



Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemine Etkili Tıbbi Bitkilerin Potansiyel Kullanımı

Potential Uses Of Medicinal Plants Affecting The Renin Angiotensin Aldosterone System

Tuba ŞERBETÇİ¹ Berfu BOĞA²

ÖZET

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi (RAAS), kan basıncının, elektrolit dengesinin ve vasküler büyümenin düzenlenmesindeki önemi ile tanınmaktadır. RAAS'ın aşırı aktivasyonu koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, diyabet gibi morbidite ve mortalite oranları yüksek kronik hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu aktivasyon ile ortaya çıkan hastalıklar yine RAAS bileşenlerinin anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) başta olmak üzere çeşitli basamaklarda farmakolojik ajanlar ile inhibe edilmesi ile yapılmaktadır. Öte yandan halk tıbbında yüzyıllardır pek çok bitki türünün geleneksel olarak hastalıkları tedavi edici etkilerinden ötürü kullanıldığı bilinmektedir. Günümüzde gelişen teknolojiler ile birlikte bitki türlerinin taşıdıkları fitobileşenlerin kimyasal yapıları aydınlatılmakta, biyolojik aktiviteleri ile ilişkileri anlaşılır hale gelmektedir. Hastalıkların tedavisinde kullanılan tıbbi bitki türlerinin incelenmesi yeni ilaç moleküllerinin keşfi ve geliştirilmesinde kilit rol oynayabilir. Bunun yanı sıra uygun şartlarda hazırlanmış standardize bitkisel preparatların hasta yaşam kalitesinin yükseltilmesi, kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavilerinde destekleyici kullanımları farmakoekonomiye önemli faydalar sağlayabilir. Bu çalışma kronik hastalıkların gelişiminde kritik rol oynayan, RAAS aracılığı ile kardiyovasküler, solunum, endokrin ve üriner sistem üzerine etki ettikleri in vivo, in vitro ve klinik çalışmalar ile gösterilmiş 11 tıbbi bitki türü üzerinde yürütülen araştırma sonuçlarını derlemektedir. Seçilen bitki türleri *Allium sp*, *Camelia sinensis*, *Nigella sativa*, *Olea europaea*, *Hibiscus sabdariffa*, *Curcuma longa*, *Crataegus sp*, *Rauwolfia serpentina*, *Rosmarinus officinalis*, *Crocus sativus* ve *Ephedra sinica* olarak belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi, hipertansiyon, kronik hastalık, anjiyotensin II, tıbbi bitkiler

ABSTRACT

The Renin-Angiotensin-Aldosterone system (RAAS) is recognized for its importance in the regulation of blood pressure, electrolyte balance, and vascular growth. Excessive activation of RAAS plays an important role in the development of chronic diseases with high morbidity and mortality rates such as coronary heart diseases, hypertension, chronic renal failure, diabetes. Diseases that occur with this activation are also caused by inhibiting RAAS components with pharmacological agents at various stages, especially angiotensin receptor blockers (ARB). On the other hand, it is known that many plant species have been used traditionally for centuries in folk medicine for their therapeutic effects. Today, with the developing technologies, the chemical structures of the phytocomponents carried by plant species are clarified and their relationship with their biological activities becomes clear. The study of medicinal plant species used in the treatment of diseases can play a key role in the discovery and development of new drug molecules. In addition, standardized herbal preparations prepared under appropriate conditions can provide significant benefits to pharmacoeconomics, increasing the quality of life of patients, preventing chronic diseases and their supportive use in their treatment. This study compiles the results of research conducted on 11 medicinal plant species that play a critical role in the development of chronic diseases and have been shown by in vivo, in vitro and clinical studies to affect the cardiovascular, respiratory, endocrine and urinary systems via RAAS. The selected plant species were determined as *Allium sp*, *Camelia sinensis*, *Nigella sativa*, *Olea europaea*, *Hibiscus sabdariffa*, *Curcuma longa*, *Crataegus sp*, *Rauwolfia serpentina*, *Rosmarinus officinalis*, *Crocus sativus* and *Ephedra sinica*.

Keywords: Renin- Angiotensin- Aldosterone system, hypertension, chronic disease, angiotensin II, medicinal plants

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye, ORCID: 0000-0002-9545-152X

²Yrd. Eczacı, Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Adana, Türkiye, ORCID 0000- 0003-3565-6088
Sorumlu Yazar: Berfu BOĞA, Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Adana, Türkiye, e-mail: boga_beerfuu@hotmail.com



GİRİŞ

RAAS'ın vücutta kan basıncının düzenlenmesi, su ve elektrolit dengesinin sağlanması, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalması, büyümesi ve migrasyonu gibi önemli görevleri vardır (Çiçek vd., 2019). Bu sistemin aşırı aktivasyonu; diyabete, kardiyovasküler hastalıklara, hipertansiyona ve böbrek yetmezliği gibi ciddi hastalıklara neden olmaktadır (Hussain ve Awan, 2018). RAAS'ın aşırı aktivasyonu ile ortaya çıkan hastalıklar bu sistemin çeşitli basamaklardan inhibe edilmesiyle tedavi edilmektedir. Renin inhibitörleri, Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve aldosteron antagonistleri gibi 4 farmakolojik yöntemle RAAS bloke edilebilmekte ve bu ilaçların uzun süreli kullanımlarında baş dönmesi, kuru öksürük, anjiyoödem, hiperpotasemi gibi yan etkiler gözlenebilmektedir (Kayaalp, 2002). Günümüzde geleneksel kullanımı olan tıbbi bitkilerinde bu hastalıkların tedavilerinde halk tarafından yaygın şekilde kullanıldığı bilinmektedir (Lange-Jacobs vd., 2020). Tıbbi bitkilerin etnobotanik kullanımlarının yanı sıra farmakolojik ilaç tedavilerine destekleyici olarak kullanılabilirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Micucci vd., 2020; Asdaq ve Inamdar, 2010). Artan kronik rahatsızlıklar ve sağlık harcamalarının bireyler ve yönetimler için ekonomik bir risk haline gelmesi, geleneksel ve tamamlayıcı tıp çalışmalarına yönelik süreçleri hızlandırmıştır (Aslan, 2016). Koku ve tat verebilen, ayrıca tedavi edici bileşenlerinden dolayı ilaç olarak kullanılan bitkilere tıbbi ve aromatik bitkiler denilmektedir (Yayıntaş, 2019). Bu çalışmada, kronik hastalıkların gelişiminde rol oynayan RAAS üzerine etki ettiği *in-vivo*, *in-vitro* ve klinik çalışmalar ile gösterilmiş 11 tıbbi bitkinin sırasıyla kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, endokrin sistem ve üriner sistem hastalıklarında kullanımları incelenerek ve potansiyel terapötik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)

RAAS kısaca: renin, anjiyotensin (Ang), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin I (Ang I), anjiyotensin II (Ang II), anjiyotensin II tip 1 reseptör (ATR1), anjiyotensin II tip 2 reseptöründen (ATR2) oluşmaktadır (Lange-Jacobs vd., 2020). Bu sistemin aşırı aktivasyonu, kalpte hipertrofi ve fibroze, Timurkaynak (2009) damarlarda nitrik oksit (NO) üretiminin azalması nedeniyle vazokonstriksiyona, enflamasyona ve tromboza sebep olur. Ayrıca vücuttaki suyu tutup, sodyum iyonlarının miktarını artırarak endotel disfonksiyonuna sonuçta kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, felç, böbrek yetmezliğine neden olur (Dzau, 2005). Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin ilk adımı karaciğerden salgılanan bir protein olan anjiyotensinojen ile başlar. Böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden salgılanan renin enzimi bu substratı Ang I'e dönüştürür (Timurkaynak, 2009). Ang I, ACE tarafından Ang II'ye dönüşmektedir. Ang II, RAAS'ın temel efektör molekülüdür. Kan basıncının, tuz, su ve vasküler homeostazının düzenlenmesinde önemli bir role sahip olup, damar duvarının fizyolojik ve patolojik süreçlerinde görev almaktadır (Çiçek, 2019). Ang II'nin dört tip reseptörü vardır. Ama temel olarak iki reseptör üzerinden etkisini gösterir (Oğuz, 2009). Bunlar ATR1 ve ATR2 alt reseptörleridir. Ang II, aldosteron salgımasına yol açarak, belirgin sodyum ve su geri alımı yapar, potasyum atılımını artırır. Antidiüretik hormon da düşük kan basıncına yanıt olarak salgınır. Bu hormon kan damarlarını daraltır ve kan basıncını normalleştirmek için suyun yeniden emilimini artırır, ancak kanın sıvı hacminin artması kan damarlarına ve kalp duvarlarına baskı uygulamasına neden olur (Hussain ve Awan, 2018).

RAAS ve kardiyovasküler sistem

Kardiyovasküler sistemin tüm kademelerinde RAAS elemanları rol oynar. Çünkü RAAS'ın efektör molekülleri, özellikle Ang II, endotel, vasküler ve düz kas dokuları üzerinde vazokonstriktif, hipertrofik, aterosklerotik, enflamatuar ve protrombotik etkiler gösterir (Lacaille-Dubois vd., 2001). Anjiyotensin II, süperoksit oluşumunu indükler böylece NO düzeyi düşer; oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve damar enflamasyonu artar. Sonuçta vasküler komplikasyonlar, ateroskleroz, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalık süreçleri başlamış olur (Oğuz, 2009). Ang II damar düz kas ve kalp hücrelerinin hipertrofinde güçlü bir büyüme faktörü olarak görev almaktadır. Hipertrofi, konjestif kalp yetmezliği, ani kardiyak ölümleri için önemli bir risk faktörüdür (Dzau, 2005).

RAAS ve solunum sistemi

RAAS bileşenleri sistemik dolaşıma ek olarak organlarda lokal olarak da üretilirler. Akciğerde de neredeyse tüm RAAS bileşenlerinin lokal üretimi vardır (Çiçek, 2019). RAAS, ATR1 reseptörü aracılığıyla sitokin salınımı uyararak enflamasyonu artırır, vazokonstriksiyona ve bronkokonstriksiyona sebep olur, ROS (reaktif oksijen türleri) üretimini artırır, apoptoza ve akciğer proliferasyonuna aracılık eder (Tan vd., 2018). İşte bu nedenle çalışmalar ACE/Ang II/ATR1 yolağının baskılanması ve ACE2/Ang (1-7)/Mas reseptör yolağının aktivasyonuna odaklanmıştır (Wang vd., 2019). ACE2 yolağı akciğerde endotel disfonksiyonunun önlenmesi, pulmoner oksidatif stresin azaltılması, vasküler bozukluğun hafifletilmesi, anti-enflamatuar ve anti-kardiyak yeniden modelleme etkilerini içeren bir dizi etki uygular. Bilindiği gibi DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından 2019 yılında pandemi sebebi ilan edilen Covid-19 virüsü de ACE2'yi kullanarak hücre içine girmektedir. Virüs ACE2'ye bağlandıktan sonra, ACE2 salgılanması azalmaktadır. Bu azalma hücrede Ang II'nin Ang(1-7)'ye dönüşümünü azaltarak, Ang2'nin miktarını arttırmaktadır (Eroğlu, 2021).

RAAS ve endokrin sistemi

RAAS, otokrin ve parakrin olarak çoğu dokuyu doğrudan etkileyebilen bir hormonal sistem olarak da işlev görür (Favre vd., 2015). Obezite, metabolik sendrom gibi endokrin sistem hastalıklarında Ang II'nin de rolü olduğu düşünülmektedir (Ribeiro-Oliveira vd., 2008). Yağ dokusunda aşırı Ang II üretimi, doku enflamasyonu, glikoz intoleransı ve insülin direncine neden olabilir. Ang II'nin ATR1 reseptör aracılığı ile ROS üretimini uyarabileceği, oksidatif stres durumuna neden olduğu ve sonuç olarak insülin direncine neden olabileceği de bilinmektedir (Henriksen vd., 2013). Ayrıca Ang II ve aldosteron pankreas adacıklarında oksidatif stresi ve adacık fibrozunu indükleyip, insülin sekresyonunu azaltarak da endokrin sisteme etki edebilir (Favre vd., 2015).

RAAS ve üriner sistem

RAAS, kan basıncının düzenlenmesinde ve intraselüler sıvı hacminin düzenlenmesinde etkilidir. Renal perfüzyonun azalması, parasempatik sistem aktivitesinin artması, düşük kan basıncının algılanması ve iyonik dengesizlik gibi durumlar, böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını artırır (Lekshmi vd., 2014). RAAS aktivasyonu ile salgılanan Ang II, böbreküstü bezlerden de aldosteron salınımına sebep olur. Bu iki etki böbrekte sodyum tutulumuna, kan basıncında ve glomerül içi basınçta artışa neden olur (Oğuz, 2009). Ang II

ayrıca nefrotoksik ROS üretimini sürdürür, profibrotik sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin sentezini artırarak anormal hücre çoğalmasını ve doku oluşumunu uyarır (Nangaku vd., 2008).

RAAS Üzerinden Etki Eden Bitkilere Ait *In Vitro* Çalışmalar

Önemli tıbbi bitkiler olarak tanımlanan *Allium sativum*, *Allium ursinum*, *Camellia sinensis*, *Curcuma longa*, *Crataegus sp.*, *Ephedra sinica*, *Rauwolfia serpentina* ve *Rosmarinus officinalis* türlerinin çeşitli basamaklardan RAAS'ı bloke ederek kardiyovasküler, solunum ve üriner sistem üzerine göstermiş oldukları etkiler çok sayıda *in vitro* çalışmalar ile gösterilmiştir. (Obob vd., 2013; Ray vd., 2017; Lekshmi vd., 2014; Lacaille-Dubois vd., 2001; Lv vd., 2021; Ranjini vd., 2015).

A. sativum bulbuslarının fenolik özütü, sıçan böbreğinde ACE aktivitesi ve sisplatin kaynaklı lipid peroksidasyonu üzerindeki inhibitör etkileri için denenmiştir. Sonuçta bağlı ve serbest fenolikler sisplatinin neden olduğu lipid peroksidasyonunu ve ACE'yi inhibe ederek renoprotektif etki göstermiştir (Obob vd., 2013). Sıçanların %2 *A. ursinum* yaprak tozu içeren yem ile tedavi edildiği çalışmada; aktif fitobileşen s-alilsistein sülfoksitin ACE inhibisyonu yaptığı ve buna bağlı olarak azalan Ang II seviyelerinin iskemik aritmileri iyileştirdiği gösterilmiştir (Rietz vd., 1993). *C. sinensis* türünden infüzyon ile elde edilen epigallokateşin gallatın insan endotel hücrelerinde ACE inhibisyonu yaparak bradikinin düzeylerini arttırdığı böylelikle nitrik oksit sentetazın (NOS) aktive olduğu ve ACE inhibisyonuyla miktarı artan NO seviyesinin trombosit agregasyonunu engellediği gösterilmiştir (Persson vd., 2006). Dört siyah çay örneğinden hazırlanan infüzyon ve dekoksasyonların kimyasal bileşenleri ve ACE inhibitör özelliklerinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada tüm örneklerin ACE inhibitör etkileri saptanmış ve aktiviteden sorumlu bileşenlerin thearubigin, theaflavin, kateşin olabileceği, düzenli çay tüketiminin hipertansiyonu önlemede yarar sağlayabileceği bildirilmiştir. (Ray vd., 2017). *C. longa* türünün antidiyabetik, antioksidan ve antihipertansif potansiyeli açısından değerlendirildiği bir çalışmada türün taze rizomlarından hazırlanan etil asetat özütünün ACE inhibisyonu üzerinden hipertansiyonu azaltmada etkili olduğu tespit edilmiş, özütün gösterdiği anlamlı antidiyabetik, ACE inhibitör ve antioksidan etkilerin, bileşimindeki kurkumin içeriği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Türün diyabette gelişebilecek vasküler ve böbrek hasarını önlemede ACE inhibisyonu üzerinden koruyucu etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Lekshmi vd., 2014). *C. oxyacantha/monogyna* türlerinin çiçek ve yapraklarının alkollü özütünden elde edilen flavonoidler ve proantosiyanidinlerin 0.33 mg/ml'de ACE inhibe edici aktivite gösterirken, fenolik asitlerin önemli bir ACE inhibitör etki göstermediği bildirilmiştir. (Lacaille-Dubois vd., 2001). Bir diğer güncel çalışmada *E. sinica* etanolik özütü içinde yer alan üç aktif molekül (4,6-dihidroksikinolin-2-karboksilik asit, 4-hidroksikinolin-2-karboksilik asit ve 4-hidroksi-6-metoksikinolin-2-karboksilik asit) ile yapılmıştır. Aktif moleküllerin ACE2 ve SARS-CoV-2 reseptör bağlanma bölgeleri arasındaki etkileşimi etkin şekilde inhibe ettiğini ($IC_{50} = 95.01 \mu\text{g/mL}$; $IC_{50} = 0.58 \mu\text{M}$, $0.07 \mu\text{M}$ ve $0.15 \mu\text{M}$) göstermektedir (Mei vd., 2021). *R. serpentina* ve *A. sativum* türlerinin sulu özütlerinin koyun böbreği ve akciğerindeki ACE üzerine etkisi araştırılmıştır. *R. serpentina* yaprak özütü, ACE aktivitesini sırasıyla böbrek ve akciğer kültüründe %68 ve %57 oranında *A. sativum* bulbus özütü ise %50 ve %60 oranında azaltmıştır. Bu iki bitki türünün böbrek ve akciğer üzerinde gösterdikleri anlamlı ACE

inhibisyonu kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde tamamlayıcı bir bitkisel ilaç olarak kan basıncını kontrol etmedeki olası rollerini ortaya koymaktadır. (Ranjini vd., 2015) Lamiaceae familyası türlerinin ACE inhibitör özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada *R. officinalis* bitki tozunun sulu ve alkollü özütü, tavşan akciğerinden elde edilmiş ACE enzimi üzerinde yüksek (%90,5) inhibitör etkinlik göstermiştir. Bu aktiviteye dayanarak biberiyenin primer veya diyabete bağlı hipertansiyonda ve kardiyovasküler hastalıklarda etkili olabileceği bildirilmiştir (Kwon vd., 2006).

Tablo 1. Bitkilerin *in vitro* çalışmaları

Bitki Adı, Familya	Bitkisel Materyal/ Doz	Aktif Bileşen	RAAS Üzerinden Etkisi	Mekanizma
<i>Allium sativum</i> (Liliaceae) (Sarımsak)	Bulbusların aseton ve etilasetat özütü 0-160 µg/ml	Serbest ve bağlı fenolikler, flavonoidler	Lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresi azaltarak renoprotektif etki.	ACE inhibisyonu (Oboh vd., 2013).
<i>Allium ursinum</i> (Liliaceae) (Yabani sarımsak)	Toz yaprak %2 toz içeren yem	S-alilsistein sülfoksit	İskemi ve doku kanlanmasında kardiyoprotektif etki.	ACE inhibisyonu (Rietz vd., 1993).
<i>Camellia sinensis</i> (Theaceae) (Çay)	Kurutulmuş yaprakların infüzyon/sulu özüt 15µg/ml	Thearubigin ve theaflavin	Sistolik kan basıncında düşme ile antihipertansif etki.	ACE inhibisyonu (Ray vd., 2017)
	Taze ve kurutulmuş yaprak infüzyonu Doz belirtilmemiş	Epigallokateşin, epikateşingallat Epikateşin ve epigallokateşingallat	NO salımının artmasına bağlı olarak trombosit agregasyonunun inhibisyonu ve antihipertansif etki.	ACE inhibisyonu (Persson vd., 2006)
<i>Curcuma longa</i> (Zingiberaceae) (Zerdeçal)	Taze rizomların etil asetat, metanol ve sulu özütleri 0.06ug/ml, 0.19 g/ml, 0.38 mg/ml	Kurkuminoid	Diyabette vasküler ve böbrek hasarı için koruyucu etki. Ang II azalması ile antihipertansif etki.	ACE inhibisyonu (Lekshmi vd., 2014)
<i>Crataegus sp.</i> (Rosaceae) <i>C. oxyantha</i> * <i>C. monognya</i> ** (Alıç)	Çiçeklerinin* ve yapraklarının** alkollü özütü 0.33mg / ml / gün	Flavanoidler ve proantosiyani-dinler	Aldosteron sentezi ile su tutulumunu azaltıp, kan basıncını düşürerek antihipertansif etki.	ACE inhibisyonu (Lacaille-Dubois vd., 2001)
<i>Ephedra sinica</i> (Ephedraceae)	Bitkinin etanollü özütü	4,6-dihidroksikinolin-2-karboksilik asit, 4-hidroksikinolin-2-karboksilik asit ve 4-hidroksi-6-metoksikinolin-2-karboksilik asit	SARS-CoV-2'yi inhibe edici etki	ACE2 ile SARS-CoV-2 proteini arasındaki bağlama alanı inhibisyonu (Mei vd., 2021)
<i>Rauwolfia serpentina</i> (Apocynaceae)	Yapraklarının sulu özütü Doz belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Kan basıncını düşürerek antihipertansif etki.	ACE inhibisyonu (Ranjini vd., 2015).
<i>Rosmarinus officinalis</i> (Lamiaceae) (Biberiye)	Sulu ve alkollü bitki tozu özütü Doz belirtilmemiş	Revastrol, hidrobenzoik asit, kumarik asit	Vasküler gerginliği azaltarak primer ve sekonder hipertansiyonu önleyici etki.	ACE inhibisyonu (Kwon vd., 2006).

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzimi, Ang II: Anjiyotensin 2, SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum yolu sendromu korona virüsü 2, NO: Nitrik oksit

RAAS Üzerinden Etki Eden Bitkilere ait *In Vivo* Çalışmalar

Literatürde yer alan çok sayıda araştırma *A. sativum*, *C. sinensis*, *C. sativus*, *H. sabdariffa*, *N. sativa*, *Crataegus sp.*, *C. Longa*, *R. Officinalis* ve *O. europaea* türlerinin ACE ve Ang II inhibisyonu üzerinden kardiyovasküler, endokrin ve üriner sisteme etki ettiğini göstermektedir (Al-Qattan vd., 2016; Guo vd., 2020; Akinyemi vd., 2015; Cuevas-Durán vd., 2017; Shafei vd., 2017; Nurfaradilla vd., 2019; Idris-Khodja vd., 2012; Liu vd., 2016; Mnafgui vd., 2015).

A. sativum türünün antidiyabetik etkinliğinin araştırıldığı *in vivo* bir çalışmada diyabetik sıçanlara (50 mg/100 gr vücut ağırlığı) bulbus sulu özütü intraperitoneal verilerek tedavi edilmiştir. Özüt sıçanlarda kan şekeri, kan basıncını, idrar çıkışını; serum ve plazmadaki ACE inhibisyonu ve Ang II seviyelerindeki azalma ile modüle ederek düşürdüğü kaydedilmiştir (Al-Qattan vd., 2016). *C. sinensis* tohumlarından elde edilen kamelya yağı, zeytinyağı ve kaptopril ile karşılaştırmalı olarak çeşitli dozlarda (1,5-4,5gr/kg/gün) kendinden hipertansiyonlu sıçanlarda 4 hafta boyunca denenmiştir. Sonuçta kamelya yağının kaptopril ve zeytinyağına benzer şekilde antihipertansif etki gösterdiği saptanmış ve bu etkinin ACE inhibisyonu üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra Ang II, ATR1 ve renin konsantrasyonunu azaltarak serumdaki endotele bağlı vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler arasındaki dengeyi modüle ettiği bildirilmiştir (Guo vd., 2020). *C. sinensis* sulu özütünün (100mg/kg/gün) siklosporin ile tedavi edilen sıçanlarda RAAS üzerindeki renoprotektif etkilerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise bitki özütünün serum aldosteron seviyelerinin ve intrarenal renin ekspresyonunun baskılanması yoluyla kronik siklosporin nefropatisine karşı renoprotektif etki gösterdiği saptanmıştır. (Ryu vd., 2011). *C. longa* ve *Zingiber officinale* rizomları (%4'lük taze rizom içeren diyet) L-NAME (Nitro-L-Arginin Metil Esterin) ile hipertansiyonu indüklenen sıçanlar üzerinde denemiştir. Sonuçta bu iki tıbbi bitkideki kurkumin, kersetin, gallik asit ve kafeik asit gibi fenolik bileşiklerin sinerjik bir şekilde serum ve böbrekte ACE inhibisyonu ile hipertansiyonu önlediği bildirilmiştir (Akinyemi vd., 2015). *C. oxyacantha* ve *R. officinalis* türlerinin yapraklarının alkollü özütlerinin kullanıldığı çalışmada sıçanlara özütler (100 mg/kg/gün) ayrı ayrı ve daha sonra iki özüt kombine şekilde verilmiştir. Her iki özütünde Ang II inhibisyonu ile oksidatif stresi azaltıp NO salımını artırarak miyokardiyal hasarı azalttığı tespit edilmiştir (Cuevas-Durán vd., 2017). *C. songarica* türünün hipotansif ve diüretik etkilerini araştıran bir diğer çalışmada türün meyvelerinden hazırlanan sulu özütünün ACE inhibisyonu yoluyla NO salgılanmasını artırarak diüretik ve hipotansif etki gösterdiği bildirilmiştir. (Younis vd., 2019). Hipertansif sıçanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada *C. sativus* türünün hidroalkolik özütü (10, 20 ve 40 mg/kg) ve losartan (10 mg/kg) etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar *C. sativus* türünün hidroalkolik özütünün Ang II'nin neden olduğu akut hipertansiyonun kardiyovasküler tepkilerini iyileştirdiğini ve bu etkinin losartan ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir (Plangar vd., 2019). Anestezi almış ve Ang II ile indüklenmiş hipertansif sıçanlarda losartanla krosinin etkinliği karşılaştırılmış, krosin 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarda iv. olarak verilmiştir. Sonuçta krosin hipertansiyonu kısmen RAAS sistemini baskılayarak engellemiş ve etkinliğinin losartanla karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir. (Shafei vd., 2017). İki böbrek bir klip (2K1C) hipertansiyonlu sıçan modelinde, *H. sabdariffa* kalikslerinden hazırlanan sulu özüt ve kaptoprilin, kan basıncı ve RAAS biyobelirteçleri üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Özüt (15-30-60 mg/ 200gr vücut ağırlığı) ve kaptopril (4,5 mg/ 200 gr vücut ağırlığı) önce ayrı ayrı

daha sonra da beraber oral olarak uygulanmıştır. Tüm tedaviler plazma ACE aktivitesini önemli ölçüde azaltarak antihipertansif etki göstermiş fakat kan basıncını düşürmede kombine tedavi, tek başına kaptopril ve özüt tedavisine göre daha az etkili olmuştur. Burada *H. sabdariffa* özütünün çeşitli mekanizmalarla kaptoprilin etkisini azalttığı düşünülmektedir (Nurfaradilla et vd., 2019). *N. sativa* tohumlarından elde edilen sabit yağ (2,5 mg/kg/gün), L-NAME ile indüklenen hipertansif sıçanlarda nikardipin (3 mg/kg/gün) ile karşılaştırmalı çalışılmıştır. Yağ alan sıçanların kardiyak ACE aktivitesi azalmış ve kan basıncındaki düşüşü sağlayan mekanizmalarından birinin ACE inhibitör aktivite olduğu belirtilmiştir (Jaarin vd., 2015). *N. sativa* türünün aktif bileşeni timokinon, genç sıçanlara 16 hafta, orta yaş sıçanlara 46 hafta boyunca 10mg/kg/gün içme suyuna metanolde çözündürülerek verilmiştir. Timokinon, RAAS'ın lokal aktivitesini modüle ederek ve NO salımını artırarak endotel disfonksiyonunu iyileştirmiştir (Idris-Khodja vd., 2012). *O. europaea* türünün aktif bileşeni oleanolik asit (20-30 mg/kg/gün) normal ve 2K1C hipertansif sıçanlarda oral olarak denenmiştir. Oleanolik asit, Ang II Tip2 miktarını ve atrial natriüretik hormon miktarını artırarak, diüretik, böbrek fonksiyonlarını koruyucu ve hipertansiyonu önleyici etki göstermiştir (Ahn vd., 2017). Oleuropein ile tedavi edilen miyokard enfarktüs (ME) sıçanlarda (20-40 mg/kg/gün) serum ACE inhibisyonu üzerinden Ang II ve ATR1 reseptör oluşumunu engelleyerek vasküler yeniden şekillenme sırasında kardiyoprotektif etkinin olduğu gösterilmiştir. (Mnafgui vd., 2015). *O. europea* yaprakları ve *H. sabdariffa* kalikslerinden (125-250-500mg/kg/gün) hazırlanan hidroalkollü özüt toz karışım (2:1) L-NAME ile indüklenmiş hipertansif sıçanlara 4 hafta boyunca uygulanmış, ACE düzeyinde ve kan basıncında doza bağlı bir düşüş, serum NO miktarında artış, karaciğer ve böbrek belirteçleri ile lipit profilinde düzelme saptanmıştır. Kalp ve böbrekte endotelial NO ve protein ekspresyonunda belirgin artışın gözlenmesi bu özüt kombinasyonunun hipertansiyon kontrolünde sinerjik etkisi olabileceği ayrıca antioksidan ve renoprotektif etkiler ile birlikte ACE inhibisyonu ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Abdel-Rahman vd., 2017). Miyokard enfarktüs sıçanların rosmarinik asit (50-100-200 mg/kg/gün) ile tedavi edildiği bir diğer çalışmada 4 haftalık tedaviden sonra farelerde kardiyak disfonksiyonunun ve kardiyak fibrozun azaldığı gözlenmiştir. Rosmarinik asitin bu etkiyi ACE'yi inhibe edip ACE2 miktarını artırarak yaptığı görülmüştür. Çünkü ACE2 ürünü olan Ang II (1-7) antifibröz özelliktedir yani ACE/ACE2 arasındaki denge, Ang II düzeylerinin kontrolü ile kardiyak fibrozun patogenezinde direkt etkilidir (Liu vd., 2016).

Tablo 2. Bitkilerin *in vivo* çalışmaları

Bitki Adı, Familya	Bitkisel Materyal/ Doz	Aktif Bileşen	RAAS Üzerinden Etkisi	Mekanizma
<i>Allium sativum</i> (Liliaceae) (Sarımsak)	Bulbuslarının sulu özütü 50mg/0.1 ml/ gün	Organasülfür bileşikleri	Sistolik kan basıncında azalma ile antihipertansif ve böbrek klirensinde düzelme ile renoprotektif etki.	ACE ve Ang II inhibisyonu (Al-Qattan vd., 2016)
<i>Camellia sinensis</i> (Theaceae) (Çay)	Kamelya yağı 1,5-4,5 gr/kg/gün	Oleik ve linoleik asit	NO salımını artırarak antihipertansif etki.	ACE inhibisyonu (Guo vd., 2020)
	Yaprakların sulu özütü 100mg/kg/gün	Epigallokateşin-3-o-gallat, gallokateşin-3-o-gallat, epigallokateşin	Nefrotoksisitenin önlenmesi ve renoprotektif etki.	Renin inhibisyonu (Ryu vd., 2011)
<i>Crocus sativus</i> (Iridaceae) (Safran)	Hidroalkolik stigma özütü 10, 20, 40 mg/kg/gün	Krosin	ATRI reseptör sayısında azalma ile kardiyoprotektif etki.	Ang II inhibisyonu (Plangar vd., 2019)
	Krosin 50-100-200 mg/kg/gün	Krosin	NO miktarını arttırarak hipertansiyon da önleyici etki.	Ang II inhibisyonu (Shafei vd., 2017)
<i>Hibiscus sabdariffa</i> (Malvaceae) (Kerkede)	Kalikslerin sulu özütü 15,30,60 mg/200gr/gün	Antosiyanidin, kersetin	Ang II miktarını azaltarak ve vasküler genişleme ile antihipertansif etki.	ACE inhibisyonu (Nurfaradilla vd., 2019)
<i>Nigella sativa</i> (Ranunculaceae) (Çörek otu)	Timokinon 10mg/kg/gün	Timokinon	Reaktif oksijen üretimini azaltarak endotel disfonksiyonun engellenmesi.	ACE ve Ang II inhibisyonu (Jaarin vd., 2015)
	Tohum sabit yağı 2.5 mg/kg/gün	Polifenoller ve timokinon	Sistolik kan basıncını azaltarak antihipertansif etki.	ACE inhibisyonu (Idris-Khodja vd., 2012)
<i>Crataegus sp.</i> (Rosaceae) <i>C. oxyantha</i> * <i>C. monognya</i> ** <i>C. songarica</i> *** (Alıç)	Meyvesinin sulu özütü*** 20 mg/kg/gün	Flavonoller, prosiyanidinler, C-glikosil flavonlar,	NO miktarını arttırıp oksidatif stresi azaltarak diüretik etki.	ACE inhibisyonu (Cuevas-Durán vd., 2017).
	Yaprakların alkollü özütü * Doz belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Oksidatif stresi azaltıp, vazodilatör ajanları arttırarak miyokardiyal hasarı azaltıcı etki.	AngII inhibisyonu (Younis vd., 2019)
	Taze rizomlar 100 gramlık diyetle 4gr rizom	Kurkumin	NO miktarını arttırarak antihipertansif etki.	ACE inhibisyonu (Akinyemi vd., 2015)
	Rosmarinik asit 50-100-200 mg/kg/gün	Rosmarinik asit	ATRI reseptörlerini inhibe edip ACE2 miktarını arttırarak, kardiyak disfonksiyonu ve kardiyak fibrozu önleyici etki.	ACE2/ACE modülasyonu (Liu vd., 2016)
<i>Olea europaea</i> (Oleaceae) (Zeytin)	Oleanolik asit 20-30 mg/kg/gün	Oleanolik asit	Natriürez ile diüretik, renoprotektif ve antihipetansif etki.	Ang II Tip1 inhibisyonu (Ahn vd., 2017)
	Hidroalkollü yaprak tozu özütü 500, 250, 125 mg/kg/gün	Oleuropein	Diyastolik kan basıncında düşüş, NO salımı ile antihipertansif ve Ang II üretiminin inhibe ederek kalp ve böbrekte koruyucu etki.	ACE inhibisyonu (Abdel-Rahman vd., 2017)
	Köklerinin basınçlı sıvı özütü 20-40 mg/kg	Oleuropein	Miyokard enfarktüsülü sıçanlarda kardiyak yeniden şekillenme de kardiyoprotektif etki.	ACE inhibisyonu (Mnafgui vd., 2015)

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzimi, ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2, Ang II: Anjiyotensin 2, NO: Nitrik oksit, ATRI: Ang II Tip1 reseptörü.

RAAS Üzerinden Etki Eden Bitkilere Ait Klinik Çalışmalar

Bu araştırmada bahsi geçen bitki türlerinden sadece *Camellia sinensis* ve *Hibiscus sabdariffa* türleri üzerinde yürütülen klinik çalışma sonuçları mevcuttur. Bu türlerin ACE inhibisyonu üzerinden kardiyovasküler ve üriner sisteme etki ettiği gösterilmiştir (Nwachukwu vd., 2017; Persson vd., 2010; Herrera-Arellano vd., 2007).

Yapılan randomize, üç aşamalı çapraz klinik bir çalışmada sigara kullanmayan, yaş ortalaması 26 olan 9 erkek, 8 kadın sağlıklı gönüllü 400 ml yeşil ve siyah çay (*C. sinensis* yaprakları) bir de rooibos (*Aspalathus linearis*) çayı aldı. Tüm fazlarda ACE aktivitesi ve NO konsantrasyonu ölçüldü (0, 30, 60 ve 180. dakikada). Sonuçta rooibos çayı ve yeşil çayın 30. dakikadan itibaren anlamlı bir ACE inhibisyonu yaptığı görülmüş fakat bitkilerin NO miktarı üzerinde herhangi bir değişiklik yaratmadığı gözlenmiştir (Persson vd., 2010). Hipertansiyonu (evre I veya II) olan hastalarda *H. sabdariffa* kaliks özütü ve lisinopril ile randomize, kontrollü ve çift kör bir klinik çalışma yürütülmüştür. Her iki cinsten 25-61 yaş arası hastalar, 4 hafta boyunca doz başına 250 mg toplam antosiyanin içeren özüt veya 10 mg lisinopril ile tedavi edilmiştir. Sonuçta diyastolik kan basıncı düşüşü (≥ 10 mmHg) ACE inhibisyonu ile gerçekleşmiştir ve hastalarda herhangi bir yan etki görülmemiştir (Herrera-Arellano vd., 2007). *H. sabdariffa* kalikslerinin infüzyonunu alan hafif ila orta derecede hipertansiyonu olan fakat daha tedaviye başlamamış 78 hasta 4 hafta boyunca günde bir defa infüzyon, lisinopril ve plasebo alan 3 eşit gruba bölündü. İnfüzyon alan grupta idrar çıkışı ve kreatinin klirensi lisinopril alan gruptan fazla olmuştur. Bu etkinin hem ACE inhibisyonu hem de aldosteron seviyelerindeki azalmanın böbrekte yeniden emilimi azaltıp ve idrar çıkışını arttırdığından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (Nwachukwu vd., 2017).

Tablo 3: Bitkilerin klinik çalışmaları

Bitki Adı, Familya	Bitkisel Materyal/ Doz	Aktif Bileşen	RAAS Üzerinden Etkisi	Mekanizma
<i>Camellia sinensis</i> (Theaceae) (Çay)	Yaprakların infüzyonu 10gr yaprak 400 ml suda inf.	Epikateşingallat ve epigallokateşingallat	RAAS blokasyonu ile kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu etki.	ACE inhibisyonu (Persson vd., 2010)
<i>Hibiscus sabdariffa</i> (Malvaceae) (Kerkede)	Kalikslerin sulu özütü/ 250mg (antosiyanidin içeren doz)	Delfinidin-3-sambubiosid, siyanidin-3-sambubiosid	Diyastolik kan basıncında azalma ve antihipertansif aktivite.	ACE inhibisyonu (Herrera-Arellano vd., 2007)
	Kaliks infüzyonu 150mg/kg/gün	Antosiyanin, kersetin, öjenol	Renal vazodilatasyonu arttırarak, diüretik ve renoprotektif etki.	ACE inhibisyonu (Nwachukwu vd., 2017)

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzimi, RAAS: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma RAAS'ın basamaklarından, öneminden ve aşırı aktivasyonu sonucunda oluşabilecek hastalıklardan bahsetmiştir. Günlük hayatta da çok tüketilen 11 tıbbi bitki türünün; *Allium sp*, *Camelia sinensis*, *Nigella sativa*, *Olea europaea*, *Hibiscus sabdarffa*, *Curcuma longa*, *Crataegus sp*, *Rauwolfia serpentina*, *Rosmarinus officinalis*, *Crocus sativus* ve *Ephedra sinica* RAAS üzerine etkileri *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalarla özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan bitkiler farklı basamaklardan RAAS sistemini inhibe etmektedir (Lange-Jacobs vd., 2020). Bu sayede kardiyovasküler, solunum, endokrin ve üriner sistem hastalıklarında koruyucu etki gösterebilir; hipertansiyon, diyabet, böbrek yetmezliği gibi aralarında ciddi ilişki bulunan ve dünyada prevalansa sahip hastalıkların tamamlayıcı tedavisinde önem arz edebilir (Chukwuma vd., 2019). İncelenen bitkilerin hastalıklardan korunmak adına veya destekleyici tedavide kullanılması sağlık harcamalarının azaltılmasına alternatif sunabilir (Aslan, 2016). Bahsedilen çalışmaların bazılarında bitki özütleri RAAS inhibisyonu yapan sentetik ilaçlarla karşılaştırılmış ve etkinlikleri yakın bulunmuş hatta kombine tedavilerin sinerjik etki göstererek, tek başına sentetik ilaçlardan daha etkili olduğu kaydedilmiştir. (Nwachukwu vd., 2017; Plangar vd., 2019; Jaarin vd., 2015). Ayrıca yapılan bir çalışma da RAAS'ı inhibe eden bitkilerin Covid-19 pandemisinde koruyucu etki gösterebileceğini ve virüsün hücre içerisine girmesini önleyerek antiviral etkinlik gösterebileceğini belirtmiştir. (Patel vd., 2021). Son yıllarda hastalıkların tedavisinde geleneksel ilaçların ve şifalı bitkilerin kullanımı daha da popüler hale gelmektedir. Uygulanan dozlar, preparat türü, farmakogenetik özellikler ve diğer coğrafi ve epidemiyolojik faktörlerin kişiden kişiye değişmesinin bu bitkilerin etkinliğinde önemli bir rolü olduğunu belirtmek gerekir (Kamrani Rad vd., 2019). Gelecekte RAAS üzerine yapılacak hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar ile bitki özlerinin aktif bileşiklerinin tam dozajı, farmakokinetik yönleri, potansiyel yan etkileri ve bitki-ilaç etkileşimleri daha net değerlendirilebilecektir.

Çıkar çatışması beyanı

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar katkıları

Yazının ortaya çıkması ve sürdürülmesine katkıda bulunma: TŞ, BB

Plan, tasarım: TŞ, BB

Finansman: -

Materyal: TŞ, BB

Veri toplanması / toplanan verilerin analize hazırlanması için işleme: TŞ, BB

Veri analizi: TŞ, BB

Literatürün gözden geçirilmesi: TŞ, BB

Kaleme alma ve düzeltmeler: TŞ, BB

Kontrol etme ve gözden geçirme: TŞ, BB

KAYNAKLAR

- Abdel-Rahman, R. F., Hessin, A. F., Abdelbaset, M., Ogaly, H. A., Abd-Elsalam, R. M., Hassan, S. M. (2017). Antihypertensive effects of roselle-olive combination in L-NAME-induced hypertensive rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 9460653. doi: 10.1155/2017/9460653
- Ahn, Y. M., Choi, Y. H., Yoon, J. J., Lee, Y. J., Cho, K. W., Kang, D. G., Lee, H. S. (2017). Oleanolic acid modulates the renin-angiotensin system and cardiac natriuretic hormone concomitantly with volume and pressure balance in rats. *European Journal of Pharmacology*, 809, 231-241. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.030
- Akinyemi, A. J., Thome, G. R., Morsch, V. M., Stefanello, N., Goularte, J. F., Belló-Klein, A., Oboh, G., Schetinger, M. R. C. (2015). Effect of dietary supplementation of ginger and turmeric rhizomes on angiotensin-1 converting enzyme (ACE) and arginase activities in L-NAME induced hypertensive rats. *Journal of Functional Foods*, 17, 792-801. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.011>
- Al-Qattan, K. K., Thomson, M., Jayasree, D., Ali, M. (2016). Garlic attenuates plasma and kidney ACE-1 and AngII modulations in early streptozotocin-induced diabetic rats: renal clearance and blood pressure implications. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 8142394, <https://doi.org/10.1155/2016/8142394>
- Asdaq, S. M., Inamdar, M. N. (2010). Potential of garlic and its active constituent, S-allyl cysteine, as antihypertensive and cardioprotective in presence of captopril. *Phytomedicine*, 17(13), 1016-1026. doi: 10.1016/j.phymed.2010.07.012
- Aslan, R. (2016). Alternative and complementary approaches in medicine. *Kocatepe Veterinary Journal*, 4(9), 363-371. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/en/pub/kvj/issue/32995/371576>
- Boozari, M., Hosseinzadeh, H. (2021). Natural products for COVID-19 prevention and treatment regarding to previous coronavirus infections and novel studies. *Phytotherapy Research*, 35(2), 864-876. doi: 10.1002/ptr.6873
- Chukwuma, C. I., Matsabisa, M. G., Ibrahim, M. A., Erukainure, O. L., Chabalala, M. H., Islam, M. S. (2019). Medicinal plants with concomitant anti-diabetic and anti-hypertensive effects as potential sources of dual acting therapies against diabetes and hypertension: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 235, 329-360. doi: 10.1016/j.jep.2019.02.024
- Cuevas-Durán, R. E., Medrano-Rodriguez, J. C., Sánchez-Aguilar, M., Soria-Castro, E., Rubio-Ruíz, M. E., Valle-Mondragón, D., Sanchez-Mendoza, A., Torres-Narvaez, J. C., Ibarra-Lara, L. (2017). Extracts of *Crataegus oxyacantha* and *Rosmarinus officinalis* attenuate ischemic myocardial damage by decreasing oxidative stress and regulating the production of cardiac vasoactive agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), 2412. doi: [10.3390/ijms18112412](https://doi.org/10.3390/ijms18112412)
- Çiçek, Z., Akıllıoğlu, K., Dogan, A. (2019). Lokal ve Sistemik Renin Anjiyotensin Sistemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 28(4), 259-269. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/aktd/issue/49548/452730#:~:text=Sistemik%20RAS%20daha%20%20C3%A7ok%20kan,apopitoz%20ve%20inflamasyonunda%20g%C3%B6rev%20almaktad%C4%B1r.>
- Dzau, V. (2005). The cardiovascular continuum and renin–angiotensin–aldosterone system blockade. *Journal of Hypertension*, 23, 9-17. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821452/>

Eroğlu, İ. U. (2021). Güncel veriler ışığında COVID-19 ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi ilişkisi. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastane Dergisi*, 43(1), 86-93. Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1163836>

Favre, G. A., Esnault, V. L., Van Obberghen, E. (2015). Modulation of glucose metabolism by the renin-angiotensin-aldosterone system. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 308(6), 435-449. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00391.2014>

Guo, L., Guo, Y., Wu, P., Lu, F., Zhu, J., Ma, H., Yong, C., Zhang, T. (2020). Camellia oil lowering blood pressure in spontaneously hypertension rats. *Journal of Functional Foods*, 70, 103915. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103915>

Henriksen, E. J., Prasannarong, M. (2013). The role of the renin-angiotensin system in the development of insulin resistance in skeletal muscle. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 378(1-2), 15-22. doi: 10.1016/j.mce.2012.04.011.

Herrera-Arellano, A., Miranda-Sánchez, J., Ávila-Castro, P., Herrera-Álvarez, S., Jiménez-Ferrer, J. E., Zamilpa, A., Román-Ramos, R., Ponce-Monter, H., Tortoriello, J. (2007). Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. *Planta Medica*, 73(01), 6-12. doi: 10.1055/s-2006-957065.

Hussain, M., Awan, F. R. (2018). Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clinical and Experimental Hypertension*, 40(4), 344-352. doi: 10.1080/10641963.2017.1377218.

Idris-Khodja, N., Schini-Kerth, V. (2012). Thymoquinone improves aging-related endothelial dysfunction in the rat mesenteric artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 385(7), 749-758. doi: 10.1007/s00210-012-0749-8.

Jaarin, K., Foong, W., Yeoh, M., Kamarul, Z., Qodriyah, H., Azman, A., Zuhair, J. S. F., Juliana, A., Kamisah, Y. (2015). Mechanisms of the antihypertensive effects of *Nigella sativa* oil in L-NAME-induced hypertensive rats. *Clinics*, 70, 751-757. doi: 10.6061/clinics/2015(11)07.

Kamrani, Z., Javadi, B., Hayes, A., Karimi, G. (2019). Potential angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors from Iranian traditional plants described by Avicenna's Canon of Medicine. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 9(4), 291-309. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31309069/>

Kayaalp, S.O. (Ed.). (2002). *Tıbbi Farmakoloji*. Hacettepe Taş.

Kwon, Y. I. I., Vattam, D. A., Shetty, K. (2006). Evaluation of clonal herbs of Lamiaceae species for management of diabetes and hypertension. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 15(1), 107. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16500886/>

Lange-Jacobs, D., Shaikh-Kader, A., Thomas, B., Nyakudya, T. T. (2020). An Overview of the Potential Use of Ethno-Medicinal Plants Targeting the Renin-Angiotensin System in the Treatment of Hypertension. *Molecules*, 25(9), 2114. doi: 10.3390/molecules25092114.

Lekshmi, P. C., Arimboor, R., Nisha, V. M., Menon, A. N., Raghu, K. G. (2014). In vitro antidiabetic and inhibitory potential of turmeric (*Curcuma longa* L) rhizome against cellular and LDL oxidation and angiotensin converting enzyme. *Journal of Food Science and Technology*, 51(12), 3910-3917. doi: 10.1007/s13197-013-0953-7.

Liu, Q., Tian, J., Xu, Y., Li, C., Meng, X., Fu, F. (2016). Protective effect of RA on myocardial infarction-induced cardiac fibrosis via AT1R/p38 MAPK pathway signaling and modulation of the ACE2/ACE ratio. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(35), 6716-6722. doi: 10.1021/acs.jafc.6b03001.

Lacaille-Dubois, M. A., Franck, U., Wagner, H. (2001). Search for potential angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors from plants. *Phytomedicine*, 8(1), 47-52. doi: 10.1078/0944-7113-00003.

Mei, J., Zhou, Y., Yang, X., Zhang, F., Liu, X., Yu, B. (2021). Active components in *Ephedra sinica* Stapf disrupt the interaction between ACE2 and SARS-CoV-2 RBD: potent COVID-19 therapeutic agents. *Journal of Ethnopharmacology*, 114303. doi: 10.1016/j.jep.2021.114303.

Micucci, M., Bolchi, C., Budriesi, R., Cevenini, M., Maroni, L., Capozza, S., Chiarini, A., Pallavicini, M., Angeletti, A. (2020). Antihypertensive phytocomplexes of proven efficacy and well-established use: Mode of action and individual characterization of the active constituents. *Phytochemistry*, 170, 112222. doi: 10.1016/j.phytochem.2019.112222.

Mnafgui, K., Khlif, I., Hajji, R., Derbali, F., Kraiem, F., Ellefi, H., Michel, T., Halabalaki, M., Skaltsounis, A. L., Elfeki, A., Gharsallah, N., Allouche, N. (2015). Preventive effects of oleuropein against cardiac remodeling after myocardial infarction in Wistar rat through inhibiting angiotensin-converting enzyme activity. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 25(7), 538-546. doi: 10.3109/15376516.2015.1053648.

Nangaku, M., Fujita, T. (2008). Activation of the renin-angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney. *Hypertension Research*, 31(2), 175-184. doi: 10.1291/hypres.31.175.

Nurfardilla, S. A., Saputri, F. C., Harahap, Y. (2019). Effects of *Hibiscus sabdariffa* calyces aqueous extract on the antihypertensive potency of captopril in the two-kidney-one-clip rat hypertension model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 9694212. <https://doi.org/10.1155/2019/9694212>

Nwachukwu, D. C., Aneke, E. I., Nwachukwu, N. Z., Azubike, N., Obika, L. F. (2017). Does consumption of an aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* affect renal function in subjects with mild to moderate hypertension?. *The Journal of Physiological Sciences*, 67(1), 227-234. doi: 10.1007/s12576-016-0458-z.

Oboh, G., Akinyemi, A. J., Ademiluyi, A. O. (2013). Inhibitory effect of phenolic extract from garlic on angiotensin-1 converting enzyme and cisplatin induced lipid peroxidation-in vitro. *International Journal of Biomedical Science*, 9(2), 98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708274/>

Oğuz, D. A. (2009). Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu ve kardiyovasküler koruma. *Türk Kardiyol Dern Arş.*, 37(6), 4-12. Erişim adresi: https://www.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_37_100_4_12.pdf

Patel, B., Sharma, S., Nair, N., Majeed, J., Goyal, R. K., Dhobi, M. (2021). Therapeutic opportunities of edible antiviral plants for COVID-19. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1-20. doi: 10.1007/s11010-021-04084-7.

Persson, I. A., Josefsson, M., Persson, K., Andersson, R. G. (2006). Tea flavanols inhibit angiotensin-converting enzyme activity and increase nitric oxide production in human endothelial cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 58(8), 1139-1144. doi: 10.1211/jpp.58.8.0016.

- Persson, I. A., Persson, K., Hägg, S., Andersson, R. G. (2010). Effects of green tea, black tea and Rooibos tea on angiotensin-converting enzyme and nitric oxide in healthy volunteers. *Public Health Nutrition*, 13(5), 730-737. doi: 10.1017/S1368980010000170.
- Plangar, A. F., Anaeigoudari, A., KhajaviRad, A., Shafei, M. N. (2019). Beneficial cardiovascular effects of hydroalcoholic extract from crocus sativus in hypertension induced by angiotensin II. *Journal of pharmacopuncture*, 22(2), 95-101. doi: 10.3831/KPI.2019.22.012.
- Ranjini, H. S., Udupa, P. E., Thomas, J. M. (2015). Angiotensin converting enzyme (ACE): inhibition of sheep kidney and lung ACE in vitro by *Rauwolfia serpentina* and *allium sativum*. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, 3(5), 1936-1940. Available at: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1053.4163&rep=rep1&type=pdf>
- Ray, S., Dutta, M., Chaudhury, K., De, B. (2017). GC-MS based metabolite profiling and angiotensin I-converting enzyme inhibitory property of black tea extracts. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27, 580-586. Available at: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/PXkSNDr6xPkJskH3zMdfbLh/?lang=en>
- Ribeiro-Oliveira Jr, A., Nogueira, A. I., Pereira, R. M., Boas, W. W. V., Dos Santos, R. A. S., e Silva, A. C. S. (2008). The renin-angiotensin system and diabetes: an update. *Vascular Health and Risk Management*, 4(4), 787. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19065996/>
- Rietz, B., Isensee, H., Strobach, H., Makdessi, S., Jacob, R. (1993). Cardioprotective actions of wild garlic (*Allium ursinum*) in ischemia and reperfusion. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 119(1), 143-150. doi: 10.1007/BF00926865.
- Ryu, H. H., Kim, H. L., Chung, J. H., Lee, B. R., Kim, T. H., Shin, B. C. (2011). Renoprotective effects of green tea extract on renin-angiotensin-aldosterone system in chronic cyclosporine-treated rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(4), 1188-1193. doi: 10.1093/ndt/gfq616.
- Shafei, M. N., Faramarzi, A., Rad, A. K., Anaeigoudari, A. (2017). Crocin prevents acute angiotensin II-induced hypertension in anesthetized rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 7(4), 345-352. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28884084/>
- Tan, W. S. D., Liao, W., Zhou, S., Mei, D., Wong, W. S. F. (2018). Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. *Current opinion in pharmacology*, 40, 9-17. doi: 10.1016/j.coph.2017.12.002.
- Timurkaynak, D. T. (2009). Renin inhibisyonu nedir? Etki mekanizması. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 37(7), 5-14. Erişim adresi: https://jag.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_37_110_5_14.pdf
- Tonguç Yayıntaş, Ö. (2019). Azerbaycan'ın monograflara giren şifalı bitkileri. *Journal of Awareness*, 3(Özel sayı), 455-470. <https://doi.org/10.26809/joa.2018548656>
- Wang, D., Chai, X. Q., Magnussen, C. G., Zosky, G. R., Shu, S. H., Wei, X., Hu, S. S. (2019). Renin-angiotensin-system, a potential pharmacological candidate, in acute respiratory distress syndrome during mechanical ventilation. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 58, 101833. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094553919301051>
- Younis, W. Schini-Kerth, V. B., da Silva, D. B., Junior, A. G., Bukhari, I. A., Assiri, A. M.. (2019). Role of the NO/cGMP pathway and renin-angiotensin system in the hypotensive and diuretic effects of aqueous soluble fraction from *Crataegus songarica* K. Koch. *Journal of ethnopharmacology*, 249,112400. doi: 10.1016/j.jep.2019.112400