

DENEYSSEL HİPERTANSİF SIÇANLARDA CRATAEGUS TANACETİFOLIA (ALİÇ) VE HİPEROZİT'İN TÜKÜRÜK BEZİ İLE BÖBREK DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİ VE NİTRİK OKSİT (NO) İLE İLİŞKİSİ

Prof. Dr. Hüsniye Birman,¹ Doç. Dr. Kadriye Akgün Dar,² Ayşegül Kapucu,² Dr. Vakur Olgaç,³ Ebru Gürel²

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

² İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Zooloji Anabilim Dalı, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, *Crataegus tanacetifolia* (aliç) bitkisinin ve onun doğal flavonoidi olan hiperozitin, NG-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) ile hipertansif yapılan sıçanların tükürük bezi ve böbrek dokusu üzerine olan etkileri ve nitrik oksit (NO) ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda, 50 mg/kg L-NAME uygulanarak hipertansif yapılan hayvanlara, *Crataegus tanacetifolia* (100 mg/kg) ve hiperozit (6 mg/kg) gavaj yoluyla 4 hafta süreyle uygulandı. Histolojik olarak tükürük bezlerinin ve böbrek dokusunun genel yapısı incelendi ve kesitlere endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) uygulandı.

Bulgular: Hipertansif hayvanların parotid ve submandibular tükürük bezlerinde bağ dokuda artış, seröz asinüslerin düzeninde bozulma ve açık renk boyanma, müköz asinüslerde koyu boyanma ve bazılarında parçalanma, salgı taşıyıcı kanallarda bozulma, hücrelerde vakuoller görüldü. Hiperozit uygulananlarda daha fazla olmak üzere, *Crataegus* uygulanan gruplarda da tükürük bezlerinin histolojik yapısının kısmen normale döndüğü tespit edildi. Hipertansif grubun submandibular bezlerinde salgı kanallarında eNOS reaksiyonun-

da artış, seröz ve müköz asinüslerde ise eNOS reaksiyonunda azalma vardı. Ayrıca, seröz asinüslerle bazı müköz asinüslerde ve salgı kanallarında kuvvetli iNOS reaksiyonu görüldü. Parotid bezi seröz asinüslerinde daha fazla olmak üzere, salgı kanallarında da iNOS reaksiyonu artmıştı. *Crataegus* ve hiperozit uygulanması, hiperozit grubunda daha fazla olmak üzere, NO reaksiyonlarını kontrole yaklaştırmıştı.

L-NAME uygulanan grupta böbrek korteksinin genel yapısında bozulma, Bowman kapsülünde genişleme, interstisyel alanlarda eritrositler görüldü. *Crataegus* ve özellikle hiperozit uyguladığımız grupların böbrek korteksi kontrole benzerdi. Hipertansif grubun böbrek kesitlerinde eNOS aktivitesinde kontrole göre azalma, iNOS aktivitesinde ise artış vardı. *Crataegus* ve hiperozit flavonoidi uygulanan grupların böbrek dokusunda ise eNOS aktivitesinde artış, iNOS aktivitesinde azalma vardı.

Sonuç: L-NAME ile deneysel olarak hipertansif yapılan hayvanların tükürük bezleri ve böbrek dokusunda oluşan hasar, *Crataegus tanacetifolia* ve hiperozit uygulanmasıyla kısmen önlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Crataegus*, hiperozit, tükürük bezi, böbrek, hipertansif sıçan. Nobel Med 2011; 7(1): 17-22

EFFECTS OF CRATAEGUS TANACETIFOLIA AND HYPEROSIDE ON SALIVARY GLAND AND KIDNEY TISSUE AND RELATION TO NITRIC OXIDE (NO) IN EXPERIMENTAL HYPERTENSIVE RATS

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to investigate effects of *Crataegus tanacetifolia* (Tansy-leaved Thorn) and its natural flavonoid hyperoside on salivary glands and kidney tissue of the rats with L-NAME NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)-induced hypertension, with special emphasis on NO relation.

Material and Method: *Crataegus tanacetifolia* (100 mg/kg) and hyperoside (6 mg/kg) were administered to the rats, which were rendered hypertensive by L-NAME (50 mg/kg), via oral gavage for a period of 4 weeks. Overall structure of salivary glands and kidney was histologically examined, and endothelial NOS (eNOS) and inducible NOS (iNOS) were applied to the sections.

Results: An overall disruption of kidney cortex, expanded Bowman's capsule and presence of erythrocytes in interstitial spaces were observed in L-NAME applied group. Kidney cortex of *Crataegus* and hyperoside applied group was similar to the control. Hypertensive animals showed an increase in connective tissue, disrupted order

of serous acini which were stained lighter, dark-stained mucous acini some of which were broken, disrupted ducts and vacuoles in cells in their parotid and submandibular salivary glands. Being more pronounced in hyperoside applied group, histological structure of the salivary glands was partially recovered such that it was similar to the control in the group received *Crataegus*. There was an increased eNOS reaction in submandibular salivary ducts, while the reaction was weak in serous and mucous acini in hypertensive group, in which iNOS reaction was quite strong in serous acini and ducts, and in some mucous acini. Furthermore, increased iNOS reaction was observed in the ducts of parotid gland, being more dispersed in serous acini. *Crataegus* and hyperoside application resulted in a NO reaction which was nearly the same as the control in the relevant group, the reaction being more dispersed with hyperoside. Hypertensive animals showed decreased eNOS activity and increased iNOS activity compared to the control in kidney tissue. *Crataegus* and hyperoside application resulted in increased eNOS and decreased iNOS activity in kidney tissue.

Conclusion: Damage in salivary glands and kidney of the rats which were experimentally rendered hypertensive by L-NAME can be partially prevented with *Crataegus* and hyperoside application.

Key Words: *Crataegus*, hyperoside, salivary gland, kidney, hypertensive rat *Nobel Med* 2011; 7(1): 17-22

GİRİŞ

Türkiye'de yetişen endemik *Crataegus* türlerinden biri olan *Crataegus tanacetifolia*, Orta ve Kuzey Anadolu'da yaygın olarak yetişmektedir. Kimyasal yapısını, flavonoidler, prosiyanidinler, kardiyotonik aminler, triterpenler ve organik asitler ana bileşenleri oluşturur. *Crataegus* bitki ekstrelerinin özellikle kardiyovasküler sistem üzerine etkili olduğu bilinmekle birlikte, bu biyoaktivitede daha çok flavonoidler ve prosiyanidinlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Kardiyotonik, antiaritmik, antihipertansif, antiiskemik ve hipolipidemik etkiler; *Crataegus*'un kardiyovasküler biyoaktiviteleri arasında yer almaktadır.¹ *Crataegus* fraksiyonlarının pozitif inotrop ve negatif kronotrop etkili olduğu, koroner kan akımını artırdığı ve kalbin oksijen ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir. *Crataegus* içeriğinde bulunan bir flavonoid olan monoasetil-viteksin rhamnositin, *in vitro* çalışmalarda fosfodiesteraz inhibisyonunu gerçekleştirerek antiiskemik etki gösterdiği bildirilmiştir.^{2,3}

New York Heart Association (NYHA) Sınıf II kalp yetersizliği olan 88 hastaya; standardize edilmiş *Crata-*

egus meyve ekstresi (Rob 10) uygulanmış ve bu hastalarda yaşam kalitesi ve egzersiz toleransında artış görüldüğü bildirilmiştir.⁴

Crataegus tanacetifolia sulu yaprak ekstresinin 50 mg/kg dozunda intravenöz (i.v.) uygulanmasıyla kan basıncında anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir.⁵ Başka bir çalışmada, *Crataegus oxyacantha* ve *Crataegus monogyna* türlerinden elde edilen ekstre karışımının; sıçan aortasında siklik guanozin monofosfat (cGMP) yapımını artırarak vazodilatasyona neden olduğu, hiperozit, rutin ve viteksin gibi *Crataegus*'un flavonoid fraksiyonlarının tek başına aynı etkiyi göstermediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, prosiyanidin fraksiyonunun tetraetilamoniyuma duyarlı potasyum (K⁺) kanal aktivasyonu ile Nitrik Oksit (NO) bağımlı vazodilatasyona neden olduğu vurgulanmıştır.⁶

Hiperlipidemik diyetle beslenen hayvanlarda serum total kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterolün arttığı, karaciğer ve aortada lipid birikimlerinin olduğu gösterilmiştir. Bu hayvanlara *Crataegus* ekstresi uygulandığında, artmış olan serum lipidlerinin azaldığı ve lipid birikimlerinin anlamlı derecede gerilediği →

gösterilmiştir.^{7,8} Langendorff perfüzyonu yapılan izole tavşan kalbinde koroner arter tıkanması ile akut bölgesel iske mi oluşturulduktan sonra *Crataegus*'tan elde edilen monoasetil-viteksin rhamnozid verildiğinde miyokard iskemisinin anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir.⁹ *In vitro* çalışmalarda *Crataegus monogyna*'nın yaprak, çiçek ve meyve ekstralarının flavonoid, proantosiyanidin ve fenolik asit fraksiyonlarının antioksidan aktivitede etkili olduğu gösterilmiştir.^{10, 11} *Crataegus monogyna* ekstresinin, adenzin di-fosfat (ADP) bağımlı trombosit agregasyonunu anlamlı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir.¹² *In vitro* çalışmalarda *Crataegus*'un flavonoid ve prosiyanidin fraksiyonlarını içeren ekstralarının anjiyotensin-dönüştürücü enzimi (ACE) inhibe ettiği bio-assay yöntem ile gösterilmiştir.¹³ Ayrıca, *Crataegus* fraksiyonu olan sikloartenolün, deneysel akut inflamasyon modeli oluşturulan farelerde lökosit göçünü engellediği ve fosfolipaz A2 inhibisyonuna neden olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Yaptığımız bir çalışmada, literatürde geniş yer alan ve tıbbi bir tür olarak tanımlanan *Crataegus monogyna* türü ile Anadolu'da yetişen *Crataegus tanacetifolia* türünün kardiyovasküler aktivitelerini karşılaştırdık. Bu çalışmamızda, her iki türün de yaprak ve çiçek ekstralarının kalp frekansını ve kan basıncını düşürdüğünü, meyve ekstresinin ise etkili olmadığını saptadık.¹⁵ Bir başka çalışmamızda, *Crataegus tanacetifolia* yaprak ekstresinin uzun süreli (kronik) kullanımında kan kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerini anlamlı derecede azalttığını gördük.¹⁶ Özellikle ekstrenin uzun süreli kullanımında, plazma K⁺ iyon konsantrasyonunu artırdığı bildirilmiştir.¹⁷

Anadolu'da endemik yetişen *Crataegus tanacetifolia* türü de ülkemiz için araştırılmaya değer bir türdür ve daha ayrıntılı çalışmalarla biyoaktivitelerinin incelenmesi gerekmektedir. *Crataegus tanacetifolia*'nın, tükürük bezlerine olan etkilerini açıklayan bir çalışmaya rastlanmamış olması nedeniyle, çalışmamızda *Crataegus tanacetifolia* bitkisinin ve onun doğal flavonoidi olan hiperozitin, L-NAME ile deneysel olarak hipertansif yapılan sıçanların böbrek ve tükürük bezlerinin yapısı üzerine olan etkileri ve NO ile olan ilişkisi araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Deneylerde 240-280 g ağırlığında erişkin erkek Wistar albino türü sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE)'nden satın alınarak, ışık ve sıcaklığı uygun kafeslerde, musluk suyu ve standart yem ile beslendiler. Hayvanlarla yürütülecek deneysel çalışma ile ilgili olarak aynı enstitüden etik kurul raporu alındı.

Hayvanlar, vücut ağırlıkları tespit edildikten sonra, rastlantısal olarak deney gruplarına ayrıldı. Deney

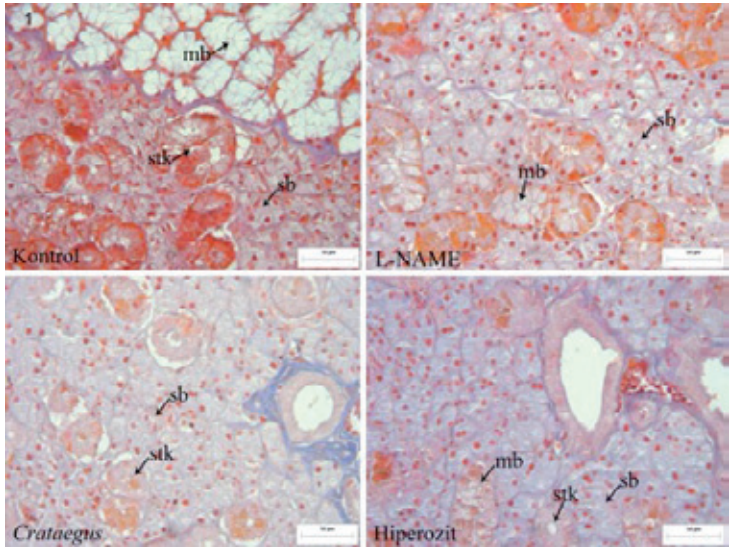
Tablo 1: Deney gruplarının sistolik arteriyel kan basıncı, ortalama arteriyel kan basıncı ve standart sapmaları

Kan Basıncı (mmHg)	Bazal SAKB (mmHg)	1. hafta SAKB (mmHg)	2. hafta SAKB (mmHg)	3. hafta SAKB (mmHg)	4. hafta OAKB (mmHg)
Kontrol (n=8)	103 ± 5,8	105 ± 3,8	108 ± 2,4	107 ± 3,3	107 ± 4,6
L-NAME (n=8)	108 ± 5,7	124 ± 9,2	139 ± 12,7	161 ± 9,6	178 ± 10,3
L-NAME + Cr (n=6)	116 ± 8,4	138 ± 18,5	150 ± 25,0	152 ± 20,4	166 ± 11,6
L-NAME + Hp (n=6)	122 ± 9,6	131 ± 15,7	141 ± 8,4	150 ± 18,5	136 ± 15,0 ***

*** p<0,001 L-NAME grubu ile karşılaştırma. SAKB: Sistolik Arteriyel Kan Basıncı, OAKB: Ortalama Arteriyel Kan Basıncı, L-NAME + Cr: L-NAME ve *Crataegus* uygulanan grup, L-NAME+Hp: L-NAME ve hiperozit uygulanan grup.

Tablo 2: Kontrol ve deney gruplarında eNOS ve iNOS reaksiyonlarının gruplara göre dağılımı [az yoğun (+) çok yoğun (++++)].

Gruplar	Tükürük bezi		Böbrek	
	eNOS	iNOS	eNOS	iNOS
Kontrol	+++	+	++++	+
L-NAME	+	++++	+	+++
<i>Crataegus</i>	++	++	++	++
Hiperozit	+++	++	+++	+

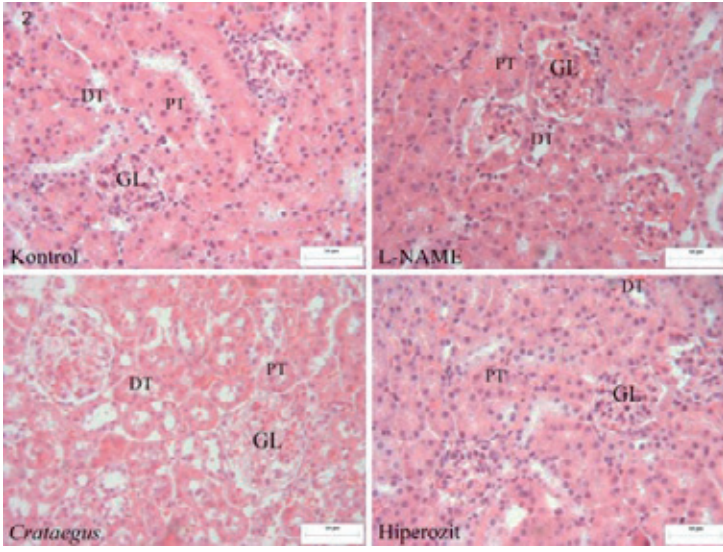


Şekil 1. Kontrol ve deney gruplarının tükürük bezlerinin genel yapısı. Seröz bez (sb), müköz bez (mb), salgı taşıyıcı kanal (stk). HA.

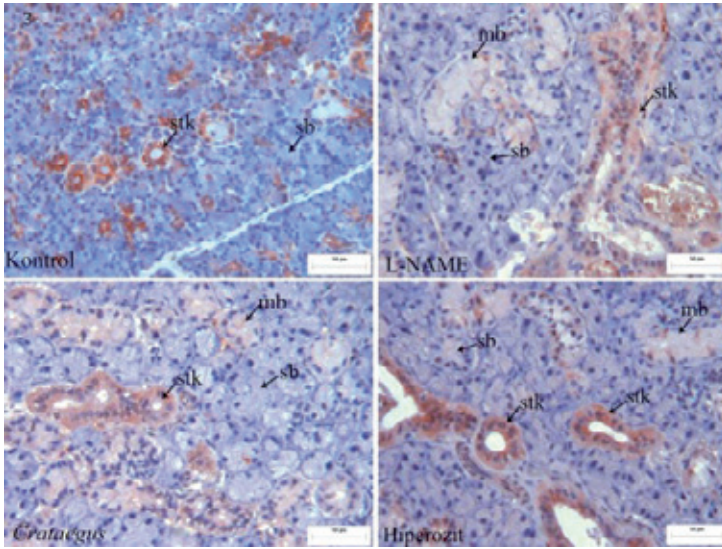
Grupları: 1-Kontrol grubu (n=6), 2-L-NAME grubu (n=6), 3- L-NAME+*Crataegus* grubu (n=6), 4- L-NAME+Hiperozit grubu (n=6) olarak oluşturuldu.

Deneysel hipertansiyon modeli olarak NOS enzim inhibisyonu oluşturduğumuz çalışmamızda; eNOS, iNOS ve nNOS olmak üzere üç NOS izoformunu da inhibe eden L-NAME kullanıldı.¹⁸ Deney gruplarına 28 gün boyunca içme suyunda 0,5 g/L L-NAME (Sigma Chemical Co. St Louis USA) verildi. →

DENEYSEL HİPERTANSİYON SİÇANLARDA CRATAEGUS TANACETIFOLIA (ALICI) VE HİPEROZİTİN TÜKÜRÜK BEZİ İLE BÖBREK DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİ VE NİTRİK OKSİT (NO) İLE İLİŞKİSİ



Şekil 2. Tüm grupların böbrek dokularının genel yapısı. Glomerular yumak (GL),proximal tübül (PT), distal tübül (DT).HE.



Şekil 3. Kontrol ve deney gruplarının tükürük bezlerindeki eNOS reaksiyonları (kahverengi-kırmızı renkte görülmektedir). Seröz bez (sb), müköz bez (mb), salgı taşıyıcı kanal (stk).

Hayvanların hipertansif oldukları, tail-cuff metodu ile kuyruklarından yapılan ölçümlerle tespit edildikten sonra, (Tablo 1) *Crataegus tanacetifolia* (100 mg/kg) ve hiperozit (6 mg/kg) gavaj yoluyla 4 hafta süreyle uygulandı. Hayvanlardan alınan böbrek ve tükürük bezi örnekleri rutin laboratuvar yöntemleri kullanılarak parafine gömüldü ve 4 mikron kalınlığında alınan böbrek kesitleri, Hematoksilen-Eozin (HE) ile tükürük bezi kesitleri ise, modifiye edilmiş Heidenhain's Azan (HA) boyası ile boyandı.

Streptavidin-biotin kompleks (Strep ABC) immünohistokimyasal metodu ile eNOS ve iNOS dağılımları incelendi, immün reaksiyonlar skorlandı (Tablo 2).

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Karşılaştırmalarda Kruskal Wallis, Mann Whitney u testleri kullanıldı. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm deney gruplarının tail-cuff metodu ile haftalık kan basıncı takibi yapıldı ve 4. haftada femoral arter kanülasyonu ile direkt kan basınçları ölçüldü (Tablo 1).

Hipertansif hayvanların parotid ve submandibular tükürük bezlerinde bağ dokuda artış, seröz asinüslerin düzeninde bozulma ve açık renk boyanma, müköz asinüslerde koyu boyanma ve bazılarında parçalanma, salgı taşıyıcı kanallarda bozulma, hücrelerde vakuoller görüldü. Hiperozit uygulananlarda daha fazla olmak üzere, *Crataegus* uygulanan gruplarda tükürük bezlerinin histolojik yapısının kısmen normale döndüğü tespit edildi (Şekil 1).

L-NAME uygulanan grupta, böbrek korteksinin genel yapısında bozulma, Bowman kapsülünde genişleme, interstisyel alanlarda eritrositler görüldü. *Crataegus* ve özellikle hiperozit uyguladığımız grupların böbrek korteksi kontrole benzerdi (Şekil 2).

Ayrıca, hipertansif hayvanlardan alınan tükürük bezi ve böbrek kesitlerine immünohistokimyasal olarak eNOS ve iNOS uygulandı. Hipertansif grubun submandibular bezlerinde salgı kanallarında eNOS miktarında artış, seröz ve müköz asinüslerde ise eNOS reaksiyonunda azalma vardı (Şekil 3). Ayrıca seröz asinüslerle, bazı müköz asinüslerde ve salgı kanallarında kuvvetli iNOS reaksiyonu görüldü. Parotid bezi seröz asinüslerinde daha fazla olmak üzere, salgı kanallarında da iNOS reaksiyonu artmıştı (Şekil 4). *Crataegus* ve hiperozit uygulanması, hiperozit grubunda daha fazla olmak üzere, NO reaksiyonlarını kontrole yaklaştırmıştı (Şekil 3 ve 4). Hipertansif grubun böbrek kesitlerinde eNOS aktivitesinde kontrole göre azalma (Şekil 5), iNOS aktivitesinde ise artış vardı (Şekil 6). *Crataegus* ve hiperozit flavonoidi uygulanan grupların böbrek dokusunda ise eNOS aktivitesinde artış, iNOS aktivitesinde azalma vardı (Şekil 5 ve 6).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, *Crataegus tanacetifolia* yaprak ekstresi ve onun içeriğindeki doğal flavonoidi olan hiperozit, deneysel hipertansiyon oluşturulan sıçanlara uzun süreli olarak uygulandı. Sıçanların böbrek ve tükürük bezlerinin yapısı ve NO tipleri üzerine olan →

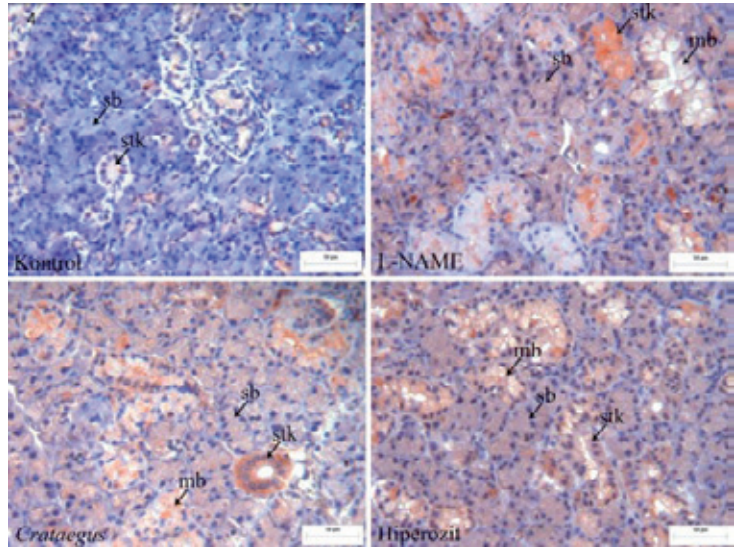
etkilerinin araştırıldığı çalışmamızda, L-NAME'nin neden olduğu histopatolojik bulgular, özellikle hiperozit uygulamasıyla normal değerlere dönmüştür. Ayrıca, hiperozit ile böbrek NOS aktivitesi belirgin bir artış göstermektedir. Bu bulgular, flavonoidlerin antioksidan özelliklerinden kaynaklanabilir. Hiperozitin kan basıncını düşürücü etkisinin diüretik aktivite yoluyla değil, antioksidan aktivite yoluyla NO yapımını artırarak yapabildiği düşünülmektedir.²⁰

Daha önce yaptığımız bir çalışmada, L-NAME ile hipertansif yapılan sıçanlara *Crataegus tanacetifolia* yaprak ekstresi ve onun içeriğindeki doğal flavonoidi olan hiperozitin, hipertansif sıçanların koroner damar histopatolojilerinde iyileşme yaptığı, L-NAME kullanımı ile daralan damar lümenini genişlettiği ve antihipertansif yönde etkili olduğunu bildirmiştik. Bu aktivitenin *Crataegus*'un yaprak ekstresinden çok, bitkiden izole edilen hiperozit flavonoidi ile ortaya çıktığını saptamıştık.²⁰ Bu çalışmamızda da, hiperozit flavonoidi kullanılması hem L-NAME'nin neden olduğu böbrek hasarını kısmen hafifletmekte hem de kan basıncını daha etkin düşürmektedir. Literatürde flavonoidlerin koruyucu etkisini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır.²⁹ Bu olumlu sonucu, hiperozitin NO sentezini artırarak sağladığı düşünülmektedir. Çalışmamızda, üç NOS izoformunun da inhibisyonunu sağlayan L-NAME kullanılmasına rağmen, *Crataegus* ve hiperozit uyguladığımız gruplarda, hiperozit grubunda daha fazla olmak üzere, NOS reaksiyonlarının kontrole yakın olduğunu görmemiz, bu bulguyu desteklemektedir (Şekil 5 ve 6).

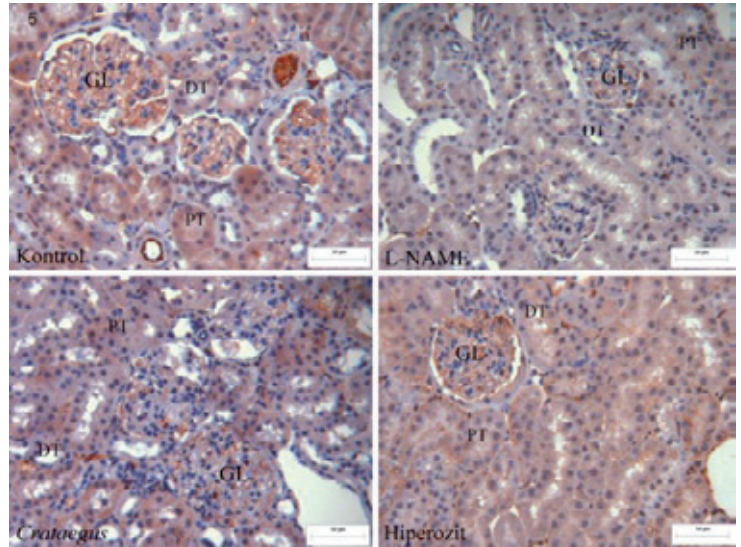
Hiperozitin koruyucu etkilerini bildiren başka çalışmalar da bulunmaktadır. Çeşitli kimyasallarla indüklenen karaciğer hasarı modelleri üzerinde yürütülen çalışmalarda karaciğerde histopatolojik olarak ortaya çıkan nekroz, yağlanma ve hepatositlerin sitoplazmasında görülen vakuolleşmeler, hiperozit uygulanmasıyla belirgin bir şekilde azalmıştır.²¹ Ayrıca, *Crataegus*'un *in vitro* ve *in vivo* antiinflamatuvar aktivitesi ve deneysel olarak indüklenen karaciğer hasarında iyileştirici etkisi olduğu da bildirilmektedir.²² Çalışmamızda, deneysel hipertansif sıçanlarda böbrek ve tükrük bezlerinde L-NAME kullanımı sonucu oluşan hasarın, *Crataegus tanacetifolia* ve hiperozit uygulanmasıyla normale yaklaştığı görülmüştür.

SONUÇ

L-NAME ile birlikte *Crataegus* ve özellikle hiperozit uyguladığımız grupların böbrek korteksi kontrole benzerdi. L-NAME'nin üç NOS izoformunu da inhibe ettiği bildirilmesine rağmen¹⁹, çalışmamızda hiperozit flavonoidi ile bu inhibisyonun en azından böbrek dokusu için ortadan kaldırıldığı görülmektedir. Çalış-



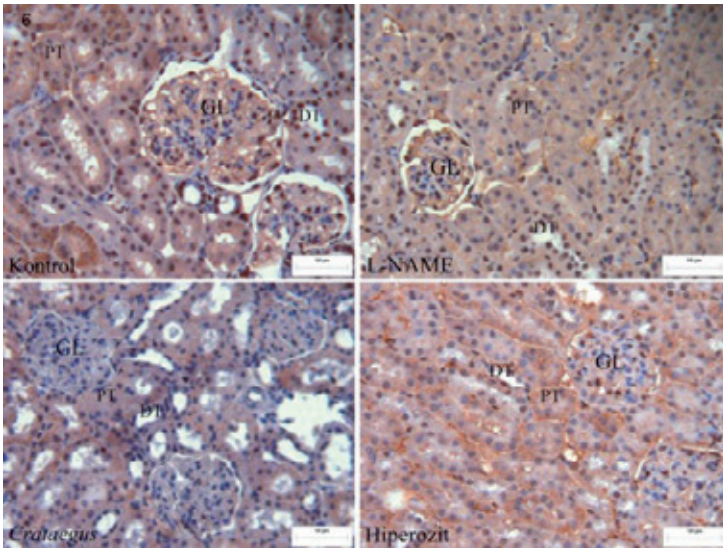
Şekil 4. Tüm grupların tükrük bezlerindeki iNOS reaksiyonları kahverengi-kırmızı renkte görülmektedir. Seröz bez (sb), müköz bez (mb), salgı taşıyıcı kanal (stg).



Şekil 5. Kontrol ve deney gruplarının böbrek dokularında kahverengi-kırmızı renkte eNOS reaksiyonları. Glomerular yumak (GL),proksimal tübül (PT), distal tübül (DT).

mamızda, *Crataegus*'un hiperozit flavonoidi ile böbrek dokusunda eNOS ve iNOS aktivitelerinde artış tespit ettik. Benzer şekilde, *Crataegus*'un prosiyanidin bileşiklerinin, sıçan aortasında endotelyuma bağımlı relaksasyona neden olduğu bildirilmektedir.⁶ NO yapımı, böbreklerde aşırı damar daralmasını önlemekte ve normal miktarda sodyum ve su atılmasında rol oynamaktadır. NO yapımını bloke edici ilaçlar verilmesi, böbrek damar direncini artırmaktadır. Çalışmamızda, L-NAME'nin neden olduğu histopatolojik bulgular, özellikle hiperozit uygulamasıyla normal değerlere döndürülmektedir. Ayrıca, hiperozit ile böbrek NOS aktivitesi belirgin bir artış göstermektedir.→

DENEYSEL HİPERTANSİF SİÇANLARDA CRATAEGUS TANACETIFOLIA (ALIÇ) VE HİPEROZİTİN TÜKRÜK BEZİ İLE BÖBREK DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİ VE NİTRİK OKSİT (NO) İLE İLİŞKİSİ



Şekil 6. Tüm grupların böbrek dokularındaki iNOS reaksiyonları (kahverengikirmızı). Glomerular yumak (GL),proksimal tübül (PT), distal tübül (DT).

Bu bulgular, flavonoidlerin antioksidan özelliklerinden kaynaklanabilir. Hiperozitin kan basıncını düşürücü etkisinin diüretik aktivite yoluyla değil, antioksidan aktivite yoluyla NO yapımını artırarak yapabildiğini düşündürmektedir.²⁰ Çalışmamızda NOS aktivitesinin artması, hiperozitin NO sentezini artırarak etkili olduğunu desteklemektedir. Hiperozit flavonoidi kullanılması, hem L-NAME'nin neden olduğu böbrek hasarını kısmen hafifletmekte ve hem de kan basıncını daha etkin şekilde düşürmektedir.

Bu sonuç, *Crataegus tanacetifolia* ve hiperozit'in koruyucu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Literatürde bir başka bitki flavonoidi olan quercetin'in de koruyucu etkisi olduğu bildirilmektedir².

Sonuç olarak, L-NAME ile deneysel olarak hipertansif yapılan hayvanların böbrekleri ve tükürük bezlerinde oluşan hasar, *Crataegus tanacetifolia* ve hiperozit uygulanmasıyla kısmen önlenmiştir.

i	İLETİŞİM İÇİN: Prof. Dr. Hüsnüye Birman - İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 34390, Çapa, İSTANBUL - birmanh@istanbul.edu.tr
✓	GÖNDERDİĞİ TARİH: 28 / 07 / 2009 • KABUL TARİHİ: 17 / 12 / 2009

KAYNAKLAR

- 1 Miller AL. Botanical influences on cardiovascular disease. *Altern Med Rev* 1998; 3: 422-431.
- 2 Duarte J, Jimenez R, O'Valle F et al. Protective effects of the flavonoid quercetin in chronic nitric oxide deficient rats. *J Hypertension* 2002; 20: 1843-1854.
- 3 Schussler M, Holz J, Rump AF, Fricke U. Functional and antiischaemic effects of Monoacetyl-vitexinrhamnoside in different in vitro models. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1565-1570.
- 4 Rietbrock N, Hamel M, Hempel B, et al. Actions of standardized extracts of *Crataegus* berries on exercise tolerance and quality of life in patients with congestive heart failure. *Arzneimittelforschung* 2001; 51: 793-798.
- 5 Birman H, Tamer Ş, Melikoğlu G, Meriçli AH. Hypotensive activity of *Crataegus tanacetifolia*. *J Fac Pharm Istanbul* 2001; 34: 23-26.
- 6 Kim SH, Kang KW, Kim KW, Kim ND. Procyanidins in *Crataegus* extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta. *Life Sci* 2000; 67: 121-131.
- 7 Shanthi S, Parsakthy K, Deepalakshmi PD, Deveraj SN. Hypolipidemic activity of tincture of *Crataegus* in rats. *Indian J Biochem Biophys* 1994; 31: 143-146.
- 8 Zhang Z, Ho WKK, Huang Y, et al. Hawthorn fruit is hypolipidemic in rabbits fed a high cholesterol diet. *J Nutr* 2002; 132: 5-10.
- 9 Schussler M, Holz J, Rump AF, Fricke U. Functional and antiischaemic effects of Monoacetyl-vitexinrhamnoside in different in vitro models. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1565-1570.
- 10 Baharun T, Trotin F, Pommery J, Vasseur J, Pinkas M. Antioxidant activities *Crataegus monogyna* extracts. *Planta Med* 1994; 60: 323-328.
- 11 Baharun T, Gressier B, Trotin F, et al. Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 1086-1089.
- 12 Rogers KL, Grice ID, Griffiths LR. Inhibition of platelet aggregation and 5-HT release by extracts of Australian plants used traditionally as headache treatments. *Eur J Pharm Sci* 2000; 9: 355-363.
- 13 Lacaille-Dubois MA, Franck U, Wagner H. Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants. *Phytomedicine* 2001; 8: 47-52.
- 14 Ahumada C, Saenz T, Garcia D, et al. The effects of a triterpene fraction isolated from *Crataegus monogyna* Jacq. on different acute inflammation models in rats and mice. Leucocyte migration and phospholipase A2 inhibition. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 329-331.
- 15 Tamer Ş, Birman H, Melikoğlu G, Meriçli AH. The Comparative Investigation of the leaf, flower and fruit extracts of *Crataegus tanacetifolia* and the medicinal species *C. monogyna* on their effects on the cardiovascular system. *Acta Pharmaceutica Turcica* 1999; 41: 117-119.
- 16 Birman H. The effects of *Crataegus tanacetifolia* leaves extract on blood biochemistry. *Acta Pharmaceutica Turcica* 2001; 43: 147-150.
- 17 Birman H, Salmayenli N, Melikoğlu G, Meriçli AH. Effects of *Crataegus tanacetifolia* extract on total body ion concentration in normal Rats. *Acta Pharmaceutica Turcica* 2003; 45: 213-217.
- 18 Zatz R, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. *Hypertension* 1998; 32: 958-964.
- 19 Mitchell JA, Kohlhaas KL, Sorrentino R, et al. Induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the rat mesentery: lack of effect on action of vasoconstrictors. *Br J Pharmacol* 1993; 109: 265-270.
- 20 Çelebi-Koçyıldız, Z, Birman H, Olğac V, et al. *Crataegus tanacetifolia* leaf extract prevents L-NAME-induced hypertension in rats: A morphological study. *Phytotherapy Research* 2006; 20: 66-70.
- 21 Wu LL, Yang XB, Huang ZM, Liu HZ, Wu GX. In vivo and in vitro antiviral activity of hyperoside extracted from *Abelmoschus manihot* (L) medik. *Acta Pharmacologica Sinica* 2007; 28: 404-409.
- 22 Kao ES, Wang CJ, Lin WL, et al. Anti-inflammatory potential of flavonoid contents from dried fruit of *Crataegus pinnatifida* in vitro and in vivo. *J Agric Food Chem* 2005; 5: 430-436.