinin oksidatif hasarına, oksidatif strese, lipid peroksidasyonuna ve DNA hasarına karşı güçlü koruyucu etkilere sahip olduğu bulunmuştur (40).



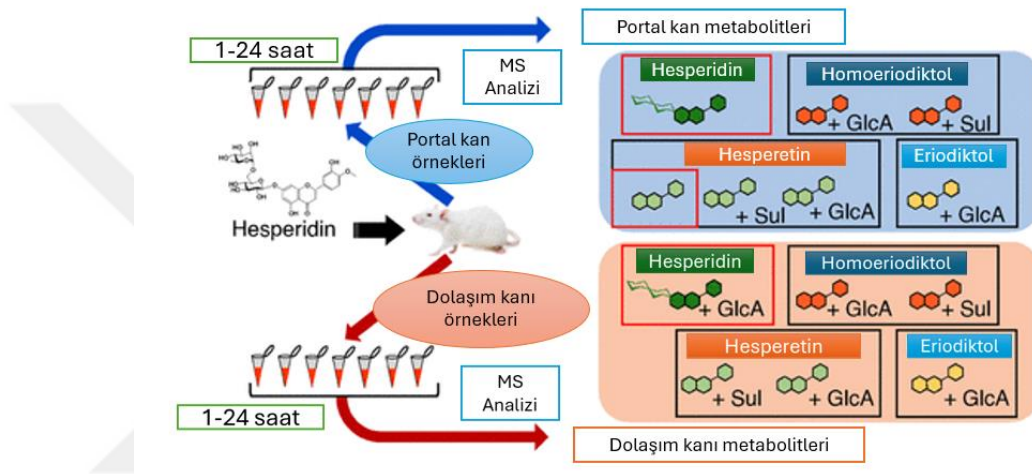
Şekil 2.4. : Hesperidin'in kimyasal yapısı (37).

2.8.1. Hesperidin'in Farmakokinetiği

Emilimi

Hesperidin oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden emilir, ancak idrar ile atılan miktarı düşük biyoyararlanımını gösterir (<%25). Emilen flavanonlar idrarla atılmadan önce glukuronidasyona uğramaktadır (41). Bu nedenle hem idrarda hem de plazmada aglikon ve hesperetin tespit edilebilir. Sprague-Dawley sıçanlarının dolaşım sistemindeki hesperidin (hesperetin-7-O-rutinosid) emilimini ve metabolik davranışını inceleyen bir çalışmada tek bir oral uygulamasından sonra hesperidin bozulmuş hesperetin formunda emilmesi beklenirken, ilk kez portal ven kanında (tmax, 2 saat) bozulmamış bir şekilde tespit edilmiştir. Dolaşım sisteminde ise

glukuronize hesperidin, hem portal sistemde hem de dolaşım sisteminde ise homoeriodiktyol ve eriodiktyol konjugatları tespit edilmiştir. Bu da bize hesperidin ve/veya hesperetinin bağırsak zarından taşınırken metilasyon ve demetilasyona uğradığını gösterir (42). Yapılan diğer çalışmalar da hesperidin bağırsağın distal kısmından emilim gösterdiğini ve Sıçanlarda rutinoidler ve neohesperidosidlerin deglikozile edilmeyip bağırsak bakterileri tarafından aglikonlara dönüştürülerek kör bağırsaktan emilip ince bağırsaktan emilmediğini göstermiştir (Şekil 2.5) (43).



Şekil 2.5. : Hesperidin'in Sprague-Dawley sıçanlarının portal sistem ve dolaşım sistemlerindeki emiliminin ve metabolik davranışının sıvı kromatografisi ve matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon kütle spektrometrisi (LC-MS ve MALDI-MS) yöntemiyle incelenmesi sonucu metabolitlerinin tayini (42).

Metabolizması

Hesperidin'in oral olarak alımı sonrası idrardaki ana metabolik ürün, m-hidroksifenilpropiyonik asit ile daha az miktarda m-kumarik asit ve aglikonlardır. Hesperidin bağırsak kanalından emilir ve emilim sonrası dehidroksilasyon, demetoksilasyon veya demetilasyonu takiben m-hidroksifenilpropiyonik asit verecek şekilde dehidroksilasyona uğrar. Sonuç olarak da bağırsakta alfa-ramnosidaz ve beta-glukosidaz veya endo-beta-glukosidaz üreten bakteriler tarafından aglikon olan hesperetin'e dönüştürülür. Oluşan bu aglikonlar serbesttir, glukuronik asit ile de konjuge edilmişlerdir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise insanlar hesperidin aldığı idrarlarında temel metabolit olarak 3-Hidroksi-4 metoksifenilhidrakrilik asit

atarlar, bu da hesperetinin piran halkasının 3-Hidroksi-4 metoksifenilhidrakrilik asidi vermek üzere bölündüğünü göstermektedir. Ayrıca az miktarda hesperetin glukuronidi de idrarla birlikte atılmaktadır (38).

Atılımı

Hesperidinin sürdürülebilir herhangi bir etki gösterebilmesi düzenli olarak tüketimine bağlıdır. Çünkü insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada portakal suyu içildikten 24 saat sonra idrarla atılımı neredeyse tamamlanmış (%98) ve metabolitlerine plazmada rastlanamamıştır (43).

2.8.2. Hesperidinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Hesperidin kardiyovasküler sistem üzerinde antihipertansif, antikoagülan, ilaçların neden olduğu oksidatif stres ve iskemiye karşı kardiyoprotektif, hipolipidemik ve hipoglisemik gibi yararlı etkiler gösterir. Bu etkiler miyokard enfarktüsü ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıkların azaltılması veya iyileştirilmesinde önemli bir rol oynar (44).

Hesperidin ile birlikte diğer flavonoidlerin kılcal damar duvarlarının geçirgenliğini ve kırılgenliğini azalttığı, ancak kılcal damar direncini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (38, 45). İskemik bölgelerde lokalize olan iskelet kaslarında iskemi/reperfüzyonun neden olduğu lökosit yapışmasını önlediği bulunmuştur. Ayrıca dolaşımda eritrosit hızında artış ve esnekliğinde bir iyileşme sağlarlar (38). Protein kinaz, lipo-oksidaz ve siklo-oksidaz gibi çeşitli enzimleri de etkileyerek, eritrositik adezyon, trombosit agregasyonu ve kan viskozitesinin azalmasına neden olurlar (38). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise hesperidinin plazma kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-C), çok düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (VLDL-C), trigliseritler (TG), serbest yağ asitleri (FFA) ve fosfolipitler (PL) düzeylerinde azalma ile yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-C) düzeylerinde artışa neden olarak kan lipid profilini iyileştirdiği gösterilmiştir (46). Hesperidinin antihipertansif etkisinin mekanizması incelendiğinde NO üretiminde önemli bir artışa ve endotel fonksiyonunda iyileşmeye neden olduğu anlaşılmıştır

(47). Diyabetik sıçanlarda kardiyak iskemi ve reperfüzyon (I/R) hasarındaki etkisini inceleyen bir çalışmada kardiyoprotektif etki gösterdiği ve PPAR- γ aktivasyonunun bu etkileri arttırdığı gösterilmiştir (48). Sıçanlarda Sodyum Florür (NaF) kaynaklı kardiyotoksistide oksidatif stresi, inflamasyonu, apoptozu ve kardiyak disfonksiyonu azalttığı bulunmuştur (49). Hesperidinin sıçanlarda L-NAME ile indüklenen kardiyovasküler yeniden şekillenme üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada hesperidinin hipertansiyon gelişimini önlediği, sol ventrikül ve kan damarlarının duvar kalınlıkları ile kesit alanlarını azalttığı ve fibroz doku gelişimini önlediği gözlemlenmiştir. Aortada kollajen birikimi azalmış, oksidatif stres belirteçleri, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a), transforme edici büyüme faktörü-beta 1 (TGF- β 1) azalmış ve plazma nitrik oksit metaboliti (NOx) artmıştır. Hesperidin anti-oksidan ve anti-inflamatuar etkiler ile kardiyoprotektif etkiler sağlamıştır (50).

2.8.3. Hesperidin ve Hipertansiyon

Spontan hipertansif sıçanlarda (SHR) kan basıncı ve serebral tromboz üzerine yapılan bir çalışmada hesperidinin suda çözünür bir türevi olan glukozil hesperidinin (G-hesperidin) ve naringinin güçlü antioksidan özellikleri olduğu ve NO'nun inaktivasyonunu düzenleyebileceği ve endotel fonksiyonunu reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı koruyabileceği; böylece NO'nun biyoyararlanımını artırarak hipertansiyon ve tromboz gelişiminde olumlu etkiler sağlayabileceği gösterilmiştir (51). Doğal hesperidin içerikli portakal suyu ve hesperidinle zenginleştirilmiş portakal suyunun pre- ve evre-1 hipertansiyonlu bireylerde kan (KB) ve nabız (NB) basınçları üzerine etkisini inceleyen insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise kan ve nabız basınçları 12 hafta boyunca içeceklerin içerdiği hesperidinin dozuna bağımlı bir şekilde azalmıştır. Hesperidin doza bağımlı bir şekilde endotel fonksiyonunu da iyileştirmiştir (52, 53). Hesperidinin suda çözünür bir türevi olan glukozil hesperidin (G-hesperidin) ve G-hesperidinin metaboliti olduğu düşünülen hesperitinin spontan hipertansif ratlarda (SHR) ve normotansif Wistar-Kyoto sıçanlarında (WKY) akut etkilerinin incelenmesi sonucu G-hesperidin'in tek bir oral uygulama sonrası, SHR' de sistolik kan basıncında (SBP) doza bağlı bir azalmaya neden olurken, WKY' de hiçbir etki

göstermediği, hesperetinin ise SHR'deki hipotansif etkisinin nitrik oksit aracılı vazodilatasyon ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (54). Ayrıca G- hesperidinin spontan hipertansif sıçanlarda damar sisteminde nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz ekspresyonunu inhibe ederek oksidatif stresi azalttığı ve böylece endotel disfonksiyonunu ve hipertansiyonu iyileştirdiği gözlemlenmiştir (55). Tip 2 diyabet artmış oksidatif stres ve buna bağlı olarak inflamasyon ile vasküler komplikasyonlara neden olan bir bozukluktur. Bu sebeple hesperidinin tip 2 diyabette kan basıncı ve inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama arter kan basıncı, serum TAC (Total antioksidan kapasite) ve inflamatuvar belirteçlerin (tümör nekroz faktörü alfa, interlökin 6 (IL-6) ve hs-CRP) ortalama yüzde değişimleri incelenmiş ve hesperidinin tip 2 diyabette antihipertansif ve antiinflamatuvar etkilere sahip olabileceği sonucuna varılmıştır (56). Hipertansiyonun patofizyolojisi göz önünde bulundurulduğu zaman hiperlipidemisinin hipertansiyon gelişiminde önemli bir etkisi olduğu görülmektedir. Bu sebeple yüksek yağlı diyet (HFD) kaynaklı hipertansiyona sahip bir sıçan modelinde, invazif karotid arter ölçümleri kullanarak hesperidin ve krosinin (doğal karotenoid dikarboksilik asit) tek başına ve kombine olarak kan basıncı üzerindeki etkisi incelenmiş, ikisinin kombine uygulandığı tedavi grubunda daha düşük sistolik kan basıncı, kalp hızı ve ortalama arteriyal basınç seviyeleri görülmüştür. Ancak diyastolik kan basıncı değişmemiştir. Bununla birlikte hesperidin tek başına da sistolik kan basıncında önemli bir düşüş sağlamıştır (57).

2.9. Egzersiz

Temelde fiziksel aktivite, iskelet kasının kasılmasıyla oluşan ve enerji harcanmasını gerektiren herhangi bir bedensel harekettir. Bu bağlamda egzersiz ise fiziksel zindeliği iyileştirmeyi veya korumayı amaçlayan planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan fiziksel aktivitelerdir (58). Egzersiz eğer düzgün bir şekilde uygulanırsa hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, obezite ve inflamasyon gibi pek çok kardiyovasküler hastalık risk faktörleri üzerinde yararlı etkiler gösterebilmektedir (59).

Egzersiz reçete ederken egzersizin sıklığı, süresi, antrenmanın uzunluğu ve antrenmanın yoğunluğu çok önemlidir (60).

Pek çok farklı egzersiz türü vardır. Ancak temelde aerobik ve anaerobik olmak üzere iki farklı kategoride sınıflandırabiliriz. Aerobik ve anaerobik egzersizler, antrenmanın yoğunluğu, dinlenme süreleri ve dahil edilen kas lifi türlerine göre farklılık gösteren iki tür egzersizdir (61). Aerobik egzersizler, uzun (genellikle 10 dakikadan fazla) süren, tekrarlayan düşük dirençli hareketlerden (yürüyüş veya bisiklete binme gibi) oluşur. Anaerobik egzersizler ise ağırlık kaldırma gibi kısa (1 ila 3 dakika) süren, egzersiz seansları arasında sık sık dinlenme molaları içeren yüksek dirençli, az tekrarlı hareketlerden oluşur (60). Aerobik egzersizde aktive olan kaslar, amino asitlerden, karbohidratlardan ve yağ asitlerinden adenosin trifosfat (ATP) formunda enerji çıkarmak için aerobik metabolizmayı kullanır. Anaerobik egzersizde ise enerji kasılan kasların içindeki enerji kaynaklarından oksijen kullanılmadan glikoliz ve fermantasyon yoluyla ATP oluşturarak elde edilir. Bu yolla aerobik mekanizmaya göre önemli ölçüde daha az ATP üretilir ve kaslarda laktik asit birikimi olur (61).

2.9.1. Aerobik Egzersiz

Aerobik egzersizler, vücudun metabolik sisteminin enerji üretmek için oksijen kullanmasını gerektiren tekrarlayan, yapılandırılmış fiziksel aktivitelerdir. Bu tür fiziksel aktiviteler kardiyovasküler sistemin oksijeni alma ve taşıma kapasitesini geliştirir. Sağlıklı bir kişinin yaşına uygun maksimum kalp atış hızının %70-80'inde yapılması uygundur ve dayanıklılık eğitimlerinde kullanılırlar (62).

Yapılan çalışmalar aerobik egzersizin diğer egzersiz türlerine göre vasküler endotel fonksiyonunu iyileştirmede ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu aerobik egzersizin nitrik oksidin (NO) biyoyararlanımını arttırması ve oksidatif stresi azaltabilmesi sayesinde gerçekleşmektedir. Üstelik farklı aerobik egzersiz yoğunlukları ve süreleri vasküler endotel fonksiyonu üzerinde farklı etkiler göstermektedir (63). Uzun süre yapılan aerobik egzersizin önemli kardiyoprotektif etkileri de vardır. Yapılan çalışmalar şiddetli

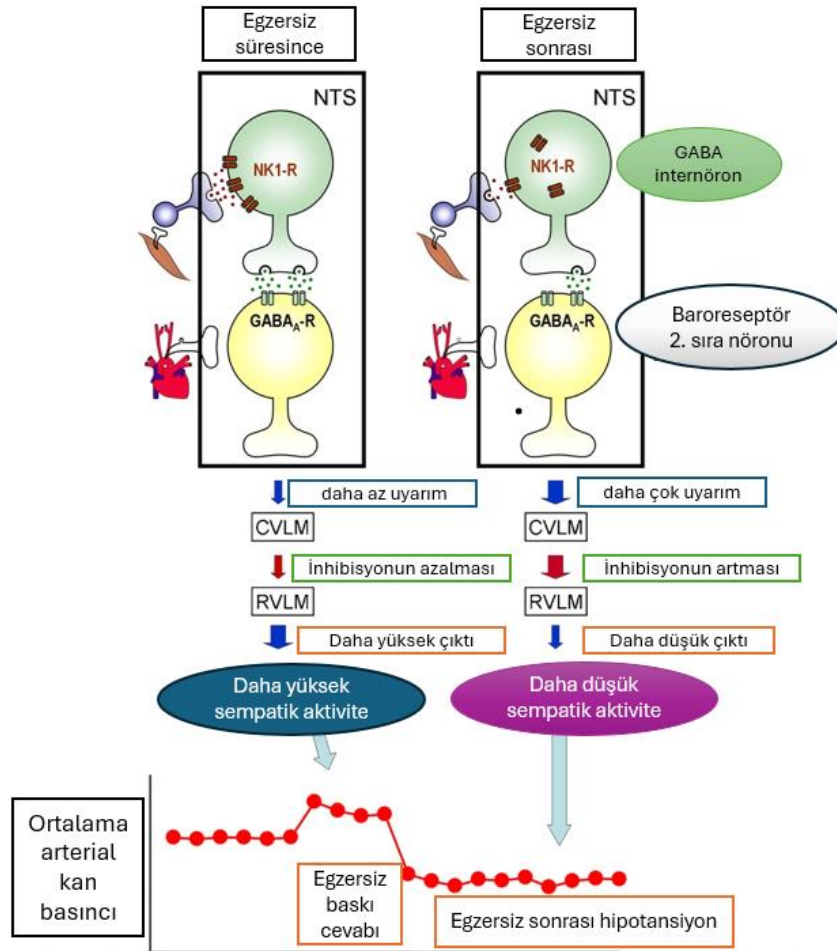
aerobik egzersizin [≥ 6 MET (Görevin Metabolik Eşdeğeri, egzersiz şiddetini ifade etmekte kullanılan bir ölçü birimidir)] orta yoğunluktaki egzersizlere göre koroner kalp hastalığını önlemede daha etkili olduğunu bildirmiştir (64). Yapılan bir derlemede ise uzun süreli veya kısa süreli aerobik egzersizin, tek başına veya farklı egzersiz modaliteleri ile uygulandığında, normotansif, prehipertansif, primer hipertansif, dirençli hipertansif bireyler, diyabetik hastalar ve böbrek problemi olan hastalar üzerinde sistolik ve diyastolik kan basıncını azaltabileceği görülmüştür. Üstelik kan basıncındaki düşüş aerobik egzersizin modalitesinden, programından ve katılımcıların yaş aralığından bağımsızdır (65).

2.9.2. Aerobik Egzersizin Kan Basıncını Düzenlemedeki Rolü

Aerobik egzersiz sonrası toparlanma döneminde merkezi sinir sisteminden uyarılan sempatik çıktı azalır ve vazokonstriksiyon cevabı baskılanmış olur. Ayrıca lokal vazodilatör mekanizmalar da devreye girer ve arteriyel kan basıncı düşer. Egzersiz sonrası iskelet kası afferentleri, nucleus tractus solitarius (NTS)' a bilgi taşır. Bu bilgi kardiyovasküler kontrol merkezlerinden gelen sempatik çıktıyı düzenler. Böylece barorefleks mekanizmanın ayar noktası egzersiz sonrası tekrar belirlenir. Ayrıca iskelet kasında egzersiz sonrası vazodilatasyon histamin H_1 ve H_2 reseptör aktivasyonu, laktik asit, adenozin, ısı ve yüksek potasyum sonucudur (66).

Kan basıncı düzenlemesinde kasılan kaslardan gelen afferent lifler omuriliğin dorsal kökünden girer. Omuriliğin dorsal kökündeki nöronlar bu sinyalleri spinosoliter yol aracılığıyla NTS' ye iletir. Daha sonra barorefleksin ayar noktasını yüksek kan basıncına göre ayarlamak için NTS' deki belirli bir GABA internöron grubunu aktive etmek üzere madde P salgılanır. P maddesi nörokinin-1 (NK1-R) reseptörüne bağlanır ve NTS' de artan GABA salgısına yol açar. NTS çıkış nöronları, uyarıcı glutamaterjik sinapslar aracılığıyla kaudal ventral lateral medulla (CVLM) nöronlarına sinyaller iletir. CVLM, rostral ventral lateral medulla'daki (RVLM) kardiyovasküler sempatik nöronlara majör inhibitör (GABAerjik) girdiler gönderir. Bu girdilerde görevli nörotransmitter olan GABA, $GABA_A$ reseptörüne bağlanarak tonik inhibisyon yapar. RVLM, omurilikteki intermedial lateral hücre sütunundaki sempatik preganglionik nöronları uyarır.

Böylece kan basıncındaki artışlar baroreseptörleri aktive eder, bu da sırayla NTS nöronal aktivitesini artırır, CVLM' deki GABAerjik nöronal aktiviteyi artırır, bunun sonucunda RVLM nöronlarının ateşlemesi azalır ve sempatik sinir aktivitesi azalır, böylece kan basıncı düşer. (Şekil 2.6) (67).



Şekil 2.6. : Egzersizin kan basıncını düzenlemedeki nöral mekanizması (67). Nucleus tractus solitarus (NTS), nörokinin-1 reseptörü (NK1-R), kaudal ventral lateral medulla (CVLM), rostral ventral lateral medulla (RVLM).

Egzersizin lokal vazodilatör mekanizmalar ile de kan basıncını düşürdüğü düşünülmektedir. Bu bağlamda sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada egzersizin nitrik oksidin α -adrenerjik reseptör duyarlılığını azaltarak vazodilatasyona neden olduğu görülmüştür (68). Ayrıca egzersiz atriyal natriüretik peptid gibi vazoaktif maddelerin üretimini artırır, plazma noradrenalin miktarını düşürür, noradrenalin serbestleşmesini engelleyen serum taurin ve prostaglandin E seviyelerini ve insülin

duyarlılığını artırır. Bu gibi hormonal değişiklikler de sempatik sinir aktivitesinin azaltarak vazodilatasyona neden olur (69). Yapılan bir çalışmada aerobik dayanıklılık antrenmanının, sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sisteminin düzenlediği vasküler direnci azaltarak kan basıncını düşürdüğü ve kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı görülmüştür (70).

2.9.3. Aerobik Egzersiz ve Hipertansiyon

Düzenli fiziksel aktivitenin kan basıncını düşürdüğü yapılan çalışmalarla birlikte açıkça anlaşılmıştır. Bu nedenle sağlıklı bir yaşam için genellikle hipertansif bireylerin haftada 2 ila 3 gün direnç egzersizlerine ek olarak haftanın çoğu (tercihen tüm) gününde 30 ila 45 dakika yürüme, koşma veya yüzme gibi düzenli orta şiddette aerobik egzersiz yapmaları önerilir. Bu kişilerde aerobik egzersizin sistolik kan basıncını ortalama 7 mmHg, diyastolik kan basıncını ise 5 mm Hg azalttığı görülmüştür. Üstelik aerobik egzersiz ilaç tedavisine düşük yanıt veren dirençli hipertansif bireylerde bile etkilidir. Tüm bunlar aerobik egzersizin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını ve hipertansiyonu önlemede önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir (71, 72). Hafif ila orta şiddette yapılan aerobik egzersiz, kan basıncını düşürmede yüksek şiddette yapılan egzersizlere göre daha etkilidir. Üstelik fiziksel efor sırasında abartılı kan basıncı artışlarını da önler (73). Yüksek şiddetli aerobik egzersizin (maksimum oksijen tüketiminin %70-85'i ve maksimum kalp atış hızının %95 ve üzeri), orta şiddetli aerobik egzersize (maksimum oksijen tüketiminin yaklaşık %45-64'ü veya maksimum kalp atış hızının %55-74'ü) göre daha büyük bir hipotansif etki üretmediği görülmüştür. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada bu yüksek şiddetli aerobik egzersiz aralıklı olarak uygulanmış ve hipertansif bireylerin kan basınçlarını önemli ölçüde düşürmüştür (74).

Spontan hipertansif ratlarda arteriyel hipertansiyonun bir komplikasyonu olarak sol ventrikül hipertrofisi gerçekleşir. Bu tip hipertrofiye konsantrik hipertrofi denir. Bu durumda sarkomerler paralel olarak eklenir ve kardiyomiyositlerin genişliği artar. Sol ventrikül hipertrofisi diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğine neden olabilir. Aerobik egzersizden sonra ise SHR' deki kan basıncındaki azalma, barorefleks

duyarlılığının artması ve arteriyel gevşeme kapasitesinin artmasıyla arter duvarındaki kronik stres ve buna bağlı olarak duvar kalınlığı azalır. Ayrıca aerobik egzersiz kalpte oksidatif stresi, pro-inflamatuar sitokinlerin seviyesini azaltır, renin- anjiyotensin-aldosteron sistemini düzenler, kardiomyositlerin mekanik özelliklerini iyileştirir (75). Yapılan bir çalışmada aerobik egzersizin SHR' lerde kardiyak hipertrofiye neden olan ubiquitin proteazom sisteminin hiperaktivitesini azalttığı da gösterilmiştir (76). Dört ay boyunca haftada beş gün koşu bandı egzersizi (düşük yoğunluklu aerobik egzersiz) yaptırılan SHR' lerin sol atriyum boyutunun ve sol ventrikül arka duvar kalınlığının azaldığı, kalbin fonksiyonel kapasitesinin ve diastolik işlevinin iyileştiği gösterilmiştir (77). Sekiz haftalık yüksek yoğunluklu aerobik antrenman ise sistemik kan basıncını önemli ölçüde düşürmüş ve NO biyoyararlanımını arttırıp böbrek renin anjiyotensin sistemini düzenlemiştir (78).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda , Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Sanayi ve Ticaret AŞ'den temin edilen toplam 32 adet, 3 haftalık , 140 - 180 gram ağırlığında Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar, temin edildikten sonra ortama adaptasyon sağlamaları için uygulamalara başlamadan önce 5 gün boyunca Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Hayvan Laboratuvarı'nda bekletildi. Bu süreçte sıçanlar 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık döngüsünde, $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, %40-45 nem oranı ve uygun havalandırma koşullarına sahip olan hayvan laboratuvarında tutuldu ve 35x56x19 cm (en, boy, yükseklik) boyutlarındaki kafeslerde, her kafeste 4 sıçan olacak şekilde barındırıldı. Aerobik egzersiz grupları koşu programı öncesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'na taşındı ve Hacettepe'deki koşullar ile aynı koşullar sağlandıktan sonra ortama adaptasyonları için 5 gün beklenildi. Ardından koşu programı uygulamasına başlandı. Deney süresince beslenme ve su ihtiyaçları herhangi bir kısıtlanma olmaksızın standart sıçan yemi ve musluk suyu ile ad libitum olarak karşılandı. Ayrıca kurban edilene kadar her gün hayvanların genel sağlık durumları kontrol edildi. Deney sürecinde kontrol ve hesperidin ile birlikte aerobik egzersiz uygulanan gruplardan koşu bandı eğitimleri sırasında elektrik akımından olumsuz etkilenmeleri nedeniyle 1'er sıçan deney protokolünden çıkarılmıştır.

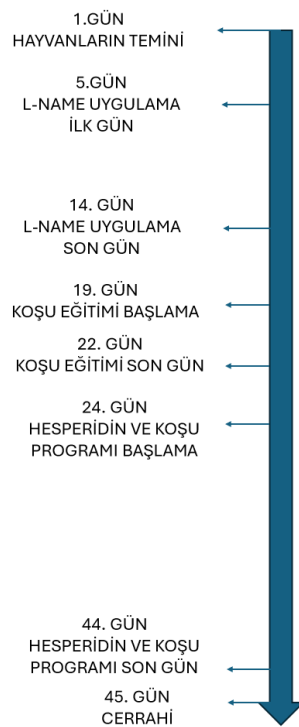
Deneylerin yapılabilmesi için Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 28.11.2023 tarihli ve 2024/04-09 karar numaralı etik kurul onayı alındı (Ek-1).

3.2. Deney Grupları ve Deney Protokolü

Çalışmamızda 32 adet Sprague- Dawley sıçan kullanıldı. Hayvanlar çalışmadan önce rastgele her grupta 8 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar: 1- kontrol grubu, 2-hesperidin uygulanan grup, 3- aerobik egzersiz uygulanan grup 4- hesperidin

ile birlikte aerobik egzersiz uygulanan grup. Hayvanlar laboratuvara getirildikten sonra ağırlıkları tartılarak kaydedildi. Her hafta düzenli olarak ağırlık takibi yapıldı.

L-NAME uygulamasına başlamadan önce sıçanların tail cuff yöntemi ile sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Bu ölçümleri takiben 10 gün boyunca günde tek doz olmak üzere intraperitoneal 75 mg/ kg L-NAME verilerek hipertansiyon modeli oluşturuldu. Modelin oluşup oluşmadığını kontrol etmek için bir hafta sonra, hesperidin ve aerobik egzersiz uygulamalarına başlamadan önce tail cuff ile sistolik ve diyastolik kan basınçları alınarak karşılaştırıldı. Hesperidin oral gavajla sıçanlara 3 hafta süreyle 0,5 mmol/kg/gün tek dozda uygulandı. Kontrol grubuna ise serum fizyolojik oral gavaj yoluyla günde tek doz olarak verildi. Aerobik egzersizde ise 4 günlük adaptasyonun ardından sıçanlar motorlu koşu bandında 3 hafta süren ve haftada 5 gün 60 dakikalık seanslar halinde 1.2 km/h hızla, hafif- orta şiddetli olacak şekilde koşu programına tabi tutuldu. Her haftanın sonunda toplamda 3 kez olacak şekilde tail cuff ile sıçanların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Üç haftanın sonunda hayvanlardan anestezi altında kan ve doku örnekleri toplandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. : Deney protokolü zaman çizelgesi.

3.3. L-NAME' in Hazırlanması ve Enjeksiyonu

Çalışmamızda N-5751-5G kodlu Sigma-Aldrich marka N_w-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride kullanıldı (Şekil 3.2). Solüsyon hazırlamadan önce hayvanlar tartılıp ortalama ağırlıklarının 200 gr olduğu gözlemlendi. Günlük olarak 0,5 ml içerisinde 75 mg/ kg L-NAME almaları için 5 gr L-NAME 167 ml distile su içerisinde çözdürülerek stok solüsyon hazırlandı ve 16 ml'lik tüplere doldurularak -20 derecede saklandı. Her gün uygulanacak miktarda çıkarılıp oda sıcaklığında çözdürülerek 1ml'lik insülin enjektörleri kullanılarak hayvanlara intraperitoneal olarak enjekte edildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.2. : L-NAME.



Şekil 3.3. : L-NAME' in intraperitoneal enjeksiyonu.

3.4. Hesperidinin Hazırlanması ve Gavaj Uygulaması

Çalışmamızda N-5254-25G kodlu Sigma-Aldrich marka hesperidin kullanıldı (Şekil 3.4). Hesperidin çalışma süresince +4 derecede saklandı. Her haftanın başında hayvan ağırlıkları tartılıp ortalama ağırlıkları belirlendi. Hayvanların ortalama ağırlıklarına göre hayvanlar 0,5 mmol/kg/gün doz alacak şekilde distile su ile çözelti hazırlandı. Hesperidinin molar ağırlığı 610 gr'dır. İlk hafta hayvanların ortalama ağırlığı 300 gr, ikinci hafta 325 gr ve üçüncü hafta 350 gr'dı. Buna göre ilk hafta 100 ml distile su içerisinde 7,2 gr, ikinci hafta 7,8 gr ve üçüncü hafta 8,4 gr hesperidin çözündürüldü (Şekil 3.5). Hazırlanan çözeltinin günlük uygulanacağı kadarı falkon tüplere bölünüp uygulanacakları güne kadar -20 derecede saklandı. Uygulamanın yapılacağı gün ise -20 dereceden çıkartılıp oda sıcaklığında çözündürülüp daha sonra 16 gauge'lik, eğri uçlu, paslanmaz metal kanül ile gavaj uygulaması yoluyla hesperidin ve hesperidin ile birlikte aerobik egzersiz gruplarına verildi. Hayvanların bireysel ağırlık farklılıklarından dolayı gavaj uygulaması yapılırken her hayvan için verilmesi gereken çözelti hacmi hesaplandı. Kontrol ve sadece aerobik egzersiz gruplarına ise yine aynı şekilde gavaj yoluyla serum fizyolojik verildi. Gavaj sonrasında hayvanların solunumu, ağrı benzeri davranış sergileyip sergilemedikleri takip edildi ve hiçbir hayvanda komplikasyon izlenmedi.



Şekil 3.4. : Hesperidin.



Şekil 3.5. : Hesperidin tartılması. Sırayla 1.,2. ve 3. haftalarda ortalama hayvan ağırlıklarına göre solüsyon içindeki miktarlarını göstermektedir.

3.5. Koşu Bandı Egzersizi

Koşu bandı egzersizleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'na ait olan RT-05 ve RT-04 sıçan koşu bandı cihazlarında gerçekleştirildi (Şekil 3.6). Bu cihazlarda sıçanlara koşmalarını teşvik etmek için elektriksel uyarı verebileceğimiz, koşu bandının hızı ile eğimini ayarlayabileceğimiz bir kontrol paneli bulunmaktadır. Elektrik uyarısını verebildiğimiz rezistanslar sıçanların koştuğu hareketli bandın ara kısmında yer almaktadır ve sıçanlar bu alanda elektrik uyarısı verilmediği takdirde dinlenebilmektedir.



Şekil 3.6. : Koşu bandı (RT-04).

Hipertansiyon modeli oluşturulduktan sonra egzersiz grupları 4 gün koşu bandına alıştırıldı. Ardından 2 gün dinlendikten sonra egzersiz protokolü uygulamasına başlanıldı. Bu gruplara 3 hafta boyunca haftada 5 gün 1,2 km/h sabit hızda 60 dk olacak şekilde koşu bandında aerobik egzersiz yaptırıldı. Elektrik gibi ağrılı uyaranların kan basıncını arttırabilme riskine karşı egzersiz yaptırılırken elektrik uyarısı minimum verilmeye çalışılıp, hayvanlar daha çok bir çubuk yardımı ile sıçanların kuyruklarına veya vücutlarının arka bölgelerine hafifçe müdahale edilerek koşmaları için teşvik edildi (şekil 3.7).



şekil 3.7. : Sıçanların bir çubuk yardımı ile kuyruklarına veya vücutlarının arka bölgelerine hafifçe müdahale edilerek koşmaları için teşvik edilmesi.

3.6. Kan Basıncının llmesi

Kan basınçları May NIBP250 cihazı kullanılarak noninvaziv yöntemle ölçüldü. Hayvanlar deney başlamadan önce kan basıncı ölçümüne (kısıtlayıcı içinde durmak, ısıtılmak, kuyruktan ölçüm alınması işlemlerinin tamamı) alıştırıldı. lm için hayvanlar yan tarafında 34 derece sıcak hava üfleyen bir ısıtıcı (Biopac marka) olan, hava alabildikleri şeffaf bir kutunun içerisinde 30-45 dk bekletildi (şekil 3.8). Ardından

bir kısıtlayıcı içerisine konulup kuyruklarına Biopac marka tail-cuff takılarak ölçüm yapıldı (ekil 3.9). Bu işlem sırasında tail-cuff' ın osilasyonlardan etkilenmemesi için sabit bir biçimde tutulmasına dikkat edildi. Hipertansiyon modeli oluştururken ve 3 haftalık deney suresince her haftanın sonunda aynı günlerde öğleden sonra 13.00 – 17.00 saatleri arasında kan basıncı ölçümleri yapıldı. Özellikle aynı gün ve saatlerde ölçüm yapılmasına dikkat edildi.

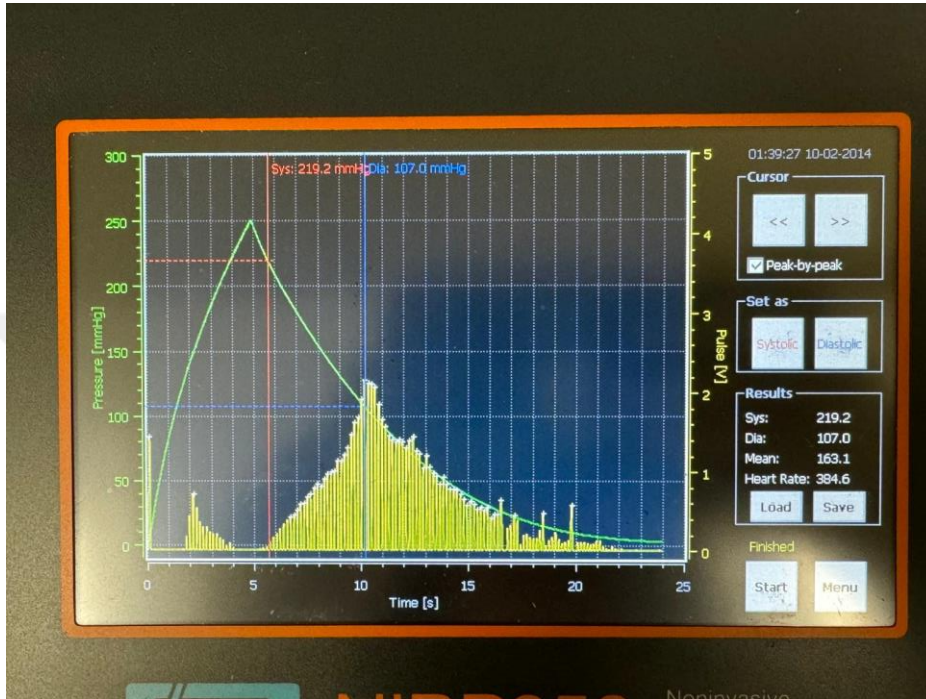


Şekil 3.8. : Sıçanların ısıtılması.



Şekil 3.9. : Kan basıncı lm.

Ölçüm sonucunda alınan ilk osilasyon kaydı sistolik kan basıncını, pik noktadaki ise diyastolik kan basıncını verir (Şekil 3.10). Cihazda sistolik ve diyastolik kan basınçları bu şekilde işaretlenerek ortalama arter basıncı ile kalp hızı hesaplandı.



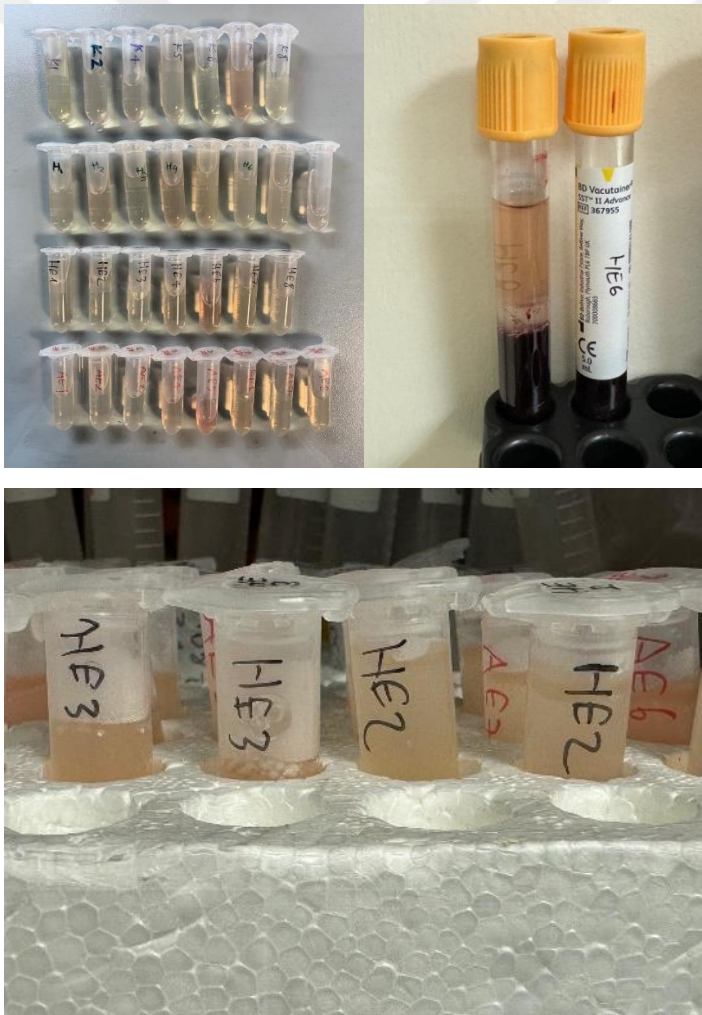
Şekil 3.10. : Sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyal kan basıncı ile kalp hızı verilerinin kaydı. İlk osilasyon kaydı (kırmızı çizgi) sistolik kan basıncını, pik osilasyon kaydı (mavi çizgi) diyastolik kan basıncını göstermektedir.

3.7. Kan Örneklerinin Toplanması

Hayvanlar 3 haftalık deney sonunda intraperitoneal 90 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin anestezisi uygulanarak uyutuldu. Anestezi derinliği parmak kısırtma yöntemiyle değerlendirildi. Kan anestezisi altındaki hayvandan intrakardiyak olarak alındı, jelli biyokimya tüplerine konulup ardından oda sıcaklığında yaklaşık 30 dk dik bir şekilde bekletildikten sonra 3000 rpm, 10 g ile 10 dk santrifüj (Kubota Tabletop Refrigerated Centrifuge 5500, Osaka, Japonya) edildi (Şekil 3.11). Santrifüj sonrası serum kısmı pipet yardımıyla eppendorflara alınıp biyokimyasal analizler yapılincaya kadar -80°C’de muhafaza edildi (Şekil 3.12).



Şekil 3.11. : Santrifüj cihazı.



Şekil 3.12. : Serum örneklerinin toplanması.

3.8. Biyokimyasal Analizler

Biyokimyasal analizler Baran Medikal San. ve Tic. Ltd. Şti. biyokimya laboratuvarında kitlerin çalışma prosedürlerini bilen uzman gözetiminde gerçekleştirilmiştir.

Süper Oksit Dismutaz (SOD) Ölçümü

Süperoksit dismutazın (SOD) rolü, oksidatif enerji süreçlerinde üretilen toksik süperoksit radikalini ($O_2\bullet$) hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştüren reaksiyonu hızlandırmaktır. Kullandığımız yöntemde süperoksit radikalleri oluşturmak için ksantin ve ksantin oksidaz (XOD) kullanıldı ve bu radikaller 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-feniltetrazolyum klorür (INT) ile reaksiyona girerek kırmızı bir formazan boyası oluşturdu. SOD aktivitesinin tayini için SOD Analiz Kiti (Otto Scientific, katalog no: Otto3047) kullanıldı. Kitte gerçekleşen reaksiyonun tipi son nokta reaksiyonudur. SOD aktivitesi 505 nm absorbans kullanılarak MINDRAY-BS400 cihazında kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

Katalaz (CAT) Ölçümü

Katalaz hücrelere zarar verebilecek hidrojen peroksidin uzaklaştırılmasına yardımcı olan bir enzimdir. Bu enzimin ölçümü için CAT Analiz Kiti (Elabscience, katalog no: E-BC-K031-S) kullanıldı. Katalazın (CAT) H_2O_2 'yi ayrıştırdığı reaksiyon amonyum molibdat tarafından hızla durduruldu kalan H_2O_2 , amonyum molibdat ile reaksiyona girerek sarımsı bir kompleks oluşturdu. CAT aktivitesi 405 nm'de sarımsı kompleksin REL ASSAY-Microplate Reader' da okunması ile kolorimetrik yöntemle hesaplandı.

ALT Ölçümü

Alanin aminotransferaz (glutamat-pirüvat transaminaz), amino asitlerin amino gruplarının transferi yoluyla ilgili α -keto asitlere dönüşümünü katalize eden transaminazlar grubuna aittir; aynı zamanda tersine, bu süreci de katalize ederler. Daha yüksek aktiviteler karaciğerde bulunmakla birlikte, böbreklerde, kalpte, iskelet kasında, pankreasta, dalakta ve akciğerlerde de daha düşük seviyelerde aktivite tespit

edilebilir. Transaminaz seviyelerinin yükselmesi, miyokard enfarktüsü, hepatopati, kas distrofisi ve iç organlarda hasarın göstergesi olabilir. Bununla birlikte, serumda artan ALT aktivitesi, karaciğer parankim hasarının oldukça spesifik bir göstergesi olup, AST mutlaka karaciğerle ilgili bir parametre değildir. Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC), ALT tayini için standartlaştırılmış yöntemler önermiştir. Bu yöntem, optimize edilmiş substrat konsantrasyonları, TRIS tamponu kullanımı, serumun tamponla eşzamanlı preinkübasyonu (NADH ile rekabet eden reaksiyonları önlemek amacıyla), substrat başlatma ve piridoksal fosfat aktivasyonunu içermektedir. Bu çalışmada da IFCC referans yöntemine göre ölçüm yapıldı. Gerçekleşen reaksiyonun türü kinetik reaksiyondur. Alanin Aminotransferaz (ALT) (SGPT) Analiz Kiti (Otto Scientific, katalog no: OttoBC128) kullanılıp daha sonra MINDRAY-BS400 cihazında 340-660 nm'de kolorimetrik yöntemle okundu.

AST Ölçümü

Aspartat aminotransferaz (glutamat-oksalasetat transaminaz), amino asitlerin ve α -keto asitlerin amino gruplarının transferiyle birbirine dönüşümünü katalize eden transaminazlar grubuna aittir. Aspartat aminotransferaz, insan dokularında yaygın olarak bulunur. Enzim, kalp kasında en yüksek aktiviteyi gösterse de, beyin, karaciğer, mide mukozası, yağ dokusu, iskelet kası ve böbreklerde de önemli düzeyde aktivite gözlemlenmiştir. AST, hücrelerin hem sitoplazmasında hem de mitokondrisinde bulunur. Hafif doku hasarlarında, AST'nin baskın formu sitoplazmadan gelen form olup, daha küçük bir miktar mitokondriden gelir. Şiddetli doku hasarı durumunda ise daha fazla mitokondriyal enzim salınır. Transaminaz seviyelerinin yükselmesi, miyokard enfarktüsü, karaciğer hastalıkları, kas distrofisi ve organ hasarının bir göstergesi olabilir. Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC), 1977 ve 1980 yıllarında AST tayini için standartlaştırılmış prosedürler önermiştir. Bu prosedürler, substrat konsantrasyonlarının optimize edilmesi, TRIS tamponlarının kullanımı, tampon ve serum karışımının preinkübe edilmesi (NADH ile yan reaksiyonların gerçekleşmesini sağlamak için), substrat başlatma ve isteğe bağlı piridoksal fosfat aktivasyonunu içermektedir. Bu çalışmada da bu prosedür izlendi. Aspartat Aminotransferaz (AST) (SGOT) Analiz Kiti (Otto Scientific, katalog no:

OttoBC127) kullanıldı daha sonra MINDRAY-BS400 cihazında 340-660 nm'de kolorimetrik yöntemle okundu. Gerçekleşen reaksiyonun türü kinetik reaksiyondur.

CRP Ölçümü

C-reaktif protein (CRP), akut faz proteindir ve inflamatuvar reaksiyonlara yanıt olarak karaciğerde sentezlenir. CRP, akut faz reaktanlarının en hassas olanıdır ve inflamatuvar süreçler sırasında konsantrasyonu hızla artar. Kompleksleşmiş CRP, C1q ile başlayan kompleman sistemini aktive eder. Ardından, CRP invaziv hücrelerin opsonizasyonunu ve fagositozunu başlatır, ancak ana işlevi, doku hasarı sonucu üretilen endojen toksik maddeleri bağlayıp detoksifiye etmektir. Bu çalışmada CRP (C-Reaktif Protein) Analiz Kiti (Otto Scientific, katalog no: OttoBC138) kullanılıp MINDRAY-BS400 cihazında 546 nm absorbansta ölçüldü. CRP'nin belirlenmesi için nefelometri ve türbidimetri gibi çeşitli yöntemler mevcuttur. Ancak bizim kullandığımız CRP testi, immünolojik aglütinasyon ilkesine dayanmaktadır. Gerçekleşen reaksiyonun tipi son nokta reaksiyonudur.

Glikoz Ölçümü

Glikoz, kanın postprandiyal (yemek sonrası) 5 mmol/l konsantrasyona sahip olan ve hücresel fonksiyonlar için vazgeçilmez bir enerji kaynağı olarak görev yapan bir monosakkarit çeşididir. Glikozun katabolizması, ilk adım olarak glikoliz yoluyla gerçekleşir, ardından sitrik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyon takip eder. Glikoz düzenlemeleri, karbonhidrat metabolizması hastalıklarının (örneğin diyabet mellitus, neonatal hipoglisemi, idiyopatik hipoglisemi ve insülinoma) tanı ve seyrinin kontrolünde uygulanır. Çalışmamızda glikoz tayininde Glikoz Analiz Kiti (Otto Scientific, katalog no: OttoBC142) ile trinder metodu kullanılıp MINDRAY-BS400 cihazında 505-700 nm absorbansta kolorimetrik yöntemle okundu. Gerçekleşen reaksiyonun tipi son nokta reaksiyonudur. Bu ölçüm yöntemi, glikozun glikoz oksidaz tarafından enzimatik oksidasyonu ile başlar, bu da hidrojen peroksit oluşumuna yol açar ve ardından peroksidaz aracılığıyla renkli bir ürünün üretilmesinde kullanılır. Trinder metodunda, önceki formülasyonlarda kullanılan kanserojen orto-dianizidin, fenol ve 4-amino-antipirin ile değiştirildi.

Trigliserid Ölçümü

Tüm lipoproteinler, yüzlerce ila binlerce çekirdek lipid molekülünden (trigliseridler ve kolesteril esterleri) oluşan, bir yüzey monolayeri tarafından kaplanmış makromoleküler komplekslerdir. Bu yüzey monolayeri, fosfolipitlerden, küçük miktarda serbest kolesterolden ve bir veya daha fazla apolipoproteinden oluşur. Bu çalışmada serum trigliserit miktarı Trigliserid Analiz Kiti (Otto Scientific, katalog no: OttoBC155) kullanılarak MINDRAY-BS400 cihazında 546-800 nm absorbansta kolorimetrik yöntemle okunarak tayin edildi. Gerçekleşen reaksiyonun tipi son nokta reaksiyonudur.

Kolesterol Ölçümü

Kolesterol, C3 pozisyonunda sekonder bir hidroksil grubu bulunan bir steroiddir. Birçok doku türünde sentezlenir, ancak özellikle karaciğer ve bağırsak duvarında üretilir. Kolesterol testleri, aterosklerotik riskin taranmasında ve kolesterol seviyelerinin yükseldiği durumların yanı sıra lipid ve lipoprotein metabolizma bozukluklarının tanı ve tedavisinde kullanılır. Çalışmamızda kullandığımız yöntem, kolesterol esterinin kolesterol esteraz tarafından enzimatik olarak yıkılmasından sonra A4 kolestenonunun belirlenmesi, kolesterolün kolesterol oksidaz tarafından dönüşümü ve ardından oluşan hidrojen peroksidin trinder reaksiyonu ile ölçülmesine dayanır. Serum toplam kolesterol seviyeleri Toplam Kolesterol Analiz Kiti (Otto Scientific, katalog no: OttoBC135) kullanılarak MINDRAY-BS400 cihazında 505-700 nm absorbansta kolorimetrik yöntemle okunarak tayin edildi. Gerçekleşen reaksiyonun tipi son nokta reaksiyonudur.

TOS (Toplam Oksidan Durumu) Ölçümü

TOS tayininde TOS Analiz Kiti (REL ASSAY, katalog no: RL0024) kullanılarak MINDRAY-BS400 cihazında 546 nm absorbansta kolorimetrik yöntemle okundu. Gerçekleşen reaksiyonun tipi son nokta reaksiyonudur. Bu kittede serum örneklerinde bulunan oksidanlar, demir(II) iyonu-şelatör kompleksini demir(III) iyonuna oksitledi. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bolca bulunan artırıcı moleküller tarafından uzatıldı. Demir(III) iyonu, asidik ortamda kromojen ile renkli bir kompleks

oluşturdu. Spektrofotometrik olarak ölçülen renk yoğunluğu, örnekte bulunan toplam oksidan moleküllerinin miktarıyla ilişkilidir. Test, hidrojen peroksit ile kalibre edildi ve sonuçlar, litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L) cinsinden ifade edildi.

TAS (Toplam Antioksidan Durumu) Ölçümü

TAS tayininde TAS Analiz Kiti (REL ASSAY, katalog no: RL0017) kullanılarak MINDRAY-BS400 cihazında 660 nm absorbansta kolorimetrik yöntemle okundu. Gerçekleşen reaksiyonun tipi son nokta reaksiyonudur. Serum örneklerindeki antioksidanlar, koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirgedi. 660 nm'deki absorbens değişikliği, örneğin toplam antioksidan seviyeleriyle ilişkilidir. Test, geleneksel olarak Trolox Eşdeğeri olarak adlandırılan, bir vitamin E analogu olan stabil bir antioksidan standart çözeltisi ile kalibre edildi.

MDA Ölçümü

MDA ölçümünde Malondialdehit (MDA) Analiz Kiti (Otto Scientific, katalog no: Otto1001) kullanıldı. MDA düzeyi, 90-100°C'de tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona dayalı bir yöntemle belirlendi. TBA test reaksiyonunda, MDA veya MDA benzeri maddeler ve TBA, 532 nm'de maksimum absorbens gösteren pembe bir pigment üretmek için reaksiyona girdi. Reaksiyon, pH 2-3 arasında ve 90°C'de 60 dakika süreyle gerçekleştirildi. Serum örnekleri, proteinleri çöktürmek için soğuk triklorasetik asit ile karıştırıldı. Çökelti santrifüj ile peletlendi ve reaksiyon, süpernatant soğuk su banyosunda eşit hacimde TBA ile 10 dakika süreyle soğutularak durduruldu. Soğutma işleminden sonra, absorbens 532 nm'de kolorimetrik yöntemle okundu. Gerçekleşen reaksiyonun tipi son nokta reaksiyonudur.

IL-6 Ölçümü

IL-6 ölçümü için BT-lab marka rat ELİSA kiti (Katalog no: E0135Ra) kullanıldı. Bu kit, sandwich-ELISA yöntemi ile çalışmaktadır. Bu kitte plaka, rat IL-6 antikoru ile önceden kaplanmıştı. Numunede bulunan rat IL-6 eklendi ve kuyucuklara kaplanmış antikorlara bağlandı. Daha sonra biyotinlenmiş rat IL-6 Antikoru eklendi ve

numunedeki rat IL-6'ya bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP (Horseradish peroksidaz) eklendi ve Biotinlenmiş rat IL-6 antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama adımıyla yıkandı. Daha sonra substrat çözeltisi eklendi ve renk, rat IL-6 miktarı ile orantılı olarak değişti. Reaksiyon asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırıldı ve absorbans 450 nm'de kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Microplate reader: BIO-TEK EL X 800-Aotu strip washer: BIO TEK EL X 50 cihazında okundu. Kite gerçekleşen reaksiyonun tipi son nokta reaksiyonudur.

TNF- α Ölçümü

TNF- α ölçümü için BT-lab marka rat ELİSA kiti (Katalog no: E0764Ra) kullanıldı. Bu kit, sandwich-ELISA yöntemi ile çalışmaktadır. Bu kitle plaka, rat TNF- α antikoruna ile önceden kaplanmıştı. Numunede bulunan rat TNF- α eklendi ve kuyucuklara kaplanmış antikorlara bağlandı. Daha sonra biyotinlenmiş rat TNF- α Antikoru eklendi ve numunedeki rat TNF- α 'ya bağlandı. Daha sonra Streptavidin-HRP eklendi ve Biotinlenmiş rat TNF- α antikoruna bağlandı. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama adımıyla yıkandı. Daha sonra substrat çözeltisi eklendi ve renk, rat TNF- α miktarı ile orantılı olarak değişti. Reaksiyon asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırıldı ve absorbans 450 nm'de kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Microplate reader: BIO-TEK EL X 800-Aotu strip washer: BIO TEK EL X 50 cihazında okundu. Gerçekleşen reaksiyonun tipi son nokta reaksiyonudur.

3.9. İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin Normal Dağılıma uygun olup olmadığını Shapiro Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler Ortalama $\pm$ Standart Sapma ile Minimum- Maksimum değerleri ile özetlendi. İki bağımlı değişkenin karşılaştırılmasında Paired - t testinden yararlanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı ve gruplar arasındaki farklılığın hangisinden kaynaklandığına bakmak için Çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Bonferroni testine başvuruldu. İki'den fazla grup ve bağımlı değişkenlerin zamana göre değişimlerinin anlamlı olup olmadığını incelemek için Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi (REPEATED MEASURES ANOVA)

yöntemi uygulandı. Analizler IBM SPSS versiyon 22 (SPSS, Inc.,Chicago,IL,ABD) ile yapıldı. $P < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Hayvan ağırlıkları; sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncı ortalamaları hipertansiyon modeli oluşturulan 1. ve 3. haftalar ile tedavi uygulamalarının gerçekleştirildiği 3. ve 6. haftalarda gruplar arası karşılaştırılmıştır. Ayrıca her grup kendi içinde de zamana bağlı değerlendirilmiştir.

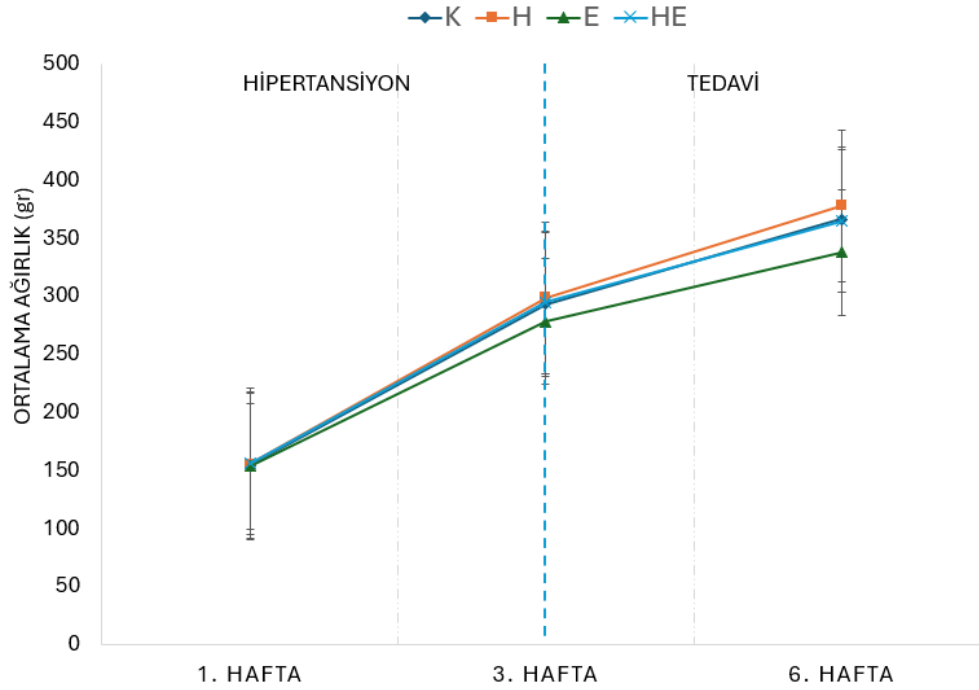
4.1. Ortalama Hayvan Ağırlıkları

Tablo 4.1.: Sıçanların haftalara göre ortalama ağırlık değerleri (gr)(Ort± S.S., Min-Max).

GRUPLAR	1. HAFTA		3. HAFTA		6. HAFTA		
K (n=7)	154,00±14,99	139-179	292,86±14,68	275-310	366,00±35,78	307-420	$P_{1-3} <0,001$ $P_{3-6} <0,001$
H (n=8)	155,38±12,58	140-175	298,75±20,13	275-330	377,88±29,30	340-415	$P_{1-3} <0,001$ $P_{3-6} <0,001$
E (n=8)	153,25±11,22	143-175	278,00±27,30	245-330	337,50±42,85	295-410	$P_{1-3} <0,001$ $P_{3-6} <0,001$
HE (n=7)	155,71±11,84	146-180	294,43±19,21	255-315	364,29±20,70	320-385	$P_{1-3} <0,001$ $P_{3-6} <0,001$
	$P_1= 0,979$		$P_3= 0,250$		$P_6= 0,129$		
	$P= 0,332$						
	$P= 0,490$						

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu, n: Hayvan sayısı, P_1 , P_3 ve P_6 değerleri 1., 3., ve 6. haftalardaki ağırlık ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasını, P değerleri ağırlık ortalamalarının zamana bağlı gruplar arası karşılaştırmasını, P_{1-3} ve P_{3-6} değerleri ise ağırlık ortalamalarının zamana bağlı grup içi karşılaştırmasını ifade etmektedir.

Gruplar arasında 1., 3. ve 6. haftalarda ağırlık ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırayla; $P_1 = 0,979$, $P_3 = 0,250$, $P_6 = 0,129$). Sıçanların 3. haftanın 1. haftaya göre ve 6. haftanın da 3. haftaya göre ortalama ağırlık değişimleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir (sırayla; $P = 0,332$, $P = 0,490$). Ancak tüm gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında 3. hafta ağırlık ortalamaları 1. hafta ağırlık ortalamalarına kıyasla; 6. hafta ağırlık ortalamaları da 3. hafta ağırlık ortalamalarına kıyasla yüksek saptanmıştır (P_{1-3} , $P_{3-6} < 0,001$) (Tablo 4.1., Şekil 4.1.)

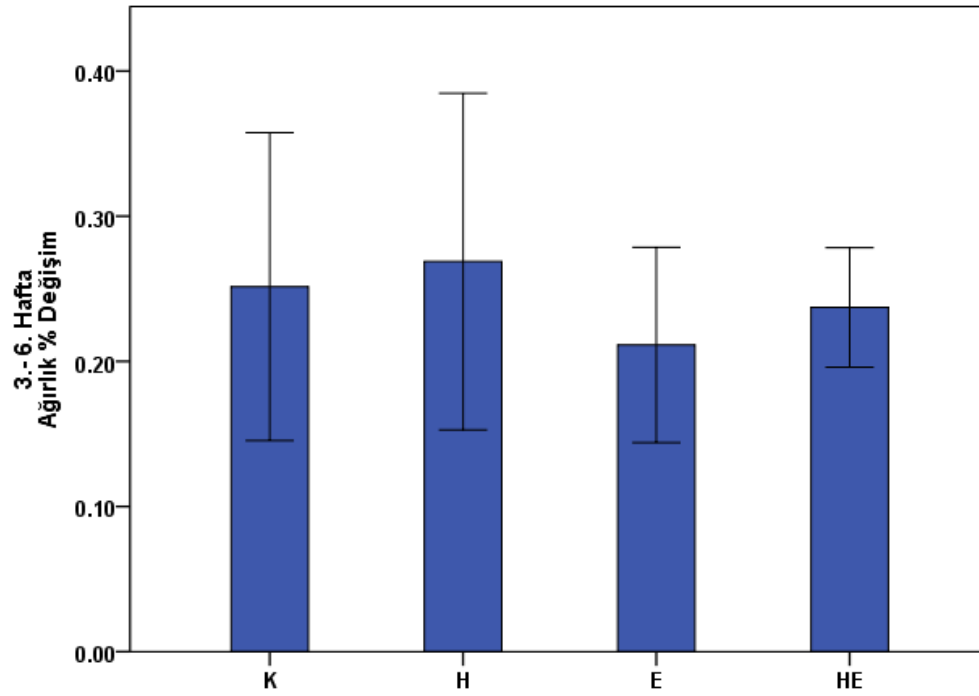
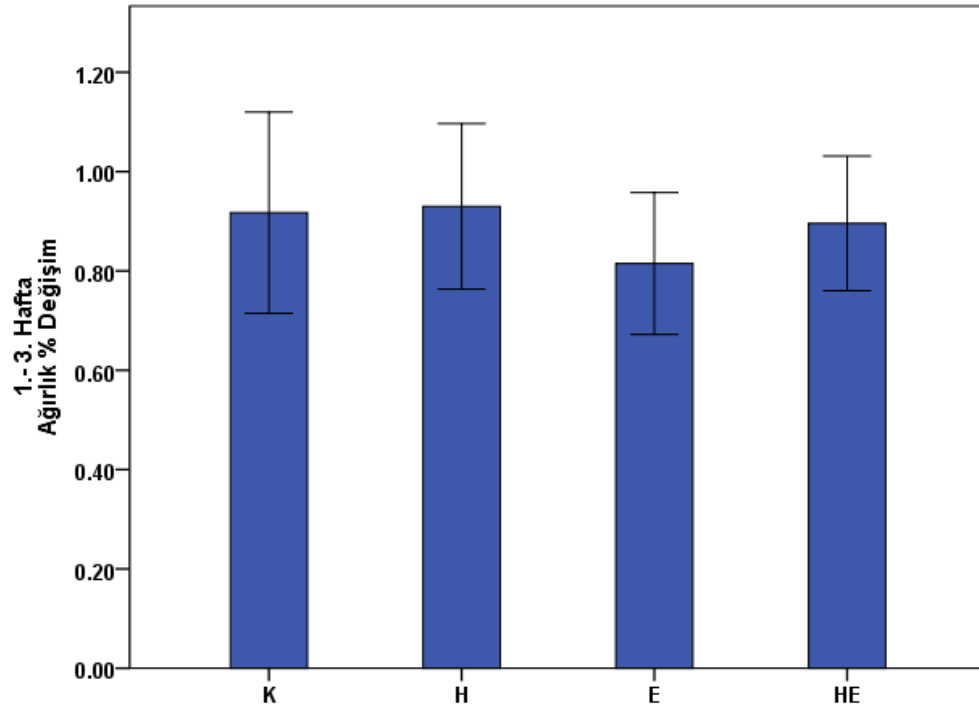


Şekil 4.1.: Sıçanların haftalara göre ortalama ağırlık değişimleri (gram).

Tablo 4.2.: Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar ağırlık farkları ve % değişimleri (gram) (Ort± S.S.).

GRUPLAR	1.- 3. Hafta Ağırlık Farkı	1.- 3. Hafta Ağırlık % Değişim	3.- 6. Hafta Ağırlık Farkı	3.- 6. Hafta Ağırlık % Değişim
K (n=7)	138,8±(22,0)	92%±(%20)	73,1±(31,0)	25%±(%10)
H (n=8)	143,3±(20,7)	93%±(%16)	79,1±(32,0)	27%±(%11)
E (n=8)	124,7±(22,8)	82%±(%14)	59,5±(21,0)	21%±(%6)
HE (n=7)	138,7±(16,8)	90%±(%13)	69,8±(11,4)	24%±(%4)
	P=0,332	P= 0,511	P=0,490	P=0, 621

Gruplar arasında 1-3 ve 3-6. haftalarda ağırlık ortalamaları farkı (sırayla; $P=0,332, P=0,490$) ve % değişimleri (sırayla; $P=0,511, P=0,621$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.2., Şekil 4.2.).



Şekil 4.2.: Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar ağırlıklarının % değişimleri (gram) (Ort± S.S.).

4.2. Sistolik Arteriyal Kan Basıncı

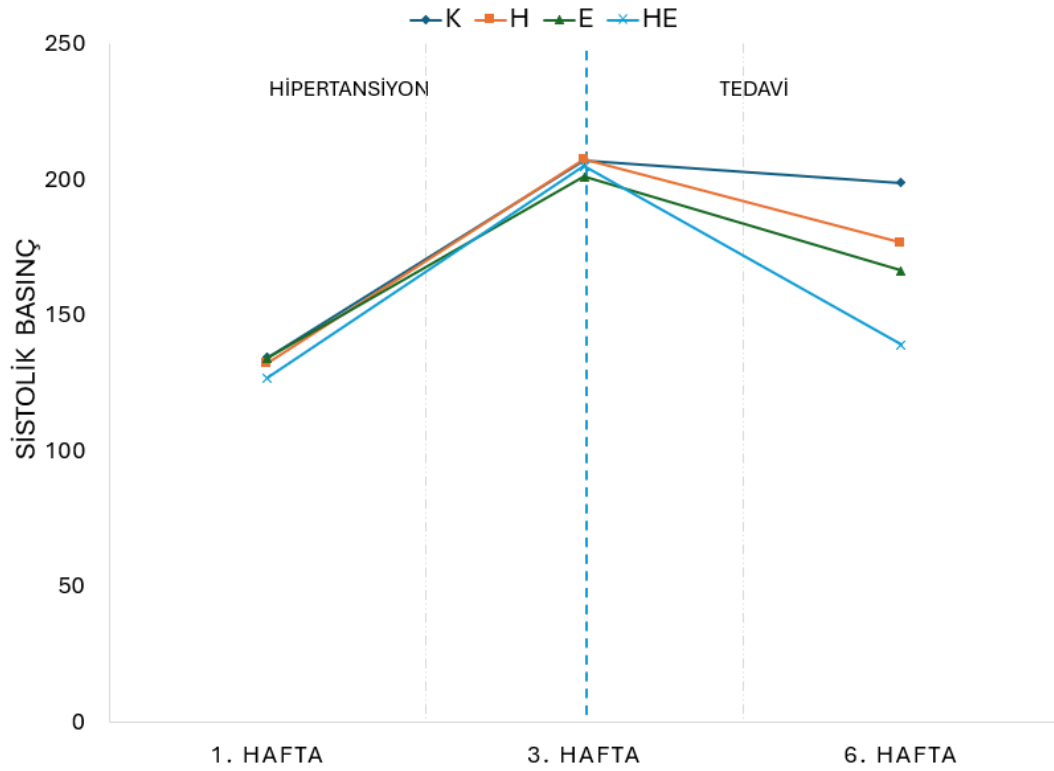
Tablo 4.3.: Haftalara göre grupların ortalama sistolik arteriyal kan basıncı değerleri (mmHg)(Ort± S.S., Min-Max).

GRUPLAR	1. HAFTA		3. HAFTA		6. HAFTA		
K (n=7)	134,46±3,94	129,5-140	207,14±16,51	174-227	198,86±18,00	171-225	$P_{1-3} <0,001$ $P_{3-6}= 0,223$
H (n=8)	132,48±6,91	123-143	207,50±17,27	184-230	176,75±13,36	156-194	$P_{1-3} <0,001$ $P_{3-6}= 0,007$
E (n=8)	134,23±5,83	121-138	201,00±20,59	181-242	166,38±5,60	160-178	$P_{1-3} <0,001$ $P_{3-6}= 0,004$
HE (n=7)	127,03±5,89	117-133	205,00±25,31	176-231	139,29±10,78	129-157	$P_{1-3} <0,001$ $P_{3-6}= 0,002$
$P_1= 0,078$		$P_3= 0,919$		$P_6 <0,001$			
$P= 0,172$							
			$P<0,001$				

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu, n: Hayvan sayısı, P_1 , P_3 ve P_6 değerleri 1., 3., ve 6. haftalardaki sistolik basınç ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasını, P değerleri sistolik basınç ortalamalarının zamana bağlı gruplar arası karşılaştırmasını, P_{1-3} ve P_{3-6} değerleri ise sistolik basınç ortalamalarının zamana bağlı grup içi karşılaştırmasını ifade etmektedir.

Gruplar arasında 1. ve 3. haftalarda sistolik basınç ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırayla; $P_1 = 0,078$, $P_3 = 0,919$). Ancak 6. hafta sistolik basınç ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($P_6 < 0,001$). Diğer üç grupta da kontrol grubuna kıyasla daha düşüktür. Sıçanların 3. haftanın 1. haftaya göre ortalama sistolik basınç değişimleri gruplar arasında farklılık göstermezken 6. haftanın 3. haftaya göre ortalama sistolik basınç değişimleri gruplar arasında farklılık göstermektedir (sırayla; $P = 0,172$, $P < 0,001$). Tüm gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında 3. hafta sistolik basınç ortalamaları 1. hafta sistolik basınç ortalamalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($P_{1-3} = < 0,001$); 6. hafta sistolik basınç ortalamaları ise 3. hafta sistolik basınç ortalamalarına kıyasla kontrol grubu hariç ($P = 0,223$) tüm gruplarda

istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ($P_{3-6} < 0,001$) (Tablo 4.3., Şekil 4.3.). En çok düşüş HE grubunda görülmüştür.

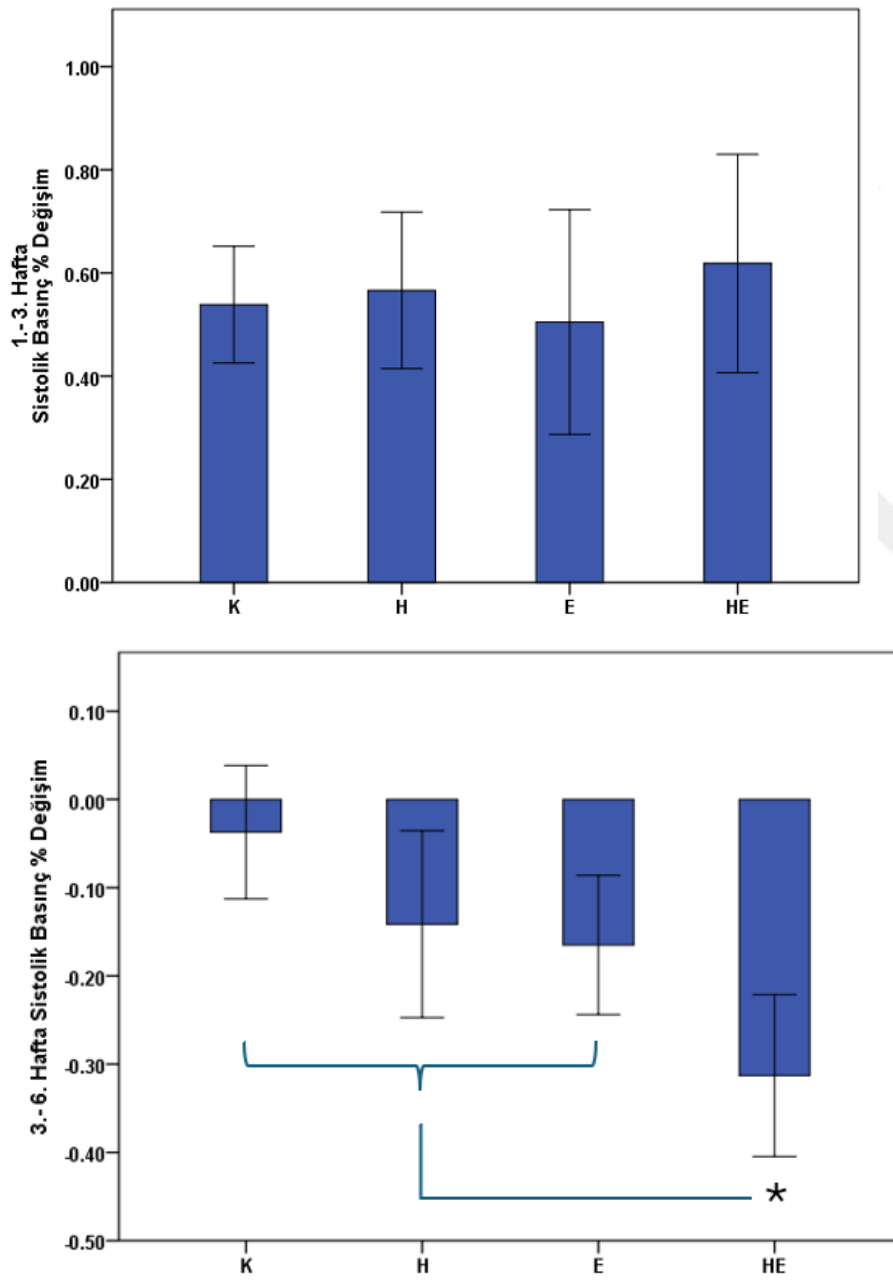


Şekil 4.3.: Sıçanların haftalara göre ortalama sistolik basınç değişimleri (mmHg).

Tablo 4.4.: Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar sistolik basınç farkları ve % değişimleri (mmHg) (Ort± S.S.).

GRUPLAR	1.- 3. Hafta Sistolik Basınç Farkı	1.- 3. Hafta Sistolik Basınç % Değişim	3.- 6. Hafta Sistolik Basınç Farkı	3.- 6. Hafta Sistolik Basınç % Değişim
K (n=7)	72,6±(15,2)	54%±(%11)	-8,2±(16,1)	-4%±(%7)
H (n=8)	74,7±(18,1)	57%±(%15)	-30,5±(22,9)	-14%±(%10)
E (n=8)	66,7±(24,8)	50%±(%21)	-34,6±(20,6)	-17%±(%8)
HE (n=7)	77,9±(25,7)	62%±(%21)	-65,7±(26,1)	-31%±(%9)
	$P= 0,777$	$P= 0,666$	$P<0,001$	$P<0,001$

Gruplar arasında 1-3 haftalarda sistolik basınç ortalamaları farkı ve % değişimleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken (sırayla; $P=0,777, P=0,666$) 3-6 haftalarda sistolik basınç ortalamaları farkı ve % değişimleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($P<0,001$) (Tablo 4.4., Şekil 4.4.). Bu farklılık sistolik basıncın HE grubunda diğer tüm gruplara kıyasla daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.4.: Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar sistolik basınçlarının % değişimleri (mmHg) (Ort± S.S.),*= $P<0,001$.

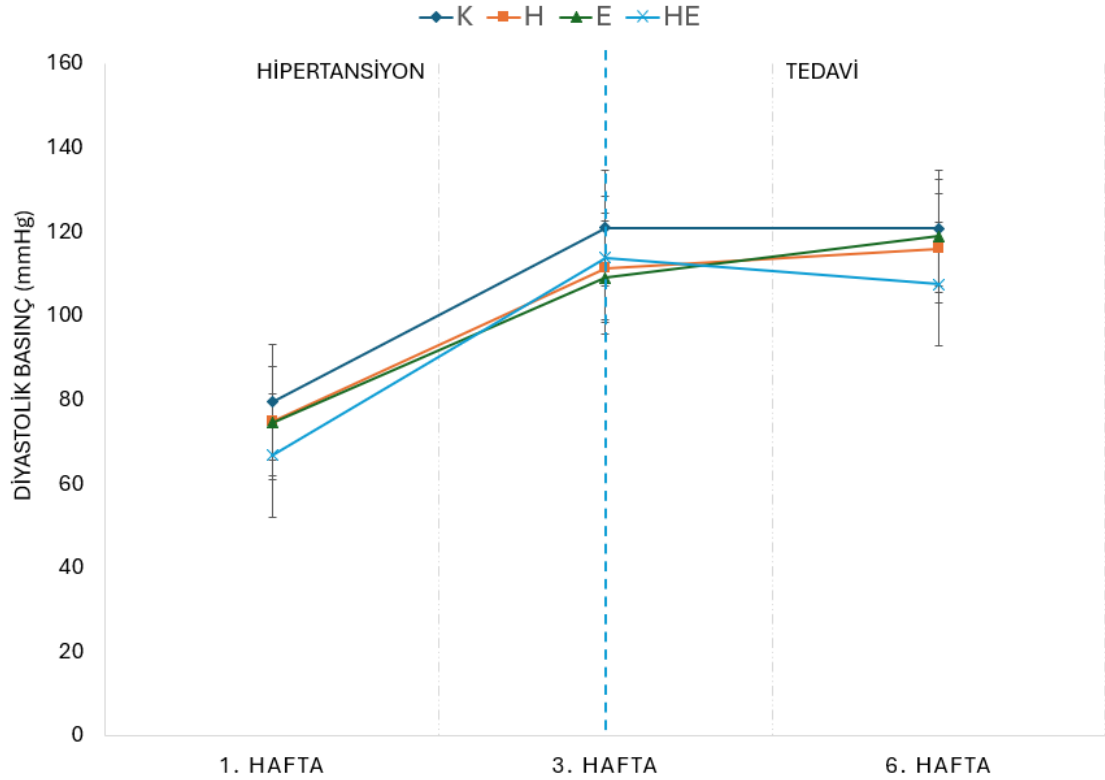
4.3. Diyastolik Arteriyal Kan Basıncı

Tablo 4.5.: Haftalara göre grupların ortalama diyastolik arteriyal kan basıncı değerleri (mmHg)(Ort± S.S., Min-Max).

GRUPLAR	1. HAFTA		3. HAFTA		6. HAFTA		
K (n=7)	79,50±15,46	56-96,9	120,86±14,66	95-137	120,71±7,36	107-131	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{3-6} = 0,989$
H (n=8)	74,79±6,62	63,6-84	111,25±15,34	95-139	115,88±11,68	94-128	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{3-6} = 0,479$
E (n=8)	74,54±6,90	65,4-84	109,00±18,36	85-141	118,88±10,76	102-132	$P_{1-3} = 0,005$ $P_{3-6} = 0,110$
HE (n=7)	66,76±6,70	58,7-77,5	113,71±21,64	94-154	107,43±4,47	100-112	$P_{1-3} = 0,003$ $P_{3-6} = 0,495$
	$P_1 = 0,116$		$P_3 = 0,607$		$P_6 = 0,056$		
	$P = 0,685$						
	$P = 0,393$						

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu, n: Hayvan sayısı, P_1 , P_3 ve P_6 değerleri 1., 3., ve 6. haftalardaki diyastolik basınç ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasını, P değerleri diyastolik basınç ortalamalarının zamana bağlı gruplar arası karşılaştırmasını, P_{1-3} ve P_{3-6} değerleri ise diyastolik basınç ortalamalarının zamana bağlı grup içi karşılaştırmasını ifade etmektedir.

Gruplar arasında 1., 3. ve 6. haftalarda diyastolik basınç ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırayla; $P_1 = 0,116$, $P_3 = 0,607$, $P_6 = 0,056$). Sıçanların 3. haftanın 1. haftaya göre ve 6. haftanın da 3. haftaya göre diyastolik basınç değişimleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir (sırayla; $P = 0,685$, $P = 0,393$). Tüm gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında 3. hafta diyastolik basınç ortalamaları 1. hafta diyastolik basınç ortalamalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($P_{1-3} = < 0,001$); ancak 6. hafta diyastolik basınç ortalamaları 3. hafta diyastolik basınç ortalamalarına kıyasla istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir (sırayla; $P_{3-6} = 0,989$, $P_{3-6} = 0,479$, $P_{3-6} = 0,110$, $P_{3-6} = 0,495$) (Tablo 4.5., Şekil 4.5.).

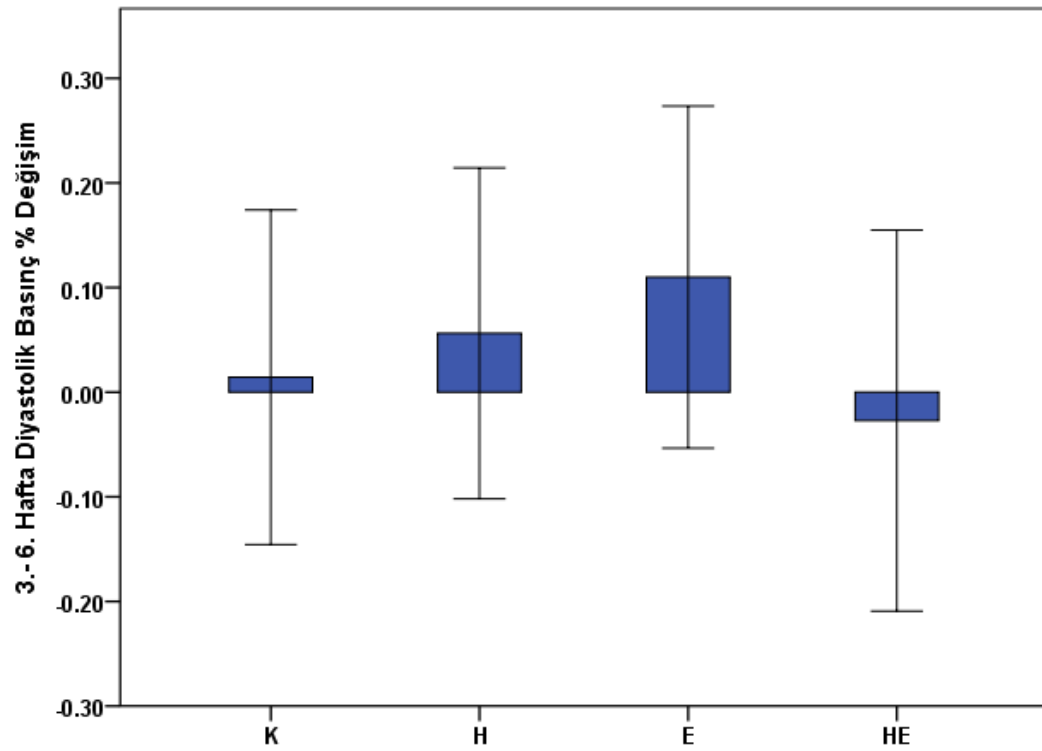
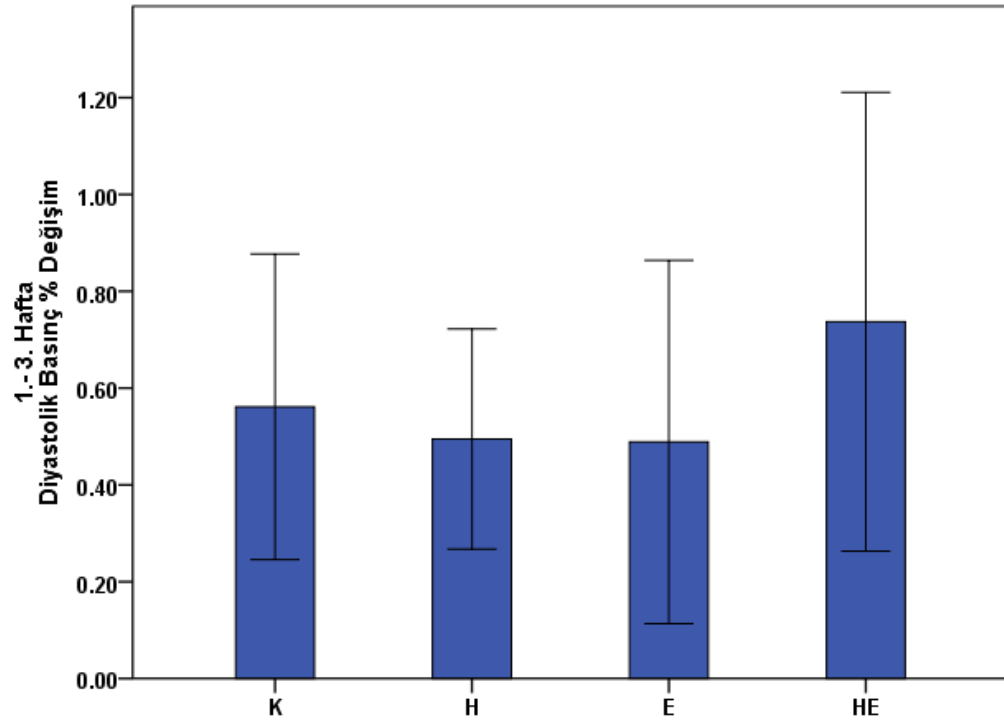


Şekil 4.5.: Sıçanların haftalara göre ortalama diastolik basınç değişimleri (mmHg).

Tablo 4.6.: Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar diastolik basınç farkları ve % değişimleri (mmHg) (Ort± S.S.).

GRUPLAR	1.- 3. Hafta Diyastolik Basınç Farkı	1.- 3. Hafta Diyastolik Basınç % Değişim	3.- 6. Hafta Diyastolik Basınç Farkı	3.- 6. Hafta Diyastolik Basınç % Değişim
K (n=7)	41,3±(18,0)	56%±(%31)	-0,1±(18,0)	1%±(%16)
H (n=8)	36,4±(15,6)	50%±(%22)	4,6±(17,5)	6%±(%16)
E (n=8)	34,4±(24,0)	49%±(%37)	9,8±(15,2)	11%±(%16)
HE (n=7)	46,9±(26,4)	74%±(%47)	-6,2±(22,8)	-3%±(%18)
	P= 0,685	P= 0,520	P= 0,393	P= 0,436

Gruplar arasında 1-3 ve 3-6. haftalarda diastolik basınç ortalamaları farkı (sırayla; $P= 0,685$, $P= 0,393$) ve % değişimleri (sırayla; $P= 0,520$, $P= 0,436$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.6., Şekil 4.6.)



Şekil 4.6.: Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar diyastolik basınçlarının % değişimleri (mmHg) (Ort± S.S.).

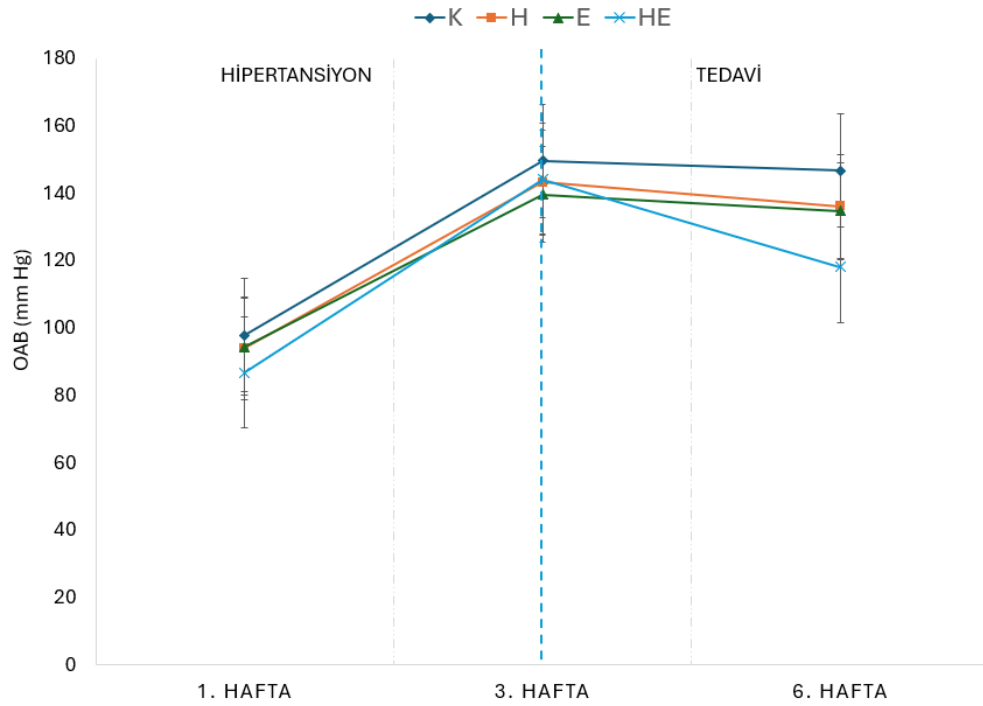
4.4. Ortalama Arteriyel Basınç (OAB)

Tablo 4.7.: Haftalara göre grupların ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) değerleri (mmHg)(Ort± S.S., Min-Max).

GRUPLAR	1. HAFTA		3. HAFTA		6. HAFTA		
K (n=7)	97,82±11,4	80,5-111	149,62±14,28	121,3-161,6	146,76±4,43	137,6-151,3	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{3-6} = 0,537$
H (n=8)	94,02±5,17	84-101,6	143,25±14,67	127,3-163,6	136,17±8,17	120,6-146	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{3-6} = 0,232$
E (n=8)	94,43±4,04	89,4-100	139,67±15,00	118-162,3	134,71±6,08	125,6-142,3	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{3-6} = 0,372$
HE (n=7)	86,85±4,95	80,5-94,5	144,14±18,97	124,6-178,3	118,05±6,16	110,3-127	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{3-6} = 0,012$
	$P_1 = 0,042$		$P_3 = 0,683$		$P_6 < 0,001$		
	$P = 0,620$						
	$P = 0,032$						

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu, n: Hayvan sayısı, P_1 , P_3 ve P_6 değerleri 1., 3., ve 6. haftalardaki OAB ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasını, P değerleri OAB ortalamalarının zamana bağlı gruplar arası karşılaştırmasını, P_{1-3} ve P_{3-6} değerleri ise OAB ortalamalarının zamana bağlı grup içi karşılaştırmasını ifade etmektedir.

Gruplar arasında 1. ve 3. haftalarda ortalama arteriyel basınç ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (sırayla; $P_1 = 0,042$, $P_3 = 0,683$). Ancak 6. hafta ortalama arteriyel basınç ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($P_6 < 0,001$). Bu anlamlılık HE grubunda diğer gruplara kıyasla daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Sıçanların 3. haftanın 1. haftaya göre ortalama OAB değişimleri gruplar arasında farklılık göstermezken 6. haftanın 3. haftaya göre ortalama OAB değişimleri gruplar arasında farklılık göstermektedir (sırayla; $P = 0,620$, $P < 0,032$). Tüm gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında 3. hafta OAB ortalamaları 1. hafta OAB ortalamalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($P_{1-3} = < 0,001$); 6. hafta OAB ortalamaları ise 3. hafta OAB ortalamalarına kıyasla sadece HE grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ($P_{3-6} = 0,012$) (Tablo 4.7., Şekil 4.7.).

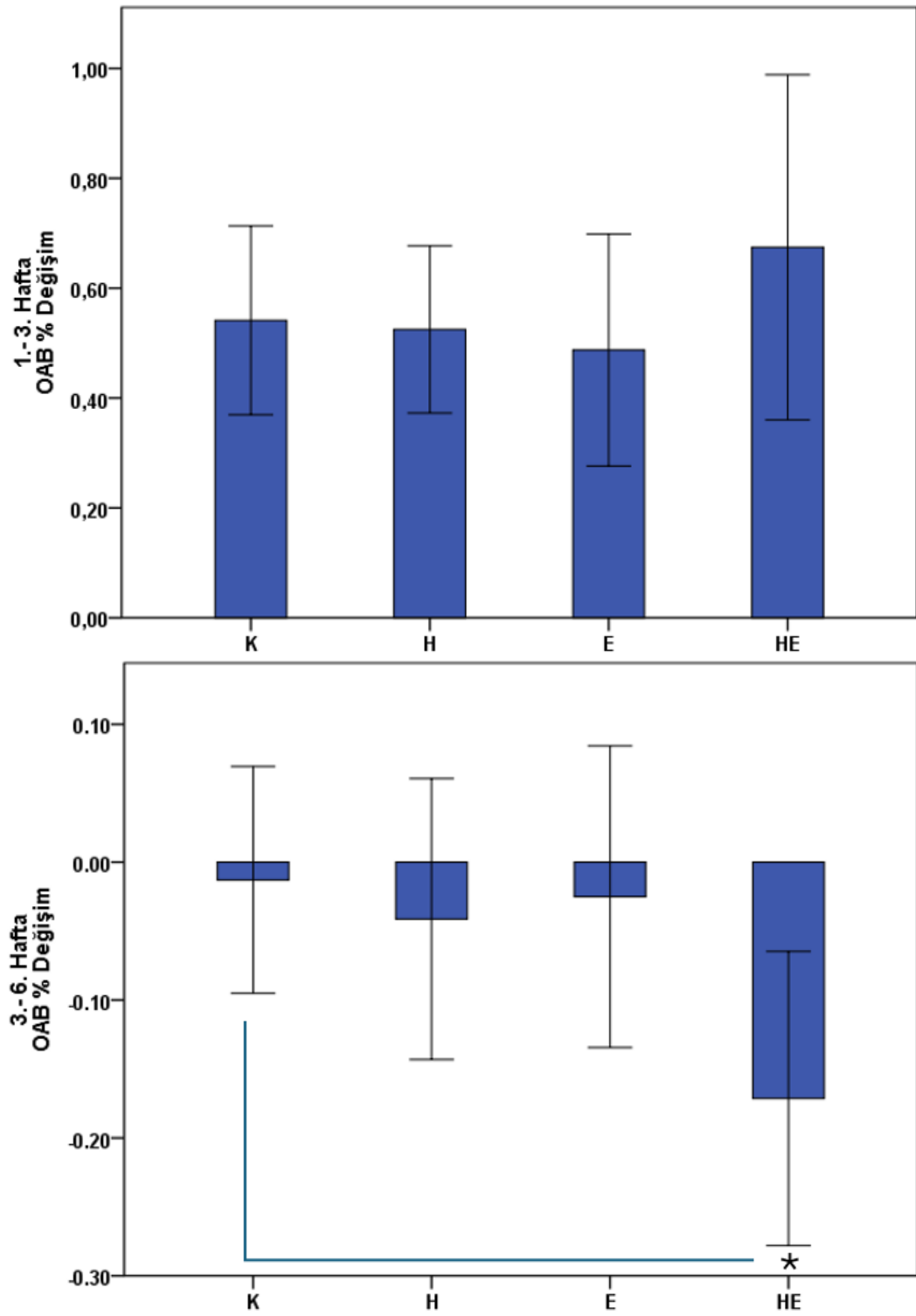


Şekil 4.7.: Sıçanların haftalara göre ortalama arteriyel basınç değişimleri (mmHg).

Tablo 4.8.: Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar OAB farkları ve % değişimleri (mmHg) (Ort± S.S.).

GRUPLAR	1.- 3. Hafta OAB Farkı	1.- 3. Hafta OAB % Değişim	3.- 6. Hafta OAB Farkı	3.- 6. Hafta OAB % Değişim
K (n=7)	51,8±(13,5)	54%±(%17)	-2,8±(11,5)	-1%±(%8)
H (n=8)	49,2±(14,1)	53%±(%15)	-7±(15,2)	-4%±(%10)
E (n=8)	45,2±(18,4)	49%±(%21)	-4,9±(14,7)	-3%±(%11)
HE (n=7)	57,2±(23,5)	67%±(%31)	-26±(19,4)	-17%±(%11)
	<i>P= 0,620</i>	<i>P= 0,406</i>	<i>P= 0,032</i>	<i>P= 0,023</i>

Gruplar arasında 1-3 haftalarda OAB ortalamaları farkı ve % değişimleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken (sırayla; $P= 0,620$, $P= 0,406$) 3-6 haftalarda OAB ortalamaları farkı ve % değişimleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (sırayla; $P=0,032$, $P= 0,023$) (Tablo 4.8., Şekil 4.8.). Bu farklılık OAB'nin HE grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.8.: Sıçanların 1-3 ve 3-6. haftalar OAB'lerinin % değişimleri (mmHg) (Ort± S.S.),* = $P < 0,05$.

4.5. Karaciğer Fonksiyon Testleri

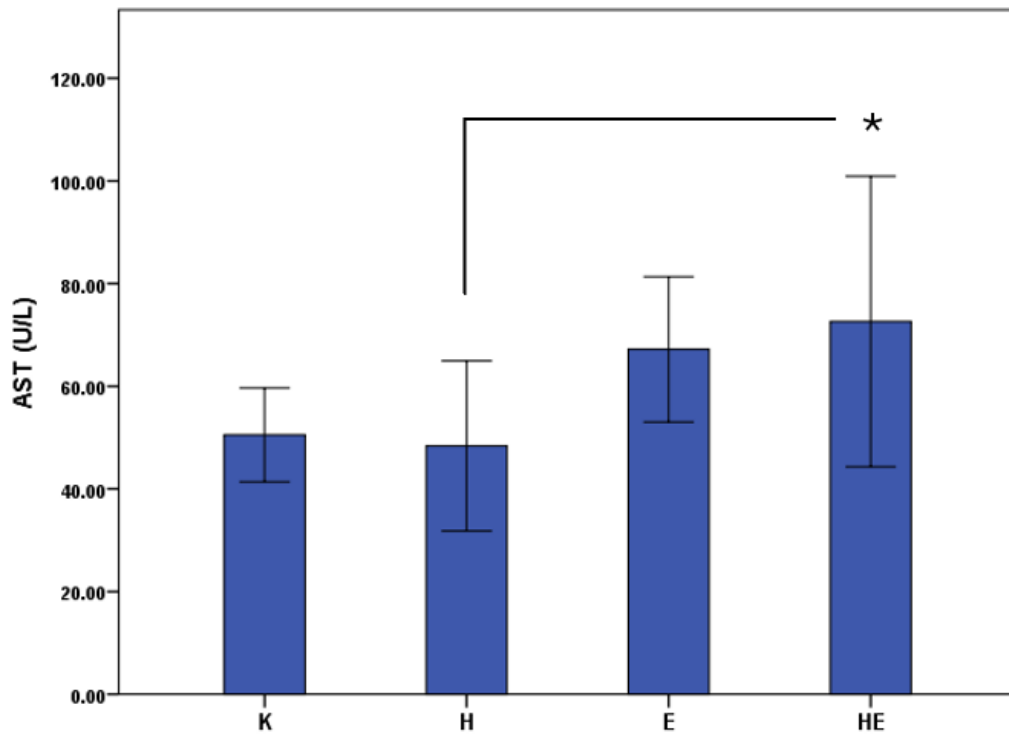
4.5.1. Serum Aspartat Aminotransferaz (AST) Aktivitesi

Tablo 4.9.: Serum aspartat aminotransferaz aktivitesi (U/L).

GRUPLAR	Ortalama± SS	Min-Max
K (n=7)	50,52±9,14	37,57-62,09
H (n=8)	48,36±16,56	29,07-75,07
E (n=8)	67,20±14,14	40,95-87,64
HE (n=7)	72,59±28,30	48,56-134,07

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu.

Gruplar arasında AST ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,038$). HE grubunda H grubuna kıyasla daha yüksektir ($P<0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.5.1).



Şekil 4.9: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum aspartat aminotransferaz (AST) (U/L) aktivitesi üzerine etkisi , *; ($P<0,05$) [Ort (Ortalama) ± SS (Standart sapma)].

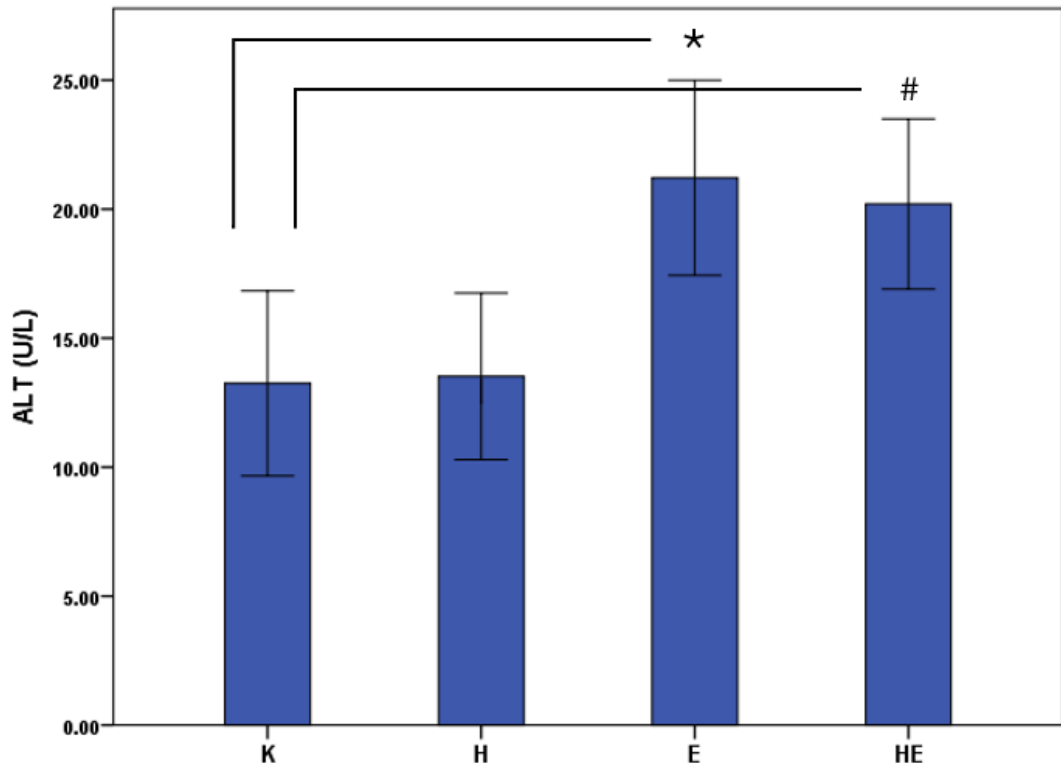
4.5.2. Serum Alanin Aminotransferaz (ALT) Aktivitesi

Tablo 4.10.: Serum alanin aminotransferaz aktivitesi (U/L).

GRUPLAR	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
K (n=7)	13,25 $\pm$ 3,59	9,58-19,46
H (n=8)	13,52 $\pm$ 3,23	9,15-18,83
E (n=8)	21,22 $\pm$ 3,78	14,91-27,59
HE (n=7)	20,20 $\pm$ 3,30	14,57-23,76

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu.

Gruplar arasında ALT ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). E ve HE gruplarında K grubuna kıyasla daha yüksektir ($P<0,05$) (Tablo 4.10) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum alanin aminotransferaz (ALT) (U/L) aktivitesi üzerine etkisi , *; ($P<0,05$), #;($p<0,05$) (Ort $\pm$ SS).

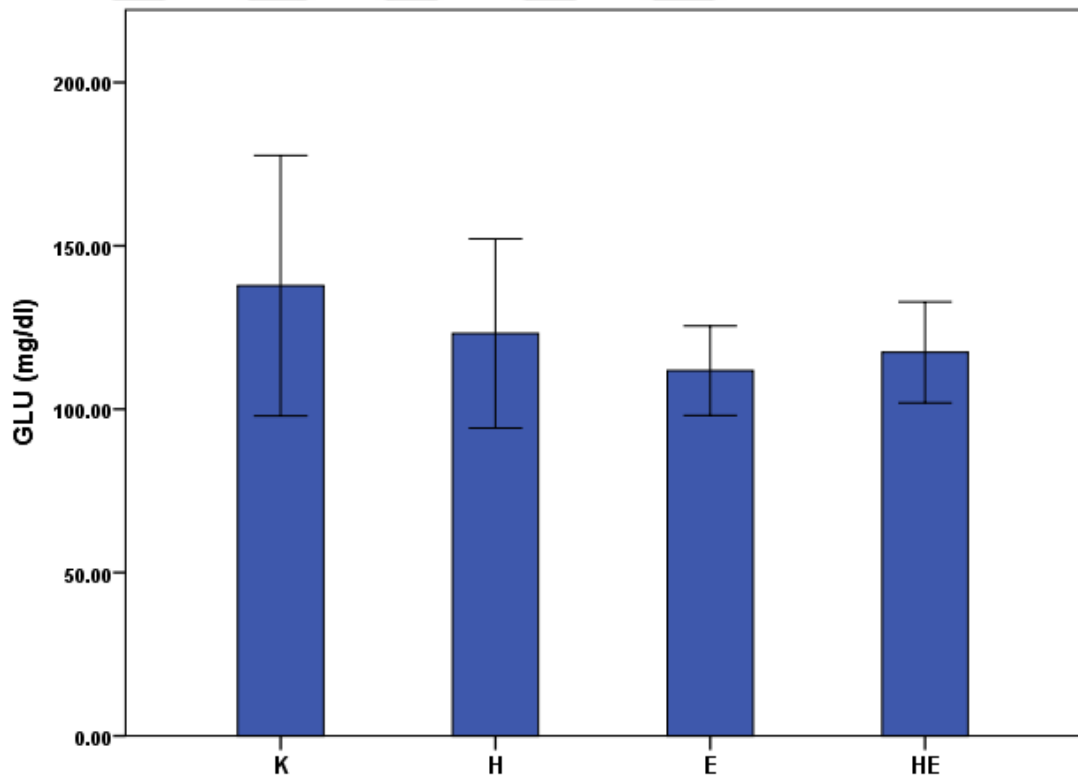
4.6. Serum Glikoz Miktarı

Tablo 4.11.: Serum glikoz (GLU) (mg/dL) miktarı.

GRUPLAR	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
K (n=7)	137,78 $\pm$ 39,85	102,84-218,58
H (n=8)	123,17 $\pm$ 28,93	78,29-173,60
E (n=8)	111,78 $\pm$ 13,70	95,24-129,24
HE (n=7)	117,41 $\pm$ 15,46	91,07-140,10

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu.

Gruplar arasında serum glikoz (GLU) miktarı ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P= 0,293$) (Tablo 4.11.) (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum glikoz (GLU) (mg/L) miktarı üzerine etkisi (Ort $\pm$ SS).

4.7. Serum Lipid Profili

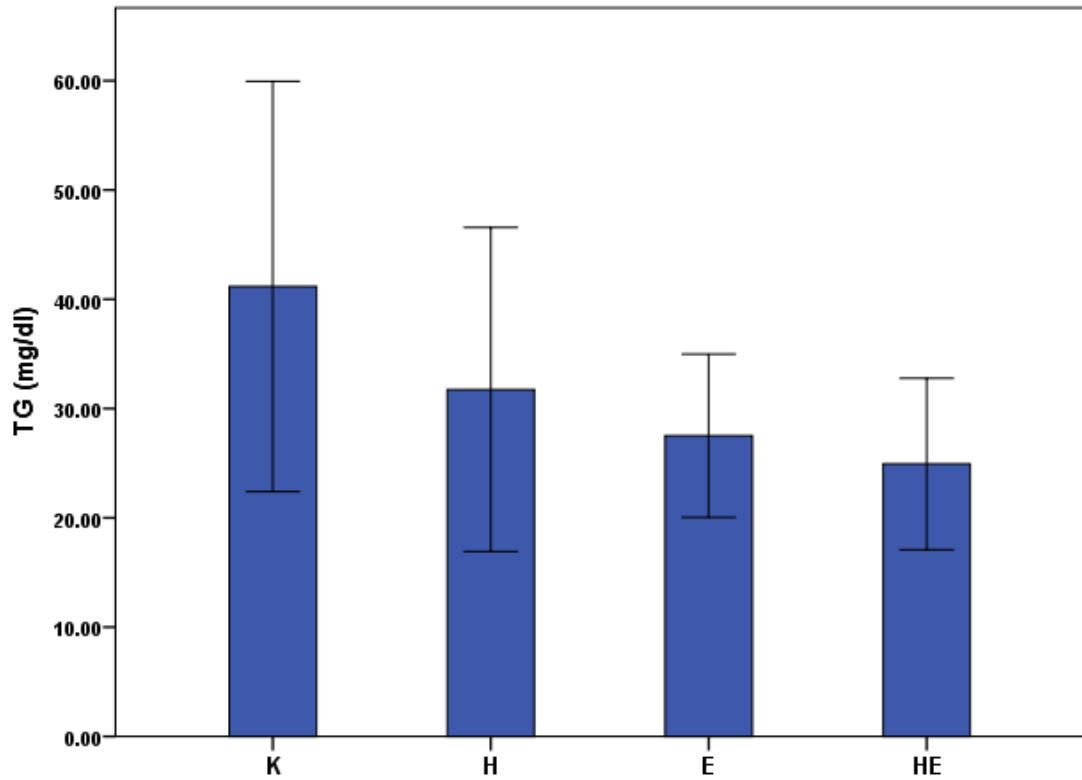
4.7.1. Serum Trigliserid (TG) Miktarı

Tablo 4.12.: Serum trigliserid (TG) (mg/dL) miktarı.

GRUPLAR	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
K (n=7)	41,17 $\pm$ 18,78	23,21-79,96
H (n=8)	31,74 $\pm$ 14,83	15,11-63,18
E (n=8)	27,52 $\pm$ 7,47	21,55-43,25
HE (n=7)	24,94 $\pm$ 7,85	14,09-37,14

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu.

Gruplar arasında serum trigliserid (TG) miktarı ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P=0,122$) (Tablo 4.12.) (Şekil 4.12.).



Şekil 4.12.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum trigliserid (TG) (mg/dL) miktarı üzerine etkisi (Ort $\pm$ SS).

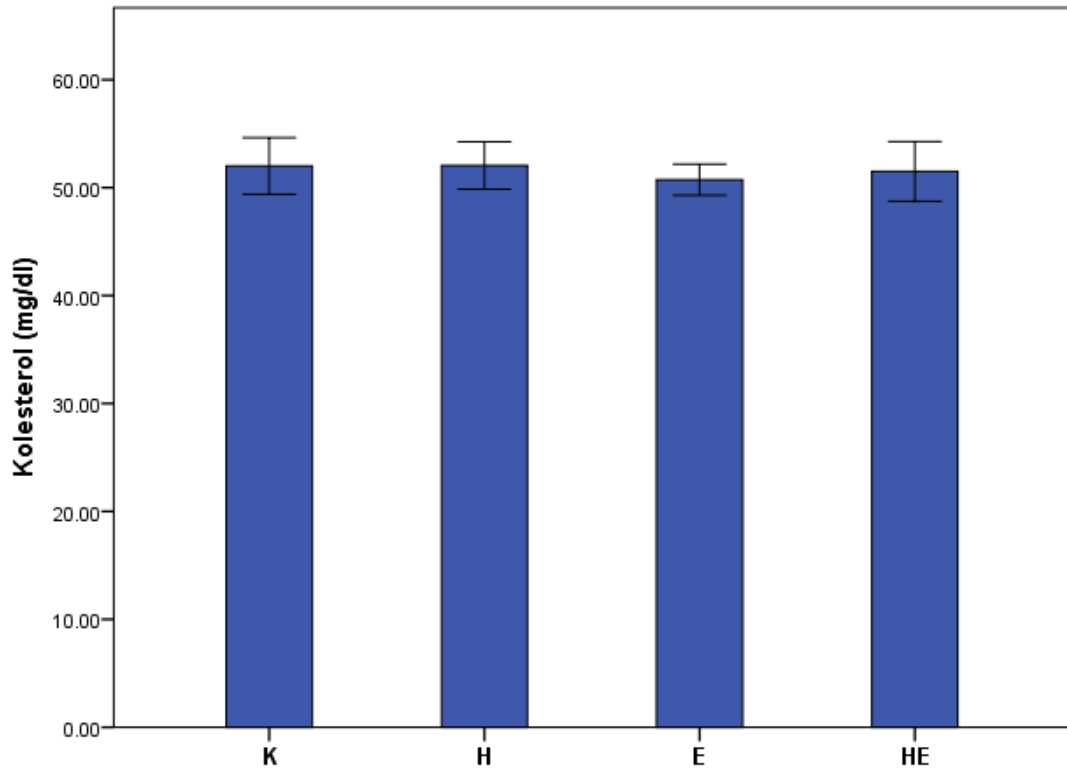
4.7.2. Serum Kolesterol (CHOL) Miktarı

Tablo 4.13.: Serum kolesterol (CHOL) (mg/dL) miktarı.

GRUPLAR	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
K (n=7)	52,01 $\pm$ 2,62	49,75-57,25
H (n=8)	52,05 $\pm$ 2,19	48,42-55,24
E (n=8)	50,73 $\pm$ 1,45	47,89-52,59
HE (n=7)	51,50 $\pm$ 2,77	47,13-54,57

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu.

Gruplar arasında serum kolesterol (CHOL) miktarı ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P= 0,641$) (Tablo 4.13.) (Şekil 4.13.).



Şekil 4.13.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum kolesterol (CHOL) (mg/dL) miktarı üzerine etkisi (Ort $\pm$ SS).

4.8. Oksidatif Durumun Değerlendirilmesi

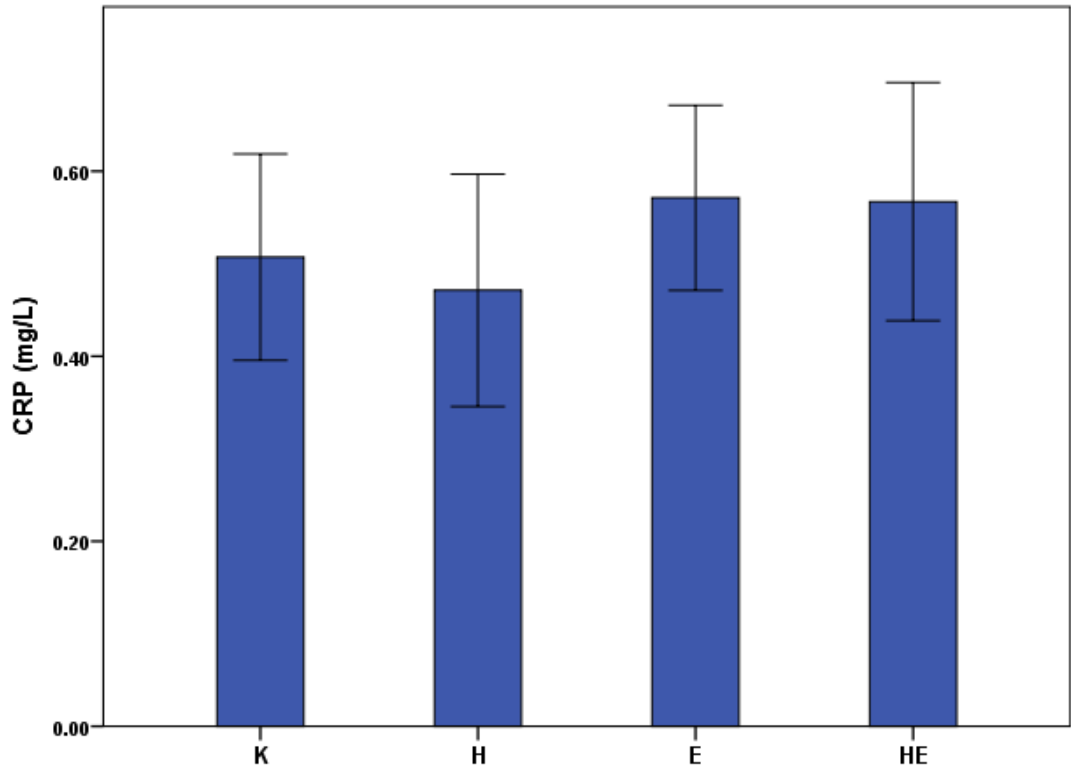
4.8.1. Serum Malondialdehit (MDA) Miktarı

Tablo 4.14.: Serum malondialdehit (MDA) (nmol/ml) miktarı.

GRUPLAR	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
K (n=7)	26,54 $\pm$ 5,53	21,06-37,53
H (n=8)	31,84 $\pm$ 9,21	22,30-43,48
E (n=8)	28,50 $\pm$ 6,52	20,59-38,04
HE (n=7)	24,54 $\pm$ 3,80	20,48-30,26

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu.

Gruplar arasında serum malondialdehit (MDA) miktarı ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P= 0,207$) (Tablo 4.14.) (Şekil 4.14.)



Şekil 4.14.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum malondialdehit (MDA) (nmol/ml) miktarı üzerine etkisi (Ort $\pm$ SS).

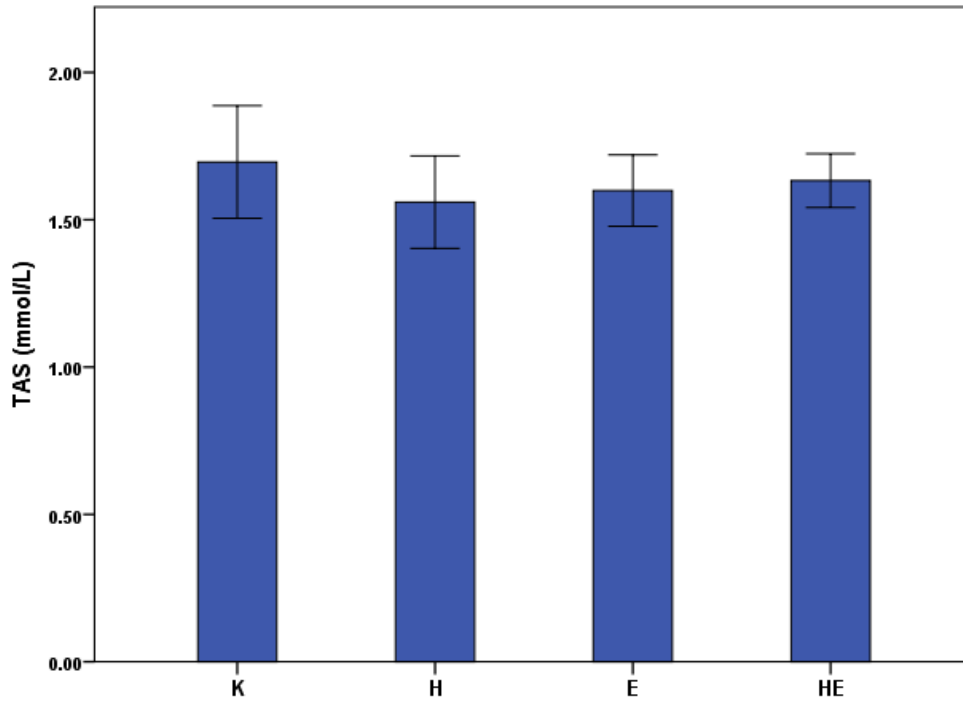
4.8.2. TAS (Toplam Antioksidan Durumu) Ölçümü

Tablo 4.15.: Serum TAS (Toplam Antioksidan Durumu) (mmol/L) miktarı.

GRUPLAR	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
K (n=7)	1,70 $\pm$ 0,19	1,54-2,12
H (n=8)	1,56 $\pm$ 0,16	1,27-1,79
E (n=8)	1,60 $\pm$ 0,12	1,37-1,75
HE (n=7)	1,63 $\pm$ 0,09	1,48-1,74

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu.

Gruplar arasında serum TAS (Toplam Antioksidan Durumu) (mmol/L) miktarı ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P= 0,335$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum TAS (Toplam Antioksidan Durumu) (mmol/L) miktarı üzerine etkisi (Ort $\pm$ SS).

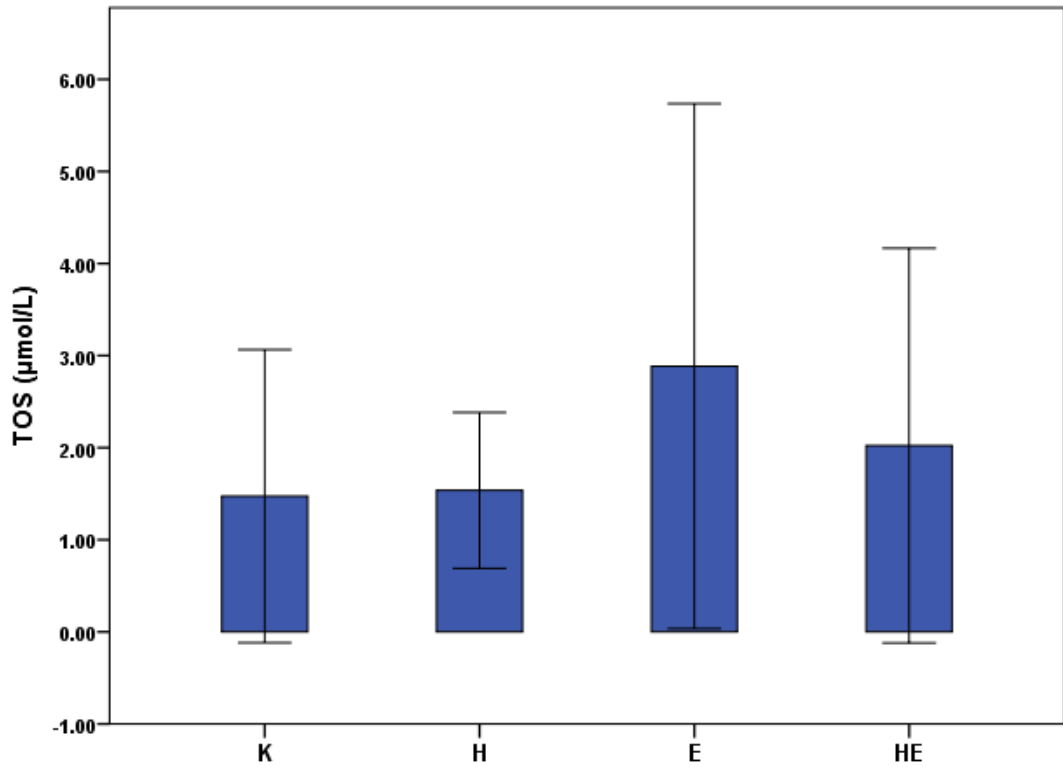
4.8.3. TOS (Toplam Oksidan Durumu) Ölçümü

Tablo 4.16.: Serum TOS (Toplam Oksidan Durumu) ($\mu\text{mol/L}$) miktarı.

GRUPLAR	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
K (n=7)	1,47 $\pm$ 1,60	0,25-4,95
H (n=8)	1,54 $\pm$ 0,85	0,50-3,22
E (n=8)	2,89 $\pm$ 2,81	1,05-9,60
HE (n=7)	2,02 $\pm$ 2,14	0,89-6,81

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu.

Gruplar arasında serum TOS (Toplam Oksidan Durumu) ($\mu\text{mol/L}$) miktarı ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P= 0,493$) (Tablo 4.16.) (Şekil 4.16.).



Şekil 4.16.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum TOS (Toplam Oksidan Durumu) ($\mu\text{mol/L}$) miktarı üzerine etkisi (Ort $\pm$ SS).

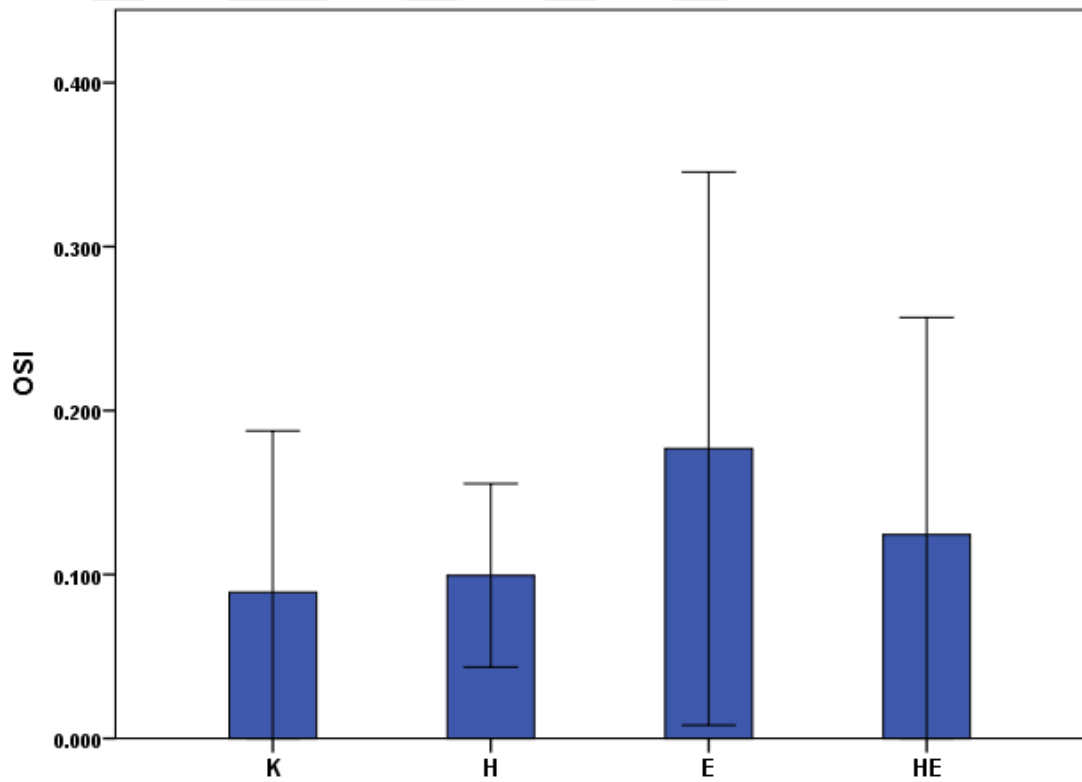
4.8.4. OSI (Oksidatif Stres İndeksi) (TOS/TAS)

Tablo 4.17.: Serum OSI (Oksidatif Stres İndeksi) (TOS/TAS).

GRUPLAR	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
K (n=7)	0,09 $\pm$ 0,10	0,01-0,30
H (n=8)	0,10 $\pm$ 0,04	0,03-0,21
E (n=8)	0,18 $\pm$ 0,16	0,07-0,58
HE (n=7)	0,12 $\pm$ 0,14	0,06-0,42

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu.

Gruplar arasında serum OSI (Oksidatif Stres İndeksi) (TOS/TAS) bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P= 0,503$) (Tablo 4.17) (Şekil 4.17.).



Şekil 4.17.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum OSI (Oksidatif Stres İndeksi) (TOS/TAS) üzerine etkisi (Ort $\pm$ SS).

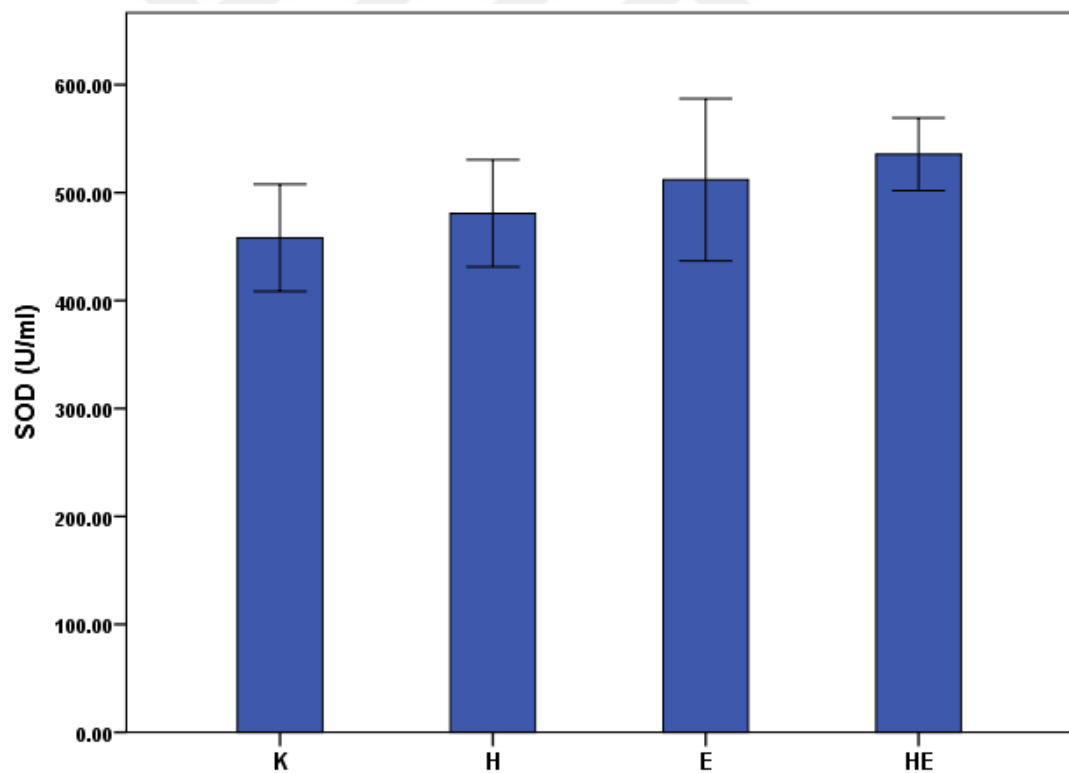
4.8.5. Serum Süper Oksit Dismutaz (SOD) Miktarı

Tablo 4.18.: Serum Süper Oksit Dismutaz (SOD) (U/ml) miktarı.

GRUPLAR	Ortalama± SS	Min-Max
K (n=7)	458,09±49,66	357,69-497,12
H (n=8)	480,84±49,58	380,65-541,92
E (n=8)	511,91±75,22	400,26-575,77
HE (n=7)	535,51±33,73	484,17-562,63

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu.

Gruplar arasında serum Süper Oksit Dismutaz (SOD) (U/ml) miktarı ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P= 0,063$) (Tablo 4.18.) (Şekil 4.18.).



Şekil 4.18.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum Süper Oksit Dismutaz (SOD) (U/ml) miktarı üzerine etkisi (Ort ± SS).

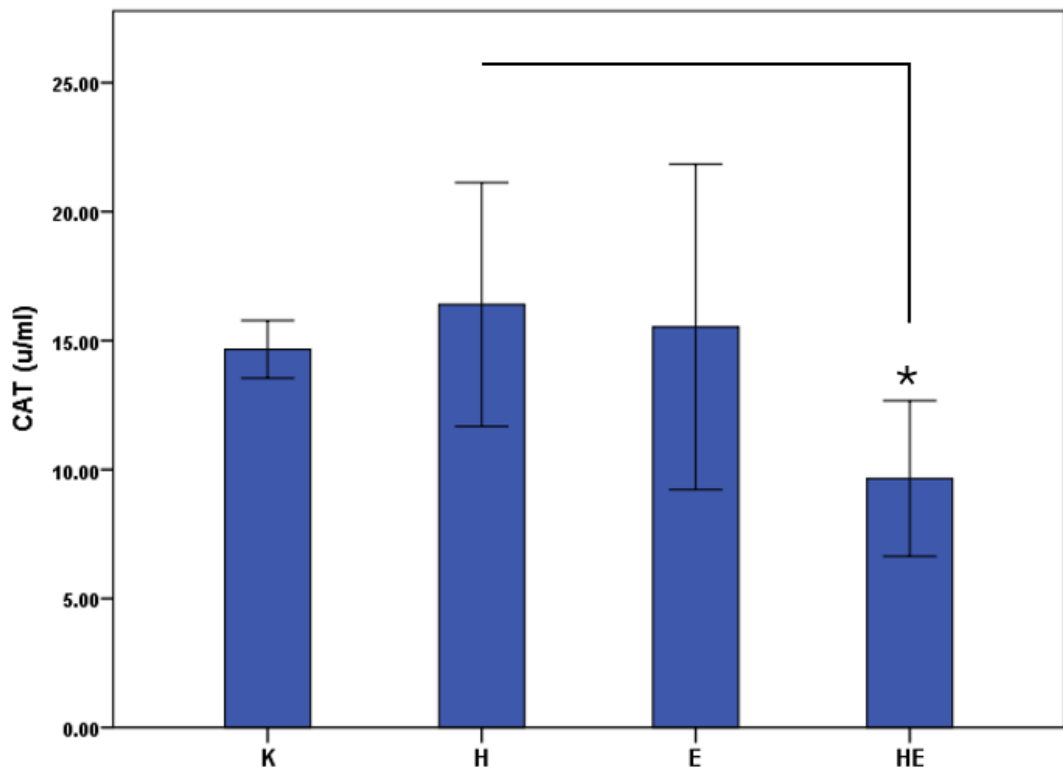
4.8.6. Serum Katalaz (CAT) Miktarı

Tablo 4.19.: Serum Katalaz (CAT) (U/ml) miktarı.

GRUPLAR	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
K (n=7)	14,66 $\pm$ 1,12	13,21-16,47
H (n=8)	16,40 $\pm$ 4,73	13,06-27,75
E (n=8)	15,53 $\pm$ 6,31	6,17-24,99
HE (n=7)	9,65 $\pm$ 3,01	4,83-13,34

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu

Gruplar arasında CAT ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır. HE grubunda H grubuna kıyasla daha düşüktür ($P=0,044$) (Tablo 4.19.) (Şekil 4.19.).



Şekil 4.19.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum Katalaz (CAT) (U/ml) miktarı üzerine etkisi , *; ($P<0,05$) (Ort $\pm$ SS).

4.9. İnflamatuar Belirteçler

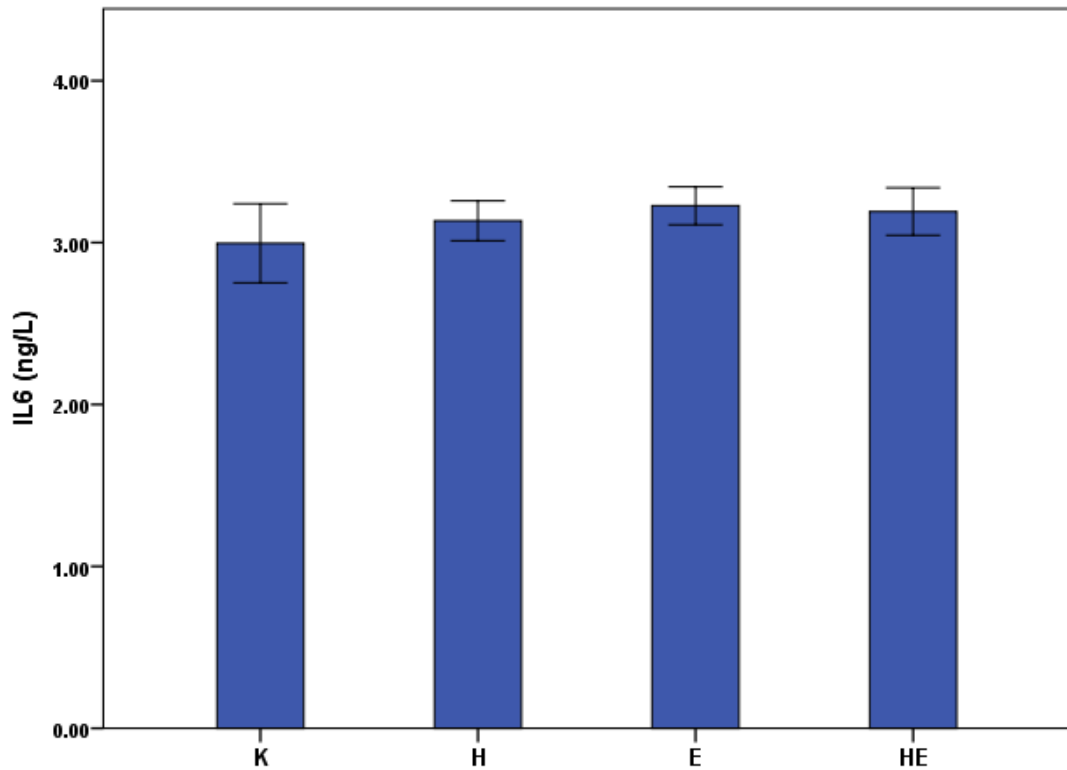
4.9.1. Serum IL-6 Miktarı

Tablo 4.20.: Serum IL-6 (ng/L) miktarı.

GRUPLAR	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
K (n=7)	2,99 $\pm$ 0,24	2,61-3,41
H (n=8)	3,13 $\pm$ 0,12	2,94-3,32
E (n=8)	3,23 $\pm$ 0,12	3,01-3,35
HE (n=7)	3,19 $\pm$ 0,15	3,06-3,48

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu

Gruplar arasında serum IL-6 (ng/L) miktarı ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P= 0,057$) (Tablo 4.20.) (Şekil 4.20.).



Şekil 4.20.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum IL-6 (ng/L) miktarı üzerine etkisi (Ort $\pm$ SS).

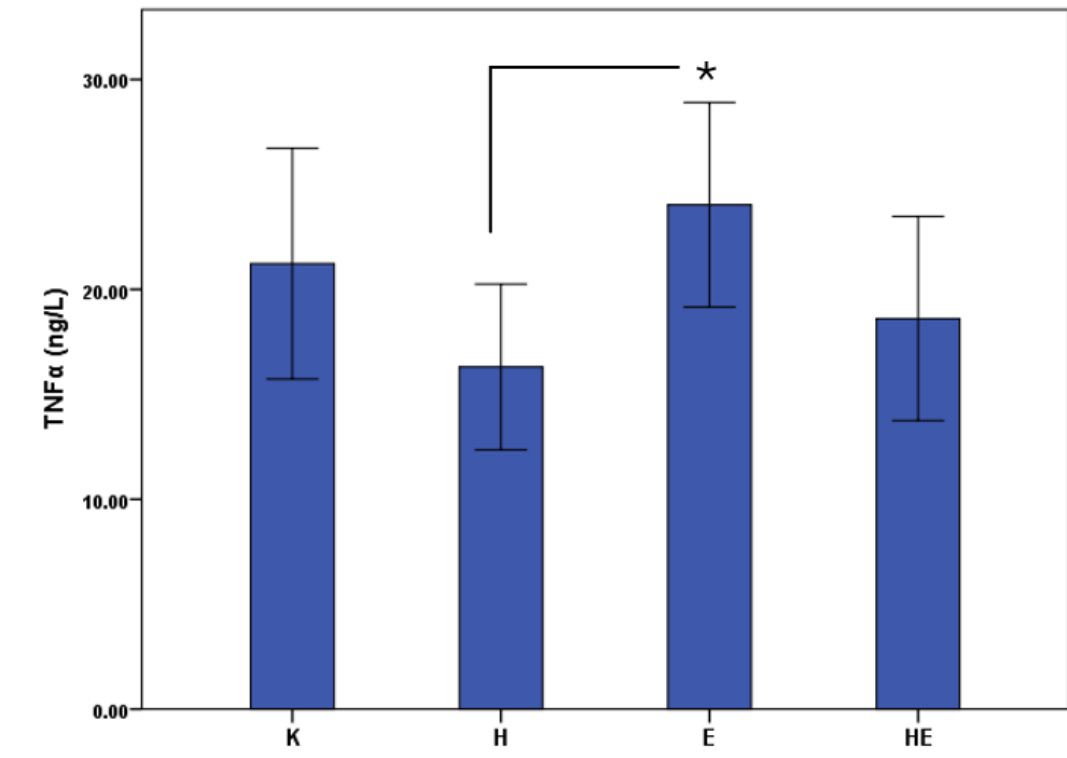
4.9.2. Serum TNF- α Miktarı

Tablo 4.21.: Serum TNF- α (ng/L) miktarı.

GRUPLAR	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
K (n=7)	21,23 $\pm$ 5,50	12,58-29,01
H (n=8)	16,30 $\pm$ 3,95	9,10-22,81
E (n=8)	24,03 $\pm$ 4,87	16,41-31,68
HE (n=7)	18,61 $\pm$ 4,86	12,46-26,08

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu.

Gruplar arasında TNF- α ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır. E grubunda H grubuna kıyasla daha yüksektir ($P=0,022$) (Tablo 4.21.) (Şekil 4.21.).



Şekil 4.21.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum TNF- α (ng/L) miktarı üzerine etkisi, *; ($P<0,05$) (Ort $\pm$ SS).

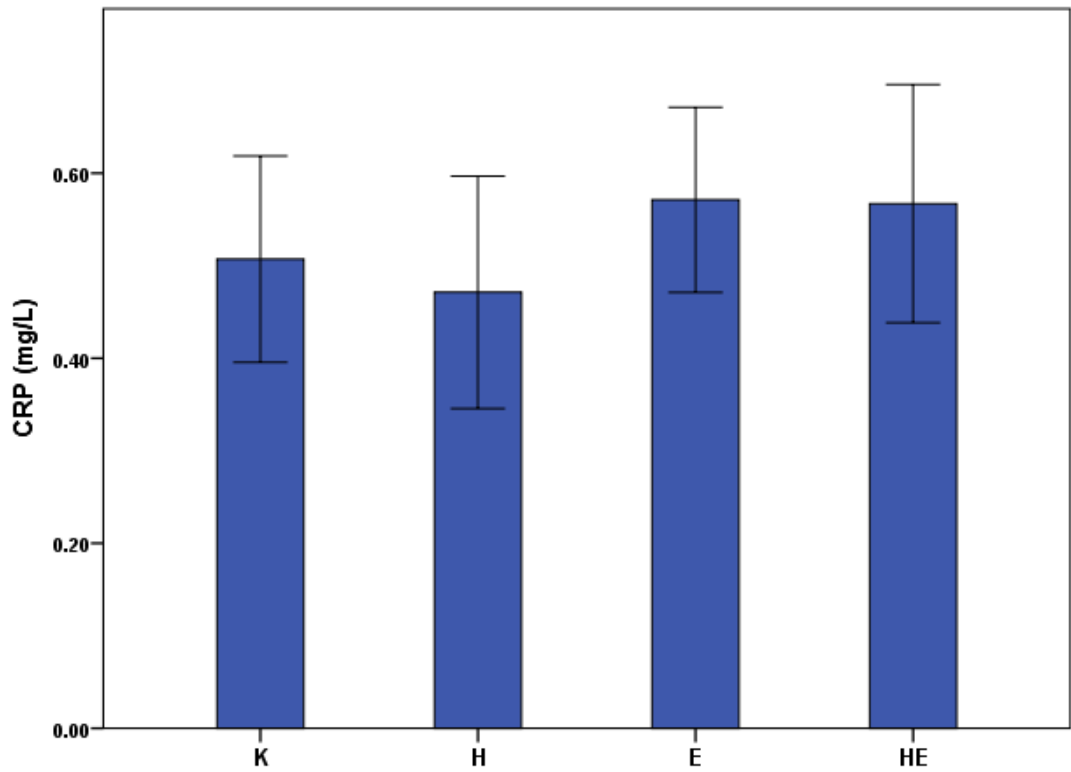
4.9.3. Serum C-Reaktif Protein (CRP) Ölçümü

Tablo 4.22.: Serum C-reaktif protein (CRP) aktivitesi (mg/L).

GRUPLAR	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max
K (n=7)	0,52 $\pm$ 0,11	0,36-0,66
H (n=8)	0,47 $\pm$ 0,13	0,22-0,66
E (n=8)	0,57 $\pm$ 0,10	0,43-0,77
HE (n=7)	0,57 $\pm$ 0,13	0,38-0,77

K: Kontrol grubu, H: Hesperidin grubu, E: Aerobik egzersiz grubu, HE: Hesperidin ve Aerobik egzersiz grubu.

Gruplar arasında serum C-reaktif protein (CRP) ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($P= 0,286$) (Tablo 4.22.) (Şekil 4.22.).



Şekil 4.22.: L-NAME ile oluşturulmuş hipertansif ratlarda hesperidin ve aerobik egzersizin serum C-reaktif protein (CRP) (mg/L) aktivitesi üzerine etkisi (Ort $\pm$ SS).

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon günümüzde ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülen, yüksek kan basıncı ile karakterize, yaşam kalitesini düşüren ve yaşamı tehdit eden bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak ilaç tedavisi ve birkaç yaşam değişikliği ile kontrol altına alınabilmektedir. Bizim bu çalışmayı yapmaktaki amacımız ise kan basıncını düşürücü etkileri literatürde ayrı ayrı gösterilmiş ancak birlikte incelenmemiş olan aerobik egzersiz ile hesperidinin antihipertansif etkilerini ayrı ayrı ve birlikte uygulayıp karşılaştırmaktır. Bu amaçla üç haftalık erkek Sprague dawley cinsi sıçanlara çalışmadan önce 10 gün boyunca intraperitoneal L-NAME enjeksiyonu yaparak hipertansiyon modeli oluşturuldu. Daha sonra üç hafta boyunca ilgili gruplara 0,5 mmol/kg/gün hesperidin ve haftada 5 gün 60 dakikalık seanslar halinde hafif- orta şiddetli koşu programını ayrı ayrı ve birlikte olacak şekilde uygulandı. Birinci, ikinci ve üçüncü haftaların sonunda tail-cuff ile sıçanların sistolik ve diyastolik kan basınçlarını ölçüldü. Ayrıca hesperidinin metabolik belirteçler ve antihipertansif mekanizma üzerine yönelik etkisini incelemek amacıyla kanda lipit profili, kan glukozu seviyesi, antioksidan enzimler süperoksit dismutaz (SOD) ve katalazın plazma aktivitesi (CAT), toplam antioksidan (TAS) ve oksidan kapasite (TOS), kan plazma lipit peroksidasyonu (MDA/TBARS testi) ve inflamatuvar belirteç (TNF α , IL-6, C-reaktif proteini (CRP)) seviyeleri incelendi. Çalışmamızın sonucunda ise aerobik egzersizin kan basıncını düşürmede tek başına hesperidin uygulamasına göre daha etkili olduğunu bununla birlikte hesperidin ile birlikte aerobik egzersiz uygulamasının kan basıncını düşürmede tek başına aerobik egzersiz veya hesperidin uygulamasından daha etkili olduğu sonucuna ulaştık. Böylece hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan aerobik egzersizin etkinliğini hesperidin ile arttırabilmeyi hedefliyoruz.

Hesperidin, diyabetik modellerde kan glukozunu düşürücü ve anti-inflamatuvar; kardiovasküler hastalıklar ve obezite modellerinde dislipidemi, ateroskleroz ve obezite önleyici; hipertansif modellerde antihipertansif ve antioksidan etkiler göstermektedir (47). Yapılan çalışmalar hesperidin takviyesinin serum trigliserid (TG), toplam kolesterol (TC), düşük yoğunluklu kolesterol (LDL), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve sistolik kan basıncını (SBP) azaltmada önemli bir

etkiye sahip olduğunu, buna karşın vücut ağırlığını arttırdığını göstermiştir. Bununla birlikte, yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL), bel çevresi (WC), açlık kan şekeri (FBG), insülin, insülin direnci için homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR), C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), vücut kütle indeksi (VKİ) ve diyastolik kan basıncı (DBP) üzerinde anlamlı bir etki gözlenmemiştir (79). Ayrıca hesperidinin karaciğeri koruyucu etkiler gösterdiği de bilinmektedir. Bu malondialdehit (MDA), AST ve ALT düzeyindeki azalma ile birlikte toplam antioksidan aktivite (TAC), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), karaciğer GPx ve SOD düzeylerinde eş zamanlı artış ile ilişkilidir (80-82).

Aerobik egzersiz hipertansiyon tedavisinde oldukça yaygın kullanılan ve faydalı olduğu bilinen bir egzersiz türüdür. Sıçanlarda hipertansiyon araştırması için en sık kullanılan egzersiz yöntemi ise koşu bandı egzersizidir. Yapılan çalışmalarda orta şiddette bir aerobik egzersiz uygulamasının kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (83). Aerobik egzersizin karaciğer fonksiyonu üzerine etkisine baktığımızda ise aerobik koşu bandı uygulamasının karaciğer dokusunda lipid peroksidasyonunu azaltabileceği ve koruyucu bir etki sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu da düşük malondialdehit (MDA) konsantrasyonu ile ilişkilidir. Ancak oksidatif stres parametreleri ölçüldüğünde (CAT aktivitesi ve SOD aktivitesi) anlamlı bir değişimin olmadığı görülmüştür (84). Bununla birlikte aerobik egzersiz kilo alımını kontrol etmekte, kan glukoz seviyesini düşürmekte ve serum ALT ve AST değerlerini önemli ölçüde azaltmaktadır (85, 86). Yapılan bir çalışmada aerobik egzersizle sıçanların ALT, AST ve MDA miktarı azalmış ancak bu kez SOD aktivitesi önemli ölçüde artmıştır (87). Zaten orta şiddette aerobik aktivitenin oksidatif stres indekslerini iyileştirdiği ve total antioksidan kapasiteyi (TAS) artırdığı bilinmektedir (88). Kandaki yüksek veya anormal lipid ve/veya lipoprotein seviyeleri önemli bir kardiovasküler hastalık risk faktörüdür ve birçok çalışma, aerobik egzersizin serum TG ve LDL-kolesterol (LDL-C) seviyelerini kısmen düşürerek ve HDL-K seviyelerini artırarak kardiovasküler hastalık riskini azalttığı fikrini desteklemektedir (89). Aerobik egzersizin inflamatuvar belirteçler üzerine etkisine baktığımızda ise egzersiz sırasında kastan salındığında anti-inflamatuvar miyokin olarak etki gösteren IL-6'nın salınımını arttırdığını buna karşın TNF- α salınımını baskıladığını görmekteyiz

(90). Ancak yapılan çalışmalarda TNF- α ve CRP ile birlikte IL-6 seviyelerini azalttığı da görülmüştür (91, 92).

5.1. Kan Basıncı Bulgularının Değerlendirilmesi

Daha önce de bahsedildiği gibi hem hesperidinin hem de aerobik egzersizin kan basıncını düşürücü etkileri bilinmektedir. Ancak ikisinin ayrı ayrı ve birlikte etkinliğini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu sebeple her iki uygulama ayrı ayrı ve birlikte uygulanarak karşılaştırıldı.

Çalışmamızda 6. haftanın sonunda H, E ve HE gruplarında sistolik basınç ortalamaları bakımından anlamlı fark tespit edildi. Sonuçta HE grubunda diğer gruplara göre çok daha fazla düşme görüldü. Aerobik egzersiz ise tek başına hesperidin uygulamasına göre sistolik kan basıncını düşürmede daha etkili oldu. Ortalama arteriyal basınçları (OAB) incelediğimizde HE grubunda zamana göre ortalama arteriyal basınç değişimlerinde anlamlı fark tespit edildi. Ayrıca 6. hafta ortalama arteriyal basınçları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptandı. HE grubunda diğer gruplara kıyasla daha düşüktür. Ancak diyastolik basınç ortalamaları bakımından gruplar arası fark anlamlı bulunamadı. Bununla birlikte HE grubunda diğer gruplara kıyasla daha düşüktür. Bu sebeple hesperidinin kan basıncını düşürmede aerobik egzersizin etkinliğini arttırabileceği söylenebilir. Bunu da antioksidan, antiinflamatuvar ve lipid-glikoz metabolizması üzerine olan etkileri ile açıklayabiliriz. Antioksidan etkisi ile oksidatif stresi azaltır, damar duvarlarının zarar görmesini engeller ve nitrik oksit (NO) yıkımını azaltarak vazodilatasyonu destekler. Ayrıca kronik inflamasyon, hipertansiyonla ilişkilidir ve hesperidin TNF- α , IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır böylece damar sertliğini ve direnç artışını engelleyebilir. Hesperidin, dislipidemi ve insülin direncini azaltarak da dolaylı yoldan damar sağlığını korur ve hipertansiyonu engellemeye katkıda bulunabilir (93-96). Hesperidinin diyastolik basınç üzerine etkilerine baktığımızda ise düşürücü etkileri olduğunu gösteren çalışmalar vardır ancak sistolik basınca kıyasla daha az bir düşüş gözlenmiştir. Bununla birlikte anlamlı bir düşüşün görülmediği çalışmalar da vardır (93, 97). Kullandığımız kuyruk manşeti ölçüm yöntemi diyastolik kan basıncının

ölçümü için optimal değildir (34). Bu nedenle etkinin belirginleşmesi için düzenli kullanım ve orta-uzun vadeli takip ile optimal bir ölçüm yöntemi gerektiği öngörülebilir.

5.2. Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi (ALT, AST)

Çalışmamızda gruplar arasında AST ve ALT ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanıldı. AST için bu farklılığın sebebi, HE grubu ile H grubu arasından kaynaklanmaktadır. AST, HE grubunda daha yüksek bulundu. ALT için ise bu farklılığın sebebi; K grubu, E grubu ile; aynı zamanda K grubu ve HE grupları arasından kaynaklanmaktadır. ALT, E grubunda K grubuna göre; HE grubunda ise H grubuna göre daha yüksektir. Böylece hesperidin tek başına AST ve ALT düzeyindeki azalma ile ilişkili iken aerobik egzersiz ile birlikte uygulandığında serum AST ve ALT seviyelerinin anlamlı olarak arttığını görmekteyiz. Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT), esas olarak karaciğerde olsa da aynı zamanda kas dokusunda ve plazmada da yapısal olarak bulunurlar. Ancak vücut dokuları hasar gördüğünde, plazmaya ek olarak salınırlar ve bu da plazmadaki bu enzimlerin seviyelerinde yükselmeye yol açar (98). Biz de bu artışının kaynağının egzersiz sırasında meydana gelen kas hasarından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz (99).

5.3. Serum Glikoz Düzeyinin Değerlendirilmesi

Aerobik egzersiz ve hesperidin, kan glikoz düzeylerini düzenleyen, farklı yollarla glikoz metabolizmasını iyileştirerek hiperglisemi riskini azaltabilen önemli faktörlerdendir. Aerobik egzersizin insülin duyarlılığını arttırdığı, insülin direncini ise azalttığı bilinmektedir (100, 101). Bu TCB1D1 (hücre içi glukoz taşıyımı ve metabolizma ile ilgili önemli bir proteini kodlayan bir gen) 'i devre dışı bırakan, hücre zarına GLUT4 translokasyonunu teşvik eden ve böylece glikoz alımını artıran adenosin monofosfat aktive protein kinaz (AMPK) aktivitesindeki artışlarla ilişkilidir (102, 103). Ayrıca egzersiz sırasında kaslarımız kasıldığında, hücrelerimiz glikozu alabilir ve insülin den bağımsız olarak enerji için kullanabilir. Uzun süre ve düzenli egzersiz ise

hemoglobin A1C'mizi (kan şekeri düzeylerinin uzun vadeli kontrolünü değerlendirmek için kullanılan belirteç) düşürebilir (104). Hesperidin de antioksidan (nükleer faktör- κ B gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu inhibe ederek) ve anti-inflamatuar etkileri ile insülin direncini azaltır (105, 106). Ayrıca α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü olarak işlev görerek glikoz Emilimini yavaşlatır (107). Bunun yanında GLUT4 ekspresyonunu arttırabilir. AMPK enzim aktivasyonu ile de glikoz alımı ve yağ asidi oksidasyonunu uyarabilir (108). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da serum glikoz seviyeleri en düşük E grubunda daha sonra sırayla HE, H ve en yüksek de K grubundadır. Bu da bize literatür ile uyumlu bir sonuç elde ettiğimizi göstermektedir. Sonuçlarımıza göre aerobik egzersiz kan glikozunu düşürmede hesperidinden daha başarılıdır. Ancak bu sonuç yeni çalışmalar ile desteklenmelidir.

5.4. Serum Lipit Profilinin Değerlendirilmesi

Aerobik egzersiz de hesperidin de lipid metabolizmasını iyileştirerek kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir. Aerobik egzersiz, TG'nin kas dokusu tarafından tüketilmesine ve lipoprotein lipazı (LPL) arttırarak daha fazla TG hidrolizine neden olur. Daha az proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9, karaciğerdeki LDL reseptörlerini yıkarak kandaki LDL kolesterol düzeylerini artırır) sentezi ile karaciğer tarafından daha fazla LDL'nin emilmesini ve atılmasını sağlar. Karaciğer X reseptörünün (LXR) up regülasyonu, makrofajda ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A-1 (ABCA1) ekspresyonunu artırır ve ardından ters kolesterol taşıma sürecini destekler, bu da HDL aracılığıyla karaciğere daha fazla kolesterol taşınmasıyla sonuçlanır (109). Hesperidin ise HMG-CoA-Redüktaz enzimi ile etkileşime girerek kolesterol seviyelerini düşürebilir. HMG-CoA redüktazın inhibisyonu mevalonat sentezinin azalması ve böylece kolesterol seviyesinin düşmesi ile sonuçlanır (110). Yapılan bir çalışmada ise hesperidin, diyabetik sıçanlarda iskemik kalp hastalığı modelinde PPAR- γ yolağı ile kardiyoprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu yol üzerinden yağ asidi oksidasyonunu uyarır ve karaciğerdeki lipogenezi baskılar (48). Çalışmamıza baktığımızda ise serum TG ve CHOL seviyeleri bakımından anlamlı bir

farklılık bulunamamıştır ancak HE grubunda TG, E grubunda ise CHOL diğer gruplara kıyasla daha düşük çıkmıştır. Bu da bize aerobik egzersizin kan lipid profilini iyileştirmede hesperidinden daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak yeni çalışmalar ile bu düşüncemiz desteklenmelidir.

5.5. Oksidatif Durum Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

Aerobik egzersiz de hesperidin de antioksidan savunma sistemlerini aktive ederek oksidatif stres düzeylerini azaltarak hücre hasarı önlemeye yardımcı olabilir (111, 112). Bizim beklentimiz ise iki uygulamanın sinerjistik etki göstermesi idi. Aerobik egzersiz düzenli yapıldığında oksidan belirteç düzeylerini azalttığı (MDA) veya antioksidan belirteç düzeylerini arttırdığı (TAC, NO, SOD, CAT, VE GSH / GSG) gösterilmiştir (113). Bununla birlikte PGC-1 α yoluyla mitokondri sayısını artırır böylelikle oksidatif fosforilasyon daha verimli hale gelir ve reaktif oksijen türleri(ROS) üretimi kontrol altına alınır (114, 115). Hesperidin ise fenolik yapısı sayesinde superoksit, hidroksil ve peroksil radikallerini doğrudan nötralize ederek, Nrf2 (nuclear factor erythroid 2–related factor 2) yolunu aktive ederek (antioksidan genlerin ekspresyonunu artar), lipid peroksidasyonunun azaltılması sonucu MDA (malondialdehit) gibi oksidatif hasar ürünlerini azaltarak oksidatif durumu düzenler (111, 116, 117). Biz de çalışmamızda MDA, TAS, TOS, OSİ, SOD ve CAT seviyelerini ölçtük. Değerlendirmemiz sonucunda MDA, TAS, TOS, OSİ, SOD verileri istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemekle beraber CAT ölçümü anlamlı sonuç vermiştir. Bu anlamlılık HE grubunda H grubundan daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Bu da bize hesperidin antioksidan etkinliğinin aerobik egzersize göre daha iyi olduğunu göstermektedir. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmamasına rağmen beklediğimiz gibi MDA en düşük HE grubunda, SOD ise en yüksek HE grubunda görülmüştür. Bu da bize sinerjistik etki ile oksidatif stresi azaltabileceklerini düşündürmektedir (118).

5.6. İnflamatuar Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Aerobik egzersiz ve hesperidin, inflammatuar belirteçler üzerinde olumlu etkiler göstererek kronik inflamasyonu azaltabilir. Her iki faktör de farklı mekanizmalarla

proinflatuar sitokinlerin seviyelerini düşürür ve anti-inflatuar sitokinlerin seviyesini artırır (119, 120). Ancak egzersiz için IL-6 sitokininin durumu farklıdır. Esasen pro-inflatuar bir sitokin olmasına karşın egzersiz ile birlikte kasılan iskelet kasından salınan bir miyokin olarak anti-inflatuar etki gösterir. Egzersiz, kasılan iskelet kasında IL-6 geninin transkripsiyonunu aktive eder, IL-6 proteini kasılan kas liflerinde geçici olarak eksprese edilir ve egzersiz sırasında iskelet kasından dolaşıma salınır. Karaciğerde glukoneogenezi artırır. Bu iskelet kası için enerji substratı sağlar ve iskelet kasında glikoz geri alımı ile yağ asidi oksidasyonu artar. IL-6'nın anti-inflatuar etkisi, TNF- α üzerindeki inhibitör etkisiyle de görülebilir. Böylece kronik egzersiz pro-inflatuar sitokinler, TNF- α , CRP ve IL-1 β 'da bir artışa neden olmasına rağmen, IL-6'nın bu inhibitör etkisi ile genel bir anti-inflatuar etki gösterir (119). Hesperidin ise TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu azaltır (121, 122). Nrf2 ve NF- κ B yolağını modüle eder. Böylece Nrf2'yi aktive ederek antioksidan genlerin ekspresyonunu artırır ve NF- κ B yolunu inhibe ederek inflammatuar yanıtı azaltır (123, 124). Biz de benzer olarak çalışmamızda IL-6, TNF- α ve CRP serum seviyelerini inceledik. Ancak elde ettiğimiz sonuçlarda IL-6 ve CRP seviyeleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkmazken TNF- α seviyeleri anlamlı bulunmuştur. Bu anlamlılık E grubunda H grubuna kıyasla yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Literatüre baktığımızda da aerobik egzersizin TNF- α ve CRP gibi pro-inflatuar sitokinlerin salınımını uyardığı ancak bunun IL-6'nın miyokin etkisi ile baskılandığını görmekteydik. Hesperidinin ise direkt TNF- α gibi pro-inflatuar sitokinlerin ekspresyonunu ve NF- κ B yolunu inhibe ederek inflammatuar yanıtı azaltmaktadır. Biz bu sonucun IL-6'nın TNF- α üzerindeki inhibitör etkisinin yetersiz kalmış olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca serum IL-6 ve CRP seviyeleri ise anlamlı çıkmamış olmalarına rağmen beklediğimiz gibi E grubunda diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan terapötik bir yaklaşım olan aerobik egzersiz ile antihipertansif etkisi bilinen hesperidin takviyesinin antihipertansif etkisini karşılaştırdığımızda birlikte uygulamalarının hipertansiyonu düşürmede beklediğimiz gibi daha etkili olduğu sonucunu elde ettik. Aerobik egzersiz ise kan basıncını düşürmede tek başına hesperidin uygulamasından daha etkiliydi. Bu da bize hesperidin tek başına antihipertansif etkisinin yetersiz olabileceğini ancak aerobik egzersiz tedavisine ek olarak aerobik egzersizin etkinliğini artırabilmek amacıyla kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak bu çalışmada bizim ölçtüğümüz parametrelerle antihipertansif etkinin mekanizması tam olarak aydınlatılamadı. Bu nedenle farklı bir çalışma ile antihipertansif etkisini oluşturabilecek diğer yollar incelenerek mekanizma netleştirilmelidir.

Serumdan yapmış olduğumuz diğer analizlere baktığımızda ise tek başına hesperidin uygulamasının aerobik egzersize kıyasla karaciğer fonksiyonlarını korumada, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltmada daha etkili olabileceğini gördük. Bunun yanında tek başına aerobik egzersiz uygulaması kan glikozunu düşürmede ve kan lipid profilini iyileştirmede hesperidine göre daha başarılıydı. Ancak elde ettiğimiz pek çok veri istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun sebebi deney hayvanlarının, kısıtlama gibi çevresel pek çok etkenden çok çabuk etkileniyor olmaları olabilir. Ayrıca sıçan sayısının azlığının ve sıçanların bireysel özelliklerinin etkisini de göz ardı etmemek gerekir. Bu nedenle sıçan sayısı artırılarak aynı düzenekte deney tekrar edilebilir. Böylece elde ettiğimiz verilerin sağlaması yapılmış ve güvenilirliği artırılmış olur.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız aerobik egzersiz ve hesperidin antihipertansif etkisini karşılaştıran ilk çalışmadır. Hipertansiyon tedavisinde aerobik egzersiz yetersiz kalmakta ve genellikle ilaç tedavisine ek terapötik bir yaklaşım olarak uygulanmaktadır. Ancak hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların pek çok yararı olmasına karşın yan etkileri de azımsanmayacak derecede yaygındır ki hastalar bu yan etkilerden olumsuz etkilenmektedir (125). Ulaştığımız sonuçlara göre hesperidin

aerobik egzersizin antihipertansif etkinliğini arttırabilir. Böylece gelecekte hipertansiyon tedavisinde ilaca gereksinimi azaltabilir ve tedavide aerobik egzersiz ile birlikte kullanımları gündeme gelebilir. Bununla birlikte ülkemizde hem ekonomik kayıplara hem de çevresel sorunlara yol açan önemli bir problem olan ilaç israfının da önüne geilmiş olur (126).



7. KAYNAKLAR

1. Magder S. The meaning of blood pressure. *Critical Care*. 2018;22(1):257.
2. James GD, Gerber LM. Measuring arterial blood pressure in humans: Auscultatory and automatic measurement techniques for human biological field studies. *American Journal of Human Biology*. 2018;30(1):e23063.
3. Magder SA. The highs and lows of blood pressure: toward meaningful clinical targets in patients with shock. *Critical care medicine*. 2014;42(5):1241-51.
4. Ackermann U. Regulation of arterial blood pressure. *Surgery (Oxford)*. 2004;22(5):120a-f.
5. Chopra S, Baby C, Jacob JJ. Neuro-endocrine regulation of blood pressure. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2011;15(Suppl4):S281-S8.
6. Shahoud JS, Sanvictores T, Aeddula NR. Physiology, arterial pressure regulation. 2019. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 28 Aug 2023.
7. Vasquez EC, Meyrelles SdS, Mauad H, Cabral AdM. Neural reflex regulation of arterial pressure in pathophysiological conditions: interplay among the baroreflex, the cardiopulmonary reflexes and the chemoreflex. *Brazilian journal of medical and biological research*. 1997;30:521-32.
8. Treschan TA, Peters J, Warltier DC. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2006;105(3):599-612.
9. Uçar F, Turhan S. Natriüretik peptidler. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2005;62(1):49-54.
10. Renin S. Renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2009;54:1240-1247.
11. Weir MR, Dzau VJ. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *American journal of hypertension*. 1999;12(S9):205S-13S.
12. Tsilosani A, Gao C, Zhang W. Aldosterone-regulated sodium transport and blood pressure. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:770375.
13. Scott JH, Menouar MA, Dunn RJ. Physiology, aldosterone. 2017.
14. Hall JE. Control of blood pressure by the renin-angiotensin-aldosterone system. *Clinical cardiology*. 1991;14(S4):6-21.
15. Granger JP, Alexander BT, Llinas M. Mechanisms of pressure natriuresis. *Current hypertension reports*. 2002;4(2):152-9.
16. Ivy JR, Bailey MA. Pressure natriuresis and the renal control of arterial blood pressure. *The Journal of physiology*. 2014;592(18):3955-67.

17. Htay T, Rosado D, Quest D, Giller J, Haya N, Ream S, et al. Methods of blood pressure measurement to predict hypertension-related cardiovascular morbidity and mortality. *Current Cardiology Reports*. 2022;24(4):439-44.
18. Viera AJ, Shimbo D. Ambulatory blood pressure phenotypes and the risk for hypertension. *Current hypertension reports*. 2014;16:1-6.
19. Elliott WJ. Systemic hypertension. *Current problems in cardiology*. 2007;32(4):201-59.
20. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *The Lancet*. 2021;398(10296):249-61.
21. Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, Camargo LL, Anagnostopoulou A, Arner A, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovascular research*. 2018;114(4):529-39.
22. Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, Maki-Petaja KM, Booth AD, Cockcroft JR, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2007;50(1):228-33.
23. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension: diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2018;115(33-34):557.
24. Badyal D, Lata H, Dadhich A. Animal models of hypertension and effect of drugs. *Indian Journal of pharmacology*. 2003;35(6):349-62.
25. Sarikonda KV, Watson RE, Opara OC, DiPette DJ. Experimental animal models of hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2009;3(3):158-65.
26. Leong X-F, Ng C-Y, Jaarin K. Animal models in cardiovascular research: hypertension and atherosclerosis. *BioMed research international*. 2015;2015(1):528757.
27. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *The Journal of experimental medicine*. 1934;59(3):347-79.
28. Hermann M, Flammer A, Lüscher TF. Nitric oxide in hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2006;8:17-29.
29. Li D-Y, Gao S-J, Sun J, Zhang L-Q, Wu J-Y, Song F-H, et al. Targeting the nitric oxide/cGMP signaling pathway to treat chronic pain. *Neural Regeneration Research*. 2023;18(5):996-1003.
30. Takahashi H, Hara K, Komiyama Y, Masuda M, Murakami T, Nishimura M, et al. Mechanism of hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide in rats. *Hypertension Research*. 1995;18(4):319-24.
31. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. *The Journal of clinical investigation*. 1992;90(1):278-81.

32. Numaguchi K, Egashira K, Takemoto M, Kadokami T, Shimokawa H, Sueishi K, et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis causes coronary microvascular remodeling in rats. *Hypertension*. 1995;26(6):957-62.
33. Bank N, Aynedjian HS, Khan GA. Mechanism of vasoconstriction induced by chronic inhibition of nitric oxide in rats. *Hypertension*. 1994;24(3):322-8.
34. Kapsdorferová V, Grešová S, Švorc P. Measurement of blood pressure in rats: Invasive or noninvasive methods? *Physiol Rep*. 2024;12(17):e70041.
35. Parasuraman S, Raveendran R. Measurement of invasive blood pressure in rats. *Journal of Pharmacology and pharmacotherapeutics*. 2012;3(2):172-7.
36. De Jong W, Birkenhäger W, Reid J. *Experimental and Genetic Models of Hypertension: Handbook of Hypertension*: Elsevier; 2013.
37. Pyrzynska K. Hesperidin: A review on extraction methods, stability and biological activities. *Nutrients*. 2022;14(12):2387.
38. Garg A, Garg S, Zaneveld L, Singla A. Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytotherapy research*. 2001;15(8):655-69.
39. FERRARI IV, & Patrizio, P. . Promising Safety Profile of Hesperidin: A Comprehensive Toxicity Assessment among Investigated Flavonoids. *Preprints.org*. 2023.
40. Elhelaly AE, AlBasher G, Alfarraj S, Almeer R, Bahbah EI, Fouda MM, et al. Protective effects of hesperidin and diosmin against acrylamide-induced liver, kidney, and brain oxidative damage in rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2019;26:35151-62.
41. Ameer B, Weintraub RA, Johnson JV, Yost RA, Rouseff RL. Flavanone absorption after naringin, hesperidin, and citrus administration. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1996;60(1):34-40.
42. Nectoux AM, Abe C, Huang S-W, Ohno N, Tabata J, Miyata Y, et al. Absorption and metabolic behavior of hesperidin (rutinosylated hesperetin) after single oral administration to Sprague-Dawley rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019;67(35):9812-9.
43. Manach C, Morand C, Gil-Izquierdo A, Bouteloup-Demange C, Remesy C. Bioavailability in humans of the flavanones hesperidin and narirutin after the ingestion of two doses of orange juice. *European journal of clinical nutrition*. 2003;57(2):235-42.
44. Roohbakhsh A, Parhiz H, Soltani F, Rezaee R, Iranshahi M. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Life sciences*. 2015;124:64-74.
45. Majumdar S, Srirangam R. Solubility, stability, physicochemical characteristics and in vitro ocular tissue permeability of hesperidin: a natural bioflavonoid. *Pharmaceutical research*. 2009;26:1217-25.

46. Selvaraj P, Pugalendi KV. Efficacy of hesperidin on plasma, heart and liver tissue lipids in rats subjected to isoproterenol-induced cardiotoxicity. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2012;64(5):449-52.
47. Mas-Capdevila A, Teichenne J, Domenech-Coca C, Caimari A, Del Bas JM, Escoté X, et al. Effect of hesperidin on cardiovascular disease risk factors: The role of intestinal microbiota on hesperidin bioavailability. *Nutrients*. 2020;12(5):1488.
48. Agrawal YO, Sharma PK, Shrivastava B, Ojha S, Upadhyay HM, Arya DS, et al. Hesperidin produces cardioprotective activity via PPAR- γ pathway in ischemic heart disease model in diabetic rats. *PloS one*. 2014;9(11):e111212.
49. Varışlı B, Darendelioğlu E, Caglayan C, Kandemir FM, Ayna A, Genç A, et al. Hesperidin attenuates oxidative stress, inflammation, apoptosis, and cardiac dysfunction in sodium fluoride-Induced cardiotoxicity in rats. *Cardiovascular Toxicology*. 2022;22(8):727-35.
50. Maneesai P, Bunbupha S, Potue P, Berkban T, Kukongviriyapan U, Kukongviriyapan V, et al. Hesperidin prevents nitric oxide deficiency-induced cardiovascular remodeling in rats via suppressing TGF- β 1 and MMPs protein expression. *Nutrients*. 2018;10(10):1549.
51. Ikemura M, Sasaki Y, Giddings JC, Yamamoto J. Preventive effects of hesperidin, glucosyl hesperidin and naringin on hypertension and cerebral thrombosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Phytotherapy Research*. 2012;26(9):1272-7.
52. Valls RM, Pedret A, Calderón-Pérez L, Llauredó E, Pla-Pagà L, Companys J, et al. Effects of hesperidin in orange juice on blood and pulse pressures in mildly hypertensive individuals: a randomized controlled trial (Citrus study). *European journal of nutrition*. 2021;60:1277-88.
53. Valls RM, Pedret A, Calderón-Pérez L, Llauredó E, Pla-Pagà L, Companys J, et al. Hesperidin in orange juice improves human endothelial function in subjects with elevated blood pressure and stage 1 hypertension: A randomized, controlled trial (Citrus study). *Journal of functional foods*. 2021;85:104646.
54. Yamamoto M, Suzuki A, Hase T. Short-term effects of glucosyl hesperidin and hesperetin on blood pressure and vascular endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2008;54(1):95-8.
55. Yamamoto M, Suzuki A, Jokura H, Yamamoto N, Hase T. Glucosyl hesperidin prevents endothelial dysfunction and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Nutrition*. 2008;24(5):470-6.
56. Homayouni F, Haidari F, Hedayati M, Zakerkish M, Ahmadi K. Blood pressure lowering and anti-inflammatory effects of hesperidin in type 2 diabetes; a randomized double-blind controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*. 2018;32(6):1073-9.
57. Hashemzaei M, Rezaee R, Nabatzehi M, Tsarouhas K, Nikolouzakakis TK, Lazopoulos G, et al. Anti-hypertensive effect of crocin and hesperidin combination in high-fat diet treated rats. *Experimental and therapeutic medicine*. 2020;19(6):3840-4.

58. Pal S, Radavelli-Bagatini S, Ho S. Potential benefits of exercise on blood pressure and vascular function. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2013;7(6):494-506.
59. Ruivo JA, Alcântara P. Hypertension and exercise. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. 2012;31(2):151-8.
60. Kokkinos PF, Narayan P, Papademetriou V. Exercise as hypertension therapy. *Cardiology clinics*. 2001;19(3):507-16.
61. Patel H, Alkhawam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World journal of cardiology*. 2017;9(2):134.
62. Millstein R. Aerobic exercise. *Encyclopedia of Behavioral Medicine: Springer*; 2020. p. 61-2.
63. You Q, Yu L, Li G, He H, Lv Y. Effects of different intensities and durations of aerobic exercise on vascular endothelial function in middle-aged and elderly people: a meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2022;12:803102.
64. Swain DP, Franklin BA. Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. *The American journal of cardiology*. 2006;97(1):141-7.
65. Esmailiyan M, Amerizadeh A, Vahdat S, Ghodsi M, Doewes RI, Sundram Y. Effect of different types of aerobic exercise on individuals with and without hypertension: An updated systematic review. *Current problems in cardiology*. 2023;48(3):101034.
66. Halliwill JR, Buck TM, Lacewell AN, Romero SA. Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Experimental physiology*. 2013;98(1):7-18.
67. Chen C-Y, Bonham AC. Postexercise hypotension: central mechanisms. *Exercise and sport sciences reviews*. 2010;38(3):122-7.
68. Patil RD, DiCarlo SE, Collins HL. Acute exercise enhances nitric oxide modulation of vascular response to phenylephrine. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1993;265(4):H1184-H8.
69. Monteiro MdF, Sobral Filho DC. Physical exercise and blood pressure control. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2004;10:513-6.
70. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005;46(4):667-75.
71. 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.
72. Sharman JE, La Gerche A, Coombes JS. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *American journal of hypertension*. 2015;28(2):147-58.

73. Kokkinos PF, Papademetriou V. Exercise and hypertension. *Coronary artery disease*. 2000;11(2):99-102.
74. Boutcher YN, Boutcher SH. Exercise intensity and hypertension: what's new? *Journal of human hypertension*. 2017;31(3):157-64.
75. Teles MC, Portes AMO, Coelho BIC, Resende LT, Isoldi MC. Cardiac changes in spontaneously hypertensive rats: Modulation by aerobic exercise. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2023;177:109-24.
76. de Andrade LHS, de Moraes WMAM, Matsuo Junior EH, de Orleans Carvalho de Moura E, Antunes HKM, Montemor J, et al. Aerobic exercise training improves oxidative stress and ubiquitin proteasome system activity in heart of spontaneously hypertensive rats. *Molecular and cellular biochemistry*. 2015;402:193-202.
77. Pagan LU, Damatto RL, Gomes MJ, Lima ARR, Cezar MDM, Damatto FC, et al. Low-intensity aerobic exercise improves cardiac remodelling of adult spontaneously hypertensive rats. *J Cell Mol Med*. 2019;23(9):6504-7.
78. Almeida JA, Motta-Santos D, Petriz BA, Gomes C, Nogueira ME, Pereira RW, et al. High-intensity aerobic training lowers blood pressure and modulates the renal renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(3):233-8.
79. Khorasanian AS, Fateh ST, Gholami F, Rasaei N, Gerami H, Khayyat-zadeh SS, et al. The effects of hesperidin supplementation on cardiovascular risk factors in adults: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*. 2023;10:1177708.
80. Abdelaziz RM, Abdelazem AZ, Hashem KS, Attia YA. Protective effects of hesperidin against MTX-induced hepatotoxicity in male albino rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2020;393:1405-17.
81. Hassan RA, Hozayen WG, Abo Sree HT, Al-Muzafar HM, Amin KA, Ahmed OM. Naringin and hesperidin counteract Diclofenac-induced hepatotoxicity in male Wistar rats via their antioxidant, anti-Inflammatory, and antiapoptotic activities. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021;2021(1):9990091.
82. Yıldızhan K, Bayir MH, Huyut Z, Altındağ F, editors. *Effect of Hesperidin on Lipid Profile, Inflammation and Apoptosis in Experimental Diabetes*. *Doklady Biochemistry and Biophysics*; 2025: Springer.
83. Wang R, Tian H, Guo D, Tian Q, Yao T, Kong X. Impacts of exercise intervention on various diseases in rats. *Journal of Sport and Health Science*. 2020;9(3):211-27.
84. Todorović D, Stojanović M, Mutavdžin Krneta S, Jakovljević Uzelac J, Gopčević K, Medić A, et al. Effects of four-week lasting aerobic treadmill training on hepatic injury biomarkers, oxidative stress parameters, metabolic enzymes activities and histological characteristics in liver tissue of hyperhomocysteinemic rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2024:1-14.

85. Nikroo H, Hosseini SRA, Fathi M, Sardar MA, Khazaei M. The effect of aerobic, resistance, and combined training on PPAR- α , SIRT1 gene expression, and insulin resistance in high-fat diet-induced NAFLD male rats. *Physiology & behavior*. 2020;227:113149.
86. Günbatar N, Huyut Z, Oto G, Bulduk B, Ekin S. The Effect of Moderate Exercise on Liver Function, Lipid Peroxidation and the Lipid Profile in Rats Fed a High-Fat or Standard Diet. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2023;6(3):26-33.
87. Li L, Liu R, Niu M, Zhou T. [Retracted] Effect of Aerobic Exercise on Liver Tissue in Rats with NAFLD. *BioMed Research International*. 2022;2022(1):4165839.
88. Saeidi A. The effect of aerobic training with two types of normal and high cholesterol diet on antioxidant and cardiac oxidative stress in male rats. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences*. 2020;7(1):285-91.
89. Muscella A, Stefàno E, Marsigliante S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;319(1):H76-H88.
90. Metsios GS, Moe RH, Kitas GD. Exercise and inflammation. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2020;34(2):101504.
91. Papagianni G, Panayiotou C, Vardas M, Balaskas N, Antonopoulos C, Tachmatzidis D, et al. The anti-inflammatory effects of aerobic exercise training in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2023;164:156157.
92. Harpham C, Harpham QK, Barker AR. The effect of exercise training programs with aerobic components on C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and self-assessed disease activity in people with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *International journal of rheumatic diseases*. 2022;25(6):635-49.
93. Homayouni F, Haidari F, Hedayati M, Zakerkish M, Ahmadi K. Blood pressure lowering and anti-inflammatory effects of hesperidin in type 2 diabetes; a randomized double-blind controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2018;32(6):1073-9.
94. Maneesai P, Bunbupha S, Potue P, Berkban T, Kukongviriyapan U, Kukongviriyapan V, et al. Hesperidin Prevents Nitric Oxide Deficiency-Induced Cardiovascular Remodeling in Rats via Suppressing TGF- β 1 and MMPs Protein Expression. *Nutrients*. 2018;10(10).
95. Bunbupha S, Apaijit K, Potue P, Maneesai P, Pakdeechote P. Hesperidin inhibits L-NAME-induced vascular and renal alterations in rats by suppressing the renin-angiotensin system, transforming growth factor- β 1, and oxidative stress. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2021;48(3):412-21.
96. Valls RM, Pedret A, Calderón-Pérez L, Llauredó E, Pla-Pagà L, Companys J, et al. Effects of hesperidin in orange juice on blood and pulse pressures in mildly hypertensive individuals: a randomized controlled trial (Citrus study). *Eur J Nutr*. 2021;60(3):1277-88.

97. Pla-Pagà L, Valls RM, Pedret A, Calderón-Pérez L, Llauradó E, Companys J, et al. Effect of the consumption of hesperidin in orange juice on the transcriptomic profile of subjects with elevated blood pressure and stage 1 hypertension: A randomized controlled trial (CITRUS study). *Clinical Nutrition*. 2021;40(12):5812-22.
98. Aja P, Ekpono E, Awoke J, Famurewa A, Izekwe F, Okoro E, et al. Hesperidin ameliorates hepatic dysfunction and dyslipidemia in male Wistar rats exposed to cadmium chloride. *Toxicology reports*. 2020;7:1331-8.
99. Karasiak FC, Guglielmo LGA. Effects of exercise-induced muscle damage in well-trained cyclists' aerobic and anaerobic performances. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2018;32(9):2623-31.
100. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-79.
101. Motahari-Tabari N, Ahmad Shirvani M, Shirzad EAM, Yousefi-Abdolmaleki E, Teimourzadeh M. The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Glob J Health Sci*. 2014;7(1):115-21.
102. Cunha VN, de Paula Lima M, Motta-Santos D, Pesquero JL, de Andrade RV, de Almeida JA, et al. Role of exercise intensity on GLUT4 content, aerobic fitness and fasting plasma glucose in type 2 diabetic mice. *Cell biochemistry and function*. 2015;33(7):435-42.
103. Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2016;2(1):e000143.
104. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2016;39(11):2065.
105. Morshedzadeh N, Ramezani Ahmadi A, Behrouz V, Mir E. A narrative review on the role of hesperidin on metabolic parameters, liver enzymes, and inflammatory markers in nonalcoholic fatty liver disease. *Food Science & Nutrition*. 2023;11(12):7523-33.
106. Tian M, Han Y-B, Zhao C-C, Liu L, Zhang F-L. Hesperidin alleviates insulin resistance by improving HG-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction by restoring miR-149. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2021;13(1):50.
107. Sahnoun M, Trabelsi S, Bejar S. Citrus flavonoids collectively dominate the α -amylase and α -glucosidase inhibitions. *Biologia*. 2017;72(7):764-73.
108. Yan J, Wang C, Jin Y, Meng Q, Liu Q, Liu Z, et al. Catalpol ameliorates hepatic insulin resistance in type 2 diabetes through acting on AMPK/NOX4/PI3K/AKT pathway. *Pharmacological Research*. 2018;130:466-80.
109. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):132.

110. Oktaviani ARD, Aprillia VS, Suhartono E, Komari N. Hesperidin Interaction with HMG-CoA-reductase enzyme in hypercholesterolemia: a study in silico. *Berkala Kedokteran*. 2021;17(2):173-8.
111. Wilmsen PK, Spada DS, Salvador M. Antioxidant activity of the flavonoid hesperidin in chemical and biological systems. *J Agric Food Chem*. 2005;53(12):4757-61.
112. Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem*. 2001;8(7):829-38.
113. Ye Y, Lin H, Wan M, Qiu P, Xia R, He J, et al. The Effects of Aerobic Exercise on Oxidative Stress in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2021;12:701151.
114. Jung S, Kim K. Exercise-induced PGC-1 α transcriptional factors in skeletal muscle. *Integrative medicine research*. 2014;3(4):155-60.
115. Lira VA, Benton CR, Yan Z, Bonen A. PGC-1 α regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010;299(2):E145-E61.
116. Chen M, Gu H, Ye Y, Lin B, Sun L, Deng W, et al. Protective effects of hesperidin against oxidative stress of tert-butyl hydroperoxide in human hepatocytes. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(10):2980-7.
117. Buzdağlı Y, Eyipinar CD, Kacı FN, Tekin A. Effects of hesperidin on anti-inflammatory and antioxidant response in healthy people: a meta-analysis and meta-regression. *Int J Environ Health Res*. 2023;33(12):1390-405.
118. Martínez-Noguera FJ, Marín-Pagán C, Carlos-Vivas J, Alcaraz PE. 8-Week Supplementation of 2S-Hesperidin Modulates Antioxidant and Inflammatory Status after Exercise until Exhaustion in Amateur Cyclists. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3).
119. Docherty S, Harley R, McAuley JJ, Crowe LAN, Pedret C, Kirwan PD, et al. The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: a narrative review. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*. 2022;14(1):5.
120. Lorzadeh E, Ramezani-Jolfaie N, Mohammadi M, Khoshbakht Y, Salehi-Abargouei A. The effect of hesperidin supplementation on inflammatory markers in human adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Chemico-Biological Interactions*. 2019;307:8-15.
121. Xie L, Gu Z, Liu H, Jia B, Wang Y, Cao M, et al. The Anti-Depressive Effects of Hesperidin and the Relative Mechanisms Based on the NLRP3 Inflammatory Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;Volume 11 - 2020.
122. Carballo-Villalobos A, González-Trujano M, Alvarado-Vázquez N, López-Muñoz F. Pro-inflammatory cytokines involvement in the hesperidin antihyperalgesic effects at peripheral and central levels in a neuropathic pain model. *Inflammopharmacology*. 2017;25(2):265-9.

123. Hosawi S. Current Update on Role of Hesperidin in Inflammatory Lung Diseases: Chemistry, Pharmacology, and Drug Delivery Approaches. *Life*. 2023;13(4):937.
124. Parhiz H, Roohbakhsh A, Soltani F, Rezaee R, Iranshahi M. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. *Phytotherapy research*. 2015;29(3):323-31.
125. Alp Ç, Karahan İ, Kalçık M. Antihipertansif ilaçların kullanımı ile ilişkili yan etkiler: Güncel literatürler eşliğinde gözden geçirme. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 2018;9(4):342-7.
126. Yilmaztürk A. Türkiye'de ve dünyada akılcı ilaç kullanımı. *Kastamonu Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*. 2013;2(2):42-9.



8. EKLER

EK-1: Etik Kurul İzni



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : 52338575 – 40

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 28.11.2023 (SALI)
TOPLANTI SAYISI	: 2023/09
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2023/49
KARAR NUMARASI	: 2023/09– 09
ONAY BİTİŞ TARİHİ	: 28.11.2028
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. Ayşen ERDEM
HAYVAN DENEYLERİNDE	: Prof. Dr. Ayşen ERDEM, Prof. Dr. Durmuş
GÖREVLİ ARAŞTIRMACILAR	: DEVECİ, Beyza Nur ŞAHİN
DİĞER YARDIMCI	: -
ARAŞTIRMACILAR	
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve	
SAYISI	: 32 Adet Wistar Kyoto Sıçan (4-8 Haftalık)

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ayşen ERDEM'in araştırma yürütücüsü olduğu 2023/49 kayıt numaralı "*Glukozil Hesperidin ve Aerobik Egzersizin L-NAME ile Oluşturulan Hipertansif Sıçanlarda Antihipertansif Etkisinin İncelenmesi*" isimli çalışına Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Araştırma yürütücüsü en geç, onay bitiş tarihinden sonraki 1 ay içerisinde proje sonuç raporunu Kurulumuza teslim etmekle yükümlüdür.

Prof. Dr. Sema ÇALIŞ
Etik Kurul Başkanı

EK-2: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

Beyza Nur Şahin

ORIJİNALLİK RAPORU

% 10	% 8	% 6	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
2	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
4	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to University of Al-Qadisiyah Öğrenci Ödevi	<%1
7	Submitted to Omer Halisdemir University Öğrenci Ödevi	<%1
8	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
9	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<%1

EK-3: Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Beyza Nur Sahin
 Ödev başlığı: HESPERİDİN VE AEROBİK EGZERSİZİN L-NAME İLE OLUŞTURUL...
 Gönderi Başlığı: Beyza Nur Şahin
 Dosya adı: Turnitin_TEZ_M.docx
 Dosya boyutu: 2.96M
 Sayfa sayısı: 93
 Kelime sayısı: 15,111
 Karakter sayısı: 105,316
 Gönderim Tarihi: 25-Haz-2025 03:00ÖS (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 2705817008



9. ÖZGEÇMİŞ

