

L-NAME ile Hipertansiyon Oluşturulan Sıçanlarda Gallik Asit Enjeksiyonunun Etkisi

Esin şahin

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyoloji Anabilim Dalı

Eylül 2011

The Effect of Gallic Acid on L-NAME Induced Hypertension in Rats

Esin Şahin

MASTER OF SCIENCE THESIS

Department of Biology

September 2011

L-NAME ile Hipertansiyon Oluşturulan Sıçanlarda Gallik Asit Enjeksiyonunun Etkisi

Esin şahin

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca

Biyoloji Anabilim Dalı

Zooloji Bilim Dalında

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Yard.Doç.Dr.Ünal Özelmas

Eylül 2011

ONAY

Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Esin Şahin'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "L-NAME ile Hipertansiyon Oluşturulan Sıçanlarda Gallik Asit Enjeksiyonunun Etkisi" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Ünal ÖZELMAS

Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:

Üye : Prof. Dr. Kubilay UZUNER

Üye : Doç. Dr. Mediha CANBEK

Üye : Doç. Dr. Adnan AYHANCI

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ünal ÖZELMAS

Üye : Yrd. Doç. Dr. A.Pınar ÖZTOPÇU VATAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Nimetullah BURNAK

Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada sıçanlarda, gallik asitin; L-NAME ile deneysel olarak oluşturulan hipertansiyon üzerindeki etkileri araştırıldı.

Çalışmada 60 adet, 10 haftalık *Sprague Dawley* dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar eşit sayıda 6 gruba ayrıldı. Gruplara 4 hafta boyunca her sabah aynı saatlerde enjeksiyonla verilmesi gereken madde uygulandı. Kontrol grubu olan 1.Grupa sadece serum fizyolojik (SF) intraperitoneal (i.p) olarak uygulandı. 2.Grup olan Gallik asit 100 grubuna 100mg/kg Gallik asit (SF’de çözdürülerek) i.p olarak uygulandı. 3.Grup olan Gallik asit 200 grubuna 200mg/kg Gallik asit (SF’de çözdürülerek) i.p. olarak uygulandı. 4.Grup olan L-NAME grubuna 20mg/kg L-NAME i.p. olarak uygulandı. 5.Grupta, 20mg/kg L-NAME ve 100mg/kg Gallik asit dozları aynı sıçana i.p. olarak uygulandı. 6.Grupta, 20mg/kg L-NAME ve 200mg/kg Gallik asit dozları aynı sıçana i.p. olarak uygulandı. Sıçanlar 4. haftanın sonunda sırasıyla 10mg/kg Xylazine HCl (Rhompun) ve 50mg/kg Ketamin HCl (Ketalar) anestezisi altında ameliyat edilerek sistolik basınç (SB), diyastolik basınç (DB), nabız basıncı (PB), kalp hızı(HR), ortalama arter basıncı (MAP) değerleri ölçülerek kaydedildi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. L-NAME ve Gallik asitin birlikte uygulandığı gruplarda SB ve DB değerlerinin önemli ölçüde azaldığı görüldü. Gallik asit grupları ve kontrol grubunda parametrelerde önemli bir değişim gözlenmedi. L-NAME grubu ile diğer gruplar arasında önemli ölçüde bir farklılık görüldü. Çalışmanın sonucu, Gallik asitin 200 mg/kg dozunun; L-NAME ile deneysel olarak hipertansiyon oluşturulan sıçanlarda kan basıncını düşürdüğünü göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Gallik asit, hipertansiyon, L-NAME, sıçan

SUMMARY

The present study aims to investigate that effects of gallic acid on experimental induced hypertension induced with L-NAME in rats.

60 ten-week old female *Sprague Dawley* rats were used in this study, which were categorized into 6 different groups of equal numbers. The substance to be given to the rats by means of an injection were administrated intraperitonally(i.p) around the same time every single day for 4 weeks. Group 1, the Control group(Group1) was given only saline i.p. Group 2, the Gallic acid Group, was given 100mg/kg Gallic acid dissolved in saline i.p. the Group 3, the Gallic acid Group, was given 200mg/kg Gallic acid dissolved in saline i.p. Group 4 L-NAME Group was given 20mg/kg of L-NAME i.p. As for Group 5 it was given both 20mg/kg of L-NAME and 100mg/kg of Gallic acid respectively. As for Group 6 it was given both 20mg/kg of L-NAME and 200mg/kg of Gallic acid respectively. At the end of 4 week, the rats were anesthetised under 10mg/kg Xylasine HCl (Rhompun) and 50mg/kg Ketamin HCl (Ketalar) respectively. Following the sacrifice of the rats, the following values of the rats were measured and evaluated statistically: systolic pressure (SP), diastolic pressure (DP), pulse pressure (PP), heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP). In the groups given L-NAME accompanied by Gallic acid, SP and DP values were observed to have decreased remarkably. No significant change could be determined for the parameters in either Gallic acid or Control Group. There was no statistically significant difference between L-NAME and the other groups in this respect. In conclusion, the present study demonstrated that 200mg/kg of gallic acid combined with L-NAME decreased blood plessure of the rats suffering from experimentally induced hypertension.

Keywords: Gallic acid, hypertension, L-NAME, rat

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans derslerimde ve tez çalışmalarında, bana danışmanlık ederek, beni yönlendiren ve her türlü olanağı sağlayan danışmanım Yard. Doç. Dr.Ünal Öznelmas'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deney çalışmalarında bana her türlü laboratuvar olanağını sağlayan ve bilgisini, yardımlarını esirgemeyen Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Kubilay Uzuner'e, Arş. Gör. Mete Özkurt'a ve Biyoistatistik Anabilim dalı doktora öğrencisi Muzaffer Bilgin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteklerini hissettiğim sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZETv
SUMMARY.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Hipertansiyon.....	2
2.1.1.Sistolik kan basıncı	3
2.1.2. Diyastolik kan basıncı.....	4
2.1.3. Nabız basıncı.....	5
2.1.4. Ortalama arter basıncı.....	5
2.1.5. Kalp hızı.....	5
2.1.6. Hipertansiyonun sınıflandırılması.....	7
2.1.7. Hipertansiyon oluşumunda risk faktörleri.....	8
2.1.8. Hipertansiyonun patofizyolojisi.....	8
2.1.8.1. Kalp debisi.....	8
2.1.8.2. Periferik direnç.....	9
2.1.8.3. Aşırı sempatik aktivite.....	9
2.1.8.4. İnsülin direnci.....	9
2.1.8.5. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi.....	9

İÇİNDEKİLER (devam)

	Sayfa
2.1.8.6. Aşırı sodyum alımı.....	10
2.1.8.7. Genetik.....	10
2.1.8.8. Endotel disfonksiyonu.....	11
2.1.9. Etiyolojisine göre hipertansiyon.....	11
2.1.9.1. Esansiyel (Primer) Hipertansiyon.....	11
2.1.9.2. Sekonder hipertansiyon.....	12
2.1.10. Hipertansiyonun komplikasyonları.....	14
2.1.11. Hipertansiyonun tedavisi.....	15
2.2. Deneysel Hipertansiyon Modelleri.....	15
2.2.1. Spontan Hipertansif Sıçanlar.....	16
2.2.2. Dahl Tuz Hipertansiyon Modeli.....	16
2.2.3. DOCA-Tuz Modeli.....	16
2.2.4. Goldblatt Modeli.....	16
2.2.5. NO Sentezi İnhibisyonu Modeli.....	17
2.3. Nitrik oksit.....	17
2.3.1. L-NAME ile hipertansiyon.....	19
2.4. Gallik asit	20
2.4.1. Gallik asitin kimyasal özellikleri.....	22
3. MATERYAL VE METOD.....	23
3.1. Deney hayvanları.....	23
3.2. Deney grupları.....	23
3.3. Cerrahi işlemler.....	24

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
3.3.1. Femoral arter ve ven kateterizasyonu.....	24
3.4. İstatistiksel değerlendirmeler.....	29
4. SONUÇLAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	44
6.KAYNAKLAR DİZİNİ.....	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Yaş gruplarına ve cinsiyete göre Türkiye’de hipertansiyon.....	3
Şekil 2. 2. Türkiye’de ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı.....	4
Şekil 2.3. Kalp debisi ve arteriyel basıncı düzenleyen etkenler arası ilişki	6
Şekil 2.4. Yetişkinlerde kan basıncı sınıflandırılması	7
Şekil 2.5. Hipertansiyon gelişimindeki temel risk faktörleri.....	8
Şekil 2.6. Renin- anjiotensin sistemi	10
Şekil 2.7. Kan basıncına etki eden faktörlerden bazıları	14
Şekil 2.8. NO sentezi.....	18
Şekil 2.9. N-nitro-L-arginin-metil ester (L-NAME).....	20
Şekil 2.10. Gallik asitin kimyasal yapısı.....	22
Şekil 3.1. Sığanda femoral bölgede doku ve fasiyaların ayrılması... ..	26
Şekil 3.2. Sığanda femoral arter ve venin izolasyonu.....	26
Şekil 3.3. Damarlara kateter yerleştirilmesi.....	27
Şekil 3.4. Damarlarda kateterlerin sabitlenmesi.....	27
Şekil 3.5. Ameliyat sonrası stabilizasyon.....	28
Şekil 3.6. Ameliyatta kullanılan malzeme ve cihazlar.....	28
Şekil 3.7. Ameliyat sonrası parametrelerin ölçümü.....	29

ŞEKİLLER DİZİNİ(Devamı)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 4.1. Sistolik basıncın gruplara göre ortalamaları ve standart hataları.....	31
Şekil 4.2. Diastolik basıncın gruplara göre ortalamaları ve standart hataları.....	32
Şekil 4.3. Pulse basıncının gruplara göre ortalamaları ve standart hataları.....	33
Şekil 4.4. Ortalama arter basıncının (MAP) gruplara göre ortalamaları ve standart hataları.....	34
Şekil 4.5. Kalp hızının (HR) gruplara göre ortalamaları ve standart hataları.....	35
Şekil 4.6. Sistolik basıncın gruplara göre ortalamaları ve standart hataları.....	36
Şekil 4.7. Diastolik basıncın gruplara göre ortalamaları ve standart hataları.....	37
Şekil 4.8. Pulse basıncının gruplara göre ortalamaları ve standart hataları.....	38
Şekil 4.9. Ortalama arter basıncının (MAP) gruplara göre ortalamaları ve standart hatalar.....	39
Şekil 4.10. Kalp hızının (HR) gruplara göre ortalamaları ve standart hataları.....	40
Şekil 4.11. Ağırlığın gruplara göre ortalamaları ve standart hataları.....	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. Esansiyel hipertansiyonun oluşumuna etki eden mekanizmalar.....	11
Çizelge 2.2. Sekonder hipertansiyonun nedenleri.....	13
Çizelge 4.1. Deney gruplarında SB, DB, PB, MAP ve HR ortalama değerleri ve standart hata.....	30
Çizelge 4.2. Deney gruplarında SB, DB, PB, MAP ve HR ortalama değerleri ve standart hata.....	36
Çizelge 4.3. Karaciğer ağırlıkları ortalamaları ve standart hataları.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

Acıklama

n	Denek sayısı
mg/kg	miligram/kilogram
ml	militre (10^{-3} litre)
mg	miligram (10^{-3} gram)
°C	Santigrad derece
rpm	Devir/dakika (Revolution per minute)
std	standart
SF	Serum fizyolojik

Kısaltmalar

Acıklama

NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
L-NAME	N-nitro L-arginin-metil ester
AI	Anjiotensin I
AII	Anjiotensin II
ACE	Anjiotensin Converting Enzim
NEP	Nötral endopeptidaz
mas	Mas reseptörü

1.GİRİŞ VE AMAÇLAR

Hipertansiyon, arteriyel kan basıncının sürekli olarak yüksek olmasıyla görülen önemli ve ciddi bir kardiyovasküler hastalıktır. Dünyada sıklıkla görülen ve kontrol altına alınmadığı takdirde oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle koroner kalp hastalıklarında ölümcül bir risk faktörüdür. Beyinde, kalpte, böbreklerde, gözlerde önemli komplikasyonlar oluşabilir.

Son yıllarda, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinin, doğal antioksidanlar bakımından zengin taze meyve, sebze veya bitkilerin yenmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Doğal bir antioksidan olan gallik asit; başta üzüm ve çay olmak üzere çoğu bitkide bulunmaktadır. Antioksidan, antienflamatuar, antimitojenik, antikanser etkinliği belirlenmiştir (Kim, et al., 2002, Kroes, et al., 1992, Gichner, et al.,1987, Mirvish, et al.,1975, Inoue, et al., 1995). Gallik asitin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi hakkında yeteri kadar çalışma yapılmamış olup, araştırmaya açıktır.

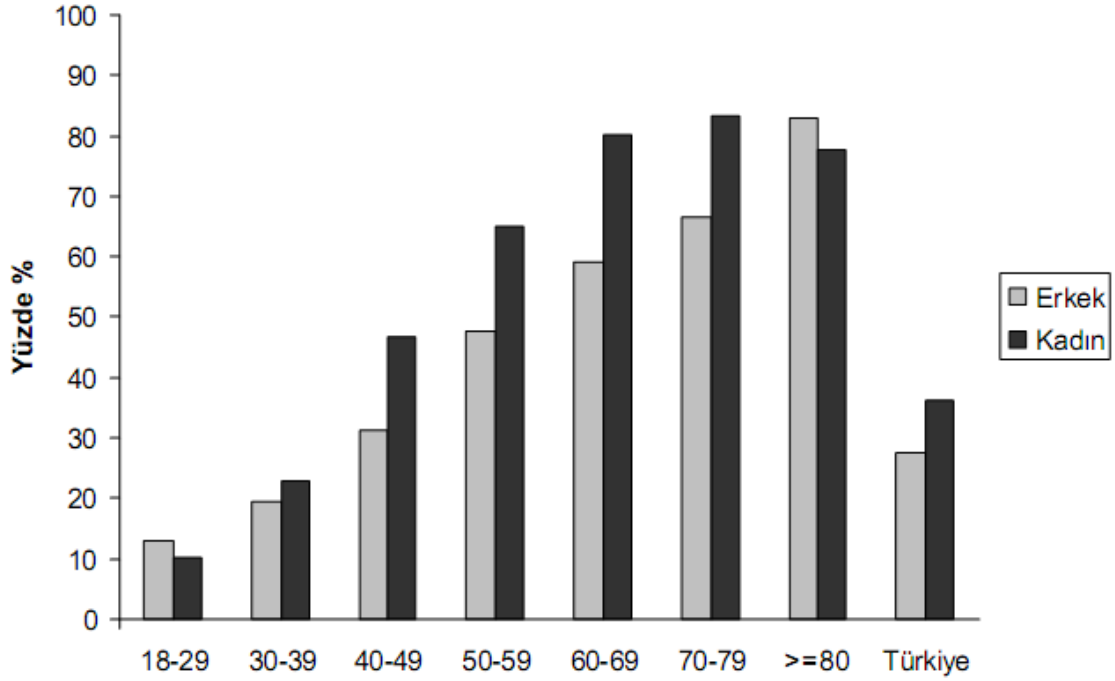
Bu çalışmada non selektif Nitrik Oksit Sentaz (NOS) inhibitörü olan L-NAME (20 mg/kg, i.p.) ile 4 hafta süre ile deneysel hipertansiyon oluşturulan *Sprague-Dawley* dişi sıçanlarda (180-220 g) hipertansiyonun erken döneminden başlanarak uzun süreli gallik asit uygulanmasının, deneysel hipertansiyon üzerine etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon; yaşamı ciddi bir şekilde tehdit eden, kan basıncı ölçümü ile anlaşılan, bazı durumlarda belirti göstermeden ilerleyen, oldukça önemli kronik bir hastalıktır. Hipertansiyon, önlenabilir ölüm nedenleri arasında bir numaralı risk faktörü olarak bildirilmiştir (Kaplan, 1998). Dünyada bir milyar kişiyi etkilediği düşünülmektedir (JNC 7, 2003) ve her yıl 7.6 milyon kişinin ölümüne, 90 milyon kişinin maluliyet haline yol açmaktadır (Lawes et al., 2008). Siyah ırkta kan basıncı, beyaz ırka göre daha yüksektir. Az gelişmiş ülkelerde hipertansiyon prevalansı, gelişmiş ülkelerden daha düşüktür. Hastaların üçte biri hastalığının farkında değildir. Ciddi komplikasyonlar uzun yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bazı durumlarda asemptomatik oluşu, hastalığın geç fark edilmesine sebep olurken sadece kan basıncı ölçümüyle teşhis edilebilir. Kan basıncı kontrol altına alınarak kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar nedeniyle olan ölümler azalmaktadır. Hipertansiyon 40 yaş altı bireylerde az görülürken, 40 yaşın üstünde prevalans yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır. Yaklaşık 50 yaşına kadar prevalans erkeklerde daha yüksek iken daha sonra kadınlarda daha yüksek değerlere ulaşmaktadır. Kadınlarda 50 yaş sonrası hipertansiyon görülme sıklığındaki artış, menapoz ile birlikte östrojen ve progesteron gibi hormonların düzeylerindeki azalma ile ilişkilidir. 65 yaş üzerinde hem sistolik hem diastolik hipertansiyon % 50 nin üzerinde görülmektedir (Sağlam, vd., 2003).

Türk hipertansiyon prevalans çalışmasına göre ülkemizde hipertansiyon prevalansı % 31.8 olarak bulunmuştur. Hipertansiyon prevalansı kadınlarda % 36.1, erkeklerde ise % 27.5 olarak belirlenmiştir. Hipertansiyonu olan bireylerden % 40.7'si kan basıncı yüksekliğinin farkında, ilaç tedavisi alma oranı ise % 31.1, kan basıncı kontrol oranı da % 8.1 olarak bulunmuştur (Altun, vd.,2005).



Şekil 2.1. Yaş gruplarına ve cinsiyete göre Türkiye’de hipertansiyon prevalansı (Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması, 2005)

Yetişkin bir insanın dinlenme halinde ortalama kan basıncı 120/80 mm/Hg ‘dir. Bugün büyük tansiyon (sistolik) için kan basıncının 140 mmHg, küçük tansiyon (diastolik) için kan basıncı 90 mmHg’nin üzerinde bulunması hipertansiyon olarak tanımlanır (Sağlam, vd., 2003).

2.1.1.Sistolik kan basıncı

Sistolik basınç; kalp kasıldığı anda kanın arter çeperine yaptığı basınçtır. Bu sırada basınç en yüksek düzeydedir (Sağlam, vd., 2003). Sistolik basınç yaşla birlikte artar, fakat diyastolik basınç ortalama 50 yaşına kadar artar ve daha sonra düşmeye başlar (Williams, et al., 2008).

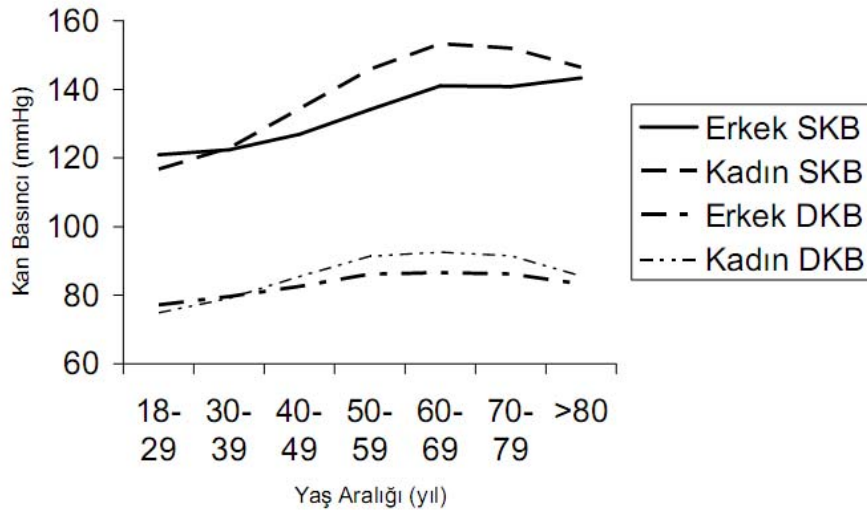
Çayda bulunan polifenollerin kan basıncı üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ileri yaş grubundaki kadınlara günde ortalama 525 ml çay içirilerek sistolik ve diyastolik basınçları ölçülmüştür. Ortalama sistolik basınç 138.1 mmHg, diyastolik basınç 73.5 mmHg olarak ölçülmüştür. Yüksek çay alımı sistolik ve diyastolik kan

basıncını düşürmüştür. 250 ml artan çay alımı sistolik basınçta 2.2 mmHg, diyastolik basınçta 0.9 mmHg azalmaya neden olmuştur (Hogdson et al., 2003). Diyabetik sıçanlarda 100 mg/kg Gallik asit ve 0.5 g/kg *Hibiscus sabdariffa L.*(HS-WE) uygulanması kan basıncını düşürmüştür. Fakat mekanizması yeteri kadar bilinmemektedir (Mantrud, et al., 2010).

2.1.2.Diyastolik kan basıncı

Diastolik basınç ise, bir sonraki kasılmadan önce gevşeme anındaki basınçtır. Burada basınç en düşük düzeye iner (Sağlam, vd., 2003). Kan, diyastol boyunca kalbe akarak atrium ve ventrikülleri doldurur. Ventriküler dolunun yaklaşık % 70'i diyastol sırasında pasif olarak meydana gelir (Barrett et al.,2011).

Kalp kası, kalp hızı yüksek olduğu zaman daha hızlı kasılır ve repolarize olur. Sistolün süresi diyastolün süresinden çok daha sabittir. Kalp hızı arttığında diyastol süresi daha fazla kısalır. Örneğin; diyastol süresi kalp hızı 65 iken 0.62 sn, 200 iken 0.14 sn'dir. Kalp kasının dinlendiği dönem diyastoldür (Barrett, et al.,2011).



Şekil 2.2. Türkiye’de ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı (TKD, 2000)

2.1.3. Nabız basıncı

Sistolde aorta iletilen kan, sadece kanı damarlarda ileri doğru hareket ettirmekle kalmayıp arterler boyunca ilerleyen bir basınç dalgası da oluşturur. Basınç dalgası geçtiği yerin arter duvarlarını genişletir. Bu, nabız olarak hissedilen basınçtır. Nabız aorta sistolik fırlatmanın zirve noktasından 0.1sn sonra bilekteki arterde hissedilir. Nabızın kuvveti nabız basıncı ile belirlenir. Nabız basıncı sistolik ve diastolik kan basıncı arasındaki farktır. Nabız basıncı, ventriküler ejeksiyon örneği, büyük arterlerin esnekliği, yansıyan dalgaların zamanlaması ve kalp hızından etkilenir (Safar, 1994).

İleri yaşlarda aort esnekliği azalır ve arteriyel sertlikte artış oluşur. Arteriyel sertlikte oluşan bu değişim ile sistolik kan basıncında yükseliş, diastolik kan basıncında düşüş olur ve sonuç olarak nabız basıncında belirgin bir artış olur (Franklin et al., 1997). Artmış nabız basıncı değişik hastalık gruplarında kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir. Özellikle hipertansiyon hastalarında artmış nabız basıncı kardiyovasküler mortalite için bir risk faktörüdür (Darne et al., 1999).

2.1.4. Ortalama Arter Basıncı

Ortalama arter basıncı (MAP), diastolik kan basıncına nabız basıncının (sistolik basınç-diastolik basınç) üçte biri eklenerek hesaplanır (Sağlam, vd., 2003).

2.1.5. Kalp hızı

Kalp hızı, sempatik ve parasempatik sistem tarafından belirlenir ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür (Özcan, 2001). 180 atım/dakikaya kadar olan kalp hızlarında venöz dönüş yeterli olduğu süre boyunca dolum yeterlidir. Kalp dakika volümü kalp hızındaki artışla artar (Barrett et al.,2011).

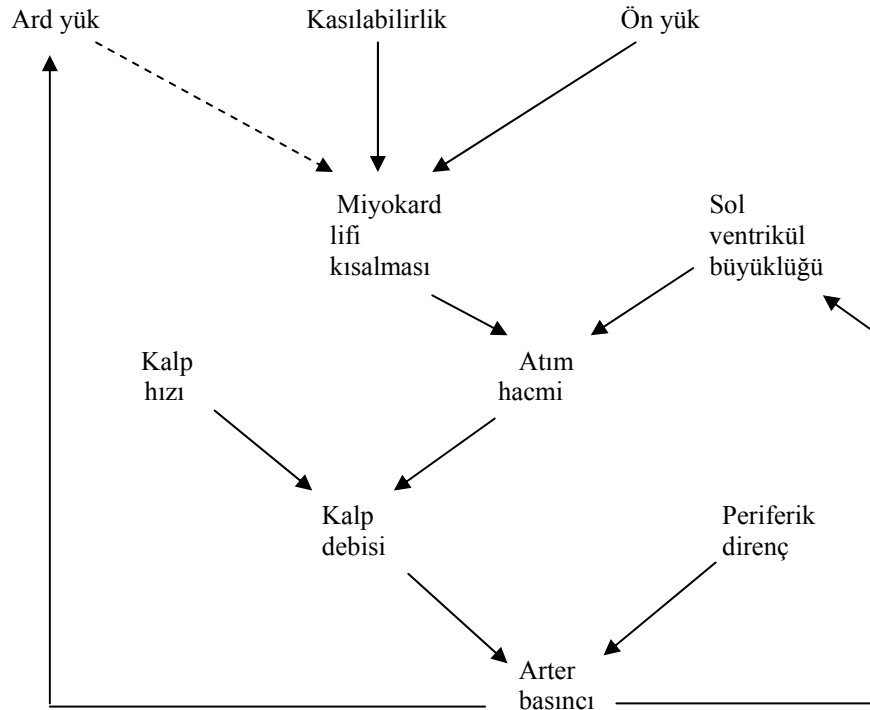
Arteriyel kan basıncını oluşturan faktörler kalp debisi ve sistemik damar direncidir. Kalp debisini, atım hacmi ve kalp hızının çarpımı belirlerken, sistemik damar direncini damar çapı, damar duvarının yapısı ve damar düz kaslarının tonusu gibi faktörler belirler. Atım hacmini ön yük, art yük ve kalbin kasılma gücü etkilerken damar

düz kaslarının tonusunu nörojenik, humoral, miyojenik ve lokal damar faktörleri belirler (Özcan, 2001).

Arteriyel kan basıncını oluşturan faktörler şunlardır;

- $AKB = \text{Kardiyak output} \times \text{Sistemik vasküler direnç}$
- $\text{Kardiyak output (debi)} = \text{Stroke volüm} \times \text{Kalp hızı}$
- Stroke volümü (atım hacmi) belirleyen faktörler
- Preload (kalbin ön yükü)
- Afterload (kalbin ard yükü)
- Kardiyak kasılma (sol ventrikülün kontraksiyon gücü)

Ventriküllerin içeriğini boşaltabilmesi için yenmesi gereken direnç ard yükü belirtmektedir. Diyastol sonundaki miyokardiyal gerilim miktarı ise ön yükü belirtmektedir (Özcan, 2001).



Şekil 2.3. Kalp debisi ve arteriyel basıncı düzenleyen etkenler arası ilişki (düz çizgiler artışı, kesik çizgiler azalmayı belirtir).(Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi'nden uyarlanmıştır)

2.1.6. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

Joint National Committee (JNC) yayınladığı raporlarla kan basıncını sınıflandırmıştır. 2003'te yayınlanan rapora göre 120-139 sistolik ve 80-89 diastolik kan basıncı değerleri prehipertansiyon olarak sınıflandırılırken, 1997'de yayınlanan raporda bu değerler normal olarak kabul edilmiştir. Bu, prehipertansiyon evresinde kan basıncının kontrol altına alınmasının önemini göstermektedir.

Kan Basıncı Sınıflandırması	Sistolik Basıncı mmHg	Diastolik Basıncı mmHg
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 hipertansiyon	>160	>100

Şekil 2.4. Yetişkinlerde kan basıncı sınıflandırılması (JNC7, 2003)

2.1.7. Hipertansiyon Oluşumunda Risk Faktörleri

Hipertansiyon oluşumunda çeşitli risk faktörleri etkili olmaktadır. Genetik, yaş, cinsiyet gibi faktörler değiştirilemeyen; stres, obezite, sigara, alkol, tuz, beslenme alışkanlığı, egzersiz ve yüksek kolesterol değiştirilebilir etkenlerdir (Marlon and Stewart, 2005).

Değiştirilemeyen	Değiştirilebilir
Yaş	Aşırı tuz alımı
Cinsiyet	Fazla kilo ve obezite
İrk	Fiziksel hareketsizlik
	Aşırı alkol alımı
	Diyabet

Şekil 2.5. Hipertansiyon gelişimindeki temel risk faktörleri

2.1.8. Hipertansiyonun Patofizyolojisi

2.1.8.1. Kalp Debisi

Kan akımını sağlamak için gerekli basınç, kalbin pompalanma işlevine (kalp debisi) ve arterin tonusuna (periferik direnç) bağlıdır. Genç ve yüksek kan basıncı olan bazı insanlarda kalp debisinin artmış olması, hipertansiyon gelişiminde rol oynadığını düşündürmüştür (Kaplan, 1998).

2.1.8.2. Periferik Direnç

Periferik direnci etkileyen en önemli faktör damar çapıdır. Damarlardaki media tabakasının kalınlaşmasıyla artan damar duvarı/damar içi çapı oranı, daha büyük bir duvar stresine ve intraluminal basınç artışına neden olur. Ayrıca esansiyel hipertansiyonun erken döneminde daha büyük arterlerde de hipertrofi görülmektedir (Kaplan, 1998).

2.1.8.3. Aşırı Sempatik Aktivite

Sempatik sinir sisteminin uyarılmasıyla kalp hızında artış, periferik vazokonstriksiyon, adrenal korteksten noradrenalin salınımı ve kan basıncında artış gerçekleşmektedir.

Ayrıca artan sempatik sinir sistemi aktivitesi, damar duvarında yapısal değişikliğe neden olur. Bunun sempatik sinir sistemindeki aktivitenin azalmasına rağmen kan basıncının yüksek olmasına neden olduğu düşünülür (Kaplan, 1998).

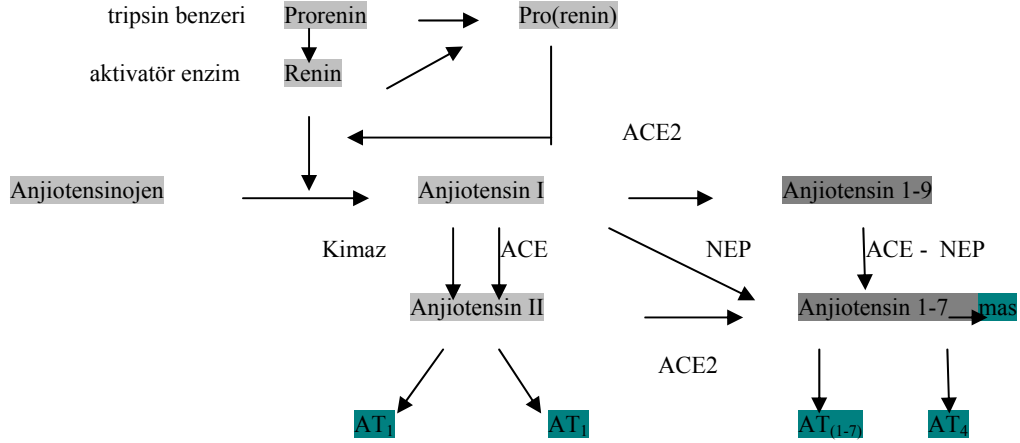
2.1.8.4. İnsülin direnci

İnsülin direnci hipertansiyona bağlı kardiovasküler risk artışında önemli bir etkidir. İnsülinin damar endotelinde hipertrofi, böbrekte sodyum ve suyun geri emilimini arttırmak, hücre içi kalsiyumunu arttırmak gibi etkileri, kan basıncını yüksekte faktörlerdir (Sağlam, vd., 2003).

2.1.8.5. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

Böbrek, dolaşıma aktif renin salar. Renin karaciğerden salgılanan anjiotensinojenin anjiotensin I'e dönüşmesini sağlar. Anjiotensin I anjiotensin dönüştürücü enzim ile anjiotensin II'ye değiştirilir. AT II; böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salgılatan ve çevresel damar direncini arttıran bir damar daraltıcıdır. Kan basıncı yüksek olduğunda renin salınımında baskılanma ve düşük plazma renin düzeyleri beklenir. Fakat çoğu hastada normal ya da yüksek seviyededir.

RAAS'ın aşırı aktivasyonu kardiovasküler morbidite ve mortalite riskini artırır. Bu sistemin bloke edilmesi, kan basıncını düşürür, kalp yetmezliği bulgularını iyileştirir. RAAS renin inhibitörleri (β - blokerler), ACE inhibitörleri, Anjiotensin II reseptör blokerleri ve Aldosteron inhibitörleri tarafından bloke edilebilirler. ACE inhibitörleri ve Angiotensin II reseptör blokerlerinin (ARB'ler) kan basıncını düşürmede etkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (Selçuk, 2002).



Şekil 2.6. Renin- anjiotensin sistemi (J Hypertens 2006'dan uyarlanmıştır)

2.1.8.6. Aşırı Sodyum Alımı

Aşırı sodyum alınması, sıvı hacmini ve ön yükü artırır, kalp debisini yükseltir ve kan basıncı artar. Normal kişilerde kan basıncı yükseldiğinde böbreklerden su ve sodyum atılması artar, sıvı hacmi azalır ve basınç normale döner. Bu durumun bozulması hipertansiyona yol açabilir (Sağlam, vd., 2003).

2.1.8.7. Genetik

Hipertansiyon oluşumunda en önemli faktörlerden biridir. Genetik faktörlerin kan basıncının yükselmesini % 30-60 etkilediği görülmüştür (Sağlam, vd., 2003).

2.1.8.8. Endotel disfonksiyonu

Kan basıncının lokal kontrolünde endotel ve endotelden kaynaklanan vazoaaktif maddeler önemli role sahiptir. Bu maddelerden biri endotelindir. Endotelden salınan ve damar tonusunun belirlenmesinde önemli katkısı olan başka bir ajan da NO'dur. Bazal şartlarda vücuttaki NO üretimi hipertansiyonlu hastalarda bozulmuştur. Bozulmuş NO üretiminin hipertansiyonda ve aterosklerozda rolü olabilir. Kan basıncı yükseldiğinde NO salınımı uyarılmakta, düştüğünde ise NO salınımı baskılanmaktadır (Sağlam, vd., 2003).

2.1.9. Etyolojisine Göre Hipertansiyon

Hipertansiyon etyolojisine göre esansiyel (primer) ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Esansiyel hipertansiyonun nedeni bilinmez, sekonder hipertansiyon ise oluşumu birçok faktöre bağlı olabilen, nedeni bilinen hipertansiyon tipidir (Özcan, 2001).

2.1.9.1. Esansiyel (Primer) Hipertansiyon

Esansiyel (primer) hipertansiyon; nedeni bilinmeyen ve hipertansiyonun % 90-95'ini oluşturan tipidir. Genetik ve çevresel faktörlerin esansiyel hipertansiyonun oluşmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Esansiyel hipertansiyon; sürekli olarak sistolik basıncın 140 mm Hg'nin ve diyastolik basıncın 90 mm Hg'nin üzerinde olmasıyla karakterize edilir (Özcan, 2001).

Çizelge 2.1. Esansiyel hipertansiyonun oluşumuna etki eden mekanizmalar

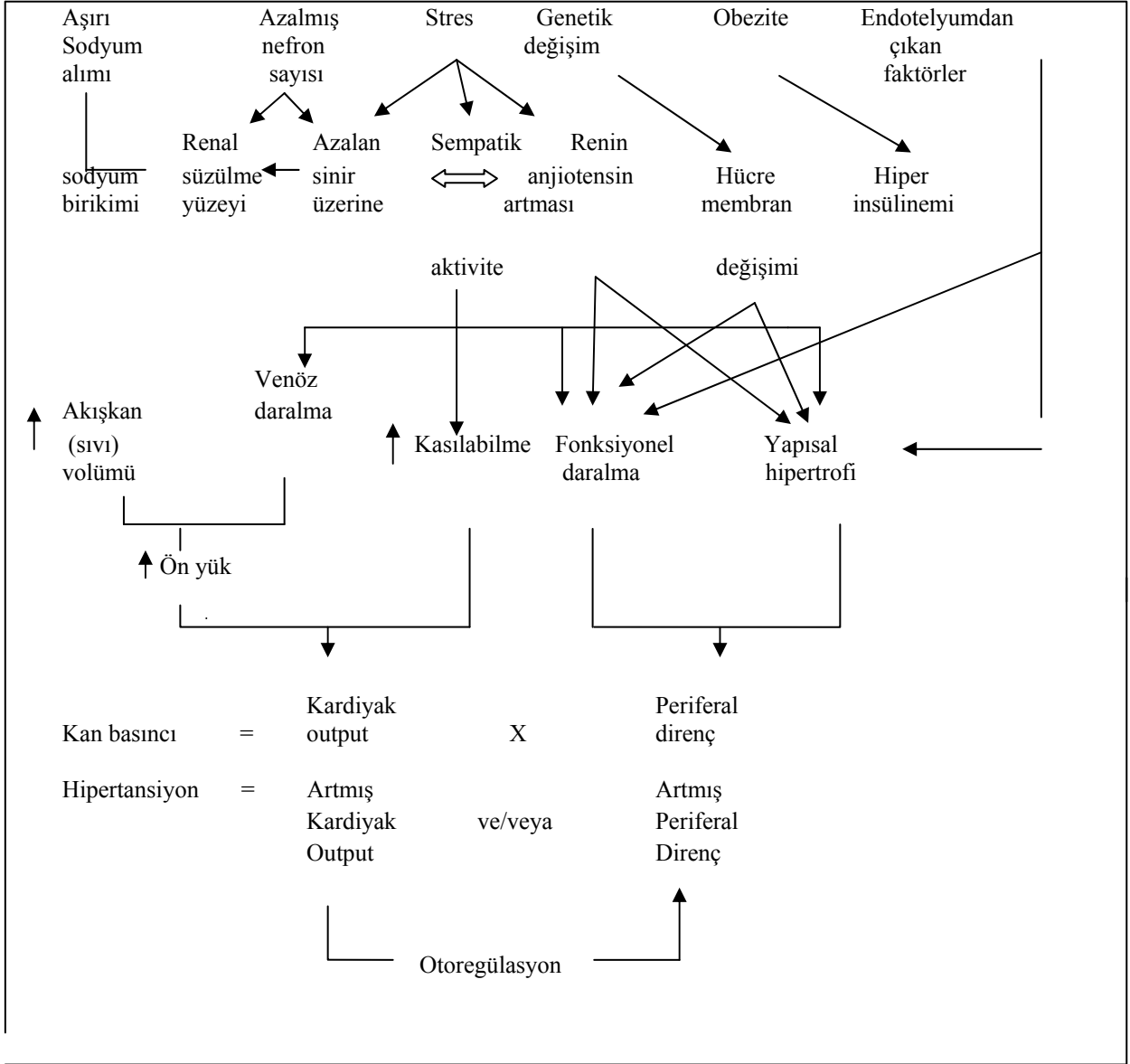
- Hücrel iyon değişimi ve hücre membranındaki değişiklikler
- Sodyum lityum değişimi ve taşınmasındaki anormallikler
- Kalsiyum taşınma bozuklukları
- İnsülin direnci
- Potasyum katyonundaki anormallikler
- Nörojenik faktörler
- Tuz ve vücut sıvı volümünün böbreğe etkisi
- Merkezi sinir sistemi
- Sempatik sinir sistemi
- Nörohumoral faktörler (renin- anjiotensin- aldosteron)
- Lokal vasküler faktörler
- Atrial natriüretik faktör
- Vazopressin (Antidiüretik hormon)
- Sosyal ve psikolojik faktörler

2.1.9.2. Sekonder Hipertansiyon

Sekonder hipertansiyon oluşumuna etki eden faktörlerden en önemlileri renal ve endokrin sistem ile ilgili hastalıklardır. Gebelikte oluşan tansiyon, bazı ilaçların kullanımı, aşırı alkol kullanımı, nikotin kullanımı gibi bazı faktörler, sekonder hipertansiyon oluşumunda etkilidir. Tabloda ayrıntılı olarak nedenleri görölmektedir (Özcan, 2001).

Çizelge 2.2. Sekonder hipertansiyonun nedenleri

Sekonder Hipertansiyon	
1.Renal	2.Endokrin
a.Renal parankimal hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> • Akut ve kronik glomerulonefrit • Kronik pyelonefrit • Polikistik renal hastalık • Konnektif doku hastalıkları • Diyabetik nefropati • Hidronefroz • Perikapsüler hemoraji, üretral obstrüksiyon • Radyasyon nefriti <ul style="list-style-type: none"> - Konjenital adrenal hiperplazi 	a.Akromegali b.Hipotiroidizm c.Hipertiroidizm d.Hashimoto tiroiditi e.Hiperkalsemi f.Adrenal <ul style="list-style-type: none"> #Kortikal <ul style="list-style-type: none"> - Cushing sendromu -Primer aldosteronizm #Medüller
b.Renovasküler(Renal arter darlığı, anevrizma)	
c.Renin salgılayan tümörler (Wilm's tümörü)	
d.Renoprival	
e.Primer sodyum retansiyonu (Liddle, Gordon sendromu)	g.Adrenal dışı kromaffin tümör
h.Karsinoid sendromu	
i.Egzojen hormon kullanımı	
3.Aort koarktasyonu	
4.Gebeliğe bağlı tansiyon	
5.Nörolojik hastalıklar	
a.Intrakraniyel basıncın artması <ul style="list-style-type: none"> • Beyin tümörü • Ensefalit • Respiratuar asidozis • Serebrovasküler aksedan 	
b.Uyku apnesi	7.İntravasküler volümün artması
c.Kuadrupleji	8.Aşırı alkol, nikotin, ilaçlar
d.Akut porfiriya	9.Vazodilatör doku enzimeksikliği
e.Familyal disotonomi	10.Aşırı tuz alımı
f.Kurşun zehirlenmesi	11.Milk- alkali sendromu
g.Guillain –Barre Sendromu	
6.Cerrahiye de içeren akut stres	
a.Psikojenik hiperventilasyon	
b.Hipoglisemi	
c.Yanıklar	
d.Pankreatit	
e.Alkolü bırakma	
f.Sickle cell krizi	
g.Resusitasyon sonrası	
h.Postoperatif-perioperative	



Şekil 2.7. Kan basıncına etki eden faktörlerden bazıları (Journal, Indian Academy of Clinical Medicine 2001'den uyarlanmıştır)

2.1.10. Hipertansiyonun Komplikasyonları

Kan basıncındaki artışın kontrol edilmediği durumlarda kalp, beyin, böbrek ve gözlerde ciddi hasarlara yol açabilmektedir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlara bağlı mortalite riski yüksek olduğundan, yüksek kan basıncı mutlaka tedavi edilmeli ve dengede tutulmalıdır (Cohuet and Struijker-Boudier, 2006).

Kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı, myokard infarktüsü, damar çapında daralma gibi komplikasyonlar, hipertansiyonun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinden bazılarıdır. Geçici iskemik atak, serebral infarktüs, intrakraniyal hemoraji gibi hastalıklar beyinde hasar oluşturabilir. Böbrek de hipertansiyondan en çok etkilenen organlardandır. Böbrek yetmezliği, proteinüri, nefroskleroz ve renal hasar gelişebilir. Kan basıncının yüksek oluşu, retinal arter hastalıkları, glokom gibi hastalıklarla körlüğe sebep olabilir(Cohuet and Struijker-Boudier, 2006).

2.1.11. Hipertansiyonun Tedavisi

Hipertansiyon uygun tedavi ile kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Özellikle hipertansiyonun erken dönemlerinde ya da düşük risk taşıyan kişilerde bazı yaşam tarzı değişiklikleri ilaç kullanmadan kan basıncını kontrol altında tutabilir. Fazla kiloların verilmesi, düzenli egzersiz yapılması, alkol alımının kısıtlanması, sigarayı bırakma, aşırı tuz alımının kısıtlanması, besinlerle yeterli düzeyde potasyum, kalsiyum ve magnezyum alımı, doymuş yağ ve kolesterol alımının azaltılması gibi yaşamsal değişiklikler hipertansiyonun dengelenmesinde önemli bir yer tutar. İlaç tedavisi alan hastalara da bu yaşam tarzı değişiklikleri önerilir (Önder, 2000).

Non-farmakolojik tedaviyle kontrol altına alınamayan hipertansiyon için ilaç tedavisi uygulanır. İlaç tedavisinde tedaviye düşük dozda başlanarak hastanın durumuna göre arttırılmalı, gerekirse farklı ilaç kombinasyonları uygulanmalı, tedavi için yeterli gelmezse kullanılan antihipertansif değiştirilmelidir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaç grupları; diüretikler, beta blokerler, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, alfa blokerler, anjiotensin II reseptör blokerleri (ARB)'dir (Önder, 2000).

2.2. Deneysel Hipertansiyon Modelleri

Hipertansiyonla ilgili yapılan deneysel çalışmalar; henüz açıklanamamış bazı mekanizmaları ve farklı tedavi yöntemlerini araştırmak için oldukça önemli ve gereklidir. Herhangi bir kardiyovasküler hastalık için geliştirilen hayvan modelinin ideal olabilmesi için bazı özellikleri taşıması beklenir. Bunlar; insanda izlenen hastalığa

benzemeli, kronik hastalık çalışmalarına olanak sağlamalı, öngörülebilir ve kontrol edilebilir semptomlar oluşturmalı, ekonomik, teknik ve hayvan etiği açısından kabul edilebilir olmalı, kalple ilgili biyokimyasal ve hemodinamik parametrelerin ölçülebilmesine izin vermelidir (Minareci ve Öğütman, 2011).

2.2.1. Spontan Hipertansif Sıçanlar

Bu model, kan basıncı değerleri normalin üzerinde olan sıçanların birkaç nesil kendi aralarında çiftleştirilmesiyle oluşur. İnsandaki esansiyel hipertansiyona yakın olması ve prehipertansiyondan başlayarak tüm evrelerin haftalar geçtikçe gözlenmesi ile önemli bir modeldir. Spontan hipertansif sıçanların inme eğilimli bir alt türünde ise kan basıncı 5 hafta sonunda 250 mm Hg'a ulaşır. Bu sıçanlarda organ hasarı, inme şeklinde görülmektedir (Doggrell and Brown, 1998).

2.2.2. Dahl Tuz Hipertansiyon Modeli

Dahl ve ark., Sprague-Dawley sıçanlardan tuza duyarlı ve tuza dirençli olmak üzere genetiği farklı iki tür elde etmiştir. Tuza duyarlı sıçanlarda normal tuz alımı bile hipertansiyon oluşumunu uyarmaktadır (Doggrell and Brown, 1998).

2.2.3. DOCA-Tuz Modeli

Nefrektomize sıçanlarda DOCA'nın (deoksikortikosteron asetat) haftalık subkutan enjeksiyonu ile birlikte içme suyuna % 1-2'lik NaCl uygulanmasıyla hipertansiyon oluşturulmuştur (Doggrell and Brown, 1998).

2.2.4. Goldblatt Modeli

Böbrekte oluşturulan bu modelde tek taraflı renal arterin klipsle daraltılması ile kan basıncında 2-4 hafta sonunda yükselme görülmektedir. İnsandaki renovasküler hipertansiyona benzer bir modeldir. Renal arterdeki klipsin çıkarılmasıyla kan basıncı normale dönmektedir. Tek böbreğin çıkarılıp, diğer böbreğin renal arterine klips takılarak daraltılan bir yöntem ve her iki renal arterin daraltıldığı bir yöntem daha uygulanmaktadır (Doggrell and Brown, 1998).

2.2.5. NO Sentazın İnhibisyonu Modeli

NO sentazın kronik inhibisyonu, endotel disfonksiyon gelişimine neden olmakta ve renal sodyum tutulumunda artış görülmektedir. Sıçanlarda farklı dozlarda verilen NOS inhibitörünün hipertansiyona yol açmasının yanında yüksek dozları daha ağır hipertansiyona ve renal hasara yol açmaktadır. Sıçanlarda deneysel olarak hipertansiyon oluşturmak için kullanılan ilk NOS inhibitörü L-NAME' dir. Teknik açıdan kolay ve daha az ölüme yol açması bakımından son yıllarda ilgi çekici bir metod olmuştur. L-NAME deney hayvanlarının içme suyuna eklenerek, oral gavaj yoluyla ya da intraperitoneal (ip) enjeksiyonla uygulanabilir. L-NAME' nin sekiz hafta boyunca 5 mg/kg/gün'lük dozda verilmesiyle sıçanlarda hipertansiyon oluşturulmuştur. L-NAME'nin bir litre içme suyu içinde 60 mg dozunda verilmesiyle birkaç gün içinde sıçanların kan basıncı yükseltmektedir. L-NAME'nin 21 gün süre ile bu şekilde uygulanması “deneysel kronik hipertansiyon modeli” oluşturmaktadır. L-NAME'nin 70 mg/kg/gün'lük dozunun daha ağır bir hipertansiyona neden olduğu görülmüştür (Doggrell and Brown, 1998).

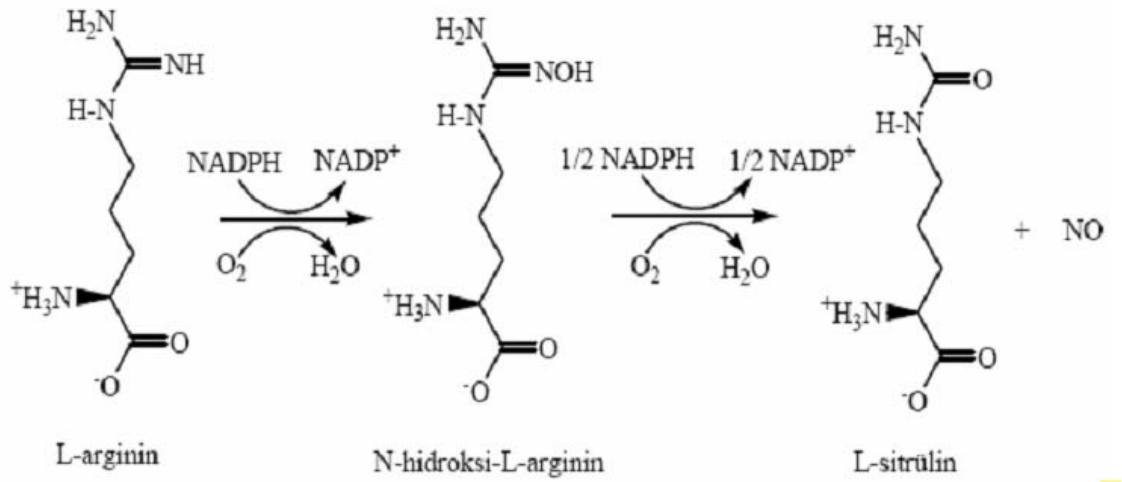
2.3. Nitrik Oksit

1987 yılında damar endotelinden endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) olarak bilinen yapının izole edilmesi sırasında nitrik oksit sentetaz (NOS) keşfedilmiş ve daha sonraki yıllarda EDRF'nin NO olduğu tesbit edilmiştir (Palmer, et al.,1988). NO cGMP'yi (siklik guanin monofosfat) aktive ederek damar düz kaslarında gevşemeye yol açar ve dokulara olan kan akımını artırır. Kronik NOS inhibisyonu total periferik direnci artırarak kan basıncında yükselmeye neden olur (Vallance, et al., 1989).

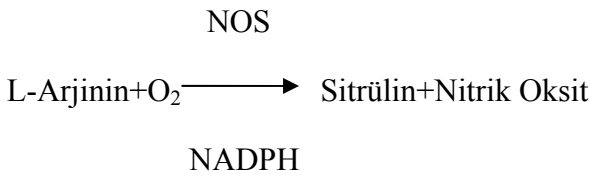
NO damar endotelinden salgılanarak damar tonusunu düzenlemektedir. Asetilkolin, noradrenalin, anjiyotensin II, histamin, serotonin, bradikinin, vazopressin, trombin, endotelin NO salınımını uyarıcı etkenlerden bazılarıdır. (Vallance, et al., 1989).

NO, merkezi sinir sisteminde hafıza oluşumu, denge, uyarı geçişi, koku alma gibi birçok fonksiyonları destekleyen bir nörotransmitter olarak etki etmektedir.

NO'in; vazodilatör, venodilatör, hücre koruyucu, nörotransmitter, mikroorganizma ve tümör hücresi öldürücü özellik gibi etkileri vardır. NO organizmada, L-argininin L-sitrüline dönüşümü sırasında açığa çıkmakta ve bu reaksiyonu nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi gerçekleştirmektedir.



Şekil 2. 9. NO sentezi (Vallance, et al., 1989)



L-Arjinin- Nitrik Oksit yolu (Vallance, et al., 1989)

Tepkimeyi katalizleyen NOS'un üç izoformu bulunmaktadır. Nöronal NOS (nNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) ve endotelial NOS (eNOS).

Fizyolojik durumlarda eNOS tarafından sentezlenen NO, vazodilatasyon, trombositlerin adezyon ve agregasyonunda inhibisyon oluşturmaktadır. Diğer taraftan iNOS tarafından sentezlenen NO, dokulara toksik etkileri olan serbest radikalleri meydana getirmektedir. NO dokularda hem koruyucu hem de yıkıcı etkiler oluşturabilmektedir. Endotelial NOS (eNOS) enziminin inhibisyonu sonucunda sıçanların kan basıncında yükselme ve NO seviyesinde azalma olduğu hakkında görüş birliği vardır (Köse vd., 2010).

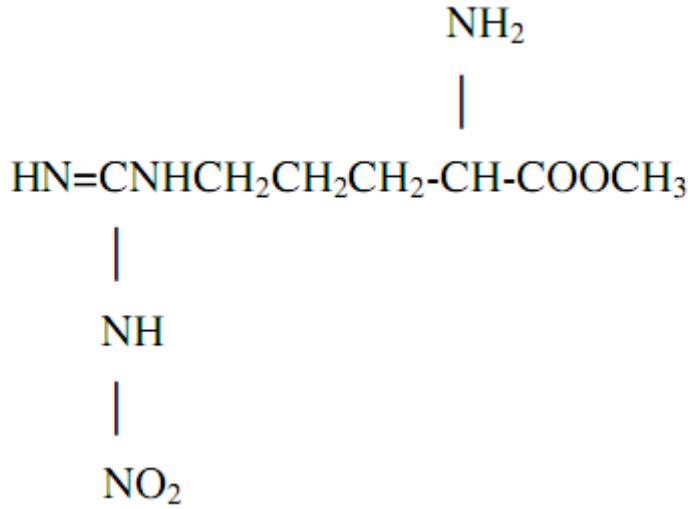
Nitrik oksit sentetaz (NOS) vücudun değişik dokularından izole edilerek kimyasal özellikleri incelenmiştir. NOS'un katalize ettiği biyokimyasal reaksiyon yani L-Arjinin- Nitrik oksit yolu yukarıda gösterilmiştir.

NO sentaz enziminin L-NAME gibi L-arjinin analogları ile en az 4 hafta süreyle inhibe edilmesi sonucunda artan total periferik dirence bağlı olarak kan basıncında yükselme, renal fonksiyonlarda azalma olduğu, zaman ve doza bağlı hipertansiyonun geliştiği görülmüştür (Ribeiro, et al., 1992, Zatz and Baylis, 1998, Török, 2008).

L-NNA, L-NMA, L-NAME, L-CPA, L-NIO diğer l -arjinin analoglarıdır (Türköz ve Özerol, 1997).

2.3.1. L-NAME ile Hipertansiyon

Sıçanlarda hipertansiyon oluşturmak için kullanılan ilk NOS inhibitörü bir L-arginin analogu olan L-NAME' dir (Roberto and Baylis, 1998). NO sentazın kronik inhibisyonu endotel disfonksiyon gelişimine neden olmakta, adrenerjik stimulanlara karşı vasküler yanıtlarda, perivasküler inflamasyonda ve renal sodyum tutulumunda artış görülmektedir. Renin-anjiyotensin sisteminin, endotel kasılma faktörlerinin, arteriyel remodellemenin ve sempatik sinir sisteminin L-NAME ile oluşturulan hipertansiyona katkısı olduğu ileri sürülmektedir.



Şekil 2.10. N-nitro-L-arginin-metil ester (L-NAME)

NO sentaz enziminin L-arginin analogları ile en az 4 hafta süreyle inhibe edilmesi sonucunda kan basıncında önemli bir artış meydana gelmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda NOS inhibisyonu ile oluşturulan hipertansiyon modelinde renal parenkimal hasara, kardiyak ve vasküler hipertrofiye rastlanmıştır (Doggrell and Brown, 1998).

2.4. Gallik Asit

Gallik asit 3,4,5 trihidroksibenzoik asit olarak da bilinen, $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})_3\text{COOH}$ formülüne sahip bir fenolik asittir. Saf gallik asit, renksiz bir kristal organik tozdur. Gallik asit serbest bir molekül olarak oluşur ya da bir tanin molekülünün parçası olur. Gallik asit boya ve mürekkep yapımında da kullanılır. Gallik asit hemen hemen bütün bitkilerde ve çay, üzüm gibi birçok meyvenin içeriğinde ve şarapta bol miktarda bulunmaktadır.

Gallik asitin antifungal ve antiviral etkileri görülmektedir (Zhang, et al., 2008). Gallik asit bir antioksidan olarak rol oynar ve hücreleri oksidatif hasara karşı korumaya yardımcı olur (Strlič, et al., 2002, Yen, et al., 2002). Gallik asit bazı tümör hücrelerine antitümör etki ve sitotoksik aktivite göstermiştir (Nogaki, et al., 1998, Sakaguchi, et al., 1988).

Gallik asitin sağlıklı hücelere zarar vermeden kanser hücelerine karşı sitotoksisite gösterdiği ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda Gallik asitin lösemi hücelerinin (Madlener, et al., 2007), özofagal kanser hücelerinin (Fried, et al., 2007), prostat kanser hücelerinin apoptozunu indüklediği ortaya çıkmıştır (Agarwal, et al., 2006). Ayrıca glioma hücelerinde hücre çoğalmasını önemli ölçüde azalttığı ve akciğer kanser hücelerinin büyümesini engellediği görülmüştür (Lou, et al., 2010, You and Park, 2009). Diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gallik asit 21 günlük periyotta oral yolla verilmiştir. Sıçanların pankreas histopatolojisi incelendiğinde gallik asitin koruyucu etkisi görülmüştür. Biyokimyasal parametrelerde gallik asitin antiglisemik ve antilipid etkileri olduğunu görülmüştür (Punithavathia, et al., 2011).

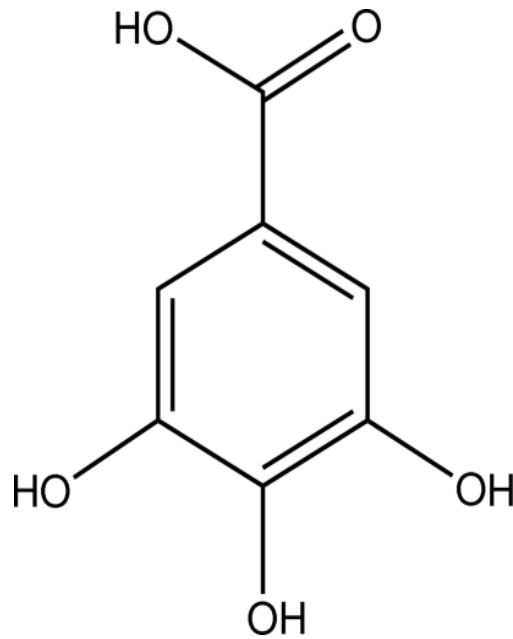
Diğer bir çalışmada sağlığa ve çevreye olumsuz etkileriyle bilinen bir pestisit olan Lindan uygulanan sıçanlarda, karaciğer ve böbrek toksisitesine karşı gallik asitin koruyucu etkileri araştırıldı. Histopatolojik sonuçlara göre gallik asit karaciğer ve böbrekte Lindan'ın yol açtığı oksidatif hasara karşı antioksidan etki göstermiştir (Padma, et al.,2010). Gallik asitin; melanom hüceleriyle yapılan bir çalışmada melanogenesisi engellediği ve cilt üzerinde antioksidan etki gösterdiği belirlendi (Kim, Y.J.,2007). Başka bir çalışmada gallik asitin parasetamol ile indüklenen fare karaciğerine karşı hepatoprotektif etkisi araştırıldı. 900 mg/kg parasetamol ve 100 mg/kg gallik asit enjeksiyonu farelere uygulandı. Karaciğer enzimleri, gallik asitin karaciğeri koruyucu etkisi olduğunu gösterdi (Rasool, et al., 2010).

Gallik asit, reaktif oksijen türlerini (ROS), örneğin, süperoksit anyon, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri süpürücü güçlü bir doğal antioksidan olarak tarif edilmiştir. Bu antioksidan etki, kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalık durumlarında yararlı olabilir. Gallik asit; serbest radikallerin üretimine katılan peroksit ve hidroksi radikallerini süpürerek lipid peroksidasyonunu önleyerek kalbi koruyabilir. Gallik asitin sıçanlarda oksidatif strese karşı isoproterenol ile indüklenen kalbi koruduğu bulunmuştur (Priscilla et al., 2009).

Son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinin, doğal antioksidanlar bakımından zengin taze meyve, sebze veya bitkilerin yenmesi ile ilişkili olduğu anlaşıldı (Zenebe, et al.,2002, Sanchez-Moreno, et al., 1998). Yapılan bir çalışmada

şaraptaki polifenollerin kan basıncını düşürdüğü belirlenmiştir (Diebolt and Bucher, 2001). Çaydaki polifenollerin sıçanlarda kan basıncını düşürüp, inme riskini azalttığı ortaya çıkmıştır (Hara, Y., 1992).

2.4.1. Gallik Asitin Kimyasal Özellikleri



Şekil 2.11. Gallik asitin kimyasal yapısı (Zhao, et al.,2011)

Gallik asitin genel kimyasal ve fiziksel özellikleri;

Formül	$C_6H_2(OH)_3COOH$
Molekül ağırlığı	170.12
Toksisite	Oral rat LD50: 5000 mg/kg
Sinonim	3,4,5-Trihidroksibenzoik asit
Fiziksel hali	Beyaz kristal toz
Kaynama sıcaklığı	251 °C
Suda çözünübilirliği	1.1 (g/100ml)

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı in vivo sistemik araştırmalar laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 151/2010 izni alınarak yapılmıştır.

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada ağırlıkları ortalama 180-220 gr olan 10 haftalık *Sprague-Dawley* ırkı 60 adet dişi sıçan kullanıldı. Deneyde kullanılan ratlar, Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Deneysel Araştırma Merkezi'nden sağlanmıştır. Ratlar standart ışık (12 saat gün ışığı-12 saat karanlık) ve ısıda (25 °C) standart sıçan yemi ve eşme suyu ile 4 hafta süreyle beslendiler. Sıçanlar gruplarına göre ayrı kafeslerde tutuldular. Kafesleri sık sık temizlenerek, içme suları her gün tazelendi.

3.2. Deney Grupları

n alışma olarak 400 mg/kg gallik asit dozu sıçanlar üzerinde denendi.

Rastgele seçilen sıçanlar 4 grup altında toplandı;

1. Grup (Kontrol Grubu: n=10) : ip (intraperitoneal) olarak Serum Fizyolojik (SF) verildi.

2.Grup (L-NAME Grubu: n=10) : 20 mg/kg/ml L-NAME (i.p.) verildi.

3. Grup (Gallik Asit Grubu: n=10) : ip olarak 400 mg/kg Gallik Asit verildi.

4.Grup (L-NAME+Gallik Asit Grubu: n=10): 20 mg/kg/ml L-NAME ve 400 mg/kg Gallik Asit , %0.9 NaCl içinde ozdrlerek.

Deneyde rastgele seçilen sıçanlar 6 grup altında toplandı;

1. Grup (Kontrol Grubu: n=10) : ip (intraperitoneal) olarak Serum Fizyolojik (SF) verildi.

2.Grup (L-NAME Grubu: n=10) : 20 mg/kg/ml L-NAME (i.p.) verildi.

3.Grup (Gallik Asit Grubu: n=10) : ip olarak 100 mg/kg Gallik Asit verildi.

4.Grup (Gallik Asit Grubu : n=10) : ip olarak 200 mg/kg Gallik Asit verildi.

5.Grup (L-NAME+Gallik Asit Grubu: n=10):20 mg/kg/ml L-NAME ve 100 mg/kg Gallik Asit , %0.9 NaCl içinde çözdürülerek.

6.grup (L-NAME+Gallik Asit Grubu: n=10): 20mg/kg/ml L-NAME ve 200 mg/kg Gallik Asit ,%0.9 NaCl içinde çözdürülerek.

Sıçanlara 4 hafta boyunca her sabah (10.00-12.00)aynı saatler arasında i.p.enjeksiyonla grubuna uyan madde verildi. Enjeksiyon uygulamadan önce bölge betadin solusyonu ile dezenfekte edildi. Aseptik şartlar altında çalışıldı. Kontrol grubuna maddelerle aynı oranda serum fizyolojik verildi. Ameliyat süreleri düşünülerek enjeksiyonlara birer gün arayla başlandı.

3.3. Cerrahi İşlemler

Dört haftalık enjeksiyon sonucunda verilen maddelerin sıçanlarda hipertansiyon üzerindeki olası etkilerini incelemek amacıyla femoral arter ve ven kateterizasyonu yapılarak kardiyovasküler parametreler ölçüldü. Ameliyat öncesinde; deney hayvanları intraperitoneal olarak 10 mg/kg Xylazine HCl (Rhompun) ve 50 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar) ile anestezi edildi. Deney hayvanları, vücut sıcaklığını $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de korumak amacıyla rektal problu otomatik kontrollü ısıtıcılı yüzeyde sırtüstü durumda sabitlenerek deney boyunca sabit tutuldu. Anestezi seviyesi ve spontan, düzenli solunum kontrolü yapıldıktan sonra sol femoral cerrahi alanı betadin solusyon ile dezenfekte edildi. Daha

sonra femoral arter ve femoral ven heparinli (100 U/ml) SF le doldurulmuş PE50 tip kateter ile kateterize edildi. Femoral arter kateteri bir basınç transdüseri aracılığı ile direkt kan basıncını bilgisayara kayıt etmek için kullanıldı. (Biopac MP 100 Data Acquisition System). Bu kayıtlardan arter sistolik basıncı (SB), diyastolik basınç (DB), nabız basıncı (PB), ortalama arter basıncı (MAP) ve kalp hızı (HR) hesaplamaları yapıldı. Deney hayvanlarına ekstrasellüler sıvı hacmini korumak amacıyla deney boyunca 25 U/dk hızla SF infüzyonu bir infüzyon pompası aracılığıyla yapıldı. 15 dakika stabilizasyon periyodundan sonra kardiyovasküler parametreler bir 15 dakika kadar daha takip edilerek kayıtlar alındı ve deney sonlandırıldı. Kayıtların alınından sonra deney hayvanı aşırı doz ketaminle (1ml) ötenazi edildi.

3.3.1. Femoral Arter ve Ven Kateterizasyonu

Sıçanda cerrahi işlemin yapılacağı bölge betadin solusyonuyla dezenfekte edildi. Makas abdomene paralel tutularak deride bir kesi yapıldı. Deri altı doku ve fasiyalar künt disseksiyon ile ayrıldı. Siyatik sinir korunarak damarlar ayrı ayrı izole edildi. İpler damarların proksimal ve distal kısımlarının altından geçirildi ve gevşek düğümler atıldı. İpler eğri uçlu klemp ile asıldı. Gerilen damarın ön kısmına ipler arasına küçük bir kesi atıldı. Kateter kesi içine yerleştirildi ve yavaşça ilerletildi. Gevşek ipler sıkıca bağlandı. Böylece kateter damar içinde sabitlendi.



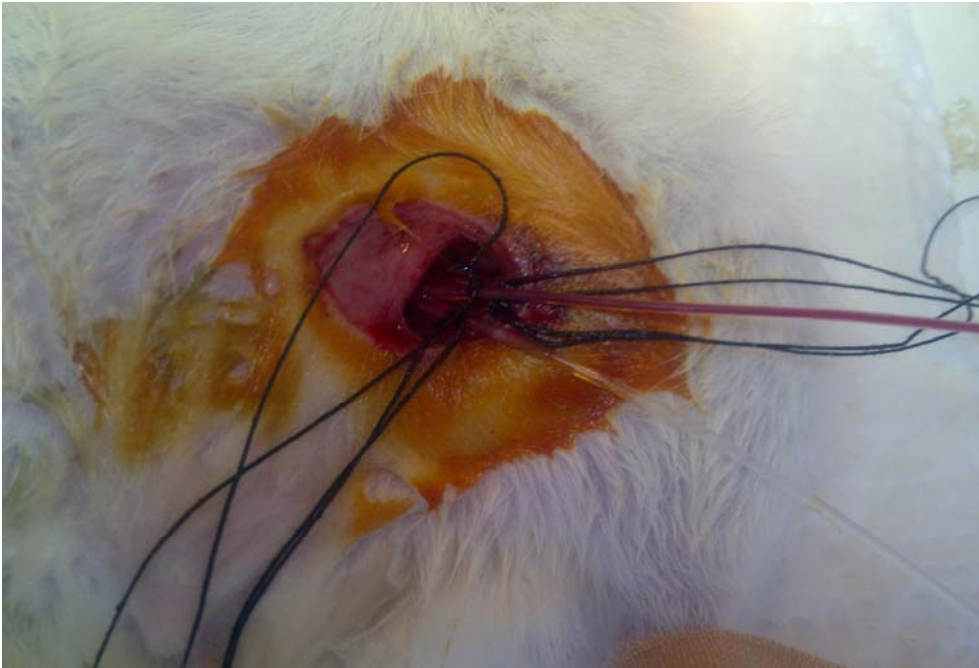
Şekil 3.1. Sıçanda femoral bölgede doku ve fasiyaların ayrılması



Şekil 3.2. Sıçanda femoral arter ve venin izolasyonu



Şekil 3.3. Damarlara kateter yerleştirilmesi



Şekil 3.4. Damarlarda kateterlerin sabitlenmesi



Şekil 3.5. Ameliyat sonrası stabilizasyon



Şekil 3.6. Ameliyatta kullanılan malzeme ve cihazlar



Şekil 3.7. Ameliyat sonrası parametrelerin ölçümü

3.4. İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmamızın sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde “SPSS 12 for Windows” paket program ile “One Way Anova-Tukey” testi kullanıldı. Tüm istatistik uygulamalar sonucunda sayısal değer (p) olarak ortaya çıkan deney grupları arasındaki farklar, $p < 0.05$ olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

4. SONUÇLAR

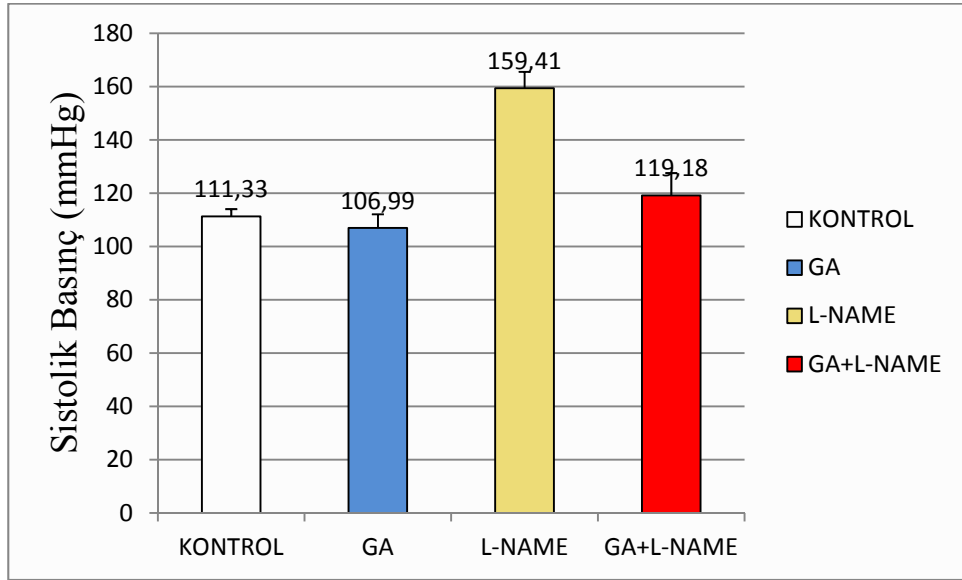
Grupların sistolik basınç, diyastolik basınç, nabız basıncı, ortalama arter basıncı, kalp hızı değerleri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Çizelge 4.1. Deney gruplarında SB, DB, PB, MAP ve HR ortalama değerleri ve standart hata

Gruplar	SB(mmHg) $\bar{X} \pm SE$	DB(mmHg) $\bar{X} \pm SE$	PB(mmHg) $\bar{X} \pm SE$	MAP(mmHg) $\bar{X} \pm SE$	HR(vuru/dk) $\bar{X} \pm SE$
Kontrol	111.33±2.69	78.59±3.06	32.73±0.84	91.78±3.15	262.50±12.36
L-name	159.41 ±6.11	112.20±6.31	47.22±1.43	130.10±6.15	230.00±11.34
Gallik asit 400	106.99±5.09	78.51±4.69	28.48±2.24	90.68±4.97	240.00±12.13
GA+L-name	119.18±8.35	88.64±5.07	30.55±3.59	101.65±6.04	214.29±10.00

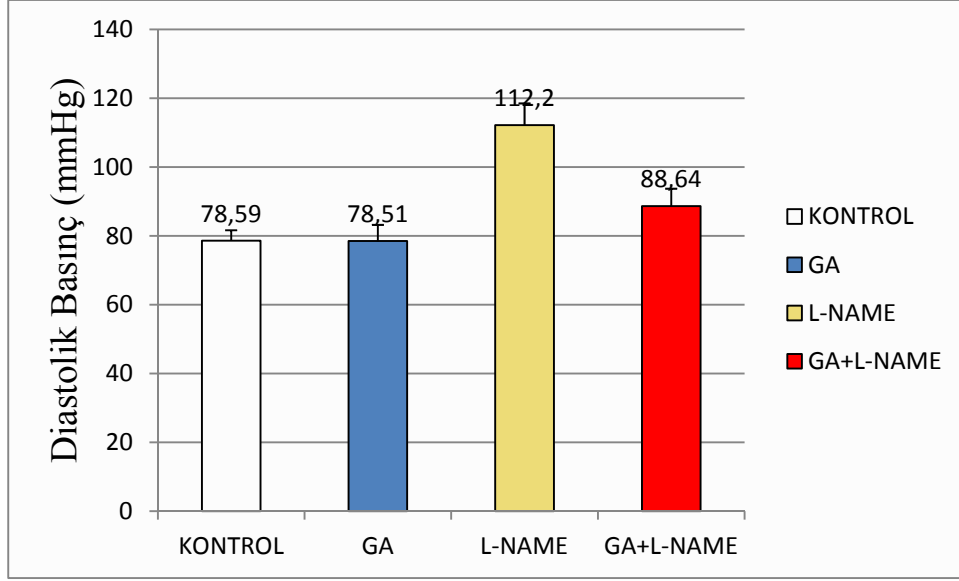
Ön çalışmada 400 mg/kg/ml gallik asit dozu sistolik basınç, diyastolik basınç, pulse basıncı, ortalama arter basıncı değerlerini anlamlı düzeyde düşürmüştür. ($p < 0.05$)

Ön çalışmamızda istatistiksel analizler sonucunda L-NAME ile hipertansiyonun başarılı bir şekilde oluştuğu görülmüştür. L-NAME grubunda sistolik basınç, diastolik basınç, nabız basıncı ve ortalama arter basıncı (MAP) değerlerinin diğer gruplara göre anlamlı bir farkla yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. L-NAME ile birlikte gallik asit uygulanan grupta ise bu değerlerin kontrol ve gallik asit gruplarına yakın olduğu gözlenmiştir. Bu durum gallik asitin L-NAME 'nin yükselttiği kan basıncı değerlerini düşürdüğünü göstermektedir.



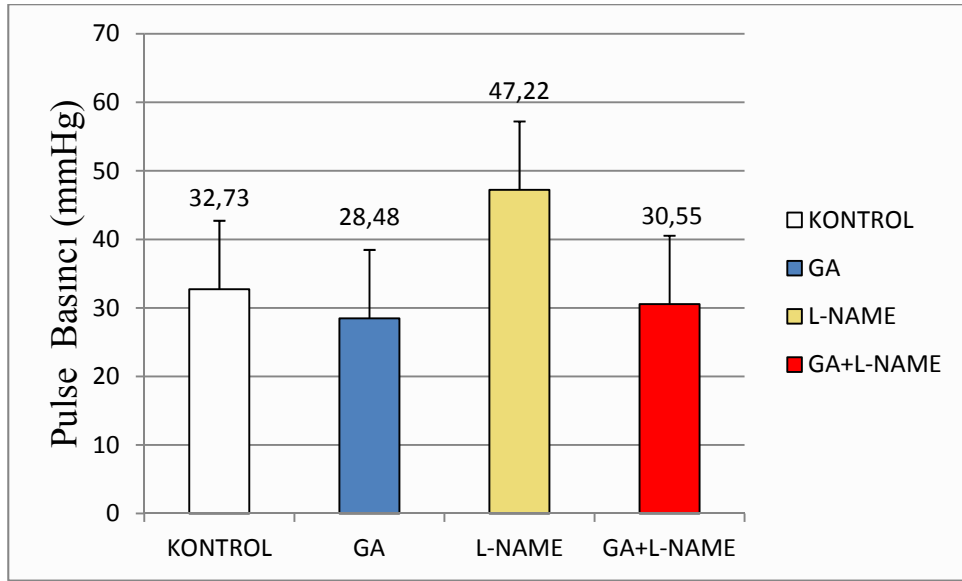
Şekil 4.1. Sistolik basıncın gruplara göre ortalamaları ve standart hataları

Ön çalışmamızda hipertansiyon oluşturulması için L-NAME uygulanan ratlarda; sistolik basıncın yükselerek istatistiksel analizlere göre 159.41 ortalama ile başarılı olarak oluşturulduğu görüldü. Kontrol grubunda olması gerektiği gibi sistolik kan basıncı 111.33 olarak normal değerlerde görüldü. Yalnızca gallik asitin kullanıldığı deney grubunda 106,99 olarak değeri ölçülen sistolik basınç, kontrol grubuyla anlamlı bir fark oluşturmadı. ($p > 0.05$ ^{ns}) 400 mg/kg/ml gallik asit ve L-NAME'nin birlikte uygulandığı grupta ise sistolik basınç 119,18 olarak gözlemlendi. Bu; L-NAME'nin yükselttiği sistolik basıncı Gallik asitin düşürerek dengelediğini gösterdi. ($p < 0.05$)



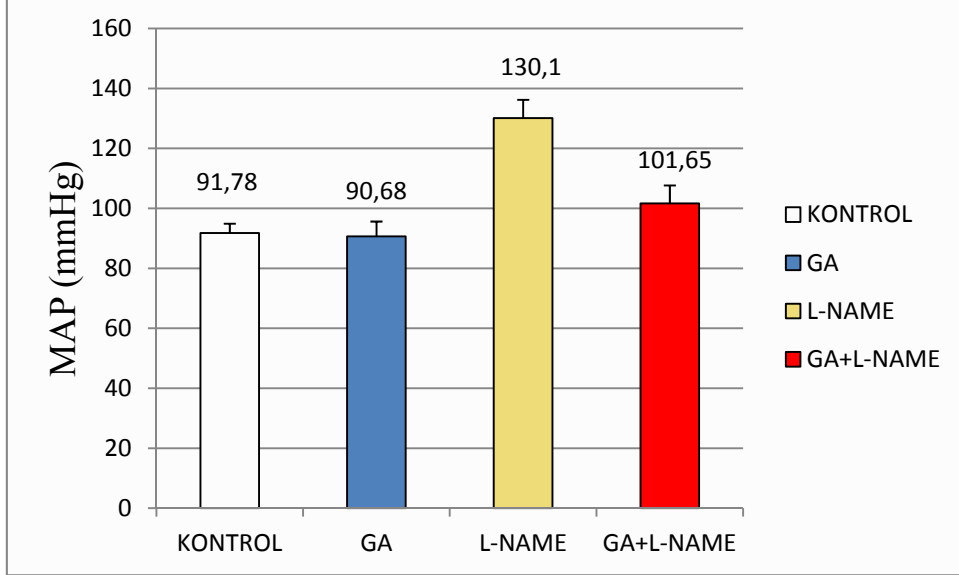
Şekil 4.2. Diastolik basıncın gruplara göre ortalamaları ve standart hataları

Yaptığımız ön çalışmada; kontrol grubunda diastolik basıncın 78,59 olarak ölçüldüğü, gallik asit uygulanan grubun ise 78,51 ortalaması ile bu iki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. ($p > 0.05^{ns}$) L-NAME ile hipertansiyon oluşturduğumuz grup 112,2 değeri ile kontrol ve gallik asit gruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuştur. ($p < 0.05$) L-NAME ve 400 mg/kg/ml gallik asit verilen deney grubu diastolik basıncın 88,64 olarak ölçülmesi ile diğer gruplarla anlamlı bir fark oluşturmuştur.



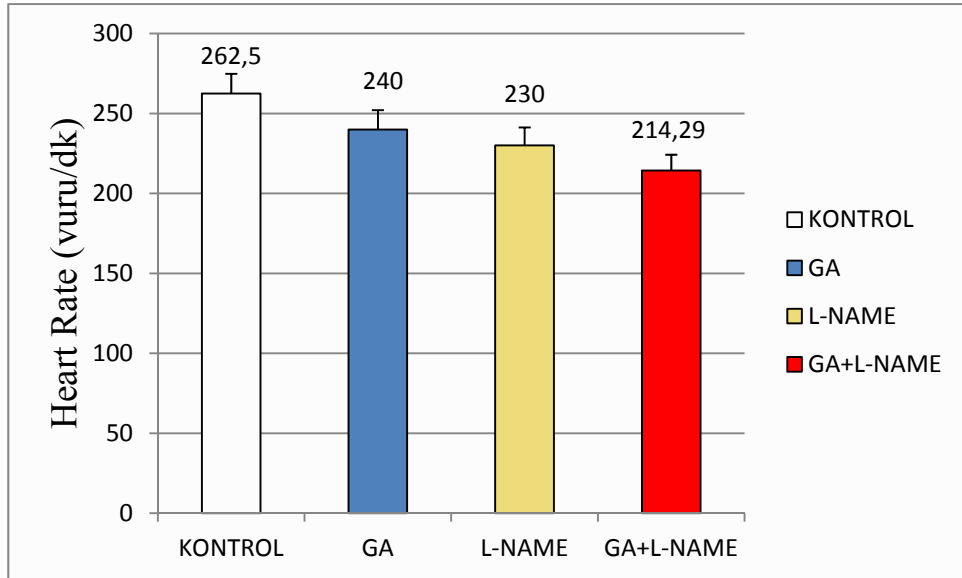
Şekil 4.3. Pulse basıncının gruplara göre ortalamaları ve standart hataları

Ön çalışmada nabız basıncı gallik asit grubunda 28,48 olarak ölçülüp en düşük değerler bu grupta gözlenmiştir. Gallik asit grubuyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmayan kontrol grubunda nabız basıncı 32,73 olarak hesaplanmıştır. L-NAME ile 47,22 değerine yükselen nabız basıncı diğer gruplarla anlamlı bir fark oluşturmuştur. Çalışmamızda 30,55 ortalama ile gallik asit ve L-NAME grubu; sadece L-NAME verilen gruba anlamlı bir fark göstererek nabız basıncını düşürmüştür. ($p < 0.05$)



Şekil 4.4. Ortalama arter basıncının (MAP) gruplara göre ortalamaları ve standart hatalar

MAP ölçümlerinde ise; kontrol grubu ile L-NAME grubu arasında çok ileri düzeyde bir fark görüldü. ($p < 0.001^{***}$) L-NAME grubu ile gallik asit grubu arasında çok ileri düzeyde bir fark oluştu. ($p < 0.001^{***}$) Kontrol grubu ile gallik asit grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı. ($p > 0.05^{ns}$) Gallik asit ve L-NAME'nin birlikte uygulandığı grupla sadece Gallik asitin uygulandığı grup arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı. ($p > 0.05^{ns}$) L-NAME grubu ile gallik asit + L-NAME grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. ($p < 0.05$) Kontrol grubu ile L-NAME ve gallik asit grubu karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.



Şekil 4.5. Kalp hızının (HR) gruplara göre ortalamaları ve standart hataları

Deneyde kalp hızı (HR) değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; çıkan sonuçlar kontrol, Gallik asit, L-NAME, L-NAME+Gallik asit grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığı gösterdi. ($p>0.05$)

Çizelge 4.2. Deney gruplarında SB, DB, PB, MAP, HR ve ağırlık ortalama değerleri ve standart hata

	SB(mmHg) $\bar{X} \pm SE$	DB(mmHg) $\bar{X} \pm SE$	PB(mmHg) $\bar{X} \pm SE$	MAP(mmHg) $\bar{X} \pm SE$	HR(vuru/dk) $\bar{X} \pm SE$	Ağırlık(gr) $\bar{X} \pm SE$
Kontrol	103,98±2,71	73,69±1,9	30,29±2,05	85,45±2,07	236,66±7,81	274,77±8,26
Gallik asit 100	104,03±4,04	70,08±3,34	33,95±2,7	82,9±3,4	266,66±9,27	263,55±7,49
Gallik asit 200	101,94±3,91	72,56±3,54	29,37±3,82	83,47±3,58	240±13,88	262,87±9,45
L-NAME	152,83±4,19	113,11±4,68	39,71±2,7	129,5±4,49	235±9,21	233,66±9,69
Gallik asit 100+L-NAME	114±4,3	78,77±3,96	35,34±2,13	92,16±4,01	231,42±14,21	272,85±12,21
Gallik asit 200+L-NAME	105,96±4,96	72,83±3,6	33,13±2,19	84,72±4,1	240±13,41	279,5±10,89

($p < 0.01^{**}$) Sistolik basınçta gruplar arasında önemli düzeyde fark vardır.

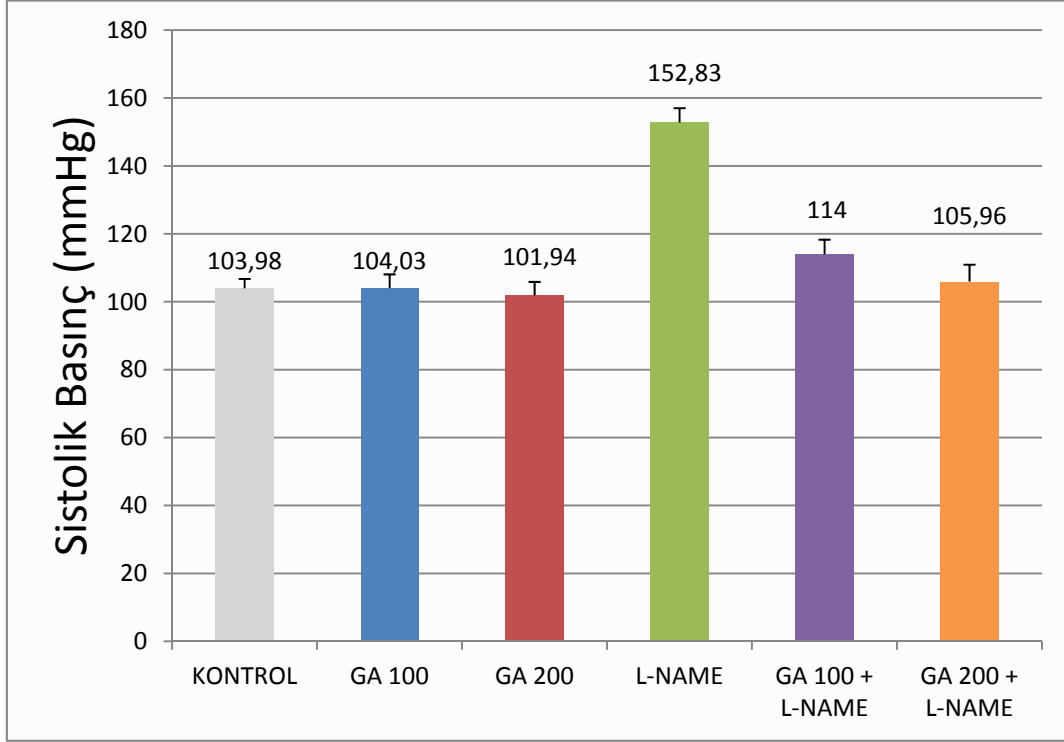
($p < 0.001^{***}$) Diyastolik basınçta gruplar arasında çok önemli düzeyde fark vardır.

($p > 0.05^{ns}$) Nabız basıncında gruplar arasında önemli düzeyde fark yoktur.

($p < 0.001^{***}$) Ortalama arter basıncında gruplara arası çok önemli düzeyde fark vardır.

($p > 0.05^{ns}$) Kalp hızında gruplar arasında fark yoktur.

($p > 0.05^{ns}$) Ağırlık bakımından gruplar arasında fark yoktur.

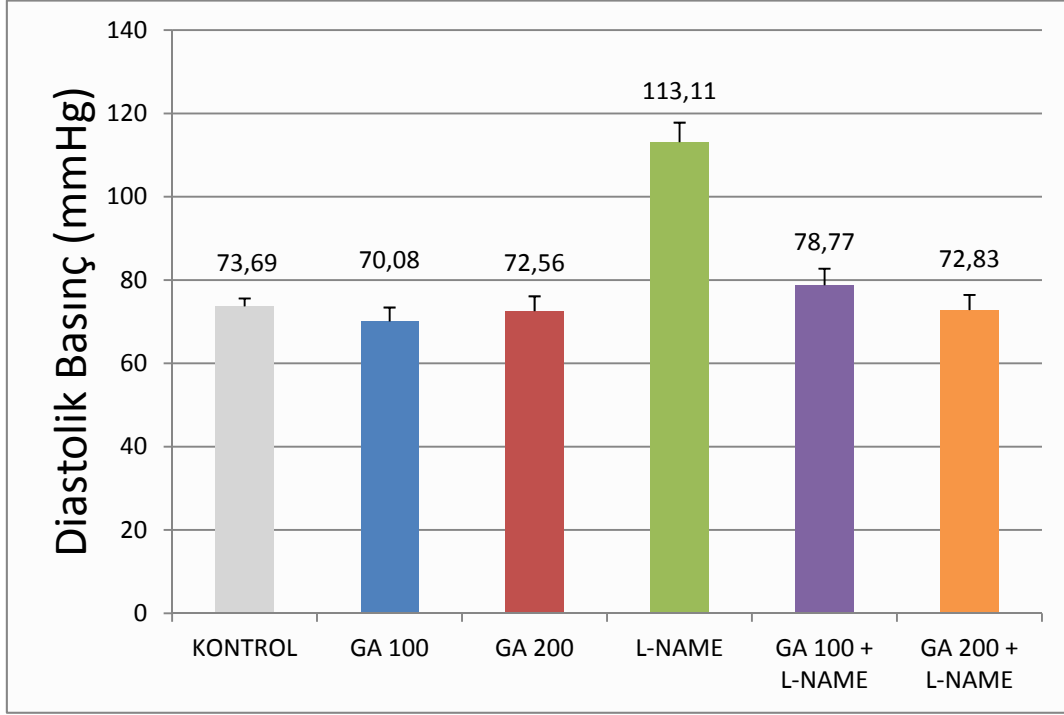


Şekil 4.6. Sistolik basıncın gruplara göre ortalamaları ve standart hataları

20mg/kg/ml L-NAME 'nin 4 haftalık intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonu sıçanlarda sistolik tansiyonu istatistiksel olarak % 31,9 oranında artırmıştır.

4 haftalık 100mg/kg/ml gallik asitin L-NAME ile enjeksiyonu sistolik tansiyonu % 25,4 oranında düşürmüştü; fakat 200mg/kg/ml gallik asitin L-NAME ile enjeksiyonu hipertansiyonu % 30,6 oranında azaltmıştır.

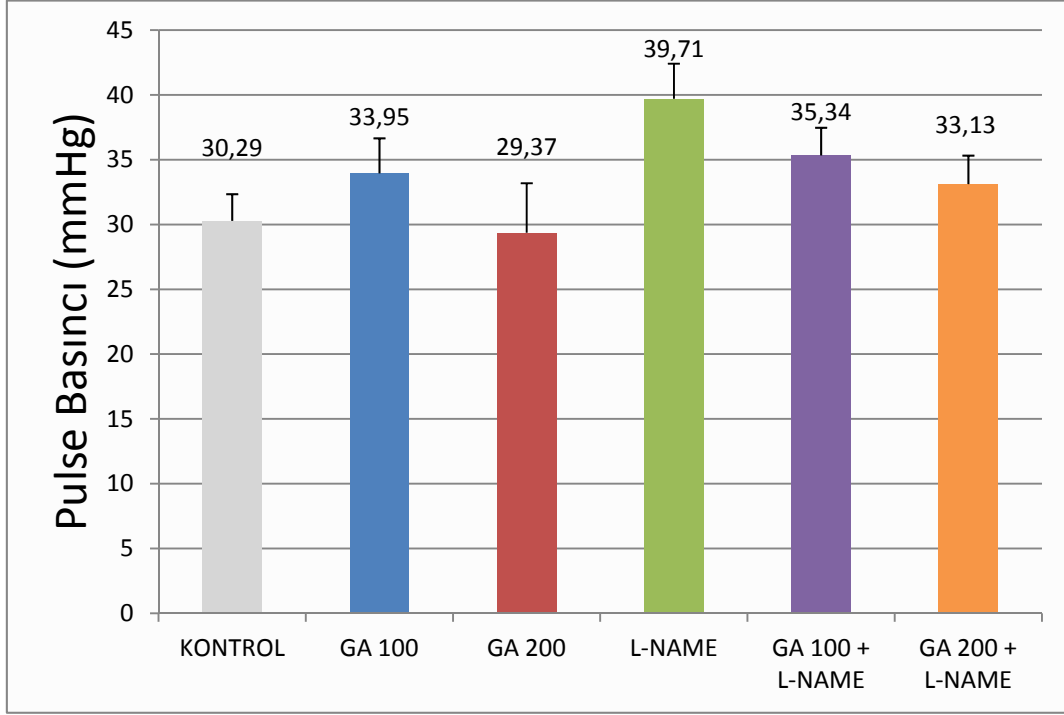
100mg/kg/ml ve 200mg/kg/ml 4 haftalık gallik asitin yalnız verilmesinin sistolik tansiyon için kontrol grubuna göre farkı yoktur. L-NAME'nin 4 haftalık enjeksiyon yoluyla verilmesi diyastolik basınçta anlamlı düzeyde yükselmesine neden olmuştur. 100mg/kg/ml gallik asit ve L-NAME'nin birlikte verilmesi kontrol grubuyla anlamlı düzeyde bir fark oluşturmamıştır. 200mg/kg/ml gallik asit ve L-NAME 'nin birlikte verilmesi de kontrol grubuyla anlamlı bir fark oluşturmamıştır.



Şekil 4.7. Diastolik basıncın gruplara göre ortalamaları ve standart hataları

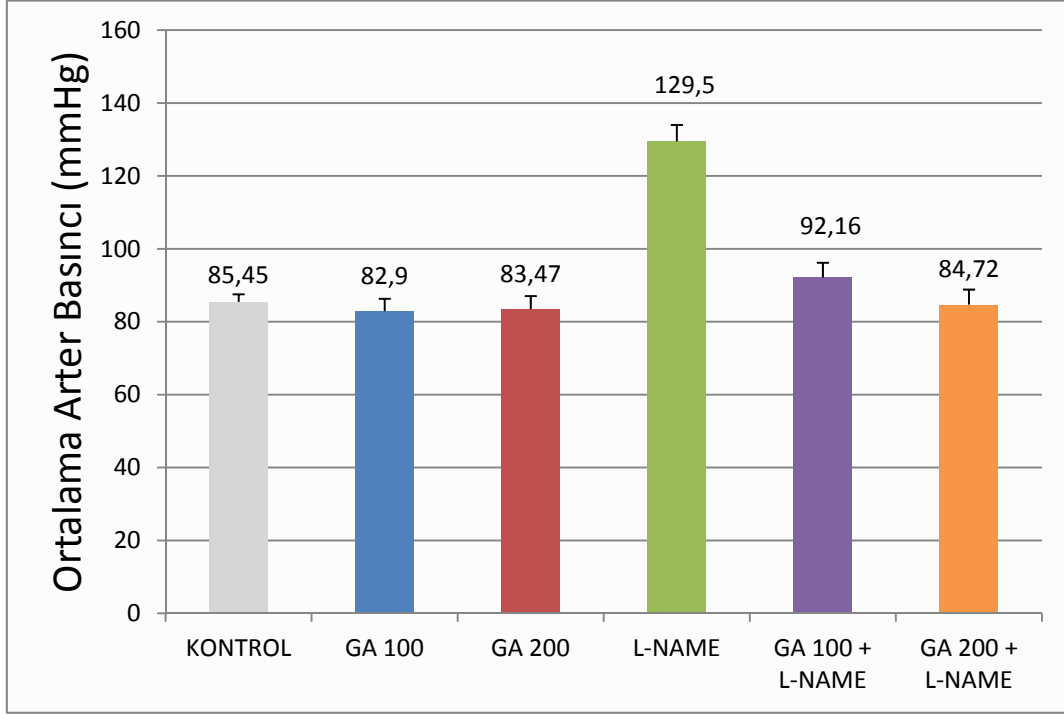
100mg/kg/ml ve 200mg/kg/ml 4 haftalık gallik asitin yalnız verilmesinin diastolik tansiyon için kontrol grubuna göre farkı yoktur. L-NAME'nin 4 haftalık enjeksiyon yoluyla verilmesi diastolik basınçta anlamlı düzeyde yükselmesine neden olmuştur. 100mg/kg/ml gallik asit ve L-NAME'nin birlikte verilmesi kontrol grubuyla anlamlı düzeyde bir fark oluşturmamıştır. 200mg/kg/ml gallik asit ve L-NAME'nin birlikte verilmesi de kontrol grubuyla anlamlı bir fark oluşturmamıştır.

4 haftalık 100mg/kg/ml gallik asitin L-NAME ile enjeksiyonu sistolik tansiyonu düşürmüştür; fakat 200mg/kg/ml gallik asitin L-NAME ile enjeksiyonu hipertansiyonu daha önemli düzeyde azaltmıştır.



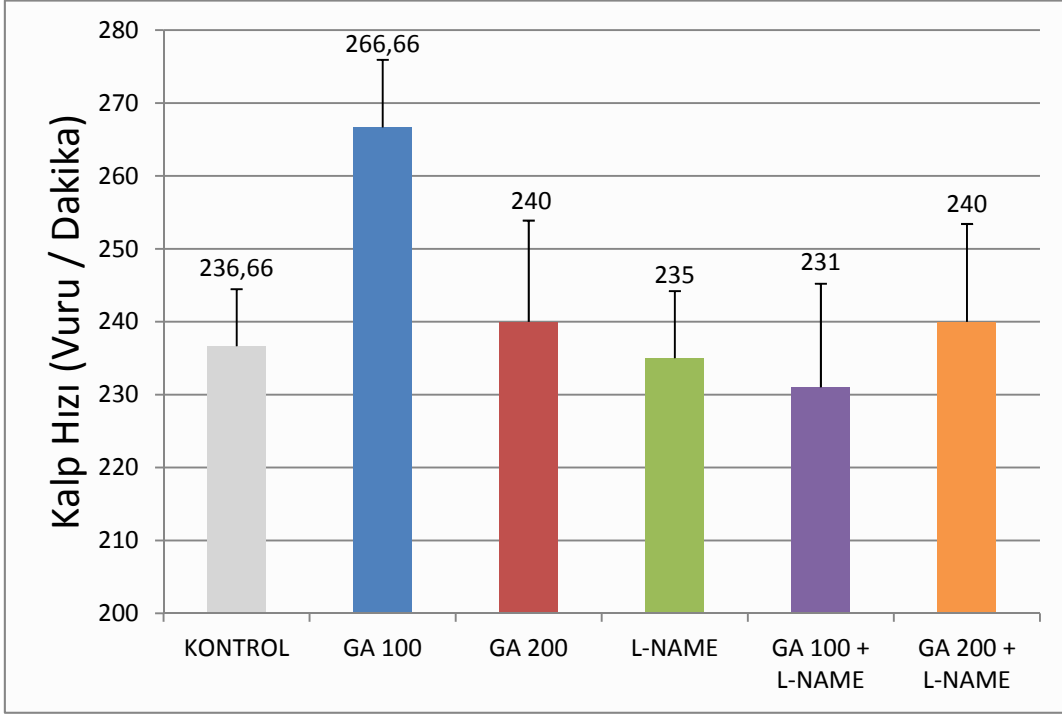
Şekil 4.8. Pulse basıncının gruplara göre ortalamaları ve standart hataları

100mg/kg/ml ve 200mg/kg/ml 4 haftalık gallik asitin yalnız verilmesinin nabız basıncı için kontrol grubuna göre farkı yoktur. L-NAME'nin 4 haftalık enjeksiyon yoluyla verilmesi yükselmesine neden olmuştur. 100mg/kg/ml gallik asit ve L-NAME'nin birlikte verilmesi kontrol grubuyla anlamlı düzeyde bir fark oluşturmamıştır. 200mg/kg/ml gallik asit ve L-NAME'nin birlikte verilmesi de kontrol grubuyla anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Gallik asit nabız basıncını az miktarda düşürmüştür fakat anlamlı değildir.



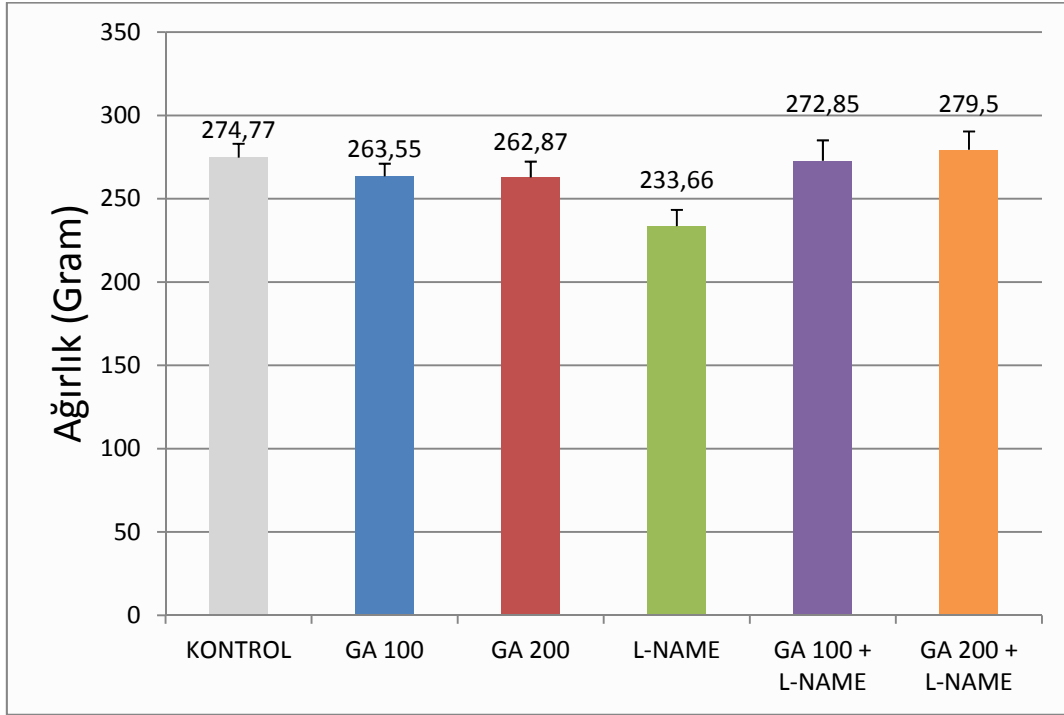
Şekil 4.9. Ortalama arter basıncının (MAP) gruplara göre ortalamaları ve standart hatalar

Ortalama arter basıncı değerlerinde L-NAME grubuyla kontrol grubu arasında çok önemli düzeyde fark vardır. 100mg/kg/ml gallik asit ve 200mg/kg/ml gallik asit gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktur. 100 mg/kg/ml gallik asitin L-NAME ile birlikte verildiği ve 200 mg/kg/ml gallik asitin L-NAME ile birlikte verildiği gruplarda da kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktur. 100 mg/kg/ml gallik asit dozu ortalama arter basıncını % 28,8 oranında düşürmüştür. 200 mg/kg/ml gallik asit dozu ise ortalama arter basıncını % 34,5 oranında düşürmüştür.



Şekil 4.10. Kalp hızının (HR) gruplara göre ortalamaları ve standart hataları

100mg/kg/ml gallik asit ve 200mg/kg/ml gallik asit gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktur. 100 mg/kg/ml gallik asitin L-NAME ile birlikte verildiği ve 200 mg/kg/ml gallik asitin L-NAME ile birlikte verildiği gruplarda da kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktur. Gallik asitin kalp hızı üzerine önemli düzeyde bir etkisi yoktur.



Şekil 4.11. Ağırlığın gruplara göre dağılımı ve standart hata

Gruplar arasında ağırlık istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. L-NAME grubunda ağırlık ortalaması diğer gruplara göre düşüktür fakat anlamlı değildir.

Çizelge 4.3. Karaciğer ağırlıkları ortalamaları ve standart hataları

Gruplar	$\bar{X} \pm SE$
Kontrol	9,34 ± 0,65
GA100	8,96 ± 0,35
GA200	9,57 ± 0,34
L-NAME	7,67 ± 0,28
GA100 + L-NAME	9,47 ± 0,69
GA200 + L-NAME	9,1 ± 0,29

Gruplar arasında deney sonrası karaciğer ağırlıkları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon, sistemik arteriyel kan basıncının sürekli olarak yüksek olması ile kendini gösteren kronik nitelikte bir kalp-damar sistemi hastalığıdır. Özellikle kalp, damar, beyin, göz ve böbrekleri olumsuz yönde etkileyen komplikasyonlara yol açması ve toplumda en sık görülen hastalıkların başında gelmesi nedeniyle önemli bir sorun teşkil etmektedir.

Gallik asit; güçlü antioksidan özelliğiyle bilinen ve birçok bitkide bulunan bir fenolik asittir (Kim, et al,2002). Gallik asit çay, üzüm gibi bitkilerde yoğun olarak bulunan bir fenoldür. Flavonidler ise bitkisel kaynaklı polifenolik bileşiklerdir. Kafeinsiz yeşil çaydaki polifenollerin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; farklı düzeylerde sosyal strese maruz bırakılarak hipertansiyon oluşturulan fareler incelendi. Kan basıncı, nabız gibi parametrelerin ölçüldüğü bu çalışmada kafeinsiz yeşil çaydaki flavonoidlerin kan basıncını düşürdüğü görülmüştür (Henry,et al., 1984). Başka bir çalışmada ise; sıçanlara oral yolla verilen kırmızı şaraptaki polifenollerin kan basıncında azalmayı sağladığı anlaşıldı (Zenebe, et al.,2001). Bu, polifenollerin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli bir yeri olduğunu gösterdi. Diğer bir klinik çalışmanın sonuçları, Gallik asitin oksidatif hasara karşı güçlü hücre koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, Nitrik Oksit Sentaz (NOS) inhibitörü olan L-NAME ile hipertansiyon oluşturulan sıçanlarda hipertansiyonun erken döneminden başlanarak uzun süreli Gallik asit uygulanmasının hipertansiyon üzerindeki etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla kontrol grubu, Gallik asit, L-NAME ve L-NAME+Gallik asit uygulanan sıçanlardan 4 hafta sonunda ölçülen sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, nabız basıncı, kalp hızı ve MAP değerleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Ön çalışmada; deneysel hipertansiyon, *Sprague-Dawley* sıçanlara 4 hafta süre ile NOS inhibitörü L-NAME (20 mg/kg/gün) uygulanması ile oluşturulmuştur. L-NAME uygulanarak hipertansif model oluşturulmaya başlanmış olan sıçanlara intraperitoneal enjeksiyonla her gün aynı saatte 400 mg/kg/gün dozunda Gallik asit uygulanmasına başlanmış ve bu uygulamaya 4. Haftanın sonuna kadar devam edilmiştir. Kontrol, Gallik asit, L-NAME ve L-NAME+Gallik asit uygulanan sıçanların 4 hafta boyunca vücut ağırlıkları takip edilmiştir.

L-NAME uygulanan sıçanların sistolik kan basınçlarında ise 4. haftanın sonunda anlamlı bir artış meydana gelmiştir. L-NAME+Gallik asit grubunda Gallik asit uygulamasını takip eden 4. haftanın sonunda sistolik kan basıncı düzeylerinin L-NAME grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı görülmüştür.

Gallik asitin doğrudan bir etkisinin olup olmadığının araştırılması amacıyla yürütülen çalışmada, 4 hafta süre ile gallik asit uygulanan sıçanlarda vücut ağırlıklarının, sistolik kan basınçlarının, nabız basınçlarının, kalp hızlarının, ortalama arter basınçlarının kontrol grubundan farklı olmadığı gözlenmiştir. Bu, gallik asitin hipertansif olmayan sıçanlarda kan basıncını anlamlı düzeyde düşürmediğini ortaya çıkarmıştır. Yaptığımız çalışmada hipertansif sıçanlarda gallik asit uygulaması kan basıncını anlamlı bir şekilde düşürmüştür.

Çalışmamızda, L-NAME+Gallik asit ve Gallik asit gruplarındaki sıçan karaciğerlerinde büyüme ve morfolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bu, 4 hafta boyunca her gün yüksek dozda gallik asit uygulamasının bir yan etkisi gibi görülmektedir. Daha düşük dozlar denenerek bu yan etki en aza indirilebileceği düşünülerek 100 mg/kg/ml ve 200 mg/kg/ml gallik asit dozları denenmiştir.

L-NAME sıçanlara 4 hafta boyunca 20 mg/kg/ml dozunda hergün aynı saatte intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanmıştır. Sıçanlarda L-NAME ile hipertansiyon başarıyla oluşturulmuştur.

Gallik asitin 100 mg/kg/ml ve 200 mg/kg/ml dozları L-NAME ile oluşturulan hipertansiyonu düşürmüştür. 100 mg/kg/ml gallik asit L-NAME ile birlikte verildiğinde;

L-NAME'nin yükselttiği sistolik basınçta düşüş olmuştur. Fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir.

200 mg/kg/ml gallik asit L-NAME ile birlikte verildiğinde ; L-NAME'nin yükselttiği sistolik basınçta düşüş olmuştur. Gallik asit 200 dozu, L-NAME ile oluşturulmuş sistolik basıncı düşürmede daha etkili bir dozdur.

200 mg/kg/ml gallik asit sistolik basıncı önemli bir düzeyde düşürmüştür. Karaciğer 200 mg/kg/ml gallik asit dozunun hergün uygulanmasından önemli bir düzeyde etkilenmemiştir. Gruplar arasında karaciğer ağırlıkları bakımından önemli düzeyde bir fark yoktur. Ön çalışmada 400mg/kg/ml gallik asit dozuyla karaciğerde görülen hasar 100mg/kg/ml ve 200mg/kg/ml gallik asit dozlarında görülmemiştir.

20mg/kg/ml L-NAME 'nin 4 haftalık intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonu sıçanlarda sistolik tansiyonu istatistiksel olarak % 31,9 oranında artırmıştır. 4 haftalık 100 mg/kg/ml gallik asitin L-NAME ile enjeksiyonu sistolik tansiyonu % 25,4 oranında düşürmüş; fakat 200 mg/kg/ml gallik asitin L-NAME ile enjeksiyonu hipertansiyonu % 30,6 oranında azaltmıştır.

Gallik asit 100 mg/kg/ml dozu L-NAME ile birlikte artan diyastolik basıncı % 30,3 oranında düşürmüştür. Gallik asit 200 mg/kg/ml dozu ise L-NAME'nin yükselttiği diyastolik basıncı %35,6 oranında düşürmüştür. Gallik asit dozu arttıkça diyastolik basıncın düşme oranı da artmıştır. Gallik asitin kan basıncını düşürmede sistolik basınca göre diyastolik basıncı düşürmede daha etkili olduğu görülmüştür.

L-NAME periferik dirence bağlı olarak kan basıncında artışa sebep olmaktadır. Gallik asitin diyastolik basıncı düşürmede daha etkili olması; periferik direnci düşürdüğünü göstermektedir. Periferik direnç değişiklikleri diyastolik basıncı etkilemektedir. Periferik direncin en önemli sorumlusu arteriol damar çapları olduğuna göre, arteriol damar daralmaları diyastolik basıncın yükselmesine, genişlemeleri düşmesine neden olacaktır. Periferik dirence ayrıca kan vizkozitesi de etki etmektedir. Vizkozite artışı periferik direnci artırır. Sistolik basınç, kalbin dakikadaki atım hacmi ile değişir, diyastolik basınca etki eden en önemli faktör ise periferik dirençtir (TKD, 2000)

Çay tüketiminin koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonu düzelttiği, vasküler sağlığı etkilediği bulunmuştur (Widlansky, et al., 2005). Düzenli olarak içilen siyah çay, endotelyuma bağlı vazodilatasyonu önemli derecede arttırmaktadır. Hipertansiyonlu hastalarda flavanoidden zengin gıdaların tüketimi arttıkça hipertansiyon oranının düştüğü gösterilmiştir (Moline, et al., 2000). Çay, kolesterol ve sistolik kan basıncı üzerine yapılan bir çalışmada, çay tüketimi arttıkça ortalama serum kolesterol düzeyinin düştüğü, sistolik kan basıncı ve çay arasında negatif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (Stensvold, et al., 1992). Çayda bol miktarda gallik asit bulunmaktadır. Gallik asitin kan basıncını düşürme sebebi periferik basıncı düşürme, endotel disfonksiyonu düzeltme, vazodilatasyonu artırma gibi mekanizmalarla açıklanabilir.

Gallik asitin nabız basıncı üzerine etkisi ise hafiftir. Gallik asit 100 mg/kg/ml dozu nabız basıncını %11 oranında düşürmüştü, 200 mg/kg/ml dozu ise %16,5 oranında düşürmüştür.

100 mg/kg/ml gallik asit dozu ortalama arter basıncını %28,8 oranında düşürmüştür. 200 mg/kg/ml gallik asit dozu ise ortalama arter basıncını % 34,5 oranında düşürmüştür. Gallik asit ortalama arter basıncı üzerine doza bağlı olarak artmakla birlikte etkilidir.

Gallik asitin kalp hızı üzerine önemli düzeyde bir etkisi yoktur. Gallik asitin denediğimiz dozları kalp hızı üzerine önemli bir değişiklik yapmamıştır.

Gallik asitin 400 mg/kg/ml dozu sistolik ve diyastolik basıncı düşürmüştü fakat karaciğerde ağırlık artışına ve tümör oluşumuna neden olmuştur. Bu durum morfolojik olarak gözlenmiştir. Fakat 100 mg/kg/ml ve 200 mg/kg/ml gallik asit dozları kan basıncını düşürmelerinin yanında karaciğerde herhangi bir değişikliğe neden olmamışlardır. Bu da düşük dozların karaciğere zarar vermeden sistolik ve diyastolik basıncı düşürdüğünü göstermiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada, non selektif Nitrik Oksit Sentaz inhibitörü L-NAME ile 4 hafta süre ile deneysel hipertansiyon oluşturulan sıçanlarda hipertansiyonun erken döneminden başlanarak uzun süreli gallik asit uygulanmasının, sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürdüğü gözlenmiştir.

Günümüzde hipertansiyon epidemi boyutlarında yaygın bir sorun haline gelmiş olup, hipertansiyonun erken tanı ve tedavisinin etkin bir şekilde sağlanması ve diğer kardiyovasküler risklerin azaltılması, hipertansiyonun topluma getireceği yük açısından üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Gallik asitin uzun etki süresi ile sistolik ve diyastolik kan basıncını etkin bir şekilde düşürmenin yanı sıra, hipertansiyon açısından önemli bir antihipertansif ajan olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Agarwal, C., Agarwal, R., Tyagi, A., 2006, Gallic acid causes inactivating phosphorylation of cdc25A/cdc25C-cdc2 via ATM-Chk2 activation, leading to cell cycle arrest, and induces apoptosis in human prostate carcinoma DU145 cells, *Mol cancer ther* 3294-302.
- Altun, B., Arıcı, M., Nergizoğlu, G., Dericci, Ü., Karatan, O., Turgan, Ç., Sindel, Ş., Erbay, B., Hasanoğlu, E., Çağlar, Ş., and for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. 2005, Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003 *Journal of Hypertension* 23(10):1817-1823.
- Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., Brooks, H.L., 2011, *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri*.
- Baylis, C., Harton, P., Engels, K., 1990, Endothelial derived relaxing factor controls renal hemodynamics in the normal rat kidney, *J Am Soc Nephrol*, 1:875-881.
- Bernátová, I., Pechánová, O., Andriantsitohaina, R., 2000, Regression of L-NAME-induced hypertension by red wine polyphenol compounds, *The 4th Czech-French-Slovak Symposium. New Frontiers in Basic Cardiovascular Research*.
- Cohuet, G., Struijker-Boudier, H., 2006, Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: Therapeutic potential, *Pharmacol Ther*, 111(1): 81-98.
- Darne, B., Girerd, X., Safer, M., Cambien, F., Guize, L., 1999, Pulsative versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality, *Hypertension*, 100:354-360.
- Dawson, T. M., Dawson, V. L., Snyder S.H., 1992, A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide, *Ann Neurol*; 32:297-311.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Diebolt, M., Bucher, B., 2001, Andriantsitohaina, R., Wine polyhenols decrease blood pressure, improve NO vasodilatation and induce gene expression, *Hypertension*, 38:159–65.
- Doggrell, S.A., Brown, L., 1998, Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure *Cardiovascular Research*, 39 89–105.
- Franklin, S.S., Gustin, W., Wong, N.D., Larson, M.G., Weber, M.A., Kannel, W.B., Levy, D., 1997, Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure, 96: 308-315.
- Galati, G., Lin, A., Sultan A. M. and O'Brien, P. J., 2006, Cellular and in vivo hepatotoxicity caused by green tea phenolic acids and catechins, *Free Radic Biol Med* 570–580.
- Gardiner, S. M., Kemp, P. A., Bennett, T., Palmer, R. M. J., Moncada, S., 1992, Nitric oxide synthase inhibitors cause sustained, but reversible, hypertension and hindquarters vasoconstriction in Brattieboro rats, *Eur J Pharmacol*, 213:449-451.
- Gichner, T., Pospisil, F., Veleminsky, J., Volkeova, V. and Volke, J., 1987, Two types of antimutagenic effects of gallic and tannic acids towards N-nitroso-compounds-induced mutagenicity in the Ames Salmonella assay, *Folia Microbiol.* 55–62.
- Gil-Longo, J., González-Vázquez C., 2008, Vascular pro-oxidant effects secondary to the autoxidation of gallic acid in rat aorta, *The Journal of Nutritional Biochemistry*.
- Hara, Y., 1992, The effect of tea polyphenols on cardiovascular disease, *Prev Med*, 21:333.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Henry, J.P., Stephens-Larson, P., 1984, Reduction of chronic psychosocial hypertension in mice by decaffeinated tea, *Hypertension* , 6:437–44.
- Hodgson, J. M., Puddey, I. B., Burke, V., Beilin, L. J. and Jordan, N., 1999, Effects on blood pressure of drinking green and black tea, *J Hyperten* 457–463.
- Hodgson, J. M., Devine, A., Puddey, I.B., Chan, S.Y., Beilin, L.J., Prince, R. L., 2003, Tea intake is inversely related to blood pressure in older women, *Nutritional epidemiology*,133:2883-2886.
- Inoue, M., Suzuki, R., Sakaguchi, N., Li, Z., Takeda, T., Ogihara, Y., Jiang, B.Y. and Y. Chen, Y., 1995, Selective induction of cell death in cancer cells by gallic acid, *Biol. Pharm. Bull.* 1526–1530.
- Jadon, A., Bhadauria, M. and Shukla, S., 2007, Protective effect of *Termanalia belerica* Roxb. and gallic acid against carbon tetrachloride induced damage in albino rats, *J. Ethnopharmacol.* 214–218.
- JNC 6, 1997, National High Blood Pressure Education Program, The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, *Arch Intern Med*, 157:2413–46.
- JNC 7, 2003, National High Blood Pressure Education Program, Seventh report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, *Hypertension*, 42:1206-52.
- Kaplan, N.M., 1998, Primer hypertension: Pathogenesis, in clinical hypertension, 7. baskı, New York, Williams&Wilkins.
- Kim, D., Lee, K. W., Lee, H.J., Lee, C.Y., 2002, Vitamin C equivalent antioxidant capacity (VCEAC) of phenolic phytochemicals *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 3713-3717.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Kim, Y. J., 2007, Antimelanogenic and antioxidant properties of gallic acid, *Biol Pharm Bull.*, 30(6):1052-5.
- Köse, R., Yıldırım, M., Okur, İ., Tuğrul, İ., 2010, ω -nitro-L-argininin (L-NNA) sıçanlarda kan basıncı ve deri fleplerinin yaşamasına olan etkileri, *Original Reserch*, 18-1.
- Kroes, B. H., Van den Berg, A. J., Quarles van Ufford, H. C., van Dijk, H. and Labadie, R. P., 1992, Anti-inflammatory activity of gallic acid, *Planta Med.* 58, 499–504.
- Lawes, C.M.M., Hoorn, S.V., Rodgers, A. (2008). Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet.* 371: 1513-18.
- Lou, Y., Jiang, H., Wu, K., Zheng, X., Cai, Y., Katakowski, M., Chopp, M., To, S.S., 2010, Gallic acid suppresses cell viability, proliferation, invasion and angiogenesis in human glioma cells, 641(2-3):102-7.
- Madlener, S., Illmer, C., Horvath, Z., Saiko, P., Losert, A., Herbacek, I., Grusch, M., Elford, H.L., Krupitza, G., Bernhaus, A., Fritzer-Szekeres, M., Szekeres, T., 2007, Gallic acid inhibits ribonucleotide reductase and cyclooxygenases in human HL-60 promyelocytic leukemia cells, *Cancer lett*, 156-62.
- Mantrud, A., Pannangpetch, P., Kongyingyoes, B., Kukongviriyapan, U., Chuanta, S., Nakmareong, S., Itharat, A., 2010, Roselle extract and gallic acid improve vascular reactivity of diabetic rats.
- Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert A. and Rémésy, C., 2005, Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans: I. Review of 97 bioavailability studies, *Am J Clin Nutr* 230–242.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Marlon, A., Stewart, L., 2005, Hypertension, Faculty of Public Health

Minareci, E.K., Öğütman, Ç., 2011, Kardiovasküler Sistem Hastalıklarda Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri, Cardiovascular sciences, 23(1):65-74.

Mirvish, S.S., Cardesa, A., Wallcave, L. and Shubik, P., 1975, Induction of mouse lung adenomas by amines or ureas plus nitrite and by N-nitroso compounds: effect of ascorbate, gallic acid, thiocyanate and caffeine, *J. Natl. Cancer Inst.* 633–666.

Mizutani, K., Ikeda, K., Kawai, Y., Yamori, Y., 1999, Extract of wine phenolics improves aortic biomechanical properties in stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *J Nutr Sci Vitaminol*, 45:95–106.

Moline, J., Bukharovich, I.F., Wolff, M.S., Philips, R., 2000, Dietary flavonoids and hypertension, *Med Hypotheses*, 55:306-9.

Nogaki, A., Satoh, K., Iwasaka, K., Takano, H., Takahama, M. and Ida, Y. *et al.*, 1998, Radical intensity and cytotoxic activity of curcumin and gallic acid, *Anticancer Res* 3487–3491.

Önder, M.R., 2000, Hipertansiyon Tedavisine Genel Yaklaşım, Hiperder.

Özcan, N., 2001, Hipertansiyon, GATA, 560s.

Padma, V. V., Sowmya, P., Felix A.T., Baskaran, R. and Poornima, P., 2010, Protective effect of gallic acid lindane induced toxicity in experimental rats, Department of Biotechnology.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Palmer, R.M.J., Ashton, D.S., Moncada, S., 1988, Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 333: 664-6.
- Pechánová, O., Bernátová, I., 2000, L-NAME-induced hypertension: possibilities of its prevention and regression, *Physiol Res*, 49:2P.
- Polewski, K., Kniat S. and Slawinska, D., 2002, Gallic acid, a natural antioxidant, in aqueous and micellar environment: spectroscopic studies, *Curr Top Biophys* 217–227.
- Priscilla, H.D., Prince, S.M., 2009, Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin-T, cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats, *Chemico Biological Interactions*, 118-124.
- Priscilla, H., Prince, P.S.M., Devika, P.T., 2009, Gallic acid prevents lysosomal damage in isoproterenol induced cardiotoxicity in Wistar rats *European Journal of Pharmacology*, 139-143.
- Priviero, F.B., Teixeira, C.E., Claudion, M.A., De Nucci, G., Zanesco, A., Antunes, E., 2007, Vascular effects of long-term propranolol administration after chronic nitric oxide blockade, *Eur J Pharmacol*, 571(2-3):189-96.
- Punithavathia, V. R., Stanely, P., Prince, M., Kumara, R., and Selvakumari, J., 2010, Antihyperglycaemic, antilipid peroxidative and antioxidant effects of gallic acid on streptozotocin induced diabetic Wistar rats, Department of Biochemistry and Biotechnology.
- Qiu, X., Takemura, G., Koshiji, M., Hayakawa, Y., Kanoh, M. and Maruyama R. *et al.*, 2000, Gallic acid induces vascular smooth muscle cell death via hydroxyl radical production, *Heart Vessels* 90–99.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Rasool, M.K., Sabina, E.P., Ramya, S.R., Preety, P., Patel, S., Mandal, N., Mishra, P.P., Samuel, J., 2010, Hepatoprotective and antioxidant effects of gallic acid in paracetamol-induced liver damage in mice, *J Pharm Pharmacol*, 62(5):638-43.
- Roberto, Z., Baylis, C., Chronic nitric oxide inhibition model six years on Hypertension, 1998, 32(6): 958-964.
- Safar, M., Arterials in clinical hypertension, 1994, Philadelphia:Lippincott-Raven.
- Sağlam, K., Yılmaz, M.İ., Sönmez, A., Baykal, Y., Koçar, İ.H., 2003, Hipertansiyon-Yüksek kan basıncı 136s.
- Sakaguchi, N., Inoue M. and Y. Ogihara, Y., 1988, Reactive oxygen species and intracellular Ca^{2+} , common signals for apoptosis induced by gallic acid, *Biochem Pharmacol* 1973–1981.
- Sakuma, I., Shundo, H., Togashi, H., Yoshioka, M., Saito, H., Nakamura, T., Fujioka, Y., Kitabatake, A., Levi, R., 1994, A chronic model of hypertension with increased sympathetic drive in the rat by inhibition of nitric oxide synthase, in *Biology of Nitric Oxide-3 Physiological and clinical aspects*, Portland Pres. p.245-247.
- Sanchez-Moreno, C., Larrauri, J.A., Saura-Calixto, F., 1998, A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols, *J. Sci. Food. Agric.* 76 270–276.
- Selçuk, Y., ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı
- Shahrzad, S., Aoyagi, K., Winter, A., Koyama, J. and Bitsch, I., 2001, Pharmacokinetics of gallic acid and its relative bioavailability from tea in healthy humans, *J. Nutr.* 1207–1210.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Stensvold, I., Tverdal, A., Solvoll, K., Foss, O.P., 1992, Tea consumption. Relationship to cholesterol, blood pressure, and coronary and total mortality, *Prev Med*, 546-53.
- Strlič, M., Radovic, T., Kolar J. and Pihlar, B., 2002, Anti- and prooxidative properties of gallic acid in Fenton-type systems, *J Agric Food Chem* 6313–6317.
- TKD, 2000, Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu.
- Török, J., 2008, Participation nitric oxide in different models of experimental hypertension, *Physiol Res*, 57:813-825.
- Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, 2008.
- Türköz, Y., Özerol, E., 1997, Nitrik Oksit'in Etkileri ve Patolojik Rollerini 4: 453-461.
- Vallance, P., Collier, J., Moncada, S., 1989, Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man, *Lancet*, 2: 997-1000.
- Yen, G.C., Duh, P.D. and Tsai, H.L., 2002, Antioxidant and pro-oxidant properties of ascorbic acid and gallic acid, *Food Chem* 307–313.
- You, B.R., Park, W.H., 2009, Gallic acid-induced lung cancer cell death is related to glutathione depletion as well as reactive oxygen species increase, Department of Physiology.
- Ward, N.C., Hodgson, J.M., Croft, K.D., Burke, V., Berlin L.J. and Puddey, I.B., 2005, The combination of vitamin C and grape-seed polyphenols increases blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Hyperten* 427–434.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Widlansky, M.E., Duffy, S.J., Hamburg, N.M., 2005, Effects of black tea consumption on plasma catechins and markers of oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease, *Free Radic Biol Med*, 38: 499-506.

Willams, B., Lindholm, L.H., Sever, P., 2008, Systolic pressure is all that matters, 371:2219-21.

Zatz, R., Baylis, C., 1998, Chronic nitric oxide inhibition model six years on *Hypertens*, 32:958-964.

Zenebe, W., Pechanova, O., Bernatova, I., 2001, Protective effects of red wine polyphenolic compounds on the cardiovascular system, *Exp Clin Cardiol*, 153-8.

Zenebe, W., Pechanova, O., 2002, Effects of red wine polyphenolic compounds on the cardiovascular system, *Bratisl Lek Listy* 103 (4.5): 159-165.

Zhang, H.Y., Wang, L.F., 2002, Theoretical elucidation on structure-antioxidant activity relationships for indolinic hydroxylamines, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 229-233.

Zhao, J., Khan, I.A., Fronczek, F.R., 2011, Gallic acid, *Acta Crystallogr Sect.*, 67:316-317.