



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

POSTMENOPUZAL HİPERTANSİF SIÇANLARDA
KARVAKROLÜN KARDİYOVASKÜLER VE BİLİŞSEL
FONKSİYONLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

DUYGU BAYRAKTAR

DANIŞMAN
PROF. DR. YASEMİN AYDIN

ESKİŞEHİR
2020



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

POSTMENOPUZAL HİPERTANSİF SIÇANLARDA
KARVAKROLÜN KARDİYOVASKÜLER VE BİLİŞSEL
FONKSİYONLAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

DUYGU BAYRAKTAR

DANIŞMAN
PROF. DR. YASEMİN AYDIN

ESKİŞEHİR

2020

KABUL VE ONAY SAYFASI

Duygu BAYRAKTAR'ın Doktora Tezi olarak hazırladığı “Postmenopozal hipertansif sıçanlarda karvakrolün kardiyovasküler ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin incelenmesi” başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek “KABUL” edilmiştir.

/ / 2020

Üye: Prof. Dr. Yasemin AYDIN

Üye: Prof. Dr. Kevser EROL

Üye: Prof. Dr. Kubilay UZUNER

Üye: Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ

Üye: Doç. Dr. Gökhan KUŞ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ... / ... / ... tarih ve ... / ... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Selma METİNTAŞ
Enstitü Müdürü

TEŐEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden çok Őey öğrendiğim değerli danıŐmanım sayın Prof. Dr. Yasemin AYDIN'a sonsuz teŐekkür ve saygılarımı sunarım.

Deneysel çalıŐmalarımdaki desteklerinden ve emeklerinden dolayı sayın Prof. Dr. Göksel ŞENER'e ve ArŐ. Gör. BüŐra ERTAŞ'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, gösterdikleri fedakarlıkları asla ödeyemeyeceğim ve varlıklarından güç aldığım annem Cevahir BAYRAKTAR, babam Atılay BAYRAKTAR ve kardeŐlerim AyŐe BAYRAKTAR TOPALOğLU ve Hande BAYRAKTAR'a,

Son olarak her zaman yanımda olan, beni her koŐulda destekleyen ve motivasyonumu yüksek tutan kıymetli eŐim Lokman Hekim ÇEVİK'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Duygu BAYRAKTAR

ÖZET

Postmenopozal Hipertansif Sıçanlarda Karvakrolün Kardiyovasküler ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Giriş ve Amaç:

Kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden olan hipertansiyon ciddi bir halk sağlığı problemidir. Sekonder hipertansiyonun nedenleri arasında sayılan renovasküler hipertansiyon, postmenopozal kadınlarda görülen ortak bir sağlık sorunudur. Çalışmalar; hipertansiyonun kognitif disfonksiyonla ilişkili olduğunu, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans insidansını artırdığını göstermiştir.

Bu çalışmada, deneysel hipertansiyon modellerinde meydana gelen kardiyovasküler ve bilişsel fonksiyonlardaki değişimler üzerinde; güçlü antiinflamatuvar, antioksidan, nöroprotektif ve kardiyoprotektif aktiviteleri olduğu ileri sürülen karvakrolün olumlu etkileri araştırılmıştır. Literatürde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Gereç ve Yöntem:

Subakut toksisite testi yapılarak karvakrol dozu 40 mg/kg olarak belirlendi. Kontrol, OVT, RVH, RVH+OVT, perindopril ve karvakrol tedavi grupları olmak üzere 6 grup oluşturuldu. Tüm RVH gruplarına Goldblatt 2böbrek-1klip cerrahi yöntemi uygulandı. Deneklerin kognitif fonksiyonları, yeni obje tanıma ve Morris'in su tankı davranış testleri yapılarak değerlendirildi. Biyokimyasal incelemeler için kan, hipokampus ve prefrontal korteks doku örnekleri ile histopatolojik analizler için kalp kası ve aort doku örnekleri alındı.

Bulgular:

Çalışmamızda, RVH+OVT grubu hipokampal ve kortikal Na⁺/K⁺-ATPaz, NEP ve ChAT seviyeleri anlamlı olarak azalırken; A β , AChE, OPN düzeyleri ve sistolik kan basıncı değerleri anlamlı olarak artmıştır. Hipertansif grupların davranış testleri performansları anlamlı bir düşüş göstermiştir. Histopatolojik analizlerde hipertansif grupların kalp kası dokularında belirgin bir vazokonjesyon, düzensiz kalp kası lifleri ve genişlemiş interstisyel alanlar görülürken, aort dokularında kalınlaşmış media ve dağılmış intima tabakası, dökülmüş endotel hücre çekirdekleri ve dağılmış adventisya

tabakasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir. Karvakrol grubunda sistolik kan basıncı düzeyleri anlamlı olarak düşmüş, biyokimyasal parametreler geri dönerken, davranış testlerindeki performanslarda anlamlı bir iyileşme bulunmuştur. Karvakrol grubu kalp kası dokularında düzenli dizilmiş kas lifleri, hafif vazokonjesyon ve azalmış fibrozis görülmüş, aort dokularında media tabakasında düzenli dizilmiş kas lifleri ve çekirdekleri ile kıvrımlı paralel dizilmiş elastik lifler tespit edilmiştir.

Sonuç ve Öneriler:

Çalışmamızda; karvakrolün deneysel hipertansiyon modellerinde kardiyak yeniden yapılanmayı etkin bir şekilde engellediği, güçlü bir antihipertansif aktivite göstererek kardiyovasküler ve bilişsel hasarı önlediği, kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağladığı görülmüştür.

Karvakrolün anti-AChE, antiamiloidojenik ve ChAT aktivasyonunu artırıcı fonksiyonları sayesinde kolinerjik sistemi iyileştirebildiği görülmüştür. Bir çok modülatör etkiyi aynı anda tek başına gerçekleştirebilmesi bakımından karvakrol; kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut vadetmektedir. Çalışmamız, karvakrolün güçlü nöroprotektif etkilerini ortaya koymasından önem taşımaktadır.

Karvakrolün gözlemlediğimiz multifonksiyonel etkilerini moleküler mekanizmalarıyla açıklayabilecek araştırmaların artırılması, elde ettiğimiz verilerin ileriye taşınması açısından önemlidir. Bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etki mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak için ek verilere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Renovasküler hipertansiyon, Postmenopozal hipertansiyon, Bilişsel hasar, Kardiyovasküler hasar, Karvakrol

SUMMARY

Investigation of the Effects of Carvacrol on Cardiovascular and Cognitive Functions in Postmenopausal Hypertensive Rats

Introduction and purpose:

Hypertension, one of the most important risk factors for cardiovascular diseases, is a serious public health problem. Renovascular hypertension, considered among the causes of secondary hypertension, is a common health problem seen in postmenopausal women. Studies showed that hypertension is associated with cognitive dysfunction and increases the incidence of Alzheimer's disease and vascular dementia.

In this study, on the changes in cardiovascular and cognitive functions that occur in experimental hypertension models; The positive effects of carvacrol, which is claimed to have strong antiinflammatory, antioxidant, neuroprotective and cardioprotective activities, were investigated. No similar study has been found in the literature.

Materials and Methods:

Carvacrol dose was determined as 40 mg/kg by performing subacute toxicity test. Six groups were formed as control, OVT, RVH, RVH+OVT, perindopril and carvacrol treatment groups. Goldblatt 2kidney-1clip surgical method was applied to all RVH groups. The cognitive functions of the subjects were evaluated by performing new object recognition and Morris water maze behavior tests. Blood, hippocampus and prefrontal cortex tissue samples were taken for biochemical studies, and heart muscle and aortic tissue samples for histopathological analysis.

Results:

In our study, while hippocampal and cortical Na⁺/K⁺-ATPase, NEP and ChAT levels decreased significantly in the RVH+OVT group; A β , AChE, OPN levels and systolic blood pressure values increased significantly. The behavioral test performances of hypertensive groups showed a significant decrease. In histopathological analysis, a distinct vasocongestion, irregular heart muscle fibers and enlarged interstitial areas were observed in the heart muscle tissues of hypertensive

groups, while thickened media and scattered intima layer, shed endothelial cell nuclei and scattered adventitia layer were detected in the aortic tissues. In the carvacrol group, systolic blood pressure levels decreased significantly, biochemical parameters returned, and a significant improvement was found in performance in behavioral tests. Regularly lined muscle fibers, mild vasocongestion and reduced fibrosis were observed in the carvacrol group cardiac muscle tissues, and in the aortic tissues, regularly lined muscle fibers and nuclei in the media layer and elastic fibers with folded parallel lined up were detected.

Conclusion and Suggestions:

In our study, it has been observed that carvacrol effectively inhibits cardiac remodeling in experimental hypertension models, prevents cardiovascular and cognitive damage by showing a strong antihypertensive activity, and improves cognitive functions.

It has been observed that carvacrol can improve the cholinergic system thanks to its anti-AChE, antiamyloidogenic and ChAT activation enhancing functions. Carvacrol in terms of being able to perform many modulatory effects alone at the same time, it holds promise in the treatment of cardiovascular and neurodegenerative diseases. Our study is important in terms of revealing the strong neuroprotective effects of carvacrol.

It is important to increase the number of studies that can explain the multifunctional effects of carvacrol with its molecular mechanisms in terms of carrying forward the data we have obtained. Additional data are needed to clarify the mechanisms of action on cognitive functions.

Keywords: Renovascular hypertension, Postmenopausal hypertension, Cognitive damage, Cardiovascular damage, Carvacrol

2. 2. Alzheimer Hastalığı ve Demans.....	39
2.2.1. Hipertansiyon ilişkili vasküler demans	46
2.2.2. Postmenopozal hipertansiyon ilişkili bilişsel fonksiyon kaybı	49
2.2.3. Renovasküler hipertansiyonda bilişsel fonksiyonlardaki değişimin serebral biyobelirteçleri.....	51
2.2.3.1. Sodyum potasyum adenozin trifosfaz	51
2.2.3.2. Amiloid beta.....	51
2.2.3.3. Neprilisin.....	52
2.2.3.4. Asetilkolinesteraz.....	53
2.2.3.5. Kolin asetiltransferaz	55
2.2.3.6. Osteopontin	56
2. 3. Karvakrol.....	57
2.3.1. Karvakrolün kimyası.....	58
2.3.2. Karvakrolün biyoyararlanımı	59
2.3.3. Karvakrolün biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri	60
2.3.3.1. Karvakrolün antimikrobiyal aktiviteleri.....	62
2.3.3.2. Karvakrolün antikanser aktiviteleri.....	63
2.3.3.3. Karvakrolün ağrı yönetiminde kullanılması	64
2.3.3.4. Karvakrolün antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri.....	65
2.3.3.5. Karvakrolün bilişsel fonksiyon üzerine etkileri	67
2.3.3.6. Karvakrolün kardiyovasküler sistem üzerine etkileri	70
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	76
3.1. Kullanılan Kimyasallar	76
3.2. Kullanılan Cihazlar	76
3.3. Karvakrol.....	76
3.4. Deney Hayvanları.....	76
3.5. Subakut Toksikite Testi	77
3.6. Deney Grupları.....	77
3.7. Overektomi Prosedürü	80
3.8. Renovasküler Hipertansiyon Prosedürü	80
3.9. "Tail-cuff" (Kuyruk-manşon) Metodu ile Kan Basıncı Ölçümü.....	82
3.10. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi	83
3.10.1. Yeni obje tanıma testi	83

3.10.2. Morris'in su tankı testi.....	85
3.11. Doku Örneklerinde Yapılan Çalışmalar.....	87
3.11.1. Dokuların homojenizasyonu (parçalama)	87
3.11.2. Biyokimyasal analiz	88
3.11.2.1. Serumda ve dokularda ELISA analizi yapılışı	88
3.11.2.1.1. İlk basamak: Standart solüsyonların ve reaktiflerin hazırlanması	90
3.11.2.1.2. İkinci basamak: Örneklerin hazırlanması	90
3.11.2.1.3. Üçüncü basamak: Örnek, antikor ve streptavidin konulması ...	91
3.11.2.1.4. Dördüncü basamak: Yıkama	91
3.11.2.1.5. Beşinci basamak: Kromojenlerin (renklendirici) eklenmesi.....	91
3.11.2.1.6. Altıncı basamak: Durdurma solüsyonu eklenmesi.....	92
3.11.2.1.7. Yedinci basamak: Ölçüm	92
3.11.3. Dokuların incelenmesi ve histolojik yöntemler	94
3.12. İstatistik Analizleri	94
4. BULGULAR	95
4.1. Vücut Ağırlığı Ölçümleri	95
4.2. Sistolik Kan Basıncı Ölçümleri.....	96
4.3. Yeni Objeye Tanıma Testi Sonuçları.....	97
4.4. Morris'in Su Tankı Testi Sonuçları	98
4.5. Hipokampus Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz Düzeyleri	101
4.6. Hipokampus Neprilisin Düzeyleri.....	102
4.7. Hipokampus Amiloid-β Düzeyleri.....	103
4.8. Hipokampus Asetilkolinesteraz Düzeyleri.....	104
4.9. Hipokampus Osteopontin Düzeyleri	106
4.10. Hipokampus Kolin Asetiltransferaz Düzeyleri	107
4.11. Prefrontal Korteks Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz Düzeyleri	108
4.12. Prefrontal Korteks Neprilisin Düzeyleri	109
4.13. Prefrontal Korteks Amiloid-β Düzeyleri.....	110
4.14. Prefrontal Korteks Asetilkolinesteraz Düzeyleri	110
4.15. Prefrontal Korteks Osteopontin Düzeyleri.....	112
4.16. Prefrontal Korteks Kolin Asetiltransferaz Düzeyleri	113
4.17. Serum Östrojen Düzeyleri.....	114

4.18. Serum Tumor Nekrozis Faktör Alfa Düzeyleri.....	115
4.19. Serum interlekin 1 Beta Düzeyleri.....	116
4.20. Serum interlekin 10 Düzeyleri	116
4.21. Histopatolojik Analizler	118
4.21.1. Kalp kası histopatolojik analizleri.....	118
4.21.2. Aort histopatolojik analizleri.....	121
5. TARTIŞMA	124
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	164
KAYNAKLAR DİZİNİ	171
EKLER DİZİNİ.....	215
ÖZGEÇMİŞ.....	216

TABLO DİZİNİ

Tablo 2. 1: Aromatik bitkilerin esansiyel yağlarındaki karvakrol oranları (Marchese vd., 2018).....	58
Tablo 3. 1: Deney Grupları	79
Tablo 3. 2: Elisa kitinde standart dilüsyonu.....	90
Tablo 3. 3: Standart ve örneklerin kuyulara konulması	91
Tablo 3. 4: Elisa prosedürü	93

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2. 1: Serebrovasküler disfonksiyonun kritik rolü (Saavedra, 2016).	27
Şekil 2. 2: Alzheimer hastalığında hasara neden olan farklı mekanizmalar (Saavedra, 2016).....	42
Şekil 2. 3: Alzheimer hastalığının ilerlemesi ve tedavisi (Saavedra, 2016).....	43
Şekil 2. 4: Anjiyotensin II'nin bilişsel fonksiyon üzerine etkisi (M. Mogi vd. 2012). AchR: asetilkolin reseptörü.	49
Şekil 2. 5: Fenollerin genel yapısı (Marchese vd., 2018).....	59
Şekil 2. 6: Karvakrol ve timolün kimyasal yapısı (Marchese vd., 2018).....	59
Şekil 3. 1: Deneysel dizaynın şematik gösterimi	79
Şekil 3. 2: Yeni obje tanıma testi	84
Şekil 4. 1: Tüm gruplarda sıçanların vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi.	95
Şekil 4. 2: Tüm gruplarda sıçanların sistolik kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesi.	96
Şekil 4. 3: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanlarda yeni obje tanıma testi performanslarına etkisi.	98
Şekil 4. 4: Tüm gruplarda Morris'in su tankı testi öğrenme fazı performanslarının değerlendirilmesi.	99
Şekil 4. 5: Tüm grupların Morris'in su tankı testi performanslarının değerlendirilmesi.	100
Şekil 4. 6: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz düzeylerine etkisi.	101
Şekil 4. 7: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki NEP düzeylerine etkisi.	102
Şekil 4. 8: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki Amiloid-β düzeylerine etkisi.	104
Şekil 4. 9: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki AChE düzeylerine etkisi.	105
Şekil 4. 10: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki osteopontin düzeylerine etkisi.	106
Şekil 4. 11: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki ChAT düzeylerine etkisi.	107

Şekil 4. 12: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların prefrontal korteks dokularındaki Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz düzeylerine etkisi.	108
Şekil 4. 13: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların prefrontal korteks dokularındaki NEP düzeylerine etkisi.	109
Şekil 4. 14: Karvakrol ve perindopril uygulamasının sıçanların prefrontal korteks dokularındaki Amiloid β düzeylerine etkisi.....	110
Şekil 4. 15: Karvakrol ve perindopril uygulamasının sıçanların prefrontal korteks dokularındaki AChE düzeylerine etkisi.	111
Şekil 4. 16: Karvakrol ve perindopril uygulamasının sıçanların prefrontal korteks dokularındaki osteopontin düzeylerine etkisi.	112
Şekil 4. 17: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların prefrontal korteks dokularındaki ChAT düzeylerine etkisi.	113
Şekil 4. 18: Tüm gruplarda sıçanların östrojen ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	114
Şekil 4. 19: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların serum TNF-α düzeylerine etkisi.	115
Şekil 4. 20: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların serum IL-1β düzeylerine etkisi.	116
Şekil 4. 21: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların serum IL-10 düzeylerine etkisi.	117
Resim 3. 1: Overektomi prosedürü	80
Resim 3. 2: Goldblatt 2B1K modeli oluştururken abdominal insizyon ve sol renal arter.....	81
Resim 3. 3: Goldblatt 2B1K modeli oluştururken sol renal artere klip takılması.....	81
Resim 3. 4: Goldblatt 2B1K modeli oluştururken sol renal artere klip takılması.....	82
Resim 3. 5: Tail-cuff metodu ile kan basıncı ölçümü	83
Resim 3. 6: Yeni obje tanıma testi T1	85
Resim 3. 7: Yeni obje tanıma testi T2.....	85
Resim 3. 8: Morris'in su tankı testi	86
Resim 4. 1: Kontrol grubuna ait kalp kası ışık mikroskopik görüntüsü.	118
Resim 4. 2: OVT grubuna ait kalp kası ışık mikroskopik görüntüsü.....	118
Resim 4. 3: RVH grubuna ait kalp kası ışık mikroskopik görüntüsü.	119
Resim 4. 4: RVH + OVT grubuna ait kalp kası ışık mikroskopik görüntüsü.	119

Resim 4. 5: RVH + OVT + Karvakrol grubuna ait kalp kası ışık mikroskopik görüntüsü	120
Resim 4. 6: OVT + RVH + Perindopril grubuna ait kalp kası ışık mikroskopik görüntüsü.	120
Resim 4. 7: Kontrol grubuna ait aort ışık mikroskopik görüntüsü (enine kesit)....	121
Resim 4. 8: OVT grubuna ait aort ışık mikroskopik görüntüsü (enine kesit).	121
Resim 4. 9: RVH grubuna ait aort ışık mikroskopik görüntüsü (enine kesit).....	122
Resim 4. 10: RVH + OVT grubuna ait aort ışık mikroskopik görüntüsü (enine kesit).....	122
Resim 4. 11: RVH + OVT + Karvakrol grubuna ait aort ışık mikroskopik görüntüsü (enine kesit).....	123
Resim 4. 12: OVT + RVH + Perindopril grubuna ait aort ışık mikroskopik görüntüsü (enine kesit).....	123

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

1B1K:	1 böbrek 1 klip
2B1K:	2 böbrek 1 klip
2B2K:	2 böbrek 2 klip
5-HT:	Serotonin
ACh:	Asetilkolin
AChE:	Asetilkolinesteraz
ADE:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AH:	Alzheimer hastalığı
Ang I:	Anjiyotensin I
Ang II:	Anjiyotensin II
APP:	Amiloid prekürsör proteini
ARAS:	Aterosklerotik renal arter stenozu
ARB:	Anjiyotensin reseptör blokleri
AT1:	Ang II tip 1
AT2:	Ang II tip 2
ATP:	Adenozin trifosfat
A β :	Amiloid β
BCh:	Butirilkolin
BDNF:	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BuChE:	Butirilkolinesteraz
Ca ⁺² :	Kalsiyum
CAT:	Katalaz
CaV:	Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları
ChAT:	Kolin asetiltransferaz
DMSO:	Dimetil sülfoksit
ER α :	Östrojen reseptörü alfa
ER β :	Östrojen reseptörü beta
GDNF:	Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızını
GPx:	Glutasyon peroksidaz
GR:	Glutasyon redüktaz

GSH:	Glutasyon
GSH:	Glutasyon
H ₂ O ₂ :	Hidrojen peroksit
IL-10:	İnterlökin 10
IL-1 β :	İnterlökin 1 beta
IL-6:	İnterlökin 6
IP3R:	İnositol trifosfat reseptörü
i.g.:	İntragastrik
i.m.:	İntramuskuler
i.p.:	İntraperitoneal
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KAR:	Karvakrol
KBB:	Kan beyin bariyeri
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
K _{Ca} :	Kalsiyum aktiviteli potasyum kanalı
K _v :	Voltaj bağımlı potasyum kanalı
KVH:	Kardiyovasküler hastalıklar
LD ₅₀ :	Letal doz ₅₀
LDH:	Laktat dehidrogenaz
LPS:	Lipopolisakkarit
LTP:	Uzun süreli potansiyelizasyon
MDA:	Melondialdehit
Mg ⁺² :	Magnezyum
mmHg:	Milimetre civa
MMP:	Matriks metaloproteinaz
MMP-3:	Matriks metaloproteinaz 3
mRNA:	Mesajcı ribo nükleik asit
MSS:	Merkezi sinir sistemi
Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz:	Sodyum potasyum adenozin trifosfataz
Na ⁺ :	Sodyum
nAChR:	Nikotinik asetilkolin reseptörü
NADPH:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NEP:	Neprilisin
Nfr2:	Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2

NGF:	Sinir büyüme faktörü
NMDA:	N-metil-D-aspartat
NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentaz
NT:	Nörotransmitter
O ₂ :	Oksijen
OPN:	Osteopontin
OVT:	Overektomi
PGE ₂ :	Prostaglandin E ₂
PTZ:	Pentilentetrazol
PVN:	Paraventriküler nükleus
RAAS:	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RAS:	Renin anjiyotensin sistemi
ROCs:	Reseptör kontrollü kalsiyum kanalları
ROS:	Reaktif oksijen türleri
RVH:	Renovasküler hipertansiyon
RVH:	Renovasküler hipertansiyon
RVLM:	Rostral ventrolateral medulla
RyR:	Riyanodin reseptörü
SF:	Serum fizyolojik
SOCs:	Depo kontrollü kalsiyum kanalları
SOD:	Süperoksit dismutaz
SSS:	Sempatik sinir sistemi
STZ:	Streptozotosin
SVO:	Sirkümentriküler organlar
TGF- β :	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TLR4:	Toll benzeri reseptör 4
TNF:	Tümör nekrozis faktör
TNF- α :	Tümör nekrozis faktör alfa
TRP:	Geçici reseptör potansiyel (Transient Receptor
TRPM7:	Geçici reseptör potansiyeli melastatin 7
α 7nAChR:	Nikotinik alfa7 asetilkolin reseptörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, dünya genelinde bir milyardan fazla insanın etkilendiği önemli bir halk sağlığı problemidir. Kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Hipertansif hastalarda, sistemik arteriyel kan basıncı kronik olarak yükselir. Hipertansiyon, serebral dolaşımı güçlü bir şekilde etkileyen yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri tetikleyerek nörodejeneratif bozukluklara neden olmaktadır.

Renovasküler hipertansiyon (RVH), sekonder hipertansiyonun en sık görülen nedenlerinden biridir. Renovasküler hipertansiyon, renal arter stenozunun neden olduğu renal perfüzyon basıncındaki azalmanın renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)'ni aktive etmesi sonucunda arteriyel basıncın yükseldiği kronik bir hastalıktır. Plazma anjiyotensin II (Ang II) seviyesi ve kan basıncındaki artış; vasküler ve miyokardiyal yeniden yapılanma, endotelial disfonksiyon, oksidatif stres, inflamasyon ve sempatoeksitasyonu tetiklemektedir. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu miyokardiyal hipertrofi, fibrosis, kardiyak disfonksiyon ve kardiyak yeniden yapılanmaya neden olur. Kalbin fonksiyonu, şekli ve boyutunda değişiklikler meydana gelir ve zamanla miyokardiyal ve kardiyak yetmezlik gelişir.

Böbrek ve beyin arasındaki karşılıklı etkileşim oldukça güçlü ve karmaşık olup, RVH hastalarında çoğu zaman önemli nöropsikiyatrik bozukluklara yol açmaktadır. Genellikle böbrek ve beyin hasarına dahil olan inflamatuvar araçlar, oksidatif stres ve RAAS bileşenleri ile bunlara ait patolojiler serebrorenal etkileşimlere aracılık ederek nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır.

Dünya genelinde popülasyonun yaşlanması ile birlikte, postmenopozal kadınlarda hipertansiyonun tanı ve tedavisi önemli bir konu haline gelmiştir. Renovasküler hipertansiyon, postmenopozal kadınlarda görülen ortak bir sağlık problemidir. Menopoz sonrası dönemde yaygın olarak görülen kardiyovasküler hastalıklar bilişsel gerileme ile ilişkilidir. Östrodiol renal, kardiyovasküler ve bilişsel fonksiyonlar üzerine yararlı etkiler gösteren önemli bir modülatördür. Menopozla birlikte östrojenin antihipertansif etkilerinin ortadan kalkması, kan basıncı artışına

neden olmaktadır. Östrojen eksikliği, prefrontal korteks ve hipokampusün aracılık ettiği hafıza ve bilişsel fonksiyonlardaki hasardan sorumlu etmenlerden biridir.

Epidemiyolojik çalışmalar, renovasküler hipertansiyon ve postmenopozal hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin neden olduğu patojenik mekanizmaların kognitif disfonksiyonla ilişkili olduğunu; Alzheimer hastalığı (AH) ve demans insidansını artırdığını göstermiştir. Demans, dünya genelinde yaklaşık 47.5 milyon insanın etkilendiği, her yıl 7.7 milyon insana tanısı konulan ve giderek artmakta olan temel halk sağlığı problemlerinden biridir. Alzheimer hastalığı, yaşlı hastalarda demansın en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Alzheimer hastalığından sonra en yaygın görülen demans tipi vasküler demanstır. Serebral kan damarları, hipertansiyon gibi periferik etkenlerden beyni koruyan ilk savunma hattıdır. Serebral damarlarda oluşan hasar, vasküler demans başlangıcında meydana gelen erken dönem patojenik mekanizmalardan biridir.

Günümüzde, RVH ve postmenopozal hipertansiyonun kontrolü ve tedavisi hala yetersizdir. Renovasküler hipertansiyon patofizyolojisi göz önüne alındığında RAAS'ı hedef alan mevcut antihipertansif tedaviler kan basıncının uzun vadeli kontrolünde yetersiz kalmaktadır. Mevcut ilaçların etkinliklerinin kısıtlılığı ve meydana getirebilecekleri yan etkiler göz önüne alındığında, hipertansiyonda bilişsel ve kardiyovasküler fonksiyonlarda hasara neden olan mekanizmaları etkileyen yeni ilaçların geliştirilmesi için farklı etki mekanizmalarına sahip potansiyel ajanların etkilerini değerlendiren araştırmalara ihtiyaç vardır.

Yüksek kan basıncı ile kognitif fonksiyon bozuklukları arasındaki bağlantı göz önüne alındığında antihipertansif ajanlarla tedavi, bilişsel performansın bozulmasını ve yaşam kalitesinin düşmesini engellemektedir. Bu nedenle yüksek kan basıncının düşürülmesi, AH ve vasküler demansı önlemek için önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir.

Alzheimer hastalığı için uygulanan tedaviler, semptomların giderilmesi ve hastalık sürecinin yavaşlatılması açısından faydalı olsa da hastalığın seyrini değiştirecek herhangi bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığın klinik tanısı konulduğunda geri dönüşümsüz beyin dokusu kaybı ve patolojik değişiklikler çoktan gerçekleştiği için var olan tedaviler etkisiz olmaktadır. Hastalığın başında veya erken

evrelerinde hastalığı tespit etmek ve müdahale etmek oldukça önemlidir. Bu nedenle tedavi edici ve koruyucu stratejiler antiinflamatuvar, antioksidan, nöroprotektif ve kardiyoprotektif özellikteki bitkiler ve gıdalar üzerine yoğunlaşmıştır. Bu bağlamda karvakrol güçlü antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve nöromodülatör özellikleri sayesinde, AH ve vasküler demansa neden olan patolojileri ve kognitif hasarı engelleme potansiyeline sahip önemli bir bileşiktir. Beyinde aktif olan bu doğal bileşik, MSS'de güçlü nöroprotektif faaliyetlere katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, karvakrol antikonvülsan, hipotansif, vazorelaksan ve endotelial koruyucu aktiviteleri sayesinde kardiyoprotektif etkiler de sağlamaktadır.

Günümüzde, karvakrolün TRP kanallarını modüle ederek sağladığı kardiyoprotektif ve nöroprotektif faydalarını araştıran çalışmalar oldukça önem kazanmıştır. Karvakrolün, TRPV3 kanallarını aktive ederek Ca^{+2} ve K^{+} homeostazını modüle etmesi sayesinde arteriyel hiperpolarizasyona ve vazodilatasyona neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca karvakrol, TRPM7 ve TRPC1 kanallarını modüle ederek doğrudan nöroprotektif bir etki de sağlamaktadır. Karvakrolün çoklu etkilerini hangi TRP kanalları veya yolaklar üzerinden gerçekleştirdiğini moleküler mekanizmalarıyla açıklayabilecek daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir.

Biyoyararlanımı ve farmakokinetiği ile ilgili literatür verilerine göre karvakrol, insan ve hayvan sağlığı için risk oluşturmayan güvenli bir bileşiktir. Ayrıca, düşük moleküler ağırlığı ve lipofilik özelliği sayesinde KBB'yi hızlı ve kolayca geçebilmekte ve beyinde tedavi edici faaliyetlerini doğrudan etkin bir şekilde gerçekleştirebilmektedir. Ancak, yaygın kullanımına rağmen karvakrolün MSS üzerine olan etkileri konusundaki çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etki mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak için ek verilere ihtiyaç vardır.

Hipertansiyona bağlı kognitif değişimlerin radikal tedavisinin henüz sağlanamamış olması, sentetik ilaçlarla yapılan tedavinin yan etkileri ve maliyeti alternatif tedavilere ihtiyaç oluşturmaktadır. Literatüre göre bir çok modülatör etkiyi aynı anda tek başına gerçekleştirebilmesi bakımından geniş bir biyolojik aktivite aralığına sahip olan karvakrolün, RVH-indüklü kardiyovasküler ve bilişsel hasarı engelleyebileceği ve bu amaçla henüz çalışılmamış bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, TRP kanalları üzerinden sağladığı etkiler de göz önüne alındığında hipertansiyon, vasküler demans ve AH tedavi ve modülasyonu için umut

vadetmektedir. Bu nedenle, tez çalışmamızda doğal ve değerli bir ajan olarak değerlendirilen karvakrolün etkilerinin araştırılması uygun bulunmuştur.

Vurgulamak gerekir ki çalışmamız, Goldblatt 2 böbrek 1 klip (2B1K) RVH ve/veya overektomi modellerinde karvakrolün doğrudan serebral Na⁺/K⁺ATPaz, NEP, ChAT, A β ve OPN aktiviteleri üzerine etkinliğini değerlendiren ilk çalışmadır. Ayrıca, literatürde perindoprilin doğrudan serebral Na⁺/K⁺ATPaz, OPN ve ChAT aktiviteleri üzerine etkinliğini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez çalışması, literatüre yeni bilgiler kazandırması bakımından önem arz etmektedir.

Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan RVH ve/veya overektomi modellerinde karvakrolün kardiyovasküler ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Yapılan literatür çalışmasında benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu amaçla sunduğumuz tez çalışmasında modeller oluşturulduktan sonra deneklerin kan basınçları ölçülmüş, yeni obje tanıma ve Morris'in su tankı davranış testleri performansları gözlenmiştir. Ayrıca hipokampus, prefrontal korteks dokuları ve serumda çalışılan ve vasküler demans ile ilişkilendirilen parametrelerde ve kalp ve aort dokularında yapılan histopatolojik analizlerde meydana gelen değişiklikler değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon, dünya genelinde bir milyardan fazla insanın etkilendiği önemli bir halk sağlığı problemidir (Dantas vd., 2015; Faselis, Doumas, & Papademetriou, 2011). Karmaşık ve birbiriyle ilişkili etiyolojilerden kaynaklanan ilerleyici bir sendromdur (Giles, Materson, Cohn, & Kostis, 2009). Hipertansiyonun en yaygın formu olan birincil (esansiyel) hipertansiyon vakalarında hastalığın altında yatan temel mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir (Aydin vd., 2007; Dantas vd., 2015).

Günümüzde hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Costache vd., 2018; Hage, Mansur, Xing, & Oparil, 2013; Özdemir Kumral vd., 2016; Safian & Textor, 2001). Hipertansiyon süreci kalbe, böbreklere, beyne, damarlara ve diğer organlara zarar veren, erken morbidite ve ölüme neden olan, fonksiyonel ve yapısal kardiyak ve vasküler anormalliklerle ilişkilidir (Giles vd., 2009).

Hipertansif hastalarda kan basıncı kontrol altına alınmadığı takdirde basınç kronik olarak yükselmektedir (Aydin vd., 2007). Hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan nörohumoral, renal, metabolik, genetik ve çevresel faktörler ile sodyum (Na^+), kalsiyum (Ca^{+2}), potasyum (K^+) ve magnezyum (Mg^{+2}) gibi hücresel katyonlardaki değişikliklerin tümü sistolik kan basıncı üzerinde etkilidir (Dantas vd., 2015). Yapılan çalışmalarda, ilk kez kalp krizi geçiren hastaların yaklaşık %69'unda, ilk kez inme geçirenlerin %77'sinde ve kalp yetmezliği olan hastaların ise %74'ünde yüksek kan basıncı olduğu gösterilmiştir (Hage vd., 2013). Yapılan çalışmalar sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg'lık artışın veya diyastolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artışın, kardiyovasküler ölüm riskini ikiye katladığını göstermiştir (Lopatowska, Mlodawska, Tomaszuk-Kazberuk, Banach, & Malyszko, 2018).

Beyin, hipertansiyonun neden olduğu zararlı etkilerin ana hedef organıdır. Bu nedenle hipertansif hastalarda, nörodejeneratif bozukluklara sıklıkla rastlanmaktadır (Carnevale, Perrotta, Lembo, & Trimarco, 2016). Kronik hipertansiyon, serebral kan damarlarında serebral dolaşımı güçlü bir şekilde etkileyen yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri tetikler. Bu etki, KBB tarafından sürdürülmekte olan merkezi sinir

sistemi (MSS) ile perifer arasındaki denge için oldukça önemlidir (Carnevale vd., 2016). Yapılan son çalışmalar hipertansiyonun, endotelyal fonksiyonu bozarak ve vasküler uyumu değiştirerek hipoperfüzyonu tetiklediğini göstermektedir (Hainsworth & Markus, 2008; Iadecola & Davisson, 2008).

Günümüzde kullanılmakta olan mevcut antihipertansif tedaviler kardiyovasküler olayların oluşumunu azaltabilmektedir. Ancak bazı hastalarda kan basıncı, biri diüretik olmak üzere değişik gruplardan 3 antihipertansif ilacın kullanımına rağmen kontrol altına alınamamaktadır (Faselis vd., 2011). Bu durum dirençli hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır (Costache vd., 2018; Faselis vd., 2011). Genel hipertansif popülasyonun yaklaşık %10-20'sinin dirençli hipertansiyona sahip olduğu kabul edilmektedir. Dirençli hipertansiyon görülen hastaların kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili morbidite ve mortalite riskinin iki kat fazla olduğu belirtilmiştir (Costache vd., 2018; M. Mogi, J. Iwanami, & M. Horiuchi, 2012).

Yapılan çalışmalar, dirençli hipertansiyon tanısı konulan kişilerin yaklaşık %5-10'unda hastalığın ikincil nedenlerle geliştiğini göstermektedir. Bunlar arasında primer hiperaldosteronizm, aterosklerotik renal arter stenozu (ARAS), kronik böbrek hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, tiroid hastalığı, Cushing's sendromu, intrakranial tümörler ve RVH gibi sekonder hipertansiyon formları yer almaktadır (Causes, 2017; Costache vd., 2018; Faselis vd., 2011).

2.1.1. Renovasküler hipertansiyon

Renovasküler hipertansiyon, sekonder hipertansiyonun en sık görülen nedenlerinden biridir (Costache vd., 2018; Lincevicius vd., 2015; Samadian, Dalili, & Jamalian, 2017; Yamuna, Chandrasekharan, Rangasami, Ramalakshmi, & Joseph, 2017). Popülasyondaki tüm hipertansiyon vakalarının yaklaşık %1'ini, sekonder hipertansiyon vakalarının ise %5,8'ini oluşturmaktadır (Samadian vd., 2017; Yamuna vd., 2017). Renovasküler hipertansiyon genellikle hipertansiyon sürecinin hızlanmasına ve kötüye gitmesine katkıda bulunmaktadır (Safian & Textor, 2001). Şiddetli hipertansiyonu ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda daha yüksek bir prevalansa sahiptir (Yamuna vd., 2017).

Renovasküler hipertansiyon, unilateral renal arter stenozunun neden olduğu arteriyel basınç yükselmesi olarak tanımlanır. Renal arter stenozunu renal atrofi ve

renal fonksiyon kaybı takip eder (Campos vd., 2011; Samadian vd., 2017; Yamuna vd., 2017). Renal arter stenozunun nedenleri arasında ateroskleroz (%85-90) ve fibromusküler displazi (%10) başta olmak üzere akut renal arter tıkanıklıkları, vaskülitis, embolik hastalık, diseksiyon ve travma sonrası tıkanıklıklar da yer almaktadır (Costache vd., 2018; M. Mogi vd., 2012; Özdemir Kumral vd., 2016; Yamuna vd., 2017).

Aterosklerotik renal arter stenozu karakteristik olarak ana renal arterin ostiyumunu ve proksimalinin üçte birini içerir (Yamuna vd., 2017). İskemik renal hastalığa neden olabilen bir hastalık olup, insidansı ilerleyen yaşla birlikte sürekli olarak artmaktadır (Costache vd., 2018; Samadian vd., 2017; Yamuna vd., 2017). Ayrıca, ekstrarenal aterosklerotik hastalık ve yüksek mortalite ile de yakından ilişkilidir (Kalra, 2010; M. Mogi vd., 2012). Renal arter stenozu yaşlılarda kronik böbrek hastalığının en yaygın nedenleri arasındadır (Costache vd., 2018). Yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalığı (KBH) görülen hastalardaki prevalansının % 5,5 olduğu bildirilmiştir (Yamuna vd., 2017).

Renal arterlerde meydana gelen tıkanma böbreklere giden kan akımını azaltır (Costache vd., 2018). Renal perfüzyon basıncında meydana gelen bu azalma, RAAS'ı aktive eder (Costache vd., 2018). Renin anjiyotensin aldosteron sistemi, kan basıncı kontrolünden ve hidroelektrolit dengeden sorumlu olan hormonal bir sistemdir (J.-M. Kim, Kim, Lee, Lee, & Wang, 2014; Xue, Zhang, Johnson, & Johnson, 2012; Yanes & Reckelhoff, 2011; Zaman, Oparil, & Calhoun, 2002). Bu sistemi oluşturan faktörler arasında renin, anjiyotensinojen, anjiyotensin I (Ang I), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ve aldosteron salıverilmesini kontrol eden Ang II yer alır (Xue vd., 2012).

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi, RVH'nın başlangıç evresinde kardiyovasküler ve renovasküler değişikliklerle ilgili mekanizmaları tetikleyerek kan basıncı artışının devam etmesine neden olur (Hackam, Spence, Garg, & Textor, 2007). Renal arter stenozu ile birlikte böbreklerden renin salgılanır (Özdemir Kumral vd., 2016). Renin, vücutta Ang II oluşumunu tetikler (Costache vd., 2018). Plazma Ang II seviyelerindeki artış, damarlar üzerinde güçlü bir vazokonstriktör etki göstererek hipertansiyon gelişimine neden olur (Yanes & Reckelhoff, 2011). Anjiyotensin II ile mineralokortikoid reseptörleri arasında karşılıklı bir etkileşim vardır (Richardson,

Nilforooshan, R Gard, Weaving, & Tabet, 2014). İlk aşamadan sonra Ang II, adrenal korteksten aldosteron salıverilmesini uyarır (Lincevicius vd., 2015). Anjiyotensin II ve aldosteron uyarımındaki artış vasküler ve miyokardiyal yeniden yapılanmayı, endotelial disfonksiyonu ve inflamasyonu tetikler (Hackam vd., 2007). Aldosteron zamanla plazma renin seviyesini ve bunun sonucunda Ang II seviyesini düşürür (Richardson vd., 2014). Plazma renin seviyesi normale döner ancak Ang II duyarlılığında bir artış gerçekleşir (Lincevicius vd., 2015).

Anjiyotensin II, RVH'nın patofizyolojisinde rol oynayan temel hormondur (Bofinger vd., 2001; de Oliveira-Sales vd., 2010; Lincevicius vd., 2015). Karaciğerde sentezlenen anjiyotensinojen ve Ang I toninler, katepsinler, kimazlar ve ADE ile Ang II'ye dönüştürülür (Bofinger vd., 2001; M. Mogi vd., 2012). Ang II, sadece periferel bir hormon olarak işlev görmez aynı zamanda lokal düzenleyici sistemlerin modülatörü olarak da faaliyet gösterir (Campos vd., 2011; Saavedra, 2016). Bu peptidin kardiyovasküler, renal ve metabolik sistemlerin düzenlenmesinde önemli görevleri vardır (Campos vd., 2011; Saavedra, 2016). Bununla birlikte son yıllarda, çeşitli organ ve dokularda lokal RAAS bileşenlerinin bulunması ve Ang II'nin yanı sıra diğer biyolojik olarak aktif olan anjiyotensin peptitlerinin ve bu peptitler için yeni fonksiyonların, yeni enzimlerin ve anjiyotensin reseptörlerinin keşfi ile beraber RAAS'ın kapsamı da değişmiştir (e Silva & Flynn, 2012; e Silva & Teixeira, 2016).

Anjiyotensin II, Ang II tip 1 (AT1) ve Ang II tip 2 (AT2) olmak üzere 2 tip reseptör üzerinden faaliyet göstermektedir (Lincevicius vd., 2015; Xue vd., 2012). Anjiyotensin II'nin fizyolojik ve patofizyolojik etkilerinin çoğuna AT1 reseptörleri aracılık etmektedir (Bofinger vd., 2001; Xue vd., 2012). Ancak, AT2 reseptörlerinin fonksiyonları ve hücre içi sinyal yolları çoğu periferel dokuda ve organda AT1 reseptörlerinin tam tersidir (de Oliveira-Sales vd., 2010; Xue vd., 2012). Anjiyotensin II tip 1 reseptörlerinin uyarımı vazokonstriksiyona, endotelial disfonksiyona ve vasküler yeniden yapılanmaya neden olurken; AT2 reseptörlerinin aktivasyonu vazodilatasyonu, nöronal farklılaşmayı, inflamasyonun azalmasını, nöronlarda aksonal rejenerasyonu, NO üretimini ve hipotansiyonu uyarmaktadır (de Oliveira-Sales vd., 2010; Rygiel, 2016).

Anjiyotensinin ikinci reseptör alt tipi olan AT2 reseptör aktivasyonu genel olarak serebellar koruma sağlamaktadır (M. Mogi vd., 2012). Anjiyotensin II tip 2 reseptörleri beyinde hem damar duvarında hem de öğrenme ve motor fonksiyonun

kontrolü ile ilgili alanlarda üretilmektedir (Iwai vd., 2004; Mogi vd., 2006). Yapılan bir çalışmada AT2 reseptör uyarımının hücre farklılaşmasını, nöronal dokudaki rejenerasyonu, nöronların hayatta kalmasını ve nörit uzamasını destekleyerek serebellar gelişime katkı sağladığı gösterilmiştir (J. Li vd., 2005; Reinecke vd., 2003). Ayrıca AT2 reseptör sinyali, bir nöral farklılaşma faktörü olan metil metansülfanat sensitive 2'yi uyararak hasarlı DNA'nın onarımına katkıda bulunmuştur (J.-M. Li vd., 2007). Yapılan bir çalışmada, AT2 reseptör agonisti olan Compound 21 ile AT2 reseptörünün doğrudan uyarımının bilişsel fonksiyonu arttırdığı görülmüştür (Jing vd., 2012).

Kan basıncı ile Na⁺un renal atılımı arasındaki düzenleme, temel renal düzenleyici bir mekanizma olan basınç-natriüresi ilişkisi olarak ifade edilir (J.-M. Kim vd., 2014). Arteriyel basınçta meydana gelen artış, Na⁺ atılımında bir artışa neden olur ve hücre dışı sıvı hacmi azalır (J.-M. Kim vd., 2014). Böylece venöz dönüş, kalp debisi ve kan basıncı da azalmaktadır (J.-M. Kim vd., 2014). Basınç-natriüresi dengesi, Ang II ve NO olmak üzere iki anahtar düzenleyici tarafından modüle edilir (J.-M. Kim vd., 2014). Anjiyotensin II vazokonstriksiyona bağlı olarak, böbrek tübüllerinde Na⁺un geri emilimini artırır (J.-M. Kim vd., 2014). Ayrıca, eferent arteriyolde kontraksiyona neden olduğu için glomerüler filtrasyon hızını (GFR) da artırabilmektedir. Bu fonksiyon, volüm azaldığında GFR'nin azalmasını engelleyen önemli bir mekanizmadır (J.-M. Kim vd., 2014) Böylece, RAAS Na⁺ seviyelerini ve vücut sıvı hacmini kontrol etmektedir (Yanes & Reckelhoff, 2011). Çok kısa ömürlü bir vazodilatör olan NO ise, kan basıncını azaltır (J.-M. Kim vd., 2014).

Güçlü bir vazokonstriktör olan Ang II aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinin büyümesini ve sentetik aktivitesini modüle eder. Bu nedenle Ang II'nin kontrolsüz üretimi, musküler arteriyel duvarda hipertrofi oluşturma kapasitesine sahiptir ve ateroskleroz gibi bir endotelial patolojiye yol açmaktadır (Bofinger vd., 2001). Ayrıca Ang II, AT1 reseptörleri üzerinden büyük miktarlarda prostaglandin F₂, 6-keto-prostaglandin F₁ ve tromboksan₂ salıverilmesini sağlayarak da arteriyel konstriksiyona katkıda bulunmaktadır (Samadian vd., 2017). Böylece Ang II, periferel damar direncini artırır ve kan akımının düzenlenmesini bozar. Bu durum hipoksiye ve buna bağlı olarak hücrelere taşınan besin maddelerinin azalmasına neden olur ve hücre hasarı gerçekleşir (Nelson, Gard, & Tabet, 2014; Richardson vd., 2014). Hücre hasarı sonucu oluşan hücresele toksisite oksidatif stresi tetikler, pro-inflamatuar reseptörleri

uyarır ve mitokondriyal disfonksiyona neden olur (Dai & Rabinovitch, 2011; Kumar, Thomas, Yong, Chen, & Baker, 2012). Periferde kontrolsüz AT1 reseptör aktivitesi, vasküler ve doku inflamasyonuna katkı sağlar (Lincevicius vd., 2015; M. Mogi vd., 2012). Ayrıca Ang II, AT1 reseptörleri üzerinden barorefleks disfonksiyonuna ve sempatoeksitasyona da neden olmaktadır (Lincevicius vd., 2015; M. Mogi vd., 2012). Sayılan bu nedenlerle kontrolsüz AT1 reseptör aktivitesi hipertansiyon, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve metabolik anormalliklerle ilişkilidir (Saavedra, 2016).

Renal arter stenozu sadece yukarıda bahsi geçen renal fonksiyonları tehdit etmez, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar ve buna bağlı ölümler için riski de arttırır (Özdemir Kumral vd., 2016). Renal arter stenozu ile miyokardiyal enfarktüs, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, inme ve kardiyovasküler ölüm arasında güçlü bir bağlantı vardır (M. Mogi vd., 2012). Kronik sistolik kalp yetmezliği olan hastalardaki ARAS prevalansı %34 olarak bildirilmiştir (M. Mogi vd., 2012). Kalp yetmezliği olan hastalarda ARAS varlığı, genel prognozu kötüleştirir ve bazen tekrarlayan pulmoner ödem ile ilişkilidir (M. Mogi vd., 2012).

Renin anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonu miyokardiyal hipertrofi, fibrosis, kardiyak disfonksiyon ve sonuç olarak kardiyak yeniden yapılanmaya katkıda bulunmaktadır (Francia vd., 2009; Samadian vd., 2017). Kardiyak yeniden yapılanma, miyokardın moleküler ve hücresel değişikliklerini ifade eden patofizyolojik bir durumdur (Francia vd., 2009). Farklı kalp hastalıklarında değişen koşullara yanıt olarak kalbin fonksiyonu, şekli ve boyutunda değişiklikler meydana gelmektedir (Francia vd., 2009). Kardiyomiyosit hipertrofisi, ekstraselüler matriks birikimi, fibrosis ve çoklu kardiyak genlerin ekspresyonundaki değişiklikler kardiyak yeniden biçimlenme için karakterizedir (Francia vd., 2009; Samadian vd., 2017). Bütün bu yapısal değişikliklere rağmen başlangıçta sistolik fonksiyon korunsa da zaman içerisinde miyokardiyal ve kardiyak yetmezlik meydana gelir. Kardiyak yeniden biçimlenme; sol ventriküler dilatasyon, sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve artan mortalite ile yakından ilişkilidir (Francia vd., 2009).

Anjiyotensin II etkisi ile seviyesi artan aldosteron, miyokardiyal hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde trofik bir etkiye sahiptir (Bofinger vd., 2001). Bunun yanı sıra Ang II, kollajen sentezini uyardığı, kollajen yıkımlayan proteazları

baskıladığı ve platelet-kaynaklı büyüme faktörünün salıverilmesini arttırdığı pek çok mekanizma aracılığıyla fibrosisi teşvik etmektedir (Samadian vd., 2017). Ayrıca otokrin ve parakrin mekanizmalar aracılığıyla, lokal olarak faaliyet gösteren dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi büyüme faktörlerinin salıverilmesini uyarmaktadır (Francia vd., 2009; Samadian vd., 2017). TGF β 1; hipertrofi, apoptosis, mitojen ile aktive olan protein kinaz aktivasyonu, inflamasyon ve fibriler kollajen, fibronektin ve proteoglikanların dahil olduğu ekstraselüler matriks bileşenlerinin üretimini tetikleyerek RVH süreci ile ilişkili pek çok prosedüre katılmaktadır (Francia vd., 2009). Mitojen ile aktive olan protein kinaz aktivasyonu, inflamasyon için hayati bir öneme sahiptir. Monosit kemoatraktan protein-1 seviyesini artırır ve glomerüler hücrelerde TGF- β üretimini uyarır (Samadian vd., 2017). Çok sayıdaki hayvan deneyi ve insanlardaki klinik denemeler, kalp yetmezliği olan hastalarda Ang II baskılanmasının ventriküler yeniden yapılanmayı önlediğini veya tersine çevirdiğini bildirmiştir (Francia vd., 2009).

Anjiyotensin II, potansiyel bir vazokonstriktör olan endotelin sentezini artırır (Yanes & Reckelhoff, 2011). Endotelin sadece uzun ömürlü ve güçlü bir vazokonstriktör değildir aynı zamanda güçlü bir proinflamatuvar ajandır (J.-M. Kim vd., 2014). Endotelinin biyolojik aktivitesine, ETA ve ETB olmak üzere 2 tip reseptör aracılık eder. Endotelin, vazokonstriktör aktivitesini çoğunlukla ETA reseptörleri üzerinden gerçekleştirir ve bu reseptörler hipertansiyona aracılık etmektedir (J.-M. Kim vd., 2014; Yanes & Reckelhoff, 2011). Endotelin B reseptörleri ise, endotelial ve tübüler hücrelerde NO üretimi yolağı üzerinden vazodilatasyona ve natriüreziye neden olmaktadır (J.-M. Kim vd., 2014). Endotelin, böbreklerde Na⁺ geri emiliminin artmasına ve sonuç olarak kan basıncının yükselmesine neden olur. Ayrıca, oksidatif strese katkı sağlayarak da kan basıncı artışında rol oynamaktadır (Yanes & Reckelhoff, 2011).

Renovasküler hipertansiyonun neden olduğu miyokardiyal ve renal disfonksiyon; oksidatif stres ve inflamasyon artışının bir sonucudur (Özdemir Kumral vd., 2016). Mevcut bulgular, RVH'nın neden olduğu oksidatif stresin vasküler, kardiyak ve renal fonksiyon bozukluklarına neden olduğunu göstermektedir (Özdemir Kumral vd., 2016).

Renovasküler hipertansiyonla birlikte dolaşımdaki seviyesi artan Ang II, AT1 reseptörleri aracılığıyla nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazı aktive ederek oksidatif strese neden olmaktadır (Campos vd., 2011). NADPH oksidaz, süperoksit anyon üretimine katılan enzimlerden biridir (Campos vd., 2011). Bu enzim, sempatoeksitasyona ve arteriyel hipertansiyona neden olan lokal reaktif oksijen türleri (ROS)'nin üretimindeki artışı tetikler (Campos vd., 2011). Oksidatif stres, arteriyel hipertansiyonun oluşmasında ve devam etmesinde önemli bir etmendir. Yapılan hayvan çalışmaları, kanbasıncı artışı ile oksidatif stres artışı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu doğrulamaktadır (Campos vd., 2011).

Oksidatif stres, ROS üretimi ile bu moleküllerin antioksidan sistemler tarafından dokulardan uzaklaştırılması arasındaki dengesizliktir. Serbest radikaller hücrelerde bulunan protein, lipit ve nükleik asitler gibi önemli moleküllere zarar verir ve hücrel toksisiteye dahil olurlar (Samarghandian, Farkhondeh, Samini, & Borji, 2016). Bu nedenle oksidatif stres, apoptoza ve fonksiyon kaybına neden olma potansiyeline sahiptir (Malhotra & Kaufman, 2007; Samarghandian vd., 2016). Serbest radikaller, lipit peroksidasyon hasarına aracılık ederler (Samarghandian vd., 2016). Lipit peroksidasyonu, membran bütünlüğünü bozar ve doku hasarına neden olmaktadır (Samarghandian vd., 2016). Yüksek lipit peroksidasyon seviyeleri; membran akışkanlığının kaybı, membran enzimlerinin inaktivasyonu, iyon geçirgenliğinin artması ve sonunda hücre zarının delinmesi ile birlikte hücre organellerinin serbest bırakılması gibi zararlı etkilerle ilişkilidir (Samarghandian vd., 2016). Peroksidasyon ürünleri DNA gibi hayati biyomoleküllerde hasara neden olmaktadır (Samarghandian vd., 2016).

Reaktif oksijen türleri, dokuların zarar görmemesi için endojen antioksidan enzimler tarafından hızlı bir şekilde ortamdan temizlenir (Droge, 2002). Glutatyon (GSH), hücrel savunmada temel bir role sahip olan önemli bir antioksidandır (Samarghandian vd., 2016). Glutatyon sistemi, öncelikle dokular için yüksek toksisite gösteren hidrojen peroksit (H_2O_2)'e karşı rol oynayan enzimatik antioksidan savunma sistemine aracılık eder (Samarghandian vd., 2016). Hücrelerde lipit peroksidasyonu sırasında H_2O_2 ve organik peroksitlerin oluşumunu azaltır (Samarghandian vd., 2016). Glutatyon, normal fizyolojik koşullar altında hücrede indirgenmiş formda bulunur ancak hücreler serbest radikallerin aşırı üretimine maruz kaldığı zaman glutatyon redüktaz (GR) enzimi tarafından oksitlenmiş formuna dönüşmektedir

(Samarghandian vd., 2016). Peroksidaz / GR redoks döngüsü, uygun GSH konsantrasyonunun sürdürülmesinden sorumludur (Samarghandian vd., 2016).

Ayrıca, oksidatif stres kronik stres tarafından tetiklenen sitotoksisiye dahil olan önemli bir mekanizmadır (Samarghandian vd., 2016). Stres, dokulara daha fazla oksijen ulaştırılması amacıyla, solunum frekansının artırılmasına neden olan sempatik uyarıyı tetikler (Samarghandian vd., 2016). Metabolizma hızındaki artış daha fazla serbest radikalın üretilmesine neden olur (Samarghandian vd., 2016). Sonuç olarak beyin, karaciğer ve böbreklerde oksidatif strese bağlı olarak hasar oluşmaktadır (Samarghandian vd., 2016).

Renovasküler hipertansiyon sürecinde, inflamasyon ile oksidatif stres arasında karşılıklı up-regülasyonun gözlemlendiği yakından bir ilişki vardır. İnflamatuar cevap, hücrel metabolizmanın ve doğal bağışıklık sistemi bileşenlerinin aktivasyonunun bir sonucu olarak ROS üretimini uyarır (Mittal, Siddiqui, Tran, Reddy, & Malik, 2014). Serbest radikallerin sinyal molekülleri olarak fonksiyonu ise, proinflamatuvar sitokin ve kemokin üretimini teşvik eder (Miranda, Cordeiro, Soares, Ferreira, & e Silva, 2017).

Yapılan çalışmalar RAAS aktivasyonunun, inflamatuvar aracılardan salıverilmesini neden olması sonucunda doku inflamasyonunu arttırdığını göstermiştir (M. Silva vd., 2018). Angiyotensin II tip I reseptör aktivasyonu; interlökin 6 (IL-6), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve TGF- β 1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır (Matavelli, Huang, & Siragy, 2011). Sistemik inflamasyondaki bu artış, oksidatif streste artışa ve NO biyoyararlanımında bir azalmaya neden olur. Bununla birlikte inflamasyon, elastin/kollajen oranının azalması ve endotelial adhezyon molekülü ekspresyonunun artması da dahil olmak üzere arteriyel sertliği artıran vasküler yapısal değişikliklere aracılık eder. Sonuç olarak inflamasyon, endotelial fonksiyon bozukluğuna ve kan basıncı artışına neden olmaktadır. Renovasküler hipertansiyon sürecinde, inflamasyon ile kan basıncı arasında artarak ilerleyen bir döngü gerçekleşmektedir (Lane-Cordova vd., 2016). Bu bulgular, inflamasyon ile kardiyovasküler hastalıklar arasında yakından bir ilişki olduğunu göstermektedir (Polónia, 2017).

İnsanlarda ve hayvanlarda gerçekleştirilen deneysel modellerde, RVH'nın karmaşık patofizyolojisine katkıda bulunan bir diğer önemli etmenin renal sempatik sinirler olduğu bildirilmiştir (Campos vd., 2011). Hastalıklı böbreklerin aferentlerinde meydana gelen aktivite artışı, sempatik sinir aktivitesini ve hipertansiyonu arttırabilmektedir (Campos vd., 2011). Gerçekten de yapılan çalışmalarda hem eferent sempatik hem de aferent duyu liflerini taşıyan renal sinirlerin ablasyonu, farmakolojik tedaviye direnç gösteren esansiyel hipertansiyonu bulunan hastalarda kan basıncını azaltmıştır (Campos vd., 2011). Hastalıklı böbreklerde meydana gelen oksidatif stres tarafından tetiklenen renal vazokonstriksiyon ve hipoksinin, renovasküler hipertansiyonla birlikte gelişen sempatik vazomotor tonusu artıran bir mekanizma olabileceği ileri sürülmektedir (Campos vd., 2011).

Renovasküler hipertansiyonun erken teşhis edilmesi ve uygun tedavi tekniklerinin uygulanması sayesinde kan basıncının kontrol altında tutulması, iskemik nefropatinin ilerlemesini ve hipertansif hastalarda morbidite ve mortaliteyi engellemektedir (Samadian vd., 2017). Ancak, RVH hastalarında hastalığın yönetimi ile ilgili kararlar son derece bireysel olmalıdır (Samadian vd., 2017).

2.1.1.1. Goldblatt renovasküler hipertansiyon modeli

Goldblatt tarafından gerçekleştirilen hayvan çalışmaları, deneysel tıpta en çok alıntı yapılanlar arasındadır (Hackam vd., 2007). Goldblatt RVH; 2B1K, 1 böbrek 1 klip (1B1K) ve 2 böbrek 2 klip (2B2K) deneysel hipertansiyon modellerini içerir (Martinez-Maldonado, 1991). Bu deneysel modellerde yapılan çalışmalarda, kompleks hormonal ve nöronal faktörlerin RVH'nın ortaya çıkmasında ve sürdürülmesinde rol oynadığı anlaşılmıştır. 2 Böbrek 1 Klip Goldblatt hipertansiyon yöntemi RVH'nın patofizyolojisini incelemede önemli bir rol oynamaktadır (Hackam vd., 2007).

Goldblatt hipertansiyon yöntemine dahil olan 2B-1K modelinde normal böbrek natriürezis basıncı gösterirken; renal arterine klip takılan böbrek parankimi tıkanıklıktan etkilenmektedir. İskemik böbrekten çıkan aferent uyarılar, periferik ve santral etkilere yol açan intrarenal sekresyonu artırır (Samadian vd., 2017). Bir böbreğe giden kan akımının azaltılmasından sonra RAAS aktive olur ve renin sekresyon hızı, plazma renin aktivitesi, sistemik Ang II ve kan basıncı artar. Deneysel

çalışmalara göre; hipertansiyona neden olabilecek anlamlı hemodinamik değişikliğin gerçekleşebilmesi için, renal arter lümeninde en az %75-80 daralma bulunmalıdır (Samadian vd., 2017).

Anjiyotensin II, Goldblatt hipertansiyon modelinde anahtar bir role sahiptir ve arteriyel vazokonstrüksiyonu tetikler (de Oliveira-Sales vd., 2010). Bu modeldeki adrenerjik sistem değişiklikleri, anormal vasküler cevaplara katkıda bulunmaktadır (Samadian vd., 2017). Anjiyotensin II sempatik nöronlardan noradrenalin salıverilmesini artırır. Anjiyotensin II ile tetiklenen damar hipertrofisi ve noradrenalinin vazokonstriktör etkileri, total periferal direnci artırarak hipertansiyonu şiddetlendirir. Total periferal direnç artışı kardiyak fonksiyonda değişikliklere, ekstrasellüler sıvı hacim artışına, damar hasarına, böbrek, kalp, beyin gibi organlarda fonksiyon kaybına neden olur (Martinez-Maldonado, 1991).

2.1.1.2. Böbrekler ile beyin arasındaki iletişimi sağlayan mekanizmalar

Böbrek ve beyin arasındaki karşılıklı etkileşim oldukça güçlü ve karmaşık olup, RVH hastalarında çoğu zaman önemli nöropsikiyatrik bozukluklara yol açmaktadır (Miranda vd., 2017). İnflamatuar aracılar ve bunlara ait patolojiler, bu etkileşimde önemli bir rol oynamaktadır (Miranda vd., 2017). Genellikle böbrek ve beyin hasarına dahil olan immüno-inflamatuar süreçler, sitokinler, kemokinler, trofik faktörler, oksidatif stres ve RAS bileşenleri; nöropsikiyatrik bozuklukların ortaya çıkmasına katkıda bulunan serebrorenal etkileşimlere aracılık etmektedir (Miranda vd., 2017).

Renovasküler hipertansiyon, vasküler bir lezyona bağlı olarak renal perfüzyon basıncındaki azalmadan kaynaklanan arteriyel hipertansiyon sendromu olarak da tanımlanır. Arteriyel hipertansiyon, laküner infarktların da dahil olduğu serebral küçük damar hastalığında nedensel bir rol oynar (Tadic, Cuspidi, & Hering, 2016). Bir otopsi araştırmasında, nörolojik bozuklukları olan Alzheimer hastalarında talamusta, bazal gangliyonlarda veya beyaz cevherde laküner inme meydana gelirse, klinik demans oluşma riskinin, enfarktüs geçirmeyen Alzheimer hastalarına oranla 20 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Snowdon vd., 1997).

Böbrek-beyin iletişiminin altında yatan mekanizmaların anlaşılması, uygun terapötik yaklaşımların geliştirilmesi için yüksek önceliğe sahip bilimsel bir amaç haline gelmiştir (Miranda vd., 2017).

2.1.1.2.1. İnflamatuvar moleküller

Renovasküler hipertansiyonun da nedenleri arasında yer aldığı KBH, dolaşımdaki sitokinlerin ve kemokinlerin seviyelerini doğrudan etkilerken vücudun uzak bölgelerindeki bağışıklık hücrelerini de dolaylı yollardan aktive etmektedir (Gupta vd., 2012; Kiliş-Pstrusińska vd., 2014). Perifer ile MSS arasındaki iletişime dahil olan inflamatuvar moleküller, kronik olaylarda, böbrek-beyin arasındaki karşılıklı etkileşime de aracılık etmektedirler (Miranda vd., 2017). Kronik böbrek hastalığında, interlökin 1 beta (IL-1 β), IL-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerindeki artış, hafıza kaybı ve dikkat bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir (Miranda vd., 2017).

Kronik böbrek hastalığında meydana gelen serebrovasküler hasar, elektrolit dengesinin bozulması ile birlikte üremik toksinlerin tutulumu ile de ilişkilidir (Miranda vd., 2017). Böbrekler ile beyin arasındaki etkileşimlere aracılık eden bazı üremik toksinler, MSS homeostazını etkiler (Miranda vd., 2017). Ürik asit, indoksil sülfat, IL-1 β , IL-6, TNF ve paratiroid hormon, üremik koşullar altında bilişsel fonksiyon üzerine etki eder (Watanabe, Watanabe, & Nakayama, 2014). Dahası kreatin, guanidin ve metilguanidin gibi guanidin bileşikleri; bilişsel fonksiyon ve davranış için önemli olan talamus ve serebral korteks gibi beyin bölgelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunup, nörotoksik etkiler göstermektedir (De Deyn, Vanholder, Elout, & Glorieux, 2009).

Proinflamatuvar sitokinler birbirlerinin üretimini karşılıklı olarak uyarırlar ve inflamasyonda işbirliği halindedirler. Kronik böbrek hastalığı tarafından tetiklenen inflamasyon yanıt, beyin gibi uzak organları etkiler. Bu durum böbrekler ile beyin arasında karşılıklı bir iletişim olduğunu göstermektedir (Miranda vd., 2017).

Sitokinler, inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak beyaz kan hücreleri ve çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salınan küçük düzenleyici proteinlerdir (da Silva Lima vd., 2013). Günümüzde, sitokinlerin hücre hasarı ve inflamasyon sinyali arasında bir bağlantı oluşturduğu iyi bilinmektedir (da Silva Lima vd., 2013).

İnterlökin 1 beta ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salıverilmesini; interlökin 10 (IL-10), IL-4 ve IL-13 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salıverilmesini takip eder. Proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar sinyali tetikleyen araçların üretimini tetiklerken; antiinflamatuvar sitokinler inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar. Pro ve antiinflamatuvarlar arasındaki denge, inflamasyonun şiddetini belirler (da Silva Lima vd., 2013). Proinflamatuvar sitokinlerin hafıza ve öğrenme ile ilişkili nöropatolojik durumlarda arttığı bilinmektedir (Deng, Lu, & Teng, 2013).

İnterlökin 1 beta, IL-1 sitokin ailesinin bir üyesidir ve 11 molekülden oluşur. IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β ve IL-36 olmak üzere 7 adet proinflamatuvar agonisti vardır. IL-1 α ve IL-1 β , en çok bilinen bileşenlerdir (Boraschi & Tagliabue, 2013; Martin & Wesche, 2002). İnterlökin 1 beta, IL-1 tip 1 reseptörüne bağlanarak proinflamatuvar sinyal yolağını aktive eder (Miranda vd., 2017). Ateş, akut faz protein salıverilmesini, vasküler geçirgenliğin artması ve hiperaljezi gibi süreçlere katılan inflamatuvar araçların üretimini tetikler (da Silva Lima vd., 2013). Yapılan çalışmalarda, bu sitokinin AH da dahil bir dizi nöropsikiyatrik bozuklukla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Miranda vd., 2017).

İnterlökin 6 inflamasyon, immün cevap ve hematopoez üzerine etkileri olan bir immün mediyatördür. Bu sitokin, B ve CD8+ lenfositlerinin farklılaşmasında ve düzenleyici T lenfositlerin inhibisyonunda rol alır. Ayrıca hepatositlerden sinir sistemi hücrelerine kadar geniş bir etki spektrumuna sahiptir (Miranda vd., 2017). Ek olarak, nöronal ve glial farklılaşma ve hayatta kalımlarındaki ve trofik faktörlerin üretimindeki fizyolojik süreçlerde ve MSS'deki inflamatuvar süreçlerde görevleri vardır (Erta, Quintana, & Hidalgo, 2012).

Tümör nekrozis faktör, önemli bir proinflamatuvar sitokindir. Temel olarak makrofaj, T ve B lenfositler, mast hücreleri ve nötrofiller gibi immün hücrelerde üretilir. Ayrıca endotelial hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar, kardiyomiyositler, osteoblastlar, dendritik hücreler, adrenokortikal hücreler, adipositler, astrositler, mikrogial hücreler ve glomerüler mezangial hücrelerde de üretimi vardır (Bradley, 2008; Tracey, Vlassara, & Cerami, 1989). Tümör nekrozis faktör, TNF tip 1 ve tip 2 reseptörlerine bağlanarak inflamasyonu, hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve apoptozu tetikler (Zelová & Hošek, 2013). Merkezi sinir sisteminde iyonotropik glutamat reseptörlerinin aktivitesi gibi çeşitli fizyolojik süreçlere katılır. Böylece,

sinaptik iletimi ve plastisiteyi etkilemektedir (Miranda vd., 2017). Patolojik bağlamda yüksek TNF seviyeleri, diğer pro-inflamatuar araçların ve reaktif oksijen türleri ile nitrojen türlerinin salıverilmesini uyararak glial hücrelerde pro-inflamatuar sinyal mekanizmalarını tetikler (Fischer & Maier, 2015). Ek olarak, glutamat taşıyıcıları üzerine olan baskılayıcı etkisinden dolayı eksitotoksisiteye katkıda bulunur (Olmos & Lladó, 2014). Tümör nekrozis faktörün bu patolojik özellikleri, AH ve majör depresif bozukluklar gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda yaygındır (Miranda vd., 2017). Tümör nekrozis faktör alfa, hipokampuste bulunan gyrus dentatus bölgesinde uzun süreli potansiyelizasyonu (LTP) inhibe edebilmektedir (Cumiskey, Butler, Moynagh, & O'connor, 2007).

Dönüştürücü büyüme faktörü beta temel olarak trombositler, makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar ve epitelyal hücrelerden sentezlenir. Bir çok fizyolojik ve patolojik süreçte görev alır. Embriyonik bir molekül, bir antiinflamatuar sitokin ve esas olarak skar dokusu oluşumu ve dokunun yeniden biçimlenmesinde fibrinojenik bir faktör olarak hareket eder (Kajdaniuk, Marek, Borgiel-Marek, & Kos-Kudła, 2013). Bu sitokin, MSS'de fizyolojik süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Beyinde, sinapsları modüle eder ve beyni koruyucu aktiviteler gösterir (Krieglstein, Zheng, Unsicker, & Alzheimer, 2011).

Antiinflamatuar sitokinlerden biri olan IL-10 ise, immun hücrelerin aktivasyonunu ve fonksiyonunu baskılamaktadır. Yapılan çalışmalara göre IL-10, IL-1 β gibi proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu seçici olarak bloke edebilme kabiliyetine sahiptir (da Silva Lima vd., 2013; Moore, de Waal Malefyt, Coffman, & O'Garra, 2001).

İmmün sistemle ilişkili bir diğer molekül grubu nörotrofik faktörlerdir. Bu molekül sınıfı, temel olarak beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve glial hücre kaynaklı nörotrofik faktörü (GDNF) uyarmaktadır. Nörotrofik faktörler sinir hücrelerinin büyüme potansiyellerini artırır (Vega, García-Suárez, & Germana, 2004). Nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojisi genellikle, etkilenen nöronlar için nörotrofik faktörleri azaltan mekanizmalarla ilişkilidir (Chao, Rajagopal, & Lee, 2006). Örneğin, AH ve major depresyon gibi çeşitli durumlarda serumda nörotrofik faktör seviyelerinde ve serebrospinal sıvıda önemli bir azalma olduğu rapor edilmiştir (Miranda vd., 2017). Kronik böbrek hastalarında görülen

depresif semptomların, serum BDNF seviyelerindeki belirgin bir azalma ile korele olduğu görülmüştür (Kielstein vd., 2015). Nörotrofik faktörler ve reseptörleri, lenfoid organlardan, T ve B lenfositlerden ve monositlerden salınır (Miranda vd., 2017). İnflamatuar moleküller ile nörotrofik faktörler arasında bir etkileşim olduğunu gösteren bulgular vardır (Mondelli vd., 2011). Sitokinler, MSS'deki nörotrofik faktörlerle etkileşime girebilmek için kan-beyin bariyerini geçerler. Kan beyin bariyeri (KBB), patolojik ve inflamatuvar durumlarda bozulmaktadır (Miranda vd., 2017). Kronik böbrek hastalığında KBB'nin bozulmasının bir sonucu olarak, inflamatuvar moleküllerin beyne ulaşımı kolaylaşmaktadır (Miranda vd., 2017).

2.1.1.2.1.1. Merkezi sinir sistemi ve perifer arasındaki iletişimi sağlayan immünolojik mekanizmalar

Merkezi sinir sistemi, geçmişte immün-ayrıcılık/korunmuş olarak düşünülmüşse de son dönemlerde bu durum değişmiştir. MSS'nin immün-ayrıcılık olması, inflamasyon sırasında rejenerasyon yeteneği zayıf olan organlar için doku hasarına karşı korumada önemli bir faktör olarak kabul edilmiştir (Miranda vd., 2017). Ancak günümüzde bu kavramın tamamen doğru olmadığı ve bu ayrıcalığın beyin bölgesine ve bireyin yaşına göre değiştiği görülmüştür (Miranda vd., 2017). Gerçekten de beyinde, koroid pleksus ve meninkslerde immün hücreler olan makrofajlar ve dendritik hücreleri bulunmaktadır. Ek olarak nöronlar ve glial hücreler, proinflamatuvar sitokinler ve prostaglandinler için reseptörlere sahiptir (DANTZER, 2007).

Merkezi sinir sistemi ile immün sistem arasındaki iletişim son yıllarda giderek önem kazanmıştır. Merkezi sinir sisteminin ayrıcalıklı immün sistemi, periferdeki inflamatuvar süreçler tarafından ciddi şekilde zayıflatılır. Beyin fonksiyonu, periferde üretilen çeşitli immün araçlarla da modüle edilir. Örneğin bir enfeksiyonun seyri sırasında immün hücrelerden sentezlenen pro-inflamatuar sitokinler, KBB'yi geçerek MSS'ye ulaşır ve çeşitli nöropsikiyatrik değişikliklere yol açarlar (Miranda vd., 2017).

Beyin ve perifer çeşitli yollarla etkileşim halindedir (Miranda vd., 2017). Birinci yolak, lokal olarak üretilen sitokinler ile aktive edilen primer aferent sinirler tarafından yönlendirilir (Bluthé vd., 1994; L. Watkins vd., 1994). İkinci yolak, dolaşımdaki patojenler tarafından yönlendirilir. Patojenler, sirküventriküler organlar (SVO) ve pleksus koroideusta bulunan makrofajlardan pro-inflamatuar sitokinlerin

salıverilmesini uyarır (Quan, Whiteside, & Herkenham, 1998). Sirkümventriküler organlarda KBB'nin olmaması, beyinde sitokin sinyallerinin ilerlemesine izin verir (Vitkovic vd., 2001). Üçüncü yolak ise dolaşımdaki sitokinler aracılığıyla, beyin venüllerinin endotel hücrelerinde ve perivasküler makrofajlar üzerinde bulunan IL-1 tip 1 reseptörlerinin aktivasyonudur. Bu aktivasyon sonucunda lokal olarak prostaglandinler üretilir (Konsman, Vignes, Mackerlova, Bristow, & Blomqvist, 2004; Schiltz & Sawchenko, 2002). Son olarak dördüncü yolak, proinflamatuvar sitokinlerin taşıma sistemleri aracılığıyla KBB'den geçerek sistemik dolaşımdan beyne geçişini içerir (Banks, 2009). Merkezi sinir sistemi ile perifer arasındaki bu iletişim yolları sayesinde kısa ve uzun süreli mekanizmalar aracılığıyla mikrogial hücreler aktive olur ve pro-inflamatuvar sitokinler üretilir. Kısa süreli mekanizma aferent nöral uyarılarıyla; uzun süreli mekanizma ise beyin içindeki sitokin sinyallerinin yayılması ile ortaya çıkmaktadır (Miranda vd., 2017).

İnflamatuvar süreçler sırasında bireylerde, nöropsikiyatrik semptomların da dahil olduğu bir dizi davranışsal değişiklik meydana gelir (Hart, 1988). Bu değişiklikler, beyinde IL-1 β ve TNF'nin de içinde bulunduğu proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Dantzer & Kelley, 2007). Bu sitokinlerin MSS immün hücrelerini uyarması ile birlikte iştah kaybı, uyku hali, ateş, ağrı, yorgunluk, halsizlik ve depresyon gibi hastalık belirtileri ortaya çıkar (Miranda vd., 2017). Özellikle makrofajlar ve dendritik hücrelerde enfeksiyöz ajanları tanıyan özel reseptörler vardır. Bu hücreler çeşitli sitokinlerin sentezini ve salıverilmesini uyararak inflamatuvar cevabı başlatır (Miranda vd., 2017). Periferde bir enfeksiyon oluştuğunda, hem sitokinler hem de bakteriyel toksinler bu bilgiyi humoral ve nöral iletişim yollarını kullanarak beyne iletirler. Model tanıyıcı reseptörler, nöronal sinyalleri hipotalamus ve amigdala gibi yüksek beyin merkezlerine ileten aferent nervus vagusu aktive eder. Kan kaynaklı sitokinler, vasküler endotel hücrelerden sitokin cevabını başlatır (Miranda vd., 2017). Her ne kadar beyindeki tüm hücreler sitokin salgılanmasını başlatabilirse de mikrogialar, nöronal ve humoral uyarılara karşı erken bir yanıt oluşturur. Sitokinler KBB olmayan SVO aracılığıyla doğrudan beyne ulaşabilir veya beyinde sentezlenirler (Miranda vd., 2017). Proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması, hastalık davranışlarının ortaya çıkmasını engeller (McCusker & Kelley, 2013).

Sitokinlerin beyinde, hayatta kalmayı teşvik eden fizyolojik adaptasyonları uyardığı gerçeği günümüzde uygun bir hipotez değildir. Çünkü doğal immün sistemin uzun süreli aktivasyonu, AH'ndan inmeye kadar bir dizi nörolojik hastalığa dahil olmaktadır. Beyindeki sitokin aktivasyonunun en yeni bulguları, depresyon da dahil mental hastalıkların patofizyolojisi hakkında ipuçları vermektedir (Miranda vd., 2017).

2.1.1.2.2. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

Renovasküler hipertansiyon ile birlikte üretimi artan RAAS peptitleri, böbrek ve beyin arasındaki etkileşimde anahtar bir rol oynamaktadır (M. Mogi vd., 2012). Anjiyotensinlerin geleneksel fizyolojik rollerinin dışında öğrenme ve bellek süreçleriyle ilişkili merkezi görevleri bulunmaktadır (Rygiel, 2016). Ayrıca yapılan çalışmalar, Ang II'nin kardiyovasküler fonksiyonları düzenlemek için MSS'de çeşitli şekillerde hareket edebileceğini göstermiştir (Campos vd., 2011; de Oliveira-Sales vd., 2010).

Kardiyovasküler sistemin düzenlenmesine dahil olan sempatik sinir sistemi (SSS)'nin merkezi kontrolü oldukça karmaşıktır. MSS'de bulunan çok sayıdaki refleks yolları ve nöromodülatörler/nörotransmitter (NT)'ler ile sağlanan belirli nöron gruplarındaki nöronal bağlantılar, kardiyovasküler sistemin tonik ve refleks kontrolünde görev alır (Campos vd., 2011; de Oliveira-Sales vd., 2010).

Dolaşımdaki Ang II, KBB bulunmayan SVO'daki nöronlar üzerinde bulunan reseptörlerine bağlanarak merkezi etkiler göstermektedir (Campos vd., 2011; de Oliveira-Sales vd., 2010). Üçüncü ve dördüncü ventriküllerin etrafında lokalize olan SVO, dolaşımdaki Ang II'ye cevap olarak kan basıncı artışına aracılık etmektedir (Campos vd., 2011; de Oliveira-Sales vd., 2010). Sirkümventriküler organlarda Ang II ile aktive olan nöronlar, beyin sapında bulunan rostral ventrolateral medulla (RVLM) ve hipotalamusta bulunan paraventriküler nükleus (PVN) gibi kardiyovasküler sistemi kontrol eden beyin bölgelerine sinyaller gönderir. Ayrıca, çeşitli nörohumoral yolları aktive ederler (Campos vd., 2011; de Oliveira-Sales vd., 2010). Kritik öneme sahip olan bu nöronlar, sempatik vazomotor tonusun ve arteriyel basıncın kontrolüne katılmaktadır (Campos vd., 2011; de Oliveira-Sales vd., 2010). Yapılan çalışmalar söz konusu bölgelerin yüksek yoğunlukta AT1 reseptörü içerdiğini göstermiştir. Anjiyotensin II, bu alanlardaki AT1 reseptörleri aracılığıyla merkezi

RAS'ı aktive ederek sempatik vazomotor tonusu ve kan basıncını arttırabilmektedir (Campos vd., 2011; de Oliveira-Sales vd., 2010).

Yapılan bir araştırmada, 2B1K hipertansif sıçanlarda beynin RVLM bölgesinde, hem AT1 reseptörlerinin hem de indüklenebilir NO sentaz (iNOS) seviyelerinin arttığı görülmüştür (de Oliveira-Sales vd., 2010). Dolaşımdaki Ang II artışının tetiklediği MSS'deki değişiklikler, periferel sempatik aktiviteyi arttırmaktadır. Sirkümvatriküler organlardaki nöronlardan RVLM'de bulunan bir grup sempatoeksitatör nörona gelen sinyaller doğrudan spinal kordda bulunan sempatik preganglionik nöronlara iletilmektedir (de Oliveira-Sales vd., 2010). Ang II'nin yanı sıra RVLM'de bulunan NO de sempatik aktivitenin kontrolünde ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Nitrik oksit sentaz (NOS)'ın 3 farklı izoformundan biri olan iNOS, immün/inflamatuar olaylarda rol alan ve hücre aracılı immün cevapta etkili bir komponent olan uyarılabilir formudur ve sadece hipertansiyon gibi koşullarda sentezlenmektedir (de Oliveira-Sales vd., 2010). Anjiyotensin II-bağımlı hipertansiyon koşulları altında, RVLM'de AT1 reseptörlerinin ve iNOS salıverilmesinin artması, sempatoeksitasyonun devam etmesine ve bunun sonucunda kan basıncı artışına neden olmaktadır (de Oliveira-Sales vd., 2010).

Anjiyotensin II beyinde serebrovasküler yeniden yapılanmayı, vasküler inflamasyonu ve oksidatif stresi tetikleyerek serebral kan akımının düzenlenmesini bozmaktadır (Kazama vd., 2004; Y. Wei vd., 2007). Ayrıca, astrositlerden aldosteron salıverilmesini uyararak nöronal hasarı arttırmaktadır (Min vd., 2011). Dahası, süperoksit üretimine neden olduğu için bu yolla astrosit senesansını tetikleyerek astrositlerde fonksiyon kaybına neden olmaktadır (G. Liu vd., 2011; M. Mogi vd., 2012).

İndoksil sülfat gibi bazı üremik toksinlerin, MSS'de RAS metabolitlerinin lokal olarak üretimini aktive edebileceğini belirtmek gerekir (Shimizu, Saito, Higashiyama, Nishijima, & Niwa, 2013). Bu yolak beyindeki lokal RAS'ın, RVH ilişkili bilişsel ve davranışsal bozukluklarda rolü olduğunu ileri süren hipotez için önemli bir veridir (Miranda vd., 2017). Beyinde bulunan lokal RAS, sinir sistemi üzerinde çeşitli fizyolojik ve farmakolojik fonksiyonlar sergilemektedir (Wright & Harding, 2011). Beyin lokal RAS'ı, periferel RAS'tan bağımsız olarak serebral kan akımının düzenlenmesi de dahil olmak üzere sistemik kan basıncının kontrolünde yer alır ve

arteriyel hipertansiyonun bilişsel fonksiyonlarla ilişkilendirilmesinde önemli bir rol oynar (M. Mogi vd., 2012; Rygiel, 2016).

2.1.1.2.3. Oksidatif stres

Beyin, oksidatif streten en çok etkilenen organlardan biridir (Campos vd., 2011). Bu nedenle yüksek kan basıncının neden olduğu oksidatif stres nöropsikiyatrik hastalıkları da kısmen açıklamaktadır (Miranda vd., 2017).

Oksidatif stres, nörodejeneratif bozuklukların başlangıcı ve gelişimi ile yakından ilişkilidir (Cachofeiro vd., 2008). Beynin biyokimyasal modifikasyonuna neden olmaktadır (Miranda vd., 2017). Merkezi sinir sisteminde Ang II aracılı merkezi kan basıncı yanıtı ile oksidatif stres artışı arasında pozitif bir korelasyon vardır. (Campos vd., 2011). Anjiyotensin II seviyesindeki artış, RVLM ve PVN gibi belirli beyin bölgelerinde AT1 reseptörlerinin sayısının artmasına ve oksidatif stres artışına neden olmaktadır (Campos vd., 2011). Oksidatif stres, her iki bölgede de önemli etkiler gösterir (Campos vd., 2011). Renovasküler hipertansiyonun özellikle renin ilişkili fazında NADPH oksidaz aktivitesindeki artışın neden olduğu ROS üretimi, RVLM ve PVN'deki antioksidan aktiviteyi azaltır. Reaktif oksijen türleri üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengesizlik, sempatik aktivite artışına katkı sağlamaktadır. Renovasküler hipertansiyon koşulları altında, beyinde kardiyovasküler sistemin düzenlenmesine katılan nöronlarda ve stenotik böbrekte meydana gelen oksidatif stres artışı, yüksek kan basıncının ve sempatik iletimin sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Campos vd., 2011).

Serebral mikro damarlarda Ang II'nin tetiklediği oksidatif stres, nörovasküler birimin disfonksiyonunda önemli bir role sahiptir (Masaki Mogi, Jun Iwanami, & Masatsugu Horiuchi, 2012). Vasküler hücreler ve glia (astrozit, mikroglia ve oligodentrogliya) hücreleri gibi nöronal olmayan hücrelerden oluşan birime "nörovasküler ünite" denir (Iadecola, 2010). Nörovasküler ünite, serebral mikro çevrenin homeostazını sürdürmek için oldukça önemlidir ve hastalık patogenezinde anahtar bir role sahiptir (Girouard, Park, Anrather, Zhou, & Iadecola, 2006). Yapılan çalışmalar, Ang II'nin oksidatif stres yolu ile mikrovasküler inflamasyonu artırdığını ve bu yolla immün-endotelial etkileşime yol açarak KBB geçirgenliğinin artmasına neden olduğunu göstermiştir (M. Mogi vd., 2012). Nörovasküler ünite

değişiklikler, hücre hasarının temel belirleyicisidir. Mikroglia aktivasyonu ile meydana gelen inflamasyon artışı, oksidatif stres ve astrositlerdeki hasarın bir sonucu olarak, hücreler eksitotoksik glutamat konsantrasyonuna maruz kalırlar. Hasar gören hücrelerde amiloid prekürsör protein (APP) metabolizması değişir. Bu patojenik mekanizmalar birbirleriyle etkileşim halindedir, birbirlerini uyarırlar ve sonuç olarak bilişsel fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (Saavedra, 2016).

Renovasküler hipertansiyon koşulları altında beyinde gerçekleşen olası diğer bir patolojik mekanizma ise, lokal Ang II oluşumunun artması ile birlikte lokal ROS üretiminin artmasıdır (Campos vd., 2011). Önceki çalışmalar, 2B1K modelinin erken fazında hipotalamus ve medulla oblongatadaki Ang II içeriğinde bir artış olduğunu göstermiştir (Campos vd., 2011).

Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili bilişsel ve davranışsal değişikliklerde, ROS'un rolü vardır (Miranda vd., 2017). Kronik böbrek hastalığı, nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nfr2) yolağındaki değişikliklerle de ilişkilidir. Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2, antioksidan sistemlerle ilişkili genlerin ekspresyonunu düzenleyen temel transkripsiyon faktörlerinden biridir (Gupte, Lyon, & Hsueh, 2013; Oh, Rigas, Cho, & Chan, 2012). Kronik böbrek hastalığında Nfr2'de ve buna bağlı olarak katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler de dahil olmak üzere Nfr2'nin hedef gen ürünlerinin salıverilmesinde bir azalma olur (H. J. Kim & Vaziri, 2009). Ayrıca, oksidatif stresin neden olduğu sinaps hasarı da bilişsel eksikliğe neden olmaktadır (Tuzcu & Baydas, 2006). Ek olarak, beyinde üremik toksinlerin birikimi, oksidatif stresin meydana gelmesinin bir başka nedenidir (Miranda vd., 2017).

Antioksidan ilaçlar, KBH'nın nöropsikiyatrik sonuçlarını önemli ölçüde önlemektedir (Miranda vd., 2017). Antioksidanlar, nörodejeneratif durumlara karşı koruma sağlamaktadır (Umegaki, 2009).

2.1.1.3. Kan basıncı artışı ve bilişsel disfonksiyon ilişkisi

Arteriyel hipertansiyonun neden olduğu serebrovasküler değişiklikler ve serebral kan akımının otoregülasyonunun bozulması, bilişsel disfonksiyona neden olmaktadır (Tadic vd., 2016). Serebrovasküler damarlarda meydana gelen hipertansiyon kaynaklı fonksiyonel ve yapısal değişiklikler, bilişsel fonksiyon

kaybında kilit bir rol oynar (Tadic vd., 2016). Serebrovasküler disfonksiyon, nörovasküler birimde değişikliklere neden olur (Saavedra, 2016). Sonuç olarak total beyin perfüzyonu azalır ve düzenleyici serebral mekanizmalarda fonksiyon bozukluğu gelişir (Tadic vd., 2016). Hipertansiyonun neden olduğu kan basıncı artışı ve arteriyel sertlik; beyaz madde yıkımlanması, bilişsel disfonksiyon ve demans ile ilişkilendirilmektedir (Qiu, Winblad, Viitanen, & Fratiglioni, 2003; Waldstein vd., 2008). Yapılan bir çalışmada yaşlı bireylerde, aortik sertlik ile bilişsel disfonksiyon arasındaki ilişkinin, serebral mikrovaskülerizasyon hasarının ve mikrovasküler parankimal hasarın sonucu olduğu rapor edilmiştir (Cooper & Mitchell, 2016; Cooper vd., 2016).

Prefrontal korteks, hipokampus, inferior temporal korteks ve inferior parietal lob, artan kan basıncının neden olduğu değişikliklere karşı özellikle hassas olan beyin bölgeleridir (Debette & Markus, 2010; Gąsecki, Kwarciany, Nyka, & Narkiewicz, 2013; Raz, Rodrigue, & Haacke, 2007). Yüksek kan basıncı, yaştan bağımsız mekanizmalarla gri cevher yapısını değiştirmektedir (Tadic vd., 2016). Hipertansiyonla ilişkili beyaz cevher yıkımı ise özellikle frontal lobda bulunmuştur (Raz vd., 2012). Kronik böbrek hastalarının yaklaşık %50'sinde iskemik beyaz cevher lezyonları görülmektedir (Miranda vd., 2017).

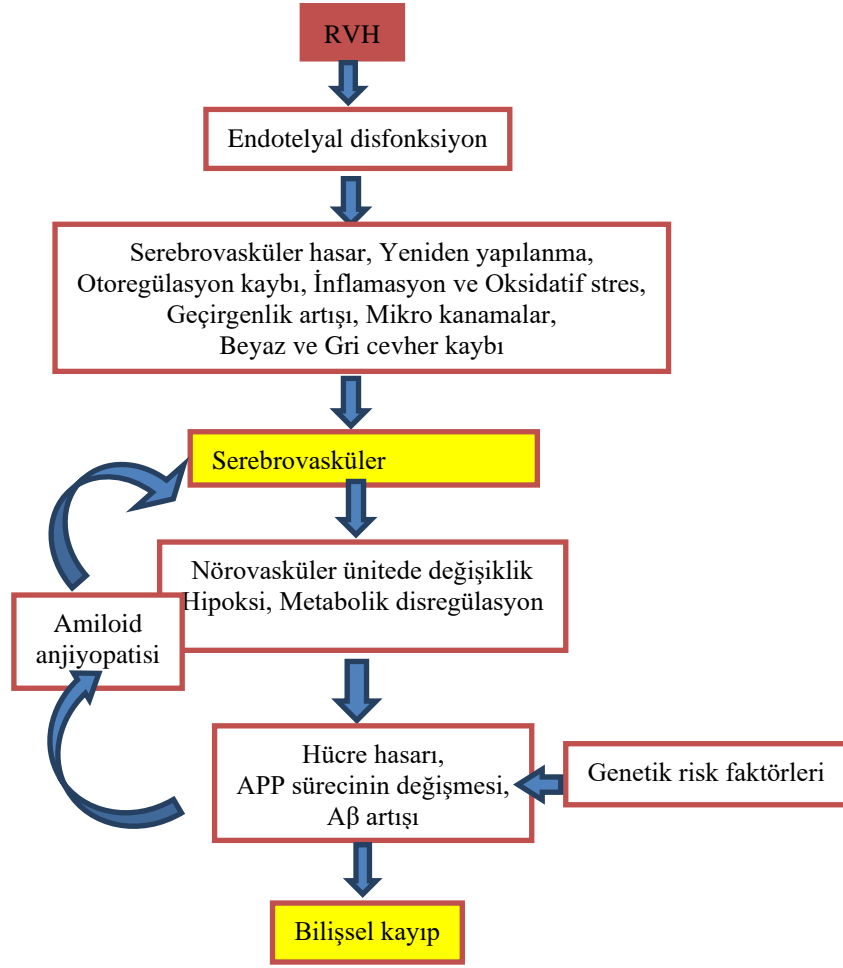
Arteriyel hipertansiyon, serebral küçük damar hastalığının gelişmesi için nedensel bir rol oynamaktadır (C.-F. Tsai, Anderson, Thomas, & Sudlow, 2015). Serebral küçük damar hastalığı beyaz cevherde önemli ölçüde azalmaya neden olduğu için, yapılan çalışmalar bu hastalığın inme, bilişsel disfonksiyon, demans ve ölüm riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (Pantoni, 2010; Raz vd., 2012).

Alzheimer hastalığı ile ilgili çalışmalarda, beyinde A β proteininin birikmesi de yüksek kan basıncı ile ilişkilendirilmiştir (Tadic vd., 2016). Hasar gören hücrelerde APP süreci değişir ve serebral amiloid anjiyopatisi gelişir (Saavedra, 2016).

Renovasküler hipertansiyonun neden olduğu RAAS aktivasyonu ve oksidatif stres, bilişsel disfonksiyon ile ilişkili önemli mekanizmalardır (Tadic vd., 2016). Nitrik oksit ve iyon kanallarının da dahil olduğu vazodilatör mekanizmalardaki değişiklikler, endotelial fonksiyonu olumsuz etkilemektedir (P. W. Pires, Dams

Ramos, Matin, & Dorrance, 2013). Endotelyal disfonksiyon ise endotelyum-aracılı kasılmaya ve beyin hasarına neden olmaktadır (Tadic vd., 2016).

Anjiyotensin tip 1 reseptörlerinin aşırı aktivitesi, IL-1 β reseptörünün aktivitesini ve benzer sinyal yollarını uyarır (Saavedra, 2016). Beyinde oksidatif stres, inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon artar. Proinflamatuvar uyarım, toksik AT1 reseptörlerinin aktivasyonunu daha da artırır (Saavedra, 2016). Bütün bu sinyal yollarının aktivasyonu, KBB hasarına neden olur (Tadic vd., 2016). Sonuç olarak nöronların sitotoksik moleküllere karşı daha savunmasız olması nöronal ölüme, beyaz cevher yıkımına ve bilişsel gerilemeye yol açar (Tadic vd., 2016). Anjiyotensin II uyarımındaki artış, AT1 reseptörü üzerinden glutamat eksitotoksitesine neden olur (M. Mogi vd., 2012). Glutamat eksitotoksik hasarı ve AT1 reseptör aktivitesi artışı, nöronal hasarı uyaran birbiriyle ilişkili mekanizmalardır. Çünkü eksitotoksik glutamat konsantrasyonu ile aktifleşen N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aktivitesi, AT1 reseptörünün transkripsiyonu ve translasyonunu artırır (Saavedra, 2016). Ayrıca AT1 reseptör aktivitesinin aşırı artışı ile hipertrofi, hiperplazi ve serebrovasküler yeniden yapılanma meydana gelir (Saavedra, 2016). Sonuç olarak, serebrovasküler uyumun kaybı ile birlikte kan akımı azalır ve hipoksi şekillenir (Saavedra, 2016).



Şekil 2. 1: Serebrovasküler disfonksiyonun kritik rolü (Saavedra, 2016).

2.1.2. Postmenopozal hipertansiyon

Kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biri olan hipertansiyon, menopoz sonrası kadınlarda aynı yaş grubundaki erkeklere oranla daha yüksek bir prevalansa sahiptir (Barton & Meyer, 2009; Hage vd., 2013; J.-M. Kim vd., 2014; Özdemir Kumral vd., 2016; Reckelhoff & Fortepiani, 2004; Yanes & Reckelhoff, 2011). Dünya genelinde yetişkin kadın nüfusunun % 25'inden fazlası hipertansiftir (Barton & Meyer, 2009). Postmenopozal kadınlarda, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili ölüm insidansı erkeklere oranla daha yüksektir (Barton & Meyer, 2009; Hage vd., 2013; Yanes & Reckelhoff, 2011). Popülasyondaki ani kardiyak ölümlerin %13'ü ve tüm koroner ölümlerin yarısı, postmenopozal kadınlarda gerçekleşmektedir (Hage vd., 2013).

Deneyisel ortamlarda yapılan birçok *in vitro* çalışmada östrodiolün kardiyovasküler sistem üzerine çeşitli koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (Yanes & Reckelhoff, 2011). Östrodiol kalp, böbrekler ve damarlar üzerindeki etkileri aracılığıyla kardiyovasküler ve renal hemodinamiklerin önemli bir modülatörüdür (Barton & Meyer, 2009; Özdemir Kumral vd., 2016). Östrojene bağlı vasküler tonusu düzenleyen mekanizmalar arasında endotelyum-bağımsız vazodilatasyon, NO biyoyararlanımının artması, hasar sonrası vasküler düz kas hücrelerinin büyümesinin ve aşırı proliferasyonunun baskılanması, RAAS ve SSS inhibiyonu yer alır (Barton & Meyer, 2009). Böylece östrojen kan basıncı kontrolüne katkıda bulunmaktadır ve renal koruma sağlamaktadır (Barton & Meyer, 2009). Ayrıca, basınç-natriüresi duyarlılığını ve Na⁺ un renal atılımını arttırarak kan basıncındaki tuz kaynaklı artışa karşı da koruma sağlamaktadır (Hage vd., 2013; J.-M. Kim vd., 2014). Endojen östrojen eksikliği, tuz yüklenmesine karşı verilen cevapta renal dolaşımın vazodilatör kapasitesini azaltan faktörlerden biridir (Barton & Meyer, 2009).

Postmenopozal dönemde östrojen üretiminin kaybı ile birlikte kan basıncı artar ve hipertansiyon prevalansı yükselir (Barton & Meyer, 2009; J.-M. Kim vd., 2014; Özdemir Kumral vd., 2016; Reckelhoff & Fortepiani, 2004). Endojen östrojenin hipertansiyon patogenezindeki rolü oldukça karmaşıktır (Barton & Meyer, 2009; Reckelhoff & Fortepiani, 2004). Östrojen kaybı, vazokonstriktör faktörlerin üretimini ve oksidatif stresi tetikleyerek ve RAAS ile SSS aktivitelerini uyararak doğrudan hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır (Barton & Meyer, 2009; Özdemir Kumral vd., 2016). Bu nedenle RVH, postmenopozal kadınlarda görülen ortak bir sağlık problemidir (Hage vd., 2013; Özdemir Kumral vd., 2016). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, menopoz ve RVH'nın kan basıncında benzer yükselmelere neden olduğu ve kardiyak dokuda tersine bir yapılanmayı tetiklediği gösterilmiştir (Özdemir Kumral vd., 2016). Menopozdan sonra gelişen kan basıncındaki artış aynı zamanda obezite, yaşlanma, aterosklerosis nedeniyle gelişen damar sertliği ile de ilişkilidir (Barton & Meyer, 2009).

Yapılan hayvan çalışmaları, östrodiolün AT1 reseptör sayısını ve ADE seviyelerini azalttığını böylece RAAS aktivasyonuna ve vazokonstriksiyona karşı koruma sağladığını göstermiştir (Barton & Meyer, 2009; Yanes & Reckelhoff, 2011).

Ayrıca, endojen östrojen endotelyal NOS'ı aktive eden hücre içi Ca⁺²u arttırarak NO üretimi (J.-M. Kim vd., 2014; Yanes & Reckelhoff, 2011) ve

biyoyararlanımını artırmaktadır (Barton & Meyer, 2009). Nitrik oksit, AT1 reseptörlerinin ve Ang II'nin üretimini azaltır (J.-M. Kim vd., 2014). Östrojen bu yolak üzerinden de kan basıncının azaltılmasına katkıda bulunmaktadır (Yanes & Reckelhoff, 2011).

Bunun yanı sıra, sıçanlarda yapılan çeşitli yaralanma modellerinde östrodiolün güçlü bir antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi olduğu ve sistemik inflamatuvar cevabı iyileştirdiği bildirilmiştir (Barton & Meyer, 2009; Özdemir Kumral vd., 2016). Endojen ovarian hormonlar RVH'nın neden olduğu kardiyak oksidatif strese karşı koruyucu bir etkiye sahiptir (Özdemir Kumral vd., 2016). Östrojen, oksidatif stresi azaltan SOD seviyesini artırır ve NADPH oksidazı baskılayarak ROS üretimini inhibe eder (Özdemir Kumral vd., 2016; Yanes & Reckelhoff, 2011). Bu nedenle, menopoz sonrası kadınlarda oksidatif stres artmaktadır. Oksidatif stres, NO'nun biyoyararlanımını azaltarak kan basıncını artırmaktadır (Yanes & Reckelhoff, 2011).

Ovarian hormonlar oksidatif hasarın derecesini modüle ederek, kardiyoprotektif etkilerinin dışında renal yaşlanma üzerine de koruyucu etkiler gösterirler. Östrodiolün antioksidan etkisi, renal kan perfüzyonunu iyileştirir ve böbreği inflamasyona ve fibrosise karşı korur (Özdemir Kumral vd., 2016). Bu nedenle, akut renal hasarın ve kronik renal hastalığın ilerlemesi menopoz öncesi kadınlarda daha yavaş gerçekleşmektedir (J.-M. Kim vd., 2014). Postmenopozal kadınlarda ise oksidatif stres, anormal endotelial hücre fonksiyonu ve hipertansiyon gelişimi ile ilişkilidir (Barton & Meyer, 2009).

Menopozla birlikte inflamasyon ve inflamatuvar sitokinlerin seviyeleri artmaktadır (Yanes & Reckelhoff, 2011). İnflamasyonun bir indikatörü olan C-reaktif proteinindeki artış ile menopoz arasında bir ilişki vardır. Kronik inflamasyon, menopoz sonrası obez kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. İnflamasyon, postmenopozal hipertansif kadınlarda hipertansiyona katkıda bulunur ve kan basıncını artırmaktadır (Yanes & Reckelhoff, 2011). Yapılan bir çalışmada östrodiol uygulamasının, dokuya nötrofil infiltrasyonunu baskılayarak ve inflamatuvar sitokinlerin salıverilmesini modüle ederek böbrek hasarını belirgin şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir (Özdemir Kumral vd., 2016).

Östrojenin kardiyovasküler sistem üzerine olan koruyucu aktivitesi, endotelin aktivitesinin cinsiyetler arası farklılıklarıyla da ilişkilidir (J.-M. Kim vd., 2014). Menopoz öncesi dönemde kadınlar, artmış ETB fonksiyonuna ve azalmış ETA aktivitesine sahiptir. Endotelin B reseptörlerinin kan basıncı artışını engelleyen aktivitesi, kadınlarda kan basıncını azaltan fizyolojik mekanizmalardan biridir (J.-M. Kim vd., 2014). Yapılan çeşitli araştırmalarda postmenopozal kadınlarda, plazma endotelin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (J.-M. Kim vd., 2014). Endotelin seviyesindeki artış, vazokonstriktör etkisiyle uyumlu olarak, renal vasküler direnci artırır ve Na⁺ atılımını azaltır (J.-M. Kim vd., 2014).

Klasik olarak östrojen reseptörü alfa (ER α) ve östrojen reseptörü beta (ER β) olarak sınıflandırılan (Barton & Meyer, 2009) östrojen reseptörleri, farklı dokularda östrojenin çeşitli tamamlayıcı veya antagonistik etkilerine aracılık ederler (Özdemir Kumral vd., 2016). Bu iki reseptör benzer kardiyoprotektif ve vazodilatör etkilere neden olmaktadır (Özdemir Kumral vd., 2016). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ER α agonisti kalp üzerinde daha etkiliyken, ER β agonisti böbrekler üzerinde daha etkili bulunmuştur (Özdemir Kumral vd., 2016). Östrojen, ER β aracılığıyla aldosteron sentezi üzerine inhibitör bir etki gösterir (Özdemir Kumral vd., 2016). Östrojen reseptörü beta aktivasyonu, böbrek hasarını iyileştirmede ve renal fonksiyonu korumada önemli bir rol oynar (Özdemir Kumral vd., 2016).

Yapılan çalışmalar, postmenopozal dönemde serum androjen seviyelerinin arttığını ve östrojen/androjen oranlarının değiştiğini göstermiştir (Yanes & Reckelhoff, 2011). Postmenopozal kadınlarda ovaryum, önemli bir androjen üretim kaynağıdır (Yanes & Reckelhoff, 2011). Kadınlarda androjen seviyelerindeki yükseklik kardiyovasküler anormalliklerle ilişkilidir (Yanes & Reckelhoff, 2011). Plazma renin aktivitesi androjenler tarafından pozitif olarak modüle edilirken, östrojenler tarafından antagonize edilmektedir (J.-M. Kim vd., 2014; Yanes & Reckelhoff, 2011). Bu nedenle, kan basıncının kontrol altında tutulması amacıyla bir ADE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanımı, erkeklerde daha başarılı sonuçlar doğurmaktadır (J.-M. Kim vd., 2014).

Menopoz sonrası kadınlarda obezite insidansı % 40 kadar yükselebilmektedir. Cerrahi menopozdan sonra da obezitenin arttığı bildirilmiştir (Yanes & Reckelhoff, 2011). Yapılan araştırmalarda kadınlardaki obezite artışının, serbest androjen

indeksindeki artışla ve cinsiyet hormonlarındaki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Yanes & Reckelhoff, 2011). Ovariektomize dişi farelerde yapılan bir çalışmada östrodiolün, obezitenin tetiklediği hipertansiyonun gelişimi üzerine faydalı etkileri olduğu bildirilmiştir (Özdemir Kumral vd., 2016). Vücut ağırlığındaki artış ile kan basıncı artışı arasında yakından bir ilişki vardır. Menopoz sonrası dönemde obezite ile birlikte plazma leptin seviyesi ve sempatik aktivite de artar. Leptin, hipotalamusta bulunan reseptörleri aracılığıyla SSS'ni aktive eder. Bu artışlar kan basıncını yükseltir (Yanes & Reckelhoff, 2011). Yapılan hayvan çalışmaları obezitenin ve leptindeki artışın RAAS aktivasyonu ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (Yanes & Reckelhoff, 2011). Obezite, kan basıncını etkileyebilen metabolik sendromun bir bileşenidir. Metabolik sendromun varlığı sadece hipertansiyona katkı sağlamaz aynı zamanda menopoz sonrası kadınlarda tedaviye verilen yanıtı da zayıflatır (Yanes & Reckelhoff, 2011).

Dünya genelinde popülasyonun yaşlanması ile birlikte, postmenopozal kadınlarda hipertansiyonun tanı ve tedavisi önemli bir konu haline gelmiştir (Barton & Meyer, 2009). Menopoz sonrası kadınlar kardiyovasküler risk faktörleri için düzenli olarak muayene edilmelidir (Barton & Meyer, 2009).

Hipertansiyonu tedavi etmek için her iki cinsiyette de benzer antihipertansif yöntemler kullanılmasına rağmen, menopoz sonrası kadınlarda hipertansiyonun kontrolü ve tedavisi hala yetersizdir (Barton & Meyer, 2009; Yanes & Reckelhoff, 2011). Menopoz sonrası dönemde, ne postmenopozal hipertansiyon için ne de kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için hormon tedavisi önerilmemektedir (Barton & Meyer, 2009). Postmenopozal kadınlarda hipertansiyonun engellenmesinin birincil hedefi inme, miyokardiyal enfarktüs ve hipertansif nefropati gibi klinik olayların morbidite ve mortalitesinin azaltılmasıdır (Barton & Meyer, 2009).

Postmenopozal hipertansiyondan sorumlu mekanizmaların aydınlatılması için yapılan çalışmalarda, postmenopozal hipertansiyonun doğal olarak meydana geldiği hiçbir hayvan modeli mevcut değildir (Reckelhoff & Fortepiani, 2004). Bu nedenle menopozu taklit etmek için deneklere overektomi uygulanmaktadır (Reckelhoff & Fortepiani, 2004).

2.1.3. Antihipertansif tedaviler

Günümüzde kullanılan antihipertansif ilaçlar merkezi, periferik, kardiyak, vasküler, otonomik ve renal olmak üzere bir çok farklı alanda aktivite göstermektedir (Aydın vd., 2007). Klinik çalışmalar, antihipertansif tedavinin kardiyovasküler hasar üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir (Barton & Meyer, 2009). Hastalara kan basıncını düşürücü ilaçların verilmesi inme, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmaktadır (Lopatowska vd., 2018). Yapılan birçok çalışma, kan basıncının düşürülmesinin inme riskinde %30 ila %40 arasında ve koroner arter hastalığı riskinde yaklaşık %20'lik bir azalmayla ilişkili olduğunu göstermiştir (Lopatowska vd., 2018).

Yüksek kan basıncı ile kognitif bozukluk arasındaki bağlantı göz önüne alındığında antihipertansif ajanlarla tedavi, bilişsel performansın bozulmasını ve yaşam kalitesinin düşmesini engellemektedir (M. Mogi vd., 2012; Tadic vd., 2016). Antihipertansif tedaviler, bilişsel hasarı önleyici veya yavaşlatıcı etkiler göstermektedir (Rygiel, 2016; Tadic vd., 2016). Bu nedenle yüksek kan basıncının düşürülmesi, inme ve inme sonrası demansı önlemek için de önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir (Carnevale vd., 2016).

Renovasküler hastalığı olan pek çok hasta tedaviye dirençli hipertansiyona sahiptir ve bu nedenle, mevcut antihipertansif tedaviler kan basıncı kontrolünde yetersiz kalmaktadır (Deshmukh vd., 2018; Lopatowska vd., 2018). Klinik verilere göre, uzun vadeli kan basıncı kontrolünü sağlamak için, hastaların yaklaşık %30'unda farklı farmakolojik sınıflardan ajanlarla kombinasyon tedavisi gerekmektedir (Deshmukh vd., 2018; Lopatowska vd., 2018). Kan basıncını kontrol altında tutmak ve bilişsel hasarı engelleyebilmek amacıyla sinerjistik ve destekleyici etkilerinden dolayı genellikle iki veya daha fazla antihipertansif ajanın kombinasyonu tercih edilmektedir (Lopatowska vd., 2018; Tadic vd., 2016).

Esansiyel hipertansiyonun etiyolojisi multifaktöriyeldir (Lopatowska vd., 2018). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB'ler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve diüretiklerden oluşan beş temel antihipertansif ilaç sınıfının tümü, hipertansiyonda kan basıncını azaltma kabiliyetleri bakımından önemli farklılıklar göstermemektedir ve kan basıncının uzun vadeli kontrolünde yetersiz

kalmaktadırlar (Lopatowska vd., 2018). Bu nedenle, RVH'da yapılan girişimsel çalışmaların sonuçları hayal kırıklığı yaratmaktadır (Deshmukh vd., 2018).

2.1.3.1. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi antagonistleri

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonunu engelleyen ajanların bulunmasından önce, RVH hastalarının etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi oldukça sınırlıydı (Hackam vd., 2007). Ancak zamanla elde edilen veriler bu hastalarda, RAAS aktivasyonunun durdurulmasının kan basıncını kontrol etmede oldukça etkili olduğunu göstermiştir (Hackam vd., 2007). Renin anjiyotensin aldosteron sistemini kesen ilaçlar, RVH'da birinci basamak tedavi olarak kabul edilir (Deshmukh vd., 2018).

Günümüzde ADE inhibitörleri ve ARB sınıfı ilaçlar, RAAS aktivasyonunu antagonize edebilen güçlü antihipertansif ilaçlar olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Aldosteron antagonistleri de RAAS aktivasyonunu etkileyen bir diğer antihipertansif ilaç grubudur (Barton & Meyer, 2009; M. Mogi vd., 2012). Yapılan çalışmalar, ARB ve ADE inhibitörleriyle yapılan tedavilerin, RVH hastalarında hayatta kalma oranını arttırdığını göstermiştir (Hackam vd., 2007).

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivitesi aynı zamanda bilişsel fonksiyon bozukluğu ve demans ile ilişkilidir (Yagi vd., 2013). Anjiyotensin II Tip 1 reseptör aktivitesindeki artış inflamasyona, KBB hasarına ve serebral kan akımında azalmaya neden olmaktadır. Bu bağlamda bilişsel fonksiyon için önemli bir merkez olan hipokampusta, KBB'yi geçebilen RAAS inhibitörleri kullanılarak oluşturulan inhibisyonun, bilişsel gerilemeyi önlemede olumlu etkileri vardır (Yagi vd., 2013). Renal ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ADE inhibitörleri ve ARB sınıfı ilaçlar, hem yüksek kan basıncını düşürebilmekte hem de nörodejeneratif hastalıklar üzerine yararlı etkiler göstermektedir (Miranda vd., 2017; M. Mogi vd., 2012; Tadic vd., 2016). Bu ilaç sınıfları ile gerçekleştirilen tedaviler, KBB fonksiyonunu geliştirir, serebral kan akımını artırır ve inflamasyonu azaltır (Tadic vd., 2016).

2.1.3.1.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim, kan basıncının düzenlenmesinde merkezi bir rol üstlendiği için arteriyel hipertansiyonu bulunan hastalarda ADE inhibitörleri gibi antihipertansif ilaçların hedefi haline gelmiştir (Rygiel, 2016). Klinik veriler, RVH hastalarında, ADE inhibitörü sınıfı ilaç kullanımının iyi sonuçlar doğurduğunu göstermiştir (Samadian vd., 2017). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, azalmış mortalite ile ilişkilendirilmiş olup (Hackam vd., 2007), AT1 ve AT2 reseptörlerinin aktivasyonunu baskılamaktadır (Rygiel, 2016). Anjiyotensin dönüştürücü enzim oluşumunun veya sinyal iletiminin azaltılması ROS üretimini, sitokin ve kemokinlerin salıverilmesini ve immün sistem hücrelerinin lokal aktivasyonunu azaltmaktadır (Miranda vd., 2017). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, Ang II kaynaklı sol ventriküler hipertrofi, vasküler yeniden yapılanma, fibrojenik sitokinlerin aktivasyonu gibi kardiyovasküler hasara karşı koruma sağlamaktadır (Deshmukh vd., 2018).

Yapılan çalışmalar, antihipertansif ajanlar ile yapılan tedavilerin, bilişsel performans hasarı gibi yaşam kalitesini etkileyen bozuklukları engelleyebilme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (Fletcher, 1999; Fogari & Zoppi, 2004). Perindopril gibi merkezi olarak aktif olan ADE inhibitörleri lipofilik özelliktedir ve KBB'yi geçerek serebral dokuya nüfuz etme kabiliyetine sahiptir (Rygiel, 2016; Tadic vd., 2016). Böylece bu ilaçlar, kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olarak muhtemel antiinflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla biliş üzerine etki etmektedir (Sink vd., 2009). Ayrıca perindopril oksidatif stresi ve hipokampal astrosit aktivasyonunu azaltarak intraserebroventriküler A β enjekte edilmiş farelerde kognitif hasarı önlemiştir (Dong vd., 2011). Yapılan çalışmalarda KBB'yi geçebilen ADE inhibitörleri ile tedavinin diğer antihipertansif ajanlarla karşılaştırıldığında, Alzheimer hastalarında meydana gelen bilişsel gerilemenin yavaşlamasında ve demans insidansının azalmasında yılda yaklaşık %30 oranında daha fazla etki gösterdiği tespit edilmiştir (Masaki Mogi vd., 2012; Rygiel, 2016; Tadic vd., 2016). Merkezi olarak aktif olan antihipertansif ilaçlarla kardiyovasküler risk faktörlerinin yeterli yönetimi, hem serebral perfüzyonu optimize etmekte hem de inflamatuvar süreçleri azaltmaktadır (Rygiel, 2016; Tadic vd., 2016). Serebral RAS'ın uyarılması, demansa yol açan nörodejeneratif süreçleri etkileyen proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna aracılık etmektedir. Merkezi olarak aktif olan ADE inhibitörleri, antiinflamatuvar etki

gösterdikleri için bu serebral proinflamatuvar yolağın aktivasyonuna karşı koyarlar (Rygiel, 2016).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, A β birikimini azalttığına ve asetilkolin (ACh)'i artırdığına dair veriler bulunmaktadır (Kehoe & Wilcock, 2007). Bu ilaç sınıfı aynı zamanda antioksidatif yolak sayesinde nöronal hasarı azaltır. Alzheimer hastalarında hipokampus, parahipokampal girus, frontal korteks ve nükleus kaudatus gibi hafıza ve bilişsel fonksiyonlarla ilgili olan kortikal alanlarda, ADE'nin fazla miktarlarda eksprese edildiği bulunmuştur (Savaskan vd., 2001). Bu bağlamda ADE inhibitörleri, beyinde RAS üzerine olan doğrudan etkileri sayesinde aşırı ADE aktivitesini baskılayarak bilişsel hasara karşı koruma sağlarlar ve AH sürecini yavaşlatırlar (M. Mogi vd., 2012; Rygiel, 2016; Tadic vd., 2016). Alzheimer hastalarında kullanılan merkezi aktif ADE inhibitörleri, kan basıncını düzenleyici etkilerinden bağımsız olarak, serebral RAS ile ilişkili fonksiyonları etkiledikleri için hafıza ve biliş üzerine etki etmektedirler (Rygiel, 2016; Sink vd., 2009). Aksine merkezi olarak aktif olmayan ADE inhibitörleri, temel olarak kan basıncını düşürür ancak bilişsel fonksiyonlar üzerine beklenen etkiyi göstermezler (Sink vd., 2009).

Yapılan araştırmalarda, perindopril ile diüretiklerden biri olan indapamid kombinasyonunun, bilişsel hasar ve inme insidansında önemli bir azalma sağladığı görülmüştür (Collaborative, Neal, & MacMahon, 2003). Perindoprilin serebral dokuya penetre olabilme kabiliyeti oldukça güçlüdür (Gao vd., 2013).

Ancak, bu ilaç grubu fonksiyonel akut böbrek yetmezliğine neden olma potansiyeline sahiptir (Deshmukh vd., 2018; Hackam vd., 2007; Samadian vd., 2017). Akut böbrek yetmezliği mekanizması, stenotik lezyondan sonra gelişen kompensatör mekanizmaların baskılanması ile ilişkilidir. Normal koşullarda stenoz sonrası renal perfüzyon basıncındaki azalma, renin ve Ang II salınmasını tetikler ve eferent arteriolde vazokonstriksiyon gerçekleşir. Ancak ADE inhibitörlerinin kullanımı eferent arteriolde gevşemeye neden olur ve glomerüler kapiller hidrostatik basınç azalır. Ortaya çıkan filtrasyon kaybı serum kreatinin seviyesinde bir artışa neden olur (Deshmukh vd., 2018; Samadian vd., 2017). Bu nedenle ADE inhibitörü kullanımında hasta yakından takip edilmelidir (Deshmukh vd., 2018; Samadian vd., 2017).

2.1.3.1.2. Anjiyotensin II AT1 reseptör blokerleri

Anjiyotensin reseptör blokerleri, AT1 reseptörlerinin periferel damarlardaki aşırı uyarımının patolojik etkilerini azaltmak amacıyla geliştirilmiş bileşiklerdir ve kan basıncını etkili bir şekilde düşürmektedirler (Saavedra, 2016). Bu bileşikler, AT1 reseptörünü bloke ederken, AT2 reseptörünü bloke etmezler (Rygiel, 2016). Hem kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde hem de kronik böbrek hastalığı ve metabolik hastalıkların iyileştirilmesinde kullanılırlar (Aulakh, Sodhi, & Singh, 2007; Skrbic & Igić, 2009).

Yapılan çalışmalarda, ARB'lerin sistemik kan basıncı üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak, doğrudan nöroprotektif etkileri ile de beyni koruduğuna dair bulgular vardır (Hamel, Royea, Ongali, & Tong, 2016). Bu ilaç sınıfı nöroprotektif etkisini şu yollarla göstermektedir; serebrovasküler kan akımını korur, oksijen (O₂) ve besin maddelerine daha iyi erişim sağlar, glutamat eksitotoksitesini ve inflamasyonu azaltır, kolinerjik sistemi korur ve sinaptik plastisiteyi normale çevirir (Hamel vd., 2016; Horiuchi & Mogi, 2011; Mogi vd., 2008; Saavedra, 2012).

Periferde ve beyinde AT1 reseptörlerinin aşırı aktivitesi, AH insidansında ve ilerlemesinde temel rollere sahiptir. Bu nedenle, AT1 reseptörlerinin bloke edilmesi tedavisel bir yol haline gelmiştir (Saavedra, 2016). Anjiyotensin reseptör blokerlerinin AH, Parkinson, inme, travmatik beyin hasarı ve omurilik hasarı üzerine faydalı etkileri vardır (M. Mogi vd., 2012). Alzheimer hastalığı için temel risk faktörleri olan hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, diyabet, metabolik sendrom, obezite, kolinerjik fonksiyon kaybı ve bilişsel hasara karşı da klinik olarak etkilidirler (Saavedra, 2016). Ayrıca ARB'ler, A β 'nin nörotoksik etkilerine karşı beyni korur (Mogi vd., 2008; Tsukuda vd., 2009). Nöron, astrosit, mikroglia ve serebrovasküler endotelial hücrelerde, erken dönem hasara neden olan faktörlere karşı doğrudan nöroprotektiftir (Saavedra, 2016). Vazokonstriksiyonu azaltarak serebrovasküler tonusu ve otoregülasyonu normale çevirerek serebral kan akımını artırır. Ayrıca, KBB hasarını, nörolojik ve bilişsel kaybı azaltırlar (Saavedra, 2016; Tadic vd., 2016).

Anjiyotensin reseptör blokerlerinin nöroprotektif etkisi sadece AT1 reseptörlerini bloke ettiği için değildir aynı zamanda proinflamatuvar sinyallerin neden olduğu hasarı da azaltırlar. Bu bileşikler, periferde oldukça etkili olan hücre içi sinyal

mekanizmalarını etkileyen IL-1 β 'nin reseptör salıverilmesini azaltarak, tetiklediği nöronal hasarı önemli ölçüde baskırlar (Saavedra, 2016). Ayrıca, yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokin üretimini sağlayan mikrogliya aktivasyonunu, beyne makrofaj infiltrasyonunu ve TGF- β 'nin proinflamatuvar etkilerini azaltırlar (Saavedra, 2016).

Anjiyotensin reseptör blokerleri, glutamat eksitotoksitesinin neden olduğu inflamasyonu ve apoptozu azaltan güçlü antiinflamatuvar bileşiklerdir (J. Wang vd., 2014). NMDA reseptör uyarımını azaltarak nöronal hayatta kalımı arttırmaktadırlar (J. Wang vd., 2014).

Beyinde AT1 aktivasyonunun artması, hipokampal uzun süreli potansiyalizasyonu bloke ederek ve kolinerjik fonksiyonu azaltarak bilişsel fonksiyonu olumsuz yönde etkilemektedir (Barnes vd., 1990; Wayner, Armstrong, Polan-Curtain, & Denny, 1993). Yapılan bir çalışmada birincil hipokampal nöron kültüründe ARB uygulaması, sadece gelişmekte olan nöronlarda değil olgun nöronlarda da spinogenez ve ilgili proteinlerin salıverilmesini teşvik etmiştir (Sohn vd., 2013).

Bütün ARB grubu ilaçların, hipertansiyonu olan hastalarda gelişen bilişsel bozukluk üzerine olumlu etkileri olsa da bu etkiler ARB sınıfları arasında farklılık göstermektedir (Tadic vd., 2016). Anjiyotensin reseptör blokeri grubu üyeleri, kimyasal heterojenitelerinden dolayı ve AT1 reseptörüne olan afiniteleri, biyoyararlanım ve metabolizma farklılıklarından dolayı farklı farmakolojik ve terapötik profillere sahiptir (Saavedra, 2016).

2.1.3.1.3. Aldosteron antagonistleri

Renovasküler hipertansiyonda, yüksek kan basıncının sürdürülmesi için AngII zorunlu olsa da aldosteron da önemli bir rol oynar (Lincevicius vd., 2015). Yapılan son çalışmalar, AT1 reseptörleri ile mineralokortikoid reseptörleri arasında karşılıklı güçlü bir iletişim olduğunu göstermiştir (Lincevicius vd., 2015). Aldosteron, oksidatif strese ve kardiyovasküler ve renal değişikliklere neden olmaktadır (Lincevicius vd., 2015). Bu bağlamda, aldosteron antagonistlerinin hipertansiyon tedavisinde kullanımının yararları olduğunu gösteren çalışmalar giderek artmaktadır (Dudenbostel & Calhoun, 2017).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, hipertansif hastalarda aldosteron ve renin seviyeleri ile bilişsel ve serebrovasküler ölçümler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Hajjar, Hart, Mack, & Lipsitz, 2014). Hipertansiyonda aldosteronun yüksek seviyeleri, serebrovasküler fonksiyonda meydana gelen azalma ile ilişkilendirilmiştir (Hajjar vd., 2014). Hastalarda aldosteron antagonistleri ile yapılan tedaviler, mental durumda bir iyileşme sağlamaktadır (Yagi vd., 2011).

2.1.3.2. Kalsiyum kanal blokerleri

Dihidropiridin Ca^{+2} kanal blokerleri, Ca^{+2} kanallarını inhibe eden bileşiklerdir ve renal fonksiyondan ödün vermeden arteriyel düz kas gevşemesi üzerinde faydalı etkilere sahiptirler (Deshmukh vd., 2018). Yapılan çalışmalarda, bu bileşiklerin tersine vasküler yeniden yapılanmayı inhibe ettiği gösterilmiştir (Deshmukh vd., 2018).

İntraselüler Ca^{+2} homeostazı, bilişsel fonksiyona dahil olan bir diğer potansiyel mekanizmadır. Araştırmalara göre yaşlanma, beynin hücre içi Ca^{+2} indirgeme kabiliyetini bozmaktadır. Bozulan Ca^{+2} mekanizması nöronal ölüme ve bilişsel disfonksiyona neden olan hüresel hasarı tetikleyebilmektedir (Sze, Sim, Wong, Cheng, & Woo, 1998). Destekleyici bulgulara göre, hafıza bozukluğu olan yaşlı hipertansif hastalarda kullanılan Ca^{+2} antagonistleri, nöroprotektif etkiler göstermektedir (Hanon vd., 2006). Ca^{+2} antagonistleri, kan basıncından bağımsız olarak bilişsel hasar ve AH riskini azaltmaktadır (Hanon vd., 2006).

2.1.3.3. Adrenerjik reseptör antagonistleri (beta blokerler)

Randomize kontrollü çalışmalar, hipertansiyonun geleneksel vazokonstriktif β -blokerlerle ilk adım tedavisinin kardiyovasküler sonucunun, diğer antihipertansif ilaç sınıfları ile yapılan tedaviden daha düşük olduğunu göstermiştir (Mann, 2017). Beta-bloker kullanımı, istenmeyen yan etkilerle ilişkilidir (Mann, 2017). Bu nedenle, β -blokerlerin yaşlılarda monoterapi olarak kullanımı yaygın değildir. Genellikle ADE inhibitörleri/ARB, Ca^{+2} kanal blokerleri ve/veya diüretiklerle birlikte kombine edilerek kullanılırlar (Tadic vd., 2016).

Tüm antihipertansif ilaç sınıflarında olduğu gibi β -blokerler de AH insidansında bir azalmaya neden olmaktadır. Ancak β -blokerlerin nöroprotektif etkileri diğer ilaç sınıflarına kıyasla ikinci planda kalmaktadır (Tadic vd., 2016).

2.1.3.4. Diüretikler

Diüretikler, uzun süredir hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır (Parijs, Joossens, Van der Linden, Verstreken, & Amery, 1973). Her ne kadar yetişkinlerde ve çocuklarda hipertansiyon tedavisinde tercih edilen bir ajan olarak kabul edilmese de, ilk adım tedaviler arasında yer almaktadır (Parijs vd., 1973). Diüretikler, hipertansif hastalarda kan basıncını ve olumsuz kardiyovasküler sonuçları etkili bir şekilde azaltabilmektedir. Yan etkileri genellikle doza bağlı olup elektrolit ve metabolik anormallikleri içerir (Parijs vd., 1973).

2.2. Alzheimer Hastalığı ve Demans

Demans, dünya genelinde yaklaşık 47.5 milyon insanın etkilendiği, her yıl 7.7 milyon insana tanısı konulan ve giderek artmakta olan temel halk sağlığı problemlerinden biridir (Jukic, Politeo, Maksimovic, Milos, & Milos, 2007; Tadic vd., 2016). Önemli finansal zararına ek olarak, hastaların yaşam kalitesi üzerinde yıkıcı etkileri vardır (Azizi, Ebrahimi, Saadatfar, Kamalinejad, & Majlessi, 2012; M. Mogi vd., 2012). Yaşam süresinin uzaması ve kontrol edilemeyen hipertansiyon oranının artmasıyla birlikte, dünya genelinde 2030 yılında demanslı hasta sayısının 75.6 milyona, 2050 yılında ise 135.5 milyona ulaşması beklenmektedir (Tadic vd., 2016).

Alzheimer hastalığı, yaşlı hastalarda demansın en yaygın nedeni olarak kabul edilir (Azizi vd., 2012; Carnevale vd., 2016; Markesbery, 1997; Saavedra, 2016; Tadic vd., 2016). Epidemiyolojik çalışmalar, hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin AH insidansını artırdığını göstermiştir (Carnevale vd., 2016). Çoğu yaşlı hastada kronik olarak bulunan kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, AH ve vasküler demans oluşma riskini artırmaktadır (Carnevale vd., 2016; Rygiel, 2016).

Alzheimer hastalığı presemptomatik, erken semptomatik ve semptomatik fazlardan oluşmaktadır (Rygiel, 2016). Hastalık ile ilişkili semptomların başında bilişsel bozukluk ve hafıza kaybı gelir (M.-J. R. Howes & Houghton, 2003). İlerleyen aşamalarında ise dil bozukluğu, depresyon, davranış problemleri, ajitasyon, duyu durum bozuklukları ve psikoz görülmektedir (M.-J. R. Howes & Houghton, 2003).

Alzheimer hastalığı için birçok etiyolojik ve patogenetik hipotez geliştirilmiştir. Genetik kusur, enerji metabolizması eksikliği, nörotrofik faktörlerin

azalması, glutamat toksisitesi ve ROS indüklü nöron dejenerasyonu en çok üzerinde çalışılan hipotezler (Markesbery, 1997) olsa da, amiloid kaskad hipotezi ve kolinerjik hipotez hastalığın iki temel patomekanizmasıdır (Van Nostrand, Davis-Salinas, & Saporito-Irwin, 1996).

Amiloid kaskad hipotezine göre, Alzheimer hastalarında APP anormal olarak bölünür (Rygiel, 2016). Oluşan patojenik A β , serebral küçük kan damarlarının içinde birikerek nörodejeneratif bozukluklara neden olmaktadır (M. Mogi vd., 2012; Rygiel, 2016; Saavedra, 2016). Bu süreç Alzheimer hastalarının çoğunda meydana gelmektedir (Saavedra, 2016).

Amiloid β , APP'den üretilen ve 39-42 amino asitten oluşan bir peptittir (M. Mogi vd., 2012). Amiloid agregatlarının oluşumu, peptitlerin monomerik formlardan oligomerik formlara kadar olan farklı olgunlaşma aşamalarına bağlıdır. Oluşan kompleks fibriler yapılar, AH'nda erken dönem hafıza kaybından sorumludur (Haass & Selkoe, 2007; Lesné vd., 2006). Alzheimer hastalığında klinik semptomların ortaya çıkmasından yaklaşık 10-20 yıl önce, beyinde çözünür ve çözünmez A β peptit birikimi başlar (Azizi vd., 2012; Rygiel, 2016). Çözünebilir A β monomerleri çökeler ve nöronların etrafında birikerek çözünmeyen fibriler agregatları oluştururlar (Haass & Selkoe, 2007; Selkoe, 2008). Beyin hipoperfüzyonunun ve KBB'de A β temizleme mekanizmasının bozulması sonucunda, nörotoksik A β oligomerleri birikir ve zamanla nörofibriler yumaklar ve amiloid plaklar oluşur (Carnevale vd., 2016). Amiloid plaklar, hipokampus ve kortekste bilişsel hasar ve hafıza kaybından sorumlu olan nöronal ölüme yol açar (Carnevale vd., 2016). Spesifik alanlarda meydana gelen nöron kaybı ve sinaptik değişiklikler, AH için en temel mikroskobik nöropatolojilerdir (Azizi vd., 2012; Markesbery, 1997). Hipokampus, AH'na karşı özellikle daha duyarlıdır. Hafıza ve öğrenme gibi hipokampal-bağımlı bilişsel yeteneklerin performansında önemli bir azalma meydana gelir (Azizi vd., 2012).

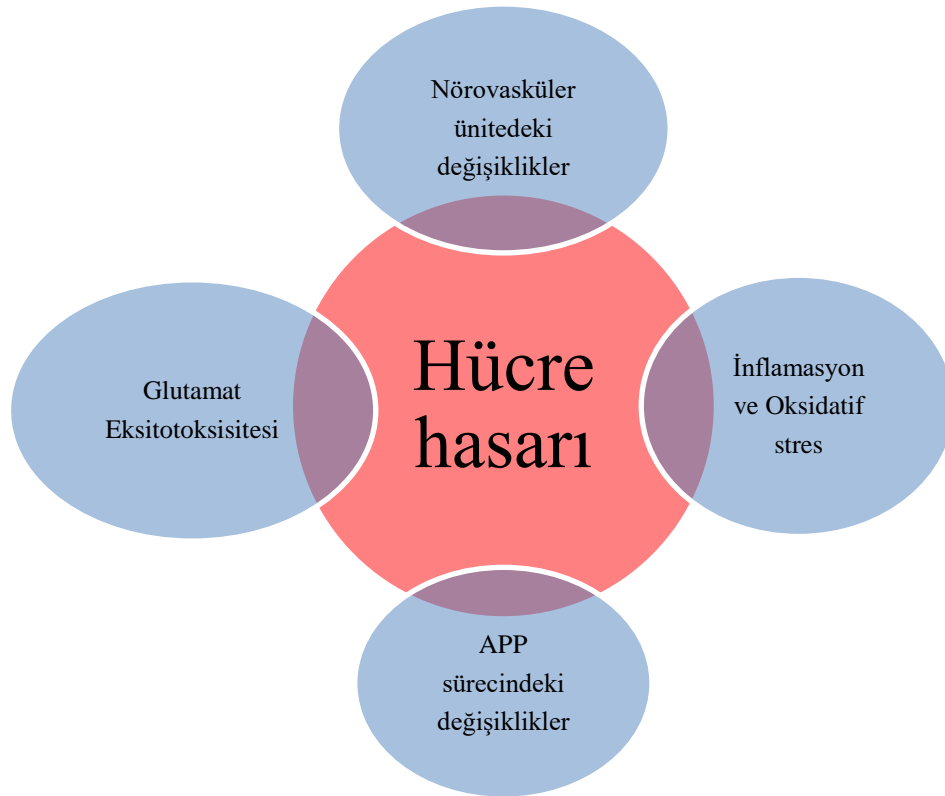
Alzheimer hastalığıyla ilişkili diğer bir nöropatoloji kolinerjik aktivite azalmasıdır (M.-J. R. Howes & Houghton, 2003; M. J. R. Howes, Perry, & Houghton, 2003). Bütün korteksin kolinerjik innervasyonunu, temel limbik yapılardan biri olan basal ön beyindeki Meynert çekirdeği sağlar. Bu primer kortikal kolinerjik aferent, bellek aktivasyonunun devamlılığı için oldukça önemlidir. Alzheimer hastalarında yapılan çalışmalar, Meynert'in nükleus basalisinde nöron kaybı olduğunu göstermiştir

(Whitehouse, Price, Clark, Coyle, & DeLong, 1981). Amiloid β birikimi, AH'nda görülen kolinerjik disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (Azizi vd., 2012). Amiloid β birikimi, kortekste ACh seviyelerindeki azalmayı ve hipokampuste inflamatuvar cevabı tetiklemektedir (Markesbery, 1997). Temel olarak ACh, sinir terminalinden salınan, sinaptik reseptörlerle etkileşime geçen ve çeşitli mekanizmalarla yıkılan bir NT'dir (Perry, 1986). Asetil koenzim A ve kolin, ACh sentezi için gerekli olan iki temel prekürsördür. Alzheimer hastalığı ile birlikte, beyinde ACh sentezi için gereken asetil koenzim A miktarı ve kolin ChAT enzim aktivitesi azalır (Perry, Perry, Tomlinson, Blessed, & Gibson, 1980). Sonuç olarak, azalmış ACh sentezi ve miktarı demans derecesi ile ilişkilendirilmektedir (Azizi vd., 2012; Perry, 1986).

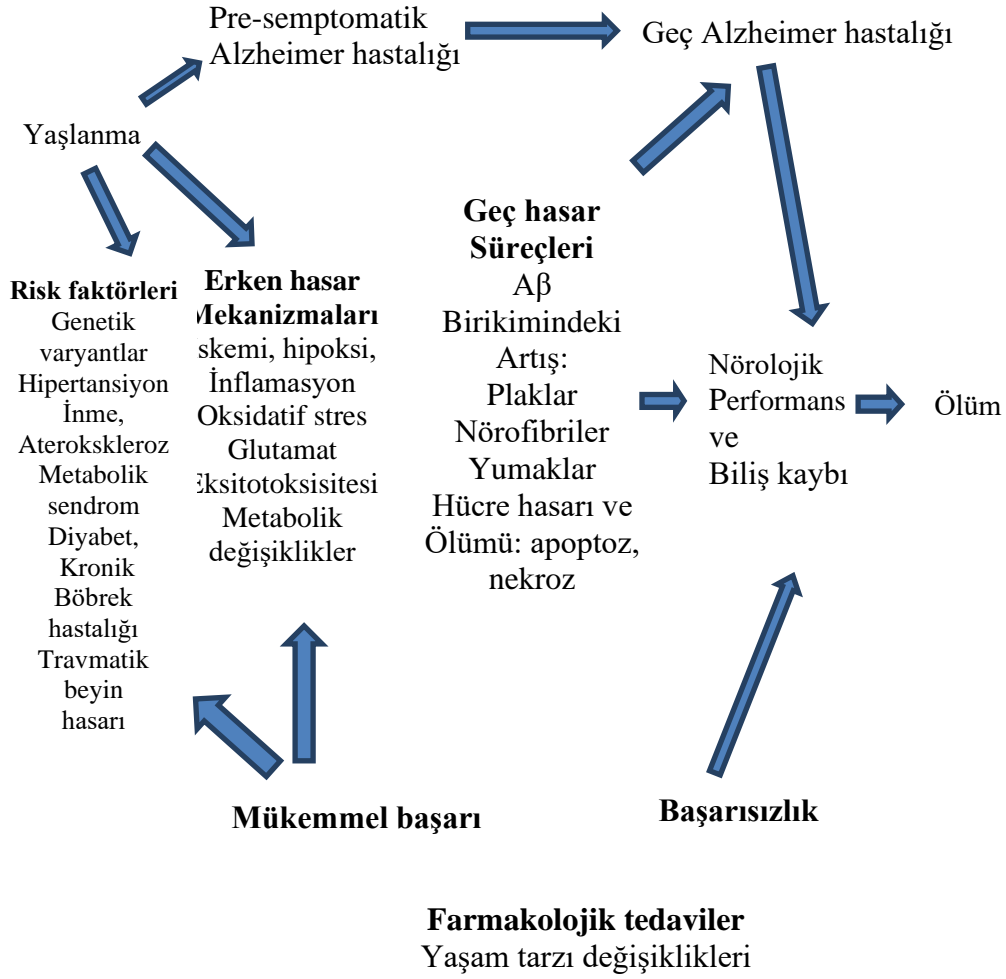
Kolin asetiltransferaz, kolinerjik iletimdeki hasarın tespiti için güvenilir bir belirteçtir. Biyopsi çalışmaları, kortikal ChAT eksikliğinin AH'nın klinikte gözlemlendiği yıl içerisinde ortaya çıkabileceğini göstermiştir (Bowen vd., 1983). Alzheimer hastalığında meydana gelen ChAT eksikliği, plak ve nörofibriler yumakların oluşumu ile koreledir. Hastalık ilerledikçe lezyonların şiddeti ile birlikte kolinerjik eksiklik de eş zamanlı olarak artmaktadır (Mountjoy, Rossor, Iversen, & Roth, 1984; Perry vd., 1978). Ayrıca, ACh'nin hidrolizinden sorumlu olan AChE enzimi de AH'ndan etkilenmektedir (Perry, 1986). Asetilkolinesteraz enzimi normalde kolinerjik aksonlarda ve nöron gövdelerinde bulunurken AH'nda aynı zamanda nöritik plaklar ve yumaklarda da bulunur (Savelev, Okello, & Perry, 2004).

Kolinerjik fonksiyonun düzeltilmesi, AH semptomlarının iyileştirilmesinde kullanılan ilaçlar için rasyonel bir hedef olmuştur. Kolinerjik reseptörlerin uyarılması veya AChE inhibisyonu aracılığıyla sinaptik aralıkta ACh varlığının uzatılması sayesinde kolinerjik fonksiyonun artırılması hedeflenmektedir (M.-J. R. Howes & Houghton, 2003; M. J. R. Howes vd., 2003). Asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılarak, ACh hidrolizinin inhibisyonu gerçekleştirilir (M. J. R. Howes vd., 2003). Geliştirilen lisanslı AChE inhibitörleri, klinikte hafif ve orta dereceli AH vakaları için kullanılmakta olup bilişsel fonksiyonda önemli iyileşmeler sağlamaktadır (Savelev vd., 2004). Ancak, bu ilaçlar sadece semptomları hafifletmekte olup kalıcı bir iyileşme sağlamazlar ve genellikle hepatotoksik etkiler gösterirler (Hammel vd., 1990; M. J. R. Howes vd., 2003; Watkins, Zimmerman, Knapp, Gracon, & Lewis, 1994).

Yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalarına nikotin verilmesinin bilişsel fonksiyonu geliştirdiği görülmüştür (Graves & Mortimer, 1994; Newhouse & Kelton, 2000). Nikotin, ACh'nin nikotinic reseptörlerinin sayısını arttırarak ACh salıverilmesini artırır (Balfour & Fagerström, 1996; C. M. Flores, Rogers, Pabreza, Wolfe, & Kellar, 1992). Bu bağlamda nikotinic agonistler, AH'nda kolinerjik nörotransmisyonu artırabilir (M. J. R. Howes vd., 2003). Ayrıca, in vitro çalışmalarda nikotinin A β oluşumunu inhibe ettiği (Salomon, Marcinowski, Friedland, & Zagorski, 1996; Zamani & Allen, 2001), uyarıcı amino asitlerin (glutamat gibi) nörotoksik etkisini inhibe ettiği ve NGF'nin etkilerini artırdığı da görülmüştür (Akaike, Tamura, Yokota, Shimohama, & Kimura, 1994; Whitehouse & Kalaria, 1995).



Şekil 2. 2: Alzheimer hastalığında hasara neden olan farklı mekanizmalar (Saavedra, 2016).



Şekil 2. 3: Alzheimer hastalığının ilerlemesi ve tedavisi (Saavedra, 2016)

Oksidatif stres hücre hasarını başlatarak AH da dahil olmak üzere çoğu nörodejeneratif hastalığın patolojisine dahil olmaktadır (M. J. R. Howes vd., 2003; Maxwell, 1995). Alzheimer hastalığıyla ilgili yapılan çalışmalarda hipokampusta GSH ve CAT aktiviteleri; hipokampus ve amigdalada GR aktivitesi önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (Lovell, Ehmann, Butler, & Markesbery, 1995). Beyinde artan serbest radikaller nöronal dejenerasyona ve nöron ölümüne aracılık ederler; lipid peroksidasyonunu, protein ve DNA oksidasyonu artırır ve enerji metabolizmasını azaltır (Azizi vd., 2012; Markesbery, 1997). Protein ve nükleik asitlerdeki hasar, AH'nda doğrudan ve zararlı sonuçlara neden olmaktadır (Azizi vd., 2012).

Yapılan çalışmalarda, beyinde Aβ birikiminin serbest radikalleri üretebilme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (Markesbery, 1997). Oksidasyon sistemi, Aβ'nin agregat olmayan formdan agregat forma dönüşmesine neden olur (Dyrks, Dyrks, Hartmann, Masters, & Beyreuther, 1992). Amiloid β agregatları ise serbest

radikal peptitleri üretir(Azizi vd., 2012; Hensley vd., 1994). Amiloid β , aşırı ROS üretmek için vasküler endotelial hücrelerle etkileşime girer ve vasküler anormalliklere neden olur (Markesbery, 1997). Amiloid β , H_2O_2 birikimine neden olur ve lipit peroksidasyonunu uyarır (Behl, Davis, Lesley, & Schubert, 1994). Meydana gelen süperoksit radikalleri, endotelium gevşetici faktörünü azaltır (Butterfield, Hensley, Harris, Mattson, & Carney, 1994). Vitamin E gibi antioksidanlar, A β nörotoksisitesine karşı koruma sağlama kapasitesine sahiptir (Harris, Hensley, Butterfield, Leedle, & Carney, 1995). Antioksidanların kullanımı, nöronal hasarı azaltır ve AH sürecini yavaşlatabilir (M.-J. R. Howes & Houghton, 2003; M. J. R. Howes vd., 2003).

Nöroinflamasyon AH gelişimi, amiloid plakların ve nörofibriler yumakların oluşumu ile bağlantılıdır. Artmış inflamatuvar belirteç seviyeleri, ileri düzeyde bilişsel bozukluk ile ilişkilendirilmiştir (Azizi vd., 2012). Alzheimer hastalığı üzerine yapılan bir çalışmada, neokortekste aktif mikrogliaların çarpıcı bir şekilde arttığı görülmüştür (Carpenter, Carpenter, & Markesbery, 1993). Mikroglialar, nöritik plaklarla ilişkilidir (Dickson vd., 1988). Mikroglia, A β 'ya maruz kaldığında NO ve O_2 üretir (Colton, Snell, Chernyshev, & Gilbert, 1994; Goodwin, Uemura, & Cunnick, 1995). Nitrik oksit ve O_2 artışı peroksinitrit oluşumuna yol açar. Peroksinitrit ise oksidatif hasara dahil olmaktadır (Good, Werner, Hsu, Olanow, & Perl, 1996).

Mitokondriyal enerji metabolizmasındaki hasar, AH patogenezinde rol oynayan bir diğer önemli faktördür (Azizi vd., 2012). Yaşla birlikte mitokondriyal enerji metabolizmasında hasar oluşur. Bu durum glutamat ve aspartat miktarındaki aşırılığın neden olduğu eksitotoksisiteye karşı nöronal savunmayı azaltır ve nöron hasarına ve ölümüne neden olur. Glutamat reseptörlerinin aktivasyonu ile birlikte, nöronlara aşırı miktarda Ca^{+2} girer ve hücre içi Ca^{+2} yükü artar(Markesbery, 1997). Kalsiyum homeostazının kaybı, nöron dejenerasyonu için önemli bir role sahiptir. Hücre içi Ca^{+2} miktarının artması oksidatif strese neden olabilecek farklı yolları harekete geçirir (Verity, 1993). Enerji metabolizmasının azalması ve eksitotoksisite, ROS üretimine neden olan önemli mekanizmalardır (Markesbery, 1997).

Yaşlanma süreci, AH'nın ilerlemesinin temel belirleyicisidir. Hastalığın gelişimine katkı sağlayan kardiyovasküler, metabolik ve renal hastalıkların başlangıcı tedavi ile engellenebilir, ilerlemesi kontrol altında tutulabilir ya da geciktirilebilir. Genetik varyantlar değiştirilemese de, tedavinin erken belirlenmesi bu hastalığa karşı

olan savunmasızlığı azaltmaktadır. Tüm beyin hücrelerini etkileyen hasarın erken patojen mekanizmaları, hastalığın tanısı konmadan çok önce aktive olmaktadır. Erken, presemptomatik aşamalarda uygulanan etkili tedaviler hastalığı engellemekte veya gelişimini geciktirmektedir. Erken tedavi uygulanmazsa, hücre hasarı zamanla devam eder. Hücre hasarı, APP sürecinde değişikliklere ve diğer hasar mekanizmalarının tetiklenmesine neden olur. Geç aşamalarda, hastalık teşhis edilir ancak etkili bir tedavi için çok geç kalınmaktadır (Saavedra, 2016).

Günümüzdeki tedaviler semptomların giderilmesine ve hastalık sürecinin yavaşlatılmasına faydalı olsa da hastalığın seyrini değiştirecek herhangi bir ilaç tedavisi hala mevcut değildir (Carnevale vd., 2016; M.-J. R. Howes & Houghton, 2003; Rygiel, 2016). Son yıllara kadar, AH tedavisinde öncelikli olarak NT eksikliğinin giderilmesi hedeflenmiştir (Markesbery, 1997). Bu amaçla AChE inhibitörleri (donepezil, galantamin ve rivastigmin) ve NMDA reseptör antagonisti olan memantin ile yapılan semptomatik tedaviler denenmiştir (Rygiel, 2016). Ancak, AChE inhibitörlerinin mide bulantısı, ishal, kusma, ve kilo kaybı gibi istenmeyen yan etkileri olmaktadır. Memantin ile tedavide ise, kabızlık ve baş ağrısı gözlenmektedir (Azizi vd., 2012). Yapılan çalışmalar, antiinflamatuvar ajanların kullanımının AH sürecini geciktirebileceğini göstermiştir (Breitner, 1996; M. J. R. Howes vd., 2003; Mcgeer, Mcgeer, Rogers, & Sibley, 1990). Östrojen replasmanının da AH tedavisinde ve önlenmesinde yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda östrojen replasmanı, kadınlarda AH gelişme riskini azaltmış ve bilişsel fonksiyonu artırmıştır (Birge, 1997; Hideo vd., 1989).

Ancak AH ve demansın klinik tanısı konulduğunda, geri dönüşümsüz beyin dokusu kaybı ve patolojik değişiklikler çoktan gerçekleştiği için var olan tedaviler etkisiz olmaktadır (Saavedra, 2016). Bu nedenle, klinik semptomlar gelişmeden önce hastalığın başında veya erken evrelerinde hastalığı tespit etmek ve müdahale etmek oldukça önemlidir (Saavedra, 2016). Bu nedenle tedavi edici stratejiler antiinflamatuvar, antioksidan ve nöroprotektif özellikteki bitkiler ve gıdalar üzerine yoğunlaşmıştır. Reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi, sitokinlerin azaltılması ve nöronal antioksidan savunmaların güçlendirilmesi yolu ile tedavi mümkün olabilecektir (Azizi vd., 2012).

2.2.1. Hipertansiyon ilişkili vasküler demans

Alzheimer hastalığından sonra en yaygın görülen demans tipi vasküler demanstır. Dünya genelindeki tüm demans vakalarının %20'sini oluşturmaktadır. Bellek, bilişsel fonksiyon ve davranış bozuklukları gelişmektedir (Chui, 2001).

Kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarda yaygın olarak görülen vasküler hasar, hipoksiye ve organ hasarına neden olan patojenik bir mekanizmadır (Bugnicourt, Godefroy, Chillon, Choukroun, & Massy, 2013; Kelleher & Soiza, 2013; Snyder vd., 2015). Beyin arterleri, renal glomerüler aferent arterioller, koroner dolaşımın epikardiyal segmentleri ve merkezi retinal arterler oldukça yüksek seviyede kan basıncına maruz kalırlar. Bu arterler, mikrodamarlar ve kılcal damarlara yeterli kanı gönderebilmek için yüksek vasküler tonusu korumak zorundadırlar (Bugnicourt vd., 2013; Miranda vd., 2017; Saavedra, 2016). Bu nedenle söz konusu arterlerde hipertansif ve metabolik vasküler hasar görülme oranı daha yüksektir (Bugnicourt vd., 2013; Miranda vd., 2017; Saavedra, 2016). Bu durum hipertansiyonun neden tercihen beyni, kalbi, böbrekleri ve gözü etkilediğini açıklamaktadır (Bugnicourt vd., 2013).

Serebral kan damarları, hipertansiyon gibi periferik etkenlerden beyni koruyan ilk savunma hattıdır (Carnevale vd., 2012). Serebral damarlarda oluşan hasar, vasküler demans başlangıcında meydana gelen erken dönem patojenik mekanizmalardan biridir (Iadecola, 2016).

Yapılan çalışmalarda hipertansiyonun bilişsel azalmaya ve vasküler orijinli demansa neden olduğu bildirilmiştir. Hipertansiyonun erken evrelerinde yüksek kan basıncından korunmak için damar duvarı kalınlaşır ve adaptif miyojenik yanıt gelişir. Goldblatt 2B1K tekniğinin provoke ettiği RVH'nın ortalama arteriyel kan basıncını artırdığı, endotelial disfonksiyonun yanı sıra öğrenme ve hafıza bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir (Singh & Sharma, 2016). Renin anjiyotensin aldosteron sistemi sadece vasküler demansa değil aynı zamanda AH'na da multifonksiyonel olarak dahil olmaktadır. Anjiyotensin II bilişsel fonksiyonu azaltmaktadır (M. Mogi vd., 2012).

Renovasküler hipertansiyonun temel bileşeni olan Ang II, bilişsel işlev bozukluğunu AT1 reseptörü aracılığıyla gerçekleştirir. AT1 reseptörleri serebral arterlerin, mikrodamarların ve kapillerlerin düz kas ve endotelial hücrelerinde, nöronlarda ve astrositlerde yüksek oranda eksprese edilmektedir. Bu reseptörler

serebrovasküler akımı, otoregülasyonu ve KBB fonksiyonunu kontrol eder. AT1 reseptörleri hormon, otonomik, motor ve duyu sistemleri, davranış, bilişsel fonksiyon ve immün cevabı düzenler. Anormal AT1 uyarımı çoklu patolojik süreçlerin gelişimiyle ilişkilidir. Anjiyotensin II serebral damarlarda inflamasyon, oksidatif stres, glutamat eksitotoksitesisi, A β üretimi ve toksitesisi gibi patojenik mekanizmaları destekler. Anjiyotensin Tip 1 reseptörlerinin aşırı aktivitesi serebral damarlarda hipertrofi, hiperplazi ve serebrovasküler yeniden yapılanmaya neden olur (Saavedra, 2016). Serebrovasküler yeniden yapılanma sonucunda serebral kan akımı bozulur ve nöronal dejenerasyon meydana gelir. Böylece AT1 reseptörlerinin aşırı uyarımı demans gelişimine katkı sağlamaktadır (M. Mogi vd., 2012).

Yapılan bir çalışma Ang II'nin, TGF- β yolağı üzerinden MSS'de inflamasyonu tetiklediğini göstermiştir (M. Mogi vd., 2012). Dahası, Ang II süperoksit üretimi yoluyla nörodejeneratif hastalıkların gelişimine dahil olan astrosit hasarını indüklemektedir (M. Mogi vd., 2012).

Hipertansiyonun neden olduğu hemodinamik değişiklikler, KBB geçirgenliğine zarar vermektedir (Thomas, Thomas, McLendon, Sutton, & Mullan, 1996). Kan beyin bariyeri, dolaşımdaki kan bileşenlerini nöronlardan ayırmak için ve nöronal mikroçevrenin kimyasal kompozisyonunu korumak için özelleşmiş beyin endotelial yapısıdır. Bu yapı nöronal devrelerin ve sinaptik iletimin korunması için oldukça önemlidir (Zlokovic, 2008). Amiloid β 'nin intraserebral ve dolaşımdaki fizyolojik dengesini, KBB'den karşılıklı geçişini sıkı bir şekilde düzenleyen özelleşmiş reseptörler sağlamaktadır (Zlokovic, 2008). Amiloid β 'nin MSS, serebral kan akımı ve dolaşım sistemi arasındaki değişimi, beyindeki A β konsantrasyonunu belirleyen önemli bir süreçtir (Carnevale vd., 2016). Anjiyotensin II oksidatif stresi indükleyerek serebral mikrodamarlarda inflamasyonu artırır ve KBB geçirgenliğinde artışa neden olan immün-endotelial etkileşime neden olur (M. Mogi vd., 2012). Kan beyin bariyerinin hasar görmesi ile birlikte serebral parankimde nörotoksik A β birikimi gerçekleşir (Bailey, Rivara, Rocher, & Hof, 2004; Wu vd., 2005).

Serebrovasküler otoregülasyonun bozulması sonucu azalan kan akımı ve gerçekleşen nörovasküler değişiklikler, hipoksiye ve dokulara taşınan besin maddelerinin azalmasına neden olur (Saavedra, 2016). Serebrovasküler akımdaki değişikliklerin ilerlemesi ve hücre kayıpları, beyaz ve gri cevherde yaygın

mikrokanamalara ve hasara yol açar. Sonuç olarak beyin fonksiyonları olumsuz yönde etkilenmektedir. Hafıza ve konuşma zorluklarına ek olarak kognitif işlemlerde yavaşlama, depresyon, anksiyete ve apati sık görülür (De Silva & Faraci, 2016).

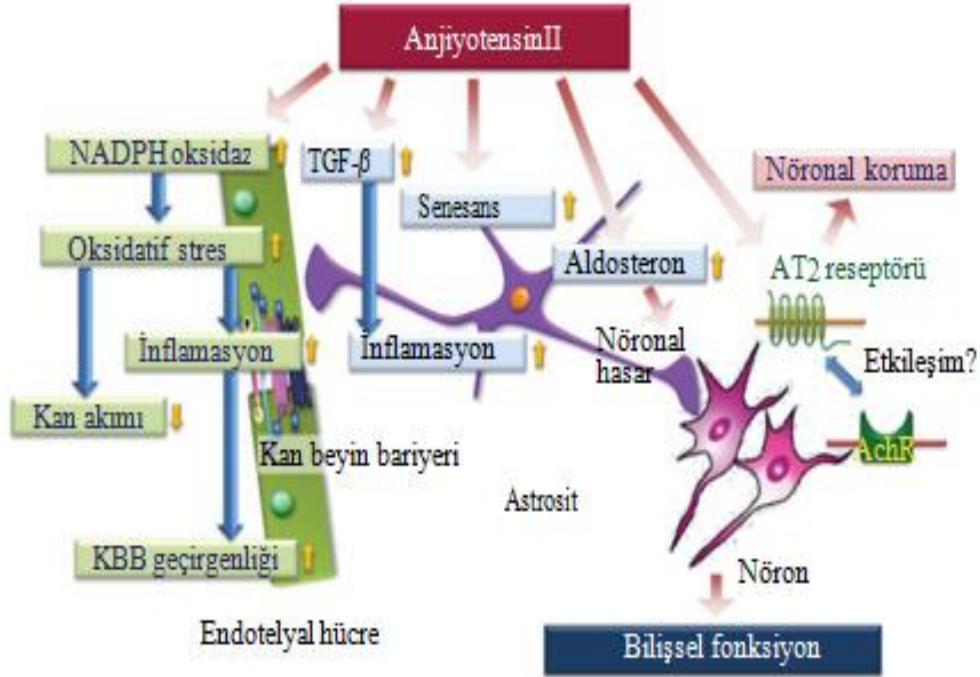
Vasküler iskemi fokal ve multi fokal olarak sınıflandırılabilen serebrovasküler lezyonlara neden olur. Fokal lezyonlar genellikle hipokampus, frontal korteks, talamus gibi kritik alanları kapsar. Multifokal lezyonlar ise beyaz maddeyi etkileyen büyük alanları kapsar. Yapılan çalışmalarda vasküler demans hastalarında hipokampus ve prefrontal korteksin hasar gördüğü raporlanmıştır. Prefrontal korteks; dikkat, çalışma belleği (işleyen bellek, kısa süreli bellek), ödüllendirici öğrenme, karar verme gibi yüksek kognitif fonksiyonlarda görev alır. Hipokampus ise öğrenme ve hafıza süreçleri için kritik bir bölgedir (G. Flores, Flores-Gómez, & de Jesús Gomez-Villalobos, 2016).

Beyindeki AT1 reseptörlerinin aşırı aktivitesi hipertansiyonla ilişkilidir ve bu iki süreç A β üretimini artırır. Bu durum serebral amiloid anjiyopatisine ve nörovasküler disfonksiyona katkı sağlar (Saavedra, 2016). Renin anjiyotensin sisteminin blokajı A β metabolizmasını etkileyerek A β -indüklü beyin hasarı üzerine faydalı etkiler göstermektedir (M. Mogi vd., 2012).

Hipertansiyon ile ilişkili olarak beyinde Ang II aracılı AT1 reseptör aktivasyonunun aşırı artması, kolinerjik fonksiyonu azaltarak ve hipokampal uzun süreli potansiyalizasyonu bloke ederek bilişsel fonksiyonu olumsuz yönde etkilemektedir (Saavedra, 2016; Singh & Sharma, 2016).

Kolinerjik sistem hasarı, Alzheimer ve demans hastalarında sıklıkla görülür. Muskarinik ve nikotinik ACh reseptörlerinin işlevindeki değişiklikler de AH patofizyolojisinde rol oynar. Kolinerjik hipoteze göre AH, özellikle nikotinik asetilkolin reseptörlerini (nAChR) ifade eden nöronların kaybıyla karakterizedir (Buckingham, Jones, Brown, & Sattelle, 2009; Kadir, Almkvist, Wall, Långström, & Nordberg, 2006). Nikotinik asetilkolin reseptörleri nöronal uyarılabilirliğin düzenlenmesi ve NT salınmasının modülasyonu dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik fonksiyonlara katılır. Bu reseptörler, periferik ve MSS'nin yanı sıra immün sistemde de yaygın olarak dağılmıştır (Oz, Lozon, Sultan, Yang, & Galadari, 2015). Yapılan bir çalışma Ang II'nin, tirozin fosfataz aktivasyonu yoluyla, A β (1-42) proteinine karşı

nikotin aracılı nöronal korumayı bloke ettiğini göstermiştir (Shaw, Bencherif, & Marrero, 2003). Aynı zamanda Ang II, AT2 reseptörü aracılığıyla nikotinik alfa7 asetilkolin reseptörünün ($\alpha7nAChR$) aktivasyonunu inhibe etmiştir (M. Mogi vd., 2012). Dahası A β , hipokampusta AT2 reseptör oligomerizasyonunu tetiklemiştir (M. Mogi vd., 2012). Bu nedenle, AT2 reseptörlerinin kolinerjik sistemle etkileşimde olabileceği ileri sürülmektedir (M. Mogi vd., 2012).



Şekil 2. 4: Anjiyotensin II'nin bilişsel fonksiyon üzerine etkisi (M. Mogi vd. 2012). AchR: asetilkolin reseptörü.

2.2.2. Postmenopozal hipertansiyon ilişkili bilişsel fonksiyon kaybı

Postmenopozal dönemdeki kadınlarda görülen kardiyovasküler hastalıklar bilişsel gerileme ile ilişkilidir (Haring vd., 2013). Kadın yetişkin dünya nüfusunun %25'inden fazlası hipertansiftir. Özellikle 60 yaş ve üstü kadınlarda hipertansiyon prevalansı oldukça yüksektir (Barton & Meyer, 2009). Postmenopozal hipertansiyon yaşamın ilerleyen dönemlerinde bilişsel hasar ve demans oluşma riskini artırmaktadır (Hara, Waters, McEwen, & Morrison, 2015).

Menopoz sonrası dönemde kadınlarda ilk on yılda kan basıncı artar. Özellikle, sistolik kan basıncı ve nabız basıncında belirgin bir artış görülür. Yapılan çalışmalarda

bilateral overektomi ile cerrahi olarak indüklenen menopoz bir kaç hafta içinde kan basıncını artırmıştır. Bu durum endojen östrojenin vazodilatör etkisi olduğunu ve kan basıncını düşürdüğünü göstermektedir. Östrojen reseptörlerinin aktivasyonu ile gerçekleşen endotelden bağımsız vazodilatasyon, NO biyoyararlanımının artması, yaralanma sonrası vasküler düz kas hücrelerinin büyümesinin ve aşırı proliferasyonunun inhibisyonu, vasküler RAS'ın ve endotelin sisteminin inhibisyonu ve SSS'nin inhibisyonu vasküler tonusu düzenleyen mekanizmalardır. Endojen östrojen kaybı Ang II aktivitesini artırmakta ve oksidatif stres ve hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır. Endojen östrojenler ROS oluşumunu baskılayan güçlü antioksidanlardır. Postmenopozal kadınlarda oksidatif stres, anormal endotelial hücre fonksiyonunda ve hipertansiyon gelişiminde etkilidir (Barton & Meyer, 2009).

Menopoz, insanlarda renal hastalık ve glomerüloskleroz riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalar, östrojenin renoprotektif etkileri olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, 17β -östrodiolün glomerüler mesangial hücre proliferasyonunu inhibe etmesi şaşırtıcı değildir. Overektomi laboratuvar hayvanlarında renal hasarı artırır ve hipertansiyona neden olur. Çünkü östrojen, AT1 reseptör salıverilmesi dahil olmak üzere RAS bileşenlerini inhibe ederek ve ADE aktivitesini azaltarak renal koruma sağlamaktadır (Barton & Meyer, 2009).

Son yirmi yılda, östrodiolün hipotalamusun aracılık ettiği üreme davranışlarının düzenlenmesinin ötesinde beyin üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir. Östrojen, çoklu mekanizmalar ve yollar aracılığıyla birçok alanda bilişsel fonksiyon üzerine yararlı etkiler göstermektedir. Menopoza eşlik eden östrojen eksikliği, prefrontal korteks ve hipokampusün aracılık ettiği hafıza ve bilişsel fonksiyonlardaki hasardan sorumlu etmenlerden biridir. Yapılan çalışmalar, cerrahi bir müdahale olan overektomi ile gerçekleştirilen ani östrojen kaybının bilişsel fonksiyonlar üzerinde doğal menopozda görülen kademeli östrojen düşüşüne göre daha ciddi sonuçları olduğunu göstermiştir. Postmenopozal dönemde kadınlarda östrojenin azalması, kan basıncı artışına ve hipertansiyon gelişimine dahil olduğu için postmenopozal hipertansiyon vasküler demans gelişimine ve bilişsel hasara katkı sağlamaktadır (Hara vd., 2015).

2.2.3. Renovasküler hipertansiyonda bilişsel fonksiyonlardaki değişimin serebral biyobelirteçleri

2.2.3.1. Sodyum potasyum adenozin trifosfataz

Sodyum potasyum adenozin trifosfataz, tüm hayvan hücrelerinin plazma membranında bulunan bir elektrojenik transmembranenzimidir (M. J. Kim vd., 2013). Adenozin trifosfatı hidrolize ederek 3 Na⁺ iyonunu hücre dışına, 2 K⁺ iyonunu hücre içine taşır ve plazma membranında Na⁺ ve K⁺ gradiyentini sürdürür. Sodyum potasyum adenozin trifosfatazın sürdürdüğü konsantrasyon gradiyenti bir çok organda fizyolojik süreçler için oldukça önemlidir; hücre dinlenme membran potansiyelini stabilize eder, hücre hacmini ve hücre sinyal transdüksiyonunu düzenler. Sodyum potasyum adenozin trifosfatazın beyinde de önemli görevleri bulunmaktadır. Nöronlarda aksiyon potansiyeli için gerekli olan K⁺ ve Na⁺ gradiyentini sürdürür, NT'lerin geri alımında rol oynar, sinaptik plastisite mekanizmalarında yer alır ve LTP'nun oluşum ve sürekliliğini sağlar. Yapılan araştırmalarda Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesinin inhibisyonunun bellek ve öğrenmeye zarar verdiği görülmüştür (Ordieres, 2014).

Alzheimer hastalarında postmortem beyin dokusu incelemelerinde Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesi düşük bulunmuştur. Hem klinik çalışmalarda hem de deneysel modellerde oksidatif stresin bu duruma yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca sıçan hipokampal nöron kültüründe yapılan bir çalışmada A β maruziyeti, Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini düşürmüştür. Alzheimer hastalarında santral kolinerjik disfonksiyonun da Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini azalttığı görülmüştür (X. Zhang, Zheng, Dong, & Wang, 2012).

2.2.3.2. Amiloid beta

Amiloid β , amiloid prekürsör proteininden üretilen ve 39-42 amino asitten oluşan hidrofobik bir peptittir (M. Mogi vd., 2012). Ekstraselüler alana salınan A β beyinden kana, kandan beyine ve farklı kompartmanlara taşınabilir. Kan beyin bariyerinden özelleşmiş reseptörler aracılığıyla gerçekleşen A β transportu, beyin A β seviyelerini düzenler (Chen vd., 2017).

Renovasküler hipertansiyonda gelişen serebrovasküler hipoperfüzyon, oksidatif stres, inflamasyon ve KBB hasarı beyinde A β birikimini tetikler. Çözünebilir

A β monomerleri oligomerlere ve protofibrillere agrege olur ve nöronların etrafında birikerek çözünmeyen fibriler agregatları oluşturur. Amiloid β agregatları lipidler, proteoglikanlar ve proteinler üzerinde çeşitli reseptörlere bağlanarak toksik etki gösterir. N-metil-D-aspartat reseptörüne bağlanarak Ca⁺² disregülasyonuna, nöronal ölüme ve sinaptik disfonksiyona neden olurlar. Amiloid β birikimi DNA oksidasyonuna neden olur. Ayrıca inflamasyonu uyarır ve proinflamatuvar sitokinlerin salıverilmesi artar (Haass & Selkoe, 2007; Selkoe, 2008).

Neprilisin, endotelin dönüştürücü enzim, insülin degrade edici enzim ve plazmin A β peptidlerini yıkan proteazlardır. Yapılan deneysel bir çalışmada APP transgenik farelerde NEP ekspresyonunun bulunmaması amiloid agregasyonu ile sonuçlanmıştır (Shi vd., 2005).

Plaklar ve nörofibriler yumaklar hipokampus, amigdala, korteks ve bazal önbeyin gibi bellek, öğrenme ve duyuşsal davranışı etkileyen beyin alanlarında birikir (Carnevale vd., 2016). Spesifik alanlarda meydana gelen nöron kaybı ve sinaptik değişiklikler, AH için en temel mikroskopik nöropatolojilerdir (Azizi vd., 2012; Markesbery, 1997).

2.2.3.3. Neprilisin

Neprilisin, 40-50 amino aside kadar olan peptidleri parçalayan bir oligopeptidazdır. Neprilisin böbrekte yüksek oranda bulunurken beyin gibi diğer organlarda da az miktarda bulunmaktadır. Güncel çalışmalar NEP'in serebral neokorteks ve hipokampusta piramidal nöronlarda eksprese edildiğini göstermiştir. İn vivo NEP substratları enkefalinler, atriyal natriüretik peptid, taşikininler, bradikinin, endotelinler, adrenomedullin, vazoaaktif intestinal peptid aile üyeleri, glukagon ve A β peptididir. (Nalivaeva, Belyaev, Zhuravin, & Turner, 2012). Domuz ve fare beyininde yapılan çalışmalarda, NEP hipokampus ve serebral kortekste A β birikiminden etkilenen alanlarda tespit edilmiştir. Neprilisin in vitro olarak en güçlü A β yıkımlayıcı aktiviteye sahip enzimdir. İn vivo olarak da A β yıkımında yer aldığı gösterilmiştir (James Scott Miners vd., 2006).

Serebral iskemi nöronlara, serebral endotele ve serebral damar düz kas hücrelerine zarar vererek NEP seviyelerini düşürür ve sonuç olarak A β yıkımı azalır. Yapılan bir çalışmada, demans hastalarının prefrontal korteksinde damarlarda ve

nöronlarda NEP aktivitesinin ve seviyelerinin düştüğü belirlenmiştir (James Scott Miners vd., 2006). Yapılan deneysel bir çalışmada, insan APP transgenik farelerde NEP gen inaktivasyonu $A\beta_{1-40}$ ve $A\beta_{1-42}$ seviyelerini yükseltmiştir. Neprilisin aşırı ekspresyonu ise $A\beta$ seviyelerini azaltmıştır. Neprilisin enzimi inaktive edilmiş farelerde ise sinaptik plastisite ve kognitif performans hasarı gözlenmiştir (J Scott Miners vd., 2014).

2.2.3.4. Asetilkolinesteraz

Asetilkolin hem periferde hem de MSS'de etki gösteren bir NT'dir. Asetilkolinin nöron-nöron ve nöron-kas hücre sinapslarında rolü bulunur ve kolinerjik reseptörlere bağlanarak faaliyet gösterir. Reseptöründen ayrılan ACh sinaptik aralıktaki AChE enzimi tarafından bileşenlerine yıkılır (Hasselmo, 1999). Asetilkolinesteraz ACh'ni asetat ve koline yıkımlayarak kolinerjik sinapslarda impuls iletimini sonlandırır (Colovic, Krstic, Lazarevic-Pasti, Bondzic, & Vasic, 2013).

Asetilkolin MSS'de sinaptik plastisiteye dahil olmasının yanı sıra hafıza ve öğrenme gibi karmaşık olayların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Birçok çalışmada vasküler demans hastalarında beyin ve serebrospinal sıvıda kolinerjik eksikliğin bilişsel hasarın patofizyolojisi ile yakından ilişkili olabileceği raporlanmıştır. Yapılan güncel bir çalışmada, vasküler demans hastalarında kolinerjik nöronlarda %40 kayıp ile birlikte korteks, hipokampus, striatum ve serebrospinal sıvıda azalmış asetilkolin aktivitesi görülmektedir (J. Wang, Zhang, & Tang, 2009).

Yapılan güncel çalışmalar, normalde kolinerjik aksonlarda ve nöron gövdelerinde bulunan AChE enziminin AH'nda aynı zamanda nöritik plaklar ve yumaklarda da bulunduğunu göstermiştir (Savelev vd., 2004).

Demans çalışmalarında $A\beta$ birikimi ve kolinerjik disfonksiyon arasında yakın bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Amiloid β , ACh sentezini ve salıverilmesini azaltır, kolinerjik reseptör sinyalinin engeller ve kolinerjik nöronların sayısını azaltır. Kolinerjik nöron sinyal hasarı kortikal nöronlarda dendritlerin kaybolmasına neden olmaktadır (Haam & Yakel, 2017).

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalara göre, Ang II potasyum ile uyarılan ACh salıverilmesini azaltarak merkezi kolinerjik sistem üzerinde inhibitör etki

göstermektedir. Sıçan korteksi ile yapılan bir çalışmada, Ang II'nin ACh salıverilmesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Arregui, Perry, Rossor, & Tomlinson, 1982).

Kolinerjik fonksiyonun düzeltilmesi, AH semptomlarının iyileştirilmesinde kullanılan ilaçlar için rasyonel bir hedef olmuştur. Kolinerjik reseptörlerin uyarılması veya AChE inhibisyonu aracılığıyla sinaptik aralıkta ACh varlığının uzatılması sayesinde kolinerjik fonksiyonun artırılması hedeflenmektedir (M.-J. R. Howes & Houghton, 2003; M. J. R. Howes vd., 2003).

Asetilkolinesteraz inhibisyonu birçok mekanizma aracılığı ile demans üzerinde olumlu etkiler gösterir. Asetilkolinin sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasını sağlayarak öğrenme ve bellek üzerine olumlu etkisi vardır. Ek olarak, A β 'nin toksik etkilerini hafifletir. Asetilkolinesteraz A β 'nin in vitro ve in vivo agregasyonunu kofaktör fonksiyonu ile artırdığı için AChE inhibisyonu A β birikimini azaltır. Ayrıca, AChE-A β kompleksleri yalnız A β peptidlerinden daha toksik olduğu için AChE inhibitörleri A β hasarını azaltır. Deneysel çalışmalar, Alzheimer hastalarında kolinerjik iletimdeki azalmanın amiloidojenik metabolizmaya neden olduğunu göstermiştir. Kolinerjik aktivitenin artırılması APP'nin nonamiloidojenik prosesini destekler. Asetilkolin M1 reseptörü aracılığıyla non-amiloidojenik APP proses yolağını uyarır ve böylece nöroprotektif ve nörotrofik etki sağlar (Lane, Potkin, & Enz, 2006).

Bazal ön beyinden çıkan kolinerjik nöronlar serebral kan damarlarını uyararak dilatasyona neden olur. Bu nedenle, AChE inhibisyonu mikrodamarlarda dilatasyonu sağlayarak kan akımını artırır. Ayrıca birçok kolinerjik nöron güçlü vazodilatör NO sentezler ve salıverir. Kısacası kronik hipoksi serebrovasküler yetersizlik nedeni ile kolinerjik sisteme zarar vererek serebrovasküler yetersizliği daha da şiddetlendirir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri bu hasarı onarabilir (Lane vd., 2006).

Ancak günümüzde geliştirilen lisanslı AChE inhibitörleri sadece semptomları hafifletmekte olup kalıcı bir iyileşme sağlamamaktadır (Hammel vd., 1990; M. J. R. Howes vd., 2003; P. B. Watkins vd., 1994).

2.2.3.5. Kolin asetiltransferaz

Kolin asetiltransferaz enzimi, asetil koenzim A ve kolin prekürsörlerini katalizleyerek ACh sentezlenmesini sağlar. Bu enzim kolinerjik nöronların sitoplazmasında yüksek yoğunlukta bulunmaktadır (Azizi vd., 2012; Perry, 1986).

Kolin asetiltransferaz enzimi, kolinerjik eksikliğin neden olduğu bilişsel hasarın tespiti için kritik bir role sahip olan spesifik bir belirteçtir. Biyopsi çalışmaları, kortikal ChAT eksikliğinin ADH'nın klinikte gözlemlendiği yıl içerisinde ortaya çıkabileceğini göstermiştir (Bowen vd., 1983). Alzheimer hastalığında meydana gelen ChAT eksikliği, plak ve nörofibriler yumakların oluşumu ile koreledir. Hastalık ilerledikçe lezyonların şiddeti ile birlikte kolinerjik eksiklik de eş zamanlı olarak artmaktadır. Yapılan güncel çalışmalarda, Alzheimer hastalarında ACh ve ChAT konsantrasyonlarının serebral neokorteks ve hipokampusta belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmiştir. Dahası, nükleus bazaliste kolinerjik nöronların sayısının azaldığı ve mevcut kolinerjik nöronlarda ise ChAT mRNA'sının transkripsiyonunun azaldığı bulunmuştur. Alzheimer hastalarında demans şiddeti ile ChAT aktivitesindeki azalma arasında anlamlı bir korelasyon vardır (Mountjoy vd., 1984; Perry vd., 1978). Alzheimer hastalığı için patojenik bir peptid olan A β 'nin ChAT ekspresyonunun düzenlenmesi mekanizmasına dahil olabileceği düşünülmektedir. Amiloid β , ChAT ekspresyonunu baskılayabilmekte ve nöronal dejenerasyona neden olmaktadır (Tran, Yamada, & Nabeshima, 2002).

Yapılan bir çalışmada, ovariectomi sonucu oluşan östrojen yetersizliğinin ChAT aktivitesinde ve ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Östrojenin, hipokampus ve kortekste ChAT' aktivitesini artırarak nöronal kolinerjik sistemin fonksiyonel durumunu geliştirebileceği bildirilmiştir. Bazı çalışmalar, ER α 'nın östrojen yanıtına aracılık ederek ChAT ifadesini düzenleyebileceğini göstermektedir. Sıçan bazal ön beyinde bulunan kolinerjik nöronlarda ER α 'nın baskın östrojen reseptörü olduğu gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise ovariectomiden sonra hipokampusta A β üretiminin arttığı gösterilmiştir (Shughrue, Scrimo, & Merchenthaler, 2000).

Yapılan güncel bir araştırmada, spontan hipertansif sıçanların hipotalamusunda ChAT aktivasyonunda önemli bir azalma olduğu görülmüştür. Bu veriler, spontan

hipertansif sıçanların hipotalamusunda kolinerjik aktivitede bir düşüş olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, bu çalışma hipotalamik kolinerjik reseptörlerin spontan hipertansiyonun patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Yamada, Ishima, Hayashi, Tomita, & Hayashi, 1984).

2.2.3.6. Osteopontin

Renovasküler hipertansiyon modellerinde inflamasyonun belirteci olarak değerlendirilen moleküllerden biri de OPN'dir (Gómez & Velarde, 2018). Osteopontin, bir hücre dışı matriks fosforile glikoproteinidir. İlk olarak kemik dokusunda tanımlanmış olup osteoblastlar, osteoklastlar, makrofajlar, T hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, hematopoietik hücreler, fibroblastlar ve kardiyomiyositler tarafından salgılanır (Francia vd., 2009). Bir sitokin ve humoral faktör olarak hücreler arası ağın entegrasyonuna katılır (Francia vd., 2009; Ueno vd., 2016).

Osteopontinin sağlıklı kardiyak dokularda ekspresyonu olmamasına rağmen bu süreç kan basıncı veya hacmindeki fazla yük, hipoksi ve Ang II tarafından tetiklenmektedir (Francia vd., 2009). TGF- β 1'in tetiklediği miyofibroblast farklılaşması için OPN salıverilmesi gereklidir. Bu nedenle RVH sürecinde, miyokardiyal OPN reseptör sayısında bir artış meydana gelmektedir (Francia vd., 2009).

Osteopontin ekspresyonunun aterosklerotik plaklar, miyokardiyal hasar ve renal tubulointerstisyel fibrozis dahil olmak üzere bir dizi hastalığın sürecinde artıyor oluşu; osteopontinin restenoz ve aterosklerozda vasküler yeniden yapılanma sürecini etkileyebileceğini göstermektedir (Ueno vd., 2016). Yapılan bir çalışmada, miyokard enfarktüsü sonrasında anjiyotensin ve aldosteron blokajları ile tedavinin OPN ekspresyonunu inhibe ettiği ve kardiyak yeniden yapılanmayı engellediği görülmüştür (Y.-l. Zhang, Zhou, Juan, Yuan, & Wang, 2008).

Yapılan bir çalışmada hipertansif sıçanların hipokampusünün vasküler dokusunda OPN gen ekspresyonunun açıkça arttığı gösterilmiştir. Hipertansiyonun neden olduğu KBB hasarı, damarlarda OPN ekspresyonu artışını tetikler (Ueno vd., 2016). Ayrıca, AH ya doğrudan ya da neden olduğu KBB hasarı aracılığı ile A β birikimine neden olur. Amiloid β birikimi de OPN salıverilmesini artırır. Amiloid β , doğrudan ya da dolaylı olarak endotelial toksisiteden sorumludur. Amiloid β , aşırı

miktarda süperoksit radikali meydana getirmek için kan damarları üzerindeki endotel hücrelerle etkileşime girer. Bu bilgilere göre, serebral damarlarda A β 'ya aşırı maruz kalmanın, oksidatif stresi ve ardından KBB hasarını indüklediği ve muhtemelen AH'nda senil plak oluşumuna yol açtığı varsayılmaktadır (Ueno vd., 2016).

Yapılan güncel bir araştırmada elde edilen bulgular, hipertansif sıçanlarda KBB hasarlı damarlarda OPN ekspresyonunun arttığını ve buna bağlı olarak KBB fonksiyonunda OPN'in bir rolü olduğunu göstermiştir (Iwanaga vd., 2008).

Beyin hasarı ve A β birikimi veya klirensi ile ilişkili olduğu bilinen OPN'in KBB hasarı sonrası gen ekspresyonunun artması sadece vasküler demansın patogeneze katkıda bulunmakla kalmaz aynı zamanda vasküler demans ve AH arasındaki boşluğu kapatır (Ueno vd., 2016).

Yapılan bir araştırmada, miyokard enfarktüsü sonrasında perindopril tedavisinin sol ventriküler yeniden yapılanmayı ve OPN ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir (Y. Zhang, Zhou, Wang, & Wang, 2006).

2.3. Karvakrol

Karvakrol (KAR;C₁₀H₁₄O), birçok aromatik bitkide baskın olarak bulunan monoterpenik bir fenoldür (Azizi vd., 2012; Deng vd., 2013; Marchese vd., 2018; Sharifi-Rad vd., 2018; Testai vd., 2016). Aromatik bitkilerden üretilen esansiyel yağların temel bileşimidir (Aydin vd., 2007; Azizi vd., 2012; da Silva Lima vd., 2013; Deng vd., 2013). Genel olarak Lamiaceae ailesine ait Origanum (Origanum vulgare), Thymus (Thymus vulgaris), Thymbra, Satureja ve Corydothymus cinslerinde ve pepperwort (Lepidium flavum) ve yabani bergamot gibi diğer pek çok bitki türünde bulunmaktadır (Aristatile, Al-Numair, Veeramanian, & Pugalendi, 2009; Aydin vd., 2007; Azizi vd., 2012; Deng vd., 2013; Fachini-Queiroz vd., 2012; Kintzios, 2002a; Melo vd., 2010; Zotti vd., 2013).

Oregano, ortak özellikleri bulunan üyelere atıfta bulunan toplu bir terimdir. Bütün üyeleri esansiyel yağlarının ana bileşeni olarak karvakrol içermektedir (Can Baser, 2008; Canbek vd., 2008). Origanum'da karvakrol miktarı yaklaşık %75 seviyelerine kadar ulaşabilmektedir (Kintzios, 2002b). Origanum cinsine ait 43 tür

vardır. Türkiye florasında 22 türü bulunmaktadır (Can Baser, 2008). Türkiye, *Origanum* cinsi için bir gen merkezi olarak kabul edilmektedir ve dünyanın en büyük oregano üreticisidir (Can Baser, 2008).

Thymus, Türkiye'de yetişen 39 türe sahiptir. Thyme yağları genel olarak timol içerir ancak Türkiye'deki bazı *Thymus* çeşitleri de ana bileşen olarak karvakrol içermektedir (Can Baser, 2008). Türkiye'de, oregano ve thyme gibi kokan bitkilere genel olarak "kekik" denilmektedir (Baser, 2002).

Karvakrol, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration) tarafından gıda kullanımı için onaylanmıştır ve Avrupa Konseyi tarafından onaylanmış kimyasal tatlandırıcılar listesinde bulunmaktadır (Azizi vd., 2012; Friedman, 2014; Zotti vd., 2013).

Tablo 2. 1: Aromatik bitkilerin esansiyel yağlarındaki karvakrol oranları (Marchese vd., 2018).

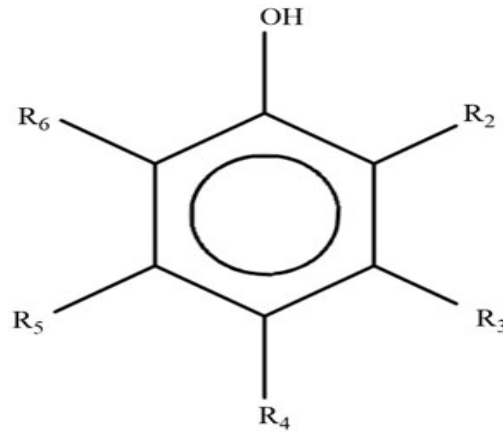
Bitkiler	Esansiyel Yağdaki Karvakrol (%)
<i>Thymus capitatus</i>	12.7-80
<i>Thymus vulgaris</i>	45.5
<i>Thymus serpyllum</i>	12-36.9
<i>Thymus zygis</i>	4.8-25
<i>Thymus maroccanus</i>	60
<i>Thymus caramanicus</i>	50-70
<i>Thymus fallax</i>	50-70
<i>Satureja hortensis</i>	12-44
<i>Satureja montana</i>	30-40
<i>Origanum dictamnus</i>	58.8-82.3
<i>Origanum majorana</i>	48.7-74
<i>Origanum onites</i>	51-81
<i>Origanum munitiflorum</i>	42-86.1
<i>Origanum acutidens</i>	63-66
<i>Lavandula multifida</i>	47-86
<i>Coridothymus capitatus</i>	86
<i>Anabasis setifera</i> (Chenopodiaceae)	85
<i>Carum carvi</i> (Umbelliferae)	60
<i>Lippia graveolens</i> (Verbenaceae)	25
<i>Lippia sidoides</i> (Verbenaceae)	25
<i>Plantaço asiatica</i> (Plantaginaceae)	18

2.3.1. Karvakrolün kimyası

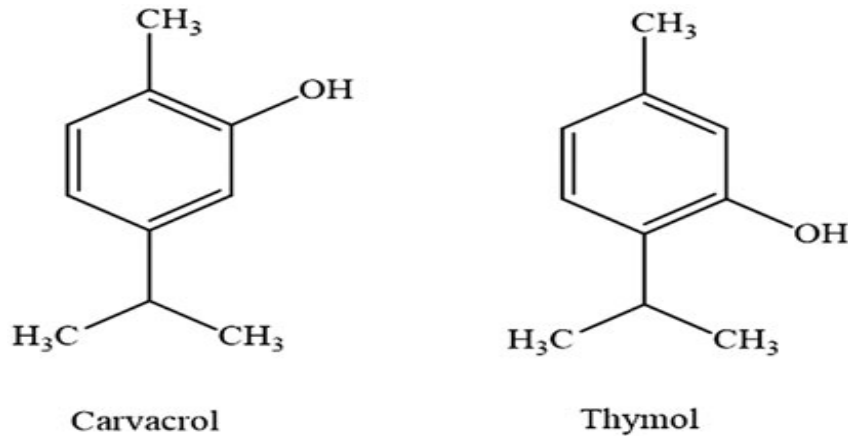
Karvakrol monoterpenik bir fenoldür. Fenoller, bir benzen halkasına bağlanan en az bir hidroksil grubunun (-OH) varlığı ile karakterize olup, Ar—OH genel formülüyle temsil edilirler (Rappoport, 2004). Hidroksil gruplarının sayısına bağlı olarak monohidrik (bir—OH grubu), dihidrik (iki—OH grubu), trihidrik

(üç—OH grubu) ve polihidrik (üçten fazla—OH grubu) fenoller olarak sınıflandırılırlar (Marchese vd., 2018).

Karvakrol, 5-isopropil-2-metilfenol olarak da adlandırılır ve timol ile izomeriktir (Can Baser, 2008; Deng vd., 2013; Marchese vd., 2018; Melo vd., 2010). Metil ve izopropil fonksiyonlarını içermektedir (Zotti vd., 2013). Timol ve karvakrol yapısal olarak çok benzer olmakla birlikte hidroksil grupları fenolik halka üzerinde farklı konumlarda bulunmaktadır (Azizi vd., 2012). Karvakrol, oda sıcaklığında sıvı olarak bulunur (Can Baser, 2008; Marchese vd., 2018; Sharifi-Rad vd., 2018). Lipofilik özelliklere sahiptir ve oda sıcaklığında (25 C°) yoğunluğu 0.976 g/ml olarak bilinmektedir (Friedman, 2014). Etanol, aseton ve dietil eterde yüksek çözünürlüğe sahip olsa da suda çözünmemektedir (Friedman, 2014; Yadav & Kamble, 2009).



Şekil 2. 5: Fenollerin genel yapısı (Marchese vd., 2018).



Şekil 2. 6: Karvakrol ve timolün kimyasal yapısı (Marchese vd., 2018).

2.3.2. Karvakrolün biyoyararlanımı

Karvakrol, çok hızlı bir metabolizma göstermekte olup uygulamadan sonraki 24 saat içerisinde bitmektedir (Marchese vd., 2018). Oral yolla alındıktan sonra, yaklaşık %30'undan fazlası gastrointestinal sistemde kalır (Suntres, Coccimiglio, & Alipour, 2015). Burada mikrobiyota aktivitesi ile yıkımları veya dışkı ile atılır (Marchese vd., 2018). Toplam dozuyaklaşık %25'i ise, uygulamadan sonraki 22 saat içinde idrarla birlikte uzaklaştırılmaktadır (Suntres vd., 2015). Karvakrol emiliminin neredeyse tamamı mideden ve ince bağırsağın proksimal kısmından gerçekleşir (Michiels vd., 2008). Molekül temel olarak mide, bağırsak ve böbreklere ulaşır. Küçük bir kısmı ise karaciğer, kas ve akciğer dokularına ulaşmaktadır (Schroder & Vollmer, 1932). Karvakrol metabolizması iki tip yolak üzerinden gerçekleşir (Austgulen, Solheim, & Scheline, 1987). Temel yolakta karvakrol, fenolik grubun esterleşmesi ile oluşan glukuronid ve sülfat konjugatları olarak atılmaktadır (Austgulen vd., 1987). Ancak düşük dozlarda uygulandığında, terminal metil gruplarının primer alkollere oksidasyonunu içerir (Austgulen vd., 1987).

2.3.3. Karvakrolün biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri

Oregano esansiyel yağları biyolojik aktivitelerinin zenginliklerinden dolayı terapötik, aromatik ve gastronomik amaçlar için kullanılmaktadır (Zotti vd., 2013). Yapılan çeşitli çalışmalarda karvakrolün antibakteriyel ve antifungal (Aristatile, Al-Numair, vd., 2009; Azizi vd., 2012; Chavan & Tupe, 2014; Nostro vd., 2004), antiviral (Aristatile, Al-Numair, vd., 2009; Gilling, Kitajima, Torrey, & Bright, 2014; Sánchez, Aznar, & Sánchez, 2015), antioksidan (Aristatile, Al-Numair, vd., 2009; Aristatile, Al-Numair, Al-Assaf, & Pugalendi, 2011; Azizi vd., 2012; Guimarães vd., 2010; Peixoto-Neves vd., 2010), antikarsinogenik (Arunasree, 2010; Friedman, 2014; Özkan & Erdoğan, 2011; Peixoto-Neves vd., 2010), antiapoptotik (H. Yu vd., 2012), antitümör (Testai vd., 2016), hipoglisemik, nöroprotektif (Deng vd., 2013; Friedman, 2014), DNA koruyucu ve anti-genotoksik özellikleri sayesinde geniş bir biyolojik aktivite aralığına sahip olduğu görülmüştür (Azizi vd., 2012; Deng vd., 2013; Melo vd., 2010).

Karvakrol, gıda ve kozmetik endüstrilerinde geniş çaplı bir alanda kullanılır. Organoleptik özelliklerinden dolayı, düşük miktarlarda insan gıdalarına eklenmektedir (Friedman, 2014; Melo vd., 2010; Peixoto-Neves vd., 2010; Zotti vd., 2013).

Tatlandırıcı ve antimikrobiyal aktivitelerinden dolayı gıda endüstrisi için doğal bir gıda koruyucu olarak önerilmektedir (Daferera, Ziogas, & Polissiou, 2003; Friedman, 2014; Peixoto-Neves vd., 2010; Solórzano-Santos & Miranda-Novales, 2012).

Yapılan çalışmalarda karvakrolün, immün cevabı geliştirdiği (Azizi vd., 2012; Boskabady & Jalali, 2013; Boskabady & Mahtaj, 2015) ve antiinflamatuvar aktivitelere aracılık ettiği gösterilmiştir (Burt vd., 2016; da Silva Lima vd., 2013; Fitsiou vd., 2016; Jukic vd., 2007; Lesjak vd., 2016; F. V. Silva vd., 2012). Karvakrol beynin belirli bölgelerinde nöromodülatör özellikler göstermektedir (Zotti vd., 2013). Bu sayede anksiyolitik-benzeri ve antidepresan-benzeri aktiviteler sergilemektedir (Azizi vd., 2012; Melo vd., 2010; H. Yu vd., 2012). Beyinde aktif olan bu doğal bileşik, MSS'de güçlü nöroprotektif faaliyetlere katkıda bulunmaktadır (Jukic vd., 2007; H. Yu vd., 2012). Antikolinesteraz (Peixoto-Neves vd., 2010), antiamiloid, antiinflamatuvar (Dantas vd., 2015), antioksidan ve nöroprotektif özellikleri sayesinde, AH'na neden olan mekanizmaları etkileyerek semptomlarını azaltma ve bellek fonksiyonunu geliştirme potansiyeline sahiptir (Azizi vd., 2012). Ayrıca karvakrolün antinosiseptif ve spazm önleyici özellikleri bulunduğu da rapor edilmiştir (Azizi vd., 2012; Friedman, 2014; Peixoto-Neves vd., 2010).

Yukarıda belirtilen farmakolojik aktivitelerine ek olarak karvakrol antikonvülsan (Dantas vd., 2015), hepatoprotektif (Aristatile, Al-Numair, vd., 2009; Azizi vd., 2012; Canbek vd., 2008), hipolipidemik (Aristatile, Al-Numair, vd., 2009; Friedman, 2014), antitrombotik (Dantas vd., 2015), antiplatelet (Dantas vd., 2015; Peixoto-Neves vd., 2010; Testai vd., 2016) hipotansif (Aydin vd., 2007; Friedman, 2014), vazorelaksan (Dantas vd., 2015; Friedman, 2014; Peixoto-Neves vd., 2010) ve endotelial koruyucu (Dantas vd., 2015) etkileri sayesinde kardiyovasküler sistem üzerine de faydalı etkiler sağlamaktadır (Dantas vd., 2015; Friedman, 2014). Bu etkilerini antioksidan ve antiapoptotik aktiviteleri aracılığıyla gerçekleştirir (Friedman, 2014; W. Yu, Liu, & Zhu, 2013). Ayrıca karvakrol, geçici reseptör potansiyeli (TRP) katyon kanallarını modüle ederek de kardiyoprotektif etkilerini göstermektedir (Dantas vd., 2015). Geçici reseptör potansiyeli kanalları, sayısız uyarana karşı cevapta ortamdaki değişiklikleri tespit eden biyolojik sensörlerin temel bileşenidir (Parnas vd., 2009).

Biyoyararlanımı ve farmakokinetiği ile ilgili literatür verilerine göre karvakrol, akut ve kısa süreli kullanımda insan ve hayvan sağlığı için risk oluşturmayan güvenli bir bileşiktir (Azizi vd., 2012; Dantas vd., 2015; Samarghandian vd., 2016). Sıçanlarda, oral letal doz50 (LD₅₀) değeri 810 mg/kg ve intraperitoneal LD₅₀ değeri ise 471 mg/kg olarak hesaplanmıştır (Azizi vd., 2012; Dantas vd., 2015; Friedman, 2014). İn vitro sitotoksosite çalışmalarına göre karvakrol, hafif/orta toksisite sınıfına aittir (Azizi vd., 2012; Dantas vd., 2015).

2.3.3.1. Karvakrolün antimikrobiyal aktiviteleri

Enfeksiyöz hastalıklar, insan sağlığındaki ilerlemelere rağmen hala toplum için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Yanlış antibiyotik kullanımı ilaca dirençli patojenlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Antimikrobiyal direnç, giderek artan uluslararası bir sağlık problemi haline gelmiştir. Bu nedenle günümüzde alternatif çözüm yollarına ihtiyaç duyulmaktadır (Marchese vd., 2018). Son on yılda, bazı bitki metabolitlerinin insan patojenlerine karşı antimikrobiyal aktivite sergilediği gösterilmiştir. Fenoller ve polifenoller, en yaygın çalışılan bitki metabolitleridir (Erdem vd., 2015; S. F. Nabavi vd., 2015; S. M. Nabavi vd., 2015).

Fenolik bir birleşik olan karvakrolün yapısında bulunan hidroksil grubu, antibakteriyel aktivitesinde önemli bir rol oynar. Karvakrol hidrofobik yapısından dolayı, bakteriyel sitoplazmik membranın çift katlı yağ tabakası ile etkileşime girerek yağ asidi zincirleri arasına dizilir. Bu sayede membranın akışkanlığını ve geçirgenliğini artırarak membrandan iyonlar, adenosin trifosfat (ATP) ve nükleik asitler gibi hücre materyalinin sızmasına neden olur. İyon konsantrasyon farkının kaybı bakteriyel hücre ölümüne yol açar (Ciandrini vd., 2014; Helander vd., 1998; Lambert, Skandamis, Coote, & Nychas, 2001; Ultee, Kets, & Smid, 1999). Ek olarak, karvakrolün antibakteriyel etkisinin düşük pH seviyesinde arttığı bilinmektedir (Nostro vd., 2012; Rivas vd., 2010).

Ayrıca karvakrol, güçlü bir fungisidal aktivite göstermektedir (Ahmad vd., 2011; Chami, Bennis, Chami, Aboussekhra, & Remmal, 2005). Etki mekanizmasının ergosterol biyosentezinin inhibisyonundan ve membran bütünlüğünün bozulmasından kaynaklandığı görülmektedir. Sonuç olarak, Ca²⁺ ve K⁺ iyonları ile proteinler hücre dışına çıkar ve fungal büyüme inhibe olur (Nóbrega, Teixeira, Oliveira, Lima, & Lima,

2016). Karvakrol, gıdaların korunması konusunda gelecekteki uygulamalar için doğal bir potansiyel adaydır (Marchese vd., 2018). Gıda kontaminasyonu günümüzdeki en büyük problemlerden biridir. Son yıllarda çoğu doğal bileşik, gıdalarda mikrobiyal kontaminasyonu kontrol etmek amacıyla araştırılmaktadır (Friedman, 2014; Marchese vd., 2018). Bu konuda yapılan pek çok çalışma karvakrolün bozulma bakterilerine, gıda-ilişkili patojenik bakterilere ve mantarlara karşı güçlü bir antimikrobiyal aktivite sergilediğini göstermiştir (Ait-Ouazzou vd., 2011; Al-Mariri, Swied, Oda, & Al Hallab, 2013; Friedman, 2014).

2.3.3.2. Karvakrolün antikanser aktiviteleri

Kanser, herhangi bir organ dokusunda hücrelerin düzensiz bir şekilde çoğalmasdır. Kontrolsüz büyüme ile sonuçlanan kanser genellikle metastaz yapmaktadır. Genel olarak in vitro ve sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, karvakrolün tek başına veya diğer kanser ilaçları ile kombinasyonunun, insan meme, karaciğer ve diğer kanser türlerini tedavi etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (Friedman, 2014).

Yapılan çalışmalarda karvakrolün Fare B16 melanoma hücreleri (He, Mo, Hadisusilo, Qureshi, & Elson, 1997; Qianlong Zhang vd., 2016), Hep-2 insan larinks karsinoma hücreleri (Stammati vd., 1999), gastrik karsinoma hücreleri (Günes-Bayir vd., 2017), leiomyosarkoma hücreleri (Karkabounas vd., 2006), kronik myeloid lösemi hücreleri, K562, A549 küçük olmayan akciğer kanser hücreleri, MDA-MB-231 insan metastatik meme kanseri hücreleri (Arunasree, 2010; Baranauskaite vd., 2017; Lampronti, Saab, & Gambari, 2006; Qianlong Zhang vd., 2016), ve insan kolon kanseri hücreleri (Fan vd., 2015; Friedman, 2014) gibi çeşitli kanser hücreleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır (Friedman, 2014; Sharifi-Rad vd., 2018). Elde edilen verilere göre karvakrol, kanser hücrelerine karşı güçlü bir sitotoksik, genotoksik, proapoptotik, antiproliferatif ve antikarsinojenik etkiye sahiptir (Qianlong Zhang vd., 2016).

Zeytinoğlu ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, karvakrolün sıçanlarda dimetil benzatrasen ile indüklenen akciğer tümörleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada karvakrol, akciğerlerde tümör gelişimi üzerine tamamen inhibe edici ve geriletici bir antitümör aktivite göstermiştir. Karvakrolün analjezik ve mast hücre

degranülasyonunu inhibe edici etkileri, monoterpenin Ca^{+2} mekanizması üzerine olası bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Nitekim hücre içi serbest Ca^{+2} 'un analjezi ve degranülasyonda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu araştırmada karvakrolün, Ca^{+2} mekanizması ile ilişkili olabileceği düşünülen ve antitümör aktivitesine ek etkili bir mekanizma olan antianjiyojenik etkileri için bulgular da gözlenmiştir (Zeytinoğlu, Aydın, Oztürk, & Baser, 1998).

Karvakrol, insan hepatoselüler karsinoma hücre hattı üzerinde de anti-proliferatif ve proapoptotik etkiler göstermiştir (Friedman, 2014; Yin vd., 2012). Bu bağlamda karvakrol, karaciğer peroksidasyonunu ve hepatik hücre hasarını engeller. Ayrıca, karaciğer antioksidan sistemini korumaktadır (Alma, Mavi, Yildirim, Digrak, & Hirata, 2003; Friedman, 2014).

2.3.3.3. Karvakrolün ağrı yönetiminde kullanılması

Doku yaralanmasına cevap olarak ortaya çıkan ağrı duyusu, periferal ağrı reseptörlerinin (nosiseptörler) ve onların duyuşal liflerinin aktivasyonundan kaynaklanır (Friedman, 2014). Ağrı, kanser hastalarının yarısından fazlasında görülen en yaygın semptomlardan biridir (Schmidt, Hamamoto, Simone, & Wilcox, 2010). Elde edilen veriler karvakrolün antinosiseptif özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Friedman, 2014).

Karvakrol dopaminerjik, serotonerjik ve GABAerjik sistemler gibi merkezi NT yolakların ve inflamatuvar aracılarn salıverilmesinin bir modülatörü olarak gösterilmektedir (Cavalcante Melo vd., 2012). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada karvakrol, hipernosisepsiyonu ve inflamasyonu zayıflatmıştır. Sitokinleri baskılayarak nosisepsiyonu ve mekanik hiperaljeziyi azaltmıştır. Bu nedenle inflamasyonla ilgili ağrı koşullarının tedavisi için potansiyel bir ajan olarak düşünülmektedir (Friedman, 2014). Farelerde yapılan bir diğer çalışmada ise hiperaljezide % 66.4 oranında bir azalma sağlamıştır (Guimarães vd., 2014). Yapılan bir araştırmada karvakrol, motor performansa hasar vermeden nosisepsiyonu önemli ölçüde baskılamıştır. Bu durum, karvakrolün antinosiseptif aktivitesinin opioid sistem aracılığıyla olmayabileceğini göstermiştir (Friedman, 2014).

2.3.3.4. Karvakrolün antioksidan ve antiinflamatuar aktiviteleri

Reaktif oksijen türleri ile antioksidan sistem arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan oksidatif stres (Apel & Hirt, 2004; Samarghandian vd., 2016), hücrelerin protein, lipit ve nükleik asit gibi önemli moleküllerine zarar vererek hücrelerde oksidatif hasara neden olmaktadır (Sharifi-Rad vd., 2018). Doğal antioksidanlar, ROS'un neden olduğu bu oksidatif hasara karşı hücreleri ve dokuları koruyabilmektedir (El-Sayed, Mansour, & Abdul-Hameed, 2016; Samarghandian vd., 2016). Bu amaçla son yıllarda doğal bitki kaynaklı bileşikler, sentetik moleküllere karşı alternatifler sunmaktadır (El-Sayed vd., 2016; Samarghandian vd., 2016; Sharifi-Rad vd., 2018). Esansiyel yağlar serbest radikalleri temizleme aktivitelerinden dolayı, oksidatif hasarı azaltabilir; mutasyon oluşumunu, karsinogenezi ve yaşlanmayı engelleyebilirler (Alma vd., 2003; Coccimiglio, Alipour, Jiang, Gottardo, & Suntres, 2016). Ayrıca, esansiyel yağlar özellikle antioksidan aktiviteleri ile ilişkili olarak enfeksiyonların tedavisinde büyük bir potansiyele sahiptirler (Sharifi-Rad vd., 2018).

Karvakrol, eugenol ve timol dışındaki diğer esansiyel yağlara göre oldukça güçlü bir antioksidan aktivite sunmaktadır (Dorman, Surai, & Deans, 2000; El-Sayed vd., 2016; Samarghandian vd., 2016). Serbest radikallerle reaksiyona girerek onları inhibe eder, ortamdaki temizler ve bu yolla hücrelerde hasar oluşmasını engeller (Samarghandian vd., 2016). Süperoksit anyonu ile H_2O_2 'i dokulardan temizler (Samarghandian vd., 2016). Enzimatik antioksidanların (SOD, CAT ve GPx) aktivitesini ve enzimatik olmayan antioksidanların (vitamin C, vitamin E) seviyelerini artırır (Aristatile, Al-Numair, Veeramani, & Pugalendi, 2009; Samarghandian vd., 2016). Ayrıca, düşük konsantrasyonlarda, H_2O_2 'in neden olduğu oksidatif DNA hasarını engellemektedir (Samarghandian vd., 2016). Karvakrol, güçlü antioksidan özelliği sayesinde önemli bir hepatoprotektif etki sağlamaktadır (Aristatile, Al-Numair, vd., 2009). Ayrıca, çalışılan hayvan modellerinde antioksidan mekanizmaları sayesinde akut pankreatiti iyileştirdiği gösterilmiştir (Bakır vd., 2016).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada karvakrolün beyin, karaciğer ve böbrek dokularında meydana gelen oksidatif hasarı iyileştirdiği görülmüştür (Samarghandian vd., 2016). Karvakrol, kronik stresin hayati organlarda neden olduğu oksidatif hasara karşı da etkili bulunmuştur (Samarghandian vd., 2016). Kronik stres beyin, karaciğer ve böbreklerde oksidatif strese ve buna bağlı olarak doku hasarına neden olmaktadır

(Samarghandian vd., 2016). Stres, serbest radikallerin üretimini tetiklerken antioksidan enzim aktivitesini azaltmaktadır (Samarghandian vd., 2016). Güçlü antioksidan aktivitesi sayesinde karvakrol, dokularda artan melondialdehit (MDA) seviyesini azaltırken oksidatif stresin tetiklediği antioksidan seviyelerindeki azalmayı da iyileştirmiştir (Samarghandian vd., 2016). Kronik stresten sonra artan serum kortikosteron seviyesiniciddi ölçüde azaltmıştır (Samarghandian vd., 2016). Glukokortikoidler stres koşullarında MDA seviyesini arttırabilirler. Serum kortikosteron seviyesi ile karaciğer MDA seviyesi arasında doğrudan bir ilişki söz konusudur. Karvakrol tedavisinden sonra karaciğer, beyin ve böbreklerde artan lipit peroksidasyon ürünleri ve azalan enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan seviyeleri normale dönmüştür (Samarghandian vd., 2016).

Doğal ürünler, proinflamatar sitokinlerin üretimini ve inflamasyon gelişimini baskılamak için kullanılabilir potansiyel birer kaynaktır (da Silva Lima vd., 2013; Friedman, 2014). Yapılan çalışmalarkarvakrolün antiinflamatar özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (da Silva Lima vd., 2013; Friedman, 2014). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada karvakrol, ödemi azaltmışve önemli inflamatar araçılar olan IL-1 β ve prostaglandin E₂ (PGE₂)'nin lokal üretimini azaltarak inflamasyonla ilgili önemli reaksiyonları baskılamıştır (da Silva Lima vd., 2013; Friedman, 2014). Bir diğer çalışmada ise karvakrol, önemli miktarda artmış olan TNF- α ve IL-6 proinflamatar sitokinlerinin salıverilmelerini ve mRNA seviyelerini azaltarak oksidatif stresi ve inflamasyonu zayıflatmıştır (El-Sayed vd., 2016; Friedman, 2014; H.-K. Wei, Xue, Zhou, & Peng, 2017).

Ayrıca karvakrol, antiinflamatar bir sitokin olan IL-10 salıverilmelerini ve mRNA seviyelerini lokal olarak artırmıştır (da Silva Lima vd., 2013; Friedman, 2014). Bu nedenle, mevcut bilgilerkarvakrolün IL-10 üretimine bağlı bir mekanizma aracılığıyla antiinflamatar etkilere neden olabileceğini göstermektedir (da Silva Lima vd., 2013). Karvakrol tedavisi ile birlikte üretimi artan IL-10'un, IL-1 β ve TNF- α üretimi üzerine olan inhibitör etkisi oldukça önemlidir. Çünkü, bu sitokinler inflamatar süreçte genellikle birlikte çalışırlar ve kemokinler ve prostalandinler gibi ikincil araçıları uyarırlar (Moore vd., 2001).

2.3.3.5. Karvakrolün bilişsel fonksiyon üzerine etkileri

Karvakrol, düşük moleküler ağırlığı ve lipofilik özelliği sayesinde KBB'yi hızlı ve kolayca geçebilir ve beyinde tedavi edici faaliyetlerini etkin bir şekilde gerçekleştirebilir (Azizi vd., 2012; Jukic vd., 2007; Zotti vd., 2013). Bileşik, MSS'de farklı reseptör bölgeleriyle etkileşime girerek merkezi olarak aktif özellikler göstermektedir (Zotti vd., 2013). Pek çok hastalık ile birlikte ortaya çıkan bilişsel bozukluk oksidatif stres, inflamasyon ve apoptotik kaskadlarla ilişkilidir (Friedman, 2014). Bu bağlamda karvakrol antioksidatif, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özellikleri sayesinde nöroprotektif faydalar sağlamaktadır (Friedman, 2014; H. Yu vd., 2012).

Günümüzde, travmatik beyin hasarı tedavisi için etkili farmakolojik ajanların araştırılması büyük ölçüde başarısız olmaktadır (W.-T. Li vd., 2015). İn vivo ve in vitro çalışmalarda, embriyonik gelişim için gerekli bir TRP kanalı olan geçici reseptör potansiyeli melastatin 7 (TRPM7) katyon kanalının, iskemik nöronal hasara aracılık ettiği görülmüştür. Geçici reseptör potansiyeli kanalları, sayısız uyarana yanıt olarak çevredeki değişiklikleri tespit eden biyolojik sensörlerin temel bileşenleridir (W.-T. Li vd., 2015). Yapılan incelemelerde karvakrol, anoksik nöronal ölümün önemli bir aracısı olan TRPM7 kanalını inhibe etmiştir (Parnas vd., 2009). Travmatik hasar sonrasında kortikal nöronlarda meydana gelen apoptosisi ve kaskat-3 aktivasyonunu azaltmıştır (W.-T. Li vd., 2015). Bu nöroprotektif etkilerine ek olarak, TRPM7 kanalı duyarlı Ca^{+2} girişini inhibe etmiş ve sitoplazmik Ca^{+2} seviyelerinde bir azalma sağlamıştır (W.-T. Li vd., 2015). Bu nedenle karvakrol tarafından gerçekleştirilen TRPM7 kanallarının fonksiyonunun inhibisyonu, iskemi ve beyin hasarını takiben oluşan hücre ölümünü azaltır, travmatik nöronal hasara karşı koruma sağlar ve travmatik beyin hasarı tedavisi için bir potansiyel oluşturmaktadır (W.-T. Li vd., 2015; Zotti vd., 2013).

Fareler üzerinde çalışılan orta serebral arter iskemi/reperfüzyon modelinde karvakrol, enfarkt hacmini önemli ölçüde azaltmış ve nöronal hasarı iyileştirmiştir. Ayrıca, antiapoptotik faaliyet göstererek apoptotik yolda bir yürütücü molekül olan kaspaz-3 seviyesini kayda değer miktarda azaltmıştır (H. Yu vd., 2012).

Oksidatif stres artışı ve antioksidan yetersizlik, çeşitli beyin bölgelerinde morfolojik anormalliklere ve hafıza kaybına katkıda bulunmaktadır (Fukui, Onodera, Shinkai, Suzuki, & Urano, 2001). Bu bağlamda yapılan bir çalışmada karvakrol tedavisi beyinde, lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA artışını önemli ölçüde bastırmıştır (Deng vd., 2013). Yapılan çalışmalar, karvakrolün güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Lagouri, Blekas, Tsimidou, Kokkini, & Boskou, 1993). Genel olarak, Lamiaceae ailesine ait olan bitkilerin sağladığı antioksidan aktivite (Taimidou & Boskou, 1994), içerdikleri karvakrol ve timol ile ilişkilidir (Yanishlieva, Marinova, Gordon, & Raneva, 1999).

Oksidatif stres ile inflamatuvar cevap artışı arasında bir bağlantı vardır (Deng vd., 2013). Yapılan bir çalışmada karvakrol tedavisi, farklı beyin bölgelerinde TNF- α ve IL-1 β proinflamatuvar sitokinlerinin seviyelerini inhibe etmiştir. Ayrıca, kaspaz-3 ekspresyonunu belirgin ölçüde zayıflatmıştır (Deng vd., 2013). Karvakrol bu antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik aktiviteleri ile ilişkili olarak nöronal hücre ölümünü azaltmaktadır. Ayrıca öğrenme, hafıza ve bilişsel fonksiyonları önemli ölçüde iyileştirebilmektedir (Azizi vd., 2012; Deng vd., 2013).

Alzheimer hastalığı için geliştirilen tedavi yaklaşımlarından biri de AChE inhibitörlerinin kullanılması ile kolinerjik fonksiyonun iyileştirilmesidir (Azizi vd., 2012; Jukic vd., 2007). Asetilkolinesteraz inhibisyonu ile ilişkili olan bir özellik hidrofobik ligandır. Asetilkolinesteraz enziminin hidrofobik aktif bölgesinin, hidrofobik etkileşimlere duyarlı olduğu bildirilmiştir (Hansch & Deutsch, 1966). Düşük moleküler ağırlıklı ve hidrofobik özellikteki bileşikler AChE'yi kolaylıkla inhibe edebilmektedir (Savelev vd., 2004). Bu bağlamda, terpenoidlerin ve yağların anti-AChE aktiviteleri bulunmaktadır (Savelev vd., 2004). Yapılan çalışmalarda karvakrol, güçlü bir AChE inhibisyonu aktivitesi sergilemiştir (Azizi vd., 2012; Jukic vd., 2007). Karvakrolün AChE enzimi üzerine olan baskılayıcı etkisi, izomeri timole göre 10 kat daha fazla bulunmuştur (Friedman, 2014). Bu durum, moleküler yapısındaki hidroksil grubu pozisyonunun bu inhibitörük etki için önemli bir role sahip olduğunu gündeme getirmektedir (Jukic vd., 2007). Karvakrol, timol ve bunların türevleri olan thymoquinone ve thymohydroquinone güçlü AChE inhibitörleri olarak, bilişsel fonksiyonun geliştirilmesinde ve AH tedavisinde büyük bir potansiyelesahiptir (Azizi vd., 2012; Jukic vd., 2007). Genellikle, güçlü AChE inhibitör etkisi gösteren bileşikler önceki çalışmalarda güçlü antioksidanlar olarak tanımlanmıştır (Jukić &

Miloš, 2005; Kruk, Michalska, Lichszeld, Kładna, & Aboul-Enein, 2000). Antioksidan aktivite ve AChE enzimi üzerine olan inhibitör aktivite arasındaki muhtemel ilişki için açıklama sağlayabilecek araştırmalara ihtiyaç vardır (Jukic vd., 2007).

Dahası, karvakrol nöromodülatör aktivitesi sayesinde anksiyolitik-benzeri ve antidepresan-benzeri özellikler göstermektedir (Melo vd., 2011; Melo vd., 2010; Zotti vd., 2013). Bu özel molekül, beyinde bazı NT sistemleri etkileyerek duygu durumunu ve bilişsel süreçleri modüle etme kabiliyetine sahiptir (Zotti vd., 2013). Dopamin ve serotonin (5-HT), temel fizyolojik ve davranışsal aktivitelerin çoğunda temel bir role sahiptir. Özellikle 5-HT, periferal ve merkezi fonksiyonların düzenlenmesinde yer alır. Ruh hali, agresyon, cinsel davranış, ağrı duyarlılığı, öğrenme, kardiyovasküler düzenleme, termoregülasyon, sirkadiyen ritim, uyku-uyanıklık döngüsü ve gıda alımı kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır. Diğer taraftan dopamin, bilişsel süreçlerin, duygu, öğrenme ve hafızanın, lokomotor aktivite ve endokrin sistemin düzenlenmesine dahil olmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre, tedavi edilen sıçanlarda karvakrol, prefrontal kortekste serotonerjik iletme zarar vermiştir. Ancak, dopamin seviyelerini artırmıştır ve dopaminerjik yolak etkileşimi sayesinde antidepresan etkileri tetiklemiştir (Friedman, 2014; Zotti vd., 2013). Prefrontal kortekste dopamin seviyelerinin artışı, serotoninin dopamin salıverilmesi üzerine olan tonik inhibitör kontrolünün disinhibisyonundan kaynaklanıyor olabilir. Gerçektende, yeni antidepresan ilaçlar, prefrontal kortekste serotoninini azaltarak ve dopamini yükselterek etkilerini göstermektedir (Invernizzi, Sacchetti, Parini, Acconcia, & Samanin, 2003).

Karvakrolün beyin monoamin NT'leri üzerindeki etkilerini açıklığa kavuşturmak için ileri sürülen çeşitli hipotezler vardır. Dopamin ve 5-HT iletimindeki düzensizlik, taşıyıcı proteinlerin değişiminden veya NT'lerin geri alınımına veya metabolizmasına dahil olan mekanizmaların değişiminden kaynaklanıyor olabilir. Özellikle, oregano özünün doz bağımlı olarak monoamin NT'lerin geri alınımını ve indirgenmesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Mechan vd., 2011). Bunun sonucu olarak sinaps aralığında monoamin NT seviyeleri artar. Böylece karvakrol, antidepresan benzeri bir aktive sergilemektedir. Bu hipotezin ötesinde, karvakrolün dopamin ve serotoninin biyosentezini, salıverilmesini ve metabolizmasını etkileme mekanizmalarının açıklığa kavuşturulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Zotti vd., 2013).

Karvakrol beyindeki antioksidan, antiinlamar ve antiapoptotik aktiviteleri sayesinde nöroprotektif faaliyetlere katkıda bulunmaktadır (Friedman, 2014; H. Yu vd., 2012). Alzheimer hastalığının bilişsel semptomlarını hafifletmek için büyük bir potansiyele sahip olan doğal, değerli ve tedavi edici bir ajandır (Azizi vd., 2012; Friedman, 2014). Karvakrolün yaygın kullanımına rağmen, MSS üzerine olan etkileri konusundaki çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etki mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak için ek verilere ihtiyaç vardır (Zotti vd., 2013). Klinik etkilerini ortaya çıkarmak için daha fazla araştırma yapılmalıdır (Azizi vd., 2012).

2.3.3.6. Karvakrolün kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Günümüzde, karvakrolün insanlar üzerinde yaygın bir kullanım aralığı olsa da kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerine dair çok az bilgi bulunmaktadır (Magyar vd., 2004). Origanum minutiflorum ve Origanum onites gibi karvakrol bakımından zengin olan origanum türlerinin esansiyel yağları, antik çağlardan bu yana kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli medikal amaçlar için kullanılmıştır (Aydin vd., 2007). Mevcut çalışmalar karvakrolün, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan risk faktörlerine karşı koruyucu etkiler sergilediğini göstermiştir (Friedman, 2014). Klinikte kullanılan antihipertansif ilaçların merkezi, periferik, kardiyak, vasküler, otonomik ve renal sistem üzerinde pek çok yan etkisi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, kardiyoprotektif özellikleri olan bitkisel ajanlar üzerindeki çalışmalar önem kazanmıştır (Aydin vd., 2007).

Yapılan araştırmalarda karvakrol bakımından zengin olan origanum esansiyel yağının hipotansif etkileri olduğu görülmüştür (Aydin vd., 2007). Normotansif sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, karvakrol uygulaması tek başına kalp atım hızını, sistolik kan basıncını, diyastolik kan basıncını ve ortalama arteriyel kan basıncını düşürerek hipotansif etkiler göstermiştir (Aydin vd., 2007; Testai vd., 2016). Karvakrolün hipotansif kardiyovasküler aktivitesi ilk 15 dakikada oldukça etkili olup sonraki 2 saat boyunca devam etmiştir. Deney sonunda kan basınçları kontrol değerlerine tekrar dönmüştür (Aydin vd., 2007). Bu hipotansif etkide, karvakrolün hidroksil grubunun pozisyonunun önemli bir rolü olabileceği ileri sürülmektedir (Aydin vd., 2007).

Kalsiyum girişi, kardiyovasküler sistemin fonksiyonu için önemli bir faktördür (Aydin vd., 2007; Earley, 2011). Çok yönlü ikincil bir mesajcı olan Ca^{2+} iyonu, vasküler düz kas kontraktilesinin düzenlenmesinde ikili bir role sahiptir (Earley, 2011). Membran depolarizasyonundan sonra voltaj-bağımlı Ca^{2+} kanalları (CaV) aktive olur. Vasküler düz kas hücrelerine Ca^{2+} girer ve kasılma gerçekleşir (Dantas vd., 2015; Earley, 2011; Peixoto-Neves vd., 2010). Aksine, hücre altı düzeyde belirli bölgelerde lokalize olan geçici Ca^{2+} depolarından serbest bırakılan Ca^{2+} , Ca^{2+} ile aktive olan K^+ kanalları yoluyla membran hiperpolarizasyonuna ve böylece vazodilatasyona neden olur (Earley, 2011). Hücre içi depolardan Ca^{2+} saliverilmesi, hem endotelial hem de düz kas hücrelerinde meydana gelir (Earley, 2011). Arteriyel miyositlerde sarkoplazmik retikulum üzerinde bulunan ryanodin reseptörü (RyR) aracılığıyla Ca^{2+} saliverilmesi, hiperpolarizasyona neden olan K^+ kanallarını aktive eder (Earley, 2011). Endoplazmik retikulum üzerinde bulunan inositol trifosfat reseptörleri (IP3R) aracılığıyla Ca^{2+} saliverilmesi yine K^+ kanalları yolu ile endotelial hücre membranını hiperpolarize eder (Earley, 2011). Bu endotelial hücre hiperpolarizasyonu ise, myoendotelial bağlantı kavşakları aracılığıyla alttaki damar düz kas hücrelerine iletilir ve arteriyel miyositlerin uyarılabilirliği ve kasılması azalır (Earley, 2011). Yapılan son çalışmalar, TRP kanalları süper ailesinin belirli üyelerinin de bu sinyal yolağının bir parçası olduğunu ve hücre içi Ca^{2+} saliverilmesini modüle ederek K^+ kanalları aracılı vazodilatör mekanizmaları aktive edebildiğini göstermiştir (Earley, 2011).

Geçici reseptör potansiyeli kanalları sıcaklık, ışık, basınç ve kimyasal maddelerdeki değişiklikler gibi çevreden gelen farklı uyarılarla aktive olan ve çoğu seçici olmayan katyon kanallarıdır (Earley, 2011; Earley, Gonzales, & Garcia, 2010). TRPC, TRPV, TRPM, TRPA, TRPP ve TRPML olmak üzere 6 alt aileden oluşurlar (Earley, 2011). Duyusal nöronlarda belirgin olup hücre dışı çevredeki değişikliklere verilen yanıtlara aracılık eden hücrel sensörler olarak görev yaparlar (Earley, 2011). Birkaç yeni incelemede bir çok TRP kanalının duyuusal sinir sisteminin dışında, endotelial hücrelerde de bulunduğu ve vasküler fonksiyonda çeşitli rollere sahip olduğu gösterilmiştir (Earley, 2011; Earley vd., 2010). Çevresel bileşiklerin lokal olarak algılanmasının, kimyasal uyarana karşı oluşturulan hücrel cevapları düzenleyebileceği görülmüştür (Earley, 2011; Earley vd., 2010). Bu nöronal olmayan kimyasal algılama gıda ve kan yoluyla taşınan maddelere maruz kalan vasküler

endotelyum gibi dokularda özellikle önemlidir. Böylece endotelyum, gıda ile dolaşıma giren TRP kanal agonistlerine karşı cevapta arter fonksiyonunu hızlı bir şekilde değiştirebilir (Earley vd., 2010).

Bu bağlamda karvakrol, arterlerin endotelyumunda bulunan TRPV3 kanallarının agonistidir (Dantas vd., 2015; Earley, 2011; Earley vd., 2010; Xu, Delling, Jun, & Clapham, 2006). Yeterli miktarda gıda ile alınan karvakrol, TRPV3 kanalları üzerinden Ca^{2+} ile aktive olan K^+ kanallarını aktive ederek düz kas hücresinde hiperpolarizasyonun ve buna bağlı olarak vasodilatasyon cevabın ortaya çıkmasını sağlar (Dantas vd., 2015; Earley, 2011; Earley vd., 2010; Magyar vd., 2004; Peixoto-Neves vd., 2010). Bu cevap NOS aktivitesinden bağımsızdır (Earley, 2011). Karvakrol, bu yolak üzerinden vasküler direnci ve sistemik kan basıncını azaltarak kardiyoprotektif faydalar sağlamaktadır (Earley vd., 2010).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada bileşik, aortik preparatlar üzerinde konsantrasyon bağımlı olarak vasorelaksan etkiler göstermiştir (Dantas vd., 2015; Peixoto-Neves vd., 2010; Testai vd., 2016). Hem endotelden arındırılmış hem de endotel bütünlüğü bozulmamış aortik halkalarda, tetiklenen kasılmaların gevşemesini sağlamıştır (Peixoto-Neves vd., 2010). Bu veriler karvakrolün vasorelaksan etkisini, endotelyumdan bağımsız olarak ve sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salıverilmesini ve kasılma sisteminin Ca^{2+} duyarlılığının düzenlenmesi gibi bazı hücre içi yolları etkileyerek gerçekleştirdiğini göstermektedir (Dantas vd., 2015; Peixoto-Neves vd., 2010). Dahası, karvakrol düşük konsantrasyonlarda elektromekanik ve farmakomekanik eşleşme için gerekli olan Ca^{2+} girişini engellemekte ve kasılma proteinlerinde doğrudan bir inhibisyona neden olmaktadır (Peixoto-Neves vd., 2010).

Yapılan bir araştırmada karvakrol konsantrasyon bağımlı olarak, insan ventriküler kardiyomiyositlerinde L-tipi Ca^{2+} akımını baskılamıştır. Böylece kasılma yanıtını zayıflatmıştır (Dantas vd., 2015; Magyar vd., 2004; Peixoto-Neves vd., 2010). Voltaj-bağımlı Ca^{2+} kanalları, hücre içine Ca^{2+} iyonlarının girişini sağlayan ana yollardan biridir ve L,N,T,R ve P/Q olarak sınıflandırılırlar (Aydin vd., 2007). L-tipi Ca^{2+} kanalları, kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için ilaç hedeflerinden biri olmuştur (Aydin vd., 2007). Ayrıca karvakrol, izole sıçan superior mesenterik arter halkalarında tonik kasılmaları baskılamıştır (Dantas vd., 2015; Testai vd., 2016). Deneysel nörohumoral etkileri devre dışı bırakarak bileşiğin damarlara olan doğrudan

etkilerini değerlendirebilmek amacıyla, endotelyumdan arındırılmış izole arter halkalarında gerçekleştirilmiştir (Dantas vd., 2015). Bu etkiler bileşiğın L-tipi Ca^{2+} kanalları ve TRP kanallarından Ca^{2+} girişini baskılaması ve endotelyumdan bağımsız olarak düz kas hücrelerinde bulunan K^+ kanallarını aktive etmesi kaynaklıdır (Dantas vd., 2015). Ayrıca karvakrolün, depo kontrollü Ca^{2+} kanalları (SOCs) ile reseptör kontrollü Ca^{2+} kanalları (ROCs)'nı da etkileyerek hücre içine Ca^{2+} akımını azalttığı ileri sürülmektedir (Dantas vd., 2015).

Yapılan bir araştırmada karvakrol doz bağımlı olarak hipoksinin tetiklediği pulmoner arter hipertansiyonunu tersine çevirmiş, oksidatif hasarı zayıflatmış ve apoptosisi tetiklemiştir (Qianlong Zhang vd., 2016). Hastalığın histopatolojisinde devamlı bir vasokonstrüksiyon, pulmoner arter duvarlarının kalınlaşması, damar yapısının değişmesi ve damar tıkanıklığı görülür. Pulmoner arter düz kas hücrelerinde proliferasyon ve apoptosis arasındaki dengenin proliferasyon yönüne kayması ile damar media katmanında hipertrofi gelişir ve lumen daralır (Qianlong Zhang vd., 2016). Karvakrol normal fizyolojik koşullar altında apoptosisi etkilemezken, hipoksik koşullar altında mitokondriyal intrinsik apoptotik yolak üzerinden aktivite göstererek kaspaz-3 aktivitesini ve apoptosisi destekler (Qianlong Zhang vd., 2016).

İskemi/reperfüzyon modelinde karvakrol ön tedavisi, antioksidatif ve antiapoptotik özellikleriyle ilişkili olarak, kalbi miyokardiyal enfarktüse karşı korumuş ve kardiyoprotektif özellikler sergilemiştir (El-Sayed vd., 2016; W. Yu vd., 2013). İskemiye takiben serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi sadece hücresel yapılara zarar vermekle kalmaz aynı zamanda apoptotik sinyal yollarını aktive eden mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna da neden olur (W. Yu vd., 2013). Karvakrol, akut miyokardiyal enfarktüs modelinde, enfarktüs boyutunu küçülmüş ve miyokardiyal enzimleri baskılamıştır. Oksidatif stresi ve apoptozu zayıflatmıştır. Lipit peroksidasyonunda belirgin bir azalma sağlamıştır. Endojen antioksidan enzimlerde kayda değer bir artışa neden olmuş ve kaspaz-3 miktarını azaltmıştır (El-Sayed vd., 2016; W. Yu vd., 2013). Bu sonuçlara göre karvakrol, miyokardiyal enfarktüs tedavi potansiyeline sahip kardiyoprotektif bir ajan olarak düşünülmüştür (El-Sayed vd., 2016; Friedman, 2014; W. Yu vd., 2013).

Kanser hücreleri dolaşıma girdiği zaman, trombositler bu hücreler ile etkileşime geçer ve birlikte küçük trombüsleri oluştururlar. Yapılan bir çalışmada

karvakrol, bu trombosit agregatları üzerinde antiproliferatif ve agregat oluşumunu engelleyici etkiler göstermiştir. Karvakrolün bu etkileri antioksidan özelliğinden ileri gelmektedir (Karkabounas vd., 2006). Ayrıca başka bir çalışmada karvakrol uygulaması, trombosit kaynaklı büyüme faktörünün neden olduğu damar düz kas hücrelerinin migrasyonunu ve proliferasyonunu baskılayarak aterosklerozun patolojik lezyonlarını önlemiştir (K. P. Lee vd., 2015). Damar düz kas hücrelerinin anormal migrasyon ve proliferasyonu, ateroskleroz gibi patolojik koşullarda neointima oluşumuna neden olmaktadır (K. P. Lee vd., 2015). Trombosit kaynaklı büyüme faktörünün uyarımı ile üretilen ROS, düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunu teşvik eder. Karvakrol, antioksidan aktivitesiyle ilişkili olarak ROS üretimini ve buna bağlı patolojileri engellemiştir (K. P. Lee vd., 2015).

Kardiyovasküler etkileriyle ilgili literatür verilerine göre karvakrol, vasorelaksan aktivitesiyle ilişkili olarak toplam periferel dirençte azalma sağlar, kan basıncını düşürür ve hipotansif etkiler gösterir (Aydin vd., 2007; Testai vd., 2016). Kalp üzerine olan doğrudan etkisinden dolayı bradikardik aktivite sergiler (Dantas vd., 2015; Testai vd., 2016). Bradikardi etkisi hızlı bir şekilde temel parametrelere tekrar dönmektedir (Dantas vd., 2015).

Sonuç olarak, RVH patofizyolojisi göz önüne alındığında RAAS'ı hedef alan mevcut antihipertansif tedaviler kan basıncının uzun vadeli kontrolünde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, hem RAAS'ı hedef alan hem de farklı etki mekanizmalarına sahip potansiyel ajanların kognitif ve kardiyovasküler bozukluklar üzerindeki etkilerini değerlendiren araştırmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde, postmenopozal kadınlarda hipertansiyonun kontrolü ve tedavisi de hala yetersizdir. Postmenopozal hipertansiyon ve ilişkili kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde hormon tedavisi önerilmemektedir. Mevcut ilaçların etkinliklerinin kısıtlılığı ve meydana getirebilecekleri yan etkiler göz önüne alınarak, postmenopozal hipertansiyonda bilişsel ve kardiyovasküler fonksiyonlarda hasara neden olan mekanizmaları etkileyen yeni ilaçların geliştirilmesi için araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Yüksek kan basıncı ile kognitif fonksiyon bozuklukları arasındaki bağlantı göz önüne alındığında, yüksek kan basıncının düşürülmesi AH ve vasküler demans gelişimini önlemek için önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir. Günümüzdeki tedaviler, semptomların giderilmesi ve hastalık sürecinin yavaşlatılması açısından faydalı olsa da hastalığın seyrini değiştirecek herhangi bir ilaç tedavisi

bulunmamaktadır. Kolinerjik fonksiyonun düzeltilmesi, AH semptomlarının iyileştirilmesi için rasyonel bir hedef olmuştur. Ancak, geliştirilen lisanslı AChE inhibitörleri sadece semptomları hafifletmekte olup kalıcı bir iyileşme sağlamamaktadır. Ayrıca, AChE inhibitörlerinin mide bulantısı, ishal, kusma, ve kilo kaybı gibi istenmeyen yan etkileri olmaktadır. Memantin ile tedavide ise, kabızlık ve baş ağrısı gözlenmektedir. Alzheimer hastalığı ve vasküler demansın klinik tanısı konulduğunda, geri dönüşümsüz beyin dokusu kaybı ve patolojik değişiklikler çoktan gerçekleştiği için var olan tedaviler etkisiz kalmaktadır. Klinik semptomlar gelişmeden önce hastalığın başında veya erken evrelerinde hastalığı tespit etmek ve müdahale etmek oldukça önemlidir. Bu nedenle tedavi edici ve koruyucu stratejiler antiinflamatuvar, antioksidan, nöroprotektif ve kardiyoprotektif özellikteki bitkiler ve gıdalar üzerine yoğunlaşmıştır. Bu bağlamda karvakrol güçlü antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve nöromodülatör özellikleri sayesinde, AH ve vasküler demansa neden olan patolojileri ve kognitif hasarı engelleme potansiyeline sahip önemli bir bileşiktir. Beyinde aktif olan bu doğal bileşik, MSS'de güçlü nöroprotektif faaliyetlere katkıda bulunmaktadır. Saydığımız farmakolojik aktivitelere ek olarak karvakrol antikonvülsan, hipotansif, vazorelaksan ve endotelial koruyucu aktiviteleri sayesinde kardiyoprotektif etkiler de sağlamaktadır. Günümüzde, karvakrolün TRP kanallarını modüle ederek sağladığı kardiyoprotektif ve nöroprotektif faydalarını araştıran çalışmalar oldukça önem kazanmıştır. Karvakrolün hangi TRP kanalları ve yolaklar üzerinden söz konusu etkileri gerçekleştirdiğini moleküler düzeyde açıklayabilecek araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Biyoyararlanımı ve farmakokinetiği ile ilgili literatür verilerine göre karvakrol, insan ve hayvan sağlığı için risk oluşturmayan güvenli bir bileşiktir. Ayrıca, düşük moleküler ağırlığı ve lipofilik özelliği sayesinde KBB'yi hızlı ve kolayca geçebilmekte ve beyinde tedavi edici faaliyetlerini doğrudan etkin bir şekilde gerçekleştirebilmektedir. Bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etki mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak amacıyla ek verilere ihtiyaç vardır. Karvakrol, geniş bir biyolojik aktivite aralığına sahip olduğu için postmenopozal hipertansif sıçanlarda kardiyovasküler ve bilişsel fonksiyonlar üzerine iyileştirici ve koruyucu bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, doğal ve değerli bir ajan olarak değerlendirilen karvakrolün etkilerinin araştırılması uygun bulunmuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasallar

Perindopril erbumine, karvakrol, ketamine hydrochloride, dimetil sülfoksit (DMSO) ve klorpromazin Sigma (Sigma-Aldrich)'dan temin edildi. Elisa Kitleri Bioassay Technology Laboratory, Shanghai YL Biotech Co., Ltd (Shanghai, China)'dan temin edildi.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Bu tez çalışması, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Anabilim Dalında yararlanılan demirbaşlar: Hettich K2S Soğutmalı ve Heraeus Biofuge Pcio Ependes Santrifüj, BioTek Epoch Elisa Reader, ADAM PW124 Hassas Terazisi, IKA Ultra-Turrax T25 Homojenizatör, Bandelin Sonopuls Ultrasonik Homojenizatör, ARCTIKO Derin Dondurucu (-80°C)'dur.

3.3. Karvakrol

Postmenopozal hipertansiyon modelinde kardiyovasküler ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkinliğini araştırdığımız monoterpenik bir fenol olan karvakrol, Lamiaceae ailesine ait Origanum (Origanum vulgare), Thymus (Thymus vulgaris) gibi aromatik bitkilerden elde edilen esansiyel yağların temel bileşimidir (Azizi vd., 2012; Marchese vd., 2018). Çalışmamızda %98 saflıktaki karvakrol Sigma (Sigma-Aldrich)'dan (Carvacrol Catalogue No:282197-10G - %98) ticari olarak temin edilmiştir.

3.4. Deney Hayvanları

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (DEHAMER) temin edilen dişi, Sprague-Dawley (SD), yaklaşık 8-10 haftalık ve 200-250 gram ağırlığında sıçanlar kullanıldı. Deney süresince sıçanlar 12 saat karanlık-12 saat aydınlık ışıklandırılmalı, 20-22 °C dereceye, %45-50 nem oranına ayarlı odalarda ve şeffaf kafeslerde yaşatılmıştır. Sıçanların standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile ad libitum olarak beslenmeleri sağlandı. Bu

çalışma 59.2017.mar numaralı “Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu” onayı alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından ESOGÜ BAP-2017-1774 proje nosu ile desteklenmiştir. Çalışma başlamadan önce gerekli tüm önlemler alınarak çalışma sırasında parametrelere olumsuz etki edecek faktörler en aza indirildi.

3.5. Subakut Toksisite Testi

Karvakrolün doz-cevap ilişkisini ve LD50 değerini saptamak için sıçanlar rastgele seçilerek 3 gruba (n:10) ayrıldı. Her gruba 30 gün boyunca 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg dozlarında karvakrol uygulanarak subakut toksisite testi çalışması aşağıdaki gibi yapıldı:

- Grup 1: Bu gruptaki deneklere %5 DMSO içerisinde çözülmüş 10 mg/kg karvakrol intragastrik (i.g.) yoldan 30 gün süreyle her gün uygulandı.
- Grup 2: Bu gruptaki deneklere %5 DMSO içerisinde çözülmüş 20 mg/kg karvakrol i.g.yoldan 30 gün süreyle her gün uygulandı.
- Grup 3: Bu gruptaki deneklere %5 DMSO içerisinde çözülmüş 40 mg/kg karvakrol i.g.yoldan 30 gün süreyle her gün uygulandı.

Karvakrolün her 3 dozunda da deney süresince denek kaybı olmadı. Toksisite testi sonuçlarına göre ve literatürlerdeki bilgiler ışığında 40 mg/kg karvakrol dozunun bu çalışma için en uygun doz olduğuna karar verildi (Aristatile, Al-Numair, vd., 2009; Dagli Gul, Fadillioğlu, Karabulut, Yesilyurt, & Delibasi, 2013; Sivaranjani, Sivagami, & Nalini, 2016).

3.6. Deney Grupları

Çalışmamızda, postmenopozal hipertansiyon sonrasında uygulayacağımız tedavi edici karvakrol dozunu, toksisite çalışması yaparak 40 mg/kg olarak belirledik. Tedaviler ooverektomi ve renovasküler hipertansiyon modellerinin oluşturulmasından 3 hafta sonra başladı. Karvakrol tedavisi 7 hafta boyunca günde bir defa intragastrik olarak uygulanarak devam etti. Deney süresince haftada 2 defa olmak üzere, ilaç dozlarını tam olarak belirlemek amacıyla sıçanların ağırlıkları tartıldı ve kaydedildi.

Bu ağırlıklar üzerinden uygulamalar gerçekleştirildi. Deneysel dizayn için zaman çizelgesi Şekil 3.1.'de gösterilmektedir.

Sıçanlar aşağıdaki gibi 6 gruba ayrıldı:

Grup 1 (Kontrol Grubu, n=10): Sıçanlara anestezi altında laparotomi yapıldı ancak overler alınmadan ve sol renal artere klip takılmadan kesi yerleri kapatıldı. Cerrahiden 3 hafta sonra sıçanlara 7 hafta boyunca i.g. yoldan %5 DMSO verilmiştir.

Grup 2 (OVT, n=10): Sıçanlara anestezi altında bilateral overektomi yapıldı. Cerrahi sonrası 3 hafta beklenildi. Cerrahiden 3 hafta sonra sıçanlara 7 hafta boyunca i.g. yoldan %5 DMSO verilmiştir.

Grup 3 (RVH, n=10): Sıçanlarda Goldblatt 2B1K yöntemi ile renovasküler hipertansiyon modeli oluşturuldu. Bunun için sıçanların sol renal arterlerine gümüş klip (iç çap 0.25 mm) takıldı. Hipertansiyon gelişimi için akut periyod cerrahi işlemden 3 hafta sonrası olarak belirlendi. Cerrahiden 3 hafta sonra sıçanlara 7 hafta boyunca i.g. yoldan %5 DMSO verilmiştir.

Grup 4 (OVT+RVH, n=10): Sıçanlara bilateral overektomi yapıldıktan sonra aynı operasyonda 2B1K prosedürü uygulanarak renovasküler hipertansiyon modeli oluşturuldu. Hipertansiyon gelişimi için akut periyod cerrahi işlemden 3 hafta sonrası olarak belirlendi. Cerrahiden 3 hafta sonra sıçanlara 7 hafta boyunca i.g. yoldan %5 DMSO verilmiştir.

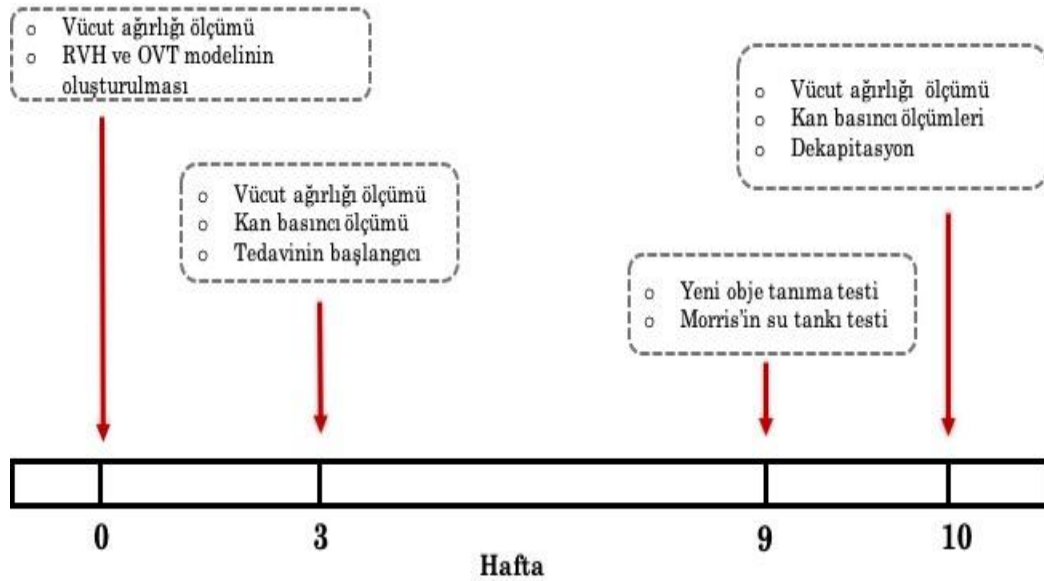
Grup 5 (OVT+RVH+Karvakrol, n=10): Sıçanlara bilateral overektomi yapıldıktan sonra aynı operasyonda 2B1K prosedürü uygulanarak renovasküler hipertansiyon modeli oluşturuldu. Hipertansiyon gelişimi için akut periyod cerrahi işlemden 3 hafta sonrası olarak belirlendi. Cerrahiden 3 hafta sonra sıçanlara 7 hafta boyunca i.g. yoldan %5 DMSO içerisinde 40 mg/kg dozda hazırlanan karvakrol tedavisi uygulanmıştır.

Grup 6 (OVT+RVH+Perindopril, n=10): Sıçanlara bilateral overektomi yapıldıktan sonra aynı operasyonda 2B1K prosedürü uygulanarak renovasküler hipertansiyon modeli oluşturuldu. Hipertansiyon gelişimi için akut periyod cerrahi işlemden 3 hafta sonrası olarak belirlendi. Cerrahiden 3 hafta sonra sıçanlara 7 hafta boyunca serum fizyolojik (SF) içerisinde 2 mg/kg dozda hazırlanan perindoprili. g. yoldan verilmiştir.

Tablo 3. 1: Deney Grupları

Gruplar	İlaç Uygulamaları ve Cerrahi İşlemler
Grup 1 (n= 10)	Kontrol
Grup 2 (n= 10)	OVT
Grup 3 (n= 10)	RVH
Grup 4 (n= 10)	RVH + OVT
Grup 5 (n= 10)	RVH + OVT + Karvakrol
Grup 6 (n= 10)	RVH + OVT + Perindopril

K: Kontrol; OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar; RVH: Renovasküler Hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar; OVT+RVH: Overektomi yapılmış ve Renovasküler Hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar; OVT+RVH+Karvakrol: Overektomi yapılmış, Renovasküler Hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar; OVT+RVH +Perindopril: Overektomi yapılmış, Renovasküler Hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.



Şekil 3. 1: Deneysel dizaynın şematik gösterimi

3.7. Overektomi Prosedürü

Hayvanlar tartılmış ve 100 mg/kg ketamin ile 1 mg/kg klorpromazinin intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonu ile anestezi altına alınmıştır. Abdominal bölgede merkezi 1 cm'lik bir deri insizyonu yapılarak ve bağ dokusu ayrılarak periton boşluğuna ulaşılmıştır. Ovaryumlar kan damarları ve duktuslar ile birlikte 3/0 ipek ipeleligatüre edilip ligatürün üst kısmından kesilerek çıkartılmıştır. Ardından uterus tekrar eski yerine yerleştirildikten sonra kesi yeri sütür ile kapatılmıştır (Idris, 2012).



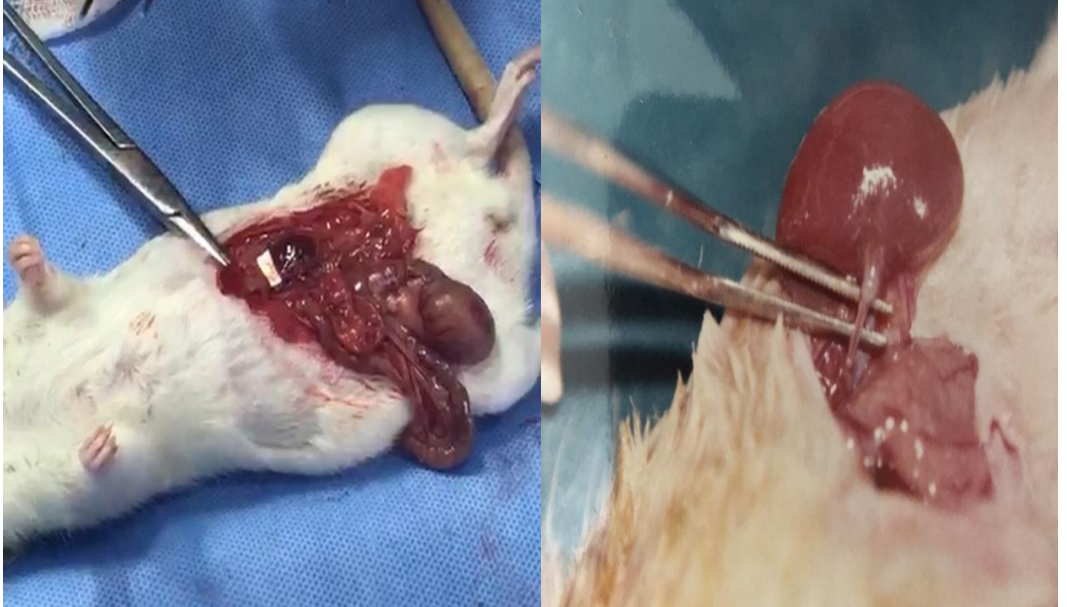
Resim 3. 1: Overektomi prosedürü

3.8. Renovasküler Hipertansiyon Prosedürü

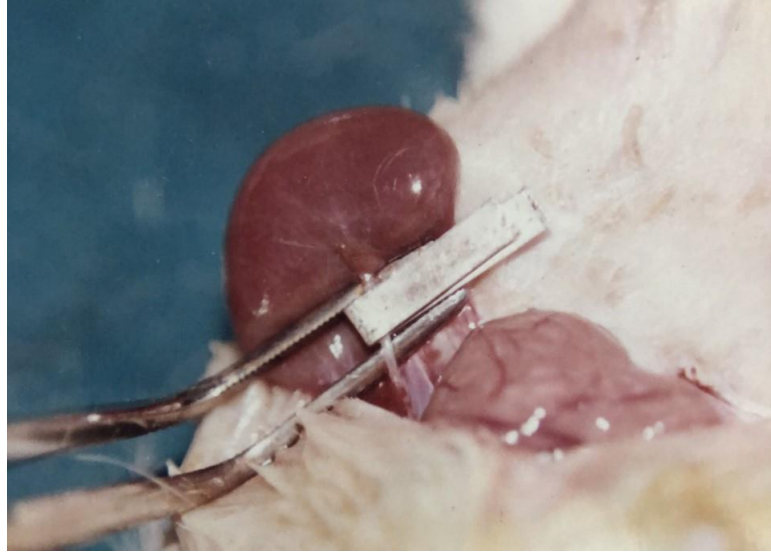
Ağırlıkları ölçülmüş olan hayvanlar 100 mg/kg ketamin ile 1 mg/kg klorpromazinin i.p. yoldan enjeksiyonu ile anestezi altına alınmıştır. Abdominal insizyonun ardından sol böbrek arteri izole edildikten sonra 3 mm uzunluğunda 1mm genişliğinde U şekilli gümüş klip böbrek arteri üzerine geçirilerek arterin sıkıştırılması sağlandı. Sağ artere dokunulmadı. Sol böbreğe giden kan akımının yaklaşık %80-85 oranında azaltılması sağlanarak Goldblatt 2B1K RVH modeli oluşturuldu. Cerrahiden sonra gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi adına 25 mg/kg sefazolin intramuskuler (i.m.) yoldan 3 gün boyunca uygulandı. Hipertansiyon gelişimi için akut periyod cerrahi işlemden 3 hafta sonrası olarak belirlendi (Segawa vd., 2019).



Resim 3. 2: Goldblatt 2B1K modeli oluştururken abdominal insizyon ve sol renal arter



Resim 3. 3: Goldblatt 2B1K modeli oluştururken sol renal artere klip takılması



Resim 3. 4: Goldblatt 2B1K modeli oluştururken sol renal artere klip takılması

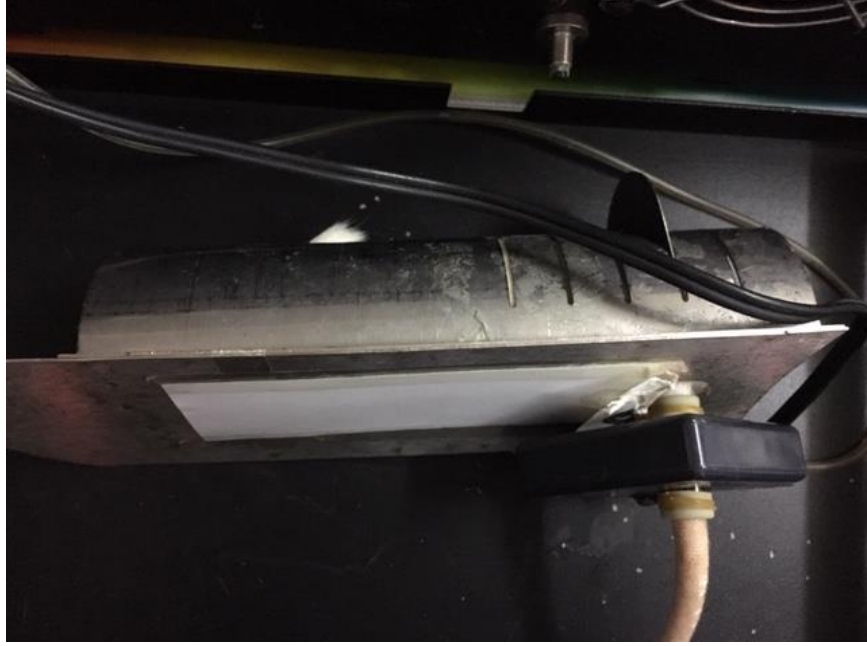
3.9. "Tail-cuff" (Kuyruk-manşon) Metodu ile Kan Basıncı Ölçümü

Tail-cuff metodu çok sık ve genellikle sıçanlarda kullanılan indirekt (noninvaziv) kan basıncı ölçüm ve takip yöntemidir. Bu yöntemde deneklerin sistolik kan basınçları kuyruğa yerleştirilmiş olan manşonun şişirilmesi ve boşalması sırasında kan akımında meydana gelen değişikliğin olduğu andaki manşon basıncının ölçülmesi ile belirlenir. Bu metotta ölçümler sıçan kuyruğundaki kaudal arterin pulsatil kan akışının izlenmesi esasına dayanmaktadır (Kubota vd., 2006).

Kan basıncı ölçümleri yapılmadan önceki 2-3 günlük sürede 3'er defa olmak üzere tüm sıçanlar alıştırma kafesine sırası ile alınmış ve yaklaşık 30 dk bekletilmiştir. Bu süre zarfında kuyruklarına yerleştirilmiş olan manşon şişirilmiştir. Böylece sıçanların cihaza alışmaları ve stres faktörünün en aza indirilmesi hedeflenmiş ve davranış çalışmalarında analizlerin daha sağlıklı bir şekilde yapılması sağlanmıştır.

Operasyondan sonraki 3. haftanın sonunda sıçanlarda Goldblatt 2B1K hipertansiyon modelinin başarılı bir şekilde oluşturulduğunu doğrulamak ve 7 haftalık tedavi sonrası kan basınçlarının değerlendirilmesi amacıyla tüm deneklerde Tail-cuff metodu ile kan basıncı ölçümleri yapılmıştır.

Deney sırasında sıçanlar alıştırma kafesinde 15 dk bekletildikten sonra her sıçandan 10 defa ölçüm alınmış ve en yüksek ile en düşük değerler çıkarıldıktan sonra geriye kalan 8 ölçümün ortalaması alınmıştır.



Resim 3. 5: Tail-cuff metodu ile kan basıncı ölçümü

3.10. Kognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Sıçanlara, öğrenme ve kısa süreli görsel belleği değerlendirmek için “Yeni Objeye Tanıma Testi” ve öğrenme ve uzun süreli hafızayı değerlendirmek için ise "Morris'in Su Tankı Testi" yapıldı. Davranış testleri süresince tedaviye devam edildi.

3.10.1. Yeni objeye tanıma testi

Yeni objeye tanıma testi, deneklerde öğrenme ve kısa süreli görsel belleği çeşitli yönleriyle inceleyebilmek için yaygın olarak kullanılan bir davranış testidir.

Deney, 31 x 24 x 45,5 cm siyah pleksiglastan yapılmış bir düzenekte yarı karanlık ortamda gerçekleştirilmiştir. Bir hayvanın testi tamamlandıktan sonra diğer hayvanı teste almadan önce düzenek ve objeler etanol ile silinerek temizlenmiştir. Yeni objeye tanıma testi bir gün alıştırma ve bir gün test olmak üzere iki günlük bir süreçten oluşmaktadır:

Birinci gün (Alıştırma fazı): Aynı kafesteki tüm hayvanlar (n=5) grup halinde pleksiglast düzeneye konulmuş ve 60 dakika boyunca ortamda hiçbir obje olmaksızın test düzeneğine alışmaları sağlanmıştır. Bu süreç tüm hayvanlar için tekrarlanmıştır.

İkinci gün (Test fazı): Test, 60 dakika ara ile birbirinden ayrılmış iki adet 3 dakikalık periyottan oluşmaktadır. Birinci 3 dakikalık periyot tanıma evresidir ve bu periyotta birbiri ile aynı iki obje (A +A) test düzeneğine yerleştirilmiş ve 3 dakikalık süreçte deney hayvanının düzenekte serbestçe gezinerek bu objeleri tanınması sağlanmıştır. 3 dakikalık süre dolduğunda hayvan düzenekten alınmıştır (T1). 60 dakikalık aradan sonra hayvanın T1’de görmüş olduğu objelerden bir tanesi değiştirilmiş (A+B) ve tekrar aynı düzeneğe alınarak 3 dakika boyunca hayvanın düzenekte her iki obje ile de serbestçe vakit geçirmesi sağlanmıştır (T2).

Her iki periyot da (T1 ve T2) bilgisayar destekli kamera ile kayıt altına alınmış ve hayvanların T2 de her iki objeye karşı ilgileri de skorlanmıştır.

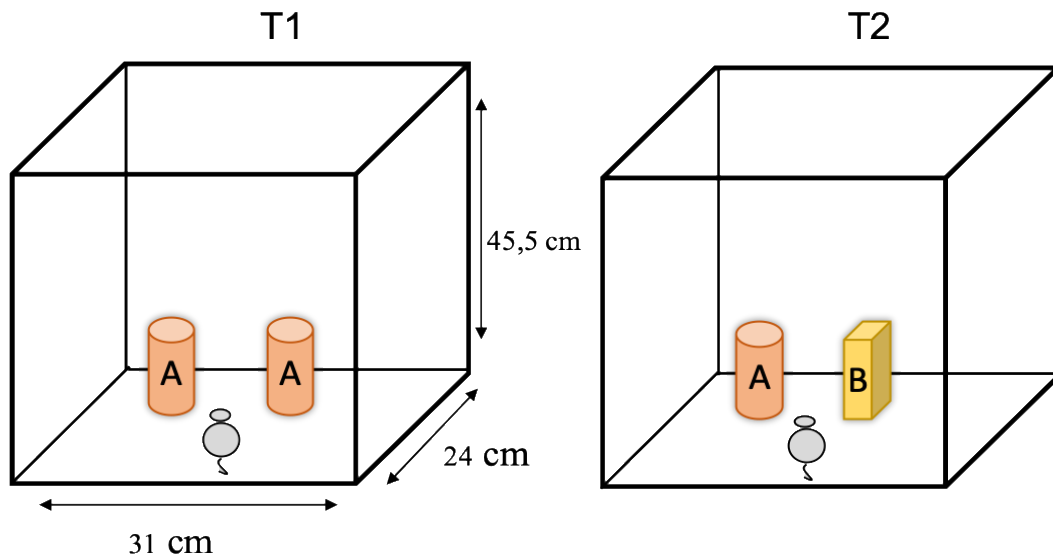
Değerlendirme: Sıçanların yeni ve eski objeleri keşfetmek için ne kadar süre harcadıkları saniye cinsinden kaydedildi ve skorlaması yapıldı. Hayvanın yeni objeye karşı ilgisinin eski objeye karşı ilgisine oranı bu hayvanın öğrenme ve bellek fonksiyonunun bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir (Rajagopal, W Massey, Huang, Oyamada, & Y Meltzer, 2014).

Fark Skoru hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılmıştır:

A: Yeni obje ile geçirilen zaman

B: Eski obje ile geçirilen zaman

Fark Skoru: $(A - B) / (A+B)$



Şekil 3. 2: Yeni obje tanıma testi



Resim 3. 6: Yeni obje tanıma testi T1



Resim 3. 7: Yeni obje tanıma testi T2

3.10.2. Morris'in su tankı testi

Morris'in su tankı testi öğrenme, dikkat, kısa süreli bellek ve uzun süreli belleği değerlendirmek için kullanılan bir davranış testi modelidir.

Morris'in su tankı testinde kullandığımız su havuzu paslanmaz çelik dairesel bir tanktan (çapı 160 cm, yüksekliği 35 cm) oluşmaktadır. Tank 4 sabit noktadan 4 kadrana bölünecek şekilde bölünmüştür. Bu havuz içerisinde havuzla aynı renkte (görüntüyle ilgili herhangi bir yanlış pozitif sonucu elimine etmek için) silindirik bir kaçış platformu yerleştirilmiştir. Bu platform çalışma boyunca havuzun sabit bir kadranda ve su yüzeyinin 1,5 cm altında tutulmuştur. Sıçanlar yüzleri duvara bakar bir halde kaçış alanı bulunmayan bir kadranın kenarında bir başlangıç

noktasına yavaşça bırakılmıştır. Eğer sıçan 75 saniye içerisinde kaçış platformunu bulmayı başaramazsa yavaşça platforma yönlendirilmiş ve 20 saniye boyunca üzerinde kalmasına izin verilmiştir.

Hayvanlara 4 ardışık gün boyunca yaklaşık 10'ar dakika ayırarak 4 deneme yapılmıştır ve bu süre zarfında üç parametre değerlendirilmiştir: platforma ulaşmak için geçen süre, yüzme mesafesi ve yüzme hızı. 5. gün, önceki denemeden 24 saat sonra, kaçış platformu çıkarılmış ve hayvanlar çalışmayı sonlandırmadan önce 60 saniye boyunca serbest bir şekilde yüzmeye bırakılarak prob test çalışmaları yapılmıştır. Bu prob çalışmasında hayvanın hedef kadrana ulaşma süresi ve hedef kadranda geçirdiği süre hesaplanmıştır. Bu test uzaysal öğrenme ve hafızanın bir ölçüsü olarak kabul edilmiştir. Datalar video kamera ile kaydedilmiştir (Schoenfeld, Schiffelholz, Beyer, Leplow, & Foreman, 2017).



Resim 3. 8: Morris'in su tankı testi

3.11. Doku Örneklerinde Yapılan Çalışmalar

Davranış deneylerinin tamamlandığı gün hayvanlar dekapite edildi. Biyokimyasal analizler için sıçanların sırasıyla kan ve beyin doku numuneleri alındı. Kan örnekleri tüplere toplandıktan sonra santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum numuneleri eppendorflara konuldu ve -20 C°'ye kaldırıldı. Sıçanların beyinleri hızla buz üzerine çıkarıldı. Her bir sıçanın prefrontal korteks ve hipokampus doku örnekleri ayrı eppendorflara alınarak -20 C°'ye kaldırıldı.

Histopatolojik analizler için sıçanların kalp ve aort dokuları hızla çıkarılıp SF ile yıkandı ve dokular kurulandı. Kalp numuneleri tartıldı ve not edildi. Her bir deney grubuna ait kalp dokuları bir tüpe aort dokuları ise başka bir tüpe toplanarak %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi ve -20 C°'ye kaldırıldı.

3.11.1. Dokuların homojenizasyonu (parçalama)

Homojenizasyon işlemi dokunun belli bir yüzdede hazırlandığı çözeltisinin teste uygun hale getirilmesi için uygulanan bir prosedürdür. Dokularda hücre içerisinde bulunan proteinlerin analiz edilebilmesi için önce hücre dışına, bir sıvı içerisinde çıkarılmaları gerekir. Bu sıvı genellikle proteinlerin fizyolojik özelliklerini koruyabilecekleri bir tampondur.

Çalışmamızda ELISA analizinde kullanılmak üzere öncelikle serebral doku numunelerinin homojenizasyonu gerçekleştirildi. Prefrontal korteks ve hipokampus doku örnekleri -20 C°'den çıkarıldı ve buz içine yerleştirildi. Örnekler eppendorflardan sırasıyla çıkarılarak tartıldı ve tüplere koyuldu. Her bir tüpe Ağırlık x 10 formülü kullanılarak fosfat tamponlu tuz (PBS) eklendi ve tüpler buza gömüldü. Böylece % 10'luk homojenizat hazırlanmış oldu. İki farklı homojenizatör kullanıldı. İlk olarak her bir tüp buzun içinde olacak şekilde bıçaklı homojenizatöre (IKA Ultra - Turrax T25) yerleştirildi ve 40 sn karıştırılarak örneklerin makro düzeyde parçalanması sağlandı. Daha sonra tüpler yine buz içerisinde Ultrasonik Homojenizatör (Bandelin Sonopuls)'de 2 defa 20 sn süre ile işleme tabi tutuldu ve hücre zarlarının parçalanması sağlandı. Tüpler 15 dk santrifüj edilerek protein dışı maddeler uzaklaştırıldı. Son olarak örneklere ait süpernatantlar isimleri yazılı eppendorflara alındı.

3.11.2. Biyokimyasal analiz

Sıçanlardan elde edilen serum ve serebral doku örneklerinde ELISA yöntemi kullanılarak biyokimyasal analizler yapıldı.

Serumda;

-Östrojen, TNF- α , IL-1 β ve IL-10 miktar tayini yapıldı.

Dokularda ise;

-Hipokampusta: Na⁺/K⁺-ATPaz, NEP, A β 1-42, AChE, OPN ve ChAT,

-Prefrontal kortekste: Na⁺/K⁺-ATPaz, NEP, A β 1-42, AchE, OPN ve ChAT miktarlarına bakıldı.

3.11.2.1. Serumda ve dokularda ELISA analizi yapılışı

ELISA (Enzim-Linked ImmunoSorbent Assay / Enzim-Bağlı İmmunosorbent Tahlil) biyokimyasal-immünolojik bir yöntemdir. Antijen-antikor ilişkisini, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırmak temeline dayanan kantitatif (miktar) ölçüm yöntemidir. Antijene karşı antikor ya da antikora karşı antijen aramak mümkündür.

Çalışmamızda serum ve doku örneklerinin analizleri için sıçan spesifik ELISA ticari kitleri kullanılarak, manuel olarak nonkompetatif ELISA (Sandwich ELISA) yöntemi kullanılmıştır. Bu tekniğin avantajı, antijenin kullanılmadan önce saflaştırılmasına gerek olmamasıdır ve sandwich ELISA diğerlerine kıyasla oldukça spesifiktir.

Sandwich ELISA yönteminde antikorlar (yakalama antikor) mikrotitre kabının kuyucuklarının katı fazına immobilize edilir. Antijeni içeren örnek daha sonra ilave edilir ve antijen-antikor kompleksinin oluşması beklenir. Bağlanmamış proteinler yıkama basamakları ile uzaklaştırılır. Enzim işaretli ikinci bir antikor (deteksiyon antikor), yakalama antikoruna bağlanmış antijene farklı bir epitopundan bağlanır. Ortama enzime ait substrat eklenir. Substrat deteksiyon antikoruna bağlı enzimle reaksiyona girerek renk değişimine neden olur. Oluşan renk değişimi antijenin varlığına işaret eder. Bu renk değişimi de spektrofotometre ile ölçülür.

-Amiloid beta 1-42 peptid tayini (YLA0372RA Rat Amyloid Beta peptide 1-42 ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co. China),

-Asetilkolinesteraz tayini (YLA0200RA Rat Acetylcholinesterase ELISA Kit,

Shanghai YL Biotech Co. China),

-Tümör nekrozis faktör alfa tayini (YLA0118RA Rat Tumor necrosis factor α ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co. China),

-Osteopontin tayini (YLA0510RA Rat Osteopontin ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co. China),

-Kolin asetiltransferaz tayini (YLA0715RA Rat Choline acetyltransferase ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co. China),

-İnterlökin 1 beta tayini (YLA0030RA Rat Interleukin 1 β ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co. China),

-Östrojen tayini (YLA0354RA Rat estrogen ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co. China),

-İnterlökin 10 tayini (YLA0335RA Rat Interleukin 10 ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co. China),

-Neprilisin tayini (YLA0292RA Rat Neprilysin ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co. China),

-Sodyum potasyum ATPaz tayini (YLA1513RA Rat Na⁺/K⁺-ATPase ELISA Kit, Shanghai YL Biotech Co. China), ticari kitleri kullanılarak yapıldı.

Kitte olmayan materyaller:

inkübatör, mikropate okuyucu, hassas pipetler, eppendorf tüpler, pipet uçları, distile su, deiyonize su absorban kağıt ve konteynır.

Kitte olan materyaller:

1. Standart solüsyon (0,5ml) 240 U/L
2. Kaplanmış ELISA plakası (12 küvet*8 tüp)
3. Standart dilüsyon (3ml)
4. Streptavidin-HRP (horseradish peroksidaz) (6ml) (biyotine bağlanan protein)
5. Durdurma solüsyonu (6ml)
6. Kromojen solüsyon A (6ml) (renk verici madde)
7. Kromojen solüsyon B (6ml)(renk verici madde)
8. Konsantre yıkama solüsyonu (30 \times) (20ml)
9. Anti-AST antikör (biyotin etiketli) (1ml)
10. Mühürlü membran plaka (2 adet)

Buzdolabında saklanmış olan kitler oda sıcaklığına ulaşması için 10-20 dk bekletildi. Kitlere örnekler eklenirken her örnek için ayrı enjektör kullanıldı. Pipet uçları ve mühürlü membran tek kullanımlık olacak şekilde kullanıldı.

3.11.2.1.1. İlk basamak: Standart solüsyonların ve reaktiflerin hazırlanması

Elimizde ünitesi 240 U/L olan 0,5 ml (500 µl) standart solusyonumuz var. 3 ml (3000µl) de standart dilüsyonumuz var. Standartlar Tablo 3.2.'de belirtildiği şekilde seyreltildi.

Tablo 3. 2: Elisa kitinde standart dilüsyonu

Standart	S5	S4	S3	S2	S1
240U/L	120U/L	60U/L	30U/L	15U/L	7,5U/L
500 µl	120µlstandart	120 µl S5	120 µl S4	120 µl S3	120 µlS2
	+	+	+	+	+
	120 µl standart	120 µl standart	120 µl	120 µl	120 µl
	diluent	diluent	standart	standart	standart
			diluent	diluent	diluent

Standartlar hazırlandı. Reaktifler kit içerisinde hazır durumdaydı. Kromojen solüsyon A toplam 6ml (6000 µl), kromojen solüsyon B ise toplam 6ml (6000 µl) mevcuttur.

3.11.2.1.2. İkinci basamak: Örneklerin hazırlanması

Homojenizasyon işlemi sonrası doku numunelerine ait süpernatantlar eppendorflara alınarak -20 C°'ye kaldırılmış ve ELISA analizi için hazırlanmıştı. Serum ve doku örnekleri -20 C°'den çıkarılarak 10-20 dk oda sıcaklığında bekletildi ve 3000 rpm'de santrifüj edilerek süpernatantı toplandı. Bu işlemin prosedür gereği tekrar yapılmasının nedeni daha sağlıklı sonuçlar elde etmektir. Standartlar ve örnekler Tablo 3.3.'te belirtildiği şekilde kuyulara mikropipet yardımıyla dolduruldu. Kör ve standartlar için ikişer kuyu ayrıldı. Kör kuyu olarak ilk iki kuyu seçildi ve standartlar 1C'den başlanacak şekilde sırayla ikişer kuyuya koyuldu. E2-H2 arası dört kutucuğa kontroller koyuldu. Örnekler 3A'dan başlanacak şekilde birer kuyulara koyuldu.

Tablo 3. 3: Standart ve örneklerin kuyulara konulması

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Kör	S4	RVH1	"	R+O1	"	OVT1	"	KAR1	"	PER1	"
B	Kör	S4	RVH2	"	R+O2	"	OVT2	"	KAR2	"	PER2	"
C	S1	S5	"	"	...	"	...	"	...	"	...	"
D	S1	S5	"	"		"		"		"		"
E	S2	K1	"	"		"		"		"		"
F	S2	K2	"	"		"		"		"		"
G	S3	K3										
H	S3	K4										

3.11.2.1.3. Üçüncü basamak: Örnek, antikor ve streptavidin konulması

İlk inkübasyon öncesinde kör kuyulara hiç birşey konulmazken standart kuyularına 50 µl standart + 50 µl streptavidin konuldu. Örnek kuyularına ise 40 µl örnek + 10 µl antikor + 50 µl streptavidin konuldu ve 37⁰C'de 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon öncesinde hafifçe çalkalandı ve ardından inkübatöre konuldu. Yani her kuyuya toplamda 100 µl içerik konulmuş oldu.

3.11.2.1.4. Dördüncü basamak: Yıkama

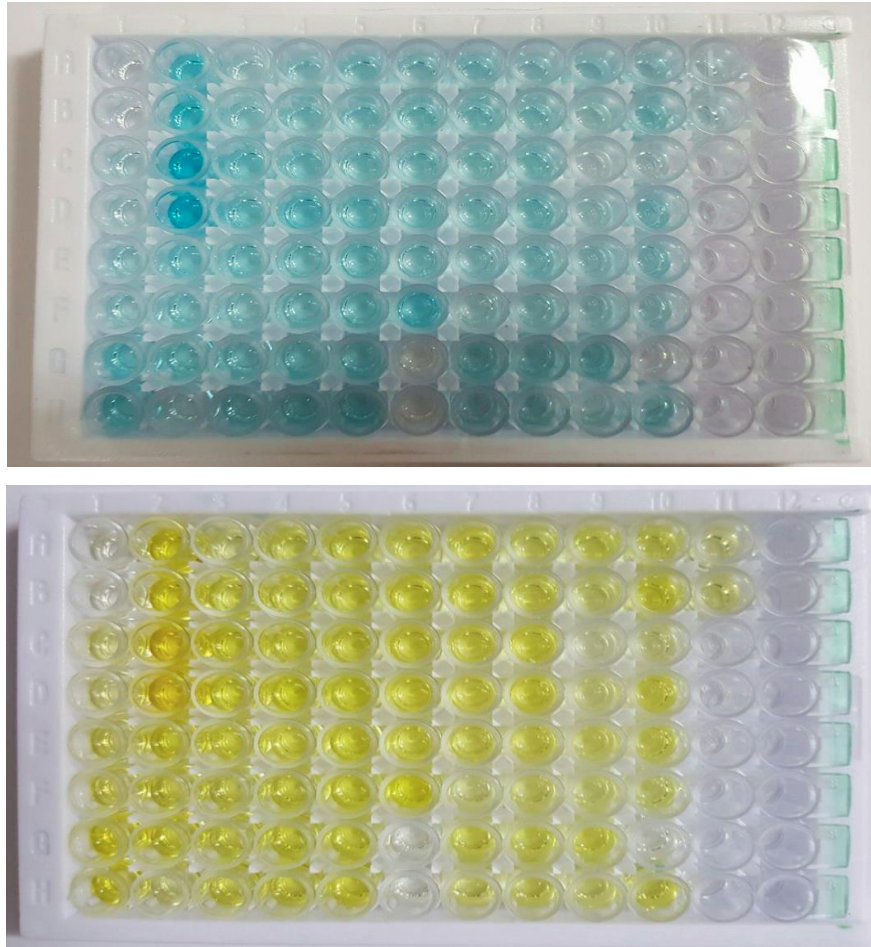
Kit içerisinde 20 ml olarak bulunan konsantre yıkama solüsyonu, üzerine 580 ml distile su eklenerek 30 kat seyreltildi. İnkübasyon sonrasında her kuyucuğa 0,35 ml yıkama solüsyonu koyuldu ve 1-2 dakika beklenerek iyice emilmesi sağlandı. Sonrasında küveti silkeleyerek yıkama solüsyonu döküldü ve ters çevirerek havlu kağıda solüsyon boşaltıldı. Yıkama işlemi 5 kere tekrar edildi.

3.11.2.1.5. Beşinci basamak: Kromojenlerin (renklendirici) eklenmesi

Yıkama yapıldıktan sonra kör ve standartlar da dahil olmak üzere her kuyucuğa önce 50 µl kromojen solüsyon A, sonra ışıktan korunması gereken 50 µl kromojen solüsyon B karanlık ortamda koyuldu. Karışması için nazikçe çalkalandı ve 10 dk 37⁰C'de inkübe edildi. Kuyucuklarda meydana gelen mavi renk antikor-antijen birleşmesini ifade etmektedir.

3.11.2.1.6. *Altıncı basamak: Durdurma solüsyonu eklenmesi*

Totalde elimizde 60 ml durdurma solüsyonu mevcut. 10 dk'lık inkübasyon sonrasında her bir kuyuya 50 µl durdurma solüsyonu eklendi ve böylece reaksiyon durduruldu. Bu sırada kuyularda mavi renkten sarı renge bir değişim gözlemlendi (Resim 3.9.). Durdurma solüsyonu koyulduktan sonra 10 dakika içerisinde ölçüm yapılması gerektiği için hemen ELISA reader'a (Epoch Biotek®) alındı.



Resim 3.9: Durdurma solüsyonu eklenmesi sırasında meydana gelen renk değişimi

3.11.2.1.7. *Yedinci basamak: Ölçüm*

450 nm'de ELISA Reader yardımıyla ölçüm yapıldı. Absorbansların elde edilmesinin ardından absorbans-konsantrasyon grafiği çizildi. Çizilen grafiğe göre madde miktarları belirlenmiş oldu. Tüm prosedürün kısa bir özeti tablo 3.4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. 4: Elisa prosedürü

Serum	Kör	Standart	Örnek
Streptavidin HRP	--	50 µl	50µl
Standart	--	50µl	--
Plazma/serum	--	--	40 µl
AST antikor	--	--	10 µl
Hafif çalkalama + 37 ⁰ C de 60 dakika inkübasyon + Dikkatle boşaltma			
Yıkama solüsyonunu distile su ile 30 kat seyreltme	5 kez yıka (her yıkamada 30 sn bekleme, her yıkama arası 1-2 dk bekleme, 300 µl yıkama solüsyonuyla yıkama)		
Kromajen A ve B	50 µl	50 µl	50 µl
Hafif çalkalama + 37 ⁰ C de 10 dakika inkübasyon			
Durdurma solüsyonu	50 µl	50 µl	50 µl
450 nm'de 10 dakika içinde okuma			

3.11.3. Dokuların incelenmesi ve histolojik yöntemler

Formalin fikse kalp ve aort dokularında postmenopozal hipertansiyon ve renovasküler hipertansiyon modellerinin ve karvakrol tedavisinin etkilerini araştırmak amacıyla;

Işık mikroskopik incelemeler için kalp ve aort doku örnekleri %10 nötral tamponlu formol içerisinde fikse edildi, artan alkol serilerinde dehidrate edildi, tolüende şeffaflandırıldı ve parafine gömüldü. Mikrotom ile alınan doku kesitleri (5 µm kalınlığında) hematoxilen ve eosin (H&E) ile boyanarak Olympus BX51(Tokyo, Japonya) ışık mikroskobu ile incelendi. Histolojik değerlendirmeler yapılan kesitlerden fotoğraflar alındı.

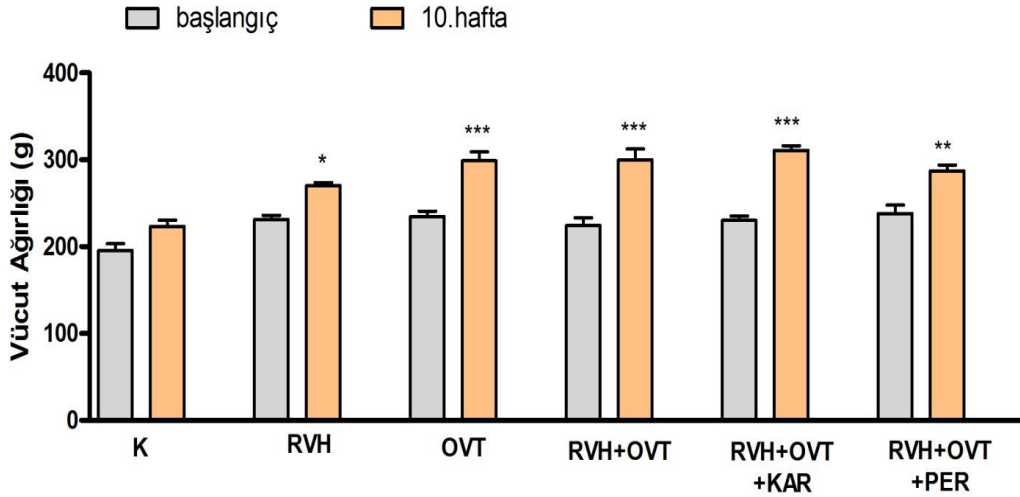
3.12. İstatistik Analizleri

İstatistiksel analiz Graphpad Prism 6.0 (Graphpad Yazılım, San Diego, Ca, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm veriler ortalama ± standart hata (SEM) olarak ifade edildi. Davranış testlerinin skorlaması Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Biyokimyasal veri grupları Tukey çoklu karşılaştırma testleri ardından varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılmış olup, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Vücut Ağırlığı Ölçümleri

Deneyin başlangıç gününe göre 10 hafta sonra grupların kendi içindeki vücut ağırlıkları incelendiğinde, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş (RVH) grupta başlangıca göre ($p<0.05$), overektomi yapılmış (OVT) grupta, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH + OVT) grupta ve renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Karvakrol) grupta başlangıca göre ($p<0.001$) ve renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış (RVH + OVT+ Perindopril) grupta ise başlangıca göre ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.1.).



Şekil 4. 1: Tüm gruplarda sıçanların vücut ağırlıklarının değerlendirilmesi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.

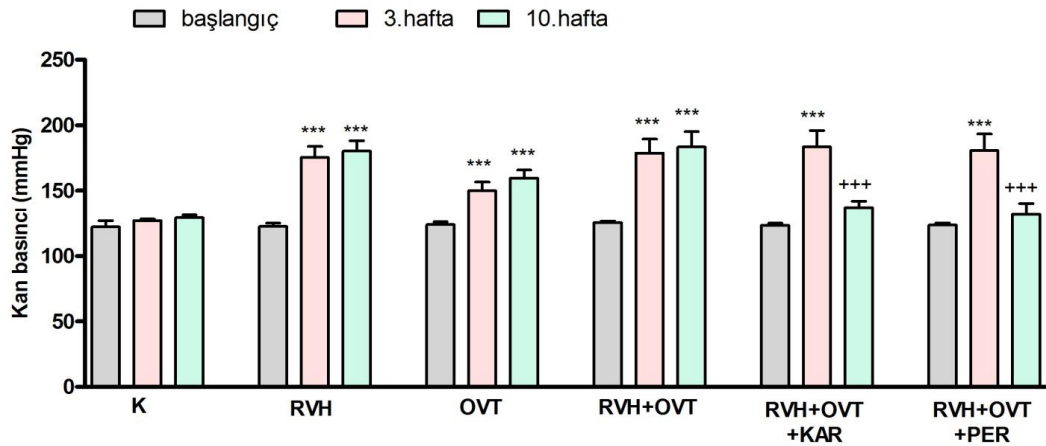
İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ deney başlangıcına göre karşılaştırmalar)

4.2. Sistolik Kan Basıncı Ölçümleri

Grupların kendi içindeki sistolik kan basıncı değerlerine bakıldığında modeller oluşturulduktan 3 hafta sonra, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş (RVH) grupta, overektomi yapılmış (OVT) grupta ve renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH + OVT) gruplarda, başlangıca göre ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur.

Modeller oluşturulduktan 10 hafta sonra renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş (RVH) grupta, overektomi yapılmış (OVT) grupta ve renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH + OVT) grupta sıçanların sistolik kan basıncı değerlerine bakıldığında, başlangıca göre ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Perindopril) grupta ve renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Karvakrol) grupta sıçanların sistolik kan basıncı değerlerine bakıldığında ise, 7 haftalık tedavi sonrası 3. haftaya göre ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.2.).



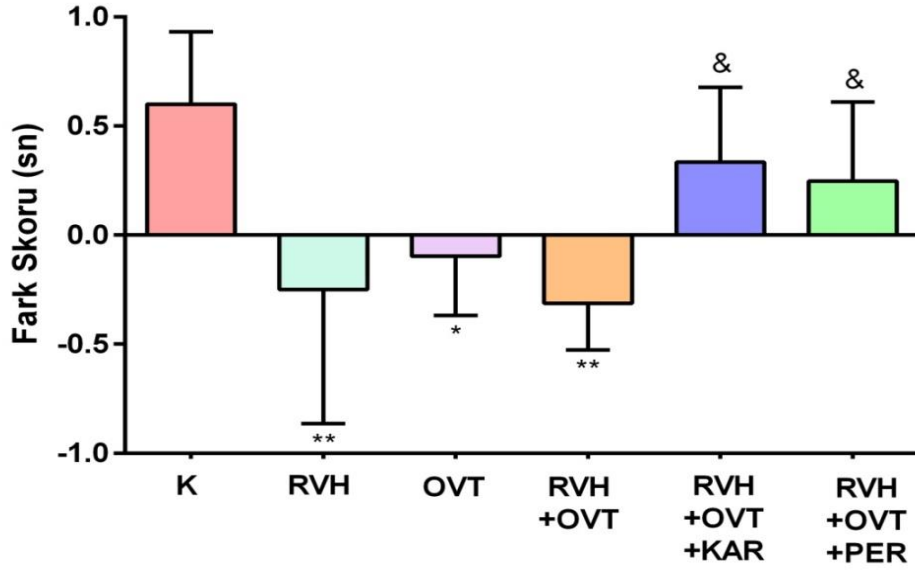
Şekil 4. 2: Tüm gruplarda sıçanların sistolik kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (***) $p<0.001$ deney başlangıcına göre; (+++) $p<0.001$ 3. haftaya göre karşılaştırmalar)

4.3. Yeni Obje Tanıma Testi Sonuçları

Yeni obje tanıma testinin sonuçları incelendiğinde, renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş (RVH) grup ile renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH + OVT) gruptaki hayvanların obje tanıma testindeki performanslarında kontrol grubuna göre ($p<0.01$) ve overektomi yapılmış (OVT) gruptaki hayvanların performanslarında ise kontrol grubuna göre ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir.

Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Perindopril) gruptaki hayvanlar ile Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Karvakrol) gruptaki hayvanların obje tanıma testindeki performanslarına bakıldığında ise, RVH + OVT grubuna göre ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (Şekil 4.3.).



Şekil 4. 3: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanlarda yeni obje tanıma testi performanslarına etkisi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.

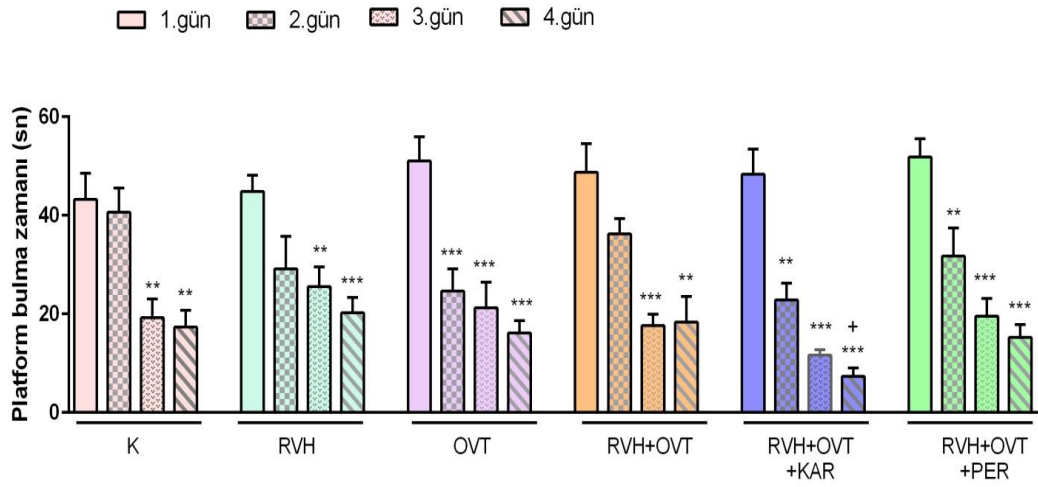
İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ kontrol grubuna göre; & $p < 0.05$ RVH+OVT grubuna göre karşılaştırmalar)

4.4. Morris'in Su Tankı Testi Sonuçları

Morris'in su tankı testi öğrenme fazında her grup kendi 1. günü performansları ile karşılaştırıldığında; kontrol grubu 3. ve 4. günlerinde ($p < 0.01$); renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş (RVH) grup 3. gününde ($p < 0.01$), 4. gününde ($p < 0.001$); overektomi yapılmış (OVT) grup 2.,3. ve 4. günlerinde ($p < 0.001$); renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH + OVT) grup 3. gününde ($p < 0.001$), 4. gününde ($p < 0.01$); renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Karvakrol) grup 2. gününde ($p < 0.01$), 3. ve 4. günlerinde ($p < 0.001$); renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril

tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Perindopril) grup 2. gününde ($p<0.01$), 3. ve 4. günlerinde ($p<0.001$) performanslarında anlamlı derecede bir artış göstermiştir.

Morris'in su tankı testi öğrenme fazında, renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Karvakrol) gruptaki deneklerin 4. günündeki performansları kontrol grubunun 4. günü ile karşılaştırıldığında ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (Şekil 4.4.).



Şekil 4. 4: Tüm gruplarda Morris'in su tankı testi öğrenme fazı performanslarının değerlendirilmesi.

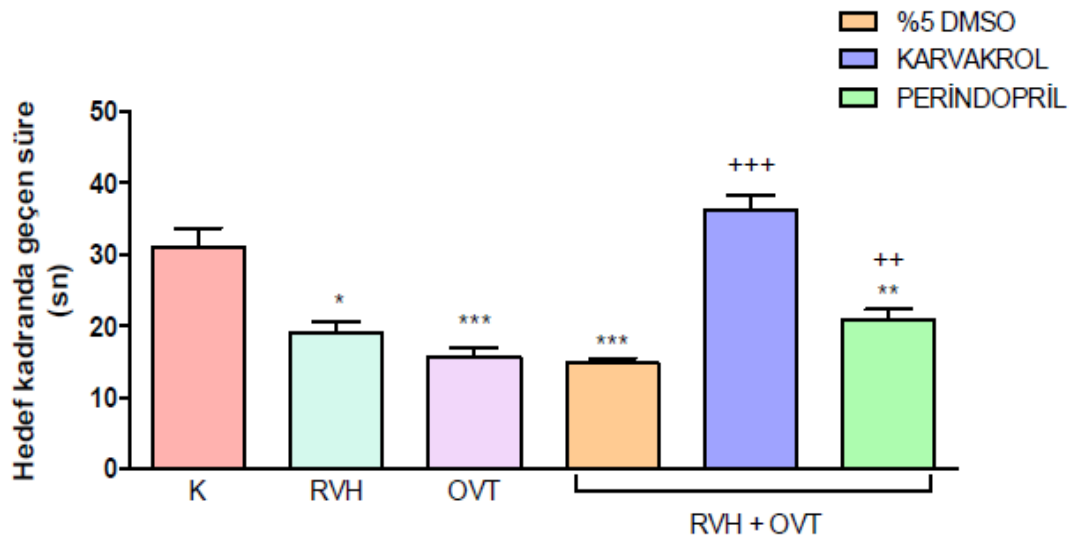
K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.

İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. (** $p<0.01$, *** $p<0.001$ her grubun kendi 1. gününe göre; + $p<0.05$ kontrol grubunun 4. gününe göre karşılaştırmalar)

Morris'in su tankı testi sonuçları değerlendirildiğinde, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş (RVH) grubun ($p<0.05$), overektomi yapılmış (OVT) grubun ($p<0.001$), renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH+OVT) grubun ($p<0.001$) ve renovasküler hipertansiyon

modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Perindopril) grubun ($p<0.01$) performansları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Karvakrol) grubun ($p<0.001$) ve renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Perindopril) grubun ($p<0.01$) performanslarına bakıldığında ise RVH+OVT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmüştür (Şekil 4.5.). Bu artış Karvakrol grubunda Perindopril grubundan daha fazladır.

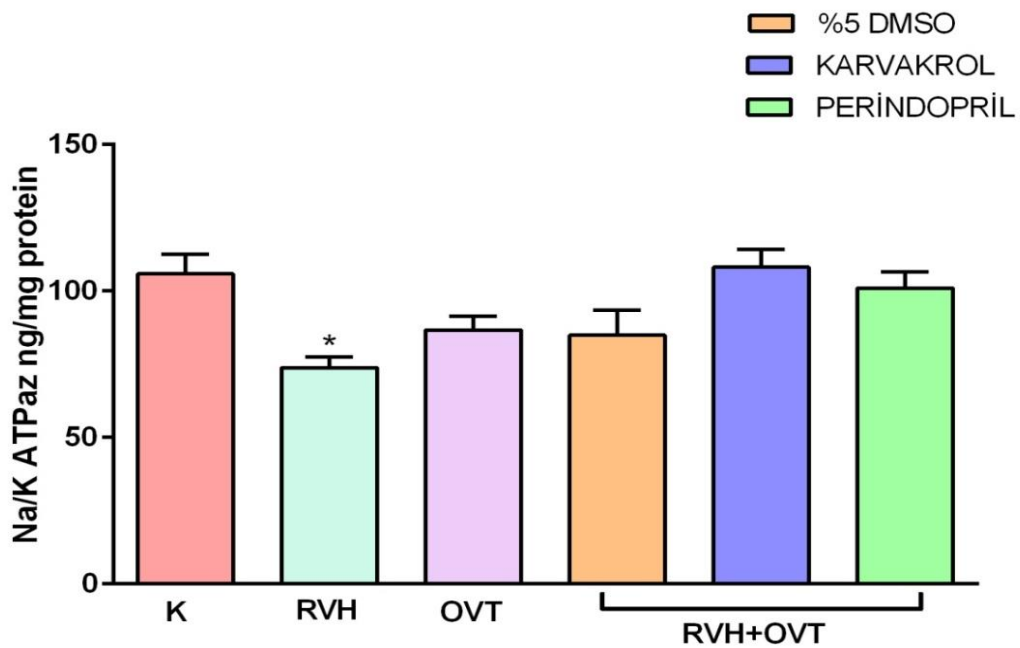


Şekil 4. 5: Tüm grupların Morris'in su tankı testi performanslarının değerlendirilmesi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ kontrol grubuna göre; ++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$ RVH+OVT grubuna göre karşılaştırmalar)

4.5. Hipokampus Na^+/K^+ -ATPaz Düzeyleri

Hipokampus dokusunda Na^+/K^+ -ATPaz düzeylerine bakıldığında, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş (RVH) grupta kontrol grubuna göre ($p<0.05$) istatistiksel olarak bir azalma olduğu bulunmuştur (Şekil 4.6.). Karvakrol grubu kontrol grubuyla hemen hemen aynı değerlere yükselmiştir. Karvakrol grubunda RVH+OVT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da önemli bir artış görülmektedir.



Şekil 4. 6: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki Na^+/K^+ -ATPaz düzeylerine etkisi.

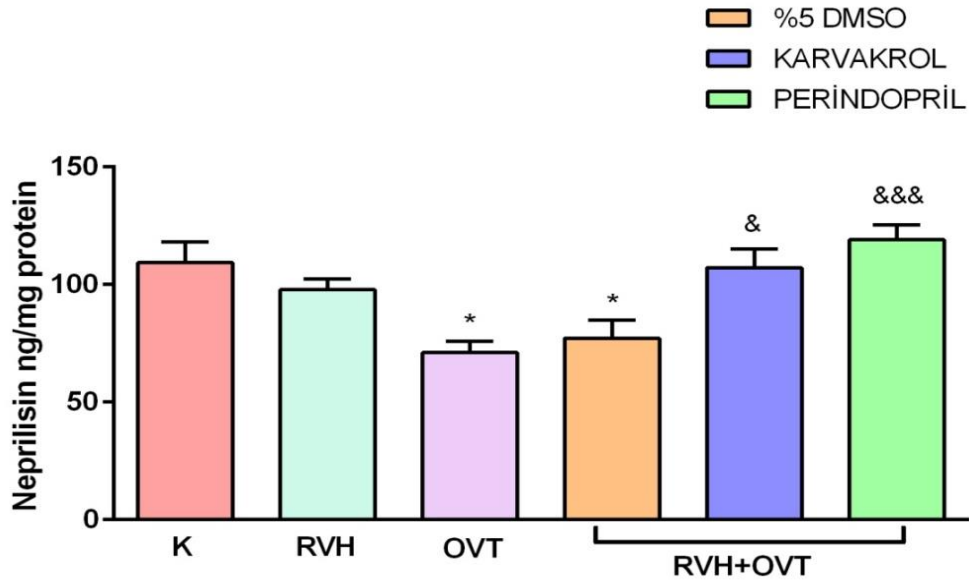
K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (* $p<0.05$ kontrol grubuna göre karşılaştırma)

4.6. Hipokampus Neprilisin Düzeyleri

Hipokampus dokusunda NEP düzeylerine bakıldığında, overektomi yapılmış (OVT) grup ile renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH+OVT) grupta, kontrol grubuna göre ($p<0.05$) anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Karvakrol) grupta NEP düzeylerine bakıldığında, RVH+OVT grubuna göre ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış (RVH + OVT+ Perindopril) grupta NEP düzeylerine bakıldığında ise RVH+OVT grubuna göre ($p<0.001$) anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (Şekil 4.7.).



Şekil 4. 7: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki NEP düzeylerine etkisi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli

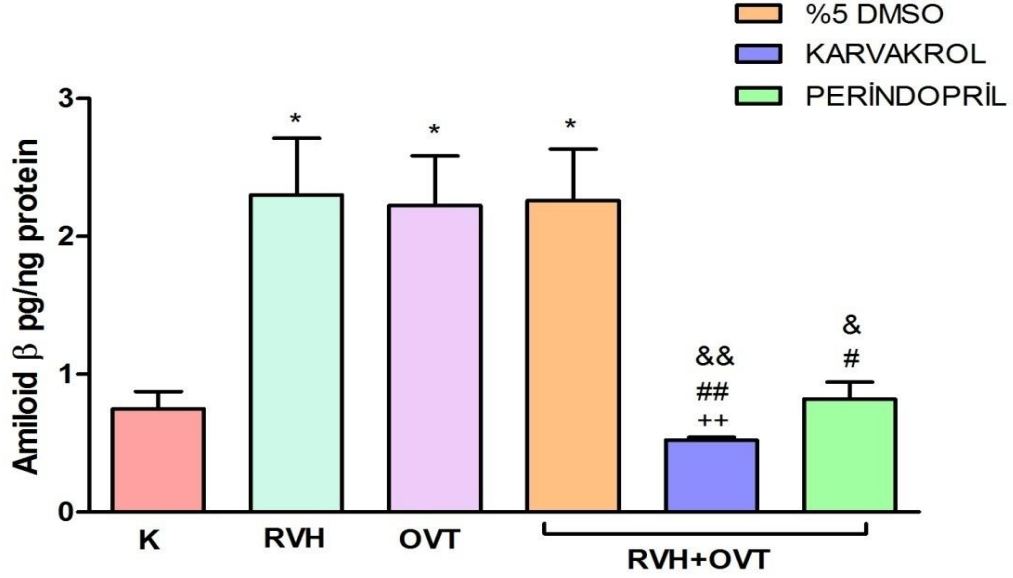
oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (* $p<0.05$ kontrol grubuna göre; & $p<0.05$, &&& $p<0.001$ RVH+OVT grubuna göre karşılaştırmalar)

4.7. Hipokampus Amiloid- β Düzeyleri

Hipokampus dokusunda Amiloid- β düzeylerine bakıldığında, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş (RVH) grupta, overektomi yapılmış (OVT) grupta ve renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH + OVT) grupta, kontrol grubuna göre ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görölmüştür.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış (RVH + OVT+ Perindopril) gruba bakıldığında Amiloid- β düzeylerinin, RVH+OVT grubuna göre ($p<0.05$) ve OVT grubuna göre ($p<0.05$) azalmış olduğu gösterilmiştir.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Karvakrol) gruba bakıldığında ise Amiloid- β düzeylerinde RVH+OVT grubuna göre ($p<0.01$), RVH grubuna göre ($p<0.01$) ve OVT grubuna göre ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur. Bu azalma karvakrol grubunda perildopril grubundan daha fazla olmuştur (şekil 4.8.).



Şekil 4. 8: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki Amiloid-β düzeylerine etkisi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.

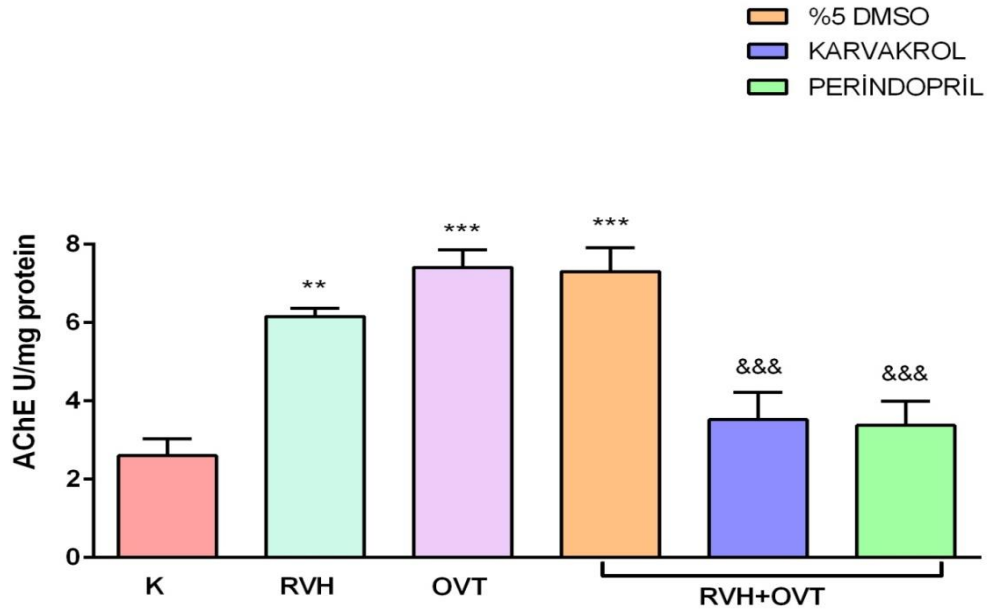
İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (* $p < 0.05$ kontrol grubuna göre; & $p < 0.05$, && $p < 0.01$ RVH+OVT grubuna göre; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ OVT grubuna göre; ++ $p < 0.01$ RVH grubuna göre karşılaştırmalar)

4.8. Hipokampus Asetilkolinesteraz Düzeyleri

Hipokampus dokusunda AChE düzeylerine bakıldığında, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH+OVT) grupta ve overektomi yapılmış (OVT) grupta, kontrol grubuna göre ($p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş (RVH) gruba bakıldığında ise AChE düzeylerinin kontrol grubuna göre ($p < 0.01$) artmış olduğu gözlenmiştir.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Karvakrol) gruba ve renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış (RVH + OVT+ Perindopril) gruba bakıldığında ise AChE aktivitelerinin, RVH+OVT grubuna göre ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği bulunmuştur (Şekil 4.9.)



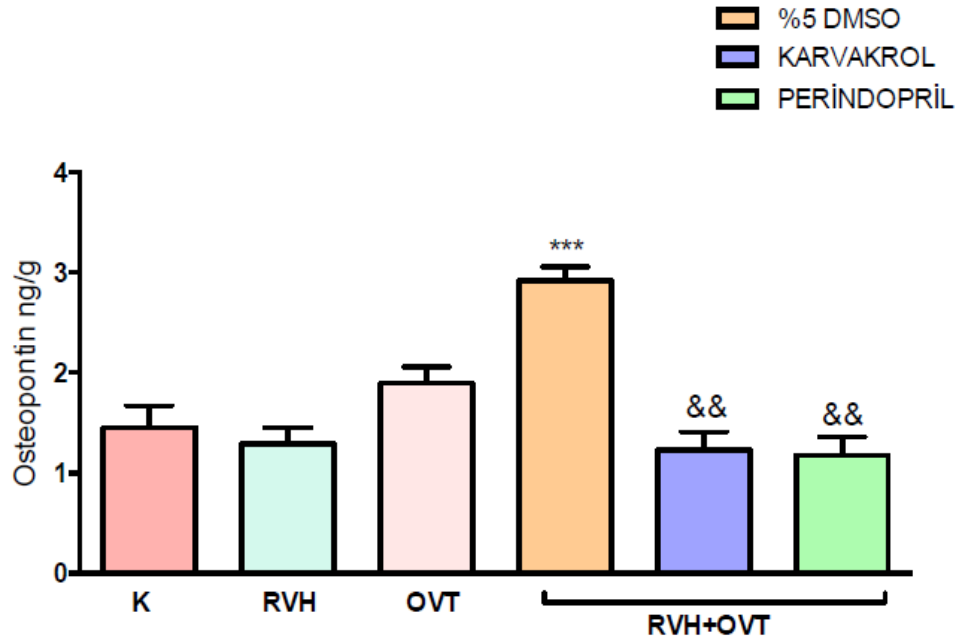
Şekil 4. 9: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki AChE düzeylerine etkisi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (** $p<0.01$, *** $p<0.001$ kontrol grubuna göre; &&& $p<0.001$ RVH+OVT grubuna göre karşılaştırmalar)

4.9. Hipokampus Osteopontin Düzeyleri

Hipokampus dokusunda OPN düzeylerine bakıldığında, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH+OVT) grupta kontrol grubuna göre ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Perindopril) ve renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Karvakrol) gruplara bakıldığında ise OPN düzeylerinde RVH+OVT grubuna göre ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (Şekil 4.10.).



Şekil 4. 10: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki osteopontin düzeylerine etkisi.

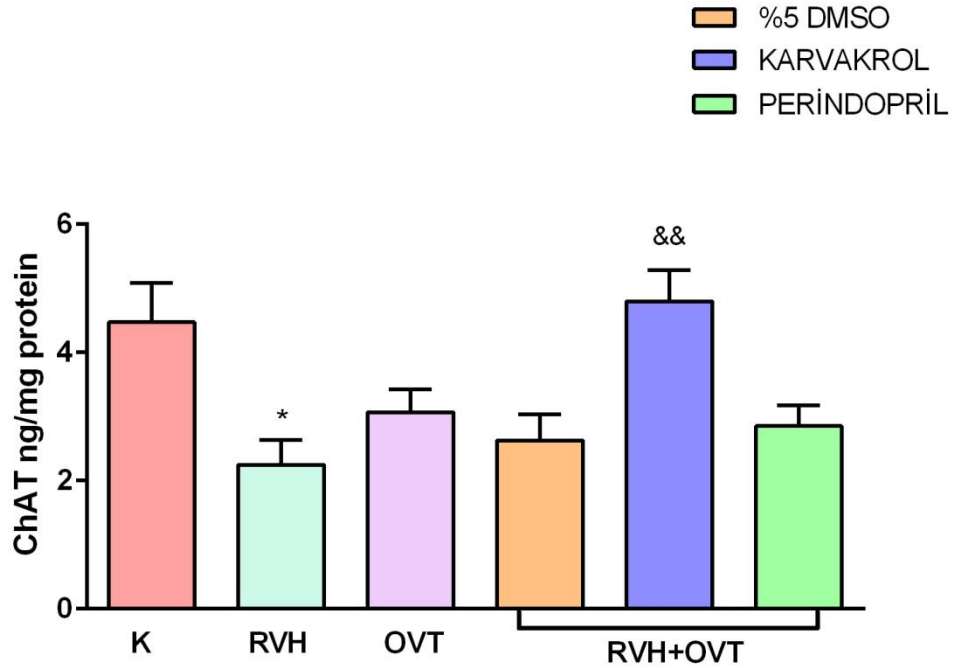
K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.

İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (***) $p < 0.001$ kontrol grubuna göre; (&&) $p < 0.01$ RVH+OVT grubuna göre karşılaştırmalar)

4.10. Hipokampus Kolin Asetiltransferaz Düzeyleri

Hipokampus dokusunda ChAT aktivitesine bakıldığında renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş (RVH) grupta, kontrol grubuna göre ($p < 0.05$) anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH+OVT) gruba bakıldığında ise anlamlı olmasa da RVH grubuna yakın bir azalma olduğu görülmüştür.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Karvakrol) gruba bakıldığında ChAT düzeylerinin RVH+OVT grubuna göre ($p < 0.01$) anlamlı bir artış gösterdiği bulunmuştur (Şekil 4.11.).



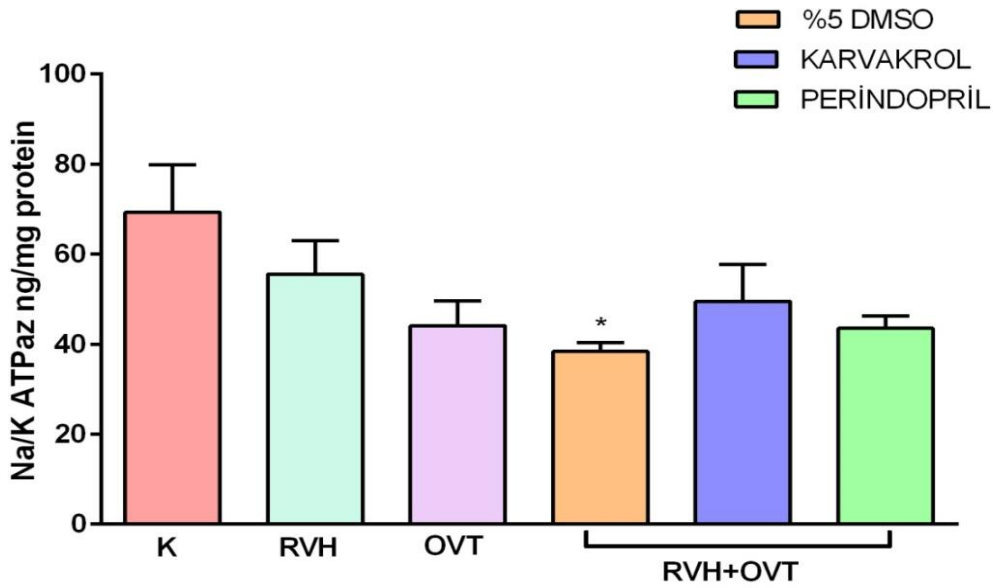
Şekil 4. 11: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların hipokampus dokularındaki ChAT düzeylerine etkisi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler

hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (*p<0.05 kontrol grubuna göre; && p<0.01 RVH+OVT grubuna göre karşılaştırmalar)

4.11. Prefrontal Korteks Na⁺/K⁺-ATPaz Düzeyleri

Prefrontal korteks dokusunda Na⁺/K⁺-ATPaz düzeylerine bakıldığında, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH+OVT) grupta kontrol grubuna göre (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur. Karvakrol grubunda ise renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH+OVT) gruba göre anlamlı olmasa da bir artış söz konusudur (Şekil 4.12.).



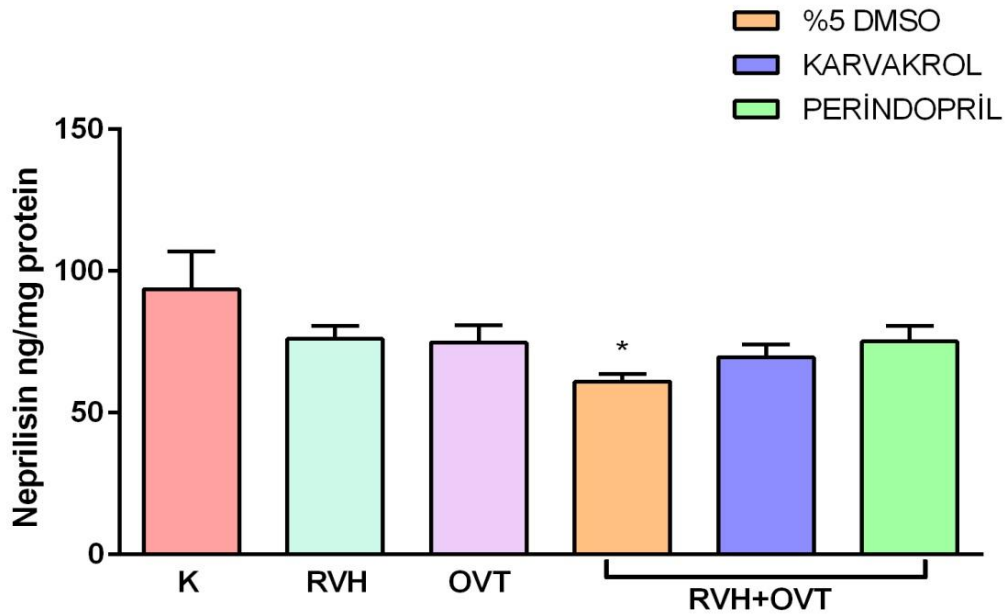
Şekil 4. 12: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların prefrontal korteks dokularındaki Na⁺/K⁺-ATPaz düzeylerine etkisi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi

uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (* $p<0.05$ kontrol grubuna göre karşılaştırmalar)

4.12. Prefrontal Korteks Neprilisin Düzeyleri

Prefrontal korteks dokusunda NEP aktivitelerine bakıldığında, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH+OVT) grupta, kontrol grubuna göre ($p<0.05$) anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur (Şekil 4.13.).

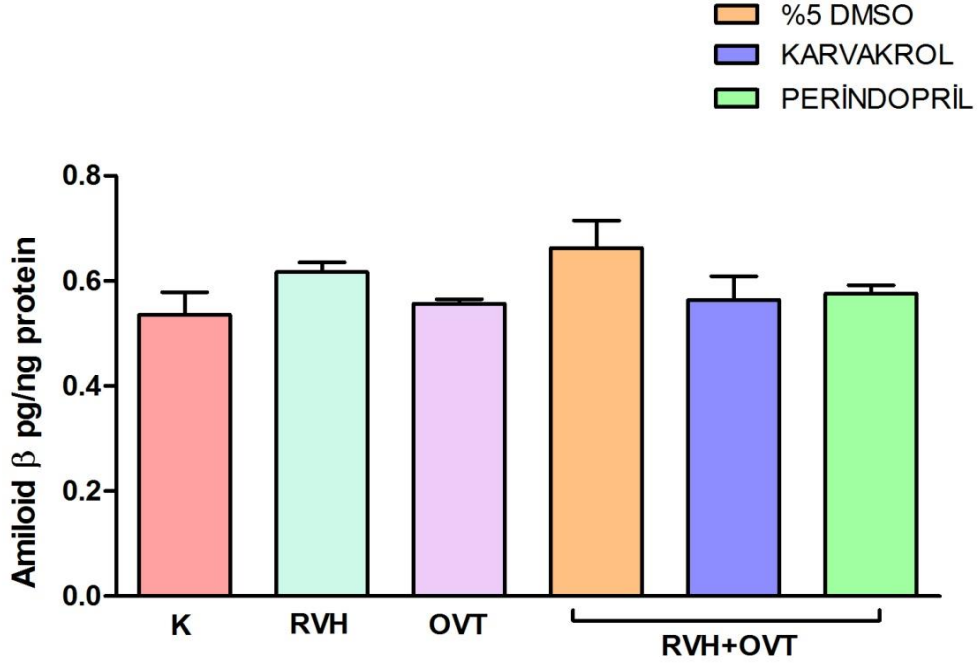


Şekil 4. 13: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların prefrontal korteks dokularındaki NEP düzeylerine etkisi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (* $p<0.05$ kontrol grubuna göre karşılaştırmalar)

4.13. Prefrontal Korteks Amiloid- β Düzeyleri

Prefrontal korteks dokusunda A β düzeylerinin, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış grupta (RVH+OVT), kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı bir değişiklik göstermediği bulunmuştur (Şekil 4.14.).



Şekil 4. 14: Karvakrol ve perindopril uygulamasının sıçanların prefrontal korteks dokularındaki Amiloid β düzeylerine etkisi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler Hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar, OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar., RVH+OVT: Renovasküler Hipertansiyon Modeli Oluşturulmuş ve Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler Hipertansiyon Modeli Oluşturulmuş, Overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler Hipertansiyon Modeli Oluşturulmuş, Overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.

İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

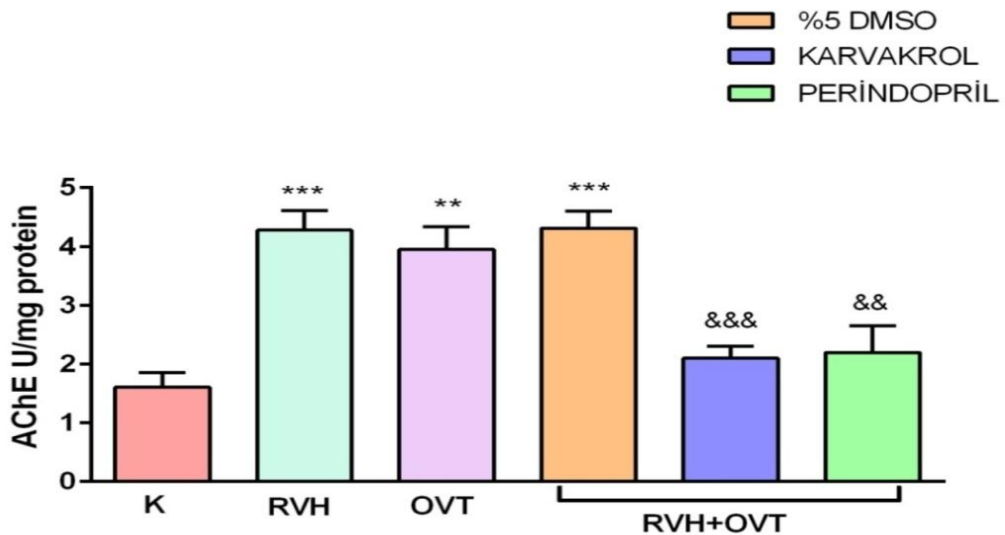
4.14. Prefrontal Korteks Asetilkolinesteraz Düzeyleri

Prefrontal korteks dokusunda AChE düzeylerine bakıldığında, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH+OVT) grup ile

renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş (RVH) grupta, kontrol grubuna göre ($p<0.001$) ve overektomi yapılmış (OVT) grupta ise kontrol grubuna göre ($p<0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış (RVH + OVT+ Perindopril) gruba bakıldığında AChE düzeylerinde, RVH+OVT grubuna göre ($p<0.01$) anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH + OVT+ Karvakrol) gruba bakıldığında ise AChE düzeylerinde, RVH+OVT grubuna göre ($p<0.001$) anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur (Şekil 4.15.). Bu azalma karvakrol grubunda daha çok olmuştur.



Şekil 4. 15: Karvakrol ve perindopril uygulamasının sıçanların prefrontal korteks dokularındaki AChE düzeylerine etkisi.

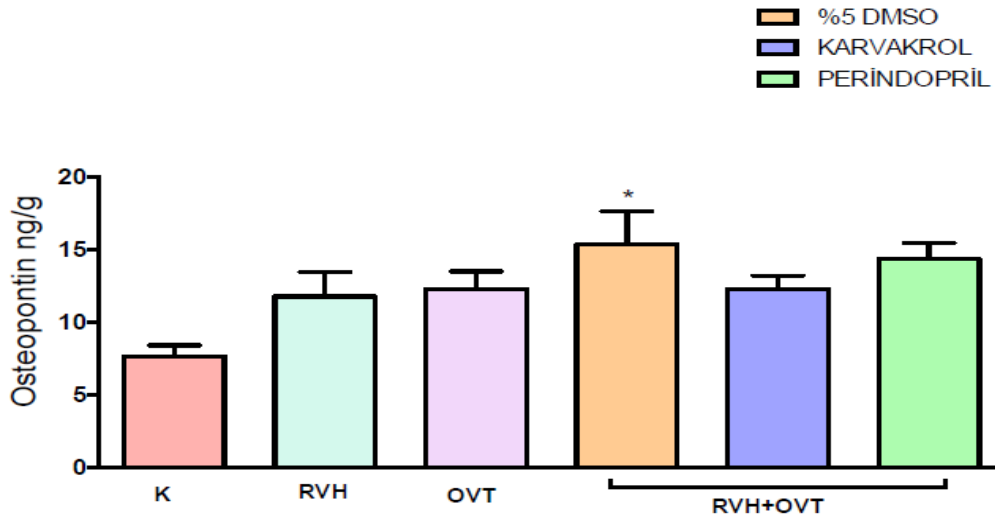
K: Kontrol. RVH: Renovasküler Hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar, OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar., RVH+OVT: Renovasküler Hipertansiyon Modeli Oluşturulmuş ve Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler Hipertansiyon Modeli Oluşturulmuş, Overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler Hipertansiyon Modeli Oluşturulmuş, Overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.

İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (**p<0.01, *** p<0.001 kontrol grubuna göre; && p<0.01, &&& p<0.001 RVH+OVT grubuna göre karşılaştırmalar)

4.15. Prefrontal Korteks Osteopontin Düzeyleri

Prefrontal korteks dokusunda OPN düzeylerine bakıldığında, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH+OVT) grupta, kontrol grubuna göre (p<0.05) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH+OVT+Karvakrol) gruba bakıldığında ise OPN düzeylerinde RVH + OVT grubuna göre anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (Şekil 4.16.).



Şekil 4. 16: Karvakrol ve perindopril uygulamasının sıçanların prefrontal korteks dokularındaki osteopontin düzeylerine etkisi.

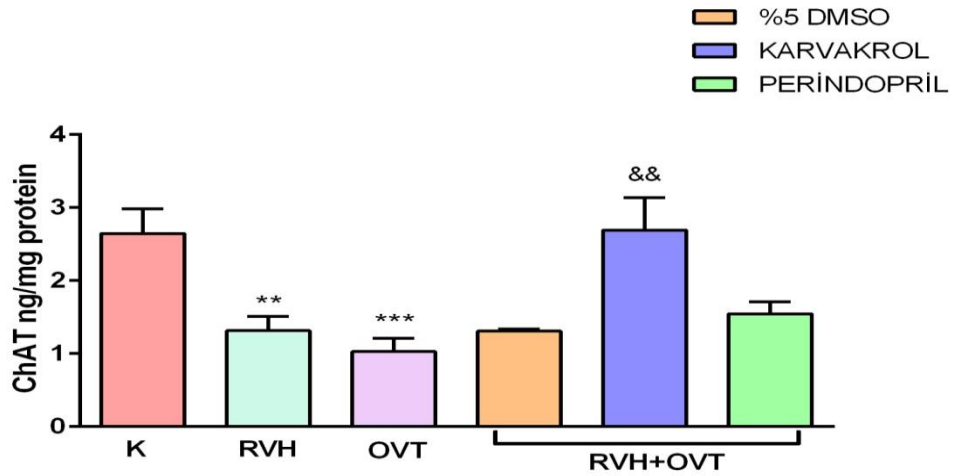
K: Kontrol. RVH: Renovaküler Hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar, OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar., RVH+OVT: Renovaküler Hipertansiyon Modeli Oluşturulmuş ve Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovaküler Hipertansiyon Modeli Oluşturulmuş, Overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovaküler Hipertansiyon Modeli Oluşturulmuş, Overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.

İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (* $p < 0.05$ kontrol grubuna göre karşılaştırma)

4.16. Prefrontal Korteks Kolin Asetiltransferaz Düzeyleri

Prefrontal korteks dokusunda ChAT düzeylerine bakıldığında, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş (RVH) grupta kontrol grubuna göre ($p < 0.01$) ve overektomi yapılmış (OVT) grupta ise kontrol grubuna göre ($p < 0.001$) anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH + OVT+ Karvakrol) gruba bakıldığında ise ChAT düzeylerinde, RVH+OVT grubuna göre ($p < 0.01$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur (Şekil 4.17.).



Şekil 4. 17: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların prefrontal korteks dokularındaki ChAT düzeylerine etkisi.

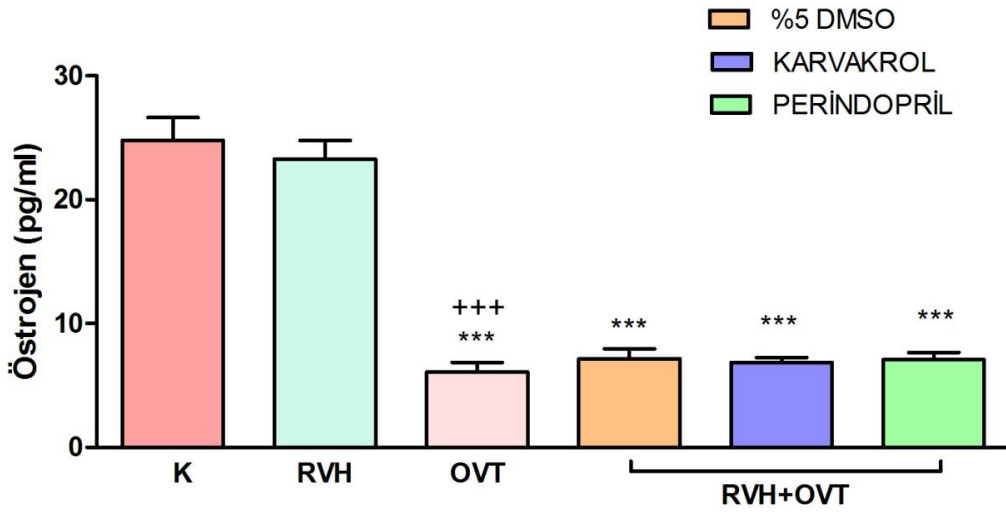
K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.

İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (** p<0.01, *** p<0.001 kontrol grubuna göre; && p<0.01 RVH+OVT grubuna göre karşılaştırmalar)

4.17. Serum Östrojen Düzeyleri

Serum östrojen düzeylerinde, overektomi yapılmış (OVT) grupta kontrol grubuna göre (p<0.001) ve RVH grubuna göre (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur.

Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış (RVH+OVT) grupta, renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış (RVH + OVT + Karvakrol) grupta ve renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış (RVH + OVT+ Perindopril) grupta da östrojen seviyelerinin kontrol grubuna göre (p<0.001) anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (Şekil 4.18.).



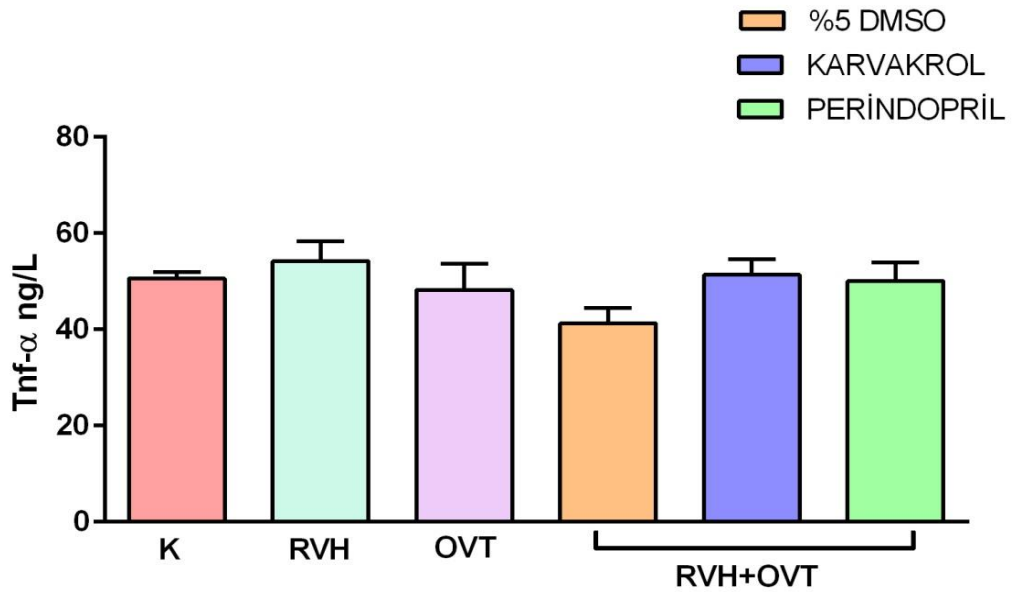
Şekil 4. 18: Tüm gruplarda sıçanların östrojen ölçümlerinin değerlendirilmesi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovaküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.

İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır. (**p<0.001 kontrol grubuna göre; +++p<0.001 RVH grubuna göre karşılaştırmalar)

4.18. Serum Tümör Nekrozis Faktör Alfa Düzeyleri

Serum TNF- α düzeylerinin, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış grupta (RVH+OVT), kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı bir değişiklik göstermediği bulunmuştur (Şekil 4.19.).

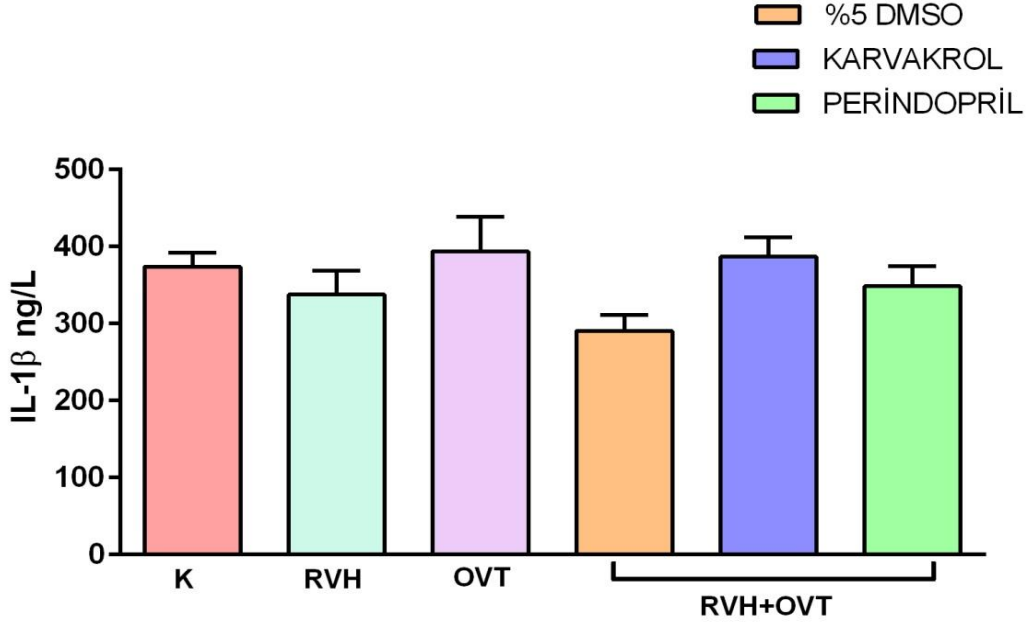


Şekil 4. 19: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların serum TNF- α düzeylerine etkisi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar. İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

4.19. Serum interlökin 1 Beta Düzeyleri

Serum IL-1 β düzeylerinin, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış grupta (RVH+OVT), kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı bir değişiklik göstermediği bulunmuştur (Şekil 4.20.).



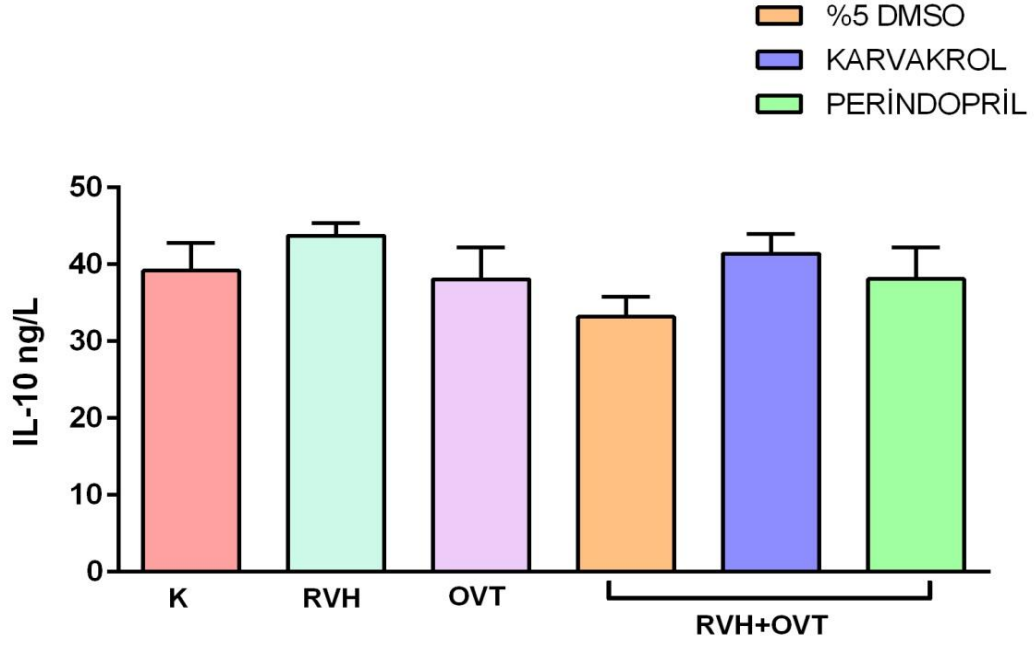
Şekil 4. 20: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların serum IL-1 β düzeylerine etkisi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.

İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

4.20. Serum interlökin 10 Düzeyleri

Serum IL-10 düzeylerinin, renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış grupta (RVH+OVT), kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı bir değişiklik göstermediği bulunmuştur (Şekil 4.21.).



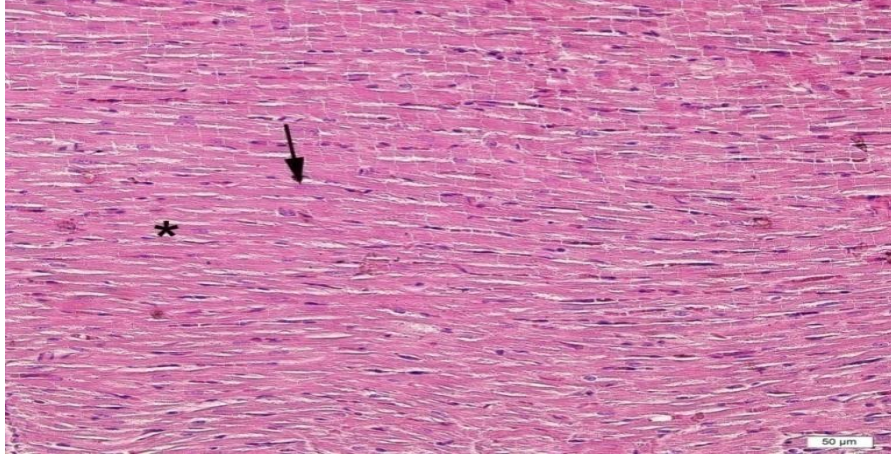
Şekil 4. 21: Karvakrol ve Perindopril uygulamasının sıçanların serum IL-10 düzeylerine etkisi.

K: Kontrol. RVH: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş hayvanlar. OVT: Overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış hayvanlar. RVH+OVT+Karvakrol: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Karvakrol tedavisi uygulanmış hayvanlar. RVH+OVT+Perindopril: Renovasküler hipertansiyon modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve Perindopril tedavisi uygulanmış hayvanlar.

İstatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post hoc testi kullanılmıştır.

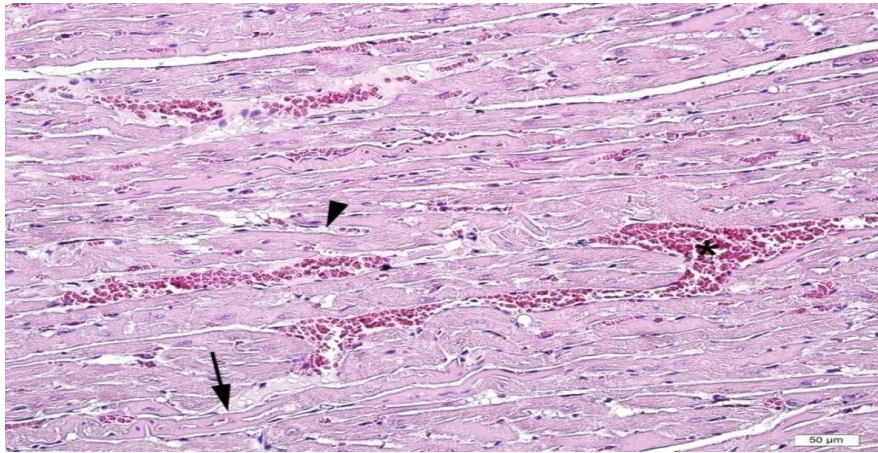
4.21. Histopatolojik Analizler

4.21.1. Kalp kası histopatolojik analizleri



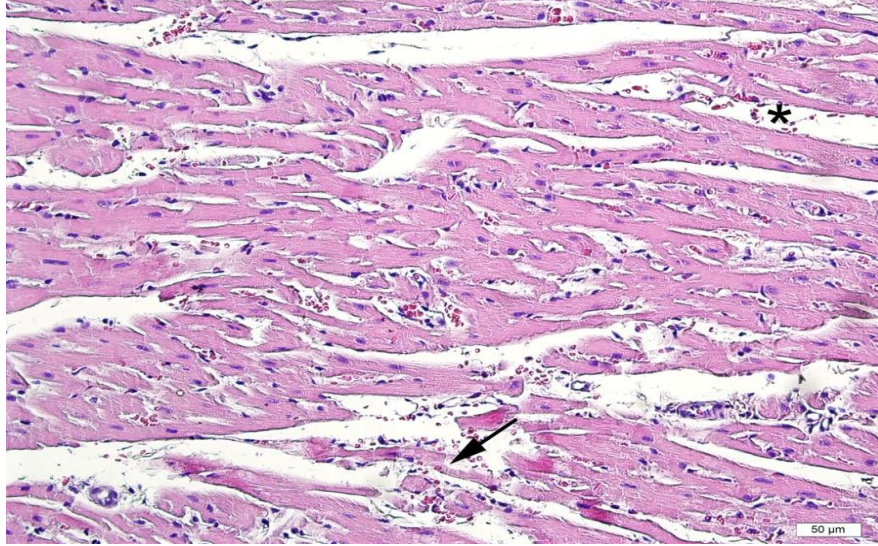
Resim 4. 1: Kontrol grubuna ait kalp kası ışık mikroskopik görüntüsü.

Merkezi yerleşimli çekirdekleri (ok) ile düzenli yerleşimli kalp kası lifleri (*) ve interstisyel alanlar. Hematoksilen ve eosin boyası. Bar: 50 µm.



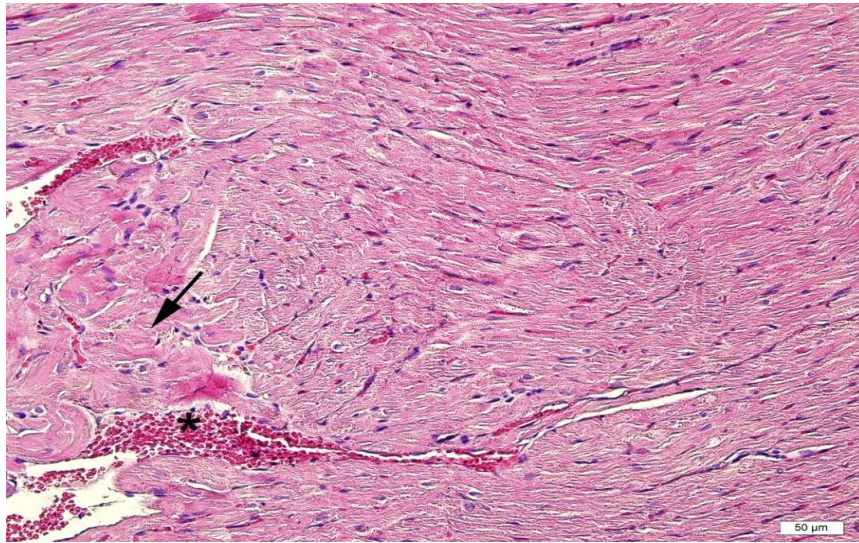
Resim 4. 2: OVT grubuna ait kalp kası ışık mikroskopik görüntüsü.

Belirgin vazokonjesyon (*), düzensiz kalp kası lifleri (ok) ve genişlemiş interstisyel alanlar (okbaşı). Hematoksilen ve eosin boyası. Bar: 50 µm.



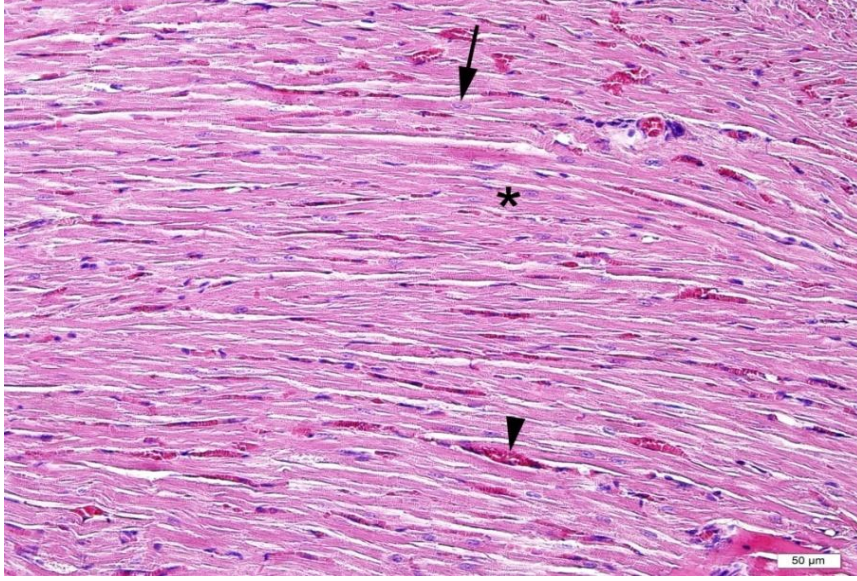
Resim 4. 3: RVH grubuna ait kalp kası ışık mikroskopik görüntüsü.

Düzensiz kalp kası lifleri (ok), genişlemiş interstisyel alanlar (*). Hematoksilen ve eosin boyası. Bar: 50 µm.



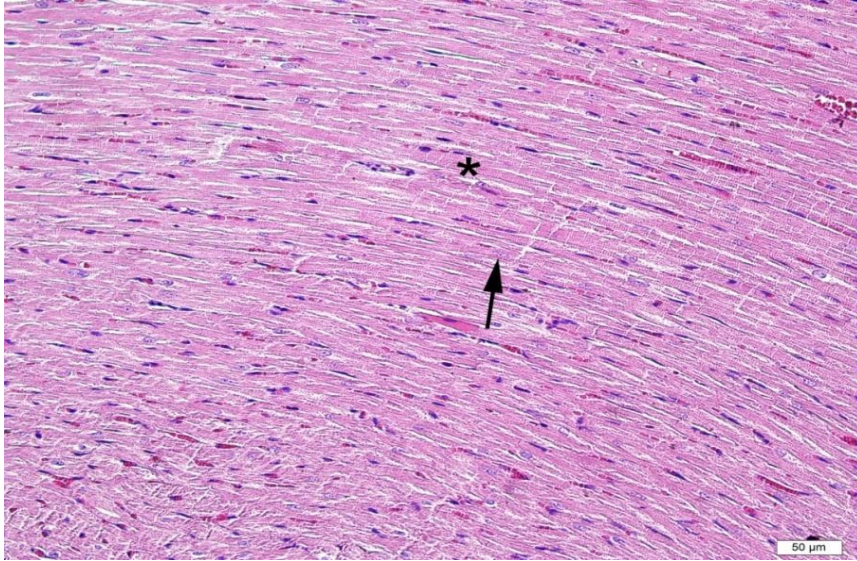
Resim 4. 4: RVH + OVT grubuna ait kalp kası ışık mikroskopik görüntüsü.

Dağınık yerleşimli kalp kası lifleri (ok) ve vazokonjestion (ok). Hematoksilen ve eosin boyası. Bar: 50 µm.



Resim 4. 5: RVH + OVT + Karvakrol grubuna ait kalp kası ışık mikroskopik görüntüsü

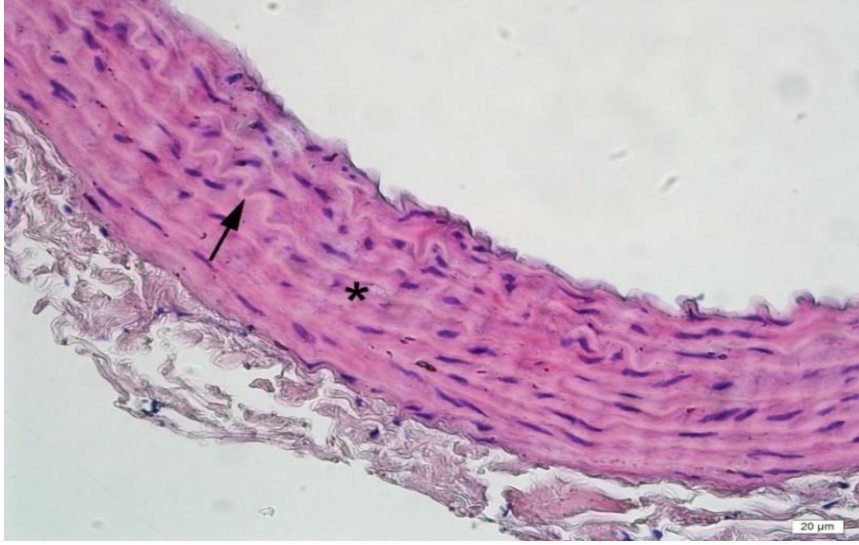
Düzenli dizilmiş kas lifleri (*), hafif vazokonjesyon (ok) ve azalmış fibrozis (okbaşı). Hematoksilen ve eosin boyası. Bar: 50 µm.



Resim 4. 6: OVT + RVH + Perindopril grubuna ait kalp kası ışık mikroskopik görüntüsü.

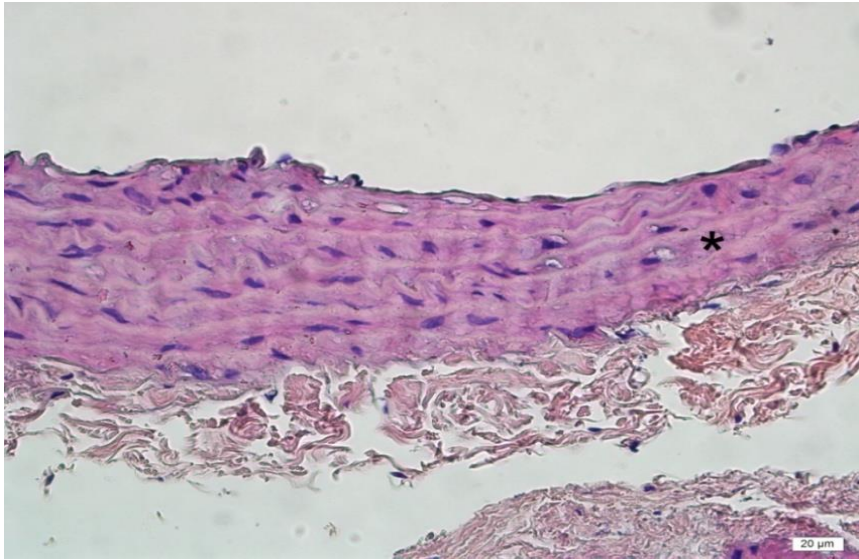
Kontrolle benzer görünümde merkezi yerleşimli çekirdekleri (ok) ile kas lifleri (*) ve interstisyel alanlar. Hematoksilen ve eosin boyası. Bar: 50 µm.

4.21.2. Aort histopatolojik analizleri



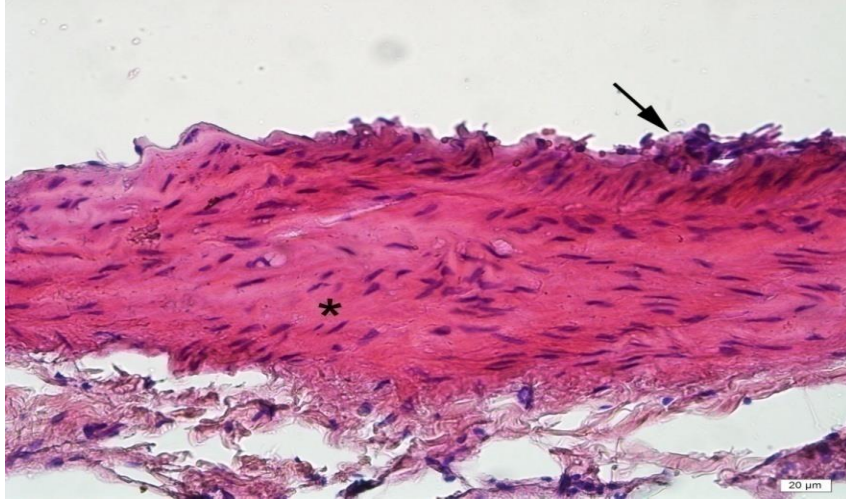
Resim 4. 7: Kontrol grubuna ait aort ışık mikroskopik görüntüsü (enine kesit).

Düzenli tunika media tabakası (*), dalgalı elastik lamina (ok). Hematoksilen ve eosin boyası. Bar: 20 µm.



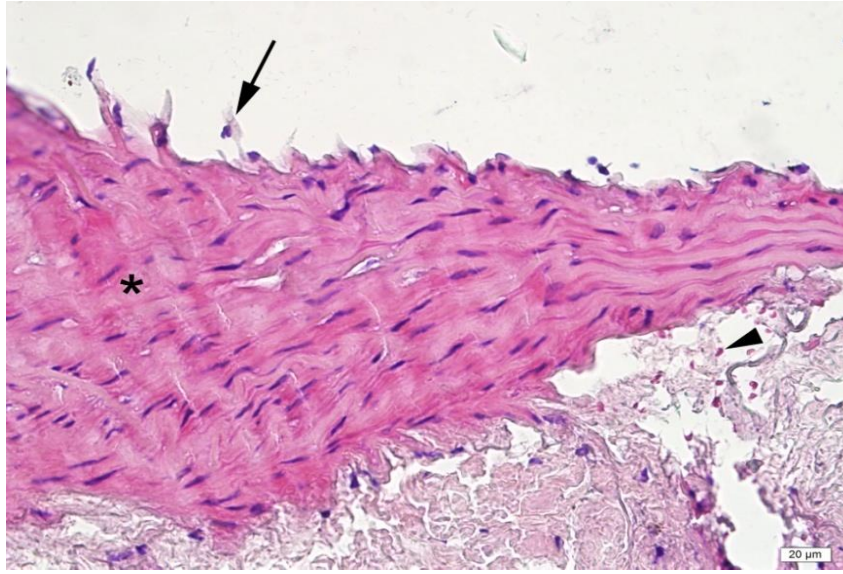
Resim 4. 8: OVT grubuna ait aort ışık mikroskopik görüntüsü (enine kesit).

Bazı bölgelerde tunika media kalınlığında düzensizlik (*). Hematoksilen ve eosin boyası. Bar: 20 µm.



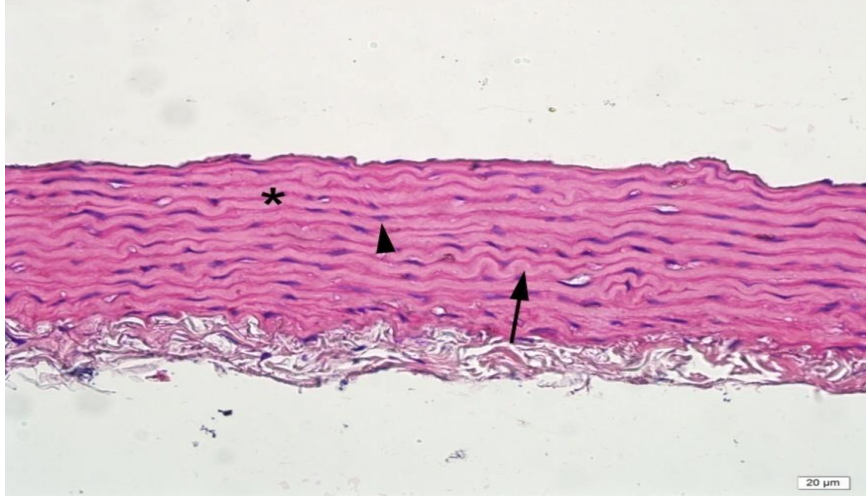
Resim 4. 9: RVH grubuna ait aort ışık mikroskopik görüntüsü (enine kesit).

Kalınlaşmış media (*) ve dağılmış intima (ok) tabakası. Hematoksilen ve eosin boyası. Bar: 20 μm.



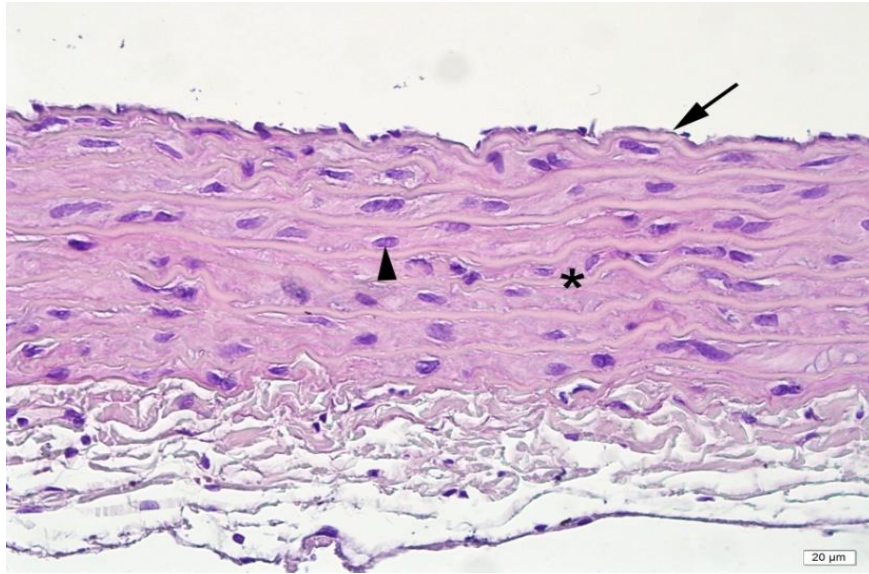
Resim 4. 10: RVH + OVT grubuna ait aort ışık mikroskopik görüntüsü (enine kesit).

Bazı bölgelerde kalınlaşmış media tabakası (*), dökülmüş endotel hücre çekirdekleri (ok), dağılmış adventisya tabakasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu (okbaşı). Hematoksilen ve eosin boyası. Bar: 20 μm.



Resim 4. 11: RVH + OVT + Karvakrol grubuna ait aort ışık mikroskopik görüntüsü (enine kesit).

Media tabakasında düzenli dizilmiş kas lifleri (*) ve çekirdekleri (okbaşı), kıvrımlı paralel dizilmiş elastik lifler (ok). Hematoksilen ve eosin boyası. Bar: 20 µm.



Resim 4. 12: OVT + RVH + Perindopril grubuna ait aort ışık mikroskopik görüntüsü (enine kesit).

Kontrole benzer görünümde düzenli intima tabakası (ok), kıvrımlı düzenlenmiş elastik lifler, iğsi çekirdekleri (okbaşı) ile düz kas lifleri ve media tabakası(*). Hematoksilen ve eosin boyası. Bar: 20 µm.

5. TARTIŞMA

Renovasküler hipertansiyon, renal arter stenozunun neden olduğu renal perfüzyon basıncındaki azalmanın RAAS'ni aktive etmesi sonucunda arteriyel basıncın yükseldiği kronik bir hastalıktır (Campos vd., 2011; Samadian vd., 2017; Yamuna vd., 2017). Plazma Ang II seviyesi ve kan basıncındaki artış; vasküler ve miyokardiyal yeniden yapılanma, endotelyal disfonksiyon, oksidatif stres, inflamasyon ve sempatoeksitasyonu tetiklemektedir (Hackam vd., 2007).

Renovasküler hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (Özdemir Kumral vd., 2016). Renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu miyokardiyal hipertrofi, fibrosis, kardiyak disfonksiyon ve kardiyak yeniden yapılanmaya neden olur (Francia vd., 2009; Samadian vd., 2017). Kalbin fonksiyonu, şekli ve boyutunda değişiklikler meydana gelir ve zamanla miyokardiyal ve kardiyak yetmezlik gelişir (Francia vd., 2009).

Renovasküler hipertansiyon, postmenopozal kadınlarda görülen ortak bir sağlık problemidir (Hage vd., 2013; Özdemir Kumral vd., 2016). Postmenopozal kadınlarda yaygın olarak görülen kardiyovasküler hastalıklar bilişsel gerileme ile ilişkilidir (Haring vd., 2013). Östrodiol endotelyum-bağımsız vazodilatasyon, NO biyoyararlanımının artması, hasar sonrası vasküler düz kas hücrelerinin büyümesinin ve aşırı proliferasyonunun baskılanması, RAAS ve SSS inhibiyonu, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri sayesinde kan basıncını kontrol altında tutar ve böylece renal, kardiyovasküler ve bilişsel fonksiyonlar üzerine yararlı etkiler gösterir (Barton & Meyer, 2009). Östrojen eksikliği, prefrontal korteks ve hipokampusün aracılık ettiği hafıza ve bilişsel fonksiyonlardaki hasardan sorumlu etmenlerden biridir. Postmenopozal hipertansiyon, vasküler demans gelişimine ve bilişsel hasara katkı sağlamaktadır (Hara vd., 2015).

Serebral kan damarları, hipertansiyon gibi periferik etkenlerden beyni koruyan ilk savunma hattıdır (Carnevale vd., 2012). Artan Ang II aktivitesi, beyinde serebrovasküler yeniden yapılanma, hipertrofi, hiperplazi, endotelyal disfonksiyon, vasküler inflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, glutamat eksitotoksitesisi, KBB hasarı ve A β üretimi ve toksisitesini tetikleyerek serebral kan akımının otoregülasyonunu bozar ve hipoksiye neden olur. Sonuç olarak,

astrositlerde ve nöronlarda hasar ve fonksiyon kaybı meydana gelir (Kazama vd., 2004; Y. Wei vd., 2007). Hasar gören hücrelerde APP süreci değişir ve serebral amiloid anjiyopatisi gelişir (Saavedra, 2016). Prefrontal korteks ve hipokampus artan kan basıncının neden olduğu değişikliklere karşı özellikle hassas olan beyin bölgeleridir (Debette & Markus, 2010; Gışecki vd., 2013; Raz vd., 2007). Hipertansiyonun neden olduğu bütün bu patojenik mekanizmalar, bilişsel disfonksiyon, vasküler demans ve AH ile ilişkilendirilmektedir (Qiu vd., 2003; Waldstein vd., 2008).

Alzheimer hastalığının patomekanizması, amiloid kaskad hipotezi ve kolinerjik hipotez ile açıklanmaktadır (Van Nostrand vd., 1996). Amiloid kaskad hipotezine göre, APP'nin anormal bölünmesi ile oluşan patojenik A β , beyin hipoperfüzyonu ve KBB hasarı sonucunda serebral kan damarlarının içinde birikerek nörodejeneratif bozukluklara neden olur (Rygiel, 2016). Kolinerjik hipoteze göre ise, AH'nda kolinerjik aktivite azalmaktadır (M.-J. R. Howes & Houghton, 2003; M. J. R. Howes vd., 2003). Amiloid β birikimi, kolinerjik disfonksiyon ile ilişkilendirilmektedir (Azizi vd., 2012). Alzheimer hastalığı ile birlikte, beyinde ChAT enzim aktivitesi azalır (Perry vd., 1980). Ayrıca, AChE enzimi normalde kolinerjik aksonlarda ve nöron gövdelerinde bulunurken AH'nda aynı zamanda nöritik plaklar ve yumaklarda da bulunur (Savelev vd., 2004). Beyindeki AT1 reseptörlerinin aşırı aktivitesi A β üretimini artırmaktadır (Saavedra, 2016). Ayrıca, kolinerjik fonksiyonu azaltarak ve hipokampal uzun süreli potansiyalizasyonu bloke ederek bilişsel fonksiyonu olumsuz yönde etkilemektedir (Saavedra, 2016; Singh & Sharma, 2016).

DeneySEL olarak oluşturulan postmenopozal hipertansiyon ve renovasküler hipertansiyon modellerinde, kardiyovasküler ve bilişsel fonksiyonlarda benzer bozukluklar meydana gelmektedir. Goldblatt 2B1K tekniğinin provoke ettiği RVH'nın ortalama arteriyel kan basıncını artırdığı, endotelial disfonksiyonun yanı sıra öğrenme ve hafıza bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir (Singh & Sharma, 2016).

Renovasküler hipertansiyon patofizyolojisi göz önüne alındığında RAAS'ı hedef alan mevcut antihipertansif tedaviler kan basıncının uzun vadeli kontrolünde yetersiz kalmaktadır. Günümüzde, postmenopozal kadınlarda hipertansiyonun kontrolü ve tedavisi de hala yetersizdir. Bu nedenle, hem RAAS'ı hedef alan hem de farklı etki mekanizmalarına sahip potansiyel ajanların kognitif ve kardiyovasküler

bozukluklar üzerindeki etkilerini değerlendiren araştırmalara ihtiyaç vardır. Yüksek kan basıncı ile kognitif fonksiyon bozuklukları arasındaki bağlantı göz önüne alındığında, yüksek kan basıncının düşürülmesi AH ve vasküler demans gelişimini önlemek için önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir. Günümüzdeki tedaviler semptomların giderilmesi ve hastalık sürecinin yavaşlatılması açısından faydalı olsa da hastalığın seyrini değiştirecek herhangi bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Kolinergik fonksiyonun düzeltilmesi, AH semptomlarının iyileştirilmesi için rasyonel bir hedef olmuştur. Ancak, geliştirilen lisanslı AChE inhibitörleri sadece semptomları hafifletmekte olup kalıcı bir iyileşme sağlamamaktadır. Bu nedenle tedavi edici ve koruyucu stratejiler antiinflamatuvar, antioksidan, nöroprotektif ve kardiyoprotektif özellikteki bitkiler ve gıdalar üzerine yoğunlaşmıştır. Bu bağlamda karvakrol güçlü antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve nöromodülatör özellikleri sayesinde, AH ve vasküler demansa neden olan patolojileri ve kognitif hasarı engelleme potansiyeline sahip önemli bir bileşiktir. Saydığımız farmakolojik aktivitelere ek olarak karvakrol antikonvülsan, hipotansif, vazorelaksan ve endotelial koruyucu aktiviteyi sayesinde de kardiyoprotektif etkiler sağlamaktadır. Günümüzde, karvakrolün TRP kanallarını modüle ederek sağladığı kardiyoprotektif ve nöroprotektif etkilerle ilgili çalışmalar oldukça popüler hale gelmiştir.

Çalışmamızda RVH modeli oluşturulmuş, overektomi yapılmış ve karvakrol tedavisi uygulanmış dişi sıçanlar, RVH modeli oluşturulmuş ve overektomi yapılmış dişi sıçanlar ile karşılaştırıldığında; deneklerin yeni obje tanıma ve Morris'in su tankı davranış testlerinde göstermiş oldukları performanslarda, hipokampus ve prefrontal korteks dokularında ve serumda çalışılan ve vasküler demans ile ilişkilendirilen parametrelerde ve kalp ve aort dokularında yapılan histopatolojik analizlerde önemli değişikliklerin meydana geldiği görülmüştür.

Çalışmamızda RVH modeli oluşturulan, overektomi yapılan, hem RVH modeli oluşturulup hem de overektomi yapılan gruplar ile karvakrol ve perindopril tedavi gruplarında; deneyin başlangıç gününe göre 10 hafta sonra hayvanların vücut ağırlığı anlamlı olarak artmıştır. Kontrol grubunda 10. haftada deneklerin vücut ağırlık değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Hipertansiyonun neden olduğu yüksek kan basıncının bilişsel fonksiyonlara zarar verdiği ve özellikle ileri yaşlarda vasküler demansa neden olduğu yapılan

çalışmalarda gösterilmiştir. Kan basıncı ve Ang II artışı, hipertansiyonla indüklenen kognitif hasar patogeneğinde kritik role sahip 2 ana faktördür (Qiu vd., 2003; Waldstein vd., 2008). Serebral kan damarları, hipertansiyon gibi periferel etkenlerden beyni koruyan ilk savunma hattıdır. Bu nedenle yüksek kan basıncından ilk etkilenen organlardan biri beyindir (Carnevale vd., 2012). Yüksek kan basıncı, AH'nda beyinde patojenik A β birikimine neden olan faktörler arasındadır (Tadic vd., 2016). Prefrontal korteks ve hipokampus, artan kan basıncının neden olduğu değişikliklere karşı özellikle hassas olan beyin bölgeleridir (Debette & Markus, 2010; Gaşeckı vd., 2013; Raz vd., 2007). Yüksek kan basıncı ile kognitif fonksiyon bozuklukları arasındaki bağlantı göz önüne alındığında, kan basıncının düşürülmesi AH ve vasküler demans gelişimini önlemek için önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir (Carnevale vd., 2016). Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada, overektomi ve RVH'nın hem ayrı ayrı hem de birlikte tek bir uyarıcı olarak kan basıncını yükselttiği ve böylece kardiyak yeniden yapılanmaya neden oldukları gösterilmiştir (Mendonca, Fernandes-Santos, & Mandarim-de-Lacerda, 2007). Anjiyotensin II pek çok mekanizma aracılığıyla arteriyel kan basıncının artmasına neden olur. Yüksek arteriyel kan basıncı seviyeleri vasküler duvardaki gerimi artırır, intima ve medianın fibromüsküler kalınlaşmasını uyarır, lumen daralır ve ateroskleroz gelişir (Cortese vd., 2020). Periferel damar direncinin ve kardiyak arteryükün artması sonucunda sistolik duvar gerilimi artar. Ventriküler duvar kalınlığındaki artış duvar geriliminde azalmaya neden olduğu için miyokardiyal remodeling adaptif morfolojik bir değişim olarak karakterize edilir. Kardiyak arteryük artışı ve sistolik duvar gerilimindeki artışı kompanse edebilmek için ventriküler hipertrofi gelişir (Onodera vd., 2002). Çeşitli çalışmalar hemodinamik aşırı yüke yanıt olarak RAAS'ın aktive olduğunu ve bu lokal RAAS aktivasyonunun miyokardiyal hipertrofi, fibrosis ve disfonksiyona katkıda bulunduğunu göstermiştir (Francia vd., 2009). Yapılan araştırmalar, kan basıncını düşürücü ilaçların miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler ölüm riskini azalttığını gösterse de, mevcut antihipertansif tedaviler kan basıncının uzun süreli kontrolünde yetersiz kalmaktadır (Lopatowska vd., 2018).

Çalışmamızda RVH, OVT ve RVH+OVT gruplarında modeller oluşturulduktan 3 hafta sonra, henüz tedavi uygulanmamış olan bu dönemde, sistolik kan basıncı değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu yüksek kan basıncı değerleri, uygulanan tekniğin başarısını ve hayvanlarımızın 3

haftalık periyot sonunda hipertansif duruma geldiklerini göstermiştir. Perindopril ve karvakrol tedavi gruplarında 7 haftalık tedavi sonrası ölçülen sistolik kan basıncı değerleri, model oluşturulduktan 3 hafta sonra ölçülen sistolik kan basıncı değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Karvakrol, hipertansiyonla birlikte artan sistolik kan basıncını bazal seviyelere yakın değerlere çekebilmiştir.

Bu veriler karvakrol tedavisinin, hipertansiyonun tetiklediği yüksek kan basıncını etkin olarak düzenleyebildiğini göstermektedir. Literatüre bakıldığında Aydın ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, karvakrolün kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki rolü araştırılmıştır. Karvakrol anestezi altındaki normotansif sıçanlarda kalp atım hızını, ortalama arteriyel basıncı, sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürerek hipotansif etkiler göstermiştir (Aydın vd., 2007). Bu bulgular elde ettiğimiz verileri desteklemektedir.

Çalışmamızda karvakrolün artmış sistolik kan basıncı üzerine olan baskılayıcı etkisi, moleküler düzeyde değerlendirildiğinde kısmen, monoterpenin düz kas hücrelerinde çeşitli TRP, Ca^{2+} ve K^+ kanalları üzerinden sağladığı hiperpolarizasyon ve vazodilatasyon ile açıklanabilir. Karvakrol, esas olarak Ca^{2+} girişinin inhibisyonu yoluyla ve TRP kanallarının katılımıyla düz kas ve vasküler yataklarda vazorelaksasyonu indüklemektedir (Testai vd., 2016). İntraselüler Ca^{2+} vasküler tonusun düzenlenmesinde ikili rol oynayan önemli bir moleküldür. Düz kas hücrelerine Ca^{2+} girişi vazokonstriksiyona neden olurken sarkoplazmik retikulum üzerinde bulunan RyR aracılığıyla ve endoplamik retikulum üzerinde bulunan IP3R aracılığıyla intraselüler kaynaklardan Ca^{2+} salıverilmesini, Ca^{2+} aktiviteli K^+ (K_{Ca}) kanallarını stimule ederek hiperpolarizasyona ve vazodilatasyona neden olmaktadır. Son bulgulara göre karvakrol, TRPA1 ve TRPV3 kanallarını aktive ederek bu kanallar aracılığıyla intraselüler kaynaklardan Ca^{2+} salıverilmesine yol açmaktadır. Artan hücre içi Ca^{2+} sinyali doğrudan K_{Ca} kanallarını uyarır ve böylece düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyon ve arteriyel vazodilatasyon meydana gelir (Earley, 2011). Güncel bir araştırmada izole sıçan mezenterik arter halkaları üzerinde, karvakrolün muhtemelen L-tipi voltaja duyarlı Ca^{2+} (Ca_v) kanalları, ROC ve SOC kanallarından Ca^{2+} girişini inhibe etmesi yolu ile vazorelaksan bir etkiyi indüklediği ileri sürülmüştür. Bu vazorelaksan etkiye TRPC1 ve TRPC6 kanallarının dahil olduğu düşünülmektedir. Çünkü, SOC ve ROC kanalları yapısal olarak temelde TRPC1 ve TRPC6 kanalları ile ilişkilidir. Ayrıca, bu çalışmada karvakrolün düz kas hücrelerinde

K^+ kanallarını aktive edebildiği ileri sürülmüştür. K^+ çıkışı ile birlikte membranda meydana gelen hiperpolarizasyon, Ca_v kanallarının açık olma olasılığını azaltır. Ek olarak, karvakrol anestezi altındaki sıçanlarda doz-bağımlı olarak hipotansiyon ve bradikardiyi teşvik etmiştir (Dantas vd., 2015). Yapılan bir diğer çalışmada ise karvakrolün endotelyum-bağımlı vasküler etkisi üzerinde durulmuştur. Karvakrol, endotelyum bütünlüğü bozulmamış preparatlarda endotelyum içermeyen preparatlara göre daha güçlü bir vazorelaksan etki göstermiştir. Bu durum, karvakrolün vasküler etkilerinde endotelyal orijinli bazı araçların katkısı olduğunu düşündürmüştür. Ancak, karvakrol aracılı endotelyal mekanizmanın NO biyosentezi ve salıverilmesinden bağımsız olduğu bulunmuştur. Vasküler fonksiyonun düzenlenmesine endotelyal tabakada eksprese edilen K_{Ca} kanalları, ATP duyarlı K^+ kanalları ve voltaj bağımlı K^+ (K_v) kanalları da katılmaktadır. Sonuç olarak bu çalışmada K_v kanallarının, sıçan aortunda karvakrolün endotel-bağımlı vazorelaksan etkisine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu kanalların açılması hiperpolarizasyona ve aortik düz kasın gevşemesine neden olmaktadır (Testai vd., 2016). Bu veriler, çalışmamızda karvakrolün artan sistolik kan basıncı üzerine olan düzenleyici etkisinin damar düz kas hücrelerinde TRP kanallarını modüle etmesi yoluyla sağladığı hiperpolarizasyon ve vazodilatasyon kaynaklı olabileceği görüşümüzü destekler niteliktedir. Karvakrol hipertansiyonda artan kan basıncını düzenleyerek kardiyovasküler ve bilişsel hasarı önleyebilir. Ancak karvakrolün, MSS üzerine olan etkileri konusundaki çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etki mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak için ek verilere ihtiyaç vardır.

Yeni obje tanıma testi, deneklerde öğrenme ve kısa süreli görsel belleğin çeşitli yönleriyle değerlendirilmesini sağlamaktadır. Genel olarak korteks ve hipokampusteki hasarı yansıtır (Rajagopal vd., 2014). Yapılan bir çalışmada, yeni obje tanıma testi kullanılarak, 2B-1K hipertansiyon modeli oluşturulan sıçanlarda öğrenme ve bellek hasarı oluştuğu tespit edilmiştir (Jabaris vd., 2015). Başka bir araştırmada ise, hipertansiyonun hipokampus bağımlı öğrenme ve bellek üzerine olan etkilerini değerlendirmek için yeni obje tanıma testi yapılmış ve bu test sayesinde 2B-1K modelinin bellek hasarına neden olduğu gösterilmiştir (Shih vd., 2016).

Çalışmamızda yeni obje tanıma testi sonuçları incelendiğinde; RVH, OVT ve RVH+OVT gruplarındaki deneklerin performansları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Buna karşılık perindopril ve karvakrol tedavi gruplarındaki

sıçanların performansları, RVH+OVT grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar renovasküler ve postmenopozal hipertansiyon modellerinin, korteks ve hipokampusla ilişkili olarak öğrenme ve kısa süreli bellekte hasara neden olduğunu ancak karvakrol ve perindopril uygulamalarının hipertansiyonun indüklediği bellek hasarını engellediğini göstermektedir. Bu bağlamda karvakrol, vasküler demans ve AH gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı belirgin bir nöroproteksiyonu teşvik edebilmektedir.

Morris'in su tankı testi hayvanlarda öğrenme, dikkat, kısa süreli bellek ve uzun süreli belleği değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir davranış testi modelidir. Denekler öğrenme ve test aşamalarında görsel ve mekansal ipuçlarını kullanırlar (Schoenfeld vd., 2017). Yapılan bir çalışmada, 2B-1K hipertansiyon modelinin hipokampuse bağlı mekansal öğrenme ve bellek üzerine olan etkisi Morris'in su tankı testi ile değerlendirilmiş ve farelerin performanslarının kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir (Shih vd., 2016). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da Morris'in su tankı testi sonuçları değerlendirildiğinde; RVH, OVT ve RVH+OVT gruplarındaki hipertansif sıçanların performansları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum, RVH ve OVT hipertansiyon modellerinin sıçanlarda mekansal öğrenme ve bellekte hasara neden olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, perindopril tedavisi uygulanmış gruptaki sıçanların performansları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken, RVH+OVT grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum, perindopril tedavisinin hipertansiyonun indüklediği öğrenme ve bellek hasarını kısmen engelleyebildiğini göstermektedir.

İlginç şekilde çalışmamızda, karvakrol tedavisi uygulanmış grubun performansı RVH+OVT grubuna göre anlamlı olarak artarken kontrol grubuna kıyasla da anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu veriler, karvakrolün hipertansiyonun tetiklediği öğrenme ve bellek hasarını engellediğini ve hatta hipertansif sıçanların performansını başlangıç seviyesinden bile yukarıya taşıyarak kognitif performansı geliştirici bir etki de gösterebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda Morris'in su tankı testi öğrenme fazında, her grup kendi 1. günü performanslarına göre anlamlı derecede bir artış göstermiştir. Ayrıca, testin öğrenme fazında karvakrol tedavisi uygulanan grubun 4. günü performansının kontrol grubunun 4. günü performansına göre anlamlı derecede yüksek olması, karvakrolün öğrenme ve bellek sürecini

geliştirici bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu veriler, karvakrolün hipertansiyon ilişkili nörodejeneratif hastalıkların engellenmesinde önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Hatta karvakrol, sağlıklı hayvanlarda öğrenme ve belleği geliştirici bir etkiye de sahip olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre karvakrolün hipertansiyon-indüklü kognitif hasarı engelleyici etkisi kısmen monoterpenin güçlü antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif özellikleri ile açıklanabilir. Lipopolisakkarit (LPS) enjekte edilen sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, karvakrolün beyin dokusunda meydana gelen oksidatif stres ve inflamasyon üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Morris'in su tankı testi yapılmış ve karvakrol tedavisinin deneklerde öğrenme ve bellek performansını artırdığı görülmüştür. Ayrıca LPS enjeksiyonu ile beyinde IL-6, MDA ve NO metabolitleri artarken SOD ve CAT seviyeleri azalmıştır. Karvakrol tedavisi IL-6, NO metabolitleri ve MDA seviyelerini azaltırken CAT ve SOD düzeylerini iyileştirmiştir (Hakimi vd., 2019). Güncel bir diğer çalışmada ise, etanol-indüklü hipokampal nöronal hasarda karvakrolün nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. Morris'in su tankı testi yapılarak bilişsel disfonksiyon değerlendirilmiştir. Karvakrol SOD, CAT, GSH ve GSH-PX antioksidan aktivitelerindeki azalmayı ve MDA seviyesindeki artışı kısmen tersine çevirmiştir. Ayrıca, antiapoptotik protein Bcl-2 upregülasyonu ve proapoptotik protein Bax downregülasyonu ile ilişkili mitokondriyal yolak aracılığıyla karvakrolün nöronları apoptozdan koruduğu ileri sürülmüştür. Bu sonuçlar karvakrolün antioksidatif ve antiapoptotik etkileri sayesinde nöronal hasarı zayıflattığını göstermektedir (P. Wang vd., 2017).

Ayrıca, karvakrol bazı TRP kanallarını doğrudan aktive ederek Ca^{+2} ve K^{+} homeostazını modüle eder ve böylece serebral arterlerde hiperpolarizasyona ve vazodilatasyona neden olur. Son bulgular TRPV3 kanallarının serebral arter endotelial hücrelerinde de bulunduğunu göstermiştir. Bu kanallar karvakrol ve timol gibi moleküller tarafından doğrudan aktive edilir. TRPV3 kanalları, endotelial hücrelerin plazma membranı boyunca muntazam olarak dağılmıştır ve spesifik hücre altı bölgelerde konsantre olmadığı görülmüştür. Karvakrol, TRPV3 kanallarını aktive ederek serebral arterlerin endoteliumunda düz kas hücresi hiperpolarizasyonu ve vazodilatasyonunu sağlar. Bu cevap NOS aktivitesinden bağımsızdır ve arteriyel lumende seçici TRPV inhibitörü olan rutenyum red varlığında gerçekleşmiştir (Earley, 2011). Bu bağlamda karvakrolün güçlü antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik

etkilerine ek olarak beyinde, TRPV3 kanallarının aktivasyonu aracılığıyla vazodilatasyonu indüklediği ve bu sayede renovasküler hipertansiyonla tetiklenen vazokonstriksiyon, hipoperfüzyon ve endotelial disfonksiyonu baskılayarak serebral dokuyu ve nöronları koruduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, TRP kanallarının inhibisyonunun travmatik beyin hasarı sonrası MSS nöronlarının ölümünü önlemek için etkili bir strateji oluşturduğu bulunmuştur. Geçici reseptör potansiyeli kanalları, çoğu Ca^{+2} geçirgen olan ve nöronal hücre ölümünün dahil olduğu birçok hücresel fonksiyonda yer alan kanallardır. TRPC alt ailesinin travmatik beyin hasarı sonrası patofizyolojide yer alabileceği ve karvakrol ile bu TRP kanallarının inhibisyonunun nöroprotektif etki gösterebileceği hipotezi kurulmuştur. Karvakrol uygulaması, nörolojik iyileşmeyi önemli ölçüde artırmıştır. Spesifik kanal tipini daha iyi tanımlamak için, karvakrolün travmatik hasar sonrası iyileşme derecesi ve hızı üzerindeki etkisi, kontrol grubu ile TRPC1, TRPC3 ve TRPC5 bulunmayan fareler arasında karşılaştırılmıştır. Karvakrol ile TRPC1 eliminasyonunda nörolojik iyileşme önemli ölçüde artmıştır. Aynı etki TRPC3 ve TRPC5 yokluğunda görülmemiştir. Bu durum, karvakrol uygulaması ile TRPC1 eliminasyonu arasında sinerjistik bir etki olduğunu göstermiştir. Bu çalışma ile TRPC1-duyarlı mekanizmaların travmatik beyin hasarı patolojisinde rol oynadığı ve karvakrol tarafından bu kanalın inhibisyonunun iyileşmeyi artırdığı sonucuna varılmıştır (Peters vd., 2012). Bu verilere göre hipertansiyon sürecinde karvakrolün moleküler düzeyde, TRPV3 kanallarını aktive ettiği ve TRPC1 kanallarını inhibe ettiği yollar üzerinden nöroprotektif bir aktivite sergilediği ve kognitif hasarı engellediği düşünülmektedir.

Sodyum-potasyum adenozin trifosfataz, tüm hücrelerin plazma membranında bulunan ve elektrolit ve sıvı dengesini sürdüren bir elektrojenik transmembran proteindir (M. J. Kim vd., 2013). Adenozin trifosfatı hidrolize ederek plazma membranında sürdürdüğü Na^{+} ve K^{+} gradyenti, fizyolojik süreçler için oldukça önemlidir. Sodyum-potasyum adenozin trifosfatazın beyinde de önemli görevleri bulunmaktadır. Nöronlarda aksiyon potansiyeli için gerekli olan K^{+} ve Na^{+} gradiyentini sürdürür, nörotransmitterlerin geri alımında rol oynar, sinaptik plastisite mekanizmalarında yer alır ve uzun dönem potansiyelizasyonun oluşum ve sürekliliğini sağlar. Yapılan araştırmalarda Na^{+}/K^{+} -ATPaz aktivitesinin inhibisyonunun bellek ve öğrenmeye zarar verdiği görülmüştür (Ordieres, 2014). Renovasküler hipertansiyon ile birlikte meydana gelen oksidatif stres ve inflamasyon artışı gibi etkenler, serebral

endotele ve nöron membranına zarar vererek Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesini düşürmektedir (Ordieres, 2014). Ek olarak, östrodiol membran lipid peroksidasyonunu, oksidatif hasarı ve inflamasyonu baskılayarak Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesindeki hasarı engellediği için östrojenin olmadığı postmenopozal dönemde Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesi olumsuz etkilenmektedir (Keller, Germeyer, Begley, & Mattson, 1997). Ayrıca, Alzheimer hastalarında Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesi düşük bulunmuştur. Sıçan hipokampal nöron kültüründe yapılan bir çalışmada $\text{A}\beta$ maruziyeti, Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesini düşürmüştür. Alzheimer hastalarında merkezi kolinerjik disfonksiyonun da Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesini azalttığı görülmüştür (X. Zhang vd., 2012). Alzheimer hastalığında meydana gelen inflamasyon, oksidatif stres gibi etkenler nöronlarda hasara neden olarak Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesini azaltmaktadır (Saavedra, 2016).

Çalışmamızda, RVH grubunun hipokampus Na^+/K^+ -ATPaz düzeyleri ve RVH+OVT grubunun prefrontal korteks Na^+/K^+ -ATPaz düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. RVH+OVT grubu hipokampus Na^+/K^+ -ATPaz düzeylerinde de kontrol grubuna göre belirgin bir azalma gözlenmiştir. Bu bulgular literatür verileriyle uyumlu olup overektomize sıçanlarda meydana gelen östrojen eksikliği ve/veya RVH ile tetiklenen oksidatif stres ve inflamasyon artışının, endotele ve nöron membranına zarar vererek Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesini azalttığını gösteren verileri desteklemektedir. Ayrıca, çalışmamızda hipertansif gruplarda davranış testlerindeki performansların düşük bulunması kısmen, hipertansiyonun Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesini azaltıcı etkisinin bellek ve öğrenmeye zarar verdiği görüşü ile açıklanabilir. Ancak, karvakrol ve perindopril tedavi gruplarında hem hipokampus hem de prefrontal korteks dokularındaki Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmesi de, RVH+OVT grubuna göre belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir. Karvakrolün, Na^+/K^+ -ATPaz üzerine olan etkisi perindoprilden daha fazla olmuştur. Bu sonuçlar, karvakrol tedavisinin hipertansif sıçanlarda Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesindeki inhibisyonu kısmen engellediğini düşündürmektedir.

Literatürde perindoprilin Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesi üzerindeki etkinliğini doğrudan değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Perindopril gibi merkezi olarak aktif olan ADE inhibitörleri lipofilik özelliktedir ve KBB'yi geçerek serebral dokuya doğrudan nüfuz etme kabiliyetine sahiptir (Rygiel, 2016; Tadic vd., 2016). Böylece bu ilaçlar, kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olarak muhtemel antiinflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla biliş üzerine etki etmektedir (Sink vd.,

2009). Ayrıca perindopril oksidatif stresi ve hipokampal astrosit aktivasyonunu azaltarak intraserebroventriküler A β (1-40) enjekte edilmiş farelerde kognitif hasarı önlemiştir (Dong vd., 2011). Çalışmamızda, RVH+OVT grubunda yüksek kan basıncı nedeniyle baskılanan Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesinin perindopril ile artması, olasılıkla perindoprilin antihipertansif etkisine ek olarak muhtemel antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Aynı şekilde, yapılan literatür taramalarında karvakrolün de Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesi üzerindeki etkinliğini doğrudan araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Deneysel çalışmalarda karvakrolün güçlü antioksidatif, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkiler gösteren bir monoterpen olduğu gösterilmiştir. Bu özellikleri sayesinde karvakrol, serebral endoteli ve nöronları koruyarak beyinde Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesindeki azalmayı engellemiş olabilir. Yapılan bir araştırmada karvakrolün bir türevi olan karvakril asetatın, pentilentetrazol (PTZ) tarafından indüklenen nöbetlerden sonra fare hipokampusünde Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesi üzerine olan etkileri analiz edilmiştir. Karvakril, PTZ tarafından azaltılmış olan Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini artırmıştır. Bu enzim, beyin hücrel membranlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve üretilen ATP'nin yaklaşık %40-50'sini tüketir. Hücrel iyonik gradyanın devamlılığında önemli bir rol oynar ve özellikle reaktif türlere duyarlıdır. Na⁺/K⁺-ATPaz enziminin oksidatif inaktivasyonu ve antioksidan aktivitenin bozulması, serbest radikallerin aşırı üretimine yol açar. Bu bulgular, karvakril asetatın farklı konsantrasyonlarda ve dozlarda lipid peroksidasyon içeriği, nitrit seviyeleri ve hidroksil radikal oluşumunu azaltması ve bunun yanı sıra azalmış GSH seviyelerini artırması, GPx ve CAT aktivitelerini iyileştirmesi ile gösterdiği antioksidan etki ile ilişkilendirilebilir (L. F. Pires vd., 2015). Ayrıca, fareler üzerinde yapılan bir çalışmada karvakrol, önemli inflamatuvar araçlar olan IL-1 β ve PGE₂'nin lokal üretimini azaltarak inflamasyonla ilgili önemli reaksiyonları baskılamıştır (da Silva Lima vd., 2013; Friedman, 2014). Nöroinflamasyon, pek çok nörodejeneratif hastalığın altında yatan önemli bir süreçtir. Yapılan bir çalışmada karvakrolün hipokampus ve prefrontal kortekste inflamasyon üzerindeki etkileri ve bu etkilerin altında yatan moleküler mekanizmalar araştırılmıştır. Çalışmada sıçanların lateral ventrikülüne LPS enjekte edilerek hafıza bozukluğu ve nöroinflamasyon indüklenmiştir. Üç hafta boyunca karvakrol uygulaması, hafıza bozukluklarını kontrol grubuna kıyasla iyileştirmiştir. Karvakrol uygulaması IL-1 β , TNF- α ve siklooksijenaz-2 dahil olmak üzere beyindeki

çeşitli inflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu önemli ölçüde zayıflatmıştır. Ek olarak, beyin-kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) mRNA ekspresyonunu önemli ölçüde artırmış ve Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) mRNA ekspresyonunu azaltmıştır. Bu sonuçlar karvakrolün nöroinflamasyonun neden olduğu hafıza bozukluğunu iyileştirebileceğini göstermektedir. Bu bilişsel artış, karvakrolün BDNF ve TLR4 ekspresyonunu düzenlemesi ile sağladığı antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklanmaktadır (B. Lee, Yeom, Shim, Lee, & Hahm, 2020). Bu verilere göre karvakrolün, $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPaz}$ aktivitesini artırıcı etkisi kısmen monoterpenin güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri sayesinde serebral endoteli ve nöron membranını koruması ile açıklanabilir. Ayrıca, karvakrol antiamiloidojenik ve kolinerjik disfonksiyonu engelleyici aktiviteleri sayesinde de $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPaz}$ aktivitesindeki düşüşü engellemiş olabilir. $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPaz}$ inhibisyonunun bellek ve öğrenmeye zarar verdiği göz önüne alındığında, karvakrolün $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPaz}$ aktivitesindeki inhibisyonu baskılayarak kısmen kognitif hasarı engelleyebileceği düşünülmektedir.

Neprilisin, 40-50 amino aside kadar olan peptidleri parçalayan bir oligopeptidazdır. Böbrekte yüksek oranda bulunurken beyin gibi diğer organlarda da az miktarda bulunmaktadır. Güncel çalışmalar NEP'in en çok serebrokortikal kan damarlarının tunika media katmanında ve neokorteks ve hipokampuste piramidal nöronlarda eksprese edildiğini göstermiştir (Nalivaeva vd., 2012). Yapılan deneysel bir çalışmada, APP transgenik farelerde NEP ekspresyonunun bulunmaması amiloid agregasyonu ile sonuçlanmıştır (Shi vd., 2005). Neprilisin, $\text{A}\beta$ 'yı degrade eder ve beyinden klerensine katkıda bulunur. Alzheimer hastalığında, NEP'in downregülasyonunun serebral amiloid anjiyopatisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Domuz ve fare beyninde yapılan çalışmalarda NEP, hipokampus ve serebral kortekste $\text{A}\beta$ birikiminden etkilenen alanlarda tespit edilmiştir. Neprilisin in vitro olarak en güçlü $\text{A}\beta$ indirgeyici aktiviteye sahip enzimdir. İn vivo olarak da $\text{A}\beta$ 'nin indirgenmesinde yer aldığı gösterilmiştir (James Scott Miners vd., 2006). Yapılan deneysel bir çalışmada, insan APP transgenik farelerde NEP gen inaktivasyonu $\text{A}\beta_{1-40}$ ve $\text{A}\beta_{1-42}$ seviyelerini yükseltmiştir. Neprilisin aşırı ekspresyonu ise $\text{A}\beta$ seviyelerini azaltmıştır. Neprilisin enzimi inaktive edilmiş farelerde sinaptik plastisite ve kognitif performans hasarı gözlenmiştir (J Scott Miners vd., 2014). Serebral iskemi nöronlara,

serebral endotele ve serebral damar düz kas hücrelerine zarar vererek NEP seviyelerini düşürür ve sonuç olarak A β 'nin indirgenmesi azalır (James Scott Miners vd., 2006).

Bizim çalışmamızda, OVT grubundaki hipertansif hayvanların hipokampus dokularında ve RVH+OVT grubundaki hipertansif hayvanların prefrontal korteks ve hipokampus dokularında NEP seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır. Bu veriler, hipertansiyonun oksidatif stres ve inflamasyon gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla serebral endotele, serebral damar düz kas hücrelerine ve nöronlara zarar vermesi sonucunda hipokampus ve prefrontal korteks dokularında NEP seviyelerini azalttığını düşündürmektedir. Bu çalışmada, OVT ve RVH+OVT gruplarındaki hipokampal dokularda azalmış NEP seviyelerine karşın A β seviyelerinin anlamlı olarak artmış olması, NEP inaktivasyonunun A β anjiyopatisine katkıda bulunduğu görüşünü desteklemektedir. Bu bağlamda, hipertansif gruplarda meydana gelen A β agregasyonu kısmen de olsa NEP aktivasyonundaki azalmayla açıklanabilir. Ayrıca, NEP düzeylerinin azaldığı hipertansif gruplardaki sıçanların davranış testlerindeki performanslarının da azalmış olması, NEP inaktivasyonunun kognitif performans hasarına neden olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

Literatürde, karvakrolün NEP aktivitesi üzerine olan etkinliğini doğrudan değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, karvakrol ve perindopril tedavi gruplarına ait hipokampal NEP aktivasyonu, RVH+OVT grubuna göre anlamlı olarak artmıştır. Buna karşın, prefrontal korteks dokularındaki NEP düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu veriler, karvakrolün NEP aktivasyonunu düzenleyici bir aktiviteye sahip olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda, karvakrol tedavi grubunda hem NEP aktivasyonunun artması hem de A β agregasyonunun anlamlı derecede azalmış olması kısmen, NEP'in A β indirgeyici aktivitesi ile ilişkilendirilebilir. Yapılan bir çalışmada, pro-oksidan etkiye maruz kalan insan nöroblastoma hücrelerinde, karvakrol ön tedavisinin mitokondriyal korumayı destekleyip desteklemediği araştırılmıştır. Karvakrol, H₂O₂-indüklü ATP seviyelerindeki düşüşü ve akonitaz, α -ketoglutarat dehidrogenaz ve süksinat dehidrogenaz mitokondriyal enzim aktivitelerindeki azalmayı önlemiştir. Dahası karvakrol, mitokondriyal membranlarda lipit peroksidasyon, protein karbonilasyonu ve protein nitrasyon seviyelerini azaltarak antioksidan bir etkiyi indüklemiştir. Mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ile nörodejeneratif hastalıklar arasındaki bağlantı göz önüne alındığında karvakrol gösterdiği antioksidan ve mitokondriyal

korumayı destekleyen aktiviteleri sayesinde nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu bir aktivite göstermektedir (Chenet, Duarte, de Almeida, Andrade, & de Oliveira, 2019). Karvakrol iskemi, epilepsi ve travmatik nöronal yaralanmanın dahil olduğu birçok hayvan nörodejenerasyon modelinde nöroproteksiyon ile ilişkili bir monoterpendir. Fareler üzerinde yapılan bir araştırmada karvakrolün, 6-hidroksi-dopamin unilateral intrastriatal enjeksiyonlarının indüklediği nörodejenerasyon üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ayrıca, bu Parkinson modelinde karvakrolün davranışsal etkilerini değerlendirmek için silindir testi yapılmış ve bileşiğin ana hedeflerinden olan kaspaz-3 ve TRPM7 seviyelerini değerlendirmek için ise immunoblot tekniği kullanılmıştır. Davranış testleri, karvakrolün ön ayakların asimetric kullanımını büyük ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Toksin enjeksiyonundan sonra oldukça artan kaspaz-3 seviyeleri karvakrol tarafından kontrol seviyelerine düşürülmüştür. Son olarak, 6-hidroksi-dopaminden sonra TRPM7 artışı bu katyon kanalının nörodejeneratif sürece dahil olduğunu düşündürmüştür. Mevcut veriler, karvakrolün Parkinson hastalığının 6-hidroksi-dopamin modelinde, muhtemelen TRPM7 kanalları üzerindeki spesifik olmayan bloke edici etkisiyle belirgin bir nöroproteksiyonu teşvik ettiğini göstermektedir (Dati vd., 2017). Bu verilere göre karvakrol, güçlü antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik, DNA koruyucu ve nöroprotektif aktivitelerine ek olarak TRP kanallarını modüle etmesi aracılığıyla da serebral endoteli, serebral damar düz kas hücrelerini ve nöronları hipertansiyonun yıkıcı etkilerine karşı koruması sayesinde NEP aktivitesini iyileştirmiş olabilir. Neprilisin inaktivasyonunun sinaptik plastisite ve kognitif performans hasarına neden olduğu bilgisi göz önüne alındığında, karvakrol grubunda davranış testlerindeki performans artışı kısmen de olsa karvakrolün NEP aktivasyonunu iyileştirici aktivitesi ile açıklanabilir. Alzheimer hastalığında, NEP'in downregülasyonunun serebral amiloid anjiyopatisine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (James Scott Miners vd., 2006). Yapılan bir çalışmada ise, demans hastalarının prefrontal korteksinde damarlarda ve nöronlarda NEP aktivitesinin ve seviyelerinin düştüğü belirlenmiştir (James Scott Miners vd., 2006). Karvakrol, NEP aktivasyonu üzerine olan olumlu etkisi sayesinde AH ve demansa karşı güçlü bir potansiyele sahiptir.

Alzheimer hastalığı kesin patofizyolojisi hala net olmasa da yapılan kapsamlı çalışmalar, ekstraselüler A β peptit birikiminin ve intraselüler nörofibriler yumak

birikiminin AH gelişimiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. İnsanlarda, A β peptidinin baskın formu olan A β_{42} 'nin genç beyinlerde bile bazal ön beyinde biriktiği ve yaşlanma ve AH ile birlikte arttığı gösterilmiştir (Haam & Yakel, 2017). Güncel bir araştırmada, hipertansiyonla birlikte korteksin III. ve V. katmanlarındaki hücrelerde A β düzeylerinin anlamlı derecede arttığı görülmüştür (Loke, Wong, & Ong, 2017). Renovasküler hipertansiyonda artan Ang II aktivitesinin ve yüksek kan basıncının indüklediği serebrovasküler hipoperfüzyon, oksidatif stres, nöroinflamasyon, nörovasküler disfonksiyon ve KBB hasarı serebral parankimde nörotoksik A β üretimi ve birikimi gibi patojenik mekanizmaları destekler. Amiloid β agregatları lipidler, proteoglikanlar ve proteinler üzerinde çeşitli reseptörlere bağlanarak toksik etki gösterir. N-metil D-aspartik asit reseptörüne bağlanarak Ca⁺² disregülasyonuna, nöronal ölüme ve sinaptik disfonksiyona neden olur. Ayrıca, DNA oksidasyonunu tetikler (Haass & Selkoe, 2007; Selkoe, 2008). Yapılan bir diğer çalışmada, postmenopozal dönemde hipokampusta A β üretiminin arttığı gösterilmiştir (Shughrue vd., 2000). Anjiyotensin II AT1 reseptörleri üzerinden, APP mRNA artışının da dahil olduğu farklı mekanizmalar aracılığıyla beyin A β seviyesini artırır ve serebral amiloid anjiyopatisine neden olur. Patojenik A β , serebral damarlarda birikerek nörodejeneratif bozukluklara yol açar (Saavedra, 2016). Amiloid plaklar, hipokampus ve kortekste birikerek nöronal ölümü indükler ve kognitif hasara neden olmaktadır (Carnevale vd., 2016). İlginç bir şekilde, önceki çalışmalar A β birikimi ile kolinerjik disfonksiyon arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir. Amiloid β , ACh sentez ve salıverilmesini baskılar, kolinerjik reseptör sinyaline müdahale eder ve kolinerjik nöron sayısında bir azalmaya neden olur. Ek olarak A β 'nin, ACh hidrolize eden enzim butirilkolinesteraz (BuChE)'in aktivitesini kolaylaştırdığı görülmüştür. Kolinerjik disfonksiyon, kortikal nöronlarda dendritlerin kaybına neden olan RNA sürecindeki hasar ile ilişkilendirilmiştir. Hipokampus ve fonksiyonları, kolinerjik disfonksiyondan önemli ölçüde etkilenir (Haam & Yakel, 2017). Yapılan araştırmalarda nörotoksik A β birikiminin, ChAT ekspresyonunu baskılayabildiği ve nöronal dejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir (Tran vd., 2002). Ayrıca sıçan hipokampal nöron kültüründe yapılan bir çalışmada A β maruziyeti, Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini düşürmüştür. Alzheimer hastalarında santral kolinerjik disfonksiyonun da Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini azalttığı görülmüştür (X. Zhang vd., 2012).

Bizim çalışmamızda RVH, OVT ve RVH+OVT hipertansif gruplarına ait hipokampus dokularındaki A β düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artmıştır. Buna karşın, RVH+OVT grubuna ait prefrontal korteks dokularındaki A β seviyelerinde kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Elde ettiğimiz bulgular literatür verileriyle uyumlu olup, renovasküler ve postmenopozal hipertansiyonda artan Ang II aktivitesi ve sistolik kan basıncının; serebrovasküler hipoperfüzyon, oksidatif stres, nöroinflamasyon, nörovasküler disfonksiyon ve KBB hasarını tetikleyerek serebral dokularda nörotoksik A β üretimi ve agregasyonu gibi patolojik mekanizmaları indüklediği görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda hipertansif gruplarda gözlemlediğimiz davranış testlerindeki performans düşüklüğü kısmen, hipertansiyonun indüklediği serebral amiloid anjiyopatisinin nöronal ölüm, sinaptik disfonksiyon, DNA oksidasyonu ve sonuç olarak kognitif hasara neden olması ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, çalışmamızda RVH grubuna ait hipokampus dokularında anlamlı olarak azalmış olan ChAT ve Na⁺, K⁺-ATPaz enzim seviyeleri, nörotoksik A β maruziyetinin ChAT ekspresyonunu baskılayabildiğini ve Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini düşürdüğünü gösteren çalışmaları desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda çeşitli ajanlar aracılığıyla RAAS'ın bloke edilmesi, A β metabolizmasını etkileyerek A β -indüklü nörodejeneratif hasar üzerine faydalı etkiler sağlamıştır (M. Mogi vd., 2012). Yapılan güncel bir araştırmada, merkezi aktif ADE inhibitörlerinden perindopril intranazal yoldan verilmiş ve A β plaklarının azalmasına neden olmuştur (Torika, Asraf, Roasso, Danon, & Fleisher-Berkovich, 2016). Başka bir çalışmada ise perindopril, A β agregasyonunu baskıladığı için AH'nın ilerlemesine karşı umut verici bir ajan olarak düşünülmüştür (Ali, Abo-Youssef, Messiha, & Khattab, 2016). Perindopril tedavisi bu etkisini çalışmamızda da göstermiş ve hipertansif hayvanların hipokampus dokularındaki A β düzeylerini, RVH+OVT ve OVT gruplarına göre anlamlı derecede düşürmüştür.

Literatürde, karvakrolün A β aktivitesi üzerine olan etkinliğini doğrudan değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, karvakrol tedavisi uygulanmış gruba ait hipokampus dokularındaki A β düzeyleri RVH, OVT ve RVH+OVT gruplarına göre anlamlı olarak azalmıştır. Karvakrolün, antiamiloidojenik aktivitesi perindoprile göre daha fazla olmuştur. Bu bulgular karvakrolün hipokampuste, hipertansiyon-indüklü A β agregasyonunu engellediğini

göstermektedir. Karvakrolün, amiloid anjiyopatisini engelleyerek A β 'nin ChAT enzim ekspresyonunu baskılayıcı aktivitesini önlediği düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızda, karvakrol grubu ChAT enzim düzeylerinin RVH+OVT hipertansiyon grubuna göre anlamlı bir artış göstermesi bu görüşümüzü desteklemektedir. Amiloid β , hem ChAT enzim ekspresyonunu baskılayarak hem de doğrudan ACh sentez ve salıverilmesini baskıladığı, kolinerjik reseptör sinyaline müdahale ettiği ve kolinerjik nöron sayısında bir azalmaya neden olduğu mekanizmalar aracılığıyla kolinerjik disfonksiyona neden olmaktadır (Haam & Yakel, 2017). Bu bağlamda karvakrolün, antiamiloidojenik aktivitesi sayesinde kolinerjik fonksiyon üzerine olumlu bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, A β maruziyetinin ve merkezi kolinerjik disfonksiyonun Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini düşürdüğünü gösteren çalışmalar göz önüne alındığında karvakrol, hem doğrudan A β agregasyonunu baskılayarak hem de bu yolla kolinerjik fonksiyonu iyileştirici aktivitesi aracılığıyla Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini artırmış olabilir. Literatüre bakıldığında yapılan güncel bir demans çalışmasında, artmış A β düzeylerinin veya kolinerjik hipofonksiyonun neden olduğu bilişsel bozuklukları hafifletmede karvakrolün etkinliği ve güvenilirliği için pozitif kanıtlar sunulmuştur (Azizi vd., 2012). Karvakrolün bu antiamiloidojenik etkisi, sergilediği dikkate değer antioksidan, antiinflamatuvar ve yüksek kan basıncını düşürücü aktiviteleri sayesinde nörovasküler disfonksiyonu ve KBB hasarını engellemesi ile açıklanabilir. Antiamiloidojenik aktivitesi sayesinde karvakrolün, nöronal ölümü ve kognitif hasarı inhibe edebileceği düşünülmektedir. Karvakrol tedavi grubunun davranış testlerindeki performanslarının artmış olması da bu görüşümüzü desteklemektedir. Son bulgulara göre karvakrol, TRPV3 kanallarını aktive ederek serebral arterlerin endotelyumunda düz kas hücresi hiperpolarizasyonu ve vazodilatasyonunu sağlar. Bu cevap NOS aktivitesinden bağımsızdır ve arteriyel lumende seçici TRPV inhibitörü olan rutenyum red varlığında gerçekleşmiştir. Karvakrol, kemosenitif TRP kanallarını aktive ederek endotelyum bağımlı vazodilatasyona neden olmaktadır (Earley, 2011). Karvakrol, kemosenitif TRPA1 ve TRPV3 kanallarının agonistidir. Yapılan bir araştırmada, karvakrolün bu kanalları aktive etmesi yolu ile hücre içi kaynaklardan Ca²⁺ salıverilmesine yol açtığı ve artan hücre içi Ca²⁺ sinyalinin doğrudan K_{Ca} kanallarını uyarması yolu ile düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyon ve arteriyel vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir (Earley, 2011). Güncel bir araştırmada izole sıçan mezenterik arter halkaları üzerinde, karvakrolün muhtemelen L-tipi voltaja duyarlı Ca²⁺ (Cav)

kanalları, ROC ve SOC kanallarından Ca^{2+} girişini inhibe etmesi yolu ile vazorelaksan bir etkiyi indüklediği ileri sürülmüştür. Bu vazorelaksan etkiye TRPC1 ve TRPC6 kanallarının dahil olduğu düşünülmektedir. SOC ve ROC kanalları yapısal olarak temelde TRPC1 ve TRPC6 kanalları ile ilişkilidir. Bu çalışmada karvakrolün düz kas hücrelerinde K^+ kanallarını aktive edebildiği ileri sürülmüştür. K^+ çıkışı ile birlikte membranda meydana gelen hiperpolarizasyon, Ca_v kanallarının açık olma olasılığını azaltır (Dantas vd., 2015). Bu verilere göre karvakrol, çeşitli TRP kanalları üzerine olan modülatör aktiviteleri aracılığıyla Ca^{2+} ve K^+ homeostazisi yapar. TRP kanalları üzerinden serebral arterler üzerinde vazorelaksan ve endotelial koruyucu etkileri aracılığıyla serebrovasküler hipoflüzyonu, serebrovasküler disfonksiyonu ve KBB hasarını engelleyerek $A\beta$ oluşumunu ve agregasyonunu engelliyor olabilir. Ayrıca, karvakrol TRPC alt ailesine ait TRPC1 kanallarının ve memeli TRPM7 kanallarının inhibitörüdür (Parnas vd., 2009). Güncel bir çalışmada in vitro travmatik nöronal yaralanma modelinde, TRPM7 kanal inhibisyonunun koruyucu etkisini araştırmak amacıyla karvakrol kullanılmıştır. Embriyonik gelişim için gerekli olan TRPM7 katyon kanalları Ca^{2+} seviyelerinin hücre dışı dedektörleri olup aynı zamanda eksitotoksiteden bağımsız olarak hücre ölüm yollarını yönetirler. TRPM7 kanalları aracılığıyla Ca^{2+} girişi, oksidatif strese ve nihayetinde nöronal ölüme yol açar. Daha önceki çalışmalar TRPM7 kanalının, oksidatif stres ile indüklenen anoksik nöronal hasarın/ölümün bir aracısı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada karvakrol, travmatik hasar sonrası kortikal nöronlarda laktat dehidrogenaz (LDH) salınmasını, apoptozu ve kaspaz-3 aktivasyonunu azaltmıştır. Bu antiapoptotik ve nöroprotektif etkilerine ek olarak karvakrol, bradikinin-indüklü Ca^{2+} girişini inhibe ederken depo kontrollü Ca^{2+} girişi (SOCE)'ni ve SOCE ilişkili proteinlerin ekspresyonunu değiştirmemiştir. Bu durum gözlenen koruyucu etkilerin TRPM7 bağımlı ve SOCE bağımsız mekanizmalar aracılığıyla olduğunu göstermektedir. Karvakrol tedavisi TRPM7 kanallarını inhibe ederek stoplazmik Ca^{2+} konsantrasyonunu azaltmıştır, bu da apoptozun azalmasını ve nöronal hayatta kalımın güçlenmesini sağlamış olabilir. Bununla birlikte, TRPC1-duyarlı mekanizmaların karvakrol-indüklü korumaya dahil olabileceği düşünülmektedir (W.-T. Li vd., 2015). Bu veriler doğrultusunda karvakrol TRPM7 kanallarını inhibe ettiği yolak üzerinden de, oksidatif stresi ve nöronal hasarı engelleyerek $A\beta$ oluşumunu ve birikimini engelliyor olabilir. Karvakrol, antiamiloidojenik aktivitesi sayesinde kolinerjik disfonksiyonu, nöronal hasarı/ölümü

ve nörodejeneratif bozuklukları engellediği mekanizmalar aracılığıyla AH ve vasküler demans tedavisinde ve modülasyonunda kullanılabilecek önemli bir terapötik ajandır.

Asetilkolin, sinaptik plastisiteye dahil olmasının yanı sıra hafıza ve öğrenme gibi kognitif fonksiyonları modüle edebilen önemli bir nörotransmitterdir (Colovic vd., 2013). Alzheimer hastalığının patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olsa da en önemli teorilerden biri Alzheimer hastalarının beyinlerinde ACh ve butirilkolin (BCh) seviyelerinin azalmasıdır (Zengin Kurt, Durdagi, Celebi, Ekhteiari Salmas, & Sonmez, 2020). Bazı çalışmalar, AH'nın erken evrelerinde veya AH riski taşıyan hastalarda bazal ön beyinde kolinerjik sistem atrofisini göstermiştir. Bazal ön beyinde kolinerjik nöronların seçici lezyonu, hipokampus-bağımlı hafıza fonksiyonunu önemli ölçüde bozar. Bu nedenle, bazal ön beyindeki ACh'nin hipokampus-bağımlı öğrenmeyi modüle ettiği düşünülmektedir (Haam & Yakel, 2017). Asetilkolin kullanılabilirliğini azaltan en önemli mekanizma, ACh'nin sinaptik aralıkta AChE enzimi tarafından bileşenlerine yıkılması ve böylece kolinerjik impuls iletiminin sonlandırılmasıdır (Colovic vd., 2013). Yapılan bir çalışmada, yetişkin erkek albino Wistar sıçanlarda RVH modeli oluşturmak için 2B1K tekniği uygulanmıştır. 2B1K hipertansiyon modeli ortalama arteriyel kan basıncı ve endotelial disfonksiyonun yanı sıra öğrenme ve bellek hasarını da artırmıştır. Serebral oksidatif stres (tiyobarbitürik asit reaktif türleri artarken SOD, GSH ve CAT seviyeleri azalmıştır), inflamasyon (myeloperoksidaz artmıştır), kolinerjik disfonksiyon (AChE artmıştır) artışına bağlı olarak beyin hasarı ve kognitif disfonksiyonun meydana geldiği görülmüştür (Singh & Sharma, 2016). Wistar sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada, artmış kan basıncı ve aktive edilmiş RAS ile ilişkili olarak değişmiş fizyolojik koşullarda öğrenme ve hafıza değerlendirilmiştir. Pons medulla, hipokampus, striatum ve frontal kortekste öğrenme ve hafızanın kolinerjik bir belirteci olarak AChE seviyeleri ölçülmüştür. Deneklerde, öğrenme ve hafıza performansı azalmıştır. Hipertansif sıçanların hipokampus ve frontal korteksinde AChE seviyesindeki artış, gözlenen bellek hasarı ile ilişkilendirilmiştir (Srinivasan vd., 2005). Benzer şekilde yapılan bir diğer araştırmada ise, 2B-1K RVH modeli ile indüklenen hipertansiyon vasküler demansı provoke etmiştir. Hipertansif hayvanların beyininde GSH, SOD ve CAT antioksidanlarının azaldığı ve oksidatif stres, inflamasyon ve AChE aktivitesinde önemli bir artış olduğu görülmüştür. Buna bağlı olarak deneklerde endotelial disfonksiyon ve bilişsel hasar meydana gelmiştir (Singh, Gupta, & Sharma, 2016). Klinik araştırmalar menopozda

ovarian hormon kaybının bilişsel fonksiyonları etkilediğini göstermektedir. Cerrahi olarak oluşturulan modelde ovarian hormon kaybı, sıçanlarda hipokampal AChE aktivitesini artırmıştır (Acosta vd., 2009). Kolinerjik fonksiyonun düzeltilmesi, kognitif fonksiyonun iyileştirilmesinde rasyonel bir hedef olmuştur. Asetilkolinesteraz inhibisyonu aracılığıyla ACh kullanılabilirliğinin artırılması ve böylece kolinerjik fonksiyonun iyileştirilmesi hedeflenmektedir (M.-J. R. Howes & Houghton, 2003; M. J. R. Howes vd., 2003). Asetilkolinesteraz inhibisyonu terapötik bir yaklaşım olarak düşünülmektedir. Önceki çalışmalar, ekstraselüler ACh seviyelerini modüle eden ilaçların hafıza fonksiyonları üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermiştir (Zengin Kurt vd., 2020). Ancak, geliştirilen lisanslı AChE inhibitörleri, bilişsel fonksiyonda kalıcı bir iyileşme sağlamaz ve genellikle hepatotoksik etki gösterirler (Hammel vd., 1990; M. J. R. Howes vd., 2003; P. B. Watkins vd., 1994).

Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu sonuçlar elde edilmiş olup RVH, OVT ve RVH+OVT hipertansif gruplarına ait hipokampus ve prefrontal korteks dokularındaki AChE düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göstermiştir. Bu bulgulara göre, 2B1K RVH modeli ve cerrahi olarak oluşturulan ovarian hormon kaybı ile birlikte aktive edilmiş RAAS ve artan kan basıncı ile ilişkili olarak, hipokampus ve korteks AChE aktivitesinin arttığı görülmüştür. Asetilkolinesteraz aktivitesindeki artışa bağlı olarak ACh kullanılabilirliğinin azaldığı ve meydana gelen kortikal kolinerjik disfonksiyonun hipokampus-bağımlı hafıza fonksiyonunu önemli ölçüde bozduğu düşünülmektedir. Nitekim, hipertansif gruplarda davranış testlerinde gözlenen performans düşüklüğü bu görüşümüzü destekler niteliktedir. Hipertansif sıçanların hipokampus ve korteksinde meydana gelen AChE seviyelerindeki artış, gözlenen kognitif hasar ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, AChE kofaktör fonksiyonu ile A β 'nin in vitro ve in vivo agregasyonunu artırmaktadır (Lane vd., 2006). Nitekim, çalışmamızda RVH, OVT ve RVH+OVT gruplarındaki hipertansif sıçanların hipokampus dokularında gerek AChE enzim aktivitesinin gerekse A β düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması bu verileri desteklemektedir.

Çalışmamızda, perindopril tedavi grubuna ait hipokampus ve prefrontal korteks AChE düzeyleri, RVH+OVT grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır. Farklı çalışmalarda, RAAS blokörlerinin kolinerjik sistem üzerindeki etkileri incelenmiştir. Anjiyotensin II tip 1 reseptör blokörü kandesartan, güncel bir bellek hasar çalışmasında AChE aktivitesini azaltmıştır (Tota vd., 2009). Benzer bir çalışmada ise

perindopril tedavisi, streptozotosin (STZ) enjekte edilmiş beyin alanlarında AChE aktivitesini azaltmış ve ACh seviyelerini artırmıştır (Tota vd., 2012). Bizim çalışmamızda kullandığımız ADE inhibitörü perindopril ile alınan sonuçlar da bu literatür verilerini desteklemektedir. Perindopril tedavisinin, bu antikolinesteraz aktivitesi aracılığıyla ACh varlığını artırdığı ve böylece kognitif fonksiyon üzerine olumlu etki yaptığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda, karvakrol tedavi grubuna ait hipokampus ve prefrontal korteks dokularındaki AChE düzeyleri RVH+OVT grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır. Karvakrolün, kortikal AChE üzerine olan inhibitörük etkisi perindoprilden daha fazla olmuştur. Karvakrol tedavisi, AChE seviyelerini bazal değerlere yaklaştırmıştır. Bu bulgular, karvakrolün güçlü bir anti-AChE aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Asetilkolinesteraz inhibisyonu ile ilişkili olan bir özellik hidrofobik ligandır. Asetilkolinesteraz enziminin hidrofobik aktif bölgesinin, hidrofobik etkileşimlere duyarlı olduğu bildirilmiştir (Hansch & Deutsch, 1966). Düşük moleküler ağırlıklı ve hidrofobik özellikteki bileşikler AChE'yi kolaylıkla inhibe edebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, terpenoidlerin ve yağların anti-AChE aktiviteleri olduğu görülmüştür (Savelev vd., 2004). Bu bağlamda karvakrolün moleküler yapısındaki hidroksil grubu pozisyonunun, AChE üzerine olan bu güçlü inhibitörük etkisinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, önceki çalışmalarda genellikle güçlü anti-AChE aktivite gösteren bileşikler güçlü antioksidanlar olarak tanımlanmıştır (Jukić & Miloš, 2005; Kruk vd., 2000). Bu verilere göre, karvakrolün AChE enzimi üzerine olan inhibitörük etkisi kısmen bileşiğin güçlü antioksidan aktivitesi ile ilişkilendirilebilir. Bir çok çalışma, karvakrolün oksidatif strese karşı koruyucu bir etkisi olduğunu bildirmiştir (Samarghandian vd., 2016). Hipertansiyonda görülen yüksek kan basıncı, oksidatif stresi hızlandırır ve böylece ROS üretimi yoluyla organ disfonksiyonuna neden olur (B. C.-K. Tsai vd., 2020). Karvakrol, TRPV3 gibi kemosensitif TRP kanallarını aktive ederek serebral arterlerin endotelyumunda düz kas hücresi hiperpolarizasyonu ve vazodilatasyonunu sağlamaktadır (Earley, 2011). Ayrıca, karvakrol kemosensitif TRPA1 ve TRPV3 kanallarını aktive ederek RyR ve IP3R aracılığıyla intraselüler kaynaklardan Ca^{2+} salıverilmesini uyarmaktadır. Kalsiyum, K_{Ca} kanallarını stimule ederek hiperpolarizasyona ve vazodilatasyona neden olmaktadır (Earley, 2011). Güncel bir araştırmada ise karvakrolün, izole sıçan mezenterik arter halkaları üzerinde

muhtemelen L-tipi Cav kanalları, ROC ve SOC kanallarından Ca²⁺ girişini inhibe etmesi yolu ile vazorelaksan bir etkiye indüklediği ileri sürülmüştür. Bu vazorelaksan etkiye TRPC1 ve TRPC6 kanallarının dahil olduğu düşünülmektedir. SOC ve ROC kanalları yapısal olarak temelde TRPC1 ve TRPC6 kanalları ile ilişkilidir. Ayrıca, bu çalışmada karvakrolün düz kas hücrelerinde K⁺ kanallarını aktive edebildiği de ileri sürülmüştür. Potasyum çıkışı ile birlikte membranda meydana gelen hiperpolarizasyon, Cav kanallarının açık olma olasılığını azaltır. Ek olarak, karvakrol anestezi altındaki sıçanlarda doz-bağımlı olarak hipotansiyon ve bradikardiyi teşvik etmiştir (Dantas vd., 2015). Bu verilere göre karvakrolün, serebral arterlerde, bazı TRP kanallarını modüle ederek sağladığı vazodilatasyona bağlı olarak hipertansiyonda görülen kan basıncı artışını baskıladığı düşünülmektedir. Böylece yüksek kan basıncındaki azalma, oksidatif stres ve bununla ilişkili olarak AChE aktivitesini inhibe ediyor olabilir. Yapılan güncel çalışmalar, normalde kolinerjik aksonlarda ve nöron gövdelerinde bulunan AChE enziminin AH'nda aynı zamanda nöritik plaklar ve yumaklarda da bulunduğunu göstermiştir (Savelev vd., 2004). Asetilkolinesteraz, kofaktör fonksiyonu ile Aβ'nın in vitro ve in vivo agregasyonunu arttırdığı için, AChE inhibisyonu Aβ agregasyonunu azaltmaktadır. Ayrıca, AChE-Aβ kompleksleri yalnız Aβ peptidlerine göre daha toksik olduğundan, AChE inhibitörleri Aβ hasarını da azaltır. Deneysel çalışmalar, Alzheimer hastalarında kolinerjik iletimdeki azalmanın amiloidojenik metabolizmaya neden olduğunu göstermiştir. Kolinerjik aktivitenin artırılması APP'nin nonamiloidojenik prosesini destekler. Asetilkolin M1 reseptörü aracılığıyla non-amiloidojenik APP proses yolağını uyarır ve böylece nöroprotektif ve nörotrofik etki sağlar (Lane vd., 2006). Bu bağlamda çalışmamızda, karvakrol tedavi grubundaki sıçanların hipokampus dokusunda gerek AChE enzim aktivitesinin gerekse Aβ seviyelerinin hipertansif gruplara göre büyük ölçüde azalmış olması; karvakrolün anti-AChE aktivitesi sayesinde Aβ agregasyonunu ve hasarını inhibe edebildiğini düşündürmektedir. Karvakrol, kolinerjik aktiviteyi artırarak APP'nin nonamiloidojenik sürecini destekliyor olabilir. Karvakrol güçlü antioksidan, antikolinesteraz, antiamiloidojenik ve kolinerjik fonksiyonu iyileştirici aktiviteleri aracılığıyla kognitif fonksiyonun iyileştirilmesinde önemli bir potansiyele sahiptir. Davranış testlerindeki performans artışı bu görüşümüzü destekler niteliktedir. Alzheimer hastalığında AChE inhibisyonunun terapötik önemi göz önüne alındığında, karvakrol anti-AChE aktivitesi sayesinde ekstraselüler ACh seviyelerini modüle edebilen ve bu sayede bellek fonksiyonları üzerinde önemli etkiler gösterebilen

terapötik potansiyele sahip önemli bir ajandır. Ayrıca, AChE inhibisyonu bir çok mekanizma aracılığı ile vasküler demans üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (J. Wang vd., 2009). Yapılan bir çalışmada, antiasetilkolinesterazların etkilerinden kaynaklanan ACh kullanılabilirliğinin kronik artışının otonomik dengesizliği önleyebildiği, inflamasyonu azalttığı ve bunun da hipertansif tedavi için faydalı etkiler sağladığı gösterilmiştir (Lataro, Silva, Tefé-Silva, Prado, & Salgado, 2015). Bu bağlamda karvakrolün, anti-AChE aktivitesi aracılığıyla hipertansif tedavi için ve vasküler demans üzerinde faydalı etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Son on yılda birçok sentetik AChE ve BuChE inhibitörü bildirilmiş olsa da, kolinesteraz inhibitörü olarak doğal ürünler üzerine olan çalışmalar hala sınırlıdır (Zengin Kurt vd., 2020). Doğal ve kolay ulaşılabilen bir monoterpen olan karvakrol, AChE enzimine karşı güçlü inhibitör aktivitesi ve çeşitli mekanizmalar aracılığıyla MSS hastalıkları üzerine koruyucu etkisini gösterebilmektedir.

Kolin asetiltransferaz enzimi, kolinerjik iletimdeki hasarın ve kolinerjik eksikliğin neden olduğu bilişsel hasarın tespiti için kritik bir role sahip olan spesifik bir belirteçtir. Yapılan biyopsi çalışmaları, kortikal ChAT eksikliğin AH'nın klinikte gözlemlendiği yıl içerisinde ortaya çıkabileceğini göstermiştir (Bowen vd., 1983). Güncel çalışmalarda, Alzheimer hastalarında ACh ve ChAT konsantrasyonlarının serebral neokorteks ve hipokampusta belirgin şekilde azaldığı gözlenmiştir. Alzheimer hastalığı hem kolinerjik nöronların sayısında hem de ChAT seviyelerinde bir azalmaya neden olmaktadır. Dahası, nükleus bazaliste kolinerjik nöronların sayısının azaldığı ve mevcut kolinerjik nöronlarda ise ChAT mRNA'sının transkripsiyonunun azaldığı bulunmuştur. Alzheimer hastalarında demans şiddeti ile ChAT aktivitesindeki azalma arasında anlamlı bir korelasyon vardır. Alzheimer hastalığında meydana gelen ChAT eksikliği, plak ve nörofibriler yumakların oluşumu ile koreledir (Mountjoy vd., 1984; Perry vd., 1978). Amiloid β , ChAT ekspresyonunu baskılayabilmekte ve nöronal dejenerasyona neden olmaktadır (Tran vd., 2002). Yapılan bir çalışmada, ovarektomi sonucu oluşan östrojen yetersizliğinin ChAT aktivitesinde ve ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Östrojenin, hipokampus ve kortekste ChAT aktivitesini artırarak nöronal kolinerjik sistemin fonksiyonel durumunu geliştirebileceği bildirilmiştir. Bazı çalışmalar, ER α 'nın östrojen yanıtına aracılık ederek ChAT ifadesini düzenleyebileceğini göstermektedir (Shughrue vd., 2000). Güncel bir araştırmada, hipertansiyonun tetiklediği serebral hipoperfüzyonun vasküler

demansa ve kolinerjik disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Anjiyotensinerjik sistem, serebral hipoperfüzyon sırasında nöronal ölümün ve bellek bozukluklarının ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada serebral hipoperfüzyon, hipokampuste, ChAT ekspresyonunu önemli ölçüde azaltırken AT1 reseptör ekspresyonunu artırmıştır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptopril hipokampuste, kronik serebral hipoperfüzyonun indüklediği bellek bozukluğunu, kolinerjik hipofonksiyonu ve nörodejenerasyonu önemli ölçüde zayıflatmıştır (Kumaran, Udayabanu, Kumar, Aneja, & Katyal, 2008). Bir diğer araştırmada ise, spontan hipertansif sıçanların hipotalamusunda ChAT aktivasyonunda önemli bir azalma olduğu görülmüştür. Bu veriler, spontan hipertansif sıçanların hipotalamusunda kolinerjik aktivitede bir düşüş olduğunu göstermiştir (Yamada vd., 1984).

Çalışmamızda, RVH grubuna ait hipokampus ve prefrontal korteks ChAT düzeyleri ile OVT grubuna ait prefrontal korteks ChAT düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır. Ayrıca, OVT grubuna ait hipokampal ChAT seviyeleri ile RVH+OVT grubuna ait hipokampus ve prefrontal korteks ChAT seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmasa da önemli miktarda azalmıştır. Hipertansiyonun tetiklediği serebral hipoperfüzyonun ChAT ekspresyonunu azalttığı ve kolinerjik disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir. Bu veriler, hipokampal ve kortikal dokularda kolinerjik aktivitede bir düşüş olduğunu göstermektedir. Dahası, OVT grubuna ait serebral dokularda ChAT seviyelerinin önemli miktarda azalmış olması; postmenopozal hipertansiyonda östrojen yetersizliğinin ChAT aktivitesinde ve ekspresyonunda azalmaya neden olduğunu gösteren literatür verileriyle paraleldir. Kolin asetiltransferaz, kolinerjik iletimdeki hasarın ve kolinerjik eksikliğin neden olduğu bilişsel hasarın tespiti için kritik role sahip spesifik bir belirteçtir. Nitekim çalışmamızda serebral ChAT düzeylerinin düşük olduğu gruplarda, sıçanların davranış testlerindeki performansları da düşük bulunmuştur. Ayrıca bu veriler, hipertansiyonla ilişkili olarak Alzheimer ve vasküler demans hastalarında, serebral ACh ve ChAT konsantrasyonlarının belirgin şekilde azaldığını gösteren çalışmaları ve demans şiddeti ile ChAT aktivitesindeki azalma arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu gösteren verileri de desteklemektedir. Ek olarak, çalışmamızda RVH, OVT ve RVH+OVT gruplarına ait hipokampus ChAT seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunurken bu gruplarda A β düzeylerinin yüksek bulunması; AH'nda meydana gelen ChAT

eksikliğinin plak ve nörofibriler yumakların oluşunu ile korele olduğunu ve A β 'nin ChAT ekspresyonunu baskıladığını gösteren çalışmaları destekler niteliktedir. Bu veriler, AH için patojenik bir peptid olan A β 'nin ChAT ekspresyonunun düzenlenmesi mekanizmasına dahil olabileceğini göstermektedir.

Literatürde, perindopril ve karvakrolün ChAT enzim aktivitesi üzerine olan etkinliğini doğrudan değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada perindopril tedavi grubuna ait hipokampal ve kortikal dokulardaki ChAT enzim düzeylerinde, RVH+OVT grubuna kıyasla anlamlı bir değerlik meydana gelmediği görülmüştür.

Çalışmamızda, karvakrol tedavi grubuna ait hipokampus ve prefrontal korteks dokularındaki ChAT enzim düzeylerinin RVH+OVT grubuna göre anlamlı derecede arttığı bulunmuştur. Karvakrol, RVH ile tetiklenen ChAT aktivasyonundaki azalmayı tersine çevirebilmiş ve hatta bazal seviyelere kadar getirmiştir. Bu bulgulara göre karvakrolün, ChAT aktivitesindeki azalmayı engellediği ve böylece kolinerjik hipofonksiyonu önemli ölçüde zayıflattığı düşünülmektedir. Çalışmamızda, ChAT düzeylerinin anlamlı olarak arttığı karvakrol grubunda A β düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır. Amiloid β , ChAT ekspresyonunu baskılayabilmekte ve nöronal dejenerasyona neden olmaktadır (Tran vd., 2002). Bu bağlamda, karvakrolün patojenik A β agregasyonu üzerine olan inhibitörük etkisi sayesinde ChAT ekspresyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Karvakrol antiamiloidojenik, antikolinesteraz, antioksidan, antiinflamatuvar ve ChAT aktivasyonunu iyileştirici aktiviteleri sayesinde kolinerjik fonksiyon üzerine olumlu bir etki sağlamaktadır. Kolinerjik fonksiyonun düzeltilmesi, kognitif fonksiyonun iyileştirilmesinde rasyonel bir hedef olmuştur (M.-J. R. Howes & Houghton, 2003; M. J. R. Howes vd., 2003). Bizim alışmamızda da karvakrol grubu davranış deneyleri performanslarının anlamlı bir artış göstermesi kısmen, monoterpenin ChAT aktivitesini ve kolinerjik fonksiyonu arttırması sayesinde kognitif fonksiyonu iyileştirmesi ile ilişkilendirilebilir. Anjiyotensin II Tip 1 reseptörlerinin uyarımı vazokonstriksiyona, endotelial disfonksiyona ve vasküler yeniden yapılanmaya neden olmaktadır (de Oliveira-Sales vd., 2010; Rygiel, 2016). Hipertansiyon, endotelial fonksiyonu bozarak ve vasküler uyumu değerştirerek hipoperfüzyonu tetiklemektedir (Hainsworth & Markus, 2008; Iadecola & Davisson, 2008). Güncel bir araştırmada, hipertansiyonun tetiklediği serebral hipoperfüzyonun vasküler demansa ve kolinerjik disfonksiyona neden olduğu

gösterilmiştir. Serebral hipoperfüzyon hipokampusta, ChAT ekspresyonunu önemli ölçüde azaltırken AT1 reseptör ekspresyonunu artırmıştır. (Kumaran vd., 2008). Karvakrol, çeşitli TRP kanallarını doğrudan aktive ederek K^+ ve Ca^{+2} homeostazını düzenlemekte ve böylece serebral arterlerde vazodilatasyonu sağlamaktadır (Earley, 2011). Bu bağlamda karvakrolün, TRP kanalları üzerinden vazokonstriksiyonu azaltarak serebrovasküler tonusu ve otonöregülasyonu düzenlediği, serebral hipoperfüzyonu azalttığı ve bu sayede hipoperfüzyonun indüklediği ChAT ekspresyonundaki azalmayı inhibe ettiği düşünülmektedir. Bu sayede karvakrol, nörolojik ve bilişsel hasarı azaltıyor olabilir. Kolinerjik hipoteze göre, AH'ndaki bilişsel eksiklikler ChAT aktivitesi ve sinaptik ACh sentezindeki azalma ile ilişkilidir (Zengin Kurt vd., 2020). Karvakrol, ChAT aktivasyonunu ve kolinerjik sistemi düzenleyici aktiviteleri sayesinde AH ve vasküler demans gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde potansiyel bir terapötik ajandır.

Hipertansiyon, postmenopozal kadınlarda aynı yaş grubundaki erkeklere oranla daha yüksek bir prevalansa sahiptir (Barton & Meyer, 2009; Yanes & Reckelhoff, 2011). Renovasküler hipertansiyon, postmenopozal kadınlarda görülen ortak bir sağlık problemidir (Hage vd., 2013; Özdemir Kumral vd., 2016). Östrojen reseptörlerinin aktivasyonu ile gerçekleşen endotelden bağımsız vazodilatasyon, NO sentez ve biyoyararlanımının artması, vasküler RAAS ve SSS inhibisyonu; vasküler tonusu düzenleyen ve kan basıncı kontrolüne katkıda bulunan mekanizmalardır. Yapılan hayvan çalışmaları, östrodiolün AT1 reseptör sayısını ve ADE seviyelerini azaltarak RAAS aktivasyonuna karşı koruma sağladığını göstermiştir (Barton & Meyer, 2009; Yanes & Reckelhoff, 2011). Bunun yanı sıra sıçanlarda yapılan çeşitli yaralanma modellerinde östrodiol, güçlü bir antiinflamatuvar ve antioksidan aktivite sergilemiştir (Barton & Meyer, 2009; Özdemir Kumral vd., 2016). Postmenopozal kadınlarda, özellikle sistolik kan basıncı ve nabız basıncında belirgin bir artış görülür. Endojen östrojen kaybı, Ang II aktivitesini artırmakta ve hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır (Barton & Meyer, 2009). Postmenopozal hipertansiyon yaşamın ilerleyen dönemlerinde bilişsel hasar ve vasküler demans oluşma riskini artırmaktadır (Hara vd., 2015). Son yirmi yılda, östrodiolün hipotalamusun aracılık ettiği üreme davranışlarının düzenlenmesinin ötesinde memeli beyin fonksiyon ve gelişimi için önemli olduğu bulunmuştur. Östrojen, çoklu mekanizmalar ve yollar aracılığıyla bir çok alanda bilişsel fonksiyon üzerine yararlı etkiler göstermektedir. Yapılan

çalışmalar, overektomi ile gerçekleştirilen ani östrojen kaybının doğal menopozda görülen kademeli östrojen düşüşüne göre bilişsel fonksiyonlar üzerinde daha ciddi sonuçları olduğunu göstermiştir (Hara vd., 2015). Yakın zamandaki araştırmalara göre, östrojen AH gibi nörodejeneratif bozukluklarda koruyucu bir faktör olarak görülmektedir (Yue vd., 2005). Östrojenler; antioksidan etkileri, APP yıkımının düzenlenmesi (R. Li, Cui, & Shen, 2014), ChAT aktivitesinin artırılması (Yamamoto vd., 2007) ve nöroinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun azaltılması dahil olmak üzere bir çok olası yol ile AH patogeneze karşı etkili olabilir.

Çalışmamızda, tüm RVH+OVT ve OVT gruplarında serum östrojen seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır. Düşük östrojen seviyeleri, uygulanan tekniğin başarısını ve hayvanlarımızın postmenopozal dönemde olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda, overektomi yapılan gruplarda modeller oluşturulduktan 3 hafta sonra grupların kendi içindeki sistolik kan basıncı değerleri başlangıca göre anlamlı derecede artmıştır. Overektomi ve 2B1K Goldblatt modellerinin ayrı ayrı veya birlikte uygulanması, kan basıncında benzer yükselmelere neden olmuştur. Sistolik kan basıncında gözlenen bu belirgin artış, endojen östrojen kaybı sonucunda Ang II, RAAS ve SSS aktivitelerinin artması ve östrojenin vazodilatör etkilerinin ortadan kalkması ile açıklanabilir. Sonuç olarak, endojen östrojen kaybı postmenopozal hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır. Ayrıca, çalışmamızda OVT grubuna ait hipokampal dokularda NEP düzeyleri azalırken A β ve AChE düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. Prefrontal korteks dokularında ise AChE düzeyleri artmış, ChAT düzeyleri azalmıştır. Bu veriler, endojen östrojen eksikliğinin kolinerjik disfonksiyon ve patojenik A β agregasyonu süreçlerine dahil olduğunu göstermektedir. Menopoza eşlik eden östrojen eksikliğinin, prefrontal korteks ve hipokampusün aracılık ettiği hafıza ve bilişsel fonksiyonlarda meydana gelen hasardan sorumlu etmenlerden biri olduğu düşünülmektedir. Nitekim, çalışmamızda OVT grubundaki sıçanların davranış testleri performanslarının oldukça düşük bulunması bu görüşümüzü destekler niteliktedir.

Osteopontin, osteoblastlar, osteoklastlar, makrofajlar, T hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, hematopoiyetik hücreler, fibroblastlar ve kardiyomiyositler tarafından salgılanan bir hücre dışı matriks fosforile glikoproteindir (Francia vd., 2009). Renovasküler hipertansiyon modellerinde, inflamasyonun belirteci olarak değerlendirilen önemli bir moleküldür (Gómez & Velarde, 2018). Yapılan bir çalışmada, hipertansif sıçanların hipokampusünde vasküler dokudaki OPN gen

ekspresyonunun arttığı açıkça gösterilmiştir. Hipertansiyonun neden olduğu KBB hasarı, damarlarda OPN ekspresyonu artışını tetiklemektedir (Ueno vd., 2016). Ayrıca, yapılan araştırmalarda AH'nın doğrudan veya neden olduğu KBB hasarı aracılığı ile A β agregasyonuna neden olduğu ve bu A β birikiminin de OPN ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Amiloid β , doğrudan ya da dolaylı olarak endotelial toksisiteden sorumludur. Amiloid β , aşırı miktarda süperoksit radikali meydana getirmek için kan damarları üzerindeki endotelial hücrelerle etkileşime girer. Bu bilgilere göre, serebral damarlarda A β 'ya aşırı maruz kalmanın, oksidatif stresi ve ardından KBB hasarını indüklediği ve bu yolla OPN ekspresyonunu artırdığı varsayılmaktadır (Ueno vd., 2016). Güncel bir diğer araştırma da, hipertansif sıçanlarda KBB hasarlı damarlarda OPN ekspresyonunun arttığını ve buna bağlı olarak KBB fonksiyonunda OPN'in bir rolü olduğunu göstermiştir (Iwanaga vd., 2008).

Bizim çalışmamızda, RVH+OVT modeli oluşturulan gruptaki hipertansif sıçanların hipokampus ve prefrontal korteks dokuları OPN seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, RVH'nın indüklediği inflamasyon, oksidatif stres ve KBB hasarının serebral OPN aktivasyonunu tetiklediğini ileri süren araştırmaları desteklemektedir. Ayrıca, bu çalışmada RVH+OVT grubuna ait hipokampus dokularında gerek OPN gerekse A β seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış olması; beyinde A β birikiminin serebral damarlarda önce oksidatif stresi ve buna bağlı olarak da KBB hasarını indüklemesi yolu ile OPN salıverilmesini artırdığını ileri süren çalışmalarla paraleldir. Beyin hasarı ve A β birikimi veya klirensi ile ilişkili olduğu bilinen OPN'nin, hipertansiyonun tetiklediği serebral hasar sonrası aktivasyonunun artmış olması, bileşiğin vasküler demans ve AH patogeneze katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda, hipertansif gruptaki sıçanların davranış testleri performanslarında görülen kayda değer azalma kısmen, serebral OPN aktivasyonundaki artış ile ilişkilendirilebilir.

Yapılan bir araştırmada, perindopril tedavisinin miyokard enfarktüsü sonrasında sol ventriküler yeniden yapılanmayı ve OPN ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir (Y. Zhang vd., 2006). Bir diğer çalışmada ise kontrol grubu miyokard dokusunda OPN proteini saptanmazken, miyokard enfarktüsü oluşturulan sıçanlarda yüksek seviyelerde OPN ekspresyonu tespit edilmiştir. Ancak, perindopril tedavisi anjiyotensini bloke ederek bu yüksek seviyelerdeki OPN ekspresyonunu baskılamıştır ve kardiyak yeniden yapılanmayı engellemiştir. Osteopontin, kardiyak

fibrosis ve yeniden yapılanmada önemli bir role sahiptir (Y.-l. Zhang vd., 2008). Ancak, literatürde perindoprilin serebral dokularındaki OPN enzim aktivitesi üzerine olan etkinliğini doğrudan değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, perindopril tedavi grubundaki sıçanların hipokampus dokularındaki OPN aktivitesi, RVH+OVT grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Fakat, prefrontal korteks dokularındaki OPN düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Perindopril gibi merkezi olarak aktif olan ADE inhibitörleri lipofilik özelliktedir ve bu sayede KBB'yi geçerek serebral dokuya doğrudan nüfuz etme kabiliyetine sahiptir (Rygiel, 2016; Tadic vd., 2016). Böylece bu ilaçlar, kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olarak muhtemel antiinflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla biliş üzerine etki etmektedir (Sink vd., 2009). Ayrıca perindopril oksidatif stresi ve hipokampal astrosit aktivasyonunu azaltarak intraserebroventriküler A β enjekte edilmiş farelerde kognitif hasarı önlemiştir (Dong vd., 2011). Başka bir çalışmada ise, perindopril intranasal yoldan verilmiş ve A β plaklarının azalmasına neden olmuştur (Torika vd., 2016). Çalışmamızda perindopril tedavi grubundaki sıçanların hipokampus dokularındaki OPN düzeylerinde meydana gelen azalmanın; olasılıkla perindoprilin anjiyotensin baskılayıcı etkisine ek olarak antioksidan, antiinflamatuvar ve A β agregasyonu üzerine olan baskılayıcı aktiviteleri kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde, karvakrolün OPN enzim aktivasyonu üzerine olan etkinliğini doğrudan değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, karvakrol tedavi grubundaki sıçanların hipokampus dokularındaki OPN düzeyleri RVH+OVT grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Bu bulgulara göre karvakrol hipokampuste, OPN'nin RVH-indüklü aktivite artışı baskılamıştır. Buna karşın, prefrontal korteks dokularındaki OPN düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Önceki çalışmalar, karvakrolün güçlü antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (da Silva Lima vd., 2013; Friedman, 2014). Ayrıca, karvakrol diğer esansiyel yağlara göre oldukça güçlü bir antioksidan aktivite sunmaktadır (Dorman vd., 2000; El-Sayed vd., 2016; Samarghandian vd., 2016). Literatüre bakıldığında yapılan güncel bir demans çalışmasında ise, artmış A β düzeylerinin veya kolinerjik hipofonksiyonun neden olduğu bilişsel bozuklukları hafifletmede karvakrolün etkinliği ve güvenilirliği için pozitif kanıtlar sunulmuştur (Azizi vd., 2012). Çalışmamızda, karvakrolün güçlü antiamiloidojenik bir aktivite sergilediği gösterilmiştir. Bu bağlamda, serebral A β agregasyonunun oksidatif stresi ve buna bağlı olarak da KBB hasarını indüklemesi

yolu ile OPN aktivasyonunu ve ekspresyonunu artırdığını ileri süren literatür verileri göz önüne alındığında, karvakrolün OPN üzerine olan inhibitörük etkisi güçlü antiamiloidojenik, antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri ile açıklanabilir. Ayrıca hipertansiyon sürecinde karvakrolün, bazı TRP kanallarının aktivasyonu aracılığıyla sağladığı antikonvülsan ve vazorelaksan aktivitesi sayesinde serebral damarları koruyucu bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu sayede karvakrol, oksidatif stresi ve KBB hasarını baskılayarak OPN aktivasyonunu inhibe etmiş olabilir. Beyin hasarı ile ilişkilendirilen ve vasküler demans patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülen OPN aktivasyonunun karvakrol tedavisi ile baskılanması, bileşimin bu yolak üzerinden de kognitif hasarı iyileştirebildiğini düşündürmektedir.

Miyokardiyal enfarktüs sonrası OPN önemli derecede upregüle olmaktadır. Bu durum, enfarktüs sonrası sol ventrikülün yeniden yapılanmasında OPN'nin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Matriks metaloproteinazlar (MMP), enfarktüs sonrası sol ventriküler yeniden yapılanmayı düzenler. Osteopontinin, MMP-2,-3,-7 ve -9 için bir substrat olduğu bilinmektedir. Matriks metaloproteinaz 3, bağ dokunun yeniden yapılandırılmasında görev alırken aynı zamanda ateroskleroz gibi patolojilerin devam etmesinden de sorumlu olabilir. Yapılan çalışmalar, MMP-3'ün nörodejeneratif beyin bozukluklarında da rol oynadığını göstermektedir. Bu enzim, nöronlarda apoptozu indükleyebilen mikrogliaları aktive eder. Apoptoz, nörodejeneratif hastalıkların bir yüzüdür ve MMP-3'ün bu süreci başlatan ana sinyal olduğuna inanılmaktadır (Lindsey, Zouein, Tian, Padmanabhan Iyer, & de Castro Brás, 2015). Güncel bir çalışmada, insan romatoid artrit sürecinde lipopolisakkaritlerin indüklediği inflamatuvar cevapta karvakrolün rolü araştırılmış ve karvakrolün LPS indüklü hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu arada, LPS stimülasyonunun neden olduğu MMP-1, MMP-3 ve MMP-13'ün dahil olduğu MMP'lerin indüksiyonu, karvakrol tarafından inhibe edilmiştir (Y. Li, Xu, Gu, Liu, & Tian, 2019). Bu bağlamda bizim çalışmamızda karvakrol, MMP-3'ün bir substratı olan OPN düzeylerini azaltarak serebral MMP-3 ekspresyonunu ve indüksiyonunu inhibe ediyor olabilir. Böylece, nöronal apoptotik süreci başlatan MMP-3 ana sinyal yolağını zayıflatarak kısmen nörodejeneratif bozuklukları engelliyor olabilir. Bu görüşümüzün aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Renovasküler hipertansiyonda artan Ang II aktivasyonunun tetiklediği proinflamatuvar sitokin seviyelerindeki artış, kognitif hasar ile ilişkilendirilmektedir.

Hipertansiyon ile birlikte dolaşımda, TNF- α ve IL-1 β seviyeleri artmaktadır (Miranda vd., 2017). Postmenopozal dönemde de inflamatuvar sitokinlerin seviyeleri yükselmektedir (Yanes & Reckelhoff, 2011). Hipertansiyonla birlikte, MSS'nin ayrıcalıklı immün sistemi periferdeki inflamatuvar süreçler tarafından ciddi şekilde zayıflatılır. Proinflamatuvar sitokinler, KBB'yi geçerek sistemik dolaşımdan beyne geçer ve çeşitli nöropsikiyatrik değişikliklere yol açarlar (Miranda vd., 2017). Ayrıca, Ang II beyinde doğrudan vasküler inflamasyonu tetikleyerek de kognitif hasara neden olmaktadır (Kazama vd., 2004; Y. Wei vd., 2007). Yapılan çalışmalar, Ang II'nin oksidatif stres yolu ile mikrovasküler inflamasyonu arttırdığını ve bu yolla immün-endotelyal etkileşime yol açarak KBB geçirgenliğinin artmasına neden olduğunu göstermiştir (M. Mogi vd., 2012). Kontrolsüz Ang II aktivitesi ve oksidatif stres gibi nedenlerle dolaşım sisteminde ve beyinde seviyeleri artan TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinler serebral damarlara, nöronlara, astrositler ve glia hücreleri gibi temel MSS yapılarına zarar vererek serebral hasara ve kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır (Pioli & de Faria, 2019). Nöroinflamasyon, AH gelişimi ve amiloid plakların ve nörofibriler yumakların oluşumu ile bağlantılıdır. Artmış inflamatuvar belirteç seviyeleri, ileri düzeyde bilişsel bozukluk ile ilişkilendirilmiştir (Azizi vd., 2012). Yapılan çalışmalarda, IL-1 β 'nin AH da dahil bir dizi nöropsikiyatrik bozuklukla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Miranda vd., 2017). Yüksek TNF- α seviyeleri, AH ve major depresif bozukluklar gibi nöropsikiyatrik hastalıklarda yaygındır (Miranda vd., 2017). TNF- α , hipokampusta bulunan gyrus dentatus bölgesinde LTP'ü inhibe edebilmektedir (Cumiskey vd., 2007).

Çalışmamızın sonuçlarına göre, RVH+OVT modeli oluşturulan grupta serum TNF- α , IL-1 β ve IL-10 düzeylerinin, kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı bir değişiklik göstermediği tespit edilmiştir. Buna karşın, RVH+OVT grubu serum IL-10 düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmayan bir azalma olduğu, karvakrol uygulamasının ise IL-10 seviyelerinde RVH+OVT grubuna göre bir miktar artış sağladığı gözlenmiştir.

DeneySEL çalışmalarda, merkezi olarak aktif ADE inhibitörlerinden biri olan perindoprilin doğrudan KBB'yi geçerek serebral dokuya nüfuz edebildiği ve böylece kan basıncını düşürücü etkisinden bağımsız olarak muhtemel antiinflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla kognitif hasarı olumlu yönde etkileyebildiği ileri sürülmektedir (Sink vd., 2009). Hipertansiyonda serebral RAAS'ın uyarılması,

demansa yol açan nörodejeneratif süreçleri etkileyen proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna aracılık etmektedir. Merkezi olarak aktif ADE inhibitörleriyle kardiyovasküler risk faktörlerinin yeterli yönetimi, hem serebral perfüzyonu optimize etmekte hem de inflamatuvar süreçleri azaltmaktadır (Rygiel, 2016; Tadic vd., 2016). Buna karşın yapılan güncel bir çalışmada, bazı ADE inhibitörlerinin IL-1 ve TNF sentezini baskıladığı ancak perindoprilin TNF sentezi üzerine önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Schindler, Dinarello, & Koch, 1995). Başka bir çalışmada da aynı şekilde TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar parametreler perindopril ile değişmemiştir (Derosa, Mugellini, Pesce, D'Angelo, & Maffioli, 2015). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da perindoprilin TNF- α ve IL-1 β sentezi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmaması, antiinflamatuvar etkinin özellikle ADE inhibisyonu ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Perindopril gibi güçlü bir ADE inhibitörü, sitokin sentezi üzerine önemli bir etki göstermediği için ADE'nin spesifik inhibisyonu sayesinde doğrudan bir etki pek mümkün görünmemektedir.

Yapılan çok sayıda çalışma karvakrolün güçlü antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (da Silva Lima vd., 2013; Friedman, 2014). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada karvakrol, ödemi zayıflatmış ve önemli inflamatuvar araçlar olan IL-1 β ve prostaglandin E₂ (PGE₂)'nin lokal üretimini azaltarak inflamasyonla ilgili önemli reaksiyonları baskılamıştır (da Silva Lima vd., 2013; Friedman, 2014). Bir diğer çalışmada ise karvakrol, önemli miktarda artmış olan TNF- α ve IL-6 proinflamatuvar sitokinlerinin salıverilmelerini ve mRNA seviyelerini azaltarak oksidatif stresi ve inflamasyonu zayıflatmıştır (El-Sayed vd., 2016; Friedman, 2014; H.-K. Wei vd., 2017). Güncel bir çalışmaya göre karvakrol, antiinflamatuvar sitokin IL-10'un salıverilmesini ve mRNA seviyelerini lokal olarak artırmıştır (da Silva Lima vd., 2013; Friedman, 2014). Elde ettiğimiz bulgular karvakrolün, IL-10 aktivasyonunu düzenleyici bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Antiinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-10'un, IL-1 β ve TNF- α ekspresyonu üzerine olan inhibitör etkisi oldukça önemlidir. Çünkü, bu sitokinler inflamatuvar süreçte genellikle birlikte çalışırlar ve kemokinler ve prostalandinler gibi ikincil araçları uyarırlar (Moore vd., 2001). Yapılan çalışmalara göre IL-10, IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu seçici olarak bloke edebilme kabiliyetine sahiptir (da Silva Lima vd., 2013; Moore vd., 2001). Bu immünsupresif sitokin, nöroproteksiyonu destekler ve nöroinflamasyonu azaltır (Fouda, Kozak,

Alhusban, Switzer, & Fagan, 2013). Karvakrolün, IL-10 üzerine olan aktivitesi sayesinde nöroinflamasyonu azaltabileceği ve nöroprotektif faydalar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar RAAS aktivasyonunun, hipertansiyon ile indüklenen kardiyak yeniden yapılanmada önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Onodera vd., 2002). Kardiyomiyosit hipertrofisi, fibrosis ve çoklu kardiyak gen ekspresyonundaki değişiklikler kardiyak yeniden şekillenmenin belirteçleridir. Kardiyak yeniden modelleme sol ventriküler dilatasyon, sistolik ve diyastolik disfonksiyon ve sonuç olarak miyokardiyal yetmezlik ile ilişkilidir. Bu süreç hemodinamik yük ve nörohormonal aktivasyondan oldukça etkilenir. Bu bağlamda, RAAS ve TGF- β 1 önemli bir rol oynar. Çeşitli çalışmalar hemodinamik aşırı yüke yanıt olarak RAAS'ın aktive olduğunu ve bu lokal RAAS aktivasyonunun miyokardiyal hipertrofi, fibrosis ve disfonksiyona katkıda bulunduğunu göstermiştir. Anjiyotensin II yetişkin miyokardiyumunda, otokrin ve parakrin mekanizmalar yolu ile lokal olarak etki gösteren TGF- β 1 gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonunu teşvik ederek kardiyomiyosit büyümesini ve fibrosisi dolaylı yoldan tetiklemektedir. TGF- β 1 ise fibriler kollajen, fibronektin ve proteoglikanların üretimini indükler ve fibroblast proliferasyonunu uyarır (Francia vd., 2009). Ayrıca, Ang II kardiyak inflamasyonu ve oksidatif stresi de tetikleyerek kardiyak yeniden şekillenmeye neden olmaktadır (Du vd., 2019). Anjiyotensin II pek çok mekanizma aracılığıyla arteriyel kan basıncının artmasına neden olur. Yüksek arteriyel kan basıncı seviyeleri vasküler duvardaki gerimi artırır, intima ve medianın fibromüsküler kalınlaşmasını uyarır, lumen daralır ve ateroskleroz gelişir (Cortese vd., 2020). Periferel damar direncinin ve kardiyak artyükün artması sonucunda sistolik duvar gerilimi artar. Ventriküler duvar kalınlığındaki artış duvar geriliminde azalmaya neden olduğu için miyokardiyal remodeling adaptif morfolojik bir değişim olarak karakterize edilir. Kardiyak artyük artışını ve sistolik duvar gerilimindeki artışı kompanse edebilmek için ventriküler hipertrofi gelişir (Onodera vd., 2002). Histopatolojik olarak kardiyak miyositlerde hipertrofi ve interstisyel hücrelerde hiperplazi vardır. Miyokard kollagen içeriğinde artma ve disorganizasyon gibi dejeneratif değişiklikler görülür (Onodera vd., 2002). Menopoz ve hipertansiyon bağımsız olarak kardiyovasküler yeniden yapılanmaya neden olan etmenlerdir. Yapılan bir araştırmada bu iki faktörün birlikte kardiyovasküler yapıyı nasıl değiştirdiklerini araştırmak için RVH, OVT ve RVH+OVT deneysel modelleri oluşturulmuştur. Postmenopozal kadınlarda

östrojendeki azalma RAAS'ı aktive eder. Östrojen eksikliği, NO ve Ang II arasında bir dengesizliğe neden olur ki bu durum oksidatif stresi ve hipertansiyonu tetikler. Elde edilen sonuçlara göre, hem overektomi hem de RVH tek bir uyarıcı olarak kan basıncını yükseltmiştir ve böylece birlikte kardiyak yeniden yapılanmaya neden olmuşlardır. İntramiyokardiyal vaskülarizasyon kontrol grubuna göre her 3 grupta da %30 azalmıştır. Kardiyak intersitisyum RVH ve RVH+OVT gruplarında %45 artmıştır. En çok OVT grubunda olmak üzere sol ventriküler kardiyomiyositlerin çekirdek sayısı azalmıştır (Mendonca vd., 2007).

Osteopontin, çeşitli mekanik ve hormonal uyarıcıları takiben miyokardiyal ekstraselüler matriks (ECM)'in yeniden şekillenmesinin kilit düzenleyicisidir. Osteopontin sağlıklı kardiyak dokuda ekspresyon edilmezken basınç ve volüm artışı, hipoksi ve Ang II ile ekspresyonu tetiklenebilir. Aşırı basınç artışı aşırı OPN ekspresyonu ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda sıçanlarda oluşturulan RVH modelinden sonra hipertansif sıçanların miyokardiyumunda OPN mRNA'nın önemli ölçüde upregüle olduğu bulunmuştur. Stawowy ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, kardiyak miyositlerde artmış OPN immünoreaktivitesi ile sol ventriküler dilatasyon ve kardiyomiyosit hipertrofisi arasında anlamlı bir korelasyonun varlığını göstermiştir. Osteopontin sadece fibrosisin bir belirteci olarak kullanılmaz aynı zamanda kalp yetmezliğinin ilerlemesinin de bir prediktörüdür. Kalp yetmezliği gelişiminde yer alan mekanizmalar OPN ekspresyonu ile ilişkilidir. Osteopontin ekspresyonunun TGF- β 1 indüklü myofibroblast farklılaşması için gerekli olduğu bildirilmiştir. Anjiyotensin II, AT1 reseptörüne bağlı TGF- β 1 upregülasyonu yolu ile miyokardiyal hipertrofiyi teşvik eder. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda OPN'nin, TGF- β 1'in miyofibroblastların aktivasyonu ve farklılaşması üzerine olan uyarımı için gerekli olduğu görülmüştür (Francia vd., 2009). Yüksek mobiliteli grup box-1 (HMGB1) proteini, gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan DNA bağlayıcı bir proteindir. Yapılan son çalışmalarda, HMGB1'in inflamasyonla ilgili olduğu bildirilmiştir. Bir proinflamatuvar molekül olarak HMGB1, sitokinlerin salıverilmesini teşvik eder. Osteopontinin, TGF- β 1 indüklü HMGB1 aktivasyonu için gerekli olması, TGF β 1 aracılı fibrotik sinyal ve miyofibroblast farklılaşmasında OPN'nin önemini göstermektedir (Francia vd., 2009).

Çalışmamızda gerçekleştirilen histopatolojik analizlerde OVT, RVH ve RVH+OVT gruplarındaki hipertansif sıçanlardan alınan kalp kası dokularında belirgin

bir vazokonjesyon, düzensiz kalp kası lifleri ve genişlemiş interstisyel alanlar olduğu görülmüştür. Ayrıca, aort dokularında yapılan histopatolojik analizlerde OVT grubundaki hipertansif sıçanlara ait dokularda bazı bölgelerde tunika media kalınlığında düzensizlik, RVH modeli oluşturulan grupta kalınlaşmış media ve dağılmış intima tabakası ve RVH+OVT grubunda bazı bölgelerde kalınlaşmış media tabakası, dökülmüş endotel hücre çekirdekleri ve dağılmış adventisya tabakasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir. Bu bulgular, 2B1K Goldblatt RVH modeli ve/veya overektomi ile tetiklenen Ang II aktivasyonu, kan basıncı, periferel damar direnci ve kardiyak artyükteki artışın; kardiyak dokuda inflamasyonu, oksidatif stresi, OPN ekspresyonunu ve TGF-b1 aktivasyonunu tetiklediği çeşitli yollar üzerinden vazokonjesyona, kalp kası liflerinde düzensizliğe, genişlemiş interstisyel alanlara ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda hipertansif gruplarda görülen kardiyak yeniden yapılanma kısmen, Ang II'nin AT1 reseptörü üzerinden TGF-b1 ekspresyonunu uyararak hipertrofiyi teşvik ettiği yolak ile açıklanabilir. Ek olarak Ang II ve volüm artışının; TGF-b1 indüklü miyofibroblast farklılaşması ve TGF-b1 indüklü HMGB1 proinflamatuvar sitokininin aktivasyonu için gerekli olan OPN'in ekspresyonunu indüklediği ve bu mekanizmalar aracılığıyla da kardiyak yeniden yapılanmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda yapılan histopatolojik analizlerde perindopril tedavi grubuna ait kalp kası dokularında kontrole benzer görünümde merkezi yerleşimli çekirdekleri ile kas lifleri ve interstisyel alanlar görülmüştür. Aort dokularında ise, kontrole benzer görünümde düzenli intima tabakası, kıvrımlı düzenlenmiş elastik lifler, işçi çekirdekleri ile düz kas lifleri ve media tabakası gözlenmiştir. Bu bulgular perindoprilin, RVH-indüklü kardiyak yeniden yapılanmayı engelleyebildiğini göstermektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin sol ventriküler kütlede ciddi bir azalmayı indüklediği raporlanmıştır. Araştırmaya göre perindopril, sol ventriküler miyosit hacmini %47 oranında azaltmış ve vasküler yeniden yapılanmayı iyileştirmiştir (Onodera vd., 2002). Başka bir çalışmada ise perindoprilin miyokardiyal enfarktüs ile ilişkili kardiyak yeniden yapılanma ve kontraktıl disfonksiyon üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Perindopril, kontraktıl disfonksiyonu zayıflatmış ve yeniden modellemeyi önemli derecede iyileştirmiştir (Raj vd., 2016). Bu çalışmalar bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Perindoprilin kan basıncı,

oksidatif stres, kardiyak inflamasyon ve fibrosisi azaltıcı aktiviteleri aracılığıyla kardiyak yeniden yapılanmayı önlediği düşünülmektedir.

Çalışmamızda yapılan histopatolojik analizlerde karvakrol grubu kalp kası dokularında düzenli dizilmiş kas lifleri, hafif vazokonjesyon ve azalmış fibrozis görülmüştür. Aort dokularında ise, media tabakasında düzenli dizilmiş kas lifleri ve çekirdekleri, kıvrımlı paralel dizilmiş elastik lifler gözlenmiştir. Bu bulgular, karvakrolün RVH-indüklü kardiyak vazokonjesyonu, hipertrofiyi, fibrosisi ve inflamasyonu inhibe ederek kardiyak yeniden yapılanmayı engellediğini göstermektedir. Diyabetik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, karvakrol PI3K/AKT/GLUT4 yolunu modüle ederek diyabetik kardiyomyopatiyi azaltmıştır (Hou vd., 2019). Artmış OPN immünreaktivitesi ile myokardiyal fibrosis, sol ventriküler dilatasyon ve kardiyomiyosit hipertrofisi arasındaki korelasyon göz önüne alındığında karvakrol OPN üzerine inhibitörük aktivitesi sayesinde kısmen kardiyak yeniden yapılanmayı engellemiş olabilir. Aşırı basınç artışı aşırı OPN ekspresyonu ile ilişkilidir (Francia vd., 2009). Bu bağlamda karvakrolün hipertansif gruplarda artmış sistolik kan basıncını düzenleyici aktivitesi sayesinde kardiyak OPN ekspresyonunu baskıladığı düşünülmektedir. Dahası karvakrolün, TGF-b1'in miyofibroblastların aktivasyonu ve farklılaşması üzerine olan uyarımı için ve TGF-b1 indüklü HMGB1 proinflamatuvar molekülünün aktivasyonu için gerekli olan OPN'ni inhibe ederek bu yollar üzerinden de kardiyak yeniden şekillenmeyi engellediği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, streptozotosin indüklü tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus deneysel modelleri oluşturulmuş ve karvakrolün kardiyak doku üzerindeki koruyucu etkisi araştırılmıştır. Her iki tip diyabet modelinde de farelerde kardiyak yeniden yapılanma ve sol ventriküler disfonksiyon görülmüştür. Karvakrol tedavisi kardiyak hipertrofiyi ve fibrosisi azaltmış ve diyabetik kardiyomyopatiyi zayıflatmıştır (Hou vd., 2019). Bu çalışma, elde ettiğimiz bulguları destekler niteliktedir. Bir diğer araştırmada ise sıçanlarda Adriamisin (ADR) ile indüklenen kardiyotoksisite üzerine karvakrolün iyileştirici etkisi araştırılmıştır. Adriamisin grubunda MDA anlamlı olarak artmış ve SOD azalırken karvakrol tedavisi bu durumu önemli ölçüde iyileştirmiştir. Laktat dehidrogenaz (LDH) ADR grubunda anlamlı olarak artarken karvakrol uygulaması LDH'ı önemli ölçüde azaltmıştır. Bu sonuçlar karvakrolün, kardiyak ve sistemik antioksidan sistemi teşvik ederek oksidatif stres hasarını azaltabildiğini ve böylece kardiyotoksisiteyi iyileştirebildiğini göstermiştir (Rad & Mohebbati, 2018). Benzer

şekilde bizim çalışmamızda da Ang II aktivasyonunun ve potmenopozal dönemdeki östrojen eksikliğinin oksidatif stres ve inflamasyonu indüklediği göz önüne alındığında; karvakrolün kardiyak yeniden yapılanmayı engelleyici aktivitesi güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ile ilişkilendirilebilir.

Aydin ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, karvakrolün kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki rolü araştırılmıştır. Karvakrol anestezi altındaki normotansif sıçanlarda kalp atım hızını, ortalama arteriyel basıncı, sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürerek hipotansif etkiler göstermiştir (Aydin vd., 2007). İntraselüler Ca^{2+} vasküler tonusun düzenlenmesinde ikili bir rol oynar. Düz kas hücrelerine Ca^{2+} girişi vazokonstriksiyona neden olurken sarkoplazmik retikulum üzerinde bulunan RyR aracılığıyla ve endoplamik retikulum üzerinde bulunan IP3R aracılığıyla intraselüler kaynaklardan Ca^{2+} salıverilmesi K_{Ca} kanallarını stimule ederek hiperpolarizasyona ve vazodilatasyona neden olmaktadır. Son bulgular TRP kanallarının, intraselüler kaynaklardan Ca^{2+} salıverilmesini modüle ettiğini ve bu yolla K_{Ca} kanallarına bağlı vazodilatör mekanizmaları aktive edebildiğini göstermiştir. Bazı TRP katyon kanalları kardiyomiyositlerde yüksek oranda eksprese edilmektedir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, TRP ailesinin bir üyesi olan TRPV3 katyon kanallarının kalpte ekspresyonunun olduğu doğrulanmıştır. Karvakrol, kemosensitif TRPA1 ve TRPV3 kanallarının agonistidir. Karvakrolün bu kanalları aktive etmesi yolu ile artan hücre içi Ca^{2+} sinyali doğrudan K_{Ca} kanallarını uyarır ve böylece düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyon ve arteriyel vazodilatasyon meydana gelir (Earley, 2011). Kardiyak fibrozis aşırı basınç artışıyla görülen yaygın bir patolojik değişikliktir. Son çalışmalar, TRP kanallarının kalpte çoklu rol oynadığını göstermiştir. Bununla birlikte, TRPV3 kanallarının kardiyak fibrozisteki fonksiyonel rolü hala belirsizdir. Anjiyotensin II ile kardiyak fibrozisin stimüle edildiği bir çalışmada, aşırı basınç yükü olan sıçanlarda, TRPV3 aktivasyonunun TGF- β 1 yolağı üzerinden kardiyak disfonksiyon ve artmış interstisyel fibrozisi şiddetlendirdiği görülmüştür (Y. Liu vd., 2018). Başka bir çalışmada TRPV3 kanalının aşırı basınç yükü ile indüklenen hipertrofik miyokardiyumda aktive olduğu ortaya koyulmuştur. Bu nedenle TRPV3 doğrudan veya dolaylı olarak kardiyak hipertrofide yer alabilir. Seçici olmayan katyon kanalı TRPV3, Ca^{2+} girişinde önemli bir rol oynar. Kardiyomiyositlerde, hücre içi Ca^{2+} elektriksel bir sinyal olarak görev görür ve hipertrofi ve apoptoz genlerini indükler. Kalsiyum seviyelerindeki artış kalsinörini

aktive eder. Kalsinörin sitoplazmik bir Ca^{+2} ve kalmodulin bağlayıcı proteindir ve hipertrofik cevabı modüle eder. Kalsinörin, NFATc3'ün transkripsiyon faktörüne bağlanır. Kalsinörin / aktive edilmiş T-hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT) yolağı, patolojik kardiyak hipertrofide elektriksel yeniden yapılanmada anahtar bir rol oynar. Sonuç olarak, Ang II gibi hipertrofik uyaranlar tarafından gerçekleştirilen TRPV3 kanal aktivasyonu, hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunu artırır. Kalsiyum artışı kalsinörin/NFATc3 yolağını aktive eder ki bu aktivasyon kardiyak hipertrofiye neden olmaktadır (Qianhui Zhang vd., 2018). Karvakrolün TRPV3 kanalları üzerinden arteriyel vazodilatasyona neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, TRPV3 aktivasyonunun kardiyak hipertrofide yer alabileceği de ileri sürülmektedir. Bu bağlamda, TRPV3 üzerinden meydana geldiği düşünülen hipertrofik cevapta karvakrolün bir rolü olup olmadığı daha ayrıntılı çalışmalarla araştırılmalıdır. Sıçan izole aortasında karvakrolün vazorelaksan etkilerini ve altında yattığı varsayılan mekanizmaları değerlendirmek amacıyla yapılan bir başka çalışmada karvakrol, KCI ve fenilefrin ile kasılmış izole aortik halkalarda endotelyum-bağımsız bir gevşemeyi indüklemiştir. Karvakrolün bu vazorelaksan etkisini sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salıverilmesi ve/veya Ca^{2+} duyarlı kontraktıl sistemin düzenlenmesi gibi muhtemel bazı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (Peixoto-Neves vd., 2010). Yapılan çalışmalarda karvakrolün konsantrasyon-bağımlı şekilde muhtemelen voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarını inhibe ederek, çeşitli düz kas tiplerini dilate ettiği ve kardiyomiyositlerde negatif inotropik etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Karvakrolün, kardiyak ve düz kas miyositlerde L-tipi Ca^{+2} akımını inhibe ettiği görülmüştür (Oz vd., 2015). Bir diğer çalışmada ise, insan ventriküler kardiyomiyositlerinde terpenoid fenol türevlerinin L-tipi Ca^{2+} akımını üzerindeki etkileri patch clamp tekniği kullanılarak araştırılmış ve karvakrolün L-tipi Ca^{2+} akımını baskıladığı görülmüştür (Magyar vd., 2004). Güncel bir çalışmada izole sıçan mezenterik arter halkaları üzerinde, karvakrolün muhtemelen L-tipi Ca_v kanalları, ROC ve SOC kanallarından Ca^{2+} girişini inhibe etmesi yolu ile vazorelaksan bir etkiyi indüklediği ileri sürülmüştür. Bu vazorelaksan etkiye TRPC1 ve TRPC6 kanallarının dahil olduğu düşünülmektedir. SOC ve ROC kanalları yapısal olarak temelde TRPC1 ve TRPC6 kanalları ile ilişkilidir. Bu çalışmada karvakrolün düz kas hücrelerinde K^+ kanallarını aktive edebildiği ileri sürülmüştür. K^+ çıkışı ile birlikte membranda meydana gelen hiperpolarizasyon, Ca_v kanallarının açık olma olasılığını

azaltır. Ek olarak, karvakrol anestezi altındaki sıçanlarda doz-bağımlı olarak hipotansiyon ve bradikardiyi teşvik etmiştir (Dantas vd., 2015).

Karvakrol TRPA1 ve TRPV3 katyon kanalları üzerinden K_{Ca} kanallarını aktive ettiği, TRPC1 ve TRPC6 kanallarıyla ilişkili olarak ROC ve SOC kanallarından Ca^{2+} girişini baskıladığı, K^+ kanallarını aktive ettiği yolak üzerinden Ca_v kanallarını inhibe ettiği ve L tipi Ca^{2+} akımını baskıladığı olası pek çok mekanizma aracılığıyla düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona ve vazodilatasyona neden olmaktadır. Karvakrol bu vazorelaksan aktivitesi sayesinde hipertansif sıçanlarda toplam periferel vasküler direnci, sistemik kan basıncını, kardiyak artyükü ve sistolik duvar gerilimini azaltarak sol ventriküler hipertrofiyi ve fibrosisi engelliyor olabilir. Çalışmamızda karvakrol tedavisinin kardiyak yeniden yapılanma üzerine olan iyileştirici etkisi; bileşiğin endotelial koruyucu, antioksidan, antiinflamatuvar, vazorelaksan ve hipotansif aktiviteleri ile açıklanabilir. Karvakrol TRP kanalları aracılığıyla endotelial fonksiyonu iyileştirebilmekte ve kardiyoprotektif faydalar sağlamaktadır. Endotelial hücre disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıklardaki risk artışı arasındaki güçlü korelasyon, endotelialyumun optimum performansının vasküler sağlık için gerekli olduğunu göstermektedir. Karvakrolün kardiyak yeniden modellemeyi tersine çevirebilmesi hipertansiyonda kalp yetmezliğine karşı önleyici bir tedbir olarak oldukça önemlidir.

Sonuç olarak karvakrol yüksek sistolik kan basıncını düzenleyici, antikonvülsan, hipotansif ve vazorelaksan etkileri sayesinde kuvvetli bir antihipertansif aktivite göstererek kardiyoprotektif ve nöroprotektif etkiler sağlamaktadır. Ayrıca, karvakrol güçlü antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik, antikolinesteraz, antiamiloidojenik ve nöromodülatör aktiviteleri sayesinde AH ve vasküler demansa neden olan patolojileri ve kognitif hasarı engelleme potansiyeline sahip önemli bir bileşiktir. Beyinde aktif olan bu doğal bileşik, MSS'de güçlü nöroprotektif faaliyetlere katkıda bulunmaktadır. Karvakrol, gerek kuvvetli antihipertansif aktivitesi gerekse doğrudan serebral dokuyu ve nöronları koruyucu, kolinerjik disfonksiyonu ve patojen amiloid agregasyonunu engelleyici aktiviteleri sayesinde bilişsel fonksiyonları düzenlemektedir. Günümüzde, karvakrolün söz konusu nöroprotektif ve kardiyoprotektif aktivitelerini bazı TRP kanallarını doğrudan aktive etmesi yoluyla sağladığını gösteren moleküler düzeydeki çalışmalar oldukça önem kazanmıştır. Karvakrolün, TRPV3 kanallarını aktive ederek Ca^{+2} ve K^+

homeostazını modüle etmesi sayesinde arteriyel hiperpolarizasyona ve vazodilatasyona neden olduğu bilinmektedir. Bu sayede karvakrolün yüksek kan basıncını düzenlediği, antihipertansif aktivite gösterdiği, serebral ve kardiyak dokuyu oksidatif stres, inflamasyon ve endotelial disfonksiyondan koruduğu düşünülmektedir. Ayrıca karvakrol, antihipertansif aktivitesi dışında TRPM7 ve TRPC1 kanallarını modüle ederek doğrudan nöroprotektif bir etki sağlamaktadır. Bir çok modülatör etkiyi aynı anda tek başına gerçekleştirmesi bakımından geniş bir biyolojik aktivite aralığına sahip olan karvakrol; hipertansiyon, vasküler demans ve AH tedavi ve önlenmesinde umut vadeden önemli bir terapötik ajandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Deneysel olarak Goldblatt 2B1K RVH modeli oluşturulan ve/veya overektomi yapılan sıçanlarda meydana gelen renovasküler hipertansiyonun indüklediği kardiyovasküler ve kognitif fonksiyonlardaki değişimlerde karvakrolün bellek, öğrenme ve kardiyak yeniden yapılanma üzerine olumlu etkilerini araştırmayı amaçladığımız çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre;

1. RVH, OVT, RVH+OVT grupları ile karvakrol ve perindopril tedavi gruplarında, deneyin başlangıç gününden 10 hafta sonra grupların kendi içindeki vücut ağırlıkları başlangıca göre anlamlı olarak artmıştır. Kontrol grubu vücut ağırlık değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

2. Sistolik kan basıncı RVH, OVT ve RVH+OVT gruplarında modeller oluşturulduktan 3 hafta sonra anlamlı olarak yükselmiştir. Bu veriler uygulanan tekniğin başarısını ve sıçanların 3 haftalık periyot sonunda hipertansif duruma geldiklerini göstermiştir. Karvakrol ve perindopril tedavi gruplarında, RVH+OVT modeli oluşturularak yükselen kan basınçları 7 haftalık tedavi sonunda anlamlı olarak düşmüştür. Bu veriler karvakrol tedavisinin, hipertansiyonun tetiklediği yüksek kan basıncını etkin olarak düzenleyebildiğini göstermektedir.

3. Yeni obje tanıma ve Morris'in su tankı davranış testleri sonuçları incelendiğinde; RVH, OVT ve RVH+OVT gruplarında kognitif performansın kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğü, karvakrol ve perindopril tedavilerinin ise bellek hasarını önlediği gözlenmiştir. Karvakrolün öğrenme ve bellek fonksiyonlarını koruyucu etkisi perindoprilden daha fazla olmuştur. İlginç şekilde Morris'in su tankı testi sonuçlarına bakıldığında, karvakrol grubunun kognitif performansı kontrol grubuna kıyasla da anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu veriler, karvakrolün RVH-indüklü bellek hasarını önemli derecede engellediğini ve hatta kognitif performansı başlangıç seviyesinden bile yukarıya taşıyarak öğrenme ve belleği geliştirici bir potansiyele de sahip olabileceğini düşündürmektedir.

4. Hücrel iyonik gradyanın devamlılığında önemli bir rol oynayan ve disfonksiyonunun endotel hasarı ile ilişkilendirildiği Na^+/K^+ -ATPaz enziminin RVH grubu hipokampus ve RVH+OVT grubu prefrontal korteks ve hipokampus düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir düşüş olduğu, karvakrol ve

perindopril tedavilerinin ise RVH+OVT grubuna göre anlamlı olmasa da belirgin bir artış sağladığı görülmüştür. Karvakrolün, Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini artırıcı etkisi perindoprilden daha fazla olmuştur.

5. Amiloid β'yı degrade eden ve beyinden klerensine katkıda bulunan NEP'in OVT grubu hipokampus ve RVH+OVT grubu prefrontal korteks ve hipokampus düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu, karvakrol ve perindopril uygulamalarının ise hipokampal NEP aktivasyonunda RVH+OVT grubuna kıyasla anlamlı bir artış sağladığı bulunmuştur. Bu veriler, karvakrolün NEP aktivasyonunu düzenleyici bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, OVT ve RVH+OVT gruplarındaki hipokampal dokularda azalmış NEP seviyelerine karşın Aβ seviyelerinin anlamlı olarak artmış olması, NEP inaktivasyonunun Aβ anjiyopatisine katkıda bulunduğu görüşünü desteklemektedir. Bu bağlamda, hipertansif gruplarda meydana gelen Aβ agregasyonu kısmen de olsa NEP aktivasyonundaki azalmayla açıklanabilir. Neprilisin düzeylerinin arttığı karvakrol grubunda Aβ birikiminin anlamlı derecede azalmış olması, karvakrolün NEP aktivasyonunu artırması yolu ile Aβ agregasyonunun inhibisyonu sürecine dahil olduğunu ortaya koymaktadır.

6. Amiloid plakların temel bileşeni olarak AH'nda çok önemli bir rol oynayan Aβ peptidinin RVH, OVT ve RVH+OVT grupları hipokampus düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir artış olduğu, karvakrol ve perindopril uygulamalarının ise hipokampal Aβ düzeylerini RVH+OVT grubuna göre anlamlı olarak düşürdüğü gözlenmiştir. Karvakrolün, Aβ agregasyonunu engelleyici aktivitesi perindoprilden daha fazla olmuştur. Elde edilen bulgular, karvakrolün antiamiloidojenik bir aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda karvakrolün, Aβ'nın ChAT enzim ekspresyonunu baskılayıcı aktivitesini önlediği ve böylece kolinerjik fonksiyon üzerine olumlu bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızda, karvakrol grubu ChAT enzim düzeylerinin RVH+OVT grubuna göre anlamlı bir artış göstermesi bu görüşümüzü desteklemektedir. Ayrıca, Aβ maruziyetinin ve merkezi kolinerjik disfonksiyonun Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini düşürdüğünü ileri süren çalışmalar göz önüne alındığında karvakrolün, antiamiloidojenik ve kolinerjik disfonksiyonu engelleyici aktiviteleri sayesinde Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini artırmış olabileceği düşünülmektedir.

7. Asetilkolini sinaptik aralıkta bileşenlerine yıkımlayan ve böylece kolinerjik impuls iletimini sonlandıran AChE enziminin RVH, OVT ve RVH+OVT hipertansif gruplarına ait hipokampus ve prefrontal korteks dokularındaki düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğu, karvakrol ve perindopril tedavilerinin ise hipokampal ve kortikal AChE düzeylerini RVH+OVT grubuna kıyasla anlamlı olarak düşürdüğü görülmüştür. Karvakrolün, kortikal AChE enzimi üzerine olan inhibitörük etkisinin perindoprilden fazla olduğu bulunmuştur. Elde edilen bulgular, karvakrolün güçlü bir anti-AChE aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Asetilkolinesteraz inhibisyonu ile ilişkili olan bir özellik hidrofobik ligandır. Asetilkolinesteraz enziminin hidrofobik aktif bölgesinin, hidrofobik etkileşimlere duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda karvakrolün moleküler yapısındaki hidroksil grubu pozisyonunun, AChE üzerine olan bu güçlü baskılayıcı etkisinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Asetilkolinesteraz, kofaktör fonksiyonu ile A β 'nin in vitro ve in vivo agregasyonunu arttırdığından, karvakrolün anti-AChE aktivitesi sayesinde A β agregasyonunu ve hasarını azalttığı ve yalnız A β peptidlerine göre daha toksik olan AChE-A β kompleks oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Çalışmamızda RVH, OVT ve RVH+OVT grupları hipokampus dokularında AChE ve A β düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göstermesi; karvakrol grubu hipokampus dokularında ise hem AChE hem de A β düzeylerinin anlamlı olarak azalması bu görüşümüzü destekler niteliktedir. Deneysel çalışmalar, kolinerjik iletimdeki azalmanın amiloidojenik metabolizmaya neden olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada karvakrolün antiamiloidojenik, anti-AChE ve ChAT enzim düzeylerini artırıcı fonksiyonları sayesinde kolinerjik aktiviteyi artırdığı ve bu sayede APP'in nonamiloidojenik sürecini desteklediği yorumu yapılmıştır.

8. Kolinerjik iletimdeki hasarın ve kolinerjik eksikliğin neden olduğu bilişsel hasarın tespiti için kritik bir role sahip spesifik bir belirteç olan ChAT enziminin hipertansif gruplardaki hipokampus ve prefrontal korteks düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu, karvakrol tedavisinin ise hipokampal ve kortikal ChAT düzeylerini RVH+OVT grubuna göre anlamlı olarak yükselttiği bulunmuştur. Perindopril her iki dokuda da anlamlı bir değişiklik meydana getirmemiştir. Karvakrol, RVH ile tetiklenen ChAT seviyelerindeki azalmayı tersine çevirebilmiş ve hatta bazal seviyelere kadar getirmiştir. Bu bulgulara göre karvakrolün, ChAT aktivitesindeki azalmayı engellediği ve böylece kolinerjik

hipofonksiyonu önemli ölçüde zayıflattığı düşünülmektedir. Literatüre göre, ChAT eksikliği plak ve nörofibriler yumakların oluşumu ile koreledir ve A β agregasyonu ChAT ekspresyonunu baskılayabilmektedir. Çalışmamızda, RVH, OVT ve RVH+OVT gruplarına ait hipokampal dokularda azalmış ChAT seviyelerine karşın A β seviyelerinin anlamlı olarak artmış olması, A β düzeylerinin azaldığı karvakrol grubunda ise ChAT düzeylerinin anlamlı olarak artması bu görüşümüzü desteklemektedir. Bu bağlamda karvakrolün antiamiloidojenik aktivitesi sayesinde kısmen, ChAT ekspresyonundaki azalmayı engellediği düşünülmektedir.

9. Çalışmamızda tüm RVH+OVT ve OVT gruplarında serum östrojen seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Düşük östrojen seviyeleri, uygulanan tekniğin başarısını ve hayvanlarımızın postmenopozal dönemde olduğunu göstermiştir. Overektomize gruplarda modeller oluşturulduktan 3 hafta sonra grupların kendi içindeki sistolik kan basıncı değerleri başlangıca göre anlamlı olarak yükselmiştir. Overektomi ve 2B1K Goldblatt modellerinin ayrı ayrı veya birlikte uygulanması, kan basıncında benzer yükselmelere neden olmuştur. Sistolik kan basıncında gözlenen bu belirgin artış, endojen östrojen kaybı sonucunda Ang II, RAAS ve sempatik sinir sistemi aktivitelerinin artması ve östrojenin vazodilatör etkilerinin ortadan kalkması ile açıklanabilir. Ayrıca, OVT grubu hipokampal dokularda NEP düzeyleri azalırken A β ve AChE düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. Prefrontal korteks dokularında ise AChE düzeyleri artmış, ChAT düzeyleri azalmıştır. Bu veriler, endojen östrojen eksikliğinin kolinerjik disfonksiyon ve patojenik A β agregasyonu süreçlerine dahil olduğunu göstermektedir.

10. Renovasküler hipertansiyon modellerinde inflamasyonun önemli bir belirteci olarak değerlendirilen; beyin hasarı ve A β birikimi veya klirensi ile ilişkili olduğu bilinen OPN'nin RVH+OVT grubu hipokampus ve prefrontal korteks seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğu, karvakrol ve perindopril uygulamalarının ise hipokampal OPN seviyelerini RVH+OVT grubuna kıyasla anlamlı olarak azalttığı gözlenmiştir. Bu bulgular, RVH'nın neden olduğu inflamasyon, oksidatif stres, KBB hasarı ve A β agregasyonunun serebral damarlarda OPN ekspresyonunu artırdığını ileri süren çalışmaları desteklemektedir. Bu bağlamda, karvakrolün OPN üzerine olan inhibitörük aktivitesi bileşiğın güçlü antiamiloidojenik, antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteleri ile açıklanabilir. Nitekim, çalışmamızda RVH+OVT grubu artmış OPN ve A β seviyelerine karşın, karvakrol uygulanan grupta

OPN ve A β seviyelerinin azalmış olması bu görüşümüzü desteklemektedir. Ayrıca, karvakrol nörodejeneratif bozukluklarda rol oynadığı gösterilen ve nöronlarda apoptozu indükleyebilen mikrogliaları aktive eden MMP-3'ün bir substratı olan OPN düzeylerini azaltarak serebral MMP-3 ekspresyonunu ve indüksiyonunu inhibe ediyor olabilir. Gerçekten de literatürde karvakrolün MMP-3 indüksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Böylece karvakrolün, nöronal apoptotik süreci başlattığına inanılan MMP-3 ana sinyal yolağını zayıflattığı ve bu yolak üzerinden de nörodejeneratif bozuklukların engellenmesine dahil olduğu düşünülmektedir.

11. RVH+OVT modeli oluşturulan grupta serum TNF- α , IL-1 β ve IL-10 düzeylerinin, kontrol grubuna ve diğer gruplara göre anlamlı bir değişiklik göstermediği tespit edilmiştir. Buna karşın, RVH+OVT grubu serum IL-10 düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmayan bir azalma olduğu, karvakrol uygulamasının ise RVH+OVT grubuna göre bir miktar artış sağladığı gözlenmiştir. Bu veriler karvakrolün, IL-10 aktivasyonunu düzenleyici bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Bir antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu üzerine olan seçici inhibitör etkisi oldukça önemlidir. Karvakrolün, bu immüsupresif sitokin üzerine olan aktivitesi sayesinde nöroinflamasyonu azaltabileceği ve nöroprotektif faydalar sağlayabileceği düşünülmektedir.

12. Histopatolojik analizlerde OVT, RVH ve RVH+OVT gruplarından alınan kalp kası dokularında belirgin bir vazokonjesyon, düzensiz kalp kası lifleri ve genişlemiş interstisyel alanlar olduğu görülmüştür. Ayrıca, aort dokularında yapılan histopatolojik analizlerde OVT grubunda bazı bölgelerde tunika media kalınlığında düzensizlik, RVH grubunda kalınlaşmış media ve dağılmış intima tabakası ve RVH+OVT grubunda bazı bölgelerde kalınlaşmış media tabakası, dökülmüş endotel hücre çekirdekleri ve dağılmış adventisya tabakasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir. Renovasküler hipertansiyonun, sıçanlarda kardiyak yeniden yapılanmaya neden olduğu gözlenmiştir. Karvakrol grubu kalp kası dokularında düzenli dizilmiş kas lifleri, hafif vazokonjesyon ve azalmış fibrozis görülmüştür. Aort dokularında ise, media tabakasında düzenli dizilmiş kas lifleri ve çekirdekleri, kıvrımlı paralel dizilmiş elastik lifler tespit edilmiştir. Bu bulgular, karvakrolün RVH-indüklü kardiyak vazokonjesyon, hipertrofi, fibrozis ve inflamasyonu inhibe ederek kardiyak yeniden yapılanmayı engellediğini göstermektedir. Karvakrolün kardiyak yeniden

yapılanma üzerine inhibitörük etkisi güçlü antioksidan, antiinflamatuvar, endotelyal koruyucu, vazorelaksan ve hipotansif aktiviteri ile açıklanabilir. Ayrıca, artmış OPN immünreaktivitesi ile myokardiyal fibrosis, sol ventriküler dilatasyon ve kardiyomiyosit hipertrofisi arasındaki korelasyon göz önüne alındığında; karvakrol bu çalışmada OPN üzerine inhibitörük etki göstererek kısmen kardiyak yeniden yapılanmayı engellemiş olabilir. Aşırı basınç artışı aşırı OPN ekspresyonu ile ilişkilidir. Bu bağlamda karvakrolün hipertansif gruplarda sistolik kan basıncını düzenleyici aktivitesi sayesinde kardiyak OPN ekspresyonunu baskıladığı düşünülmektedir. Dahası karvakrol, TGF-b1'in miyofibroblastların aktivasyonu ve farklılaşması üzerine olan uyarımı için ve TGF-b1 indüklü HMGB1 proinflamatuvar molekülünün aktivasyonu için gerekli olan OPN'ni inhibe ederek bu yollar üzerinden de kardiyak yeniden şekillenmeyi engellemiş olabilir.

Literatüre göre, karvakrol TRPA1 ve TRPV3 katyon kanalları üzerinden K_{Ca} kanallarını aktive ettiği, TRPC1 ve TRPC6 kanallarıyla ilişkili olarak ROC ve SOC kanallarından Ca^{2+} girişini baskıladığı, K^+ kanallarını aktive ettiği yolak üzerinden Ca_v kanallarını inhibe ettiği ve L tipi Ca^{2+} akımını baskıladığı pek çok mekanizma aracılığıyla arteriyel düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona ve vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu çalışmada karvakrolün, RVH modeli oluşturulan sıçanlarda, TRP kanalları üzerinden toplam periferel vasküler direnç, sistemik kan basıncı, kardiyak artyük ve sistolik duvar geriliminde bir azalma sağladığını ve bu güçlü antihipertansif aktivitesi sayesinde kardiyak dokuda endotelyal disfonksiyonun engellenmesine katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz. Endotelyal hücre disfonksiyonu ile kardiyovasküler hastalıklardaki risk artışı arasındaki güçlü korelasyon, endotelyumun optimum performansının vasküler sağlık için gerekli olduğunu göstermektedir. Karvakrolün RVH-indüklü kardiyak yeniden yapılanmayı etkin bir şekilde engellemesi, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler hastalıklara karşı önleyici bir tedbir olarak oldukça önemlidir. Çalışmamızda, karvakrolün güçlü antihipertansif aktiviteri sayesinde kardiyoprotektif etkisi tespit edilmiştir.

13. Karvakrolün çeşitli TRP kanallarını doğrudan aktive ederek K^+ ve Ca^{+2} homeostazının modülasyonu yoluyla, hipertansif sıçanlarda serebrovasküler tonusun ve otheregülasyonun düzenlenmesine katkı sağladığını ve bu sayede serebral hipoperfüzyonun ve endotelyal disfonksiyonun engellenmesinde rolü olduğunu düşünmekteyiz. Karvakrol, söz konusu antihipertansif aktivitesi dışında TRPM7 ve

TRPC1 kanallarını modüle ederek doğrudan nöroprotektif bir etki de sağlamaktadır. Biyokimyasal analizlerden elde ettiğimiz bulgulara göre karvakrolün serebral Na^+/K^+ -ATPaz, NEP ve ChAT düzeylerindeki azalmayı engelleyici, OPN aktivasyonunu baskılayıcı ve antiamiloidojenik, anti-AChE aktiviteleri; monoterpenin antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve DNA koruyucu özelliklerine ek olarak TRP kanalları üzerinden gösterdiği bu güçlü nöroprotektif ve antihipertansif etkileri sayesinde de serebral dokuyu koruması ile açıklanabilir. Davranış testlerinden elde ettiğimiz sonuçlar da karvakrolün RVH-indüklü kognitif hasarı engellediği görüşümüzü desteklemektedir.

14. Çalışmamızda karvakrolün anti-AChE, antiamiloidojenik ve ChAT aktivasyonunu artırıcı aktiviteleri ile kolinerjik sistem üzerine olumlu bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Kolinerjik fonksiyonun düzeltilmesi, kognitif fonksiyonun iyileştirilmesinde rasyonel bir hedef olmuştur. Bu bağlamda karvakrolün, AH ve vasküler demans gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı yeni bir tedavi hedefi olabileceğini düşünmekteyiz.

Vurgulamak gerekir ki çalışmamız, Goldblatt 2B1K RVH ve/veya overektomi modellerinde karvakrolün doğrudan serebral Na^+/K^+ ATPaz, NEP, ChAT, A β ve OPN aktiviteleri üzerine etkinliğini değerlendiren ilk çalışmadır. Ayrıca, literatürde perindoprilin doğrudan serebral Na^+/K^+ ATPaz, OPN ve ChAT aktiviteleri üzerine etkinliğini inceleyen çalışmalara da rastlanmamıştır. Bu tez çalışması, literatüre yeni bilgiler eklediği için önem arz etmektedir.

Multidisipliner çalışmalar neticesinde karvakrolün, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıkların tedavi ve önlenmesinde çoklu hedeflere sahip yeni bir terapötik ajan olabileceğini düşünmekteyiz. Bir çok modülatör etkiyi aynı anda tek başına gerçekleştirebilmesi bakımından geniş bir biyolojik aktivite aralığına sahip olan karvakrol hipertansiyon, vasküler demans ve AH tedavi ve modülasyonu için umut vadetmektedir. Çalışmamız, beyinde aktif olan bu doğal bileşiğin MSS'de güçlü nöroprotektif etkilerini ortaya koyması bakımından da önem taşımaktadır. Ancak, karvakrolün gözlemlediğimiz multifonksiyonel etkilerini hangi TRP kanalları veya yolaklar üzerinden gerçekleştirdiğini moleküler mekanizmalarıyla açıklayabilecek araştırmaların artırılması gerekmektedir. Bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etki mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak için ek verilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Acosta, J. I., Mayer, L., Talboom, J. S., Tsang, C. W. S., Smith, C. J., Enders, C. K., & Bimonte-Nelson, H. A. (2009). Transitional versus surgical menopause in a rodent model: etiology of ovarian hormone loss impacts memory and the acetylcholine system. *Endocrinology*, *150*(9), 4248-4259.
- Ahmad, A., Khan, A., Akhtar, F., Yousuf, S., Xess, I., Khan, L., & Manzoor, N. (2011). Fungicidal activity of thymol and carvacrol by disrupting ergosterol biosynthesis and membrane integrity against *Candida*. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, *30*(1), 41-50.
- Ait-Ouazzou, A., Cherrat, L., Espina, L., Lorán, S., Rota, C., & Pagán, R. (2011). The antimicrobial activity of hydrophobic essential oil constituents acting alone or in combined processes of food preservation. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, *12*(3), 320-329.
- Akaike, A., Tamura, Y., Yokota, T., Shimohama, S., & Kimura, J. (1994). Nicotine-induced protection of cultured cortical neurons against N-methyl-D-aspartate receptor-mediated glutamate cytotoxicity. *Brain research*, *644*(2), 181-187.
- Al-Mariri, A., Swied, G., Oda, A., & Al Hallab, L. (2013). Antibacterial activity of thymus syriacus boiss essential oil and its components against some Syrian gram-negative bacteria isolates. *Iranian journal of medical sciences*, *38*(2 Suppl), 180.
- Ali, M. R. A.-A., Abo-Youssef, A. M. H., Messiha, B. A. S., & Khattab, M. M. (2016). Tempol and perindopril protect against lipopolysaccharide-induced cognition impairment and amyloidogenesis by modulating brain-derived neurotropic factor, neuroinflammation and oxido-nitrosative stress. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, *389*(6), 637-656.
- Alma, M. H., Mavi, A., Yildirim, A., Digrak, M., & Hirata, T. (2003). Screening chemical composition and in vitro antioxidant and antimicrobial activities of the essential oils from *Origanum syriacum* L. growing in Turkey. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *26*(12), 1725-1729.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Apel, K., & Hirt, H. (2004). Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction. *Annu. Rev. Plant Biol.*, 55, 373-399.
- Aristatile, B., Al-Numair, K., Veeramania, C., & Pugalendi, K. V. (2009). Antihyperlipidemic effect of carvacrol on D-galactosamine induced hepatotoxic rats. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 20(1), 15-28.
- Aristatile, B., Al-Numair, K. S., Al-Assaf, A. H., & Pugalendi, K. V. (2011). Pharmacological effect of carvacrol on D-galactosamine-induced mitochondrial enzymes and DNA damage by single-cell gel electrophoresis. *Journal of natural medicines*, 65(3-4), 568-577.
- Aristatile, B., Al-Numair, K. S., Veeramani, C., & Pugalendi, K. V. (2009). Effect of carvacrol on hepatic marker enzymes and antioxidant status in d-galactosamine-induced hepatotoxicity in rats. *Fundamental & clinical pharmacology*, 23(6), 757-765.
- Arregui, A., Perry, E. K., Rossor, M., & Tomlinson, B. E. (1982). Angiotensin converting enzyme in Alzheimer's disease: increased activity in caudate nucleus and cortical areas. *Journal of neurochemistry*, 38(5), 1490-1492.
- Arunasree, K. (2010). Anti-proliferative effects of carvacrol on a human metastatic breast cancer cell line, MDA-MB 231. *Phytomedicine*, 17(8-9), 581-588.
- Aulakh, G., Sodhi, R., & Singh, M. (2007). An update on non-peptide angiotensin receptor antagonists and related RAAS modulators. *Life sciences*, 81(8), 615-639.
- Austgulen, L. T., Solheim, E., & Scheline, R. R. (1987). Metabolism in rats of p-cymene derivatives: carvacrol and thymol. *Pharmacology & toxicology*, 61(2), 98-102.
- Barton, M., & Meyer, M. R. (2009). Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy. *Hypertension*, 54(1), 11-18.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Baser, K. H. C. (2002). Aromatic biodiversity among the flowering plant taxa of Turkey. *Pure and Applied Chemistry*, 74(4), 527-545.
- Behl, C., Davis, J., Lesley, R., & Schubert, D. (1994). Hydrogen peroxide mediates amyloid β protein toxicity. *Cell*, 77(6), 817-827.
- Birge, S. J. (1997). The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 48(5 Suppl 7), 36S-41S.
- Bluthé, R.-M., Walter, V., Parnet, P., Layé, S., Lestage, J., Verrier, D., . . . Dantzer, R. (1994). Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. *Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie*, 317(6), 499-503.
- Bofinger, A., Hawley, C., Fisher, P., Daunt, N., Stowasser, M., & Gordon, R. (2001). Polymorphisms of the renin-angiotensin system in patients with multifocal renal arterial fibromuscular dysplasia. *Journal of human hypertension*, 15(3), 185.
- Boraschi, D., & Tagliabue, A. (2013). *The interleukin-1 receptor family*. Paper presented at the Seminars in immunology.
- Boskabady, M. H., & Jalali, S. (2013). Effect of carvacrol on tracheal responsiveness, inflammatory mediators, total and differential WBC count in blood of sensitized guinea pigs. *Experimental Biology and Medicine*, 238(2), 200-208.
- Boskabady, M. H., & Mahtaj, L. G. (2015). Lung inflammation changes and oxidative stress induced by cigarette smoke exposure in guinea pigs affected by *Zataria multiflora* and its constituent, carvacrol. *BMC complementary and alternative medicine*, 15(1), 39.
- Bowen, D., Allen, S., Benton, J., Goodhardt, M., Haan, E., Palmer, A., . . . Esiri, M. (1983). Biochemical assessment of serotonergic and cholinergic dysfunction and cerebral atrophy in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 41(1), 266-272.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Bradley, J. (2008). TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 214(2), 149-160.
- Breitner, M., MPH, John CS. (1996). The role of anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Annual review of medicine*, 47(1), 401-411.
- Buckingham, S. D., Jones, A. K., Brown, L. A., & Sattelle, D. B. (2009). Nicotinic acetylcholine receptor signalling: roles in Alzheimer's disease and amyloid neuroprotection. *Pharmacological reviews*.
- Bugnicourt, J.-M., Godefroy, O., Chillon, J.-M., Choukroun, G., & Massy, Z. A. (2013). Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(3), 353-363.
- Burt, S. A., Adolfse, S. J., Ahad, D. S., Tersteeg-Zijderveld, M. H., Jongerius-Gortemaker, B. G., Post, J. A., . . . Santos, R. R. (2016). Cinnamaldehyde, carvacrol and organic acids affect gene expression of selected oxidative stress and inflammation markers in IPEC-J2 cells exposed to salmonella typhimurium. *Phytotherapy research*, 30(12), 1988-2000.
- Butterfield, D. A., Hensley, K., Harris, M., Mattson, M., & Carney, J. (1994). β -Amyloid Peptide Free Radical Fragments Initiate Synaptosomal Lipoperoxidation in a Sequence-Specific Fashion: Implications to Alzheimer's Disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 200(2), 710-715.
- Cachofeiro, V., Goicochea, M., De Vinuesa, S. G., Oubiña, P., Lahera, V., & Luño, J. (2008). Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease: New strategies to prevent cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney International*, 74, S4-S9.
- Campos, R. R., Oliveira-Sales, E. B., Nishi, É. E., Boim, M. A., Dolnikoff, M. S., & Bergamaschi, C. T. (2011). The role of oxidative stress in renovascular

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 38(2), 144-152.
- Can Baser, K. (2008). Biological and pharmacological activities of carvacrol and carvacrol bearing essential oils. *Current pharmaceutical design*, 14(29), 3106-3119.
- Canbek, M., Uyanoglu, M., Bayramoglu, G., Senturk, H., Erkasap, N., Koken, T., . . . Baser, K. H. C. (2008). Effects of carvacrol on defects of ischemia-reperfusion in the rat liver. *Phytomedicine*, 15(6-7), 447-452.
- Carnevale, D., Mascio, G., D'Andrea, I., Fardella, V., Bell, R. D., Branchi, I., . . . Lembo, G. (2012). Hypertension induces brain β -amyloid accumulation, cognitive impairment, and memory deterioration through activation of receptor for advanced glycation end products in brain vasculature. *Hypertension*, 60(1), 188-197.
- Carnevale, D., Perrotta, M., Lembo, G., & Trimarco, B. (2016). Pathophysiological links among hypertension and Alzheimer's disease. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 23(1), 3-7.
- Carpenter, A. F., Carpenter, P. W., & Markesbery, W. R. (1993). Morphometric analysis of microglia in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 52(6), 601-608.
- Causes, I. P. (2017). Secondary hypertension: discovering the underlying cause.
- Cavalcante Melo, F. H., Rios, E. R. V., Rocha, N. F. M., Citó, M. d. C. d. O., Fernandes, M. L., de Sousa, D. P., . . . de Sousa, F. C. F. (2012). Antinociceptive activity of carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(12), 1722-1729.
- Chami, N., Bennis, S., Chami, F., Aboussekhra, A., & Remmal, A. (2005). Study of anticandidal activity of carvacrol and eugenol in vitro and in vivo. *Oral microbiology and immunology*, 20(2), 106-111.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Chao, M. V., Rajagopal, R., & Lee, F. S. (2006). Neurotrophin signalling in health and disease. *Clinical science*, *110*(2), 167-173.
- Chavan, P. S., & Tupe, S. G. (2014). Antifungal activity and mechanism of action of carvacrol and thymol against vineyard and wine spoilage yeasts. *Food Control*, *46*, 115-120.
- Chen, G.-f., Xu, T.-h., Yan, Y., Zhou, Y.-r., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*, *38*(9), 1205.
- Chenet, A. L., Duarte, A. R., de Almeida, F. J. S., Andrade, C. M. B., & de Oliveira, M. R. (2019). Carvacrol depends on heme oxygenase-1 (HO-1) to exert antioxidant, anti-inflammatory, and mitochondria-related protection in the human neuroblastoma SH-SY5Y cells line exposed to hydrogen peroxide. *Neurochemical research*, *44*(4), 884-896.
- Chui, H. (2001). Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clinical Cornerstone*, *3*(4), 40-51.
- Ciandrini, E., Campana, R., Federici, S., Manti, A., Battistelli, M., Falcieri, E., . . . Baffone, W. (2014). In vitro activity of Carvacrol against titanium-adherent oral biofilms and planktonic cultures. *Clinical oral investigations*, *18*(8), 2001-2013.
- Coccimiglio, J., Alipour, M., Jiang, Z.-H., Gottardo, C., & Suntres, Z. (2016). Antioxidant, antibacterial, and cytotoxic activities of the ethanolic *Origanum vulgare* extract and its major constituents. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2016*.
- Collaborative, P., Neal, B., & MacMahon, S. (2003). Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, *163*, 1069-1075.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., & Vasic, V. M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Current neuropharmacology*, *11*(3), 315-335.
- Colton, C. A., Snell, J., Chernyshev, O., & Gilbert, D. L. (1994). Induction of Superoxide Anion and Nitric Oxide Production in Cultured Microglia a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *738*(1), 54-63.
- Cooper, L. L., & Mitchell, G. F. (2016). Aortic stiffness, cerebrovascular dysfunction, and memory. *Pulse*, *4*(2-3), 69-77.
- Cooper, L. L., Woodard, T., Sigurdsson, S., van Buchem, M. A., Torjesen, A. A., Inker, L. A., . . . Gudnason, V. (2016). Cerebrovascular damage mediates relations between aortic stiffness and memory. *Hypertension*, *67*(1), 176-182.
- Cortese, F., Cecere, A., Cortese, A. M., Andriani, A., Truncellito, L., Valente, F., . . . Ciccone, M. M. (2020). Vascular, cardiac and renal target organ damage associated to arterial hypertension: which noninvasive tools for detection? *Journal of Human Hypertension*, 1-12.
- COSTACHE, I. I., COSTEA, C. F., FOTEA, V., RUSU, V. L., AURSULESEI, V., AL NAMAT, R., . . . DUMITRESCU, G. F. (2018). Morphological and functional renovascular changes as cause of resistant arterial hypertension—case report and. *Rom J Morphol Embryol*, *59*, 1.
- Cumiskey, D., Butler, M., Moynagh, P. N., & O'connor, J. (2007). Evidence for a role for the group I metabotropic glutamate receptor in the inhibitory effect of tumor necrosis factor- α on long-term potentiation. *Brain research*, *1136*, 13-19.
- da Silva Lima, M., Quintans-Júnior, L. J., de Santana, W. A., Kaneto, C. M., Soares, M. B. P., & Villarreal, C. F. (2013). Anti-inflammatory effects of carvacrol: evidence for a key role of interleukin-10. *European journal of pharmacology*, *699*(1-3), 112-117.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Daferera, D. J., Ziogas, B. N., & Polissiou, M. G. (2003). The effectiveness of plant essential oils on the growth of *Botrytis cinerea*, *Fusarium sp.* and *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*. *Crop protection*, 22(1), 39-44.
- Dagli Gul, A. S., Fadillioglu, E., Karabulut, I., Yesilyurt, A., & Delibasi, T. (2013). The effects of oral carvacrol treatment against H₂O₂ induced injury on isolated pancreas islet cells of rats. *Islets*, 5(4), 149-155.
- Dai, D.-F., & Rabinovitch, P. (2011). Mitochondrial oxidative stress mediates induction of autophagy and hypertrophy in angiotensin-II treated mouse hearts. *Autophagy*, 7(8), 917-918.
- Dantas, B. P. V., Alves, Q. L., de Assis, K. S., Ribeiro, T. P., de Almeida, M. M., de Vasconcelos, A. P., . . . Alencar, J. L. (2015). Participation of the TRP channel in the cardiovascular effects induced by carvacrol in normotensive rat. *Vascular pharmacology*, 67, 48-58.
- DANTZER, R. (2007). Expression and action of cytokines in the brain: mechanisms and pathophysiological Implications. In *Psychoneuroimmunology (Fourth Edition)* (pp. 271-280): Elsevier.
- Dantzer, R., & Kelley, K. W. (2007). Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, behavior, and immunity*, 21(2), 153-160.
- Dati, L., Ulrich, H., Real, C., Feng, Z., Sun, H., & Britto, L. (2017). Carvacrol promotes neuroprotection in the mouse hemiparkinsonian model. *Neuroscience*, 356, 176-181.
- De Deyn, P. P., Vanholder, R., Eloit, S., & Glorieux, G. (2009). *Progress in uremic toxin research: guanidino compounds as uremic (neuro) toxins*. Paper presented at the Seminars in dialysis.
- de Oliveira-Sales, E. B., Nishi, E. E., Boim, M. A., Dolnikoff, M. S., Bergamaschi, C. T., & Campos, R. R. (2010). Upregulation of AT1R and iNOS in the rostral ventrolateral medulla (RVLM) is essential for the sympathetic hyperactivity

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- and hypertension in the 2K-1C Wistar rat model. *American journal of hypertension*, 23(7), 708-715.
- De Silva, T. M., & Faraci, F. M. (2016). Microvascular dysfunction and cognitive impairment. *Cellular and molecular neurobiology*, 36(2), 241-258.
- DeBette, S., & Markus, H. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 341, c3666.
- Deng, W., Lu, H., & Teng, J. (2013). Carvacrol attenuates diabetes-associated cognitive deficits in rats. *Journal of Molecular Neuroscience*, 51(3), 813-819.
- Derosa, G., Mugellini, A., Pesce, R. M., D'Angelo, A., & Maffioli, P. (2015). Perindopril and barnidipine alone or combined with simvastatin on hepatic steatosis and inflammatory parameters in hypertensive patients. *European journal of pharmacology*, 766, 31-36.
- Deshmukh, H., Barker, E., Anbarasan, T., Levin, D., Bell, S., Witham, M. D., & George, J. (2018). Calcium channel blockers are associated with improved survival and lower cardiovascular mortality in patients with renovascular disease. *Cardiovascular therapeutics*, 36(6), e12474.
- Dickson, D., Farlo, J., Davies, P., Crystal, H., Fuld, P., & Yen, S.-H. (1988). Alzheimer's disease. A double-labeling immunohistochemical study of senile plaques. *The American journal of pathology*, 132(1), 86.
- Dong, Y.-F., Kataoka, K., Tokutomi, Y., Nako, H., Nakamura, T., Toyama, K., . . . Ogawa, H. (2011). Perindopril, a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevents cognitive impairment in mouse models of Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*, 25(9), 2911-2920.
- Dorman, H. D., Surai, P., & Deans, S. G. (2000). In vitro antioxidant activity of a number of plant essential oils and phytoconstituents. *Journal of Essential Oil Research*, 12(2), 241-248.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 82(1), 47-95.
- Du, Y., Han, J., Zhang, H., Xu, J., Jiang, L., & Ge, W. (2019). Kaempferol Prevents Against Ang II-induced Cardiac Remodeling Through Attenuating Ang II-induced Inflammation and Oxidative Stress. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 74(4), 326.
- Dudenbostel, T., & Calhoun, D. A. (2017). Use of aldosterone antagonists for treatment of uncontrolled resistant hypertension. *American journal of hypertension*, 30(2), 103-109.
- Dyrks, T., Dyrks, E., Hartmann, T., Masters, C., & Beyreuther, K. (1992). Amyloidogenicity of beta A4 and beta A4-bearing amyloid protein precursor fragments by metal-catalyzed oxidation. *Journal of Biological Chemistry*, 267(25), 18210-18217.
- e Silva, A. C. S., & Flynn, J. T. (2012). The renin–angiotensin–aldosterone system in 2011: role in hypertension and chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*, 27(10), 1835-1845.
- e Silva, A. C. S., & Teixeira, M. M. (2016). ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1 - 7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. *Pharmacological research*, 107, 154-162.
- Earley, S. (2011). Endothelium-dependent cerebral artery dilation mediated by transient receptor potential and Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 57(2), 148-153.
- Earley, S., Gonzales, A. L., & Garcia, Z. I. (2010). A dietary agonist of transient receptor potential cation channel V3 elicits endothelium-dependent vasodilation. *Mol Pharmacol* 77: 612–620.
- El-Sayed, E. S. M., Mansour, A. M., & Abdul-Hameed, M. S. (2016). Thymol and carvacrol prevent doxorubicin-induced cardiotoxicity by abrogation of

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- oxidative stress, inflammation, and apoptosis in rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 30(1), 37-44.
- Erdem, S. A., Nabavi, S. F., Orhan, I. E., Daglia, M., Izadi, M., & Nabavi, S. M. (2015). Blessings in disguise: a review of phytochemical composition and antimicrobial activity of plants belonging to the genus *Eryngium*. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(1), 53.
- Erta, M., Quintana, A., & Hidalgo, J. (2012). Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *International journal of biological sciences*, 8(9), 1254.
- Fachini-Queiroz, F. C., Kummer, R., Estevao-Silva, C. F., Carvalho, M. D. d. B., Cunha, J. M., Grespan, R., . . . Cuman, R. K. N. (2012). Effects of thymol and carvacrol, constituents of *Thymus vulgaris* L. essential oil, on the inflammatory response. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
- Fan, K., Li, X., Cao, Y., Qi, H., Li, L., Zhang, Q., & Sun, H. (2015). Carvacrol inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon cancer cells. *Anti-cancer drugs*, 26(8), 813-823.
- Faselis, C., Doumas, M., & Papademetriou, V. (2011). Common secondary causes of resistant hypertension and rational for treatment. *International journal of hypertension*, 2011.
- Fischer, R., & Maier, O. (2015). Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015.
- Fitsiou, E., Anestopoulos, I., Chlichlia, K., Galanis, A., Kourkoutas, I., Panayiotidis, M. I., & Pappa, A. (2016). Antioxidant and Antiproliferative Properties of the Essential Oils of *Satureja thymbra* and *Satureja parnassica* and their Major Constituents. *Anticancer research*, 36(11), 5757-5763.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Fletcher, A. (1999). Quality of life in the management of hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 21(5-6), 961-972.
- Flores, C. M., Rogers, S. W., Pabreza, L. A., Wolfe, B. B., & Kellar, K. J. (1992). A subtype of nicotinic cholinergic receptor in rat brain is composed of alpha 4 and beta 2 subunits and is up-regulated by chronic nicotine treatment. *Molecular pharmacology*, 41(1), 31-37.
- Flores, G., Flores-Gómez, G. D., & de Jesús Gomez-Villalobos, M. (2016). Neuronal changes after chronic high blood pressure in animal models and its implication for vascular dementia. *Synapse*, 70(5), 198-205.
- Fogari, R., & Zoppi, A. (2004). Effect of antihypertensive agents on quality of life in the elderly. *Drugs & aging*, 21(6), 377-393.
- Fouda, A. Y., Kozak, A., Alhusban, A., Switzer, J. A., & Fagan, S. C. (2013). Anti-inflammatory IL-10 is upregulated in both hemispheres after experimental ischemic stroke: Hypertension blunts the response. *Experimental & translational stroke medicine*, 5(1), 12.
- Francia, P., Uccellini, A., Frattari, A., Modestino, A., Ricotta, A., Balla, C., . . . Volpe, M. (2009). Extracellular Matrix Remodelling in Myocardial Hypertrophy and Failure. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 16(4), 195-199.
- Friedman, M. (2014). Chemistry and multibeneficial bioactivities of carvacrol (4-isopropyl-2-methylphenol), a component of essential oils produced by aromatic plants and spices. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(31), 7652-7670.
- Fukui, K., Onodera, K., Shinkai, T., Suzuki, S., & Urano, S. (2001). Impairment of learning and memory in rats caused by oxidative stress and aging, and changes in antioxidative defense systems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 928(1), 168-175.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Gao, Y., O'Caomh, R., Healy, L., Kerins, D. M., Eustace, J., Guyatt, G., . . . Molloy, D. W. (2013). Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ open*, 3(7), e002881.
- Gąsecki, D., Kwarciany, M., Nyka, W., & Narkiewicz, K. (2013). Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Current Hypertension Reports*, 15(6), 547-558.
- Giles, T. D., Materson, B. J., Cohn, J. N., & Kostis, J. B. (2009). Definition and classification of hypertension: an update. *The Journal of Clinical Hypertension*, 11(11), 611-614.
- Gilling, D., Kitajima, M., Torrey, J., & Bright, K. (2014). Antiviral efficacy and mechanisms of action of oregano essential oil and its primary component carvacrol against murine norovirus. *Journal of applied microbiology*, 116(5), 1149-1163.
- Girouard, H., Park, L., Anrather, J., Zhou, P., & Iadecola, C. (2006). Angiotensin II attenuates endothelium-dependent responses in the cerebral microcirculation through nox-2-derived radicals. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26(4), 826-832.
- Gómez, G., & Velarde, V. (2018). Boldine Improves Kidney Damage in the Goldblatt 2K1C Model Avoiding the Increase in TGF- β . *International journal of molecular sciences*, 19(7), 1864.
- Good, P. F., Werner, P., Hsu, A., Olanow, C. W., & Perl, D. P. (1996). Evidence of neuronal oxidative damage in Alzheimer's disease. *The American journal of pathology*, 149(1), 21.
- Goodwin, J. L., Uemura, E., & Cunnick, J. E. (1995). Microglial release of nitric oxide by the synergistic action of β -amyloid and IFN- γ . *Brain research*, 692(1-2), 207-214.
- Graves, A., & Mortimer, J. (1994). Does smoking reduce the risk of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Smoking-related Dis*, 5(suppl 1), 79-90.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Guimarães, A. G., Oliveira, G. F., Melo, M. S., Cavalcanti, S. C., Antonioli, A. R., Bonjardim, L. R., . . . Moreira, J. C. F. (2010). Bioassay-guided evaluation of antioxidant and antinociceptive activities of carvacrol. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, *107*(6), 949-957.
- Guimarães, A. G., Scotti, L., Scotti, M. T., Júnior, F. J. M., Melo, N. S., Alves, R. S., . . . Júnior, L. J. Q. (2014). Evidence for the involvement of descending pain-inhibitory mechanisms in the attenuation of cancer pain by carvacrol aided through a docking study. *Life sciences*, *116*(1), 8-15.
- Gupta, J., Mitra, N., Kanetsky, P. A., Devaney, J., Wing, M. R., Reilly, M., . . . Girndt, M. (2012). Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, *7*(12), 1938-1946.
- Gupte, A. A., Lyon, C. J., & Hsueh, W. A. (2013). Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like-2 factor (Nrf2), a key regulator of the antioxidant response to protect against atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Current diabetes reports*, *13*(3), 362-371.
- Günes-Bayir, A., Kiziltan, H. S., Kocyigit, A., Güler, E. M., Karataş, E., & Toprak, A. (2017). Effects of natural phenolic compound carvacrol on the human gastric adenocarcinoma (AGS) cells in vitro. *Anti-cancer drugs*, *28*(5), 522-530.
- Haam, J., & Yakel, J. L. (2017). Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *Journal of neurochemistry*, *142*, 111-121.
- Haass, C., & Selkoe, D. J. (2007). Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature reviews Molecular cell biology*, *8*(2), 101.
- Hackam, D. G., Spence, J. D., Garg, A. X., & Textor, S. C. (2007). Role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension*, *50*(6), 998-1003.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Hage, F. G., Mansur, S. J., Xing, D., & Oparil, S. (2013). Hypertension in women. *Kidney international supplements*, 3(4), 352-356.
- Hainsworth, A. H., & Markus, H. S. (2008). Do in vivo experimental models reflect human cerebral small vessel disease? A systematic review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 28(12), 1877-1891.
- Hajjar, I., Hart, M., Mack, W., & Lipsitz, L. A. (2014). Aldosterone, cognitive function, and cerebral hemodynamics in hypertension and antihypertensive therapy. *American journal of hypertension*, 28(3), 319-325.
- Hakimi, Z., Salmani, H., Marefati, N., Arab, Z., Gholamnezhad, Z., Beheshti, F., . . . Hosseini, M. (2019). Protective Effects of Carvacrol on Brain Tissue Inflammation and Oxidative Stress as well as Learning and Memory in Lipopolysaccharide-Challenged Rats. *Neurotoxicity research*, 1-12.
- Hamel, E., Royea, J., Ongali, B., & Tong, X.-K. (2016). Neurovascular and cognitive failure in Alzheimer's disease: benefits of cardiovascular therapy. *Cellular and molecular neurobiology*, 36(2), 219-232.
- Hammel, P., Larrey, D., Bernuau, J., Kalafat, M., Fréneaux, E., Babany, G., . . . Benhamou, J.-P. (1990). Acute hepatitis after tetrahydroaminoacridine administration for Alzheimer's disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 12(3), 329-331.
- Hanon, O., Pequignot, R., Seux, M. L., Lenoir, H., Bune, A., Rigaud, A. S., . . . Girerd, X. (2006). Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. *Journal of hypertension*, 24(10), 2101-2107.
- Hansch, C., & Deutsch, E. W. (1966). The use of substituent constants in the study of structure-activity relationships in cholinesterase inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biophysics including Photosynthesis*, 126(1), 117-128.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Hara, Y., Waters, E. M., McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2015). Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse. *Physiological reviews*, 95(3), 785-807.
- Haring, B., Leng, X., Robinson, J., Johnson, K. C., Jackson, R. D., Beyth, R., . . . Kuller, L. H. (2013). Cardiovascular Disease and Cognitive Decline in Postmenopausal Women: Results From the Women's Health Initiative Memory Study. *Journal of the American Heart Association*, 2(6), e000369.
- Harris, M. E., Hensley, K., Butterfield, D. A., Leedle, R. A., & Carney, J. M. (1995). Direct evidence of oxidative injury produced by the Alzheimer's β -amyloid peptide (1–40) in cultured hippocampal neurons. *Experimental neurology*, 131(2), 193-202.
- Hart, B. L. (1988). Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 12(2), 123-137.
- Hasselmo, M. E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends in cognitive sciences*, 3(9), 351-359.
- He, L., Mo, H., Hadisusilo, S., Qureshi, A. A., & Elson, C. E. (1997). Isoprenoids suppress the growth of murine B16 melanomas in vitro and in vivo. *The Journal of nutrition*, 127(5), 668-674.
- Helander, I. M., Alakomi, H.-L., Latva-Kala, K., Mattila-Sandholm, T., Pol, I., Smid, E. J., . . . von Wright, A. (1998). Characterization of the action of selected essential oil components on Gram-negative bacteria. *Journal of agricultural and food chemistry*, 46(9), 3590-3595.
- Hensley, K., Carney, J., Mattson, M., Aksenova, M., Harris, M., Wu, J., . . . Butterfield, D. (1994). A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(8), 3270-3274.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Hideo, H., Yoshio, O., Kazuo, N., Mamoru, U., Jo, K., Jinsuke, Y., . . . Takeshi, Y. (1989). In vivo effects by estrone sulfate on the central nervous system-senile dementia (Alzheimer's type). *Journal of steroid biochemistry*, 34(1-6), 521-525.
- Horiuchi, M., & Mogi, M. (2011). Role of angiotensin II receptor subtype activation in cognitive function and ischaemic brain damage. *British journal of pharmacology*, 163(6), 1122-1130.
- Hou, N., Mai, Y., Qiu, X., Yuan, W., Li, Y., Luo, C., . . . Luo, J.-d. (2019). Carvacrol attenuates diabetic cardiomyopathy by modulating the PI3K/AKT/GLUT4 pathway in diabetic mice. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 998.
- Howes, M.-J. R., & Houghton, P. J. (2003). Plants used in Chinese and Indian traditional medicine for improvement of memory and cognitive function. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 75(3), 513-527.
- Howes, M. J. R., Perry, N. S., & Houghton, P. J. (2003). Plants with traditional uses and activities, relevant to the management of Alzheimer's disease and other cognitive disorders. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 17(1), 1-18.
- Iadecola, C. (2010). The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta neuropathologica*, 120(3), 287-296.
- Iadecola, C. (2016). Vascular and metabolic factors in Alzheimer's disease and related dementias: introduction. In: Springer.
- Iadecola, C., & Davisson, R. L. (2008). Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell metabolism*, 7(6), 476-484.
- Idris, A. I. (2012). Ovariectomy/orchidectomy in rodents. In *Bone Research Protocols* (pp. 545-551): Springer.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Invernizzi, R. W., Sacchetti, G., Parini, S., Acconcia, S., & Samanin, R. (2003). Flibanserin, a potential antidepressant drug, lowers 5-HT and raises dopamine and noradrenaline in the rat prefrontal cortex dialysate: role of 5-HT1A receptors. *British journal of pharmacology*, *139*(7), 1281-1288.
- Iwai, M., Liu, H.-W., Chen, R., Ide, A., Okamoto, S., Hata, R., . . . Horiuchi, M. (2004). Possible inhibition of focal cerebral ischemia by angiotensin II type 2 receptor stimulation. *Circulation*, *110*(7), 843-848.
- Iwanaga, Y., Ueno, M., Ueki, M., Huang, C. L., Tomita, S., Okamoto, Y., . . . Sakamoto, H. (2008). The expression of osteopontin is increased in vessels with blood-brain barrier impairment. *Neuropathology and applied neurobiology*, *34*(2), 145-154.
- Jabaris, S. G. S. L., Sumathy, H., Kumar, R. S., Narayanan, S., Thanikachalam, S., & Babu, C. S. (2015). Effects of rolipram and roflumilast, phosphodiesterase-4 inhibitors, on hypertension-induced defects in memory function in rats. *European journal of pharmacology*, *746*, 138-147.
- Jing, F., Mogi, M., Sakata, A., Iwanami, J., Tsukuda, K., Ohshima, K., . . . Dahlöf, B. (2012). Direct stimulation of angiotensin II type 2 receptor enhances spatial memory. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *32*(2), 248-255.
- Jukić, M., & Miloš, M. (2005). Catalytic oxidation and antioxidant properties of thyme essential oils (*Thymus vulgaris* L.). *Croatica chemica acta*, *78*(1), 105-110.
- Jukic, M., Politeo, O., Maksimovic, M., Milos, M., & Milos, M. (2007). In vitro acetylcholinesterase inhibitory properties of thymol, carvacrol and their derivatives thymoquinone and thymohydroquinone. *Phytotherapy Research*, *21*(3), 259-261.
- Kadir, A., Almkvist, O., Wall, A., Långström, B., & Nordberg, A. (2006). PET imaging of cortical ¹¹C-nicotine binding correlates with the cognitive function of attention in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*, *188*(4), 509-520.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Kajdaniuk, D., Marek, B., Borgiel-Marek, H., & Kos-Kudła, B. (2013). Transforming growth factor beta1 (TGFbeta1) in physiology and pathology. *Endokrynologia Polska, 64*(5), 384-396.
- Kalra, P. A. (2010). Renal revascularization for heart failure in patients with atherosclerotic renovascular disease. In: Oxford University Press.
- Karkabounas, S., Kostoula, O., Daskalou, T., Veltsistas, P., Karamouzis, M., Zelovitis, I., . . . Kotsis, N. (2006). Anticarcinogenic and antiplatelet effects of carvedilol. *Exp Oncol, 28*(2), 121-125.
- Kazama, K., Anrather, J., Zhou, P., Girouard, H., Frys, K., Milner, T. A., & Iadecola, C. (2004). Angiotensin II impairs neurovascular coupling in neocortex through NADPH oxidase-derived radicals. *Circulation research, 95*(10), 1019-1026.
- Kehoe, P. G., & Wilcock, G. K. (2007). Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease? *The lancet neurology, 6*(4), 373-378.
- Kelleher, R. J., & Soiza, R. L. (2013). Evidence of endothelial dysfunction in the development of Alzheimer's disease: is Alzheimer's a vascular disorder? *American journal of cardiovascular disease, 3*(4), 197.
- Keller, J. N., Germeyer, A., Begley, J. G., & Mattson, M. P. (1997). 17β-Estradiol attenuates oxidative impairment of synaptic Na⁺/K⁺-ATPase activity, glucose transport, and glutamate transport induced by amyloid β-peptide and iron. *Journal of neuroscience research, 50*(4), 522-530.
- Kielstein, H., Suntharalingam, M., Perthel, R., Song, R., Schneider, S. M., Martens-Lobenhoffer, J., . . . Kielstein, J. T. (2015). Role of the endogenous nitric oxide inhibitor asymmetric dimethylarginine (ADMA) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depression and behavioural changes: clinical and preclinical data in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation, 30*(10), 1699-1705.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Kiliś-Pstrusińska, K., Mastalerz-Migas, A., Zwolińska, D., Grzeszczak, W., Zachwieja, K., Zachwieja, J., . . . Klekot, L. H. (2014). The rs1800471 polymorphism of TGFB1 gene, serum TGF-beta1 level and chronic kidney disease progression. In *Lung Cancer and Autoimmune Disorders* (pp. 37-46): Springer.
- Kim, H. J., & Vaziri, N. D. (2009). Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 298(3), F662-F671.
- Kim, J.-M., Kim, T.-H., Lee, H.-H., Lee, S. H., & Wang, T. (2014). Postmenopausal hypertension and sodium sensitivity. *Journal of menopausal medicine*, 20(1), 1-6.
- Kim, M. J., Hur, J., Ham, I.-H., Yang, H. J., Kim, Y., Park, S., & Cho, Y.-W. (2013). Expression and activity of the na-k ATPase in ischemic injury of primary cultured astrocytes. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 17(4), 275-281.
- Kintzios, S. (2002a). The genera Origanum and Lippia (Medicinal and aromatic plants-industrial profiles). *Greece. Agricultural University of Athens*.
- Kintzios, S. (2002b). Oregano: The genera origanum and lippia (medicinal and aromatic plants-industrial profiles). In: CRC Press: New York.
- Konsman, J. P., Vignes, S., Mackerlova, L., Bristow, A., & Blomqvist, A. (2004). Rat brain vascular distribution of interleukin-1 type-1 receptor immunoreactivity: Relationship to patterns of inducible cyclooxygenase expression by peripheral inflammatory stimuli. *Journal of Comparative Neurology*, 472(1), 113-129.
- Kriegstein, K., Zheng, F., Unsicker, K., & Alzheimer, C. (2011). More than being protective: functional roles for TGF-β/activin signaling pathways at central synapses. *Trends in neurosciences*, 34(8), 421-429.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Kruk, I., Michalska, T., Lichszteld, K., Kładna, A., & Aboul-Enein, H. Y. (2000). The effect of thymol and its derivatives on reactions generating reactive oxygen species. *Chemosphere*, 41(7), 1059-1064.
- Kubota, Y., Umegaki, K., Kagota, S., Tanaka, N., Nakamura, K., Kunitomo, M., & Shinozuka, K. (2006). Evaluation of blood pressure measured by tail-cuff methods (without heating) in spontaneously hypertensive rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(8), 1756-1758.
- Kumar, R., Thomas, C. M., Yong, Q. C., Chen, W., & Baker, K. M. (2012). The intracrine renin–angiotensin system. *Clinical science*, 123(5), 273-284.
- Kumaran, D., Udayabanu, M., Kumar, M., Aneja, R., & Katyal, A. (2008). Involvement of angiotensin converting enzyme in cerebral hypoperfusion induced anterograde memory impairment and cholinergic dysfunction in rats. *Neuroscience*, 155(3), 626-639.
- Lagouri, V., Blekas, G., Tsimidou, M., Kokkini, S., & Boskou, D. (1993). Composition and antioxidant activity of essential oils from oregano plants grown wild in Greece. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung*, 197(1), 20-23.
- Lambert, R., Skandamis, P. N., Coote, P. J., & Nychas, G. J. (2001). A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and carvacrol. *Journal of applied microbiology*, 91(3), 453-462.
- Lampronti, I., Saab, A. M., & Gambari, R. (2006). Antiproliferative activity of essential oils derived from plants belonging to the Magnoliophyta division. *International journal of oncology*, 29(4), 989-995.
- Lane-Cordova, A. D., Phillips, S. A., Baynard, T., Woods, J. A., Motl, R. W., & Fernhall, B. (2016). Effects of ageing and physical activity on blood pressure and endothelial function during acute inflammation. *Experimental physiology*, 101(7), 962-971.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Lane, R. M., Potkin, S. G., & Enz, A. (2006). Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(1), 101-124.
- Lataro, R. M., Silva, C. A., Tefê-Silva, C., Prado, C. M., & Salgado, H. C. (2015). Acetylcholinesterase inhibition attenuates the development of hypertension and inflammation in spontaneously hypertensive rats. *American journal of hypertension*, 28(10), 1201-1208.
- Lee, B., Yeom, M., Shim, I., Lee, H., & Hahm, D.-h. (2020). Inhibitory effect of carvacrol on lipopolysaccharide-induced memory impairment in rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 24(1), 27-37.
- Lee, K. P., Sudjarwo, G. W., Jung, S. H., Lee, D., Lee, D.-Y., Lee, G. B., . . . Kim, B. (2015). Carvacrol inhibits atherosclerotic neointima formation by downregulating reactive oxygen species production in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 240(2), 367-373.
- Lesjak, M., Simin, N., Orcic, D., Franciskovic, M., Knezevic, P., Beara, I., . . . Mimica-Dukic, N. (2016). Binary and tertiary mixtures of *Satureja hortensis* and *Origanum vulgare* essential oils as potent antimicrobial agents against *Helicobacter pylori*. *Phytotherapy research*, 30(3), 476-484.
- Lesné, S., Koh, M. T., Kotilinek, L., Kaye, R., Glabe, C. G., Yang, A., . . . Ashe, K. H. (2006). A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *Nature*, 440(7082), 352.
- Li, J.-M., Mogi, M., Tsukuda, K., Tomochika, H., Iwanami, J., Min, L.-J., . . . Horiuchi, M. (2007). Angiotensin II-induced neural differentiation via angiotensin II type 2 (AT2) receptor-MMS2 cascade involving interaction between AT2 receptor-interacting protein and Src homology 2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase 1. *Molecular endocrinology*, 21(2), 499-511.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Li, J., Culman, J., Hörtnagl, H., Zhao, Y., Gerova, N., Timm, M., . . . Dirnagl, U. (2005). Angiotensin AT2 receptor protects against cerebral ischemia-induced neuronal injury. *The FASEB Journal*, 19(6), 617-619.
- Li, R., Cui, J., & Shen, Y. (2014). Brain sex matters: estrogen in cognition and Alzheimer's disease. *Molecular and cellular endocrinology*, 389(1-2), 13-21.
- Li, W.-T., Zhang, S.-Y., Zhou, Y.-F., Zhang, B.-F., Liang, Z.-Q., Liu, Y.-H., . . . Xia, M. (2015). Carvacrol attenuates traumatic neuronal injury through store-operated Ca²⁺ entry-independent regulation of intracellular Ca²⁺ homeostasis. *Neurochemistry international*, 90, 107-113.
- Li, Y., Xu, J. z., Gu, C. x., Liu, G. l., & Tian, K. (2019). Carvacrol suppresses inflammatory responses in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Journal of cellular biochemistry*, 120(5), 8169-8176.
- Lincevicius, G. S., Shimoura, C. G., Nishi, E. E., Perry, J. C., Casarini, D. E., Gomes, G. N., . . . Campos, R. R. (2015). Aldosterone contributes to sympathoexcitation in renovascular hypertension. *American journal of hypertension*, 28(9), 1083-1090.
- Lindsey, M. L., Zouein, F. A., Tian, Y., Padmanabhan Iyer, R., & de Castro Brás, L. E. (2015). Osteopontin is proteolytically processed by matrix metalloproteinase 9. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 93(10), 879-886.
- Liu, G., Hosomi, N., Hitomi, H., Pelisch, N., Fu, H., Masugata, H., . . . Nishiyama, A. (2011). Angiotensin II induces human astrocyte senescence through reactive oxygen species production. *Hypertension Research*, 34(4), 479.
- Liu, Y., Qi, H., Mingyao, E., Shi, P., Zhang, Q., Li, S., . . . Ba, L. (2018). Transient receptor potential vanilloid-3 (TRPV3) activation plays a central role in cardiac fibrosis induced by pressure overload in rats via TGF- β 1 pathway. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 391(2), 131-143.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Loke, S.-Y., Wong, P. T.-H., & Ong, W.-Y. (2017). Global gene expression changes in the prefrontal cortex of rabbits with hypercholesterolemia and/or hypertension. *Neurochemistry international*, *102*, 33-56.
- Lopatowska, P., Mlodawska, E., Tomaszuk-Kazberuk, A., Banach, M., & Malyszko, J. (2018). Adhering to the principles of clinical pharmacology-the correct fixed combinations of antihypertensive drugs. *Expert review of clinical pharmacology*, *11*(2), 165-170.
- Lovell, M. A., Ehmann, W. D., Butler, S. M., & Markesbery, W. R. (1995). Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurology*, *45*(8), 1594-1601.
- Magyar, J., Szentandrassy, N., Bányász, T., Fülöp, L., Varró, A., & Nánási, P. P. (2004). Effects of terpenoid phenol derivatives on calcium current in canine and human ventricular cardiomyocytes. *European journal of pharmacology*, *487*(1-3), 29-36.
- Malhotra, J. D., & Kaufman, R. J. (2007). Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: a vicious cycle or a double-edged sword? *Antioxidants & redox signaling*, *9*(12), 2277-2294.
- Mann, S. J. (2017). Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient. *Journal of the American Society of Hypertension*, *11*(1), 54-65.
- Marchese, A., Arciola, C. R., Coppo, E., Barbieri, R., Barreca, D., Chebaibi, S., . . . Daglia, M. (2018). The natural plant compound carvacrol as an antimicrobial and anti-biofilm agent: mechanisms, synergies and bio-inspired anti-infective materials. *Biofouling*, 1-27.
- Markesbery, W. R. (1997). Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radical Biology and Medicine*, *23*(1), 134-147.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Martin, M. U., & Wesche, H. (2002). Summary and comparison of the signaling mechanisms of the Toll/interleukin-1 receptor family. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1592(3), 265-280.
- Martinez-Maldonado, M. (1991). Pathophysiology of renovascular hypertension. *Hypertension*, 17(5), 707-719.
- Matavelli, L. C., Huang, J., & Siragy, H. M. (2011). Angiotensin AT2 receptor stimulation inhibits early renal inflammation in renovascular hypertension. *Hypertension*, 57(2), 308-313.
- Maxwell, S. R. (1995). Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs*, 49(3), 345-361.
- McCusker, R. H., & Kelley, K. W. (2013). Immune–neural connections: how the immune system’s response to infectious agents influences behavior. *Journal of Experimental Biology*, 216(1), 84-98.
- Mcgeer, P., Mcgeer, E., Rogers, J., & Sibley, J. (1990). Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. *The Lancet*, 335(8696), 1037.
- Mechan, A. O., Fowler, A., Seifert, N., Rieger, H., Wöhrle, T., Etheve, S., . . . Kilpert, C. (2011). Monoamine reuptake inhibition and mood-enhancing potential of a specified oregano extract. *British journal of nutrition*, 105(8), 1150-1163.
- Melo, F. H. C., Moura, B. A., de Sousa, D. P., de Vasconcelos, S. M. M., Macedo, D. S., de França Fonteles, M. M., . . . de Sousa, F. C. F. (2011). Antidepressant-like effect of carvacrol (5-Isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement of dopaminergic system. *Fundamental & clinical pharmacology*, 25(3), 362-367.
- Melo, F. H. C., Venâncio, E. T., De Sousa, D. P., Fonteles, M. M. D. F., De Vasconcelos, S. M. M., Viana, G. S. B., & De Sousa, F. C. F. (2010). Anxiolytic-like effect of Carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement with GABAergic transmission. *Fundamental & clinical pharmacology*, 24(4), 437-443.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Mendonca, L. d. S., Fernandes-Santos, C., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2007). Cardiac and aortic structural alterations due to surgically-induced menopause associated with renovascular hypertension in rats. *International journal of experimental pathology*, 88(4), 301-309.
- Michiels, J., Missotten, J., Dierick, N., Fremaut, D., Maene, P., & De Smet, S. (2008). In vitro degradation and in vivo passage kinetics of carvacrol, thymol, eugenol and trans-cinnamaldehyde along the gastrointestinal tract of piglets. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 88(13), 2371-2381.
- Min, L.-J., Mogi, M., Iwanami, J., Sakata, A., Jing, F., Tsukuda, K., . . . Horiuchi, M. (2011). Angiotensin II and aldosterone-induced neuronal damage in neurons through an astrocyte-dependent mechanism. *Hypertension Research*, 34(6), 773.
- Miners, J. S., Palmer, J. C., Tayler, H., Palmer, L. E., Ashby, E., Kehoe, P. G., & Love, S. (2014). A β degradation or cerebral perfusion? Divergent effects of multifunctional enzymes. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 238.
- Miners, J. S., Van Helmond, Z., Chalmers, K., Wilcock, G., Love, S., & Kehoe, P. G. (2006). Decreased expression and activity of neprilysin in Alzheimer disease are associated with cerebral amyloid angiopathy. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 65(10), 1012-1021.
- Miranda, A. S., Cordeiro, T. M., Soares, T. M. d. S. L., Ferreira, R. N., & e Silva, A. C. S. (2017). Kidney–brain axis inflammatory cross-talk: from bench to bedside. *Clinical Science*, 131(11), 1093-1105.
- Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & redox signaling*, 20(7), 1126-1167.
- Mogi, M., Iwanami, J., & Horiuchi, M. (2012). Roles of Brain Angiotensin II in Cognitive Function and Dementia. *Int J Hypertens*, 2012, 169649. doi:10.1155/2012/169649

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Mogi, M., Iwanami, J., & Horiuchi, M. (2012). Roles of brain angiotensin II in cognitive function and dementia. *International Journal of Hypertension*, 2012.
- Mogi, M., Li, J.-M., Iwanami, J., Min, L.-J., Tsukuda, K., Iwai, M., & Horiuchi, M. (2006). Angiotensin II type-2 receptor stimulation prevents neural damage by transcriptional activation of methyl methanesulfonate sensitive 2. *Hypertension*, 48(1), 141-148.
- Mogi, M., Li, J.-M., Tsukuda, K., Iwanami, J., Min, L.-J., Sakata, A., . . . Horiuchi, M. (2008). Telmisartan prevented cognitive decline partly due to PPAR- γ activation. *Biochemical and biophysical research communications*, 375(3), 446-449.
- Mondelli, V., Cattaneo, A., Murri, M. B., Di Forti, M., Handley, R., Hepgul, N., . . . Aitchison, K. J. (2011). Stress and inflammation reduce BDNF expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(12), 1677.
- Moore, K. W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R. L., & O'Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual review of immunology*, 19(1), 683-765.
- Mountjoy, C., Rossor, M., Iversen, L., & Roth, M. (1984). Correlation of cortical cholinergic and GABA deficits with quantitative neuropathological findings in senile dementia. *Brain*, 107(2), 507-518.
- Nabavi, S. F., Di Lorenzo, A., Izadi, M., Sobarzo-Sánchez, E., Daglia, M., & Nabavi, S. M. (2015). Antibacterial effects of cinnamon: From farm to food, cosmetic and pharmaceutical industries. *Nutrients*, 7(9), 7729-7748.
- Nabavi, S. M., Marchese, A., Izadi, M., Curti, V., Daglia, M., & Nabavi, S. F. (2015). Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: From farm to pharmacy. *Food chemistry*, 173, 339-347.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Nalivaeva, N., Belyaev, N., Zhuravin, I., & Turner, A. (2012). The Alzheimer's amyloid-degrading peptidase, neprilysin: can we control it? *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012.
- Nelson, L., Gard, P., & Tabet, N. (2014). Hypertension and inflammation in Alzheimer's disease: close partners in disease development and progression! *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(2), 331-343.
- Newhouse, P. A., & Kelton, M. (2000). Nicotinic systems in central nervous systems disease: degenerative disorders and beyond. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 74(2-3), 91-101.
- Nóbrega, R. d. O., Teixeira, A. P. d. C., Oliveira, W. A. d., Lima, E. d. O., & Lima, I. O. (2016). Investigation of the antifungal activity of carvacrol against strains of *Cryptococcus neoformans*. *Pharmaceutical biology*, 54(11), 2591-2596.
- Nostro, A., Blanco, A. R., Cannatelli, M. A., Enea, V., Flamini, G., Morelli, I., . . . Alonzo, V. (2004). Susceptibility of methicillin-resistant staphylococci to oregano essential oil, carvacrol and thymol. *FEMS Microbiology Letters*, 230(2), 191-195.
- Nostro, A., Cellini, L., Zimbalatti, V., Blanco, A. R., Marino, A., Pizzimenti, F., . . . Bisignano, G. (2012). Enhanced activity of carvacrol against biofilm of *S taphylococcus aureus* and *S taphylococcus epidermidis* in an acidic environment. *Apmis*, 120(12), 967-973.
- Oh, D. H., Rigas, D., Cho, A., & Chan, J. Y. (2012). Deficiency in the nuclear-related factor erythroid 2 transcription factor (Nrf1) leads to genetic instability. *The FEBS journal*, 279(22), 4121-4130.
- Olmos, G., & Lladó, J. (2014). Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators of inflammation*, 2014.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Onodera, T., Okazaki, F., Miyazaki, H., Minami, S., Ito, T., Seki, S., . . . Mochizuki, S. (2002). Perindopril reverses myocyte remodeling in the hypertensive heart. *Hypertension Research*, 25(1), 85-90.
- Ordieres, M. (2014). Brain Na (+), K (+)-ATPase Activity In Aging and Disease. *International journal of biomedical science: IJBS*, 10(2), 85-102.
- Oz, M., Lozon, Y., Sultan, A., Yang, K.-H. S., & Galadari, S. (2015). Effects of monoterpenes on ion channels of excitable cells. *Pharmacology & therapeutics*, 152, 83-97.
- Özdemir Kumral, Z. N., Kolgazi, M., Üstünova, S., Kasımay Çakır, Ö., Çevik, Ö. D., Şener, G., & Yeğen, B. Ç. (2016). Estrogen receptor agonists alleviate cardiac and renal oxidative injury in rats with renovascular hypertension. *Clinical and experimental hypertension*, 38(6), 500-509.
- Özkan, A., & Erdoğan, A. (2011). A comparative evaluation of antioxidant and anticancer activity of essential oil from *Origanum onites* (Lamiaceae) and its two major phenolic components. *Turkish Journal of Biology*, 35(6), 735-742.
- Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*, 9(7), 689-701.
- Parijs, J., Joossens, J. V., Van der Linden, L., Verstreken, G., & Amery, A. K. (1973). Moderate sodium restriction and diuretics in the treatment of hypertension. *American heart journal*, 85(1), 22-34.
- Parnas, M., Peters, M., Dadon, D., Lev, S., Vertkin, I., Slutsky, I., & Minke, B. (2009). Carvacrol is a novel inhibitor of *Drosophila* TRPL and mammalian TRPM7 channels. *Cell calcium*, 45(3), 300-309.
- Peixoto-Neves, D., Silva-Alves, K., Gomes, M., Lima, F., Lahlou, S., Magalhães, P., . . . Leal-Cardoso, J. (2010). Vasorelaxant effects of the monoterpene phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. *Fundamental & clinical pharmacology*, 24(3), 341-350.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Perry, E. K. (1986). The cholinergic hypothesis—ten years on. *British Medical Bulletin*, 42(1), 63-69.
- Perry, E. K., Perry, R. H., Tomlinson, B. E., Blessed, G., & Gibson, P. H. (1980). Coenzyme A-acetylating enzymes in Alzheimer's disease: possible cholinergic 'compartment' of pyruvate dehydrogenase. *Neuroscience letters*, 18(1), 105-110.
- Perry, E. K., Tomlinson, B. E., Blessed, G., Bergmann, K., Gibson, P. H., & Perry, R. H. (1978). Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J*, 2(6150), 1457-1459.
- Peters, M., Trembovler, V., Alexandrovich, A., Parnas, M., Birnbaumer, L., Minke, B., & Shohami, E. (2012). Carvacrol together with TRPC1 elimination improve functional recovery after traumatic brain injury in mice. *Journal of neurotrauma*, 29(18), 2831-2834.
- Pioli, M. R., & de Faria, A. P. (2019). Pro-inflammatory Cytokines and Resistant Hypertension: Potential for Novel Treatments? *Current Hypertension Reports*, 21(12), 95.
- Pires, L. F., Costa, L. M., de Almeida, A. A. C., Silva, O. A., Cerqueira, G. S., de Sousa, D. P., . . . de Freitas, R. M. (2015). Neuropharmacological effects of carvacryl acetate on δ -aminolevulinic dehydratase, Na⁺, K⁺-ATPase activities and amino acids levels in mice hippocampus after seizures. *Chemico-biological interactions*, 226, 49-57.
- Pires, P. W., Dams Ramos, C. M., Matin, N., & Dorrance, A. M. (2013). The effects of hypertension on the cerebral circulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 304(12), H1598-H1614.
- Polónia, J. (2017). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and ambulatory blood pressure: Exploring the link between inflammation and hypertension. *Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de*

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Cardiologia= Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology, 36(2), 107.

- Qiu, C., Winblad, B., Viitanen, M., & Fratiglioni, L. (2003). Pulse pressure and risk of Alzheimer disease in persons aged 75 years and older: a community-based, longitudinal study. *Stroke, 34(3), 594-599.*
- Quan, N., Whiteside, M., & Herkenham, M. (1998). Time course and localization patterns of interleukin-1 β messenger RNA expression in brain and pituitary after peripheral administration of lipopolysaccharide. *Neuroscience, 83(1), 281-293.*
- Rad, A. K., & Mohebbati, R. (2018). Zataria multiflora extract and carvacrol affect cardiotoxicity induced by Adriamycin in rat. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology, 30(1), 73-79.*
- Raj, P., Aloud, B. M., Louis, X. L., Yu, L., Zieroth, S., & Netticadan, T. (2016). Resveratrol is equipotent to perindopril in attenuating post-infarct cardiac remodeling and contractile dysfunction in rats. *The Journal of nutritional biochemistry, 28, 155-163.*
- Rajagopal, L., W Massey, B., Huang, M., Oyamada, Y., & Y Meltzer, H. (2014). The novel object recognition test in rodents in relation to cognitive impairment in schizophrenia. *Current pharmaceutical design, 20(31), 5104-5114.*
- Rappoport, Z. (2004). *The chemistry of phenols*: John Wiley & Sons.
- Raz, N., Rodrigue, K. M., & Haacke, E. M. (2007). Brain aging and its modifiers. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1097(1), 84-93.*
- Raz, N., Yang, Y. Q., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Lindenberger, U., & Ghisletta, P. (2012). White matter deterioration in 15 months: latent growth curve models in healthy adults. *Neurobiology of aging, 33(2), 429. e421-429. e425.*

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Reckelhoff, J. F., & Fortepiani, L. A. (2004). Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension*, *43*(5), 918-923.
- Reinecke, K., Lucius, R., Reinecke, A., Rickert, U., Herdegen, T., & Unger, T. (2003). Angiotensin II accelerates functional recovery in the rat sciatic nerve in vivo: role of the AT2 receptor and the transcription factor NF- κ B. *The FASEB Journal*, *17*(14), 2094-2096.
- Richardson, C., Nilforooshan, R., R Gard, P., Weaving, G., & Tabet, N. (2014). Impaired renal function and biomarkers of vascular disease in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, *11*(3), 253-258.
- Rivas, L., McDonnell, M. J., Burgess, C. M., O'Brien, M., Navarro-Villa, A., Fanning, S., & Duffy, G. (2010). Inhibition of verocytotoxigenic Escherichia coli in model broth and rumen systems by carvacrol and thymol. *International journal of food microbiology*, *139*(1-2), 70-78.
- Rygiel, K. (2016). Can angiotensin-converting enzyme inhibitors impact cognitive decline in early stages of Alzheimer's disease? An overview of research evidence in the elderly patient population. *Journal of postgraduate medicine*, *62*(4), 242.
- Saavedra, J. M. (2012). Angiotensin II AT1 receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clinical science*, *123*(10), 567-590.
- Saavedra, J. M. (2016). Evidence to consider angiotensin II receptor blockers for the treatment of early Alzheimer's disease. *Cellular and molecular neurobiology*, *36*(2), 259-279.
- Safian, R. D., & Textor, S. C. (2001). Renal-artery stenosis. *New England Journal of Medicine*, *344*(6), 431-442.
- Salomon, A. R., Marcinowski, K. J., Friedland, R. P., & Zagorski, M. G. (1996). Nicotine inhibits amyloid formation by the β -peptide. *Biochemistry*, *35*(42), 13568-13578.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Samadian, F., Dalili, N., & Jamalian, A. (2017). New Insights Into Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Renovascular Hypertension. *Iranian journal of kidney diseases, 11*(2), 79.
- Samarghandian, S., Farkhondeh, T., Samini, F., & Borji, A. (2016). Protective effects of carvacrol against oxidative stress induced by chronic stress in rat's brain, liver, and kidney. *Biochemistry research international, 2016*.
- Sánchez, C., Aznar, R., & Sánchez, G. (2015). The effect of carvacrol on enteric viruses. *International journal of food microbiology, 192*, 72-76.
- Savaskan, E., Hock, C., Olivieri, G., Bruttel, S., Rosenberg, C., Hulette, C., & Müller-Spahn, F. (2001). Cortical alterations of angiotensin converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in Alzheimer's dementia. *Neurobiology of aging, 22*(4), 541-546.
- Savelev, S. U., Okello, E. J., & Perry, E. K. (2004). Butyryl-and acetyl-cholinesterase inhibitory activities in essential oils of Salvia species and their constituents. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 18*(4), 315-324.
- Schiltz, J. C., & Sawchenko, P. E. (2002). Distinct brain vascular cell types manifest inducible cyclooxygenase expression as a function of the strength and nature of immune insults. *Journal of Neuroscience, 22*(13), 5606-5618.
- Schindler, R., Dinarello, C. A., & Koch, K.-M. (1995). Angiotensin-converting-enzyme inhibitors suppress synthesis of tumour necrosis factor and interleukin 1 by human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine, 7*(6), 526-533.
- Schmidt, B. L., Hamamoto, D. T., Simone, D. A., & Wilcox, G. L. (2010). Mechanism of cancer pain. *Molecular interventions, 10*(3), 164.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Schoenfeld, R., Schiffelholz, T., Beyer, C., Leplow, B., & Foreman, N. (2017). Variants of the Morris water maze task to comparatively assess human and rodent place navigation. *Neurobiology of learning and memory*, 139, 117-127.
- Schroder, V., & Vollmer, H. (1932). The excretion of thymol, carvacrol, eugenol and guaiacoland the distribution of these substances in the organism. *Arch. Exp. Pathol. Pharmak*, 168, 331-353.
- Segawa, Y., Hashimoto, H., Maruyama, S., Shintani, M., Ohno, H., Nakai, Y., . . . Kurihara, N. (2019). Dietary capsaicin-mediated attenuation of hypertension in a rat model of renovascular hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 1-8.
- Selkoe, D. J. (2008). Soluble Oligomers of the Amyloid β -Protein: Impair Synaptic Plasticity and Behavior. In *Synaptic Plasticity and the Mechanism of Alzheimer's Disease* (pp. 89-102): Springer.
- Sharifi-Rad, M., Varoni, E. M., Iriti, M., Martorell, M., Setzer, W. N., del Mar Contreras, M., . . . Tajbakhsh, M. (2018). Carvacrol and human health: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*.
- Shaw, S., Bencherif, M., & Marrero, M. B. (2003). Angiotensin II blocks nicotine-mediated neuroprotection against β -amyloid (1-42) via activation of the tyrosine phosphatase SHP-1. *Journal of Neuroscience*, 23(35), 11224-11228.
- Shi, J., Zhang, S., Tang, M., Ma, C., Zhao, J., Li, T., . . . Han, H. (2005). Mutation screening and association study of the neprilysin gene in sporadic Alzheimer's disease in Chinese persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(3), 301-306.
- Shih, Y.-H., Tsai, S.-F., Huang, S.-H., Chiang, Y.-T., Hughes, M. W., Wu, S.-Y., . . . Kuo, Y.-M. (2016). Hypertension impairs hippocampus-related adult neurogenesis, CA1 neuron dendritic arborization and long-term memory. *Neuroscience*, 322, 346-357.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Shimizu, H., Saito, S., Higashiyama, Y., Nishijima, F., & Niwa, T. (2013). CREB, NF- κ B, and NADPH oxidase coordinately upregulate indoxyl sulfate-induced angiotensinogen expression in proximal tubular cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 304(7), C685-C692.
- Shughrue, P., Scrimo, P., & Merchenthaler, I. (2000). Estrogen binding and estrogen receptor characterization (ER α and ER β) in the cholinergic neurons of the rat basal forebrain. *Neuroscience*, 96(1), 41-49.
- Silva, F. V., Guimarães, A. G., Silva, E. R., Sousa-Neto, B. P., Machado, F. D., Quintans-Júnior, L. J., . . . Oliveira, R. C. (2012). Anti-inflammatory and anti-ulcer activities of carvacrol, a monoterpene present in the essential oil of oregano. *Journal of medicinal food*, 15(11), 984-991.
- Silva, M., Azevedo, M. A., Figueiredo, V. P., Moura Junior, M. R. d., Coelho Júnior, D., Martinelli, P. M., . . . Talvani, A. (2018). Renovascular hypertension increases serum TNF and CX3CL1 in experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(5).
- Singh, P., Gupta, S., & Sharma, B. (2016). Antagonism of endothelin (ETA and ETB) receptors during renovascular hypertension-induced vascular dementia improves cognition. *Current neurovascular research*, 13(3), 219-229.
- Singh, P., & Sharma, B. (2016). Selective serotonin-norepinephrine re-uptake inhibition limits renovascular-hypertension induced cognitive impairment, endothelial dysfunction, and oxidative stress injury. *Current neurovascular research*, 13(2), 135-146.
- Sink, K. M., Leng, X., Williamson, J., Kritchevsky, S. B., Yaffe, K., Kuller, L., . . . Psaty, B. (2009). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Archives of internal medicine*, 169(13), 1195-1202.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Sivaranjani, A., Sivagami, G., & Nalini, N. (2016). Chemopreventive effect of carvacrol on 1, 2-dimethylhydrazine induced experimental colon carcinogenesis. *Journal of cancer research and therapeutics*, 12(2), 755.
- Skrbic, R., & Igetic, R. (2009). Seven decades of angiotensin (1939–2009). *Peptides*, 30(10), 1945-1950.
- Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Greiner, P. A., & Marksberry, W. R. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *Jama*, 277(10), 813-817.
- Snyder, H. M., Corriveau, R. A., Craft, S., Faber, J. E., Greenberg, S. M., Knopman, D., . . . Schaffer, C. B. (2015). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6), 710-717.
- Sohn, Y. I., Lee, N. J., Chung, A., Saavedra, J. M., Turner, R. S., Pak, D. T., & Hoe, H.-S. (2013). Antihypertensive drug Valsartan promotes dendritic spine density by altering AMPA receptor trafficking. *Biochemical and biophysical research communications*, 439(4), 464-470.
- Solórzano-Santos, F., & Miranda-Navales, M. G. (2012). Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents. *Current opinion in biotechnology*, 23(2), 136-141.
- Srinivasan, J., Jayadev, S., Kumaran, D., Ahamed, K., Suresh, B., & Ramanathan, M. (2005). Effect of losartan and enalapril on cognitive deficit caused by Goldblatt induced hypertension.
- Stammati, A., Bonsi, P., Zucco, F., Moezelaar, R., Alakomi, H.-L., & Von Wright, A. (1999). Toxicity of selected plant volatiles in microbial and mammalian short-term assays. *Food and chemical toxicology*, 37(8), 813-823.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Suntres, Z. E., Coccimiglio, J., & Alipour, M. (2015). The bioactivity and toxicological actions of carvacrol. *Critical reviews in food science and nutrition*, 55(3), 304-318.
- Sze, K., Sim, T., Wong, E., Cheng, S., & Woo, J. (1998). Effect of nimodipine on memory after cerebral infarction. *Acta neurologica scandinavica*, 97(6), 386-392.
- Tadic, M., Cuspidi, C., & Hering, D. (2016). Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC cardiovascular disorders*, 16(1), 208.
- Taimidou, M., & Boskou, D. (1994). Antioxidant activity of essential oils from the plants of the Lamiaceae family. *Developments in food science*.
- Testai, L., Chericoni, S., Martelli, A., Flamini, G., Breschi, M. C., & Calderone, V. (2016). Voltage-operated potassium (Kv) channels contribute to endothelium-dependent vasorelaxation of carvacrol on rat aorta. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(9), 1177-1183.
- Thomas, T., Thomas, G., McLendon, C., Sutton, T., & Mullan, M. (1996). β -Amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature*, 380(6570), 168.
- Torika, N., Asraf, K., Roasso, E., Danon, A., & Fleisher-Berkovich, S. (2016). Angiotensin converting enzyme inhibitors ameliorate brain inflammation associated with microglial activation: possible implications for Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 11(4), 774-785.
- Tota, S., Kamat, P. K., Awasthi, H., Singh, N., Raghubir, R., Nath, C., & Hanif, K. (2009). Candesartan improves memory decline in mice: involvement of AT1 receptors in memory deficit induced by intracerebral streptozotocin. *Behavioural brain research*, 199(2), 235-240.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Tota, S., Kamat, P. K., Saxena, G., Hanif, K., Najmi, A. K., & Nath, C. (2012). Central angiotensin converting enzyme facilitates memory impairment in intracerebroventricular streptozotocin treated rats. *Behavioural brain research*, 226(1), 317-330.
- Tracey, K., Vlassara, H., & Cerami, A. (1989). Peptide regulatory factors: cachectin/tumour necrosis factor. *The Lancet*, 333(8647), 1122-1126.
- Tran, M. H., Yamada, K., & Nabeshima, T. (2002). Amyloid β -peptide induces cholinergic dysfunction and cognitive deficits: a minireview. *Peptides*, 23(7), 1271-1283.
- Tsai, B. C.-K., Hsieh, D. J.-Y., Lin, W.-T., Tamilselvi, S., Day, C. H., Ho, T.-J., . . . Huang, C.-Y. (2020). Functional potato bioactive peptide intensifies Nrf2-dependent antioxidant defense against renal damage in hypertensive rats. *Food Research International*, 129, 108862.
- Tsai, C.-F., Anderson, N., Thomas, B., & Sudlow, C. L. (2015). Risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Chinese vs. Caucasians: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*, 10(4), 485-493.
- Tsukuda, K., Mogi, M., Iwanami, J., Min, L.-J., Sakata, A., Jing, F., . . . Horiuchi, M. (2009). Cognitive deficit in Amyloid- β -injected mice was improved by pretreatment with a low dose of telmisartan partly because of peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation. *Hypertension*, 54(4), 782-787.
- Tuzcu, M., & Baydas, G. (2006). Effect of melatonin and vitamin E on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *European journal of pharmacology*, 537(1-3), 106-110.
- Ueno, M., Chiba, Y., Matsumoto, K., Murakami, R., Fujihara, R., Kawauchi, M., . . . Nakagawa, T. (2016). Blood-brain barrier damage in vascular dementia. *Neuropathology*, 36(2), 115-124.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Ultee, A., Kets, E., & Smid, E. (1999). Mechanisms of action of carvacrol on the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *Applied and environmental microbiology*, 65(10), 4606-4610.
- Umegaki, H. (2009). Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration? *Age and ageing*, 39(1), 8-10.
- Van Nostrand, W., Davis-Salinas, J., & Saporito-Irwin, S. (1996). Amyloid β -Protein Induces the Cerebrovascular Cellular Pathology of Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 777(1), 297-302.
- Vega, J. A., García-Suárez, O., & Germana, A. (2004). Vertebrate thymus and the neurotrophin system. *International review of cytology*, 237, 155-204.
- Verity, M. A. (1993). Mechanisms of phospholipase A2 activation and neuronal injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 679(1), 110-120.
- Vitkovic, L., Konsman, J., Bockaert, J., Dantzer, R., Homburger, V., & Jacque, C. (2001). Cytokine signals propagate through the brain. *Molecular Psychiatry*, 6(2), 249.
- Waldstein, S. R., Rice, S. C., Thayer, J. F., Najjar, S. S., Scuteri, A., & Zonderman, A. B. (2008). Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*, 51(1), 99-104.
- Wang, J., Pang, T., Hafko, R., Benicky, J., Sanchez-Lemus, E., & Saavedra, J. M. (2014). Telmisartan ameliorates glutamate-induced neurotoxicity: roles of AT1 receptor blockade and PPAR γ activation. *Neuropharmacology*, 79, 249-261.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Wang, J., Zhang, H.-Y., & Tang, X.-c. (2009). Cholinergic deficiency involved in vascular dementia: possible mechanism and strategy of treatment. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30(7), 879.
- Wang, P., Luo, Q., Qiao, H., Ding, H., Cao, Y., Yu, J., . . . Qu, L. (2017). The neuroprotective effects of carvacrol on ethanol-induced hippocampal neurons impairment via the antioxidative and antiapoptotic pathways. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.
- Watanabe, K., Watanabe, T., & Nakayama, M. (2014). Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology*, 44, 184-193.
- Watkins, L., Wiertelak, E. P., Goehler, L., Mooney-Heiberger, K., Martinez, J., Furness, L., . . . Maier, S. (1994). Neurocircuitry of illness-induced hyperalgesia. *Brain research*, 639(2), 283-299.
- Watkins, P. B., Zimmerman, H. J., Knapp, M. J., Gracon, S. I., & Lewis, K. W. (1994). Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *Jama*, 271(13), 992-998.
- Wayner, M. J., Armstrong, D. L., Polan-Curtain, J. L., & Denny, J. B. (1993). Role of angiotensin II and AT1 receptors in hippocampal LTP. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 45(2), 455-464.
- Wei, H.-K., Xue, H.-X., Zhou, Z., & Peng, J. (2017). A carvacrol–thymol blend decreased intestinal oxidative stress and influenced selected microbes without changing the messenger RNA levels of tight junction proteins in jejunal mucosa of weaning piglets. *animal*, 11(2), 193-201.
- Wei, Y., Whaley-Connell, A. T., Chen, K., Habibi, J., Uptergrove, G. M.-E., Clark, S. E., . . . Sowers, J. R. (2007). NADPH oxidase contributes to vascular inflammation, insulin resistance, and remodeling in the transgenic (mRen2) rat. *Hypertension*, 50(2), 384-391.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Whitehouse, P. J., & Kalara, R. N. (1995). Nicotinic receptors and neurodegenerative dementing diseases: basic research and clinical implications. *Alzheimer disease and associated disorders*.
- Whitehouse, P. J., Price, D. L., Clark, A. W., Coyle, J. T., & DeLong, M. R. (1981). Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *10*(2), 122-126.
- Wright, J. W., & Harding, J. W. (2011). Brain renin-angiotensin—a new look at an old system. *Progress in neurobiology*, *95*(1), 49-67.
- Wu, Z., Guo, H., Chow, N., Sallstrom, J., Bell, R. D., Deane, R., . . . Sagare, A. (2005). Role of the MEOX2 homeobox gene in neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nature medicine*, *11*(9), 959.
- Xu, H., Delling, M., Jun, J. C., & Clapham, D. E. (2006). Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. *Nature neuroscience*, *9*(5), 628.
- Xue, B., Zhang, Z., Johnson, R. F., & Johnson, A. K. (2012). Sensitization of slow pressor angiotensin II (Ang II)-initiated hypertension: induction of sensitization by prior Ang II treatment. *Hypertension*, HYPERTENSIONAHA.111.185116.
- Yadav, G. D., & Kamble, S. B. (2009). Synthesis of carvacrol by Friedel-Crafts alkylation of o-cresol with isopropanol using superacidic catalyst UDCaT-5. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, *84*(10), 1499-1508.
- Yagi, S., Akaike, M., Aihara, K.-i., Iwase, T., Yoshida, S., Sumitomo-Ueda, Y., . . . Sata, M. (2011). High plasma aldosterone concentration is a novel risk factor of cognitive impairment in patients with hypertension. *Hypertension Research*, *34*(1), 74.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Yagi, S., Akaike, M., Ise, T., Ueda, Y., Iwase, T., & Sata, M. (2013). Renin–angiotensin–aldosterone system has a pivotal role in cognitive impairment. *Hypertension Research*, 36(9), 753.
- Yamada, S., Ishima, T., Hayashi, M., Tomita, T., & Hayashi, E. (1984). Muscarinic cholinergic receptors and choline acetyltransferase activity in the hypothalamus of spontaneously hypertensive rats. *Life sciences*, 34(22), 2151-2158.
- Yamamoto, H., Kitawaki, J., Kikuchi, N., Okubo, T., Iwasa, K., Kawata, M., & Honjo, H. (2007). Effects of estrogens on cholinergic neurons in the rat **basal nucleus**. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 107(1-2), 70-79.
- Yamuna, J., Chandrasekharan, A., Rangasami, R., Ramalakshmi, S., & Joseph, S. (2017). Unenhanced renal magnetic resonance angiography in patients with chronic kidney disease & suspected renovascular hypertension: Can it affect patient management? *The Indian journal of medical research*, 146(Suppl 2), S22.
- Yanes, L. L., & Reckelhoff, J. F. (2011). Postmenopausal hypertension. *American journal of hypertension*, 24(7), 740-749.
- Yanishlieva, N. V., Marinova, E. M., Gordon, M. H., & Raneva, V. G. (1999). Antioxidant activity and mechanism of action of thymol and carvacrol in two lipid systems. *Food Chemistry*, 64(1), 59-66.
- Yin, Q.-h., Yan, F.-x., Zu, X.-Y., Wu, Y.-h., Wu, X.-p., Liao, M.-c., . . . Zhuang, Y.-z. (2012). Anti-proliferative and pro-apoptotic effect of carvacrol on human hepatocellular carcinoma cell line HepG-2. *Cytotechnology*, 64(1), 43-51.
- Yu, H., Zhang, Z.-L., Chen, J., Pei, A., Hua, F., Qian, X., . . . Xu, X. (2012). Carvacrol, a food-additive, provides neuroprotection on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *PLoS one*, 7(3), e33584.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)


- Yu, W., Liu, Q., & Zhu, S. (2013). Carvacrol protects against acute myocardial infarction of rats via anti-oxidative and anti-apoptotic pathways. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 36(4), 579-584.
- Yue, X., Lu, M., Lancaster, T., Cao, P., Honda, S.-I., Staufenbiel, M., . . . Li, R. (2005). Brain estrogen deficiency accelerates A β plaque formation in an Alzheimer's disease animal model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(52), 19198-19203.
- Zaman, M. A., Oparil, S., & Calhoun, D. A. (2002). Drugs targeting the renin–angiotensin–aldosterone system. *Nature reviews Drug discovery*, 1(8), 621.
- Zamani, M. R., & Allen, Y. S. (2001). Nicotine and its interaction with β -amyloid protein: a short review. *Biological psychiatry*, 49(3), 221-232.
- Zelová, H., & Hošek, J. (2013). TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflammation Research*, 62(7), 641-651.
- Zengin Kurt, B., Durdagi, S., Celebi, G., Ekhteiri Salmas, R., & Sonmez, F. (2020). Synthesis, anticholinesterase activity and molecular modeling studies of novel carvacrol-substituted amide derivatives. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 38(3), 841-859.
- Zeytinoğlu, M., Aydin, S., Oztürk, Y., & Baser, K. (1998). Inhibitory effects of carvacrol on DMBA induced pulmonary tumorigenesis in rats. *Acta. Pharma. Turcica*, 2, 93-98.
- Zhang, Q., Fan, K., Wang, P., Yu, J., Liu, R., Qi, H., . . . Cao, Y. (2016). Carvacrol induces the apoptosis of pulmonary artery smooth muscle cells under hypoxia. *European journal of pharmacology*, 770, 134-146.
- Zhang, Q., Qi, H., Cao, Y., Shi, P., Song, C., Ba, L., . . . Li, B. (2018). Activation of transient receptor potential vanilloid 3 channel (TRPV 3) aggravated pathological cardiac hypertrophy via calcineurin/NFAT c3 pathway in rats. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(12), 6055-6067.

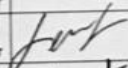
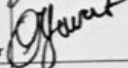
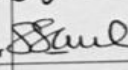
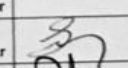
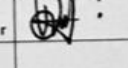
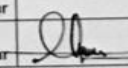
KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Zhang, X., Zheng, S., Dong, F., & Wang, Z. (2012). Nimodipine improves regional cerebral blood flow and suppresses inflammatory factors in the **hippocampus of rats with vascular dementia**. *Journal of International Medical Research*, *40*(3), 1036-1045.
- Zhang, Y.-l., Zhou, S.-x., Juan, L., Yuan, G.-y., & Wang, J.-f. (2008). Blockades of angiotensin and aldosterone reduce osteopontin expression and interstitial fibrosis infiltration in rats with myocardial infarction. *Chinese medical journal*, *121*(21), 2192-2196.
- Zhang, Y., Zhou, S., Wang, M., & Wang, J. (2006). Effects of perindopril on left ventricular remodeling and myocardial osteopontin expression in rats with myocardial infarction. *Nan fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University*, *26*(11), 1584-1588.
- Zlokovic, B. V. (2008). The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*, *57*(2), 178-201.
- Zotti, M., Colaianna, M., Morgese, M. G., Tucci, P., Schiavone, S., Avato, P., & Trabace, L. (2013). Carvacrol: from ancient flavoring to neuromodulatory agent. *Molecules*, *18*(6), 6161-6172.

EKLER DİZİNİ

EK-1 Etik Kurul Onay Yazısı


MARMARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
PROJE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	59.2017.mar	ÇALIŞMA: TEZ		
	PROJE ADI	Postmenopozal Hipertansif Sıçanlarda Karvakrolün Kardiyovasküler ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkilerinin İncelenmesi			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ ADI	Prof.Dr. Göksel ŞENER			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	DEHAMER			
	DESTEKLEYİCİ				
KARAR BİLGİLERİ	TARİH: 03.07.2017 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik ilkelere doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.				
ÜYELER					
Ünvanı/ Adı/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu/ Ek Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya Katılım	İmza
Prof.Dr. Göksel ŞENER	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı	Var Yok	Evet Hayır	Araştırmacı
Prof.Dr. Levent KABASAKAL	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Ayşen YARAT	Biyokimya	M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Serap ŞİRVANCI	Histoloji Embriyoloji ABD	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Rezzan GÜLHAN	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Vet.Hek. Dilek ÖZBEYLİ	Veteriner Hekim	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Bio. Arif GÜMÜŞ	Biyoloji	Sivil Toplum Kuruluşu Üyesi ve Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	
Cihanşah MURATOĞLU	Serbet Danışmanlık	Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Duygu BAYRAKTAR
Doğum tarihi ve yeri : Afyon, 01.01.1988
Uyruğu : T.C.
İletişim adresleri : duygu.vet@hotmail.com
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi- Tıp
Fakültesi- Fizyoloji AD. ESKİŞEHİR

Eğitim Durumu

: 2002-2006 Muzaffer Çil Anadolu Lisesi
2007-2012 Ankara Üniversitesi Veteriner
Fakültesi
2014 yılında başladığım Eskişehir
Üniversitesi - Tıp Fakültesi/ Fizyoloji AD.
doktora eğitimim halen devam ediyor.
İngilizce

Mesleki Deneyim

: 2013 yılından bu yana T.C. Tarım ve
Orman Bakanlığında Veteriner Hekim
olarak çalışmaktayım.

Yayımlar

:

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunularak özet metin olarak yayımlanan bildiriler

- Kaygısız B, Özatik Y, Özatik O, **Bayraktar D**, Teksoy Ö, Çengelli Ünel Ç, Erol K. The Contribution of Resveratrol to the Antiepileptic Effects of Diazepam and Gabapentin. Seoul 2016 World Congress, Future of Neuropsychopharmacology- Innovation Integrated with Neuroscience for Mental Health, Kore, Temmuz 2016.
- Bayraktar D, Ertaş B, Aydın Y, Şener G. Effect of carvedilol on serum cytokine levels in hypertensive-postmenopausal rats. International Multidisciplinary Symposium on Drug Research & Development (DRD 2019), İnönü University Congress & Culture Center, MALATYA, July 1-3, 2019, (P27).

Bilimsel Etkinlikler

Projeler : Postmenopozal Hipertansif Sıçanlarda Karvakrolün
Kardiyovasküler ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine

Etkilerinin İncelenmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Komisyonu tarafından desteklenen, ESOĞÜ BAP-2017-1774 no'lu proje.

Sözlü Konferans veya Seminerler :

- 1- 13. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Konya, Mayıs 2015.
- 2- 12th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, Nevşehir, Eylül 2015.
- 3- Türk Farmakoloji Derneği Prof. Dr. Alaeddin Akcasu XXVI. Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri, Ankara, Mart 2017.
- 4- 15. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Sakarya, Mayıs 2017.

Kurslar ve Eğitim Programlar :

- 1- Deney Hayvanları Kullanımı İle İlgili B Sınıfı Eğitim Programı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı, Eskişehir, Mart-Nisan 2015.
- 2- 1. Uluslararası Beyin Araştırmaları Okulu (Hücre Kültürü, Patch-Clamp, İmmunohistokimya, Kalsiyum Sinyali) , SDÜ Nörolojik Bilimler Merkezi, Isparta, Ağustos-Eylül 2015.

